



STZ Kwaliteitshandboek SOPs

Medisch-wetenschappelijk onderzoek

Versie januari 2026

Inleiding

Achtergrond

In dit handboek worden de procedures rondom onderzoek met mensen zoveel mogelijk gestandaardiseerd conform geldende wet- en regelgeving m.b.t. medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook de richtlijnen voor Good Clinical Practice (GCP) zijn waar nuttig geacht zoveel mogelijk verwerkt in de SOPs. Het voldoen aan de *complete* richtlijnen van ICH-GCP en ISO14555 is echter alleen verplicht voor respectievelijk geneesmiddelenonderzoek dat onder de Clinical Trial Regulation (CTR) en medisch hulpmiddelenonderzoek dat onder de Medical Device Regulation (MDR) en de In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) valt.

Het streven is dat het kwaliteitshandboek bijdraagt aan de professionele uitvoering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek binnen de STZ-ziekenhuizen.

Inhoud

Het kwaliteitshandboek bestaat uit zes verschillende hoofdstukken: *Vorbereitung centraal, Vorbereitung lokaal, Uitvoering, Afsluiting, Organisatie en Extra*.

De SOPs van de eerste 5 hoofdstukken zijn primair (vanuit de historie) geschreven voor WMO-plichtig onderzoek maar gelden ook voor onderzoek dat onder de CTR of MDR valt en ook - voor zover van toepassing - voor niet-WMO-plichtig onderzoek. Waar nodig is namelijk per SOP beschreven op welke punten wet- en regelgeving afwijkt voor deze types onderzoek. Daarnaast zijn in het hoofdstuk *Extra* drie aparte SOPs opgenomen waarin overzichtelijk staat beschreven welke additionele en/of afwijkende procedures specifiek gelden voor onderzoek met medische hulpmiddelen (SOP X1), niet-WMO-plichtig onderzoek (SOP X2) en onderzoek met geneesmiddelen (SOP X3).

Naast de SOPs kent het handboek ook een lijst van gebruikte definities en afkortingen en een overzicht getiteld 'Welke SOP is van toepassing' dat gebruikt kan worden om na te gaan welke SOP van toepassing is voor welk type onderzoek.

NB: In dit handboek wordt beschreven wát er geregeld moet worden bij opzet, uitvoer en afsluiting van onderzoek. Per ziekenhuis kan dit handboek desgewenst worden aangevuld met werkinstructies hóe e.e.a. geregeld is in het eigen ziekenhuis.

Toepassing

In principe is het aan de sponsor/verrichter om een systeem te implementeren om de kwaliteit van alle fasen van het onderzoeksproces te borgen. Uitgangspunt van (het bestuur van) de STZ is dat in elk geval voor WMO-plichtig (en dus ook voor MDR- en CTR-onderzoek) de STZ-SOPs gebruikt worden in de STZ-ziekenhuizen. SOPs van externe verrichters kunnen ook gebruikt worden indien gemotiveerd, beoordeeld en adequaat gevolgd. Voor niet-WMO-plichtig onderzoek is het gebruik van de STZ-SOPs, voor zover van toepassing, aan te raden.

De STZ-werkgroep SOPs biedt het Kwaliteitshandboek aan alle STZ-ziekenhuizen aan als hulpmiddel bij het implementeren en beheren van SOPs binnen de ziekenhuizen. De verantwoordelijkheid voor deze implementatie berust bij het bevoegd gezag van het betreffende ziekenhuis.

NB: Bij een aantal SOPs zijn ook *templates* als bijlagen opgenomen. Deze dienen als voorbeeld, maar het is niet verplicht om deze te gebruiken.

Tot slot

Het STZ-Kwaliteitshandboek SOPs Medisch-wetenschappelijk Onderzoek is een dynamisch product dat door de werkgroep SOPs zo goed als mogelijk up-to-date gehouden wordt. Daarbij is input vanuit het werkveld van de verschillende STZ-ziekenhuizen van groot belang. Tót 2026 zijn de aparte SOPs waar nodig geacht steeds aangepast. Het complete archief van alle SOPs is te vinden op de website van STZ onder de besloten werkgroep *Wetenschap*. Vanaf 2026 is er voor gekozen om alle SOPs in één handboek te publiceren. Dit handboek zal indien nodig jaarlijks worden geüpdatet. De actuele versie van het handboek is als pdf-document te vinden op de [STZ-website](#) en als word-document in genoemde besloten werkgroep. Mocht u vragen of opmerkingen hebben, dan kunt u contact opnemen met de STZ-werkgroep SOPs via info@stz.nl.

Inhoudsopgave

Inleiding	2
Welke SOP is van toepassing?	6
Wijzigingen t.o.v. versie december 2025.....	11
Afkortingen.....	12
Definities	14
STZ SOP VC1: Ontwikkelen onderzoeksprotocol	21
Bijlage 1: Template onderzoeksprotocol <i>niet-WMO</i> -plichtige studie.....	21
STZ SOP VC2: Ontwikkelen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier (centraal)	22
Bijlage 2: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig onderzoek	23
Bijlage 3: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig dossieronderzoek	23
STZ SOP VC3: Ontwikkeling Case Report Form (CFR)	24
STZ SOP VC6: Indiening onderzoeks dossier bij toetsende commissie (centraal)	26
STZ SOP VC7: Aanmelding trial register.....	31
STZ SOP VC8: Indiening amendement bij toetsende commissie (centraal)	33
STZ SOP VC9: WMO-deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal).....	37
STZ SOP VC10: Onderzoekscontract	39
STZ SOP VC11: Datamanagementplan	41
Bijlage 4: Template datamanagementplan.....	44
STZ SOP VC12: Monitorplan	45
Bijlage 5: Template STZ monitorplan	45
STZ SOP VC13: DSMB	46
STZ SOP VL1: Beoordeling raad van bestuur (lokaal).....	49
STZ SOP VL2: Aanpassen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier aan lokale situatie	52
STZ SOP VL3: Initiatievisite	54
Bijlage 6: Template STZ initiatievisiterapport.....	56
STZ SOP VL4: Studiedossiers (Trial Master File / Investigator Site File).....	57
Bijlage 7: Template inhoudsopgave TMF en ISF	58
STZ SOP VL5: Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)	59
STZ SOP VL6: Voorbereiding ondersteunende afdelingen	61
STZ SOP VL7: Voorbereiding apotheek	65
Bijlage 8: Template accountability lijst Onderzoeksproduct (per studie)	66
STZ SOP U1: Werving onderzoeksdeelnemers	67
Bijlage 9: Template (pre-)screeningslijst.....	69

STZ SOP U2: Informed consent procedure.....	70
STZ SOP U3: Inclusie onderzoeksdeelnemers.....	76
Bijlage 10: Template onderzoeksdeelnemers identificatie- en randomisatielijst (codelijst)	78
STZ SOP U5: Datamanagement	79
STZ SOP U6: Uitvoering apotheek.....	83
STZ SOP U8: Melding (Serious) Adverse Events	86
Bijlage 11: Template AE formulier	89
Bijlage 12: Template ziekte en medicatieformulier	89
Bijlage 13: Template SAE formulier	89
STZ SOP U9: Monitoring	90
Bijlage 14: Template monitorvisite log	93
Bijlage 15: Template protocoldeviatieformulier	93
Bijlage 16: Template note to file	93
Bijlage 17: Template monitorvisiterapport	93
STZ SOP U10: Auditing.....	94
STZ SOP U11: Voortgangsrapportage	98
STZ SOP A1: Afsluiting studie.....	101
STZ SOP A2: Archivering studie	105
STZ SOP A3: Data-analyse.....	109
STZ SOP A4: Publicatie	110
STZ SOP O1: Verantwoordelijkheden researchteam	113
Bijlage 18: Template delegation log.....	114
STZ SOP O2: Scholing researchteam	115
Bijlage 19: Template trainingslog	117
STZ SOP O3: Ontwikkelen,beheren en implementeren STZ Kwaliteitshandboek SOPs medisch-wetenschappelijk onderzoek.....	118
STZ SOP X1: Onderzoek met medische hulpmiddelen (MDR).....	122
Bijlage 20: Beoordelingstermijnen MDR.....	126
STZ SOP X2: Niet-WMO-plichtig onderzoek	127
STZ SOP X3: Onderzoek met geneesmiddelen (CTR)	130
Bijlage 21: Handleiding CTIS	133
BIJLAGEN.....	134
Bijlage 1: Template onderzoeksprotocol voor een niet-WMO-plichtige studie	135
Bijlage 2: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig onderzoek	153

Bijlage 3: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig dossieronderzoek	164
Bijlage 4: Template datamanagementplan.....	167
Bijlage 5: Template STZ monitorplan	171
Bijlage 6: Template STZ initiatievisiterapport.....	180
Bijlage 7: Template inhoudsopgave TMF en ISF	185
Bijlage 8: Template accountability lijst onderzoeksproduct (per studie)	203
Bijlage 9: Template (pre-)screeningslijst potentiële onderzoeksdeelnemers	204
Bijlage 10: Template onderzoeksdeelnemers identificatie- en randomisatielijst (codelijst)	205
Bijlage 11: Template AE formulier	206
Bijlage 12: Template ziekte en medicatie formulier	207
Bijlage 13: Template SAE formulier	208
Bijlage 14: Template monitorvisite log	210
Bijlage 15: Template protocoldeviatieformulier	211
Bijlage 16: Template note to file	213
Bijlage 17: Template monitorvisiterapport	214
Bijlage 18: Template delegation log	219
Bijlage 19: Template trainingslog	221
Bijlage 20: Beoordelingstermijnen MDR	222
Bijlage 21: Handleiding CTIS	223
Colofon	258

NB: De SOPs VC4, VC5, U4 en U7 zijn in de loop van de tijd opgegaan in andere SOPs of komen te vervallen.

Welke SOP is van toepassing?

		WMO (verplicht)			nWMO	
		CTR	MDR	Overig (met metingen/ vragenlijsten)	Observationeel met metingen/ vragenlijsten	Statusonderzoek
<i>Voorbereiding Centraal</i>						
<u>STZ SOP VC1</u>	<u>Ontwikkelen onderzoeksprotocol</u>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<u>STZ SOP VC2</u>	<u>Ontwikkelen deelnemersinformatie/ toestemmingsformulier (centraal)</u>	Ja	Ja	Ja	Ja	Studie afhankelijk
<u>STZ SOP VC3</u>	<u>Ontwikkelen Case Report Form (CRF)</u>	Ja	Ja	Ja	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk
<u>STZ SOP VC6</u>	<u>Indiening onderzoeksdoosier bij toetsende commissie (centraal)</u>	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
<u>STZ SOP VC7</u>	<u>Aanmelding trial register</u>	Ja	Ja	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk
<u>STZ SOP VC8</u>	<u>Indiening amendement bij toetsende commissie (centraal)</u>	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
<u>STZ SOP VC9</u>	<u>WMO deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal)</u>	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee

		WMO (verplicht)			nWMO	
		CTR	MDR	Overig (met metingen/ vragenlijsten)	Observationeel met metingen/ vragenlijsten	Statusonderzoek
STZ SOP VC10	Onderzoekscontract	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk
STZ SOP VC11	Datamanagementplan	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
STZ SOP VC12	Monitorplan	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
STZ SOP VC13	DSMB	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Nee	Nee
<i>Voorbereiding Lokaal</i>						
STZ SOP VL1	Beoordeling raad van bestuur (lokaal)	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
STZ SOP VL2	Aanpassen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier aan lokale situatie	Ja	Ja	Ja	Ja	Studie afhankelijk
STZ SOP VL3	Initiatievisite	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Nee
STZ SOP VL4	Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)	Ja	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk
STZ SOP VL5	Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk

		WMO (verplicht)			nWMO	
		CTR	MDR	Overig (met metingen/ vragenlijsten)	Observationeel met metingen/ vragenlijsten	Statusonderzoek
STZ SOP VL6	Voorbereiding ondersteunende afdelingen	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Studie afhankelijk	Nee
STZ SOP VL7	Voorbereiding apotheek	Ja	Nee	Studie afhankelijk	Nee	Nee
<i>Uitvoering</i>						
STZ SOP U1	Werving onderzoeksdeelnemers	Ja	Ja	Ja	Ja	ja
STZ SOP U2	Informed consent procedure	Ja	Ja	Ja	Ja	Studie afhankelijk
STZ SOP U3	Inclusie onderzoeksdeelnemers	Ja	Ja	Ja	Ja	Studie afhankelijk
STZ SOP U5	Datamanagement	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
STZ SOP U6	Uitvoering apotheek	Ja	Nee	Studie afhankelijk	Nee	Nee
STZ SOP U8	Melding (Serious) Adverse Events	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee
STZ SOP U9	Monitoring	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
STZ SOP U10	Auditing	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk

		WMO (verplicht)			nWMO	
		CTR	MDR	Overig (met metingen/ vragenlijsten)	Observationeel met metingen/ vragenlijsten	Statusonderzoek
STZ SOP U11	Voortgangsrapportage	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
<i>Afsluiting</i>						
STZ SOP A1	Afsluiting studie	Ja	Ja	Ja	Zh afhankelijk	Zh afhankelijk
STZ SOP A2	Archivering studie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
STZ SOP A3	Data-analyse	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
STZ SOP A4	Publicatie	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Organisatie</i>						
STZ SOP O1	Verantwoordelijkheden researchteam	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
STZ SOP O2	Scholing researchteam	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
STZ SOP O3	Ontwikkelen,beheren en implementeren STZ Kwaliteitshandboek SOPs medisch-wetenschappelijk onderzoek	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Extra</i>						
STZ SOP X1	Onderzoek met medische hulpmiddelen (MDR)	Nee	Ja	Nee	Studie afhankelijk	Nee

		WMO (verplicht)			nWMO	
		CTR	MDR	Overig (met metingen/ vragenlijsten)	Observationeel met metingen/ vragenlijsten	Statusonderzoek
STZ SOP X2	Niet-WMO-plichtig onderzoek	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja
STZ SOP X3	Onderzoek met geneesmiddelen (CTR)	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee

Wijzigingen t.o.v. versie december 2025

Alle SOPs zijn tekstueel herzien. Hieronder een overzicht van de SOPs waarin ook substantiële wijzigingen zijn doorgevoerd. In deze SOPs staat bovenin beschreven welke substantiële wijzigingen het betreft.

Update januari 2026 t.o.v. versie december 2025

- [STZ SOP VC1 Ontwikkelen onderzoeksprotocol](#)
- [STZ SOP VC2 Ontwikkelen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier \(centraal\)](#)
- [STZ SOP VC10: Onderzoekscontract](#)
- [STZ SOP VC11: Datamanagementplan](#)
- [STZ SOP VC12: Monitorplan](#)
- [STZ SOP VL3: Initiatievisite](#)
- [STZ SOP VL4: Studiedossiers \(Trial Master File / Investigator Site File\)](#)
- [STZ SOP U2: Informed consent procedure](#)
- [STZ SOP U3: Inclusie onderzoeksdeelnemers](#)
- [STZ SOP U9: Monitoring](#)
- [STZ SOP A1: Afsluiting studie](#)
- [STZ SOP A2: Archivering studie](#)
- [STZ SOP O1: Verantwoordelijkheden researchteam](#)
- [STZ SOP O2: Scholing researchteam](#)
- [STZ SOP O3: Ontwikkelen,beheren en implementeren STZ Kwaliteitshandboek SOPs medisch-wetenschappelijk onderzoek](#)
- [STZ SOP X1: Onderzoek met medische hulpmiddelen \(MDR\)](#)

Afkortingen

AE	Adverse Event
ABR	Algemeen Beoordeling en Registratie formulier
AIMDD	Active Implantable Medical Devices Directive
ALCOAC	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete
AR	Adverse Reaction
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BI	Bevoegde Instantie
BROK	Basiscursus Regelgeving & Organisatie voor Klinisch onderzoekers
CBG	College van Beoordeling Geneesmiddelen
CE	Conformité Européenne
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CEP	Clinical Evaluation Plan
CIP	Clinical Investigation Plan
CRF	Case Report Form
CTIS	Clinical Trials Information System (van de EMA)
CTR	Clinical Trial Regulation
CV	Curriculum Vitae
DCRF	Dutch Clinical Research Foundation
DD	Device Deficiency
DMP	Data Management Plan
DSMB	Data Safety Monitoring Board= IDMC, Independent Data-Monitoring Committee
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAIR	Findable, Accessable, Interoperable en Reusable
FU	Follow up
GCP	Good Clinical Practice
GDP	Good Documentation Practice
GMP	Good Manufactural Practice
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee = DSMB, Data Safety Monitoring Board
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IMDD	Investigational Medical Device Dossier
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier

IP	Intellectual Property
ISF	Investigator Site File
LB	Landelijke Bureau (van de CCMO)
MDD	Medical Devices Directive
MDR	Medical Device Regulation
MEB	Medicine Evaluation Board
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
NWMO	Niet WMO-plichtig
PI	Principal Investigator
PIF	Onderzoeksdeelnemersinformatie
PMCF	Post Marketing Clinical Follow-up
RCT	Randomised Clinical Trial
SADE	Serious Adverse Device Effect
SAE	Serious Adverse Event
SAR	Serious Adverse Reaction
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Summary of Product Characteristics (Officiële productinformatie IB-tekst)
STED	Summary TEchnical Documentation
STZ	Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TC	Toetsende Commissie
TMF	Trial Master File
TTP	Trusted Third Party
VGO	Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling
WBP	Wet Bescherming Persoonsgegevens
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

Definities

- **Aansprakelijkheidsverzekering:** een verzekering die financiële dekking biedt bij materiële schade (schade aan spullen) en letselschade (schade aan gezondheid van mensen) veroorzaakt door de verzekerde waarvoor de verzekerde aansprakelijk kan worden gesteld.
- **Adverse Event/ Ongewenst voorval:** 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.
- **Acknowledgements:** dit is het dankwoord in een artikel waarbij je bepaalde mensen of geldschietters/sponsors die bijgedragen hebben aan het artikel bedankt.
- **Affiliatie:** Verbondenheid met een moederorganisatie. Hiermee wordt aangegeven waar de persoon werkzaam is.
- **ALCOAC:** is een acroniem van Atttributable (Toerekenbaar): je moet kunnen zien wie de data heeft vastgelegd of gewijzigd; Legible (Leesbaar): data moet duidelijk leesbaar en begrijpelijk zijn, ook jaren later; Contemporaneous (Gelijktijdig): registratie moet gebeuren op het moment dat de activiteit plaatsvindt, niet achteraf; Original (Origineel): de originele bron van data moet behouden blijven, niet alleen kopieën; Accurate (Nauwkeurig): data moet correct zijn en overeenkomen met de werkelijkheid; Complete (Volledig): alle gegevens moeten aanwezig zijn, inclusief correcties en context. ALCOAC is een hoeksteenprincipe van goede documentatiepraktijken (GDP). Het is van toepassing op zowel papieren als elektronische documenten. ALCOAC wordt gebruikt om data-kwaliteit en -integriteit te beschrijven.
- **Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG):** de (Europese) privacywetgeving die per 25 mei 2018 van kracht is.
- **Audit:** een systematisch en onafhankelijk onderzoek van activiteiten en documenten in verband met een medisch-wetenschappelijk klinisch onderzoek om na te gaan of de activiteiten in verband met het geëvalueerde onderzoek werden uitgevoerd en de gegevens werden vastgelegd, geanalyseerd en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, Standard Operating Procedures (SOPs) van de sponsor, Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke eisen.
- **Auditor:** persoon met de juiste kwalificaties die een audit uitvoert.
- **Audit trail:** (digitale) documentatie die volledige reconstructie van het verloop van de gebeurtenissen vóór, tijdens en na uitvoer van het onderzoek mogelijk maakt.
- **Bevoegde Instantie (BI):** zie Competent Authority.
- **Brondocumentatie:** dit zijn documenten die individuele of collectieve evaluatie van de uitvoeringswijze van het onderzoeksprotocol mogelijk maken en mede de kwaliteit van de data verbeteren dan wel waarborgen. Dat zijn o.a. originele documenten, gegevens en registraties (bv. ziekenhuisdossiers, klinische en administratieve grafieken, laboratoriaantekeningen, memoranda, dagboeken of evaluatielijsten van onderzoeksdeelnemers, uitgifteregistratie van de apotheek, vastgelegde gegevens van geautomatiseerde instrumenten, kopieën of afschriften die gewaarmerkt zijn nadat is vastgesteld dat het exacte kopieën zijn, microfiches, negatieven, microfilm of magnetische media, röntgenfoto's, dossiers van onderzoeksdeelnemers, en gegevens die bewaard worden in de apotheek, in laboratoria en op medisch-technische afdelingen die bij het medisch-wetenschappelijk onderzoek betrokken zijn) waarvan geen eerdere geschreven of elektronisch vastgelegde gegevens bestaan. Brondocumenten blijven te allen tijde op de onderzoekssite aanwezig.
- **Case Report Form (CRF):** een gedrukt, optisch of elektronisch document dat ontworpen is om alle volgens het protocol vereiste informatie die per onderzoeksdeelnemer aan de sponsor moet worden gerapporteerd in vast te leggen.

- **CE-markering:** geeft aan dat het product voldoet aan de daarvoor geldende regels binnen de Europese Economische Ruimte (EER: de Europese Unie plus Liechtenstein, Noorwegen en IJsland).
- **Centrale Commissie Onderzoek (CCMO):** de CCMO is het overkoepelende orgaan van alle Medisch Ethische Toetsingscommissies in Nederland en de bevoegde instantie (competent authority) voor geneesmiddelenonderzoek. De CCMO waarborgt de bescherming van onderzoeksdeelnemers betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, middels toetsing aan de daarvoor vastgestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van de voortgang van de medische wetenschap. Tevens fungeren zij als centraal toetsende commissie in specifieke gevallen.
- **Competent authority:** bevoegde instantie. Persoon of organisatie die de wettelijke gedelegeerde autoriteit, capaciteit en/of macht heeft de aangewezen functie uit te voeren. In Nederland is de CCMO de nationale bevoegde instantie. In Europa is de EMEA de bevoegde instantie.
- **Coördinerend onderzoeker:** een onderzoeker die de verantwoordelijkheid draagt voor de coördinatie van de onderzoekers in verschillende centra die deelnemen aan een multicenter medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- **Corrective action and preventive action plan:** document dat wordt toegevoegd aan een audit rapport en waar de te ondernemen acties ter correctie van de data of procedures in beschreven staat.
- **Corresponding author:** de auteur aan wie de correspondentie van het artikel gericht moet worden.
- **CTR:** Clinical Trial Regulation. De CTR vervangt de richtlijn 2001/20/EC Goede Klinische Praktijken en heeft als doel het vereenvoudigen en versnellen van medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie, zodat meer patiënten eerder kunnen profiteren van de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen.
- **Data-analyse:** de uiteenrafeling van de gegevens over een bepaald onderwerp in categorieën, het benoemen van de categorieën met begrippen, en het aanbrengen en toetsen van relaties tussen de begrippen in het licht van de probleemstelling.
- **Data-entry:** het invoeren en verwerken van gegevens vanuit (hand) geschreven formulieren en andere documenten zodat het digitaal opgeslagen en gebruikt kan worden.
- **Data-validatie:** proces waarbij gecontroleerd wordt of de informatie in de database volledig, consistent en plausibel is.
- **Disclosure:** het vermelden door de auteur van welke potentiële belangenverstrengeling er is, lopend van sponsoring door derden tot aan financieel belang van de auteur zelf.
- **Dutch Clinical Research Foundation (DCRF):** De DCRF is een stichting die zich ten doel heeft gesteld om medisch-wetenschappelijk onderzoek maximaal te faciliteren zodat waardevolle kennis en wetenschap zo snel als mogelijk ten goede komt aan de patiënt.
- **Essential Documents/ Essentiële documenten:** documenten die het elk afzonderlijk en als geheel mogelijk maken de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren. Deze documenten dienen om aan te tonen dat de onderzoeker, de sponsor en de monitor werken in overeenstemming met de standaarden van Good Clinical Practice en met alle relevante wettelijke vereisten. Denk hierbij aan het getekende protocol, goedkeuringsbrief van de METC etc. Zie voor de volledige lijst H8 GCP.
- **Fabrikant:** producent van het medisch hulpmiddel. Fabrikant kan ook de rol van sponsor/verrichter hebben.
- **FAIR:** FAIR staat voor een aantal principes voor wetenschappelijk datamanagement en data (nl. Findable, Accessable, Interoperable en Reusable). De principes geven een richtlijn om de vindbaarheid, toegankelijkheid, uitwisselbaarheid en het hergebruik van digitale middelen te verbeteren.
- **Follow Up brief (FU brief):** dit is een brief waarin de monitor zijn bevindingen ten aanzien van zijn laatste monitor bezoek vermeldt.

- **Good Clinical Practice (GCP):** een standaard voor het ontwerpen, opzetten, uitvoeren, monitoren, auditen, vastleggen, analyseren en rapporteren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, die zeker stelt dat de gegevens en de gerapporteerde resultaten betrouwbaar en nauwkeurig zijn en dat de rechten, integriteit en vertrouwelijkheid van onderzoeksdeelnemers beschermd worden.
- **ICTRP:** WHO-platform dat de internationale normen voor de publieke registratie van interventie studies vaststelt ten behoeve van transparantie en integriteit.
- **Identificatiecode:** een unieke identificatiecode die door de investigator aan elke onderzoeksdeelnemer wordt toegekend om de identiteit van die onderzoeksdeelnemer te beschermen en die gebruikt wordt in plaats van de naam van de onderzoeksdeelnemer als de investigator adverse events of andere gegevens uit het onderzoek rapporteert.
- **IGJ:** bevoegde instantie voor de aanmelding van medisch-wetenschappelijk onderzoek met een medisch hulpmiddel, dan wel een actief implantaat, waarbij een fabrikant betrokken is die verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van het medisch hulpmiddel met de bedoeling het in de handel te brengen.
- **IMDD:** brochure met productinformatie over de veiligheid en kwaliteit van het medisch hulpmiddel, dan wel actief implantaat, zonder CE-markering in medisch-wetenschappelijk onderzoek, die aan de medisch ethische toetsingscommissie (METC) moet worden voorgelegd.
- **Informed consent:** informed consent is geïnformeerde toestemming. Voor deelname aan een onderzoek dient iedere onderzoeksdeelnemer zich vrijwillig bereid te verklaren 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 een datum voorzien toestemmingsformulier.
- **Inspectie:** het officiële onderzoek dat wordt verricht door (een) bevoegde autoriteit(en), van documenten, faciliteiten, dossiers en andere bronnen, die door de autoriteit(en) worden geacht in verband te staan met het medisch-wetenschappelijk onderzoek, en dat kan plaatsvinden op de onderzoekslocatie, bij de sponsor en/of bij de contract research-organisaties (CRO's), of op andere locaties naar goeddunken van de bevoegde autoriteit(en).
- **Instruction for authors:** Een instructie voor auteurs in een tijdschrift waarin geschreven staat waaraan een ingestuurd artikel moet voldoen. Deze kunnen meestal gevonden worden op de website van het betreffende tijdschrift.
- **Investigational Medicinal Product Dossier:** In een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Dit betreft informatie over het actieve product, placebo en referentieproduct (indien van toepassing). Ook bevat het IMPD een samenvatting van de gegevens uit alle klinische en niet-klinische studies. Hiervoor kan ook verwezen worden naar de Investigator's Brochure.
- **Investigator/ onderzoeker:** de persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek op één onderzoekslocatie. De onderzoeker die landelijk verantwoordelijk is voor de studie wordt de CCI (country co-ordinating investigator) genoemd. Als een medisch-wetenschappelijk onderzoek op één onderzoekslocatie door één team van personen wordt uitgevoerd dan is de onderzoeker de verantwoordelijke teamleider en kan deze als hoofdonderzoeker (principal investigator; PI) worden aangeduid.
- **Investigator's Brochure:** Een samenvattend overzicht van klinische en pre-klinische gegevens betreffende het/de onderzoeksproduct(en) dat relevant is voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij onderzoeksdeelnemers.
- **Investigator-initiated onderzoek:** medisch-wetenschappelijk onderzoek dat geïnitieerd, opgezet en uitgevoerd wordt door de onderzoeker(s) zelf.

- **Investigator site file (ISF):** een hoofddossier voor alle Essentiële documenten (IHC-GCP Richtsnoer Hoofdstuk 8) dat aangelegd dient te worden aan het begin van elk onderzoek en dat aanwezig moet zijn op de locatie van het onderzoek/instelling.
- **Leverancier:** bedrijf of instelling die het medisch hulpmiddel levert.
- **Lokale toetsingscommissie:** Commissie waaraan de instellingsleiding advies kan vragen met betrekking tot de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek in een deelnemend centrum.
- **Lokale uitvoerbaarheid:** de beoordeling van een wetenschappelijke studie door een lokale toetsingscommissie of deze studie binnen de instelling uitgevoerd kan en mag worden.
- **MDR:** Medical Device Regulation. Deze aangepaste wet geeft alle kaders en eisen waaraan voldaan moet worden voordat een CE-Keurmerk op medische hulpmiddelen mag worden aangebracht.
- **Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC):** een zelfstandig en onafhankelijk bestuursorgaan (instellings-, regionale, nationale of supranationale beoordelingsraad of commissie), bestaande uit medici, wetenschappers en niet-medici/wetenschappers, dat de verantwoordelijkheid heeft ervoor te zorgen dat de rechten, veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers in een onderzoek worden zeker gesteld. Deze bescherming moet openbaar worden gewaarborgd door onder andere het beoordelen van en een positief oordeel geven over het onderzoeksprotocol, de geschiktheid van de onderzoekers, de faciliteiten en de methoden en het materiaal dat zal worden gebruikt om het informed consent van de onderzoeksdeelnemers te verkrijgen en te documenteren.
- **Medisch hulpmiddel:** Elk instrument, toestel of apparaat, elke stof of software of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van de software die voor de goede werking ervan benodigd is, en dat of die door de fabrikant bestemd is om bij de mens voor de volgende doeleinden te worden aangewend: diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten; diagnose, bewaking, behandeling, verlichting of compensatie van verwondingen of een handicap; onderzoek naar of vervanging van of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch proces; beheersing van de bevruchting, waarbij de belangrijkste beoogde werking in of aan het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund.
- **Medisch hulpmiddel met geneesmiddel:** De CCMO beschouwt medische hulpmiddelen die ook een geneesmiddel bevatten **niet als** een geneesmiddel zo lang de **werking** van het **geneesmiddel** een **ondergeschikte functie** heeft ten opzichte van het medisch hulpmiddel.
- **Ministerie van VWS:** ministerie van volksgezondheid, welzijn en sport. Deze is, in de uitzonderlijke gevallen dat de CCMO als centraal toetsende ethische commissie optreedt, de competent authority.
- **Monitor:** de persoon die monitoring uitvoert.
- **Monitoring/ Monitoren:** het bewaken van de voortgang van een medisch-wetenschappelijk onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, de Standard Operating Procedure (SOP's), Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten.
- **Monitoring Report/ Monitorrapport:** een schriftelijk verslag van de monitor aan de sponsor na elk bezoek aan de onderzoekslocatie, en/of een andere vorm van communicatie in verband met het onderzoek conform de SOP's van de sponsor.
- **Niet-WMO of nWMO:** niet WMO-plichtig onderzoek is medisch wetenschappelijk onderzoek dat niet onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen valt.
- **Onderzoekslocatie:** de locatie(s) waar onderzoeksactiviteiten plaatsvinden.
- **Oordelende toetsingscommissie:** onderzoek dat valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) en/of de Embryowet moet vooraf ter goedkeuring worden voorgelegd aan een erkende METC. De CCMO verzorgt de erkenning van METC's. In bepaalde gevallen treedt de CCMO op als oordelende commissie. De oordelende toetsingscommissie is belast met de primaire beoordeling van het protocol en

alle andere relevante documenten/informatie. Deze commissie wordt verder de centrale toetsingscommissie genoemd.

- **Onpartijdige getuige:** een persoon die onafhankelijk is van het medisch-wetenschappelijk onderzoek, die niet op oneigenlijke wijze kan worden beïnvloed door mensen die bij het onderzoek betrokken zijn, die het proces van informed consent begeleidt als de onderzoeksdeelnemer of de wettelijke vertegenwoordiger van de onderzoeksdeelnemer niet kan lezen, en die de informed consent en alle andere schriftelijke informatie die aan de onderzoeksdeelnemer wordt verstrekt voorleest.
- **Peer-reviewed tijdschrift:** een tijdschrift waar de ingestuurde artikelen beoordeeld worden door een groep experts. Hierbij wordt getoetst of het artikel aan bepaalde kwaliteitseisen voldoet.
- **Onderzoeksdeelnemersinformatie:** document dat de onderzoeksdeelnemer schriftelijk informeert over het onderzoek. De onderzoeksdeelnemersinformatie is vaak gekoppeld aan het Informed Consent Formulier (ICF).
- **Onderzoeksdeelnemersverzekering:** een verzekering die eventuele schade bij onderzoeksdeelnemers dekt als gevolg van het onderzoek. Het wordt ook wel WMO-verzekering genoemd.
- **Protocol:** een document waarin doelstelling(en), opzet, methodologie, statistische overwegingen en organisatie van een onderzoek staan beschreven. Het protocol beschrijft doorgaans ook de achtergrond van en de verantwoording voor het onderzoeksproject, maar deze kunnen ook in de andere documenten, waarnaar in het protocol wordt verwezen, zijn opgenomen. In het ICH GCP-richtsnoer verwijst de term 'protocol' zowel naar 'protocol' als naar 'protocolamendementen'.
- **Protocolamendement:** een schriftelijke beschrijving van een wijziging of een formele verduidelijking van het protocol.
- **Query:** vraag die schriftelijk wordt gesteld naar aanleiding van onduidelijkheden in het CRF door de sponsor of datamanager van een studie. Deze Query pagina's hebben dezelfde status als een CRF-pagina. Waar over CRF-pagina's wordt geschreven kan ook query pagina's gelezen worden.
- **Randomisatie:** het proces van het indelen van onderzoeksdeelnemers in behandelings- en of controlegroepen door middel van willekeurige toewijzing, om zo subjectieve beïnvloeding uit te sluiten.
- **Serious Adverse Device Effect (SADE):** Ernstige bijwerking van een medisch hulpmiddel: als in een onderzoek met een medisch hulpmiddel een SAE bij een onderzoeksdeelnemer optreedt, kan er sprake zijn van een SADE.
- **Screening:** de procedure waarin getoetst wordt of de onderzoeksdeelnemer voldoet aan de in- en exclusiecriteria.
- **Screening failure:** een onderzoeksdeelnemer die wel het toestemmingsformulier heeft getekend, maar niet voldoet aan de in- en exclusiecriteria.
- **Serious Adverse Event (SAE) of Serious Adverse Drug Reaction (ADR) / Ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking:** SAE is de afkorting van Serious Adverse Event. In het Nederlands betekent dit een ernstig ongewenst voorval. Een SAE is een ongewenst medisch voorval bij een patiënt of onderzoeksdeelnemer dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling en dat:
 - dodelijk is, en/of
 - levensgevaar oplevert voor de onderzoeksdeelnemer, en/of
 - opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
 - blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
 - zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming, en/of
 - zich, naar het oordeel van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar waarbij dit ernstig ongewenst voorval zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt.
- **SAE's worden onder de MDR gedefinieerd als:**

Any adverse event that led to any of the following:

- a) death,
- b) serious deterioration in the health of the subject, that resulted in any of the following:
 - i. life-threatening illness or injury,
 - ii. permanent impairment of a body structure or a body function,
 - iii. hospitalisation or prolongation of patient hospitalisation,
 - iv. medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness or injury or permanent impairment to a body structure or a body function,
 - v. chronic disease,
- c) foetal distress, foetal death or a congenital physical or mental impairment or birth defect

- **Serious Adverse Reaction (SAR)/ Ernstige bijwerking:** als in een geneesmiddelenonderzoek een SAE bij een onderzoeksdeelnemer optreedt, kan er sprake zijn van een SAR. Er is sprake van een SAR als er een zekere mate van waarschijnlijkheid is dat het ernstig ongewenste voorval (SAE) een schadelijke en niet-gewenste reactie is op het onderzoeksgeneesmiddel, ongeacht de toegediende dosis
- **Standard Operating Procedure (SOP):** dit zijn gedetailleerde schriftelijke instructies om uniformiteit te bereiken in de uitvoering van een bepaalde taak.
- **Substantieel protocolamendement:** een amendement is substantieel wanneer de wijziging van wezenlijke invloed is op: de onderzoeksdeelnemerveiligheid, wetenschappelijke waarde, uitvoering of begeleiding van de studie, kwaliteit of veiligheid van het onderzoeksproduct, risico/voordeel analyse. Ook als substantieel wordt beschouwd: verandering van sponsor of van hoofdonderzoeker (PI).
- **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)/ Onverwachte ernstige bijwerking:** Als in een geneesmiddelenonderzoek een SAE bij een onderzoeksdeelnemer optreedt, kan er sprake zijn van een SAR of een SUSAR. SAR is de afkorting van Serious Adverse Reaction, in het Nederlands betekent dit een ernstige bijwerking. SUSAR is de afkorting van Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, in het Nederlands een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking.
Er is sprake van een ernstige bijwerking (SAR) als er een zekere mate van waarschijnlijkheid is dat het ernstig ongewenste voorval (SAE) een schadelijke en niet-gewenste reactie is op het onderzoeksgeneesmiddel, ongeacht de toegediende dosis. Als de ernstige bijwerking (SAR) onverwacht is spreekt men van een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR). 'Onverwacht' wil in dit geval zeggen dat de aard en de ernst (severity) van de ernstige bijwerking niet overeenkomen met de referentie veiligheidsinformatie (RSI - reference safety information) zoals deze is opgenomen in de SPC-tekst of Investigator's Brochure.
- **Sponsor/verrichter:** een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid neemt voor het initiëren, organiseren en/of financieren van een medisch-wetenschappelijk onderzoek. In de WMO spreekt men van verrichter als zijnde diegene die opdracht heeft gegeven voor de organisatie en/of uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- **Trusted Third Party:** Een vertrouwde derde partij (ook wel *vertrouwde tussenpersoon*,) is een partij die bijvoorbeeld broncode, datacertificaten en sleutels voor derden in bewaring neemt. Bij versleuteling kunnen beide partijen bij een vertrouwde derde partij een certificaat of sleutel opvragen.
- **TMF, Trial Master File:** Een hoofddossier voor alle essentiële documenten (ICH-GCP Richtsnoer hoofdstuk 8) dat aangelegd dient te worden aan het begin van het onderzoek en dat aanwezig moet zijn ten kantore van de sponsor van het onderzoek.
- **Toetsingskader niet WMO-plichtig onderzoek:** nietWMO-plichtig onderzoek met geneesmiddelen dat is geïnitieerd en gefinancierd door farmaceutische bedrijven moeten verplicht preventief getoetst worden op grond van het Normenkader. De toetsing van nietWMO-plichtig onderzoek met geneesmiddelen wordt vormgegeven door de werkgroep nWMO van de DCRF en onafhankelijke adviescommissies.

- **Wetenschapsbureau:** afdeling binnen het ziekenhuis die ondersteuning biedt op allerlei gebieden om het doen van onderzoek in het ziekenhuis te faciliteren.
- **Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO):** de WMO heeft tot doel het beschermen van de onderzoeksdeelnemers die deelnemen aan medisch wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of hen gedragsregels worden opgelegd. In de praktijk betekent dit dat onderzoek waarbij op de een of andere manier inbreuk wordt gemaakt op de integriteit van personen onder de wet valt. Bijzondere aandacht schenkt de wet aan het onderzoek met wilsonbekwame mensen.
- **Ziekenhuisregistratiecode:** code die het ziekenhuis toekent aan een patiënt.

STZ SOP VC1: Ontwikkelen onderzoeksprotocol

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	Template nWMO-protocol (bijlage 1) is op een aantal punten aangepast. Zo is o.a. hoofdstuk 4 “Ethische overwegingen” geüpdatet in lijn met de Gedragscode Gezondheidsonderzoek en is aan de template een bijlage (hoofdstuk 8) toegevoegd voor multicenter onderzoek indien lokale procedures (m.b.t. zeggenschap en opslaan van documenten) afwijken.

1. Doel

Het beschrijven van de inhoud van een onderzoeksprotocol. Doel van een onderzoeksprotocol is gedetailleerd te beschrijven hoe de studie wordt uitgevoerd en om uniformiteit te creëren bij het uitvoeren van de studie.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Een duidelijk geschreven onderzoeksprotocol;
- Het tijdig betrekken van andere afdelingen die, indien nodig, een bijdrage moeten leveren aan het schrijven van een protocol (bijvoorbeeld: apotheek, afdeling beeldvormende technieken, functieafdeling, laboratorium). Zie hiervoor ook STZ SOP U6 ‘Studiemedicatie’ en STZ SOP VL6 ‘Voorbereiding ondersteunende afdelingen’.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

De CCMO heeft een model onderzoeksprotocol (WMO-plichtig onderzoek) ontwikkeld in het Engels. Deze is te downloaden via de website van de [CCMO](#). Ook is via deze link een ‘model protocol’ voor geneesmiddelenstudies die vallen onder de [CTR](#) beschikbaar.

Raadpleeg altijd deze website voor de meest recente versie van het protocol.

In geval van een WMO-plichtig onderzoek dient het protocol, samen met overige relevante studiedocumentatie, ter beoordeling te worden voorgelegd aan een erkende METC/ centrale toetsingscommissie. Deze procedure is omschreven in STZ SOP VC6 ‘Beoordeling toetsende commissie (centraal)’. Als een protocol in de loop van een studie gewijzigd wordt dan dient deze wijziging, in de vorm van een amendement, te worden beschreven en voorgelegd aan de erkende METC/ centrale toetsingscommissie. Zie hiervoor ook STZ SOP VC8 ‘Beoordeling amendement toetsende commissie (centraal)’ en STZ SOP VL5 ‘Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)’.

Voor een voorbeeld van een onderzoeksprotocol voor een *niet-WMO-plichtige* studie zie bijlage 1. Een amendement van een *niet-WMO-plichtige* studie dient conform ziekenhuis specifieke regels te worden voorgelegd ter beoordeling.

5. Bijlage(n)

Bijlage 1: Template onderzoeksprotocol *niet-WMO-plichtige* studie
(bron: STZ werkgroep Lokale uitvoerbaarheid)

STZ SOP VC2: Ontwikkelen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier (centraal)

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	Template informatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig onderzoek (bijlage 2) is toegevoegd aan deze SOP.

1. Doel

Het beschrijven van de vereiste inhoud van de schriftelijke voorlichting die wordt gegeven aan een potentieel geschikte onderzoeksdeelnemer en de manier waarop de toestemming voor deelname wordt verkregen. Doel van de informatie is de onderzoeksdeelnemer zodanig voor te lichten dat deze een weloverwogen beslissing kan maken om wel of niet mee te doen aan voorgestelde studie en voor toestemming te tekenen of niet.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van het informatie- en het toestemmingsformulier.
- Herzien van het informatie- en toestemmingsformulier als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn voor de bereidheid van de onderzoeksdeelnemer om deelname aan het onderzoek voort te zetten;
- Het verkrijgen van een positief oordeel van de METC/CCMO (WMO-plichtig)/ raad van bestuur van de onderzoekslocatie met betrekking tot de informatie en het toestemmingsformulier voor deelnemers;
- Het voorleggen van ziekenhuis specifieke informatie in de informatiebrief etc. voor goedkeuring RvB.

METC/CCMO is eindverantwoordelijk voor (alleen WMO-plichtig onderzoek):

- Het geven van een positief oordeel over de informatie- en toestemmingsformulieren
- Het beoordelen van één hoofdtekst voor alle deelnemende centra, waarbij ziekenhuisspecifieke informatie die per deelnemend centrum kan verschillen in aparte bijlagen opgenomen moeten worden.

Raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor:

- Bij WMO-plichtig onderzoek: Het geven van toestemming op basis van een positief oordeel van een METC/CCMO over de ziekenhuisspecifieke gegevens in het informatieformulier dat aan de deelnemers wordt verstrekt.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Een aantal zaken dat in de informatie voor onderzoeksdeelnemers moet worden opgenomen is bij WMO-plichtig onderzoek wettelijk verplicht. Dit moet ervoor zorgen dat de deelnemer een weloverwogen beslissing kan nemen over deelname aan een studie. Als de deelnemer minderjarig of wilsonbekwaam is, kan een wettelijk vertegenwoordiger of familielid van de deelnemer de beslissing nemen.

- De informatie moet voor elke potentiële onderzoeksdeelnemer te begrijpen zijn (VMBO-niveau).

- Het niveau moet aangepast zijn aan de doelgroep.
- De informatie moet relevant zijn en betrouwbaar, d.w.z. in overeenstemming met het onderzoeksprotocol.
- De deelnemersinformatiebrief mag maximaal 4000-5000 woorden lang zijn (minder bij deelnemers jonger dan 16 jaar). Dit is exclusief de toestemmingsverklaring(en) en de volgende bijlagen: contactgegevens, verzekeringstekst, zeldzame bijwerkingen, schema studiehandelingen, ziekenhuisspecifieke gegevens, zoals de namen van de onderzoeker en de eventuele onafhankelijk arts en bijvoorbeeld extra informatie over bijwerkingen of het werkingsmechanisme van het te onderzoeken product of behandeling.
- Op het voorblad wordt in ieder geval de volledige titel duidelijk aangegeven, zodat duidelijk is bij welk protocol de deelnemersinformatie hoort, het versienummer en de datum van de deelnemersinformatie en het dossiernummer van het Onderzoeksportaal.
- De METC/CCMO toetst de deelnemersinformatie voor WMO-plichtig onderzoek en het toestemmingsformulier aan de hand van verplichte modellen deelnemersinformatie voor volwassenen en kinderen (< 16 jaar). Deze modellen zijn te vinden op de website van de [CCMO](#).

Voor deelnemersinformatie bij **niet-WMO-plichtig** onderzoek:

- Schriftelijke informatie voor deelnemers is bij nWMO-onderzoek niet verplicht, maar wel wenselijk.
- De werkgroep nWMO van de DCRF heeft een [template](#) ontwikkeld voor de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier **niet-WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek**. Dit model is voor andere nWMO-plichtige studies ook bruikbaar door de specifieke op geneesmiddelenonderzoek gerichte onderdelen aan te passen.
- Ook vanuit STZ-huizen zijn twee nWMO templates ontwikkeld die de basis vormden voor:
 - Template voor **niet-WMO-plichtig onderzoek**, bijv. een vragenlijst onderzoek (zie bijlage 2) (bron: Zuyderland)
 - Template voor **niet-WMO-plichtig dossieronderzoek**. (zie bijlage 3) (bron: Rijnstate)

N.B. Voor het verkrijgen van een positief oordeel van de raad van bestuur van de onderzoekslocatie met betrekking tot de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier, zal de informatie moeten worden aangepast aan de lokale situatie. Zie daarvoor SOP VL2 'Aanpassen deelnemersinformatie toestemmingsformulier aan lokale situatie'.

5. Bijlage(n)

[Bijlage 2: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig onderzoek](#)

[Bijlage 3: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig dossieronderzoek](#)

STZ SOP VC3: Ontwikkeling Case Report Form (CRF)

1. Doel

Het bewerkstelligen van uniformiteit in de wijze van ontwikkeling van een Case Report Form (CRF). Een CRF wordt ontworpen om de vereiste onderzoeksgegevens op alle onderzoekslocaties systematisch en gestandaardiseerd vast te leggen.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van een CRF aan de hand van het goedgekeurde protocol;
- Het beschikbaar stellen van een CRF aan de investigator bij aanvang van de studie;
- Het geven van instructies hoe het CRF gehanteerd moet worden.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Voor een geordende verzameling van de (medische) gegevens voor een studie wordt vaak een CRF gemaakt. In dit CRF kan er per bezoek van de onderzoeksdeelnemer ingevuld worden welke gegevens verzameld zijn.

De gegevens die in een CRF worden genoteerd zijn altijd overgenomen uit de brondocumentatie. Het CRF kan zelf ook brondocument zijn, in het geval er direct informatie is ingevoerd die niet elders is vastgelegd, denk aan vragen die rechtstreeks digitaal door deelnemers worden beantwoord in een database.

Vaak wordt dit CRF door een externe sponsor geleverd. In het geval van een investigator-initiated onderzoek zal men vaak zelf een CRF moeten ontwikkelen. Een CRF geeft ook houvast aan wat er per bezoek genoteerd moet worden.

Een CRF kan een papieren boek of losbladig systeem zijn maar ook een elektronisch systeem. Een elektronisch CRF (eCRF) geeft vaak meteen een query of bladert niet verder als gegevens missen of incorrect worden ingevoerd.

In het CRF moeten zijn opgenomen:

- Kenmerken: zodat duidelijk is bij welke studie (titel), hoofdonderzoeker, ziekenhuis en deelnemer (zie U3 'identificatiecode onderzoeksdeelnemer') het CRF hoort;
- Inhoudsopgave (indien nodig);
- Instructie voor invullen (indien nodig);
- Schematisch overzicht van de studie (indien aanwezig);
- Checklist in-/exclusiecriteria (zie VC1 'Ontwikkelen onderzoeksprotocol');
- Invulvelden voor alle studie parameters, zoals beschreven in het studieprotocol (zie VC1 'Ontwikkelen onderzoeksprotocol');
- Invulvelden voor AEs; voorbeeldformulier zie STZ SOP U8
- SAE formulier; voorbeeldformulier zie STZ SOP U8
- Medical history en comedication zie STZ SOP U8
- Accountability lijst (bijhouden batchnummer en vervaldatum medicatie). Dit geldt ook voor onderzoek met een geneesmiddel, wat niet een geneesmiddelenonderzoek is. Zie STZ SOP U6
- evt. SUSAR formulier

In het geval van een investigator-initiated onderzoek dient de hoofdonderzoeker van het initiërende centrum zelf het CRF te maken. Zowel bij een papieren als digitaal CRF zal hij/zij kenbaar moeten maken dat het gaat om een door hem/haar goedgekeurde versie. Dit kan bijvoorbeeld door een handtekening te plaatsen op een uitdraai van het CRF.

De validatie van elektronische systemen is verplicht. Een systeem moet:

- Een 'audit trail' hebben, wat betekent dat elke verandering elektronisch vastgelegd en traceerbaar moet zijn;
- Beveiligd zijn tegen onbevoegde toegang;
- Regelmatig worden geback-up't, wat betekent dat er regelmatig kopieën van de gegevens worden vastgelegd op een andere schijf, server of computer die toegankelijk is gedurende de levenscyclus van het product.

Daarnaast dient een systeem te voldoen aan de geldende wet- en regelgeving op het gebied van bescherming persoonsgegevens (o.a. AVG, Code Goed Gebruik).

De IGJ vraagt bij inspecties om documentatie over het gehele proces van bouwen, testen en accorderen van studiedatabases.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC6: Indiening onderzoeksdossier bij toetsende commissie (centraal)

1. Doel

Beschrijven van de procedure voor de indiening van een onderzoeksprotocol en andere relevante documenten voor toetsing door een erkende METC/CCMO.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Indiening van de studie bij de betrokken ziekenhuizen ter verkrijging van ondertekende Onderzoeksverklaring of Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) van de betrokken ziekenhuizen;
- Indiening van de studie ter beoordeling bij een erkende METC/CCMO;
- Beantwoorden van vragen van de METC/CCMO;
- Informeren deelnemende centra over positief of negatief advies.

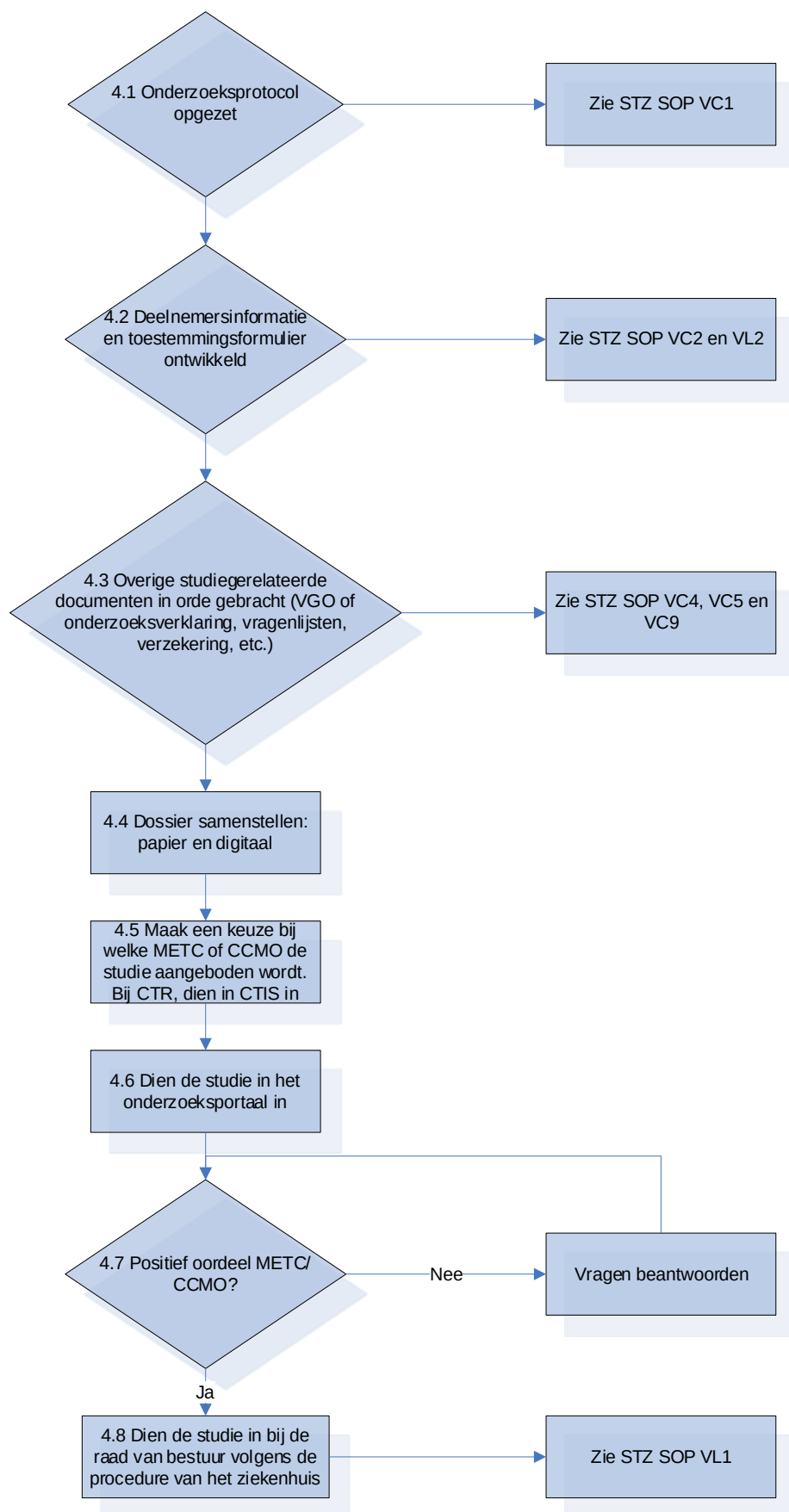
Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Aanleveren van ondertekende Onderzoeksverklaring of Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) van de betrokken ziekenhuizen aan sponsor.

METC/CCMO is eindverantwoordelijk voor:

- Beoordeling volledigheid van het dossier;
- Aanleveren van definitief oordeel (voor beoordelingstermijn zie deze website van de [CCMO](#), ten behoeve van centrale goedkeuring van een onderzoek;
- Correspondentie naar de onderzoeker over de voortgang bij afwijkingen van de normale procedure.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Onderzoek dat valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) danwel de CTR of MDR moet vooraf ter goedkeuring worden voorgelegd aan een erkende METC/CCMO. In bepaalde gevallen treedt de CCMO op als oordelende commissie, deze gevallen staan vermeld op de website van de CCMO. De oordelende toetsingscommissie is belast met de primaire beoordeling van het protocol en alle andere relevante documenten/informatie en moet de rechten, veiligheid en het welzijn van alle onderzoeksdeelnemers die deelnemen aan het medisch-wetenschappelijk onderzoek waarborgen.

Er wordt in deze SOP steeds onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt versus WMO-plichtig onderzoek en medisch hulpmiddelen onderzoek dat onder de MDR valt.

Voor geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt geldt: Alles moet volgens de Clinical Trial Regulation (CTR) ingediend zijn.

Voor meer informatie over indiening dossier resp. CTR onderzoek zie ook SOP X3 CTR.

4.1, 4.2 en 4.3

Maak protocol en andere relevante documentatie in orde

Voor een beschrijving van de criteria waaraan een protocol, de deelnemersinformatie inclusief toestemmingsformulier en de WMO-deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering moeten voldoen en waaraan het getoetst zal worden zie ook STZ SOP VC1, VC2 en VC9 respectievelijk.

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

De Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) is het document dat de geschiktheid van de onderzoeksfaciliteiten aangeeft. Het VGO moet getekend zijn door een gemandateerd persoon van de RvB / directie van de deelnemende centra vóór indiening bij de METC/CCMO, zie STZ SOP VL1: 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal)'.

WMO-plichtig onderzoek + Medisch hulpmiddelen onderzoek (MDR):

In plaats van een VGO dien je bij dit onderzoek een onderzoeksverklaring in (maar een VGO mag ook). Daarin wordt verklaard dat de onderzoekers en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om het onderzoek uit te voeren en dat er een deugdelijke WMO-deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering is afgesloten. Hierin is meegewogen:

- De deskundigheid en bekwaamheid van onderzoekers van het onderzoek en ondersteunend personeel in de instelling;
- Het beroepsmatig inlichten van alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol in de instelling;
- De geschiktheid van de faciliteiten in de instelling voor een gedegen uitvoering van het onderzoek, en de beschikbaarheid daarvan.

Een standaard onderzoeksverklaring kan worden gedownload op deze website van de [CCMO](#). Mogelijk heeft het ziekenhuis een ziekenhuisspecifieke onderzoeksverklaring.

Zorgevaluatie:

Zorgevaluatie is evaluatieonderzoek naar de (kosten)effectiviteit van bestaande zorg (behandeling, diagnostiek, nazorg of organisatie van zorg). Afhankelijk van welk type zorgevaluatie het is (WMO/niet WMO plichtig, mono/multicenter, gebruik van geneesmiddel/medisch hulpmiddel als interventie/controle) wordt deze op een andere manier getoetst. Zie deze website van [ZEGG](#) voor meer informatie.

4.4 Stel je onderzoeks dossier samen

Op de website [CCMO](#) is een overzicht van een standaard onderzoeks dossier terug te vinden.

4.5 Maak een keuze bij welke erkende METC/CCMO de studie aangeboden wordt

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

De indiening van een CTR onderzoek vindt via het Clinical Trial Information System (CTIS) plaats. De onderzoeker zelf kan niet een METC/CCMO kiezen om te toetsen, sponsors kunnen wel een voorkeur aangeven voor een reporting Member State (zie hoofdstuk 4.6).

WMO-plichtig onderzoek + (MDR) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica (IVDR):

Er zijn 13 erkende METC's in Nederland. Zie de website van de [CCMO](#) voor een lijst van namen en adressen van alle erkende METC's. Onderzoekers zijn in principe vrij in de keuze bij welke METC de studie ingediend wordt. Bij onderzoek met medische hulpmiddelen is op deze [website](#) terug te vinden welke METC dan mag toetsen.

4.6 Dien de studie in volgens de bij de METC geldende procedure

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

De indiening van een geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt vindt via CTIS plaats.

Een gebruiker moet hiervoor een EMA account aanmaken. Voor verdere instructie van gebruik van het CTIS is deze [handleiding](#) beschikbaar.

Bij multinationalaal geneesmiddelenonderzoek voeren de deelnemende lidstaten de medisch-wetenschappelijke en productbeoordeling gezamenlijk uit. De toetsing van het geneesmiddelenonderzoek valt in twee delen uiteen:

- Deel-1 omvat de medisch-wetenschappelijke en de productbeoordeling; Per studieprotocol treedt telkens één van deze lidstaten op als reporting Member State (rMS). Dit land stelt in afstemming met de andere betrokken lidstaten het beoordelingsrapport op. Sponsors kunnen voor de beoordeling van hun onderzoek een voorkeur aangeven voor de rMS.
- Deel-2 omvat de nationale zaken, zoals de informatiebrief voor onderzoeksdeelnemers, de verzekering, vergoedingen aan onderzoeksdeelnemers en onderzoekers, en de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten. Omdat dit alles onder nationale wetgeving valt, verzorgt iedere lidstaat afzonderlijk de Deel-2-beoordeling.

In Nederland vindt de beoordeling van medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek plaats door de CCMO en een aantal geselecteerde erkende METC's.

Bij multi- of monocenter nationaal geneesmiddelenonderzoek vindt de beoordeling van medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek plaats door de CCMO en een aantal geselecteerde erkende METC's.

Voor de medisch-ethische beoordeling van geneesmiddelenonderzoek (CTR), onderzoek naar medische hulpmiddelen (MDR) en onderzoek naar medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek (IVDR) gelden in Nederland landelijke tarieven. Zie de website voor de huidige tarieven.

WMO-plichtig onderzoek + (MDR) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica (IVDR):

Het registreren, indienen voor goedkeuring bij METC/CCMO en beheren van bovenstaande type medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt via het Onderzoeksportaal plaats.

Let op! Bij het indienen van onderzoek voor toetsing moeten tegelijk met het ABR-formulier in het Onderzoeksportaal alle documenten (digitaal) worden toegevoegd. Voor het indienen van documenten in het Onderzoeksportaal zie deze website van de [CCMO](#).

De METC/CCMO dient van ieder deelnemend ziekenhuis een onderzoeksverklaring (of VGO) te ontvangen. Onderzoeksverklaringen die bij de indiening zijn opgenomen in het onderzoeksdossier dan wel binnen 14 dagen na de indiening van het dossier zijn nagestuurd, dienen door de METC betrokken te worden bij de primaire beoordeling. De beoordeling van de onderzoeksverklaringen die na deze deadline worden aangeleverd kan door de METC uitgesteld worden tot na de afgifte van het primaire besluit. Worden in een later stadium ziekenhuizen toegevoegd, dan dient de METC/CCMO ook van deze ziekenhuizen een onderzoeksverklaring (of VGO) te ontvangen.

4.7 Positief oordeel erkende METC/CCMO?

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

De gehele beoordeling vindt via CTIS plaats. De conclusie over deel I of deel II van de beoordeling kan zijn:

- Aanvaardbaar
- aanvaardbaar onder voorwaarden
- niet aanvaardbaar

Als de rapporterende lidstaat inzake deel I concludeert dat de geneesmiddelenstudie aanvaardbaar is of aanvaardbaar onder voorwaarden, zal dat de conclusie zijn van alle betrokken lidstaten.

Een betrokken lidstaat kan zich wel terugtrekken en aangeven dat hij niet instemt met de conclusie over deel I om een of meer van de volgende redenen:

- als deelname aan de geneesmiddelenstudie ertoe zou leiden dat een onderzoeksdeelnemer een minder goede behandeling zou krijgen dan volgens de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;
- schending van het nationale recht ten aanzien van het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen, dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, of van geneesmiddelen die worden gebruikt als abortiva, dan wel geneesmiddelen die narcotische stoffen bevatten;
- overwegingen van de betrokken lidstaat ten aanzien van veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en de betrouwbaarheid en robuustheid van de data.

Als de rapporterende lidstaat inzake deel I concludeert dat de geneesmiddelenstudie niet aanvaardbaar is, zal dat de conclusie zijn van alle betrokken lidstaten. Het besluit zal dan zijn dat de geneesmiddelenstudie in geen van de betrokken lidstaten wordt toegelaten. Een betrokken lidstaat kan zich niet onttrekken aan een negatief oordeel.

Als het oordeel is dat de geneesmiddelen studie aanvaardbaar is, de lokale uitvoerbaarheid van het ziekenhuis is goedgekeurd en er is een getekend contract, kan er gestart worden met de studie.

WMO-plichtig onderzoek + MDR + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica (IVDR):

Een erkende METC/CCMO geeft een positief of negatief oordeel. Indien de METC/CCMO een positief oordeel heeft gegeven dan kan de studie worden ingediend bij de raad van bestuur ter verkrijging van toestemming voor de lokale uitvoering (zie STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal)'). Meestal echter stelt de METC/CCMO nog een aantal vragen. Deze vragen dienen beantwoord te worden, daarna kan een METC/CCMO een positief oordeel geven dan wel aanvullende vragen stellen (of de studie afwijzen).

4.8 Dien de studie in bij de raad van bestuur volgens de procedure van het ziekenhuis

De procedure voor de indiening van een studie bij de raad van bestuur ter verkrijging van toestemming heeft ieder ziekenhuis op eigen wijze geregeld. Voor een beschrijving van de interne procedure ter verkrijging van toestemming van de raad van bestuur wordt verwezen naar STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal)'.

Als een protocol en/of deelnemersinformatie e.d. in de loop van de studie substantieel wijzigt dan dienen deze wijzigingen, in de vorm van een amendement, te worden beschreven en worden voorgelegd aan de erkende METC. Zie hiervoor ook STZ SOP VC8 en STZ SOP VL5.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC7: Aanmelding trial register

1. Doel

Het beschrijven van de procedure van aanmelding van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij een erkend trial register.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanmelden van de studie in een erkend trial register.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Wanneer?

Volgens bepaling 35 van de Verklaring van Helsinki moet elk onderzoek waarbij mensen betrokken zijn in een publiekelijk toegankelijke database geregistreerd worden voordat de eerste onderzoeksdeelnemer geworven wordt.

Waar?

Het onderzoek moet worden geregistreerd in één van de door de World Health Organisation International Clinical Trial Registry Platform (WHO ICTRP) erkende 'primary registries' (zie [Primary registries WHO](#) zoals ClinicalTrials.gov en Overzicht van Medisch-wetenschappelijk Onderzoek in Nederland (OMON). Zie [Onderzoek met Mensen](#).

Sinds 3 februari 2025 staat het Portaal voor Medisch-Wetenschappelijk onderzoek in Nederland, in het kort 'Onderzoeksportaal', online. Zie [CCMO](#). Alle medisch-wetenschappelijke onderzoeken die onder de WMO vallen (met uitzondering van geneesmiddelenstudies die onder de CTR vallen), moeten in het Onderzoeksportaal worden ingediend. Daarnaast moeten ook niet-WMO-plichtige, door farmaceutische industrie geïnitieerde of gesponsorde onderzoeken die onder het toetsingskader van de DCRF vallen in dit portaal worden ingediend.

Zowel het WMO-plichtig onderzoek als het niet-WMO-plichtig onderzoek wordt na verwerking automatisch opgenomen in het OMON-register en daarmee in het ICTRP. Het OMON is een officiële dataleverancier aan het ICTRP. Een OMON-registratie voldoet aan de vereisten die de International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) stelt aan publicatie in wetenschappelijke tijdschriften. Registratie in een ander erkend register is daarom niet meer nodig.

Geneesmiddelenstudies die via het Clinical Trials Information System (CTIS) moeten worden ingediend, worden automatisch geregistreerd in het ICTRP.

Overig niet-WMO-plichtig onderzoek, dat niet onder het toetsingskader van de DCRF valt, kan desgewenst ook in het Onderzoeksportaal worden geregistreerd ten behoeve van openbaarmaking in OMON. Het registreren van systematic reviews is mogelijk in het [PROSPERO register](#) van de Universiteit van York, Verenigd Koninkrijk.

Welke studies moeten geregistreerd worden?

De ICMJE en de WHO hebben bepaling 35 uit de Verklaring van Helsinki (zie 4.1) als volgt geoperationaliseerd:

Letterlijk zegt de ICMJE dat registratie nodig is van: "Ieder onderzoeksproject dat onderzoeksdeelnemers een interventie oplegt en de gevolgen daarvan op de gezondheid onderzoekt. Alle interventies bedoeld om een biomedische uitkomst of gezondheidsuitkomst te beïnvloeden vallen daaronder, inclusief geneesmiddelen, chirurgische procedures, medische hulpmiddelen, gedragsinterventies, educatieprogramma's, dieetinterventies, kwaliteitsverbeterende interventies en veranderingen in het zorgproces. Onder gezondheidsuitkomsten vallen alle biomedische of gezondheidsgerelateerde uitkomsten, inclusief farmacokinetische metingen en bijwerkingen." Zie [hier](#) voor meer informatie.

Elk medisch-wetenschappelijk invasief onderzoek alsook alle geneesmiddelenonderzoeken dienen te worden geregistreerd om in aanmerking te komen voor publicatie. Registratie geldt dus niet alleen voor gerandomiseerde en gecontroleerde trials. Observationele studies zonder invasief onderzoek hoeven niet geregistreerd te worden, maar dat mag wel.

Twijfelgevallen

Sommige onderzoeken kunnen tussen deze twee uitersten vallen. In deze situatie zullen de niet-geregistreerde onderzoeken door elke redacteur van de aangesloten vaktijdschriften per geval worden bekeken. De auteur van het niet-geregistreerde onderzoek zullen de redacteur van hun redenen moeten overtuigen waarom zij destijds de studie niet prospectief hebben aangemeld. Het advies van de ICMJE is om bij twijfel altijd te registreren.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC8: Indiening amendement bij toetsende commissie (centraal)

1. Doel

Beschrijven van de procedure voor de indiening van een amendement voor toetsing door een erkende METC/CCMO. Een amendement is een schriftelijke beschrijving van een wijziging of een formele verduidelijking van het protocol of van andere studie gerelateerde documentatie.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Indiening van het amendement ter beoordeling bij een METC/CCMO;
- Indiening van een onderzoeksverklaring of Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) bij de METC/CCMO in geval het amendement het toevoegen van een nieuw deelnemend centrum betreft;
- Beantwoorden van vragen van de METC;
- Verstrekken van door METC goedgekeurde geamendeerde documenten aan de lokale hoofdonderzoeker van alle deelnemende centra.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

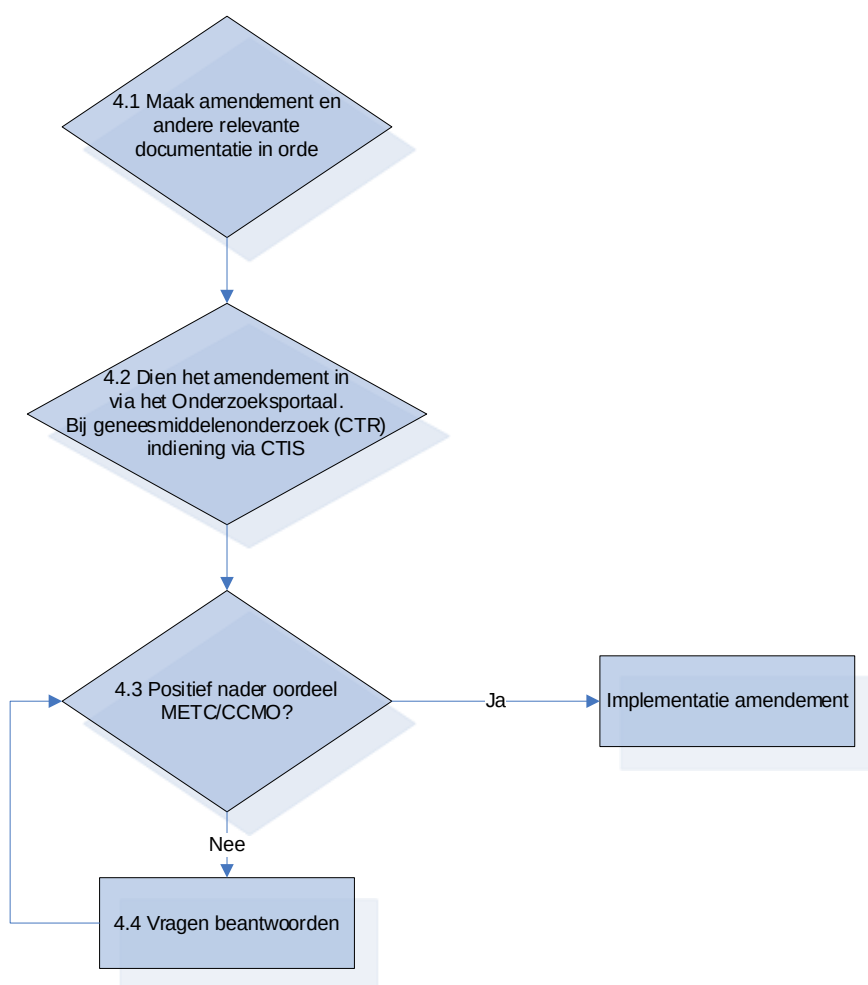
- Indien van toepassing geamendeerde documenten ter goedkeuring voorleggen aan RvB (zie STZ SOP VL5 Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal), zie dan hoofdstuk 7).
- Geamendeerde documenten implementeren in eigen centrum en archiveren in de ISF.

METC/CCMO is eindverantwoordelijk voor:

- Bij WMO-plichtig, MDR en IVDR onderzoek: aanleveren van definitief oordeel, binnen de gestelde wettelijke termijn van 35 dagen na ontvangst van het amendement.
- Bij Geneesmiddelen onderzoek dat onder de CTR valt: zie hoofdstuk 4.2.

De verantwoordelijkheden van de overige verschillende partijen, zoals Wetenschapsbureau, kunnen per ziekenhuis verschillen.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Een amendement is substantieel wanneer de wijziging in protocol of onderzoeksdeelnemersinformatie betrekking heeft op: de patiëntveiligheid, wetenschappelijke waarde, uitvoering of begeleiding van de studie, kwaliteit of veiligheid van het onderzoeksproduct, risico/voordeel analyse. Ook als substantieel wordt beschouwd: verandering van sponsor of van hoofdonderzoeker of toevoeging deelnemend centrum. Niet substantiële amendementen hoeven niet beoordeeld te worden door een METC/CCMO, maar moeten wel ingediend worden bij de METC/CCMO waarna documentatie ter kennisgeving wordt aangenomen en aan het onderzoeksdoosier wordt gevoegd. Bij twijfel of er sprake is van een substantieel amendement kan contact opgenomen worden met de METC/CCMO.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen Geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt en WMO-plichtig, MDR en IVDR onderzoek. In tegenstelling tot het andere onderzoek is het bij geneesmiddelenonderzoek (CTR) aan de verrichter/sponsor zelf om te bepalen of er sprake is van een substantieel amendement. Hierbij hoeven niet-substantiële amendementen niet gemeld te worden bij de METC/CCMO.

4.1 Maak amendement en andere relevante documentatie in orde

Pas de documenten die het betreft aan. Zorg ervoor dat de gewijzigde documenten voorzien zijn van tracked changes zodat de aanpassingen duidelijk zijn en zorg dat alle gewijzigde documenten voorzien zijn van een nieuw versienummer en nieuwe versiedatum.

4.2 Dien het amendement in via het Onderzoeksportaal of CTIS

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

Voor geneesmiddelenonderzoek vindt de gehele indiening en verwerking van amendementen via Clinical Trial Information System (CTIS) plaats.

Een substantiële wijziging (substantial modification, SM) kan niet worden ingediend zolang er nog een andere indiening actief is voor hetzelfde onderzoek. Dit kan gaan om een initiële indiening, de toevoeging van een lidstaat, of een andere substantiële wijziging. Voor multinationaal onderzoek moeten alle deelnemende lidstaten (MSC) hun nationale besluit hebben ingevoerd voor de voorgaande indiening, voordat er een substantiële wijziging over Deel I kan worden ingediend. De enige uitzondering zijn meerdere substantiële wijzigingen over Deel II, die parallel kunnen worden ingediend.

Bij elke substantiële wijziging moeten twee documenten worden ingediend die een overzicht geven van de wijzigingen: een aanbiedingsbrief (cover letter) en een beschrijving van de wijzigingen (modification description). Gebruik hiervoor de Europese modellen die te vinden zijn op [de website van de CTCCG](#), onder Key Documents List, sectie 'Template cover letters and RFI Response'.

De aanbiedingsbrief dient alle relevante achtergrondinformatie te verschaffen over de indiening, en een beknopte inhoudelijke beschrijving van de wijzigingen. De beschrijving van de wijzigingen dient een complete lijst van alle nieuwe of gewijzigde documenten en gegevens te bevatten.

De lijst van de vereiste documentatie en informatie voor het indienen van een substantiële wijziging is opgenomen in [bijlage II bij de CTR](#). Voor elk substantieel amendement moet er onder de sectie Proof of payment of fee in CTIS een document met de factuurgegevens ingediend worden. Een verplicht [template](#) hiervoor is beschikbaar. Deze gegevens zullen worden gebruikt voor de facturatie.

Een substantiële wijziging van deel I of deel I + II kan worden ingediend als wordt voldaan aan alle onderstaande criteria:

- Het besluit van alle betrokken lidstaten die de initiële of gespreide aanvraag ontvingen is gecommuniceerd en ten minste één van hen heeft de geneesmiddelenstudie toegelaten. Dit houdt in dat bij multinationale studies de laatste lidstaat (voor gespreide aanvragen is dit de laatste lidstaat die deel II heeft ontvangen) die zijn besluit doorgeeft, bepaalt wanneer een substantiële wijziging van deel I of deel I + II kan worden ingediend.
- Er is geen lopende aanvraag voor de toevoeging van een betrokken lidstaat.
- Er is geen andere lopende aanvraag voor beoordeling van een substantiële wijziging in één van de andere betrokken lidstaten.

Een substantiële wijziging deel II kan worden ingediend in een betrokken lidstaat als wordt voldaan aan elk van de onderstaande criteria:

- Deze betrokken lidstaat heeft de geneesmiddelenstudie volledig toegelaten (ongeacht of dit was via een volledige of een gespreide aanvraag).
- Er is geen andere lopende beoordeling van een substantiële wijziging (deel I, I + II of II) in deze betrokken lidstaat.

Beoordelingen van substantiële wijzigingen deel II kunnen parallel lopen in verschillende betrokken lidstaten. Er kan een substantiële wijziging voor deel II in een betrokken lidstaat worden ingediend, als er een lopende beoordeling is voor het toevoegen van een additionele betrokken lidstaat.

Ingeval de opdrachtgever zich realiseert dat een substantiële wijziging noodzakelijk kan zijn terwijl een andere beoordeling nog loopt, kunnen de volgende acties worden genomen, afhankelijk van de urgentie:

- wachten tot de lopende beoordeling is afgerond alvorens de substantiële wijziging in te dienen;

- de lopende aanvraag intrekken en de substantiële wijziging indienen.

Parallele indiening van dezelfde substantiële wijziging van een document dat wordt gebruikt in meerdere geneesmiddelenstudies, is toegestaan. CTIS maakt het mogelijk één enkele aanvraag voor een substantiële wijziging voor een aantal (goedgekeurde) geneesmiddelenstudies te doen. De begeleidende brief moet een lijst bevatten van alle geneesmiddelenstudies waarop de aanvraag voor substantiële wijziging betrekking heeft.

Zie voor meer details over substantiële wijzigingen [deze website](#).

WMO-plichtig onderzoek + Medisch hulpmiddelenonderzoek (MDR) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica (IVDR):

Het registreren, indienen voor goedkeuring bij METC/CCMO en beheren van bovenstaande type medisch-wetenschappelijk onderzoek vindt via het Onderzoeksportaal plaats.

Voor het indienen van documenten van het amendement in het Onderzoeksportaal zie [deze website](#) van de CCMO.

Indien het amendement een nieuw deelnemend centrum betreft dient er een onderzoeksverklaring voor dat deelnemende centrum, te worden ingediend via het Onderzoeksportaal.

4.3 Positief nader oordeel erkende METC?

Geneesmiddelenonderzoek (CTR):

Een erkende METC/CCMO geeft via het CTIS een positief of negatief nader oordeel. Indien de METC/CCMO een positief nader oordeel geeft en de lokale uitvoerbaarheid van het deelnemende centrum is akkoord, dan mag het amendement worden geïmplementeerd. De sponsor moet de definitief goedgekeurde documenten waarop het amendement van toepassing is, doorsturen aan de deelnemende centra.

WMO-plichtig onderzoek + Medisch hulpmiddelenonderzoek (MDR) + prestatiestudies naar in-vitrodiagnostica (IVDR):

Een METC/CCMO geeft een positief of negatief nader oordeel. Indien de METC/CCMO een positief nader oordeel heeft gegeven dan mag het amendement worden geïmplementeerd. Het kan voorkomen dat de METC/CCMO nog een aantal vragen stelt. Indien het amendement direct consequenties heeft voor de lokale uitvoerbaarheid, dient het amendement na het oordeel van de METC/CCMO ook voorgelegd te worden aan de RvB van het deelnemend centrum en kan pas na toestemming van de RvB tot implementatie in dat deelnemend centrum worden overgegaan. De onderzoeker zelf dient dit bij de RvB voor te leggen (zie STZ SOP VL5 Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)). Bij twijfel of een amendement consequenties heeft op de lokale uitvoerbaarheid, overleg dit met de PI of het wetenschapsbureau van de deelnemende centra. De sponsor moet de definitief goedgekeurde documenten waarop het amendement van toepassing is, doorsturen aan de deelnemende centra.

4.4 Vragen beantwoorden

De vragen dienen beantwoord te worden, daarna kan een METC/CCMO een positief nader oordeel geven dan wel aanvullende vragen stellen.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC9: WMO-deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal)

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het afsluiten van een verzekering die eventuele schade als gevolg van het onderzoek bij onderzoeksdeelnemers dekt (WMO-deelnemersverzekering) en voor het afsluiten van de aansprakelijkheidsverzekering voor dekking tegen aansprakelijkheid voor schade als gevolg van onderzoek dat verwijtbaar onzorgvuldig is geweest. Voor iedere WMO-plichtige studie bestaat er een verzekeringsplicht voor zowel de WMO-deelnemersverzekering als voor de aansprakelijkheidsverzekering. Op aanvraag van de sponsor/ verrichter kan de beoordelende METC/ centrale toetsingscommissie ontheffing verlenen voor de WMO-deelnemersverzekering.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het afsluiten van een WMO-deelnemersverzekering;
- Het indienen van een verzoek tot ontheffing van verzekeringsplicht aan de toetsende METC indien gewenst;
- Het zenden van een kopie van het certificaat van de WMO-deelnemersverzekering dat de studie bij de verzekeraar is aangemeld aan de oordelende METC;
- Het op verzoek zenden van een kopie van het certificaat van de aansprakelijkheidsverzekering aan de oordelende METC indien de aansprakelijkheidsverzekering via de verrichter afgesloten is;
- Het vermelden van de juiste gegevens m.b.t. de WMO-deelnemersverzekering in de ziekenhuis specifieke versie van de deelnemersinformatie;
- Het erop toezien dat de onderzoeker onder een geldende aansprakelijkheidsverzekering valt;
- Het doorgeven van de juiste aantallen geïnccludeerde onderzoeksdeelnemers in de eindrapportage aan de verzekering waar de WMO-deelnemersverzekering is afgesloten;
- Het vastleggen van informatie over WMO-deelnemers- en aansprakelijkheidsverzekering in het onderzoeksprotocol.

METC/CCMO is eindverantwoordelijk voor:

- Het beoordelen of op correcte wijze voldaan is aan de verzekeringsplicht;
- Het al dan niet toekennen van ontheffing van de verzekeringsplicht voor onderzoeksdeelnemers. De METC/CCMO kan ontheffing verlenen als zij van mening is dat er geen risico's voor de onderzoeksdeelnemers zijn. Ook is ontheffing mogelijk bij vergelijkend onderzoek van twee reguliere behandelmethoden indien aan het onderzoek ten gevolge van het vergelijkende karakter daarvan hooguit verwaarloosbare risico's zijn verbonden. Overigens geldt dat bij ontheffing van de verzekeringsplicht de aansprakelijkheidsverzekering nog steeds moet zijn geregeld.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Bij studies die vallen onder de WMO dienen alle geïnccludeerde onderzoeksdeelnemers verzekerd te zijn middels een *WMO-deelnemersverzekering*, tenzij de beoordelende METC/CCMO hiervoor ontheffing heeft verleend. Daarnaast is geen WMO-deelnemersverzekering nodig als het onderzoek wordt verricht door een door de minister aangewezen instelling, dienst of bedrijf van de Rijksoverheid zoals die ressorterend onder het ministerie van VWS of Defensie (artikel 7 lid 10 WMO).

Bij multicenter onderzoek moet één verzekering worden afgesloten voor alle onderzoeksdeelnemers aan betreffende studie. De procedure en de verzekeraar bij wie deze verzekering kan worden afgesloten verschilt per ziekenhuis.

De onderzoeksdeelnemer moet in de informatiebrief geïnformeerd worden over de verzekering die afgesloten is. Hiervoor is een standaardtekst en -bijlage ontwikkeld door de CCMO. Deze is opgenomen in het 'model deelnemersinformatie' welke terug te vinden is op de website van de [CCMO](#). Zie hiervoor ook STZ SOP VC2 'Ontwikkelen deelnemersinformatie / toestemmings-formulier (centraal)'.

In de meeste gevallen wordt de *aansprakelijkheidsverzekering* afgesloten door de uitvoerder, echter is het ook mogelijk dat dit door de verrichter wordt gedaan. Op de onderzoeksverklaring of op de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) kan bij de gegevens over de aansprakelijkheidsverzekering worden aangegeven door welk bedrijf de verzekering geregeld wordt.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC10: Onderzoekscontract

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4	CRO kan namens sponsor tekenen als dit is vastgelegd via power of attorney/power of delegation

1. Doel

Voorafgaand aan de uitvoering van een WMO/CTR/MDR onderzoek moet een onderzoekscontract worden opgesteld tussen de sponsor/verrichter en het deelnemende ziekenhuis. Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt dit contract vaak een Clinical Trial Agreement (CTA) genoemd. In het onderzoekscontract worden, indien van toepassing, per deelnemend centrum, de rechten en plichten van de sponsor/verrichter en het betreffende deelnemende centrum, vastgelegd. Deze SOP geeft een handreiking bij de totstandkoming van een onderzoekscontract. Of een onderzoekscontract ook verplicht wordt gesteld bij multicenter niet WMO-plichtig onderzoek verschilt per ziekenhuis.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van het onderzoekscontract;
- Het maken van afspraken met betrekking tot logistiek en financiële vergoeding voor het desbetreffende ziekenhuis en het opnemen van deze afspraken in het onderzoekscontract;
- Het ondertekenen van het definitieve onderzoekscontract.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het laten beoordelen van het onderzoekscontract conform de ziekenhuisspecifieke procedure;
- Het laten tekenen van het onderzoekscontract door de betrokken partijen in het ziekenhuis, volgens de in het ziekenhuis geldende procedure. De betrokken partijen in een ziekenhuis zijn vaak de lokale (hoofd)onderzoeker, de wettelijk vertegenwoordiger van het ziekenhuis en optioneel de wettelijk vertegenwoordiger van medisch specialistisch bedrijf (MSB; indien gewenst) en soms een ondersteunende afdeling (bijv. de apotheek) als de (prijs)afspraken met deze afdeling als aparte bijlage in het contract zijn opgenomen.

De verantwoordelijkheden van de verschillende overige betrokken partijen, zoals de financiële afdeling, kunnen per ziekenhuis verschillen.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Opstellen contract

De sponsor maakt afspraken met betreffende personen en afdelingen in het ziekenhuis omtrent de logistiek van de studie en de financiële vergoedingen, indien van toepassing. Het kan voorkomen dat een sponsor deze taken aan een contract research organisatie (CRO) delegeert. De sponsor neemt deze en andere, algemene, afspraken op in een onderzoekscontract en legt deze in concept voor aan de hoofdonderzoeker, juridische afdeling of een ander daartoe aangewezen functionaris in het desbetreffende ziekenhuis. Het is verstandig om het concept contract juridisch te laten toetsen door bijvoorbeeld de jurist van het ziekenhuis en eventueel financieel te laten toetsen door de financiële afdeling van het ziekenhuis. De interne procedure voor het (juridisch en financieel) toetsen van het onderzoekscontract verschilt per ziekenhuis.

Belangrijk hierbij is o.a. op te letten wie de uiteindelijke eigenaar van de data is (IP), wat er met de data mag gebeuren (mag de onderzoeker wel publiceren), met wie de data wordt gedeeld (binnen/buiten de EU) en onder welke wetgeving het contract valt. Sommige contracten worden vanuit een ander land afgesloten maar het is van belang dat het ook onder de Nederlandse wetgeving valt.

Templates

Door de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) zijn verschillende Engelstalige modelcontracten ontwikkeld. Zo zijn er modelcontracten voor bedrijfsgeïnitieerd en onderzoeker geïnitieerd onderzoek en voor niet WMO-plichtig onderzoek. Al deze modelcontracten zijn te vinden op de site van de CCMO.

Vanuit ZEGG is op hun website een tekst opgesteld over een Deelnameovereenkomst zorgevaluatie waarin ook verwezen wordt naar een model Deelnameovereenkomst Zorgevaluatie WMO voor *multicenter WMO-plichtige zorgevaluatie's*. Om geen vertraging op te lopen bij het opstarten van een studie vanwege discussie over de vaste tekst van het model contract is landelijk nadrukkelijk de wens uitgesproken om geen wijzigingen aan te brengen in de vaste tekst van deze landelijke modelcontracten.

In sommige gevallen beperkt de deelname van een ziekenhuis aan een extern geïnitieerde niet WMO-plichtige studie zich tot het aanleveren van gegevens en/of restmateriaal. In een dergelijke situatie kan men er voor kiezen om in plaats van een uitgebreid onderzoekscontract te volstaan met resp. een zogenaamde *Data Transfer Agreement* (DTA), een *Material Transfer Agreement* (MTA), of een combinatie daarvan een *Data and Material Transfer Agreement* (DMTA) afhankelijk van het beleid van het eigen ziekenhuis. In een DTA wordt met name de geheimhouding en het eigendom van die data / informatie / persoonsgegevens geregeld. In een MTA wordt geregeld wie eigenaar is van het materiaal en wat de ontvangende partij wel/niet met het materiaal mag doen en wat met het materiaal bij het einde van het onderzoek moet gebeuren. Voorbeelden van een DTA, MTA of DMTA zijn te downloaden via de site van ELSI.

Indiening contract bij METC/CCMO?

Zie hiervoor de tekst op de site van de CCMO. Het contract maakt verplicht onderdeel uit van indieningsdossier WMO en MDR studie. Voor een CTR studie geldt dit niet. Het contract hoeft nog niet getekend te zijn op moment van indiening bij METC/CCMO.

De METC toetst een onderzoekscontract alleen op de volgende twee onderdelen (zie CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten):

- De bepalingen in het contract betreffende de voortijdige beëindiging van het wetenschappelijk onderzoek of de overeenkomst;
- De bepalingen in het contract omtrent de openbaarmaking van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek.

Ondertekening contract

Nadat het concept onderzoekscontract akkoord is bevonden door alle partijen kan tot ondertekening worden overgegaan. Meestal wordt het contract in het deelnemende centrum ondertekend door de wettelijk vertegenwoordiger van het ziekenhuis, de lokale hoofdonderzoeker indien niet in loondienst van het ziekenhuis (indien wél in loondienst dan tekent de lokale hoofdonderzoeker niet als aparte partij, maar soms wel voor akkoord) en optioneel de wettelijk vertegenwoordiger van een MSB (indien gewenst). Uiteraard wordt het contract ook door de sponsor ondertekend. Soms mag CRO namens sponsor tekenen, maar dan moet dit blijken uit een power of attorney/power of delegation als bijlage bij het contract. Het ziekenhuis tekent contract pas nadat de studie ook lokaal is goedgekeurd (zie STZ SOP V1).

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VC11: Datamanagementplan

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	In de nieuwe Gedragscode wordt vermeld dat protocol en DMP moeten ingaan op verzamelen van bijzondere persoonsgegevens en direct identificerende persoonsgegevens. Er is aan het template DMP een vraag toegevoegd of er tot de persoon herleidbare gegevens worden verzameld.

1. Doel

Het beschrijven van de inhoud van een Data Management Plan (DMP). In een DMP staat gedetailleerd beschreven op welke manier onderzoeksdata worden verzameld, opgeslagen, gecontroleerd, geanalyseerd, gearhiveerd, gepubliceerd en gedeeld. Het doel van een DMP is de datakwaliteit, kwaliteit van het onderzoek en de privacy van de deelnemers te waarborgen.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van het DMP;
- Het toevoegen van het DMP aan de TMF.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van het DMP specifiek voor het deelnemend centrum;
- Het toevoegen van het DMP aan de ISF.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

De basis voor het omgaan met onderzoeksdata, zoals deze moet worden beschreven in het DMP, staat beschreven in de ICH-GCP richtlijn paragraaf 5.5 getiteld 'Trial Management, Data Handling, and Record Keeping' ('Onderzoeksbegeleiding, gegevensverwerking en documentenbeheer'). Enkele onderdelen van het DMP zijn ook terug te vinden in het onderzoeksprotocol, zoals de beschrijving van de randomisatie, blinding en toewijzing behandeling en de statistische analyse. Indien er een DMP geschreven wordt, mag hiernaar verwezen worden in paragraaf 12.1 van het onderzoeksprotocol getiteld 'Handling and storage of data and documents' ('Verwerking en bewaren van data en documenten'). Zie ook STZ SOP VC1 'Onderzoeksprotocol'. Let hierbij wel op dat het DMP los van het onderzoeksprotocol gelezen en begrepen zou moeten kunnen worden.

Inhoud DMP

In het DMP wordt beschreven hoe het onderzoeksteam omgaat met de onderzoeksdata: hoe worden de data verzameld, opgeslagen, beveiligd, verwerkt (geanalyseerd), gearhiveerd, gepubliceerd en gedeeld. Voor elk van deze items staan hieronder vragen weergegeven die het DMP zou moeten beantwoorden (indien van toepassing) en aandachtspunten waar de verrichter op moet letten. Er worden door verschillende instellingen echter verschillende eisen gesteld aan het DMP. Ga daarom bij het Wetenschapsbureau na of er een ziekenhuis-specifieke template voor het DMP beschikbaar is. Mocht deze er niet zijn, dan zou gebruik gemaakt kunnen worden van het voorbeeld template dat als bijlage is toegevoegd (zie bijlage 4).

Het is mogelijk dat er een overkoepelende DMP is, maar dat een DMP specifiek voor een deelnemend centrum nodig is bij multicenter onderzoek. Neem hiervoor contact op met het Wetenschapsbureau en/of de Functionaris Gegevensbescherming van het deelnemend centrum.

FAIR

Alle inspanningen op het gebied van datamanagement gaan om het resultaat aan het einde van de studie: de onderzoeksresultaten worden verifieerbaar en de onderliggende data herbruikbaar. Bestaande databestanden kunnen alleen benut worden wanneer de data die daarin opgeslagen zijn FAIR zijn: Findable (vindbaar), Accessible (toegankelijk), Interoperable (herbruikbaar) en Reusable (duurzaam opgeslagen). Goed datamanagement en een goed DMP is hierbij onontbeerlijk.

Privacy en veiligheid

Verzamelen, opslaan, controleren, analyseren, archiveren, publiceren en delen van onderzoeksdata is onlosmakelijk verbonden met issues rondom de privacy van de deelnemers waarvan deze data afkomstig zijn. De ontwikkelingen binnen de wet- en regelgeving en procedures rondom de bescherming van de privacy van deelnemers volgen elkaar razendsnel op en worden binnen de instellingen op verschillende manieren geïmplementeerd. Er is er dan ook expliciet voor gekozen om binnen deze SOP niet verder op de privacywetgeving in te gaan, maar praktische informatie te geven over het schrijven van een DMP.

Dataverzameling

In het DMP moet beschreven worden hoe de dataverzameling plaatsvindt.

- Welke data worden er verzameld?
- Wat zijn de bronnen van de data?
- Wat is het format van de data (papier, Excel, Word, SPSS, jpeg, export uit (elektronisch) dataverzamelingssysteem (Castor EDC, CSV, etc.))?
- Wie is er, eventueel per site, verantwoordelijk voor het verzamelen van de data?

Aangeraden wordt om een (elektronisch) Case Report Form (CRF) te ontwikkelen waarin alle te verzamelen data genoteerd kan worden volgens GCP, zie de STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form' en STZ SOP U5 'Dataverzameling'. Denk hierbij ook aan eventuele instructies voor de betrokkenen over hoe het (e)CRF correct ingevuld moet worden. Indien er gebruik gemaakt wordt van een eCRF dan moet beschreven worden welke software hiervoor gebruikt wordt.

Opslag onderzoeksdata

In het DMP moet beschreven worden waar (locatie) en hoe de dataopslag plaatsvindt gedurende het onderzoek (korte termijn opslag).

- Hoe worden de onderzoeksdata opgeslagen (papier/digitaal)?
- Welke software (zoals een datamanagementsysteem of software voor een eCRF) wordt gebruikt voor het invoeren en opslaan van data (indien van toepassing)?
 - Verzeker je ervan dat deze software gecertificeerd/gevalideerd is en dat er een audit/edit trail aanwezig is.
- Waar worden de onderzoeksdata opgeslagen gedurende het onderzoek?
- Hoe wordt de back-up van deze gegevens verzorgd?
- Op welke manier vindt er versiebeheer van documenten/bestanden met onderzoeksdata plaats?
- Hoe worden de data geanonimiseerd en/of gecodeerd (indien van toepassing)?
 - Wat is de locatie van de sleutel van de codering van deze data, hoe is deze beveiligd en wie heeft er toegang toe?

Tip: Beschrijf de locatie van de elektronische bestanden in een Note to File in het ISF/TMF, zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers'.

Beveiliging en toegang tot onderzoeksdata

In het DMP moet beschreven worden hoe de toegang/beveiliging van de data geregeld is.

- Wie heeft toegang tot privacygevoelige data, gecodeerde onderzoeksdata en de dataset voor analyse?
 - Denk hierbij ook aan personen buiten het studieteam zoals een monitor en de IGJ.

- Op welke manier wordt de toegang/beveiliging van de data gewaarborgd als een lid van het onderzoeksteam vertrekt?
- Op welke manier is toegang tot de data beveiligd?
 - Wie (minimaal 2 personen) hebben de beschikking over eventuele accountgegevens, gebruikersnamen, inlogcodes, toegangscodes, beveiligingscodes, wachtwoorden, etc.? Waar worden deze gegevens/codes bewaard?
 - Op welke manier wordt gezorgd dat niemand anders dan de leden van het onderzoeksteam bij de onderzoeksgegevens kan?

Dataverwerking (controle en analyse)

In het DMP moet beschreven worden op welke manier de verzamelde data verwerkt wordt.

- Door wie, wanneer en op welke manier vindt datavalidatie (controle op volledigheid en juistheid van de gemeten/verzamelde data) plaats?
- Op welke manier wordt ervoor gezorgd dat de data niet meer veranderd kan worden (database lock) zodat altijd te achterhalen is met welke data de analyses zijn uitgevoerd?
- Welke software wordt er gebruikt voor analyse?

Let op: statistische analyses moeten altijd uitgevoerd worden zoals in het onderzoeksprotocol staat weergegeven. Zie STZ SOP A3 'Data-analyse'.

Tip: betrek bij het ontwikkelen van het analyseplan al een statisticus/epidemioloog, deze kan adviezen geven over het opbouwen van een database en de analysemogelijkheden, wat een snelle analyse na dataverzameling mogelijk maakt. Laat de analyse eventueel controleren door een onafhankelijk persoon.

Archivering van onderzoeksdata

In het DMP moet beschreven worden waar (locatie) en hoe (papier, elektronisch) de data worden gearchiveerd (lange termijn opslag). Zie ook SOP A2 'Archivering studie'.

- Ga binnen je instelling na wat de verantwoordelijkheden, regels en/of procedures zijn m.b.t. het archiveren van onderzoeksdata.
 - Hoe is de archivering en toegankelijkheid van de data op lange termijn ingericht en wie is hiervoor verantwoordelijk?
- Wat is de bewaartermijn van de data?

Let op: de data moeten voor een periode beschikbaar blijven. Het is dus belangrijk dat duidelijk is hoe de toegang tot de data geborgd is. Alles wat noodzakelijk is om data reproduceerbaar te maken moet gearchiveerd worden (bijv. codeboeken, machine-instellingen, logboeken, etc.). Dit betekent dat naast de onderzoeksdata zelf ook noodzakelijke metadata op een 'vindbare' manier gearchiveerd moeten worden.

Onderzoeksdata delen

In het DMP moet beschreven worden of de data met derden gedeeld worden en zo ja, met wie, hoe en in welk format.

- Welke data worden er gedeeld en met wie?
 - Indien data met derden gedeeld worden kan het zijn dat de deelnemer hiervoor expliciet toestemming moet geven. Het is dan ook aan te raden dit op te nemen in het Informed Consent. Ga na of dit voor jouw studie ook geldt en beschrijf hoe dit geregeld is.
 - Let op: in het kader van de ontwikkelingen binnen de wet- en regelgeving en procedures rondom de bescherming van de privacy van deelnemers kunnen de regels hieromtrent snel veranderen. Ga binnen je instelling (bij het Wetenschapsbureau en/of de Functionaris Gegevensbescherming) na wat de huidige stand van zaken is en wat er op jouw studie van toepassing is.
 - In het kader van de privacy mogen er géén privacygevoelige gegevens met anderen gedeeld worden (bijvoorbeeld in het geval van multicenter onderzoek). Het delen van data moet altijd gecodeerd/geanonimiseerd plaatsvinden.

- Ga binnen je instelling (bij het Wetenschapsbureau en/of de Functionaris Gegevensbescherming) na of het noodzakelijk is om een onderzoekscontract op te stellen met de persoon/instelling met wie je de data wil/gaat delen. Zie STZ SOP VC 10 'Onderzoekscontract'.
- Wie moet toestemming geven voor het delen van data?
 - Wie is/zijn verantwoordelijk voor de data?
 - Sommige ziekenhuizen zullen hier een procedure voor hebben met afdelingen, zoals een data governance board of een data security officer. Ga dit na.
- Hoe worden de onderzoeksdata gedeeld? Wordt er gebruik gemaakt van een 'open data' platform voor het delen van onderzoeksdata? Zo ja, welke? Zo nee, hoe worden de data dan gedeeld?

5. Bijlage(n)

[Bijlage 4: Template datamanagementplan](#)

STZ SOP VC12: Monitorplan

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	Template STZ Monitorplan aangepast en tabel 1 Risicoclassificatie en hulplijst vervangen door een template risicoclassificatie

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het opzetten van een monitorplan. Doel van een monitorplan is de mate, inhoud en frequentie van de uitvoering van monitoren beschrijven.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het schrijven van een monitorplan;
- Het adequaat laten monitoren van het onderzoek;
- Het aanstellen van onafhankelijke en gekwalificeerde monitors;
- Het controleren of de onderzoekslocaties op de hoogte zijn van de frequentie van monitoring.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het beschikbaar stellen van tijd en ruimte en de nodige toegangen (EPD, eCRF) om het monitoren te kunnen laten plaatsvinden volgens overeengekomen monitorplan.

Monitor is eindverantwoordelijk voor:

- Het uitvoeren van de activiteiten volgens het opgestelde monitorplan en signaleren of dit monitorplan tijdens de uitvoering van de monitorvisite eventueel aangepast dient te worden.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

De sponsor van de studie stelt het monitorplan op (zie bijlage 5 Monitorplan STZ) of delegeert dit aan hoofdonderzoeker of Clinical Research Organisation (CRO). Dit gebeurt op basis van risicoclassificatie (zie tabel 1 in bijlage 5). Deze is gebaseerd op [Hoofdstuk 4 Risicomanagement in de NFU-richtlijn](#). Bij risicoclassificatie wordt er rekening gehouden met de kans en de mate van schade voor de onderzoeksdeelnemers en de kwaliteit van data. Aan de hand van deze inschatting wordt de hoogte van het risico bepaald en daarbij de frequentie en intensiteit van de monitoring.

Bij uitvoering van lokale uitvoerbaarheid kan het monitorplan worden opgevraagd ter indicatie van de kwaliteitsborging van de te monitoren studie.

5. Bijlage(n)

[Bijlage 5: Template STZ monitorplan](#)

STZ SOP VC13: DSMB

1. Doel

Voor een WMO plichtig onderzoek kan een veiligheidscommissie worden ingesteld om gedurende de studie de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers te monitoren. De Engelse term voor zo'n veiligheidscommissie is Data Safety Monitoring Board (DSMB). Deze SOP beschrijft de voorwaarden, verantwoordelijkheden en werkwijze bij het instellen van een DSMB.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- het instellen van een deskundige en onafhankelijke DSMB. De verrichter kan het zelf noodzakelijk vinden óf de METC/CCMO kan het eisen bij de primaire beoordeling van het onderzoek;
- het indienen van de samenstelling van de DSM en de charter, als onderdeel van het onderzoeksdossier;
- het ter beschikking stellen aan de DSMB van een tussentijds beknopt onderzoeksrapport, met overzicht van de rekrutering, en tabellen en analyses waarin (bij een gerandomiseerd onderzoek) de groepen worden vergeleken op belangrijke veiligheids- en effectiviteitsuitkomsten;
- het op de hoogte houden van de DSMB betreffende relevante externe ontwikkelingen (uit ander onderzoek of de klinische praktijk);
- het beargumenteren van het niet opvolgen van een DSMB advies, in een begeleidende brief aan de toetsingscommissie;
- het voorleggen aan de METC/CCMO van het opgevolgde advies van de DSMB over aanpassen dan wel niet voortzetten van het onderzoek, in de vorm van een amendement of een melding beëindiging studie.

Tabel: Verantwoordelijkheden in geval van onderzoeker geïnitieerd onderzoek

Actie	(Gedelegeerde) RvB *	Hoofdonderzoeker	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

• 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 ziekenhuis.

In het algemeen geldt: de verrichter en onderzoekers die deelnemen aan het onderzoek zijn eindverantwoordelijk voor de uitvoering van de trial. Die verantwoordelijkheid kan niet overgedragen worden aan een DSMB.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Medisch wetenschappelijk 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 veiligheids-problemen 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.

Wanneer een DSMB instellen?

De medisch ethische toetsingscommissie kan bepalen dat een DSMB ingesteld moet worden.

Een DSMB moet in principe worden ingesteld voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat als hoog risico wordt geclassificeerd door de verrichter of de METC/CCMO.

Bij matige extra risico's zal de beslissing om een DSMB in te stellen per onderzoek worden genomen, door de METC of de verrichter. 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. De samenstelling en het reglement van de DSMB dient onderdeel uit te maken van het onderzoeksdossier (onder K5). De METC/CCMO beoordeelt bij de primaire beoordeling de samenstelling van de DSMB en het reglement (charter).

Samenstelling

De leden van de DSMB moeten onafhankelijk zijn, dus zonder enig concurrerend belang t.a.v. het onderzoek. De DSMB bestaat uit klinische wetenschappers en een statisticus. 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.

Charter

De samenstelling, procedures en werkwijze van de DSMB dient de verrichter vooraf aan de start van het onderzoek in een charter gedetailleerd te beschrijven en als onderdeel van het onderzoeksdossier ter beoordeling voor te leggen aan de medisch ethische toetsingscommissie. Zie voor exacte inhoud van een DSMB charter de [template op de website van de CCMO](#).

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

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.

Het is van belang dat 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 blindering van alle direct betrokkenen onderzoekers gehandhaafd moet blijven.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VL1: Beoordeling raad van bestuur (lokaal)

1. Doel

Het beschrijven van de verplichte beoordelingsprocedure van een WMO-plichtig wetenschappelijk onderzoek door de raad van bestuur (RvB) van een ziekenhuis. Voordat een wetenschappelijk onderzoek in een ziekenhuis van start kan gaan dient de RvB van het desbetreffende ziekenhuis daarvoor toestemming te geven.

Of ook een niet-WMO-plichtig onderzoek een goedkeuring behoeft van de RvB verschilt per ziekenhuis.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanleveren van het protocol, de ingevulde Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) inclusief bijlagen of onderzoeksverklaring (OV) en eventuele overige documenten aan lokale hoofdonderzoeker;
- Bij lokale haalbaarheidsprocedure voor geneesmiddelenonderzoek onder de Clinical Trial Regulation (CTR): het via de lokale hoofdonderzoeker verkrijgen van een door de RvB van de deelnemende centra ondertekende VGO vóór indiening bij de centrale toetsende commissie en het verkrijgen van een door RvB van deelnemende centra ondertekend Clinical Trial Agreement (CTA) tijdens/na beoordeling door de toetsende commissie;
- Bij lokale haalbaarheidsprocedure voor overig WMO-plichtig onderzoek: het via de lokale hoofdonderzoeker verkrijgen van een schriftelijk vastgelegde OV en ondertekend CTA van de RvB van de deelnemende centra.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van een onderzoeksbegroting;
- Het aanleveren van protocol, onderzoeksbegroting (indien dit gevraagd wordt), VGO of OV en overige documenten aan RvB of adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris belast met het beoordelen van de lokale uitvoerbaarheid;
- Het beantwoorden van vragen van de RvB of adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris;
- Het informeren van alle betrokkenen en betrokken afdelingen over toestemming van de RvB en de start van de studie.

Raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor:

- Bij lokale haalbaarheidsprocedure voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek onder de CTR: het afgeven van een ondertekende VGO, schriftelijke toestemmingsverklaring en het afgeven van een ondertekend CTA aan de externe verrichter.
- Bij lokale haalbaarheidsprocedure voor overig WMO-plichtig onderzoek: het afgeven van een ondertekende onderzoeksverklaring, schriftelijke toestemmingsverklaring en (eventueel) ondertekend CTA. N.B.: De OV mag ook getekend worden door een afdelingshoofd of –manager, afhankelijk van het ziekenhuis. Neem voor ziekenhuis specifieke procedures contact op met de wetenschapscoördinator / Wetenschapsbureau van het betreffende ziekenhuis.

De verantwoordelijkheden van de verschillende overige betrokken partijen kunnen per ziekenhuis verschillen.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Beoordeling door lokale toetsingscommissie

De werkwijze ter verkrijging van goedkeuring van de RvB en de aspecten die daarbij in ogenschouw genomen kunnen enigszins verschillen per ziekenhuis.

Wel is het zo dat de RvB zich voor de beoordelingsprocedure meestal laat adviseren door een lokale toetsings- of adviescommissie (of bevoegd functionaris verbonden aan de instelling). Alleen de lokale uitvoerbaarheid mag beoordeeld worden. De medisch-ethisch inhoudelijke beoordeling van het protocol wordt immers door een erkende toetsende commissie gedaan (zie STZ SOP VC6 'Beoordeling toetsende commissie (centraal)').

Tot de lokale uitvoerbaarheidsaspecten die gecheckt kunnen worden behoren o.a. een beoordeling van de relevantie van het onderzoek voor het eigen ziekenhuis, de lokale onderzoeksdeelnemersinformatie (PIF), een check of de privacyaspecten lokaal goed uitgewerkt zijn (ook in de PIF), of er afspraken zijn gemaakt met alle betrokken afdelingen, de financiële verantwoording van het project (te beoordelen op basis van een onderzoeksbegroting), een beoordeling van een CTA, monitor- en/of datamanagementplan daar waar dat in het ziekenhuis verplicht is gesteld, etc.

Goedkeuring door RvB

De procedure voor goedkeuring door RvB is verschillend voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt en overig WMO-plichtig onderzoek.

Voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek is ondertekening van VGO door (gemandateerde van) RvB verplicht, voor overig WMO-plichtig onderzoek kan vooralsnog zowel een OV (te ondertekenen door afdelingshoofd of zorggroepmanager) óf VGO worden gebruikt. De VGO en OV zijn documenten die de sponsor/verrichter nodig heeft voor indiening bij de centrale toetsingscommissie (METC of CCMO).

Met deze VGO of OV verklaart de instelling dat onderzoeker(s) en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren.

Verschil tussen lokale haalbaarheidsprocedure met VGO of met OV is dat de lokale toetsing bij een studie waarin met de VGO wordt gewerkt parallel gaat aan toetsing door centrale commissie terwijl bij een OV de lokale toetsing pas plaatsvindt ná deze toetsing. (Voor toetsing door METC zie STZ SOP V6 'Beoordeling toetsende commissie (centraal)'). Ook wordt bij de VGO door sponsor/verrichter een globaal budget aangeleverd en kan instelling al een inschatting maken of de kosten van het onderzoek passen binnen dit budget.

Indien de RvB het onderzoek goedkeurt dient zij een CTA met sponsor/verrichter te ondertekenen (zie STZ SOP VC10 'Onderzoekscontract') alsmede een goedkeuringsbrief ingeval van een studie met OV of een monocenter VGO studie.

Lokaal uitvoerbaarheidsdossier

Om de lokale uitvoerbaarheidsaspecten te kunnen beoordelen moet de lokale hoofdonderzoeker bij de lokale toetsingscommissie een lokaal uitvoerbaarheidsdossier indienen.

De inhoud van dit dossier verschilt soms echter toch nog wat per ziekenhuis, maar bestaat in elk geval uit een protocol, een PIF, een VGO of OV en een CTA indien het om een extern geïnitieerd onderzoek gaat.

De indiening van het dossier voor een WMO met VGO studie vindt vaak in twee delen plaats: één t.b.v. ondertekening VGO of OV en één t.b.v. ondertekening van CTA. Voor een overzicht van de standaarddocumenten die per deel ingediend moeten worden bij lokale toetsingscommissie in geval van een WMO-plichtige geneesmiddelenstudie met VGO, zie checklist lokale uitvoerbaarheid op de site van de DCRF: Lokale Haalbaarheid - Dutch Clinical Research Foundation (dcrfonline.nl).

Zie voor meer informatie ook STZ SOP X3 'CTR'.

Niet-WMO-plichtig onderzoek

Voor niet-WMO-plichtig onderzoek geldt dat lokale beoordeling door RvB wettelijk niet verplicht is. Wel is eind december 2023 vanuit VWS een veldnorm verschenen: Toetsingskader medisch wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek (Toetsingskader nWMO-onderzoek (health-ri.nl)). Dit kader stelt voor om – in lijn met WMO-plichtig onderzoek – elk niet-WMO-plichtig onderzoek centraal risicogericht te laten toetsen door een toetsingscommissie van het initiërende centrum en lokaal alleen te toetsen op lokale uitvoerbaarheidsaspecten.

Zie verder STZ SOP X2 'Niet-WMO-plichtig onderzoek'.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VL2: Aanpassen deelnemersinformatie / toestemmingsformulier aan lokale situatie

1. Doel

Het beschrijven van de procedure om een centraal verstrekte deelnemersinformatie en toestemmingsformulier aan te passen aan de lokale situatie middels locatie specifieke gegevens in aparte bijlagen.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het beschikken over het positieve oordeel van de METC/CCMO met betrekking tot de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier;
- Het aanpassen met betrekking tot de locatiespecifieke informatie in de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier;
- Het beschikken over een schriftelijk vastgelegde toestemming van de raad van bestuur voor de start van het onderzoek.

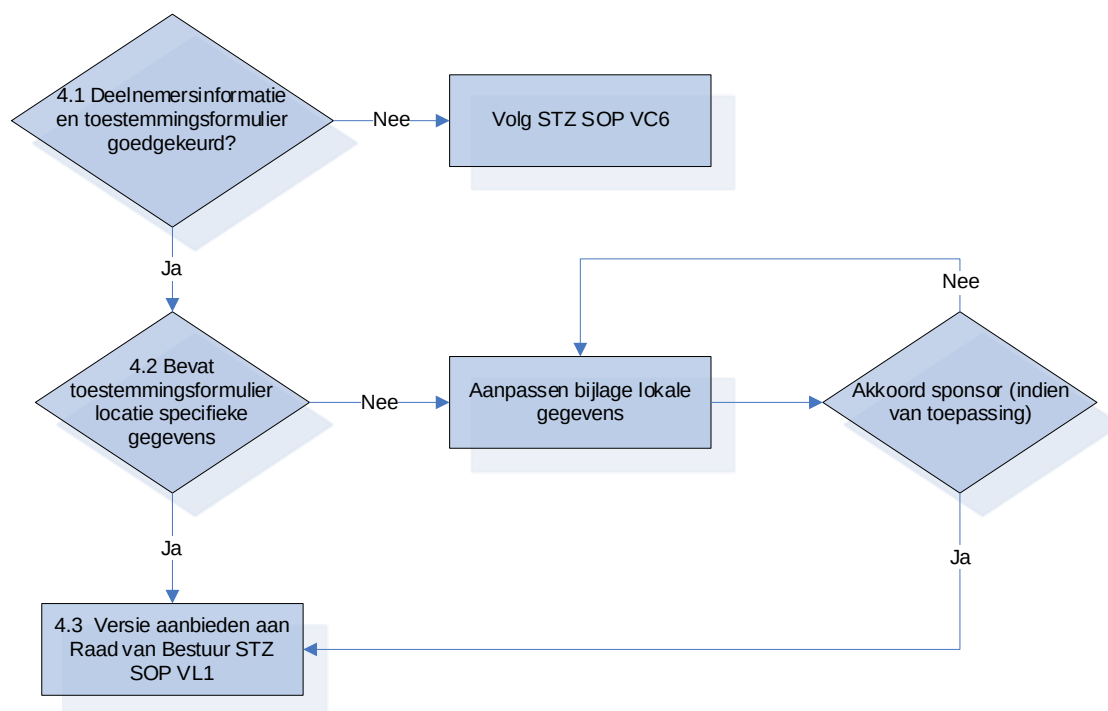
METC/CCMO is eindverantwoordelijk voor:

- Het geven van een gedagtekend schriftelijk positief oordeel over de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier.

Raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor:

- Het geven van schriftelijke toestemming voor de start van het onderzoek op basis van (o.a.) een positief oordeel over de locatiespecifieke gegevens in de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

4.1 De sponsor/verrichter van een studie zorgt voor een door een METC/CCMO goedgekeurde deelnemersinformatie / toestemmingsformulier.

4.2 De deelnemersinformatie (informed consent formulier (ICF)) bevat voor alle deelnemende centra één hoofdttekst. Locatiespecifieke informatie, die per deelnemend centrum kan verschillen, dient in aparte bijlagen te zijn opgenomen. Denk aan de namen van uitvoerend personeel, contactgegevens van de uitvoerder, contactgegevens van de researchverpleegkundige, contactgegevens van de functionaris gegevensbescherming en klachtencommissie en evt. onafhankelijk arts. In de meest recente model-Informatiebrief en toestemmingsformulier van de CCMO is te zien welke gegevens in de bijlage horen te staan .

De lokale deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier moeten voorzien zijn van een datumaanduiding ofwel in het briefhoofd ofwel een versieaanduiding in bijvoorbeeld een kop- of een voettekst. De versieaanduiding moet tonen welke goedgekeurde masterversie is gebruikt voor de lokale aanpassing. Eventueel kan aan deze masterversieaanduiding nog een lokale versieaanduiding worden toegevoegd. Tevens dient de eerste pagina van de deelnemersinformatie / toestemmingsformulier voorzien te zijn van het ziekenhuislogo.

Dit lokaal gegenereerde document moet door de sponsor (indien van toepassing) goedgekeurd worden voordat het aangeboden kan worden aan de raad van bestuur.

4.3 De deelnemersinformatie / toestemmingsformulier die volgens de criteria van het ziekenhuis aangepast is, moet aan de raad van bestuur (of gedelegeerden) voorgelegd worden. In STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal, inclusief financiële verantwoording)' staat beschreven wat hiervoor de procedure is. De onderzoeker mag niet starten met het includeren van deelnemers voordat er een voor het ziekenhuis goedgekeurde versie is.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VL3: Initiatievisite

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	Template STZ initiatievisiterapport toegevoegd
5	Overzicht benodigde documenten voorafgaande aan de start van het onderzoek is komen te vervallen. Opgenomen in bijlage 6 template STZ initiatievisite.

1. Doel

Het beschrijven van de werkwijze, verantwoordelijkheden en taken bij de organisatie van een initiatievisite. Een initiatievisite is een bijeenkomst voorafgaand aan de start van een studie. Het geldt als de formele start van het onderzoek.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

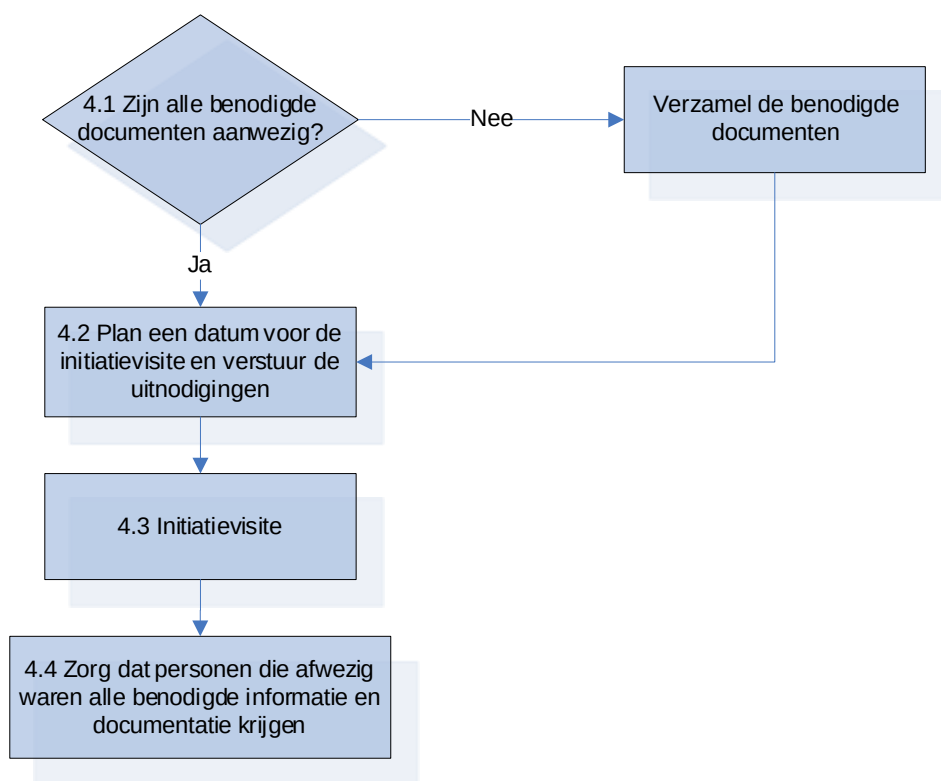
- het organiseren van de initiatievisite;
- het opzetten van een ISF/TMF;
- het aanleveren van het (e)CRF, de informatiebrief onderzoeksdeelnemers en overige documentatie;
- het leveren van benodigde goederen (labmateriaal ed.) en eventuele medicatie;
- het organiseren van systeem trainingen (evt. kan dat ook via e-learning).

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- het faciliteren van de initiatievisite;
- het overleggen van de kwalificaties van het researchpersoneel (b.v. bijgewerkt CV, GCP certificaat);
- het opstellen en bijhouden van een lijst van betrokken personen en de aan hen gedelegeerde taken en verplichtingen (delegation log);
- het informeren van alle betrokken personen, evt. middels een training, over alle relevante zaken betreffende het onderzoek (trainingslog);
- het beheer van het onderzoeksproduct; indien het geneesmiddelen betreft dan wordt deze taak gedelegeerd aan de apotheek.

De lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk, maar kan de uitvoering van alle deeltaken m.b.t. het medisch-wetenschappelijk onderzoek delegeren aan andere leden van het onderzoeksteam. De specifieke verdeling van verantwoordelijkheden en autorisaties in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek dienen te worden vastgelegd op een delegation log en te worden opgenomen in de ISF/TMF (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)).

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Zijn alle benodigde documenten aanwezig? Voor een overzicht van alle benodigde documenten die voorafgaande aan de initiatievisite aanwezig moeten zijn zie bijlage 6. Zo niet dan eerst alle benodigde documenten verzamelen.
- 4.2 Als alle benodigde documenten aanwezig zijn, kan er een afspraak gemaakt worden voor een initiatievisite. Betrokkenheid van de monitor bij de initiatievisite van eigen-geïnitieerd onderzoek is verplicht. Bij de initiatievisite zijn aanwezig (indien van toepassing en relevant): de sponsor, de monitor, de lokale hoofdonderzoeker, de evt. sub-investigator, researchverpleegkundige, datamanager en afgevaardigden van overige betrokken afdelingen zoals klinisch chemisch laboratorium, apotheek, radiologie, pathologie laboratorium en nucleaire geneeskunde. Een initiatievisite kan per centrum plaatsvinden maar ook centraal. Alle onderzoekers (en evt. overige betrokkenen) bezoeken dan gezamenlijk een bijeenkomst (zogenaamde kick off meeting). In deze procedure wordt verder uitgegaan van de situatie dat een initiatievisite per centrum plaatsvindt. Van de initiatievisite wordt een schriftelijk rapport (bijlage 6 template STZ initiatievisiterapport) opgesteld en ondertekend door sponsor/verrichter en de monitor, In het rapport worden bevindingen en openstaande actiepunten gedocumenteerd.
- 4.3 Tijdens en na de initiatievisite wordt nagegaan of alle betrokkenen op de hoogte zijn van de studie en hun rol daarin. Is dat niet het geval dan dienen zij z.s.m. alsnog geïnformeerd te worden. Eerder kan er niet met de studie gestart worden. Ook wordt nagegaan of alle benodigde documenten en materialen aanwezig zijn en het eCRF klaar is voor gebruik. Indien dat niet het geval is, moet dat eerst geregeld worden voordat met de studie gestart mag worden.
- 4.4 Als alle betrokken personen bij de studie die niet aanwezig waren bij de initiatievisite geïnformeerd zijn over de studie / een training hebben gevolgd en alle benodigde materialen aanwezig zijn, alle benodigde documenten aanwezig zijn, het eCRF klaar is en de goedkeuring van de raad van bestuur van de instelling aanwezig is kan de studie starten. Vanaf dat moment kunnen

er onderzoeksdeelnemers geïncludeerd worden. Als na de start van de studie procedures toegevoegd worden en/of wijzigen dan kan een aanvullende visite nodig zijn.

5. Bijlage(n)

Bijlage 6: Template STZ initiatievisiterapport

STZ SOP VL4: Studiedossiers (Trial Master File / Investigator Site File)

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
5	Template ISF/TMF aangepast met plaats van archivering

1. Doel

Het beschrijven van de procedure om op uniforme wijze een dossier Trial Master File (TMF) en/of Investigator Site File (ISF) aan te leggen voor elk medisch-wetenschappelijk onderzoek. In deze dossiers dienen alle essentiële documenten, zoals in de ICH-GCP-richtlijn benoemd, bewaard te worden. Op deze manier wordt de compleetheid en kwaliteit van het dossier bewaakt en gecontroleerd.

2. Verantwoordelijkheden

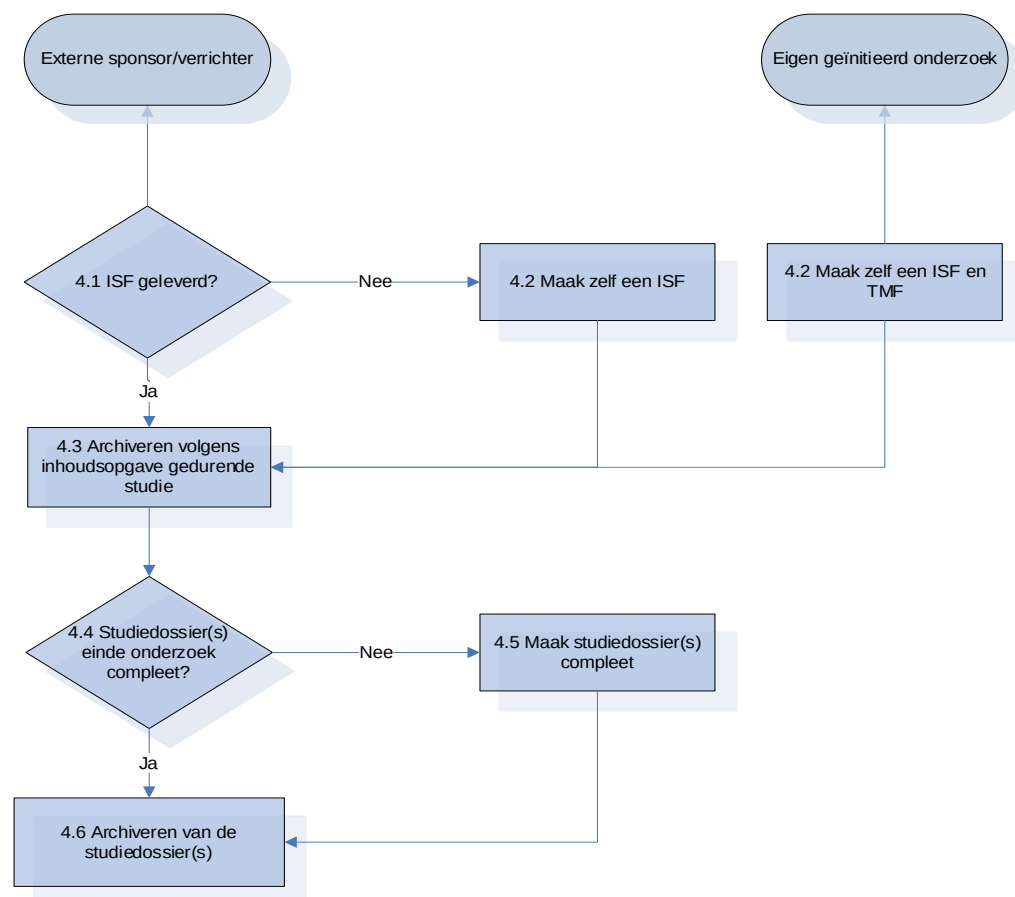
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanleveren van de ISF aan de onderzoekslocatie(s) (indien aanwezig);
- Het bijhouden van de TMF en ISF voor eigen locatie.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het op orde hebben en bijhouden van de trial administratie middels de ISF.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Bij elke studie zijn er diverse documenten. ICH-GCP heeft een lijst opgesteld van documenten die 'essentieel' genoemd worden. Essentiële documenten zijn alle documenten die het mogelijk maken de uitvoering van een studie en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren. In de Guideline for good clinical practice (GCP) E6(R3) staat in Appendix C een opsomming van welke documenten 'essentieel' zijn.

Alle essentiële documenten die voor, tijdens en na het onderzoek worden aangemaakt, moeten worden bewaard in een TMF en/of ISF. Het TMF is het studiedossier van de sponsor/verrichter met alle overkoepelende essentiële documenten van de studie/trial.

Het ISF is het studiedossier voor alle essentiële centrum-specifieke documenten. Het hoofdcentrum (centrum behorend bij opdrachtgever) heeft dus zowel een TMF als een ISF (welke tot één dossier gecombineerd mogen worden). Ook bij eigen geïnitieerd monocenter onderzoek kunnen de TMF en ISF worden gecombineerd.

In bijgaande template worden alle essentiële documenten aangemerkt met onderscheidende letters en cijfers, zoals deze ook door toetsende commissies worden gebruikt. Let wel: bij geneesmiddelenstudies in CTIS worden soms afwijkende letters gebruikt.

- 4.2 Als er door de sponsor van een studie geen ISF wordt geleverd, moet deze door de lokale hoofdonderzoeker zelf worden gemaakt. Bij eigen geïnitieerd onderzoek moeten zowel de TMF als ISF zelf worden gemaakt. De hoofdonderzoeker is dan verantwoordelijk voor het ter beschikking stellen van een ISF aan de deelnemende centra.
- 4.3 Essentiële documenten kunnen zowel op papier als digitaal opgeslagen worden, zolang duidelijk vermeld wordt in de TMF/ISF waar het document zich bevindt en de toegankelijkheid gegarandeerd is. Documenten waarbij een handtekening vereist is, kunnen zowel digitaal als op papier bewaard worden. Voor meer informatie over de minimale eisen aan een volledig elektronische ISF zie het [aanbevelingsdocument van de DCRF](#).
- 4.4 Gedurende de looptijd van de studie worden de TMF en ISF gevuld met alle benodigde documenten. Aan het eind van de studie moeten de essentiële documenten die voor de studie van toepassing zijn in de TMF en ISF aanwezig zijn. Het definitief afronden van een onderzoek kan alleen plaatsvinden als de eventuele monitor zowel de dossiers van de onderzoeker/installatie als die van de sponsor indien van toepassing heeft gecontroleerd en daarbij heeft bevestigd dat alle benodigde documenten in de juiste dossiers aanwezig zijn.
- 4.5 Als aan het einde van de studie en voor het archiveren van de studie (zie STZ SOP A2 'Archivering studie') de documenten niet aanwezig zijn, zorg dan dat dit eerst in orde komt. Er kan niet gearchiveerd worden voordat de TMF en ISF in orde zijn.
- 4.6 Alle documenten die in de ICH-GCP-richtsnoer worden genoemd, kunnen in aanmerking komen voor een audit en voor inspectie door de bevoegde autoriteiten, en moeten ook gedurende de verplichte bewaartermijn beschikbaar blijven.

5. Bijlage(n)

Bijlage 7: Template inhoudsopgave TMF en ISF

(kan in zijn geheel (enkelzijdig) geprint worden om te gebruiken als tabbladen)

STZ SOP VL5: Beoordeling amendement raad van bestuur (lokaal)

1. Doel

Het beschrijven van de beoordelingsprocedure van een amendement op een WMO-plichtig wetenschappelijk onderzoek door de raad van bestuur (RvB) van een ziekenhuis. Of ook een amendement van een niet WMO-plichtig onderzoek een goedkeuring behoeft van de RvB verschilt per ziekenhuis.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het informeren van de lokale hoofdonderzoeker(-s) van de betrokken ziekenhuizen over het amendement en de goedkeuring daarvan door de oordelende METC/ centrale toetsingscommissie.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanleveren van geamendeerd onderzoeksdossier aan RvB of adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris belast met beoordelen van de lokale uitvoerbaarheid;
- Het beantwoorden van vragen van de RvB of adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris;
- Het informeren van alle betrokkenen en betrokken afdelingen over toestemming van de RvB voor het betreffende amendement;
- Uitvoeren van het door de METC/ centrale toetsingscommissie goedgekeurde amendement.

De centraal oordelende METC/ centrale toetsingscommissie is eindverantwoordelijk voor:

- Aangeven of het voorgestelde protocol amendement gevolgen heeft voor de lokale uitvoerbaarheid.

Raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor:

- Schriftelijk vastgelegde toestemming voor uitvoering van amendement in betreffende ziekenhuis indien het amendement gevolgen heeft voor de lokale uitvoerbaarheid. De RvB mag het afhandelen hiervan delegeren aan een commissie belast met het beoordelen van de lokale uitvoerbaarheid.

De verantwoordelijkheden van overige partijen, zoals Wetenschapsbureau, kunnen per ziekenhuis verschillen.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Bij een nader besluit dat een METC afgeeft bij een substantieel amendement, staat vermeld of het amendement consequenties heeft voor de lokale uitvoerbaarheid. Echter vaak geven METC's aan dat er geen lokale consequenties zijn terwijl die er wél zijn, Bijvoorbeeld als een bepaalde verrichting (die ook in het oorspronkelijke protocol stond) nu vaker moet worden gedaan. Het is dus van belang dat deze beoordeling (ook) lokaal wordt gedaan.

In principe moet elk amendement op WMO-plichtig onderzoek dat consequenties heeft voor de lokale uitvoerbaarheid opnieuw lokaal beoordeeld en goedgekeurd worden door de RvB.

Óf een amendement op WMO-plichtig onderzoek als ook een amendement op niet WMO-plichtig onderzoek goedgekeurd moet worden door de RvB verschilt per ziekenhuis.

De RvB of een commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris van de instelling namens de RvB (zie STZ SOP VL1) zal de lokale consequenties van het amendement opnieuw beoordelen. Hiertoe kan bijvoorbeeld behoren een check of er nieuwe afspraken zijn gemaakt met de betrokken afdelingen, een beoordeling van een aangepaste onderzoeksbegroting of contract, een check of aangepaste lokale PIF juist is etc.

Informeer bij de eigen instelling of het vereist dat er gebruikt wordt gemaakt van een document of procedure bij de indiening van een amendement.

Niet WMO-plichtig onderzoek

Het is aan een ziekenhuis zelf om te bepalen of een amendement op een niet WMO-plichtige onderzoek goedkeuring RvB behoeft. Informeer daarom bij de eigen instelling hoe de procedure voor een amendement bij een niet WMO-plichtige studie is ingericht.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VL6: Voorbereiding ondersteunende afdelingen

1. Doel

Het beschrijven van de te volgen procedure ter voorbereiding van een studie wat betreft het maken van financiële en logistieke afspraken met de ondersteunende afdelingen, zoals de apotheek, het laboratorium en de afdeling beeldvormende technieken (radiologie en nucleaire geneeskunde), in geval deze afdelingen betrokken zijn bij de opzet en/of logistieke uitvoering van de studie in het ziekenhuis.

Voor de apotheek gelden naast de in deze SOP vermelde voorbereidingen nog andere voorbereidingen. Deze worden beschreven in een aanvullende procedure STZ SOP VL7 'Voorbereiding apotheek'.

2. Verantwoordelijkheden

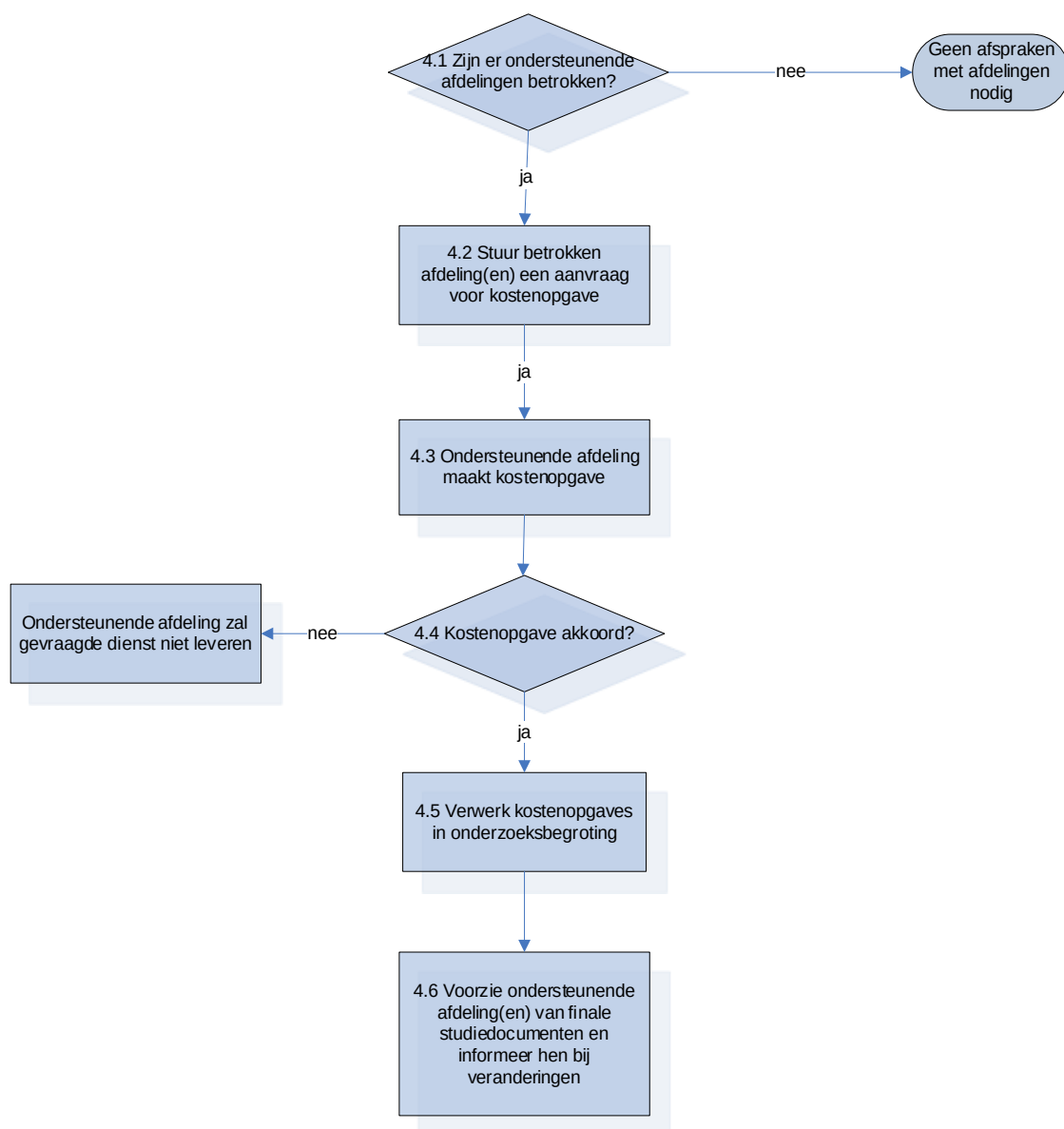
Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het tijdig inschakelen/informereren van de betrokken ondersteunende afdelingen;
- Het aanleveren van de volledige documentatie die nodig is voor de betreffende ondersteunende afdelingen om logistieke haalbaarheid te kunnen beoordelen en een kostenopgave te kunnen maken;
- Het opnemen van de gegevens uit de kostenopgave van de ondersteunende afdelingen in de onderzoeksbegroting die, indien van toepassing, als onderdeel van het onderzoeksdossier moet worden voorgelegd aan de raad van bestuur (RvB) ter beoordeling van lokale uitvoerbaarheid (zie STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur');
- Het onderhouden van contact met de contactpersoon van de betrokken ondersteunende afdelingen om de logistieke afspraken te completeren.

Contactpersoon desbetreffende ondersteunende afdeling is (gedelegeerd) verantwoordelijk voor:

- Het beoordelen van de haalbaarheid en wenselijkheid tot medewerking aan de studie;
- Het opstellen van een juiste kostenopgave;
- Het verstrekken van geaccordeerde (digitaal of via handtekening) kostenopgave aan lokale hoofdonderzoeker binnen de gestelde termijn;
- Het verkrijgen van een akkoord (digitaal of via handtekening) van lokale hoofdonderzoeker op kostenopgave (kan als financiële overeenkomst gelden tussen lokale hoofdonderzoeker en ondersteunende afdeling);
- Het organiseren van de studie binnen de ondersteunende afdeling.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Er wordt onderscheid gemaakt tussen WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek onder de Clinical Trials Regulation (CTR) en overig WMO-plichtig onderzoek.

Voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek onder de CTR geldt dat gebruik gemaakt moet worden van de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO). De VGO vervangt de onderzoeksverklaring en dient ondertekend te worden door (gemandateerde van) de RvB vóórdat het onderzoek bij de METC/CCMO ingediend wordt. Zie voor meer informatie de STZ SOP X3 'CTR'.

Voor overig WMO-plichtig onderzoek wordt het gebruik van de VGO en bijbehorende nieuwe lokale haalbaarheidsprocedure mogelijk verplicht gesteld. Tot die tijd kan zowel gebruikt gemaakt worden van de oude (met onderzoeksverklaring) als de nieuwe (met VGO) lokale haalbaarheidsprocedure. Sommige ziekenhuizen gebruiken voor overig WMO-plichtig onderzoek enkel de VGO. Voor niet WMO-plichtig onderzoek verandert vooralsnog niets.

- 4.1 Ga na of ondersteunende afdelingen (zoals apotheek, laboratorium of beeldvormende technieken) betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek.

- 4.2 De lokale hoofdonderzoeker stuurt de ondersteunende afdelingen een aanvraag voor een kostenopgave met bijgevoegd de benodigde documenten zoals protocol en (indien beschikbaar) handleidingen. Bij geneesmiddelenonderzoek onder de CTR worden de compleet ingevulde bijlagen van de VGO ook verstrekt aan de ondersteunende afdelingen en geeft de lokale hoofdonderzoeker duidelijk aan wanneer de kostenopgave door de ondersteunende afdelingen gereed moet zijn.
- Maak indien nodig een afspraak om de studieprocedures toe te lichten.
- Het is ook mogelijk dat een ondersteunende afdeling geen kostenopgave maakt, maar aangeeft akkoord te zijn met (globale) offerte en/of de diensten die gevraagd worden.
- Bij de aanvraag van een kostenopgave wordt (afhankelijk of het een gesponsorde of investigator-initiated onderzoek betreft) ook gelet op:
- De werkbelasting van het personeel;
 - De organisatorische en logistieke haalbaarheid;
 - De aanwezigheid van de juiste faciliteiten voor de uitvoering van de bepalingen /onderzoeken in eigen ziekenhuis.
- Er worden desgewenst ook logistieke afspraken gemaakt volgens de interne procedures van desbetreffende afdeling. Deze omvatten bijvoorbeeld (indien van toepassing):
- Tijdstip start en einde onderzoek;
 - Wijze van aanvragen van bepalingen/onderzoek;
 - Tijdstippen van afname (en/of in ontvangst nemen) van monsters of uitvoering van onderzoek;
 - Wijze van afname, eventueel opslag en eventueel verzending van monsters of andere gegevens;
 - Wijze van maken van beeldvorming, verzending van beelden;
 - Wijze van aanmelding in intern afdelingssysteem;
 - Wijze van rapportage.
- 4.3 Na ontvangst van de aanvraag maakt de ondersteunende afdeling een kostenopgave en zal, indien van toepassing, de gemaakte afspraken bevestigen. Bij geneesmiddelenonderzoek onder de CTR dienen de bijlagen van de VGO als informatiebron voor de ondersteunende afdeling en zorgt de ondersteunende afdeling ervoor dat de kostenopgave gereed is uiterlijk op de door de lokale hoofdonderzoeker aangegeven datum (zoals beschreven in 4.2).
- 4.4 Ga na of de kostenopgave ontvangen en akkoord is. Indien een afdeling bezwaren ziet medewerking te verlenen aan de studie of de lokale hoofdonderzoeker en afdeling zijn het niet eens over de kostenopgave van de afdeling, zullen lokale hoofdonderzoeker en de desbetreffende afdeling gezamenlijk zoeken naar een oplossing. Als gezamenlijk geen oplossing gevonden kan worden, kan de uitkomst ook zijn dat de ondersteunende afdeling de dienst niet kan leveren.
- 4.5 De lokale hoofdonderzoeker verwerkt de kostenopgaves van de afdelingen in een onderzoeksbegroting die, indien van toepassing, als onderdeel van het lokale haalbaarheidsdossier moet worden ingediend t.b.v. beoordeling lokale uitvoerbaarheid studie (zie STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur').
- 4.6 De lokale hoofdonderzoeker zorgt ervoor dat de contactpersoon van de ondersteunende afdeling die belast is met de organisatie van de uitvoering van de studie betrokken wordt bij eventuele aanpassingen in studiedocumenten en dat de contactpersoon de finale versies van alle benodigde documenten tijdig ontvangt. De contactpersoon zal, eventueel in samenspraak met de lokale hoofdonderzoeker of (vertegenwoordiger van) de sponsor, de organisatorische verwerking op

zich nemen en alle werkprocessen voorbereiden zodat het onderzoek bij de ondersteunende afdeling van start kan op het moment dat het onderzoek in het ziekenhuis van start gaat. De lokale hoofdonderzoeker maakt met de verschillende afdelingen afspraken over contact gedurende de studie.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP VL7: Voorbereiding apotheek

1. Doel

Het beschrijven van de te volgen aanvullende procedure ter voorbereiding van een studie bij de apotheek wat betreft het maken van financiële en logistieke afspraken, te gebruiken als aanvulling op STZ SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen'.

2. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP VL7 'Voorbereiding apotheek' beschreven.

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het bepalen van de juiste opslagtemperaturen, opslagomstandigheden, opslagtermijnen, oplosvloeistoffen en procedures, en eventuele hulpmiddelen om het product als infuus te kunnen toedienen. De sponsor/verrichter moet alle betrokken partijen (b.v. monitors, onderzoekers, apothekers, verantwoordelijken voor opslag) van deze bepalingen op de hoogte stellen.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het checken of de apotheek beschikt over de juiste vergunning.

Apothek is (gedelegeerd) verantwoordelijk voor:

- Het afsluiten van een financiële overeenkomst met sponsor/verrichter of onderzoeker (welke ondertekend retour moet naar de apotheek).
(Akkoord van de onderzoeker op de kostenopgave (digitaal of via handtekening) kan ook als financiële overeenkomst gelden indien betaling door de onderzoeker geschiedt (zie SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen').

3. Stroomdiagram

Zie stroomdiagram in STZ SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen'.

4. Werkwijze

Gebruik STZ SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen' als basis. STZ SOP VL6 geldt voor alle ondersteunende afdelingen, dus ook voor de apotheek. Hieronder wordt dat deel van de werkwijze beschreven welke specifiek is voor de apotheek en gebruikt moet worden als aanvulling op STZ SOP VL6. De hoofdstukken hieronder komen overeen met de bijbehorende hoofdstukken en het stroomdiagram in STZ SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen' zodat gemakkelijk te zien is waar de aanvullingen bij horen.

4.1 Aanvulling op STZ SOP VL6 'Voorbereiding ondersteunende afdelingen':

Ga na in welke mate de apotheek betrokken is bij de studie. Indien de apotheek de onderzoeksmedicatie zelf bereidt, verpakt of etiketteert dient de apotheek te beschikken over een fabrikantenvergunning.

In het geval dat de apotheek bij de bereiding is betrokken zal ook altijd de logistiek door de apotheek verzorgd worden. Wanneer er geen bereiding door de apotheek plaatsvindt kan deze nog steeds betrokken zijn bij de logistiek voor het opslaan en uitgeven van de medicatie. Een ziekenhuisapotheek werkt normaal gesproken alleen tijdens kantooruren. Als de apotheek voor een studie wel 24 uur per dag beschikbaar dient te zijn wegens inclusiecriteria, dient dit voor aanvang van de studie duidelijk aangegeven te worden. Indien de randomisatiecodes alleen door de apotheek verbroken kunnen worden, dient de apotheek 24 uur per dag bereikbaar te zijn.

- 4.2 Aanvulling op STZ SOP VL6 'Vorbereiding ondersteunende afdelingen':
Bij de aanvraag van een kostenopgave wordt (afhankelijk of het een gesponsorde of investigator-initiated onderzoek betreft) ook gelet op de uitvoerbaarheid van de benodigde bereiding (indien van toepassing).
- 4.6 Aanvulling op STZ SOP VL6 'Vorbereiding ondersteunende afdelingen':
Indien nodig maakt de apotheek de bereidingsprotocollen en andere documenten (recepten, drug accountability logs, etc.) die nodig zijn voor de logistiek en/of uitvoering van de studie, eventueel in overleg met de sponsor wanneer deze bij de studie is betrokken. (Zie bijlage 8 voor een voorbeeld van een accountability lijst.)
- 5.** **Bijlage(n)**
Bijlage 8: Template accountability lijst Onderzoeksproduct (per studie)

STZ SOP U1: Werving onderzoeksdeelnemers

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het identificeren (pre-screenen) en werven van onderzoeksdeelnemers voor een medisch-wetenschappelijk onderzoek.

2. Verantwoordelijkheden

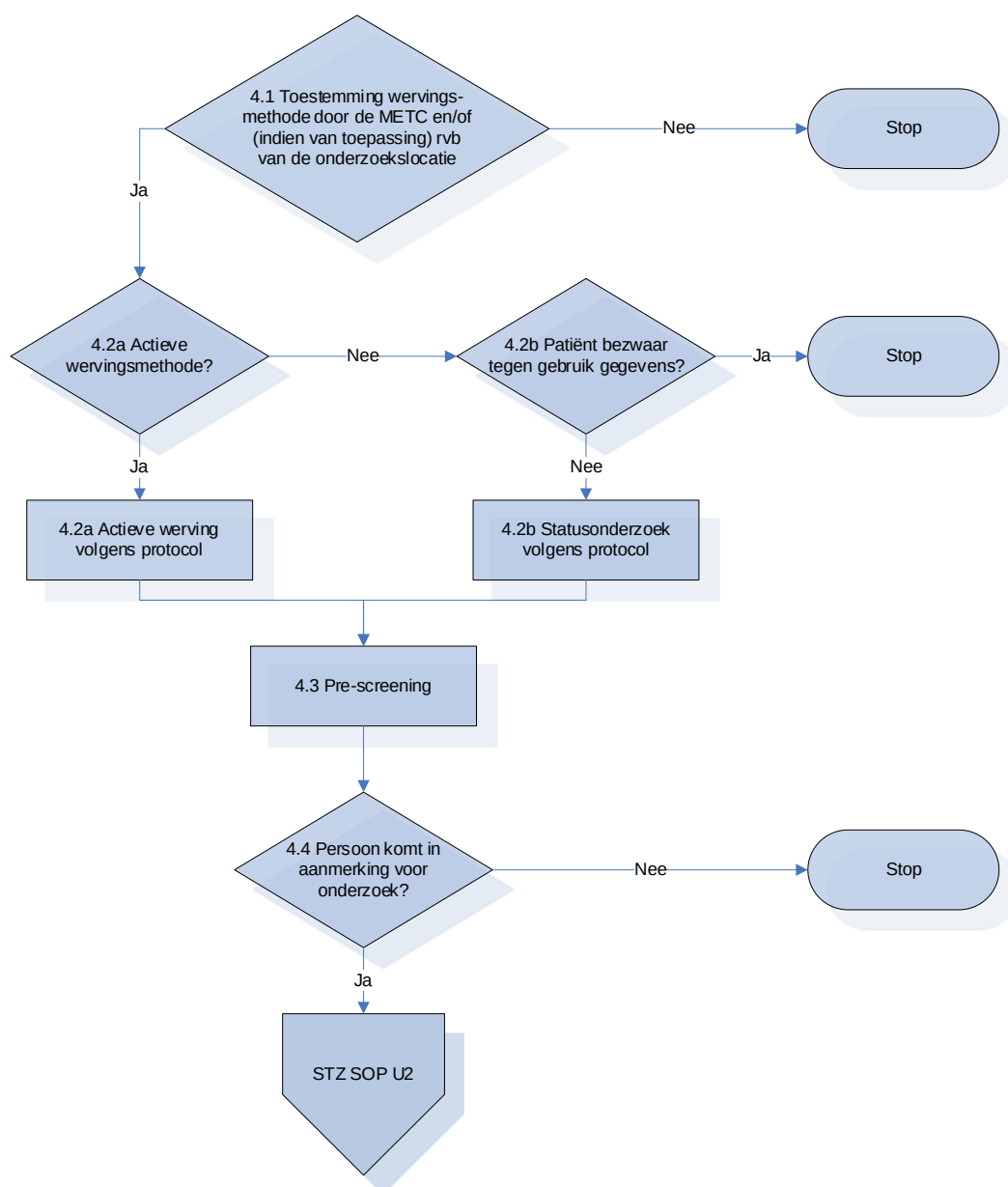
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- het vastleggen van de wervingsmethode in het onderzoeksprotocol;
- het opstellen van een checklist ten behoeve van identificatie potentiële deelnemers (indien van toepassing);
- het verkrijgen van centrale goedkeuring van de methoden van werving van deelnemers

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- het beschikken over het positieve oordeel van een METC/CCMO
- met betrekking tot de wervingsmethode
- het beschikken over de schriftelijk vastgelegde toestemming van de raad van bestuur
- voor de onderzoekslocatiespecifieke wervingsmethode (indien van toepassing);
- het beschikken over de goedgekeurde wervingstekst (indien van toepassing);
- desgewenst: identificatie van de potentiële deelnemers (pre-screening);
- na screening: gerekruteerde deelnemers op de hoogte brengen van het feit dat zij niet in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek;
- het archiveren van de (pre-)screeningslijst.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Bij de centrale goedkeuring van het onderzoek moet de METC/CCMO toestemming verlenen voor de methode van werving van potentiële deelnemers alvorens met de werving gestart mag worden. Indien de wervingsmethode instellingsspecifieke elementen bevat moeten deze ook goedgekeurd worden door raad van bestuur van de onderzoekslocatie. De wijze van werving en de eventueel te gebruiken tekst zijn duidelijk omschreven in het protocol. Werving kan op verschillende manieren: actieve werving (bijv. mondeling tijdens ziekenhuisbezoek, advertenties of posters) of identificatie met behulp van statusonderzoek. Op de website van de DCRF staan tips rondom het verbeteren van inclusie van onderzoeksdeelnemers: [Patient-Inclusion_dec2023.pdf](#).
- 4.2a Indien de goedgekeurde methode een actieve wervingsmethode behelst, kan begonnen worden met werven van deelnemers conform protocol.

- 4.2b Indien de wervingsmethode geen actieve werving behelst, kunnen potentiële deelnemers geïdentificeerd worden (pre-screening) door het uitvoeren van (elektronisch) statusonderzoek binnen de in het protocol beschreven categorie patiënten. Indien dit statusonderzoek met zich meebrengt dat een derde (=iemand die niet tot behandelteam behoort) inzage heeft in niet gecodeerde patiëntgegevens, dan mag dit alleen onder bepaalde voorwaarden gebeuren. Door de komst van de AVG (Algemene verordening Gegevens-bescherming) in 2018 hebben sommige ziekenhuizen hun inzage- en screeningsbeleid geherformuleerd en gelden hiervoor per ziekenhuis specifieke procedures. Indien in de status van de patiënt is aangegeven dat hij/zij bezwaar heeft aangetekend tegen het gebruik van zijn/haar in de instelling aanwezige gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek dan mag er door niemand (ook niet door de behandelend arts) onderzoek (of pre-screening) gedaan worden met deze gegevens (en stopt de procedure voor deze persoon).
- 4.3 Pre-screenen van mogelijke deelnemers (dit kan beschreven zijn in het protocol of in een onderzoeksspecifieke checklist):
- Alleen bekende (medische) gegevens kunnen worden beoordeeld;
 - Het is toegestaan een 'reminder' toe te voegen aan de persoonlijke status van een potentiële deelnemer zodat de arts eventuele deelname kan bespreken bij de volgende controleafspraak;
 - De investigator houdt een pre-screeningslijst bij in de eigen onderzoeksadministratie, niet in ISF, aangezien deelnemers geen toestemming hebben gegeven in deze fase.
 - De pre-screeningslijst wordt derhalve ook nooit gedeeld met de verrichter. Alleen de aantallen geprescreenden mogen doorgegeven worden.
- 4.4 Zie bijlage 9 voor een voorbeeld (pre-)screeningslijst. Indien blijkt dat een kandidaat bij pre-screening niet in aanmerking komt voor het onderzoek, stopt de procedure.
- In situatie 4.2a wordt de kandidaat hiervan meteen op de hoogte gebracht;
 - In situatie 4.2b is dit niet aan de orde.
 - Komt een kandidaat bij pre-screening wel in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, dan kunnen eventuele aanvullende onderzoeken in het kader van screening alleen worden uitgevoerd na informed consent van de persoon of diens wettelijke vertegenwoordiger (zie voor de procedure voor informed consent en inclusie STZ SOP U2 'Informed consent' en STZ SOP U3 'Inclusie', respectievelijk).

5. Bijlage(n)

Bijlage 9: Template (pre-)screeningslijst

STZ SOP U2: Informed consent procedure

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4.4	Toevoeging van eisen voor vastleggen informed consent procedure

1. Doel

Het beschrijven van een gestandaardiseerde methode voor het geven van informatie over de studie aan de onderzoeksdeelnemer en het voltooiën van het informed consent.

NB: Deze SOP beschrijft de procedure voor verkrijgen van informed consent voor WMO-plichtig onderzoek. Afhankelijk van de instelling en de aard van het onderzoek kan een informed consent wel of niet verplicht zijn bij niet WMO-plichtig onderzoek.

2. Verantwoordelijkheden

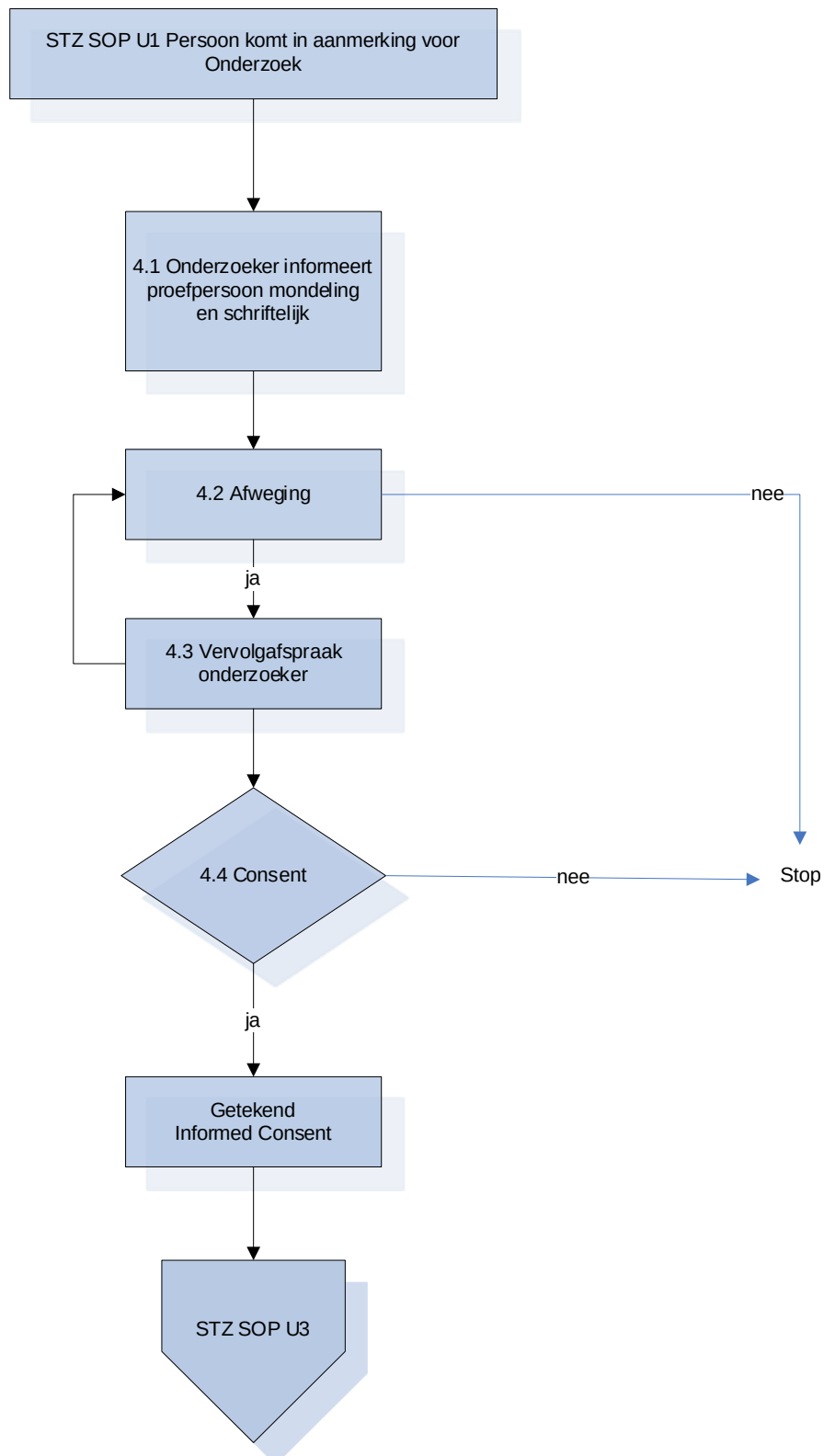
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het beschrijven van de informed consentprocedure in het protocol;
- Het verkrijgen van een positief oordeel van de METC /centrale toetsingscommissie en een schriftelijk vastgelegde toestemming van de raad van bestuur van de onderzoekslocatie met betrekking tot de(herziene) informed consent procedure, de (herziene) deelnemers-informatie en het toestemmingsformulier.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het geven van deskundige, volledige, mondelinge en schriftelijke informatie over alle relevante aspecten van het medisch wetenschappelijk onderzoek aan de onderzoeksdeelnemer of, indien de deelnemer niet in staat is om toestemming te verlenen, de wettelijk vertegenwoordiger, voordat er handelingen worden uitgevoerd in het kader van (de inclusie van de deelnemer in) de studie. Hij of zij moet alle vragen m.b.t. de studie naar volle tevredenheid van de onderzoeksdeelnemer kunnen beantwoorden.
- Het verkrijgen en vastleggen van het informed consent volgens de relevante wettelijke vereisten, ICH-GCP en de ethische beginselen, die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki;
- Tijdig informeren van de onderzoeksdeelnemer of de wettelijk vertegenwoordiger als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn voor de bereidheid van de deelnemer om deelname aan het onderzoek voort te zetten en het documenteren van het overbrengen van deze informatie;
- Het informeren en adequaat trainen over de informed consent procedure aan degenen aan wie het verkrijgen van het informed consent wordt gedelegeerd;
- Het bijhouden van een delegation log en een trainingslog in het geval het verkrijgen van een informed consent gedelegeerd wordt naar anderen;
- Het archiveren van de ondertekende informatiebrief en toestemmingsformulieren in de Investigator Site File.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Zie ook: 'Wie moet toestemming geven?' op CCMO-website.

Als een onderzoeksdeelnemer voldoet aan de inclusiecriteria van een medisch wetenschappelijk onderzoek dient een informed consent te worden verkregen, die geheel vrijwillig is gegeven.

De procedure hoe om te gaan met het verkrijgen van informed consent moet worden beschreven in het protocol en goedgekeurd zijn door de toetsingscommissie. Tevens zal de raad van bestuur (of gedelegeerde lokale commissie) van de deelnemende instelling akkoord dienen te geven op de lokaal aangepaste versie van het informed consent. Zie STZ SOP VC1 en VC2.

N.B. Soms komt het voor dat er vóór inclusie nog studiehandelingen nodig zijn om te bepalen óf een patiënt voldoet aan alle inclusiecriteria. Deze studiehandelingen mogen alleen worden uitgevoerd wanneer de onderzoeksdeelnemer daarvoor het toestemmingsformulier heeft getekend. Hierbij kan het in enkele gevallen voorkomen dat een apart informed consent gevraagd wordt ten behoeve van de screening. Voor dit aparte informed consent kan deze SOP ook gebruikt worden. Zie voor informatie ook SOP U3 Inclusie.

Om informed consent te verkrijgen en vast te leggen moet de lokale hoofdonderzoeker zich houden aan de relevante wettelijke vereisten en aan de ICH-GCP richtlijn. Het verkrijgen van een informed consent kan door de lokale hoofdonderzoeker gedelegeerd worden aan iemand anders. In dat geval moet dat verantwoord worden middels een delegation log waarin de verantwoordelijkheden beschreven worden en een trainingslog waarin beschreven is wie er getraind is in de informed consent procedure (zie SOP O1 Verantwoordelijkheden Research team).

- Volwassen, wilsbekwame deelnemers tekenen de schriftelijke toestemming zelf. Voor kinderen onder de 12 jaar is de toestemming nodig van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd.
- Bereikt een kind tijdens het onderzoek de leeftijd van 12 jaar? Dan moet het kind ook zelf uitdrukkelijke toestemming geven voordat hij/zij deelname aan het onderzoek kan voortzetten.
- Bij minderjarigen tussen de 12 en 16 jaar is zowel de schriftelijke toestemming van de tiener als die van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd verplicht.
- Voor alle kinderen geldt: Als beide ouders het gezag hebben, moeten beide tekenen.
- In de praktijk kan ervoor worden gekozen dan één ouder te laten tekenen en een getekende kopie van een identiteitsdocument van de andere ouder aan te leveren. Dit moet dan wel een door een METC goedgekeurde werkwijze zijn.
- Voor mensen van 12 jaar of ouder die hun eigen belangen niet (meer) redelijk kunnen beoordelen, moeten ouders (voor zover zij het gezag hebben), voogd, wettelijk vertegenwoordiger, schriftelijk gemachtigde, echtgenoot of andere levensgezel schriftelijk toestemming geven. In die categorie vallen bijvoorbeeld demente ouderen en verstandelijk gehandicapten.
- Ook bij mensen die tijdelijk wilsonbekwaam zijn, zoals patiënten die in coma liggen (buiten bewustzijn zij of met medische noodzaak worden gehouden) moet voogd, wettelijk vertegenwoordiger, schriftelijk gemachtigde, echtgenoot of andere levensgezel schriftelijk toestemming geven.

Bijvoorbeeld:

Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties (bijvoorbeeld op de spoedeisende hulp) waarin geen informed consent kan worden verkregen van zowel de deelnemer als de wettelijk vertegenwoordiger, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder vooraf informed consent te hebben verkregen van deelnemer of wettelijk vertegenwoordiger zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet. Zodra die omstandigheid zich niet meer voordoet moet er alsnog achteraf toestemming worden gevraagd om de patiëntgegevens te

mogen gebruiken en voor verder continuering van wetenschappelijk onderzoek. Voor deze procedure moet goedkeuring van een METC zijn gegeven.

Er is echter onder specifieke voorwaarden een uitzondering op die laatste voorwaarde mogelijk:

In de WMO, artikel 6, vierde lid) en enkele andere verordeningen is een bepaling opgenomen die onder strikte voorwaarden toelaat dat deelnemers deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek zonder dat hiervoor op de gebruikelijke wijze - voorafgaand aan de uitvoering van het onderzoek, middels een goedkeuring van een METC/toetsende instantie – toestemming (van henzelf of hun vertegenwoordiger) is verkregen. Deze mogelijkheid geldt alleen voor onderzoek dat wordt uitgevoerd in een noodsituatie. De CCMO heeft hierover, naar aanleiding van de acute Covid-19 pandemie in 2020, een notitie geschreven.

4.1 **Onderzoeker informeert de onderzoeksdeelnemer schriftelijk en/of mondeling**

Als de potentiële deelnemer in aanmerking komt voor het onderzoek (zie STZ SOP U1 'Werving onderzoeksdeelnemer') zal de onderzoeker (of diens vertegenwoordiger, bijv. researchverpleegkundige) deze potentiële deelnemer de studie-informatie geven. De vereiste inhoud van de schriftelijke informatie is beschreven in STZ SOP VC2 en STZ SOP VL2. Deze informatie moet in begrijpelijke taal aan de onderzoeksdeelnemer of diens wettelijk vertegenwoordiger gegeven worden. NB: als een potentiële deelnemer/wettelijk vertegenwoordiger wel kan lezen maar geen Nederlands spreekt/kan lezen, moet de deelnemersinformatie en het toestemmingsformulier in de taal van de potentiële deelnemer/wettelijk vertegenwoordiger vertaald zijn.

De versie van de deelnemersinformatie en toestemmingsformulier die uitgereikt wordt moet de door METC/CCMO goedgekeurde versie zijn.

De onderzoeker mag een potentiële deelnemer niet dwingen of onrechtmatig beïnvloeden (bijvoorbeeld door het beloven van een onevenredige som geld) om deelname aan een onderzoek te bewerkstelligen of te continueren. Verder is het raadzaam ook de, door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport opgestelde brochure "Medisch wetenschappelijk onderzoek" te verstrekken aan de onderzoeksdeelnemer. De brochure is te downloaden bij VWS.

Onpartijdige getuige

Als een potentiële deelnemer/wettelijk vertegenwoordiger niet in staat is om te lezen, dan moet er een onpartijdige getuige tijdens het hele gesprek over de toestemming aanwezig zijn. (Nadat het schriftelijke toestemmingsformulier en andere schriftelijke informatie die aan de potentiële deelnemer/wettelijk vertegenwoordiger wordt verstrekt is voorgelezen en uitgelegd en na mondelinge toestemming van de onderzoeksdeelnemer/wettelijk vertegenwoordiger (en evt. getekend toestemmingsformulier), moet de onpartijdige getuige het formulier tekenen en persoonlijk van datum voorzien. Door het formulier te tekenen verklaart de getuige dat de informatie in het toestemmingsformulier en alle andere schriftelijke informatie volledig is uitgelegd aan, en blijkbaar is begrepen door de deelnemer of de wettelijke vertegenwoordiger, en dat de deelnemer of de wettelijke vertegenwoordiger zijn toestemming uit vrije wil heeft verleend.

4.2 **Afweging onderzoeksdeelnemer**

De onderzoeker moet de deelnemer/wettelijk vertegenwoordiger de tijd en gelegenheid geven om naar de details van het onderzoek te informeren, de gegeven informatie te verwerken, de informatie te delen met anderen en om te beslissen over deelname aan de studie, zoals staat beschreven in het goedgekeurde onderzoeksprotocol.

4.3 **Vervolgafpraak onderzoeker**

Deze vervolgspraak tussen onderzoeker (of diens vertegenwoordiger) en de deelnemer is bedoeld om te verifiëren of de informatie gegeven in het eerste gesprek is begrepen. Daarnaast kan de deelnemer nieuwe vragen hebben of meer informatie willen.

Indien deelname gewenst is door de deelnemer, kan deze afspraak gebruikt worden om het informed consent vast te leggen. In het goedgekeurde protocol staat vermeld hoeveel tijd er zit tussen de eerste afspraak en de vervolgspraak met de deelnemer en de onderzoeker. Soms wordt dit geformuleerd als: 'Er wordt voldoende bedenktijd gegeven'.

4.4 Informed Consent

Vóór het plaatsvinden van de eerste studiegerelateerde handeling moet het toestemmingsformulier persoonlijk door de deelnemer of diens wettelijke vertegenwoordiger getekend en van een datum voorzien zijn. Dit dient bij voorkeur te gebeuren in aanwezigheid van degene die het gesprek over het onderzoek met de deelnemer heeft gevoerd, waarna deze laatste het toestemmingsformulier ook ondertekent.

Let wel: Om de schijn van enige 'dwang' of sturing te voorkomen, moet het invullen van de naam, datum en handtekening van de deelnemer door diegene zélf worden gedaan, tenzij in het protocol anders beschreven is. Daarnaast dient de deelnemer het informed consent eerst te tekenen en daarna pas de onderzoeker.

De deelnemer dient een kopie van het getekende en van een datum voorziene toestemmingsformulier en van alle andere schriftelijke informatie die is verstrekt, te ontvangen.

Het is belangrijk de Informed Consent Procedure achteraf te kunnen reconstrueren.

Dat kan door het volgende vast te leggen in het patiëntendossier (of bijv. in een inclusielog):

- Wanneer de patient over de studie is geïnformeerd en schriftelijke informatie heeft ontvangen;
- Of er wel of geen vragen zijn gesteld en of de uitleg is begrepen. Documenteer heel specifieke vragen en de antwoorden die daar op gegeven zijn;
- Welke versie van het toestemmingsformulier door de deelnemer is ondertekend en op welk moment;
- Dat de deelnemer een getekend exemplaar van de informatie en het toestemmingsformulier heeft meegekregen;
- Alle contactmomenten tijdens het informed consent proces.

Elektronische toestemmingsverlening

- Elektronische toestemming is in principe mogelijk.
- Het is mogelijk in het protocol te bepalen dat toestemming slechts op elektronische wijze kan worden verleend.

Voorwaarden voor elektronische toestemming en een handreiking zijn te vinden op de website van de CCMO.

Intrekken Informed Consent

De toestemming kan te allen tijde worden ingetrokken. De onderzoeksdeelnemer hoeft hiervoor geen reden op te geven. In de informatie die de deelnemer heeft ontvangen over de studie staat vermeld wat er met de tot dan toe verzamelde gegevens van de deelnemer gebeurt als de toestemming wordt ingetrokken.

Wijzigingen Informed Consent

Indien de deelnemersinformatie/toestemmingsverklaring tijdens het onderzoek wordt gewijzigd moet er opnieuw goedkeuring van de METC/CCMO en RvB worden verkregen en moeten ook reeds geïncludeerde deelnemers de nieuwe versie of aanvulling ondertekenen. Er kan namelijk nieuwe informatie in staan dat de reeds geïncludeerde deelnemers kan doen besluiten om zijn/haar deelname te beëindigen. Uitzonderingen op deze regel zijn mogelijk (bijvoorbeeld als het ondertekenen van een nieuwe versie meer van de deelnemer vraagt dan goed voor hem/haar is

omdat hij/zij bijv. helemaal niet meer hoeft langs te komen voor een follow-up visite). In dat geval is het wenselijk deze afwijkende werkwijze gelijk met geamendeerde informatie en toestemmingsverklaring voor te leggen bij METC/CCMO zodat zij daar goedkeuring voor kunnen geven.

Zodra de deelnemer mondeling en schriftelijk toestemming voor het onderzoek heeft gegeven kan de screening en randomisatie procedure van start gaan. Deze procedure staat beschreven in STZ SOP U3 'Inclusie onderzoeksdeelnemers'. Voorafgaand of tijdens deze procedure dient ook voor alle onderzoeksdeelnemers een unieke identificatiecode te worden aangemaakt (zie ook STZ SOP U3 'Inclusie onderzoeksdeelnemers').

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP U3: Inclusie onderzoeksdeelnemers

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4.1	Toegevoegd dat eventuele aanvullende onderzoeken in het kader van screening alleen worden uitgevoerd na informed consent van de persoon of diens wettelijke vertegenwoordiger.

1. Doel

Het beschrijven van de werkwijze bij het op de juiste wijze includeren en evt. randomiseren van onderzoeksdeelnemers aan een wetenschappelijk onderzoek en het toewijzen van een identificatiecode aan de onderzoeksdeelnemer.

2. Verantwoordelijkheden

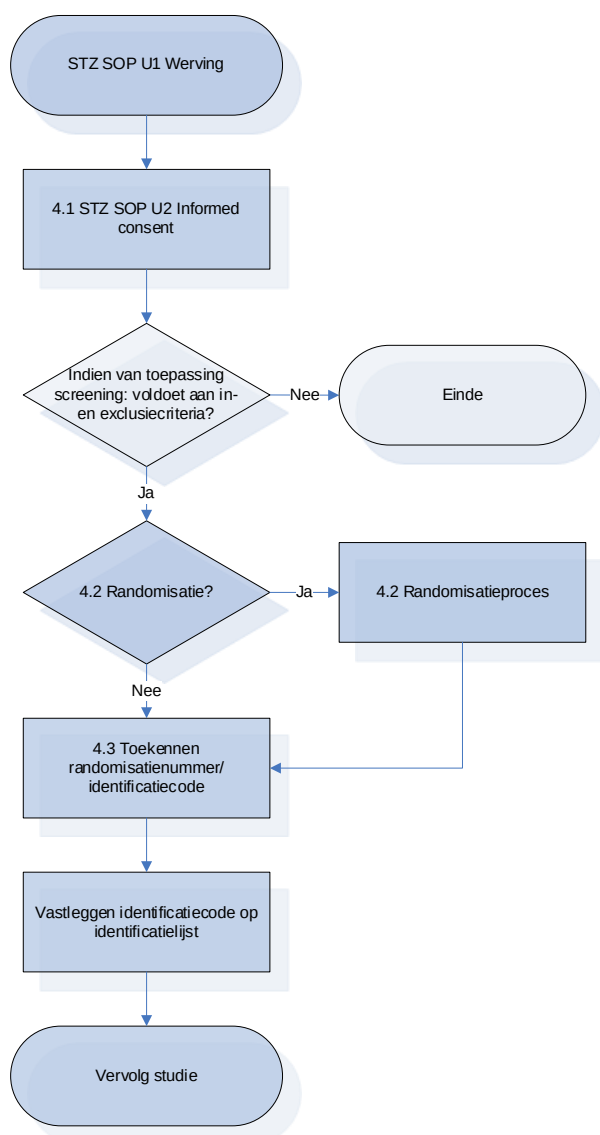
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van een randomisatieprocedure;
- Het beschrijven van de procedure voor het toekennen van een identificatiecode aan de onderzoeksdeelnemers;
- Het toekennen van identificatiecode aan onderzoeksdeelnemers (indien deze taak niet is toebedeeld aan de onderzoeker).

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het zich houden aan de randomisatieprocedure voor het onderzoek indien aanwezig;
- Het toekennen van identificatiecode aan de onderzoeksdeelnemer (indien deze taak door de verrichter is toebedeeld aan de onderzoeker);
- Het vastleggen van inclusie in het dossier van de patiënt;
- Het vastleggen van de identificatiecode op de identificatie- en (indien randomisatie heeft plaatsgevonden) randomisatielijst;
- Archiveren van de identificatie- en randomisatielijst.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Indien de onderzoeksdeelnemer voldoet aan alle in- en exclusiecriteria, zoals beschreven in het protocol (zie STZ SOP U1) en de onderzoeksdeelnemer wil deelnemen aan het onderzoek, dan dient de onderzoeksdeelnemer het toestemmingsformulier te ondertekenen (zie STZ SOP U2 'Informed Consent').

Komt een kandidaat bij pre-screening wel in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, dan kunnen eventuele aanvullende onderzoeken in het kader van screening alleen worden uitgevoerd na informed consent van de persoon of diens wettelijke vertegenwoordiger (zie voor de procedure STZ SOP U1 'Werving onderzoeksdeelnemer en STZ SOP U2 , 'Informed Consent'.

- 4.2. Indien sprake is van randomisatie in het onderzoek, dan dient deze uitgevoerd te worden conform de randomisatieprocedure zoals beschreven in het protocol (STZ SOP VC1). De datum van randomisatie dient gerapporteerd te worden in het (e) CRF.
- 4.3. In de meeste gevallen (bij WMO-plichtig onderzoek) is het nodig om onderzoeksgegevens tot de persoon te kunnen herleiden en om die reden met gecodeerde gegevens te werken. Als er nog

geen screening- of randomisatienummer is aangemaakt die ook als identificatiecode geldt, dan dient nu een identificatiecode te worden aangemaakt.

Noteer de identificatiecode op de identificatielijst. Dit formulier wordt ook wel de sleutellijst of codelijst genoemd en stelt de onderzoeker in staat om iedere onderzoeksdeelnemer te identificeren.

Uitleg identificatiecode:

Voor het gebruik van gecodeerde gegevens kent de onderzoeker de studiedeelnemer een unieke identificatiecode toe die niet direct herleidbaar is tot de persoon. Indien de wijze van toekennen beschreven is in het studieprotocol, dan dient men zich hieraan te houden. Iedere persoon krijgt een uniek nummer in de betreffende studie. Dit nummer moet uniek zijn. Opdat alle onderzoeksgegevens voor iedere onderzoeksdeelnemer geïdentificeerd kunnen worden. Een code voor de onderzoekslocatie kan onderdeel uitmaken van deze identificatiecode. Initialen, geboortedatum of ziekenhuisregistratiecode (ook wel patiëntnummers genoemd) zijn niet acceptabel als identificatiecode, omdat dit te persoonsgevoelig is.

De identificatiecode wordt gebruikt op alle onderzoeksdocumentatie over de onderzoeksdeelnemer. Alle gegevens die van de onderzoeksdeelnemer buiten het onderzoeksteam worden gebruikt ten bate van het onderzoek moeten voorzien zijn van de identificatiecode. Alle gegevens die kunnen verwijzen naar de identiteit van de onderzoeksdeelnemer moeten van de documenten verwijderd zijn en vervangen worden door de identificatiecode. Op de Case Report Forms wordt alleen de identificatiecode weergegeven, en/of indien dit nodig is volgens protocol de randomisatiecode.

NB:

1. Alle gegevens moeten terug te herleiden zijn naar een brondocument;
2. Inclusie en evt. randomisatie dienen gedocumenteerd te worden in het patientendossier. Sleutel van de identificatiecode mag alleen inzichtelijk zijn voor het studieteam, waarvan de hoofdonderzoeker en tenminste één ander persoon uit het studieteam.

5. Bijlage(n)

Bijlage 10: Template onderzoeksdeelnemers identificatie- en randomisatielijst (codelijst)

STZ SOP U5: Datamanagement

1. Doel

Het bewerkstelligen van uniformiteit in het registreren van de gegevens op en het omgaan met een Case Report Form (CRF).

2. Verantwoordelijkheden

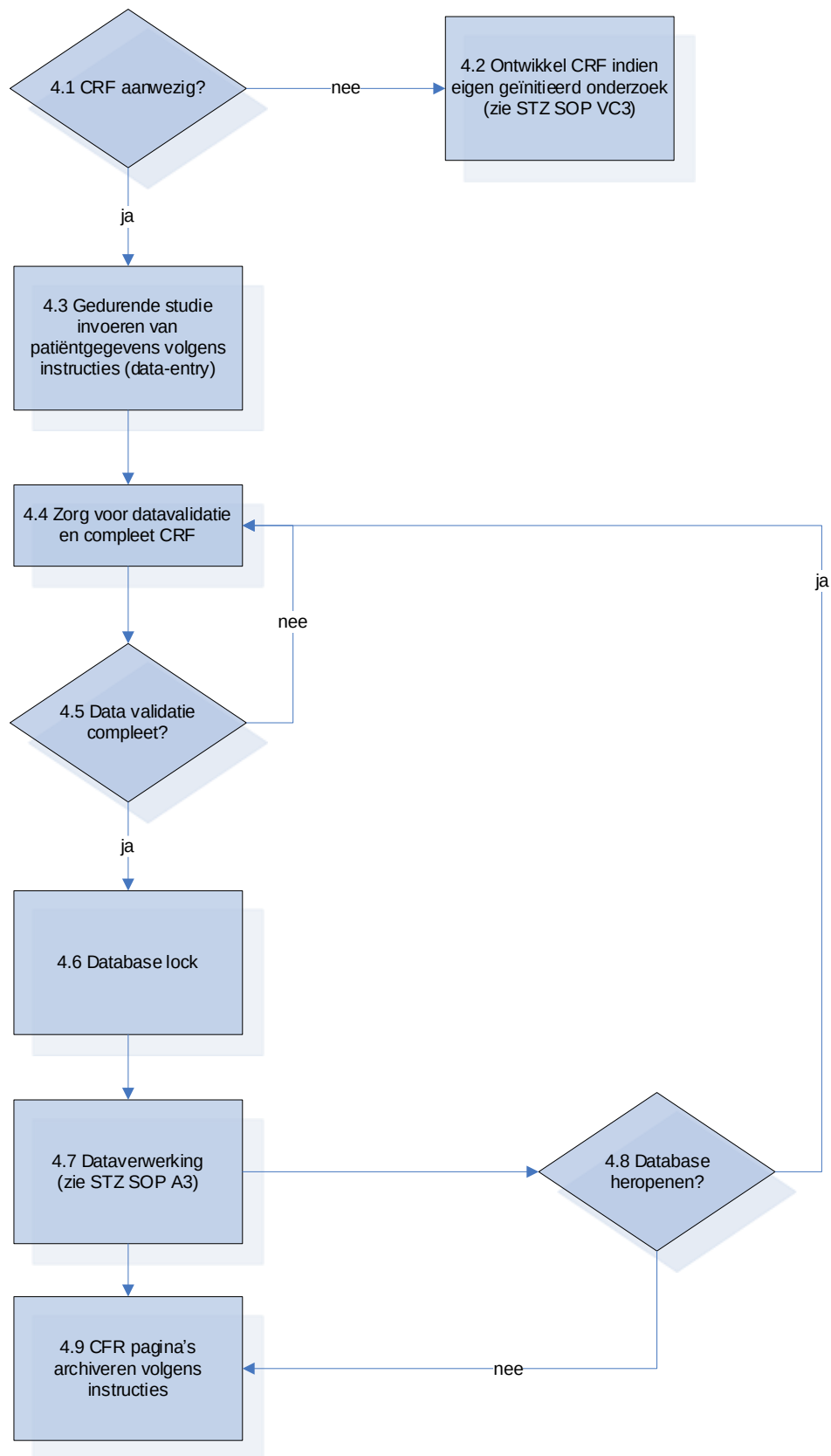
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het zo vroeg mogelijk maar in elk geval bij aanvang van de studie beschikbaar stellen van het CRF aan de onderzoeker;
- Het geven van instructies hoe het CRF gehanteerd moet worden;
- Het opstellen van invulinstructies voor het CRF;
- Het bijhouden van een lijst (delegation log) met personen die bevoegd zijn veranderingen in de gegevens aan te brengen (zie STZ SOP O1 'Verantwoordelijkheden research team');
- Het beschikbaar stellen van gevalideerde software met een audit trail (conform GCP-richtlijnen), in het geval van digitale dataverzameling;
- Het waarborgen van de integriteit van de gegevens.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het correct invullen en up to date houden van het CRF; d.w.z. nauwkeurig, leesbaar en tijdig gerapporteerd;
- Het beschikbaar hebben van brondocumenten;
- Het verklaren van afwijkingen van de brondocumenten;
- Het voorzien van veranderingen/correcties in het CRF van datum en paraaf van degene die de verandering/correctie heeft gemaakt; overigens mag dit de oorspronkelijke tekst niet onleesbaar maken. Indien het een elektronisch CRF (eCRF) betreft zullen de wijzigingen moeten worden opgeslagen in de audit trail incl. datum van wijziging, oorspronkelijke waarde van het veld en de persoon die de wijziging heeft doorgevoerd.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Om het verzamelen van de (medische) gegevens voor de studie geordend uit te voeren, wordt er een CRF gemaakt. In dit CRF kan er per bezoek van de onderzoeksdeelnemer ingevuld worden welke gegevens verzameld zijn. De gegevens die in een CRF worden genoteerd zijn vaak overgenomen uit brondocumentatie; soms is het CRF zelf het brondocument. Zie voor een gedetailleerdere instructie STZ SOP VC11 'Datamanagementplan'.
- 4.2 CRF zelf ontwikkelen in geval het eigen geïnitieerd onderzoek betreft: zie STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'.
- 4.3 Bij het invoeren en verwerken van gegevens in het CRF wordt gebruik gemaakt van algemene invulinstructies en onderzoeksspecifieke invulinstructies zoals opgesteld door de sponsor / verrichter (zie ook STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'). Het invoeren van de gegevens gebeurt door de lokale hoofdonderzoeker of gedelegeerde op papier of elektronisch in een lokale of centrale database.

Let op dat de data voldoet aan de ALCOAC-principes voor data-integriteit.

Invulinstructies CRF algemeen:

Voor verschillende CRF's kunnen specifieke instructies gegeven worden voor het invullen en managen van het CRF. Algemene instructies die altijd gelden zijn:

- Bij voorkeur worden alle onderzoeksgegevens ingevoerd in het CRF.
- Indien onderzoeksgegevens automatisch geëxporteerd kunnen worden uit het bronsysteem (bijv. labgegevens) heeft opname van deze gegevens in het CRF nog steeds de voorkeur, maar dit is niet verplicht indien:
 - Het bouwen van het eCRF onevenredig veel werk kost en een kopie van het bronbestand wordt bewaard die niet gewijzigd kan worden (bronbestand locken);
 - Elke wijziging die vervolgens in het exportbestand gemaakt wordt genoteerd wordt (bijv. via 'note-to-file') en bewaard in het Investigator Site File (ISF).
- Vul alle gegevens in daarvoor bestemde vakjes in. Alleen opmerkingen buiten de vakken indien daarom gevraagd wordt;
- Maak afspraken over het gebruik van een standaard datumaanduiding: bv. DD-MM-YYYY of 01-JUN-2020;
- Papieren CRF: Verbeter fouten als volgt: doorhalen van foute antwoord met een streep zodat het wel leesbaar blijft, vul het goede antwoord in evt. met verklaring, zet datum en paraaf erbij.
- Digitaal CRF (eCRF): Wijzigingen moeten worden opgeslagen in de audit trail incl. datum van wijziging, oorspronkelijke waarde van het veld en de persoon die de wijziging heeft doorgevoerd;
- Gebruik NOOIT correctievloeistof (zoals Tipp-ex);
- Indien een vraag niet van toepassing is invullen: N.V.T. of N.A. (= not applicable) of volgens afspraken verrichter;
- Indien een onderzoek niet gedaan is invullen: N.D. (= not done) of volgens afspraken verrichter;
- Indien een vraag niet te beantwoorden is invullen: UNK (= unknown) of volgens afspraken verrichter;
- Indien een resultaat nul is dan invullen: "0" of volgens afspraken verrichter.

Versturen van CRF

Indien er geen centrale database is waarin de CRF moet worden ingevuld, moet er rekening gehouden worden met het beveiligd versturen van het lokale bestand met CRF's.

In het geval van papieren CRF's kan het originele exemplaar van het CRF naar de sponsor/verrichter gaan voor verdere verwerking (data-entry in een elektronisch systeem en datavalidatie). Een kopie/doordruk moet gemaakt worden voor verzending. Originelen blijven op locatie.

- 4.4 Datavalidatie vindt plaats op de onderzoekslocatie of bij de sponsor. In het geval van ontbrekende of inconsistente/niet-plausibele gegevens zal de lokale hoofdonderzoeker gevraagd worden om de gegevens te verifiëren met de brondocumenten. In het geval van ontbrekende of foutieve informatie kan worden volstaan met het wijzigen van de data in het CRF. In alle andere gevallen, bijv. wanneer een studiehandeling niet heeft plaatsgevonden, of wanneer de gegevens na verificatie toch juist blijken te zijn, kan worden volstaan met een verklaring van de lokale hoofdonderzoeker. Deze verklaring moet worden bewaard bij de studiedocumentatie (in het geval van een eCRF zal dit veelal rechtstreeks worden opgeslagen in de database). Gedurende de looptijd van de studie zal er veel gevallen gemonitord worden (zie ook STZ SOP U9 'Monitoring'). Er zal dan gevraagd worden het CRF klaar te hebben. D.w.z. ingevuld, gevalideerd en (evt. elektronisch) ondertekend door de lokale hoofdonderzoeker.

De coördinerend onderzoeker controleert of de data van de deelnemende centra worden ingevoerd en hoe het met de inclusiesnelheid van de deelnemende centra gaat.

Ga voor het einde van de studie na of alle (van toepassing zijnde) CRF-pagina's zijn ingevuld, gevalideerd en gemonitord (indien van toepassing). Indien dat het geval is kan het CRF worden gearchiveerd, zie 4.9. Indien dit niet het geval is, zie 4.5.

- 4.5 Indien nog niet alle data gevalideerd en gemonitord zijn zorg dan dat dit eerst in orde komt; daarna kan de database worden gelockt.
- 4.6 Als de gegevens voldoen aan de voor de studie vastgestelde kwaliteitsnorm, sluit de sponsor/verrichter de studiedatabase, de database lock. Na database lock vindt indien van toepassing deblindering plaats.
- 4.7 Nadat de database is gesloten kan de dataverwerking van start gaan (zie STZ SOP A3 'Data-analyse').
- 4.8 De dataverwerking kan aanleiding geven om de database weer te openen omdat aanvullende informatie is vereist. De argumentatie voor heropening wordt hierbij vastgelegd (op papier of in de database). Uiteindelijk moeten ook dan alle veranderingen weer worden gevalideerd en de database gesloten zoals boven beschreven.
- 4.9 In de instructies van de sponsor/verrichter staat vaak aangegeven wat te doen met de volledig ingevulde CRF-pagina's. Volg deze instructies. Zie ook de STZ SOP A2 'Archivering studie'.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP U6: Uitvoering apotheek

1. Doel

Het beschrijven van de te volgen procedures voor de uitvoer van een studie waarbij de apotheek als ondersteunende dienst betrokken is.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanduiden van de studiemedicatie in overeenstemming met het ontwikkelingsstadium van het product, productie van de studiemedicatie volgens de relevante GMP-regels en codering en etikettering op zodanige wijze dat de blinding (indien van toepassing) gehandhaafd blijft;
- Het aanleveren van juiste studiemedicatie aan de apotheek / instelling vanaf het moment dat er een positief oordeel van de METC/CCMO en schriftelijke toestemming voor start van het onderzoek door de raad van bestuur gegeven is. De studiemedicatie moet dusdanig verpakt zijn dat besmetting en onaanvaardbaar kwaliteitsverlies tijdens vervoer en opslag wordt voorkomen;
- Een goed coderingssysteem voor de studiemedicatie zodat producten snel kunnen worden geïdentificeerd in medische noodgevallen. Het moet niet mogelijk zijn om onzichtbaar de blinding te verbreken (in geval van blinding);
- Het opstellen van juiste schriftelijke instructies die de onderzoeker moet volgen bij het hanteren en opslaan van de studiemedicatie. De procedures moeten de correcte en veilige ontvangst, hantering, opslag, verstrekking, terugzending van ongebruikte producten aan de sponsor beschrijven.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het volgens het onderzoeksprotocol geven van de juiste studiemedicatie aan de onderzoeksdeelnemer. Hiertoe moet een administratie bijgehouden worden waarin afdoende is vastgelegd dat aan de onderzoeksdeelnemer de doseringen zijn gegeven zoals gespecificeerd in het protocol en dat die inderdaad overeenstemmen met de studiemedicatie zoals van de sponsor ontvangen;
- Het geven van de juiste instructies aan de onderzoeksdeelnemer wat betreft het gebruik van de studiemedicatie en het controleren of deze instructies door de onderzoeksdeelnemer worden opgevolgd;
- Het zorgdragen dat de studiemedicatie alleen wordt gebruikt zoals beschreven in het onderzoeksprotocol en zoals overeengekomen met de sponsor/verrichter.

Apotheek is (gedelegeerd) verantwoordelijk voor:

- De vrijgifte van de studiemedicatie;
- Het bijhouden van een administratie van de aflevering van het product op de onderzoekslocatie, de voorraad ervan op de locatie, het gebruik door elke onderzoeksdeelnemer en de teruggave aan de sponsor. Deze administratie moet data, hoeveelheden, batch- en serienummers en houdbaarheidstermijn (indien van toepassing) bevatten, als ook de unieke codenummers die aan de studiemedicatie en onderzoeksdeelnemers zijn toegekend;
- De opslag van de studiemedicatie zoals overeengekomen met de sponsor (indien van toepassing) en in overeenstemming met de wettelijke vereisten.
NB: De apotheek kan apotheek van ziekenhuis zijn, maar ook een zelfstandige of centrale – door sponsor aangewezen.

3. Stroomdiagram

4. Werkwijze

Er wordt geen aparte werkwijze beschreven voor het uitvoeren van studies waarbij de apotheek als ondersteunende dienst betrokken is. De in hoofdstuk 3 beschreven (gedelegeerde) verantwoordelijkheden van sponsor/verrichter, lokale hoofdonderzoeker en apotheek dienen tevens als werkwijze voor de uitvoer van de studie.

Voor voorbeeld accountability lijst zie bijlage 8 van STZ SOP VL7 Voorbereiding Ondersteunende Afdelingen.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP U8: Melding (Serious) Adverse Events

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4.7	Beoordeling SAE's door coördinerend (sub) onderzoeker toegevoegd

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het op de juiste wijze melden van een (Serious) Adverse Event, (S)AE.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het opstellen van de procedure voor het melden (S)AE;
- Het voortgaand evalueren van de veiligheid van de onderzoeksproducten;
- Het beschikbaar stellen van een standaardrapport voor het melden van (S)AEs; het rapporteren van bepaalde (S)AEs aan METC/ centrale toetsingscommissie, BI, CBG en/of fabrikant, afhankelijk van type onderzoek, binnen de gestelde tijdslijnen (zie flowchart CCMO);
- Het onmiddellijk op de hoogte brengen van alle betrokken (hoofd-) onderzoekers, de METC/ centrale toetsingscommissie en bevoegde instantie, van bevindingen die de veiligheid van de onderzoeksdeelnemers of de uitvoering van het onderzoek nadelig kunnen beïnvloeden;
- Het archiveren van rapportages (van alle deelnemende centra) in het Trial Master File (TMF) inclusief de communicatie met de METC/ centrale toetsingscommissie en de bevoegde autoriteiten hieromtrent;
- In geval van geneesmiddelenonderzoek:
 - Het opstellen van een halfjaarlijkse line-listing van alle SUSARs aan METC/ centrale toetsingscommissie;
 - Het aanleveren van geblindeerde rapportage van SAEs/SUSARs. (Hoofd-) onderzoekers en staf blijven geblindeerd;
 - Het opnemen van SUSARs in Investigators Brochure (IB) of Investigator Medicinal Product Dossier (IMPD).

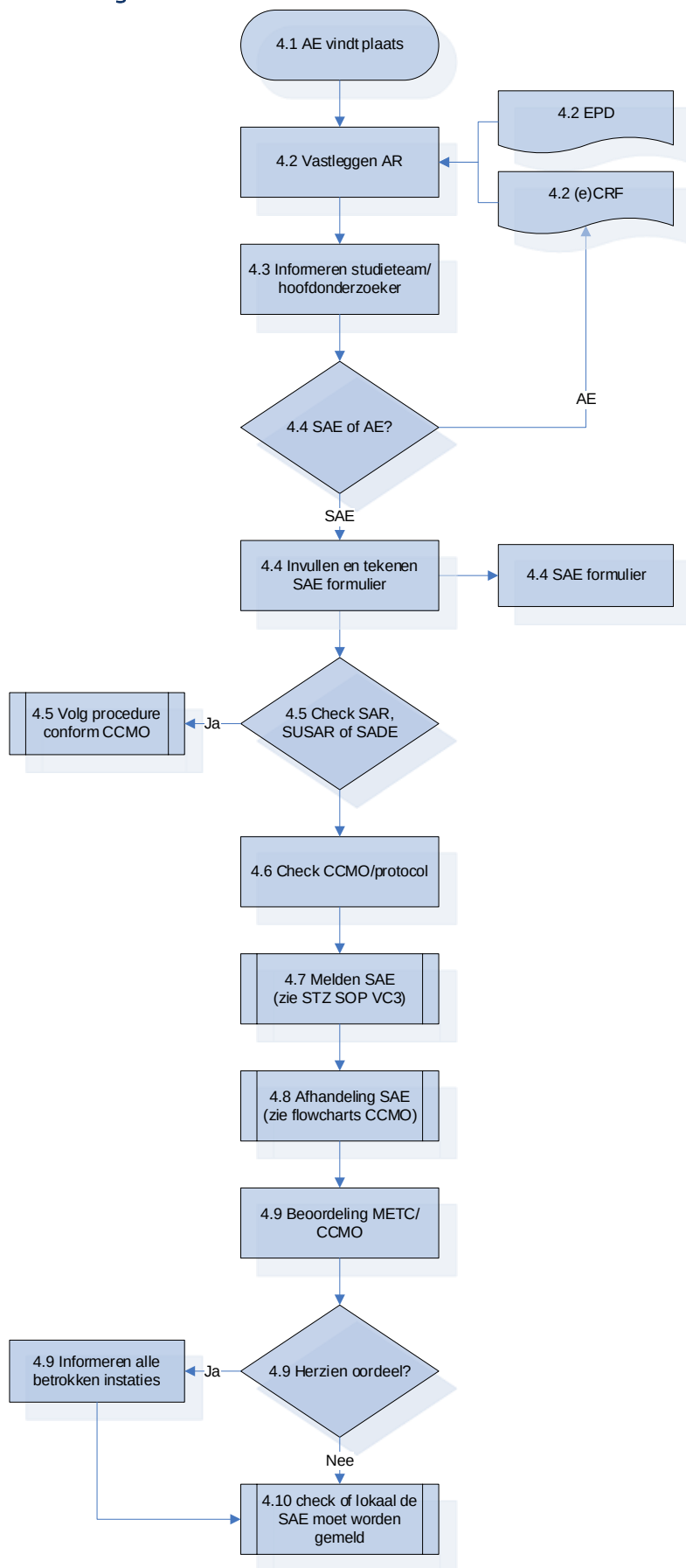
Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het rapporteren van (S)AEs in het CRF die volgens protocol aan verrichter gemeld moeten worden;
- Het onmiddellijk melden van SAEs aan de sponsor, behalve wanneer vooraf gedocumenteerd is dat SAEs niet (onmiddellijk) gemeld hoeven te worden;
- Het opstellen en naar de sponsor sturen van een gedetailleerd, schriftelijke rapportage na melding SAE;
- Het beoordelen van causaliteit en ernst;
- Het voorzien van alle gevraagde aanvullende informatie aan sponsor en METC/CCMO (bijvoorbeeld autopsierapport en overlijdensverklaring in geval van een sterfgeval);
- Het coderen van meldingen om de privacy van de onderzoeksdeelnemer te waarborgen;
- Het archiveren van SAE-rapportages in de ISF inclusief de communicatie met de sponsor, METC/ centrale toetsingscommissie en BI hieromtrent;
- Melden van SAEs en de afhandeling hiervan dient gedocumenteerd te worden in brondocument/ patientendossier.

METC/ centrale toetsingscommissie is eindverantwoordelijk voor:

- Het goedkeuren van de procedure voor het melden van SAEs;
- Het opstellen van de eisen van een SAE-rapportage;
- Het beoordelen van veiligheidsrapportages (SAE- en SUSAR-meldingen).

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Voor de verdere afhandeling van SAEs door de sponsor, zie flowchart die per type WMO-plichtig onderzoek (geneesmiddelenonderzoek, onderzoek met medische hulpmiddelen, observationeel en overig WMO-plichtig onderzoek) die beschikbaar zijn op de website van de [CCMO](#). Deze flowcharts geven aan welke SAE binnen welke termijn aan wie op welke wijze gemeld moet worden.

Daarnaast is verdere informatie van specifieke onderzoeken terug te vinden in de STZ SOP X1 'MDR' en STZ SOP X3 'CTR'.

- 4.1 Tijdens een studie kan een AE bij een onderzoeksdeelnemer plaatsvinden. Om na te gaan of deze AE verbandhoudt met wat in de studie onderzocht wordt, moeten deze voorvallen geregistreerd worden.

- 4.2. Dat een AE heeft plaatsgevonden kan op verschillende manieren worden gerapporteerd:

a. spontaan door de onderzoeksdeelnemer.

Indien de onderzoeksdeelnemer een AE spontaan meldt, wordt dit door degene die hier kennis van neemt genoteerd in het brondocument (patiëntendossier), volgens de daarvoor gestelde voorschriften;

b. door een verpleegkundige of arts.

Indien een AE geobserveerd wordt door een bij het onderzoekbetrokken arts of verpleegkundige, wordt de observatie vastgelegd in het brondocument (patiëntendossier), volgens de daarvoor geldende voorschriften;

c. naar aanleiding van vragen tijdens de visite.

Volgens de voorschriften in het protocol zal de dienstdoende arts of verpleegkundige een AE navragen.

Een AE wordt door de persoon aan wie het gerapporteerd wordt altijd opgenomen in het (elektronisch) patiëntendossier. Een AE moet (eventueel op een later tijdstip) óók worden opgenomen in het Case Report Form (CRF. Voor een voorbeeld van een AE-formulier bij een CRF wordt verwezen naar de STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form'.

Aan de onderzoeksdeelnemer wordt gevraagd of er (nieuwe) klachten zijn of de stopdatum van de klacht, dit dient genoteerd te worden in het patiëntendossier.

- 4.3. Het is de taak van de lokale hoofdonderzoeker het team te informeren over de werkwijze in geval zich een (S)AE bij een onderzoeksdeelnemer voordoet. Er dient duidelijk in het patiëntendossier aangemerkt te zijn wanneer een patient geïncludeerd is in een onderzoek. In geval van het voordoen van een (S)AE zullen zij hierop direct het (lokale) studieteam of de lokale hoofdonderzoekers moeten informeren. Tevens dient bij aanvang van het onderzoek de onderzoeksdeelnemer duidelijk kenbaar gemaakt te worden dat ze in geval van een AE of SAE dit z.s.m. moeten melden bij het (lokale) onderzoeksteam. De werkwijze hiertoe kan per ziekenhuis of onderzoek verschillen.
- 4.4. De lokale hoofdonderzoeker (of een daartoe gedelegeerd lid van het onderzoeksteam die vanuit zijn/haar beroep hiertoe bevoegd is) gaat na of de AE volgens de definitie een SAE is, en tekent het SAE-formulier. Een AE is een ongewenst voorval dat géén SAE is.
- 4.5. Afhankelijk van het soort onderzoek kan een SAE ook een SAR, SUSAR of SADE zijn.
- 4.6. Betreft het een SAE volgens de definitie van de CCMO, controleer dan of het óók aan de criteria van het protocol voldoet. Het kan zijn dat een SAE wel aan de criteria voldoet, maar toch niet (onmiddellijk) aan de sponsor gemeld hoeft te worden. Deze werkwijze is dan vastgelegd in het protocol en goedgekeurd door de METC/ centrale toetsingscommissie.

- 4.7. indien het voorval volgens de definitie én het onderzoeksprotocol een SAE betreft moet een SAE-melding gedaan worden. Een [voorbeeld SAE-formulier](#) kunt u downloaden van de website van de CCMO. Voor instructies voor het maken van een SAE-formulier in de (e-)database, -zie STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form' (CRF).

De arts die een SAE signaleert (hoef niet perse de onderzoeker te zijn) moet dit melden aan de hoofdonderzoeker. De hoofdonderzoeker is verantwoordelijk voor het invullen van het SAE-formulier en het onmiddellijk versturen van informatie naar de sponsor. Blanco SAE-formulieren worden bewaard in de ISF van de betreffende studie en eventueel op een andere afgesproken plaats, bijvoorbeeld in het patientendossier van elke patient die deelneemt aan het onderzoek.

NB Het beoordelen van SAEs door een coördinerend (sub) onderzoeker mag alleen plaatsvinden als deze coördinerend (sub) onderzoeker niet ook verantwoordelijk is voor de SAE beoordeling in de gehele studie (als verrichter). Deze SAEs moeten dan bij de verrichter door een andere persoon beoordeeld worden.

Directe SAE-meldingen:

- Vul het SAE-formulier zo volledig als dat op dat moment mogelijk is in, geef minimaal de aanduiding van de onderzoeksdeelnemer middels uniek identificatiecode (dus geblindeerd) aan én het voorval (indien bijlagen meegestuurd worden, noteer daarop hetzelfde studienummer).
- Zorg ervoor dat alle tot de persoon herleidbare gegevens verwijderd zijn in eventuele bijlagen en vervang deze met het unieke identificatiecode van de patient;
- Verzend de rapportage onmiddellijk naar de sponsor volgens afspraken in het protocol.

Vervolg rapportage SAE:

- Zodra er meer informatie bekend is na de eerste directe melding, moet het SAE-formulier verder (gedetailleerder) worden ingevuld voor de vervolgrapportage.

- 4.8. Voor een verdere afhandeling van SAE door de sponsor zie de [flowcharts](#) per type WMO-plichtig onderzoek beschikbaar op de website van de CCMO. Deze flowcharts geven aan welke SAE binnen welke termijn aan wie op welke wijze gemeld moet worden.
- 4.9. De oordelende METC/ centrale toetsingscommissie, en soms ook de BI, zullen de SAE-rapportages beoordelen en indien nodig het eerder positieve oordeel herzien. Indien het oordeel wordt gewijzigd worden alle betrokken instanties en onderzoekers hierover geïnformeerd. Meldingen van SAEs in het Onderzoeksportaal worden aan de METC doorgegeven.
- 4.10. Ga binnen je eigen ziekenhuis na of de SAE ook gemeld moet worden bij een lokale commissie.

Voor geneesmiddelenonderzoek is het verplicht om een jaarlijkse veiligheidsrapportage op te stellen. De CCMO heeft hiervoor een [template](#) gemaakt.

5. Bijlage(n)

[Bijlage 11: Template AE formulier](#)

[Bijlage 12: Template ziekte en medicatieformulier](#)

[Bijlage 13: Template SAE formulier](#)

STZ SOP U9: Monitoring

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
1	Toelatings- en visitatiecriteria STZ lidmaatschap toegevoegd omtrent monitoring
4.7	Afspraken rondom CV's verduidelijkt

1. Doel

Het beschrijven van de procedure en voorbereidingen die voorafgaan aan een monitorvisite op de onderzoekslocatie. Een monitorvisite gebeurt in opdracht van de sponsor/verrichter. Een monitorvisite is wettelijk gezien alleen verplicht bij geneesmiddelenstudies.

In de 'Toelatings- en visitatiecriteria STZ lidmaatschap' (vastgesteld in de Algemene Ledenvergadering van de STZ d.d. 19 december 2025) staat het volgende vermeld:

- Het ziekenhuis heeft een monitoringsbeleid voor monitoring van eigen-geïnitieerde WMO-plichtige studies.

Het doel van monitoren van medisch-wetenschappelijk onderzoek is om te controleren of:

- De rechten en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers worden beschermd;
- De gegevens die uit het onderzoek worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in de brondocumenten;
- De uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met ICH-GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het schrijven van een monitorplan (kan ook gedelegeerd naar de lokale hoofdonderzoeker);
- Het adequaat laten monitoren van het medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- Het aanstellen van monitors;
- Het bepalen van de mate, aard en frequentie van het monitoren (dit wordt gebaseerd op overwegingen vaak aan de hand van de risicoclassificatie zoals het doel, de reden, de opzet, de complexiteit, de blinding en de omvang van het onderzoek);
- Het verifiëren of de monitor een geheimhoudingsverklaring heeft getekend bij zijn/haar werkgever.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- De nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en leesbaarheid van de gegevens in de (e)CRF's (wordt vaak gedelegeerd aan de researchcoördinator) en in alle vereiste rapporten;
- Het geven van directe inzage in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten op verzoek van de monitor;
- De beschikbaarheid om eventuele vragen van de monitor te beantwoorden of bevindingen toe te lichten;
- Het controleren van de identiteit van de monitor aan de hand van het identiteitsbewijs;
- Het checken in de deelnemersinformatie of vermeld staat dat er toestemming gevraagd is voor monitoring;
- Het beantwoorden van vragen (queries).

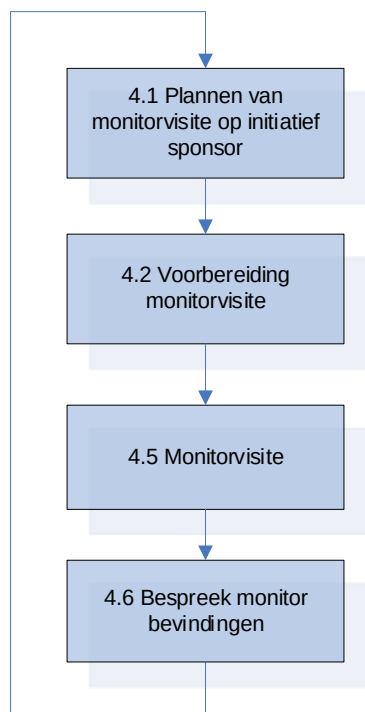
Researchverpleegkundige/-coördinator is verantwoordelijk voor:

Indien functie beschikbaar is binnen het specialisme, zo niet dan is de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor onderstaande. De lokale hoofdonderzoeker blijft eindverantwoordelijk.

- Het assisteren bij het organiseren en afhandelen van de monitorvisite;
- Het ontvangen en begeleiden van de monitor;
- Het faciliteren van de juiste toegang van de monitor tot de brongegevens, zoals het EPD;
- De beschikbaarheid van alle relevante brondocumenten en (e)CRF's tijdens het bezoek van de monitor (zoals tijdens de initiatievisite afgesproken, zie STZ SOP VL3 'Initiatievisite');
- Het informeren van de monitor m.b.t. de afspraken en regels rond de monitorvisite;
- Het tijdens het de monitorvisite indien nodig beschikbaar zijn;
- Het beantwoorden van vragen (queries).

De rol van het wetenschapsbureau omtrent monitoring kan per ziekenhuis verschillen.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Taken monitor:

- Controle op de correcte uitvoer en documentatie van het onderzoek, overeenkomstig de eisen van de sponsor/verrichter, het protocol en zoals beschreven staat in het monitorplan van de studie;
- Het identificeren van eventuele problemen en het meedenken in mogelijke oplossingen;
- De indiening van een schriftelijk verslag bij de sponsor/verrichter na iedere monitorvisite (remote of op de onderzoekslocatie);
- Het documenteren van alle bezoeken aan de onderzoekslocatie en overige contacten betreffende het onderzoek.

4.1 Planning visite

De monitor neemt op initiatief van de sponsor/verrichter contact op met de lokale hoofdonderzoeker of functionaris welke binnen de delegation of duties is afgesproken (b.v.

datamanager / researchverpleegkundige / apotheker / laborant) om een monitorvisite te plannen. Voorgaand aan de visite bevestigt de monitor datum en tijd aan alle betrokkenen, geeft aan wat de reden van het bezoek is, wat voor type bezoek het is, hoeveel tijd er nodig zal zijn en welke gegevens beschikbaar moeten zijn. De DCRF heeft een stappenplan beschikbaar gesteld voor het regelen van een monitoraccount.

4.2 Voorbereiding visite

De monitor bereidt de visite voor aan de hand van het laatste monitorrapport/follow-upbrief (FU brief) (indien aanwezig) en controleert op openstaande zaken (b.v. METC studie start meldingen/voortgang, SAE meldingen). De monitor controleert alvast in geval van een eCRF of het is ingevuld en verkrijgt beeld van inclusie op basis van het eCRF.

Het is handig om alvast enkele documenten klaar te hebben om mee te nemen naar de monitorvisite. Te denken aan bijvoorbeeld template van monitorvisitelog (bijlage 14), protocoldeviatieformulier (bijlage 15), note to file (bijlage 16) en lege SAE-formulieren.

- 4.3 De lokale hoofdonderzoeker of gedelegeerde functionaris (b.v. researchverpleegkundige) regelt een rustige ruimte voor het bezoek en zorgt dat alle benodigde (bron)documenten aanwezig zijn. Hierbij moet inzagerecht in het elektronisch patiëntendossier geregeld worden (alleen-lezen-functie). Indien er nog lopende zaken van een vorige monitorvisite zijn (zie FU brief), dan dienen deze opgelost te worden.

- 4.4 De lokale hoofdonderzoeker is beschikbaar op de afgesproken tijd voor het beantwoorden van vragen e.d. en het tekenen van documenten.

4.5 Tijdens visite

De monitor bekijkt/besprekt de volgende zaken met de lokale hoofdonderzoeker:

1) serious adverse event review – ook bespreken met onderzoeker, zijn er SAE's geweest, zijn ze gemeld; 2) informed consent review – procedure uitvragen en formulieren controleren (juiste versie, ook na amendement, datering, timing, volledigheid van invullen, juiste handtekeningen, juiste personen – volgens delegation log), documentatie van informed consent in patiëntendossier; 3) inclusie van patiënten – zijn er problemen met het onderzoek; 4) protocol opvolging – in- /exclusiecriteria juist gevolgd, zijn juiste onderzoeken gedaan, visitedata; 5) data privacy – zorgvuldigheid van omgaan met patiëntendata; 6)(e)CRF review en source data verification – aantallen volgens monitorplan, altijd starten met nieuwe patiënten, voor in-/exclusie criteria en 6) Investigator Site File / Trial Master File review – aan de hand van de nieuwste SOP, check op volledigheid.

Leg eventuele grote bevindingen vast in een protocoldeviatieformulier (bijlage 15) en laat dat ondertekenen door de lokale hoofdonderzoeker.

De monitorvisite log wordt getekend (bijlage 12). Eventueel wordt er een lijst gemaakt van punten die aangepast/verbeterd moeten worden.

Aan het eind van de visite worden bij voorkeur de bevindingen besproken met de direct betrokkenen en worden eventuele correcties in (e)CRF e.d. doorgevoerd, gedateerd en geparafeerd.

4.6 Na afloop visite

Na afloop van de visite kan een nieuwe monitorvisite of telefonisch overleg gepland worden. Dit proces kan zich herhalen tot het einde van de studie wanneer er een laatste monitorvisite/telefonisch overleg gepland wordt. Als afsluiting zal na data-lock een close-outvisite plaatsvinden. Binnen tien werkdagen stuurt de monitor een FU-brief aan de lokale hoofdonderzoeker en betrokken deelnemers aan de monitorvisite. Hierin worden de belangrijkste bevindingen en de openstaande actiepunten benoemd. Ook stelt de monitor binnen tien werkdagen een schriftelijk rapport (bijlage 17, template Monitorvisiterapport) op en stuurt deze

aan de sponsor/verrichter. In het rapport moeten bevindingen gedocumenteerd worden en wordt beschreven wat er precies gemonitord is.

4.7 Remote monitoring

De monitoring van een studie kan in eerste instantie op afstand (remote) worden uitgevoerd. Hiervoor wordt het oningevulde monitorrapport (bijlage 17) met vragen over de voortgang en documentatie van het onderzoek opgestuurd. De site wordt gevraagd de remote monitoring voor te bereiden door het rapport binnen veertien dagen zover mogelijk in te vullen en retourneren naar de monitor. Daarnaast dient de site een kopie van de volgende documenten mee te sturen naar de monitor:

- Delegation log;
- Trainingslog van alle personen die op het delegationlog vermeld staan;
- Bewijs van kwalificatie, zoals CV's en/of diploma's van alle personen die op het delegation log staan. Bij afwezigheid van diploma's is een CV verplicht. Een CV mag bij aanvang van taken voor de studie maximaal één jaar oud zijn en dient ten alle tijden gedateerd en ondertekend te zijn om aan te tonen dat de CV up to date is en dat de persoon correctheid van de gegevens verklaart.

Na het insturen van dit rapport zal deze worden gecontroleerd door de monitor en wordt er een telefonische afspraak gepland om de antwoorden door te nemen.

4.8 Monitoring zorgevaluaties

Monitoring vormt een belangrijk onderdeel van het borgen van de kwaliteit van zorgevaluaties. Voor zorgevaluaties is de monitoring minder gericht op veiligheid – immers: bestaande zorg wordt geëvalueerd.

De focus ligt vooral op het toezien dat:

1. de zorgevaluatie wordt uitgevoerd zoals omschreven in het protocol;
2. de gegevens juist, compleet en verifieerbaar zijn;
3. er juist wordt omgegaan met persoonsgegevens (inclusief juiste procedure van toestemming).

Er zijn verschillende vormen van monitoring mogelijk. Bij zorgevaluatie zal worden ingezet op een zo laag mogelijke belasting voor de deelnemende centra waarbij alleen essentiële documenten en processen zullen worden nagekeken. Voorafgaand aan de start van een zorgevaluatie wordt aanbevolen om een (kort) monitorplan op te stellen.

[De volledige procedure voor monitoring van zorgevaluaties en het indienen van een zorgevaluatie bij de toetsende commissie](#) is te vinden op de website van ZE&GG.

5. Bijlage(n)

[Bijlage 14: Template monitorvisitelog](#)

[Bijlage 15: Template protocoldeviatieformulier](#)

[Bijlage 16: Template note to file](#)

[Bijlage 17: Template monitorvisiterapport](#)

STZ SOP U10: Auditing

1. Doel

Het beschrijven van de procedures voor voorbereidingen, uitvoering, rapportage en opvolging van een audit op de onderzoekslocatie. Een audit kan plaatsvinden in opdracht van de overheid (inspectie) of een sponsor. Omdat de inhoud van een inspectie van de overheid en een sponsor overeenkomen, wordt er hier gesproken over audit. Een audit kan onder andere plaatsvinden als onderdeel van het kwaliteitssysteem (verrichter, overheid) of indien er issues op een site zijn (non-compliance).

Er zijn verschillende soorten audits, te denken aan een routine audit zoals opgesteld in een audit plan van de sponsor of een audit 'for cause' waarbij er sprake is van een specifieke deviatie waarbij een audit noodzakelijk is.

Het doel van een audit, onafhankelijk en gescheiden van het routinematig monitoren of de kwaliteitsbeheersingsfuncties, is het evalueren van de uitvoering van het onderzoek en de naleving van het protocol, SOP's, ICH GCP en de relevante wettelijke vereisten. Hierbij wordt onder andere gekeken of:

- de rechten en welzijn van de onderzoeksdeelnemers worden beschermd;
- de gegevens die uit het onderzoek worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in de brondocumenten;
- de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het op dat moment goedgekeurde protocol, met ICH GCP en met de relevante wettelijke vereisten;
- alle benodigde documenten aanwezig en compleet zijn.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

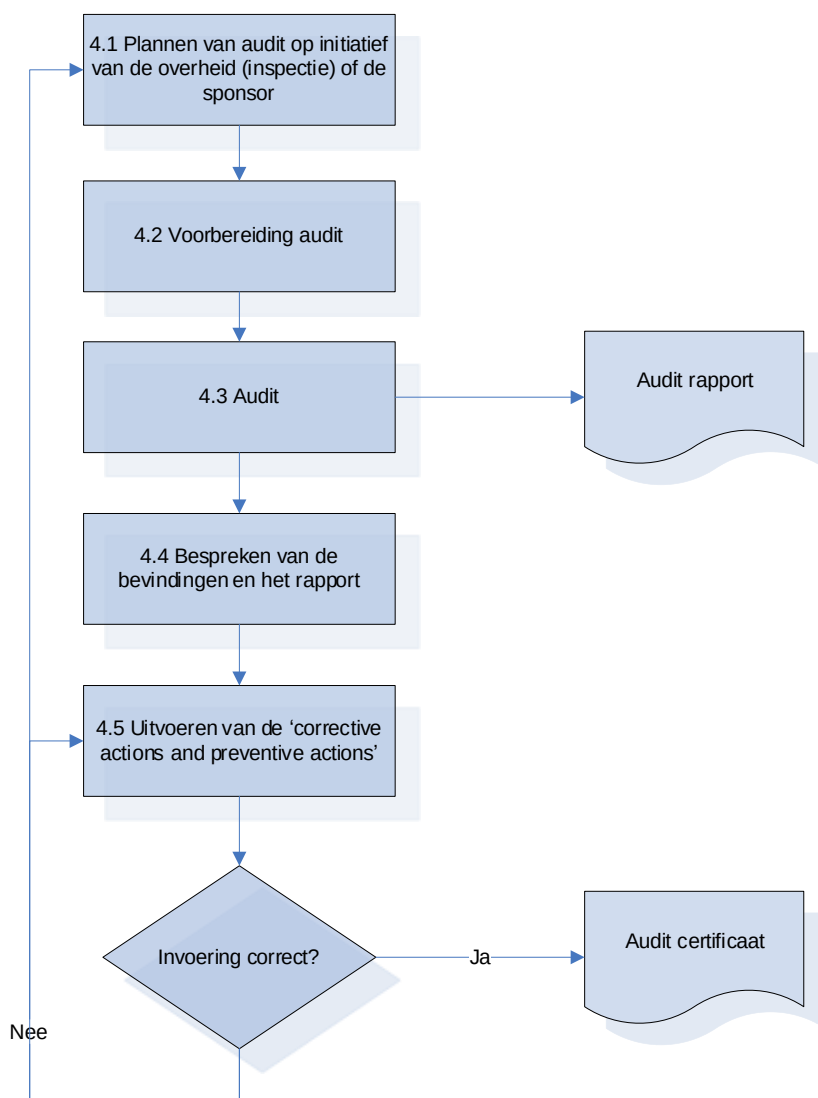
In geval van een audit geïnitieerd vanuit de sponsor:

- het uitvoeren van de audit volgens ICH GCP;
- contacten met de auditor;
- het aanleveren van het audit certificaat aan de onderzoeker;
- communicatie.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- de nauwkeurigheid, volledigheid en leesbaarheid van de gegevens in de CRF's en in alle vereiste rapporten;
- het geven van directe inzage in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten op verzoek van de auditor of andere bevoegde autoriteit;
- het audit bezoek afstemmen met de monitor en eventuele andere betrokken afdelingen zoals apotheek, laboratorium en/of röntgenafdeling;
- beschikbaarheid om eventuele vragen van de auditor te beantwoorden of bevindingen toe te lichten en het rapport te bespreken;
- het regelen van een ruimte voor de auditor voor de gewenste tijdsduur en zorgdragen voor aanwezigheid van (enkel) de benodigde documentatie in deze ruimte;
- het opstellen van het 'corrective action and preventive action plan';
- uitvoering van de acties opgenomen in het 'corrective action and preventive action plan' en bewijsvoering daarvan naar de inspectie ofwel de sponsor.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Taken Auditor:

- het audit bezoek afstemmen met de site (denk ook aan andere betrokken afdelingen zoals apotheek, laboratorium en/of röntgenafdeling);
- plannen van de audit en op een nauwgezette en efficiënte wijze uitvoering geven aan de toegewezen verantwoordelijkheden;
- volgen van de van toepassing zijnde audit vereisten;
- het bespreken en toelichten van audit vereisten;
- documenteren van de bevindingen;
- het rapporteren van de audit resultaten;
- het aanleveren van een audit certificaat en/of rapport met daarin opgenomen het 'corrective action and preventive action plan';
- beheer documenten m.b.t. de audit, zoals:
 - op verzoek indienen van documenten
 - garanderen dat documenten vertrouwelijk blijven
 - discreet omgaan met vertrouwelijke informatie.

- 4.1 Auditor of monitor neemt contact op met lokale onderzoeker om te melden dat er een audit zal plaatsvinden en spreekt een datum af met lokale onderzoeker (of functionaris welke binnen delegation of taken is afgesproken). Vooraf wordt mondeling of schriftelijk aangegeven wat het doel van de audit is, hoeveel tijd er nodig zal zijn en welke gegevens ter inzage beschikbaar moeten zijn. Lokale hoofdonderzoeker bevestigt de audit intern aan alle betrokkenen. Denk hierbij ook aan het inlichten van de RvB.
Bovenstaande zaken kunnen onderdeel zijn van het kwaliteitssysteem van de sponsor waarbij dit alles is opgenomen in het audit plan.
- 4.2 Lokale onderzoeker of functionaris aan wie dit gedelegeerd is (b.v. secretaresse / researchverpleegkundige) regelt een rustige ruimte voor de audit waar alleen de benodigde (bron)documentatie voor de audit aanwezig is. Welke dit zijn dient vooraf aangegeven te worden door de auditor. Zorg voor aanwezigheid van een computer met auditaccount indien gegevens digitaal ingezien dienen te worden. Informeer het afdelingspersoneel dat er een audit plaatsvindt en zorg dat de afdeling op orde is. Wanneer het een audit betreft waarbij persoonsgegevens van onderzoeksdeelnemers worden ingezien, controleer of deze onderzoeksdeelnemers hier toestemming voor hebben gegeven door middel van een Informed Consent.
- 4.3 Maak afspraken over wat de auditor wel of niet is toegestaan; denk hierbij aan rondlopen over de afdeling en het aanspreken van personeel of onderzoeksdeelnemers. Gedurende de audit zijn de researchverpleegkundige en/of lokale hoofdonderzoeker en indien van toepassing de monitor van de sponsor beschikbaar om vragen te beantwoorden of toelichting te geven op de bevindingen. Van de bevindingen wordt een rapport opgemaakt door de auditor.
- 4.4 Aansluitend aan de audit worden de bevindingen / aanbevelingen besproken met de lokale hoofdonderzoeker en de researchverpleegkundige. Het rapport wordt doorgenomen en eventueel aangepast naar aanleiding van verklarende antwoorden op de bevindingen voortkomend uit de besprekingen. Audit bevindingen kunnen in 3 categorieën worden verdeeld: bevinding, kritisch en ernstig:
- Een bevinding betreft condities, praktijken of processen die afwijken van de norm maar die niet direct een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.
 - Een kritische bevinding betreft condities, praktijken of processen die een gevaar vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.
 - Een ernstige bevinding betreft condities, praktijken of processen die een gevaar kunnen vormen voor de rechten, veiligheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers en/of de kwaliteit en integriteit van de verkregen gegevens.
- 4.5 Na afloop van de audit wordt een definitief rapport opgesteld. Op basis van dit rapport moet er door de lokale hoofdonderzoeker een 'corrective action and preventive action plan' worden opgesteld. Dit plan moet worden uitgevoerd en bewijs van uitvoering moet ter controle worden verstrekt aan de inspectie of de sponsor. Na uitvoering van het 'corrective action and preventive action plan' dient aan de site een bewijs van ontvangst van de correcties verstrekt te worden. In sommige gevallen is dit een audit certificaat. Dit wordt gedaan door de sponsor of auditor conform gemaakte afspraken. De verstrekte documentatie gedurende en na afloop van de audit wordt (minimaal 15 jaar) bewaard bij de overige studiedocumentatie.
Kopieën die gedurende de audit gemaakt worden t.b.v. de auditor worden bijgehouden op een lijst. Aan het eind van de audit wordt op deze lijst bijgehouden welke documenten teruggekregen zijn en welke, met medeweten van de lokale hoofdonderzoeker, in het bezit van de auditor zijn gebleven. Van de documenten die in bezit van de auditor blijven wordt een extra kopie gemaakt voor de site. De lijst met daarop alle genoemde gekopieerde documenten moet door zowel de auditor als de lokale hoofdonderzoeker ondertekend worden.

Wat als er een onaangekondigde inspectie komt?

Wanneer een onaangekondigde inspectie zich voordoet wordt de lokale hoofdonderzoeker van de betreffende studie ingelicht. Tot die tijd wordt geen inzage verstrekt. De lokale hoofdonderzoeker gaat de identiteit van de auditor na en verder wordt gehandeld als ware het een geplande audit of er wordt een afspraak gemaakt voor het uitvoeren van de audit op een later tijdstip.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP U11: Voortgangsrapportage

1. Doel

Het beschrijven van de verantwoordelijkheden bij en de procedure voor het opstellen van een voortgangsrapportage van een studie. Jaarlijks dient de sponsor/verrichter, in de vorm van de voortgangsrapportage, een verslag uit te brengen aan de METC / centrale toetsingscommissie en eventueel de RvB van het ziekenhuis waar het onderzoek wordt uitgevoerd teneinde de voortgang van de studie te monitoren.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het rapporteren van de voortgang van de studie aan de METC / centrale toetsingscommissie volgens de door haar opgestelde regels;
- Opstellen procedure voortgangsrapportages in het geval van een multicenter onderzoek;
- Beantwoorden van vragen n.a.v. de voortgangsrapportage.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het rapporteren van de voortgang van de studie aan de sponsor volgens door de sponsor opgestelde procedure;
- Het beantwoorden van vragen n.a.v. de voortgangsrapportage.

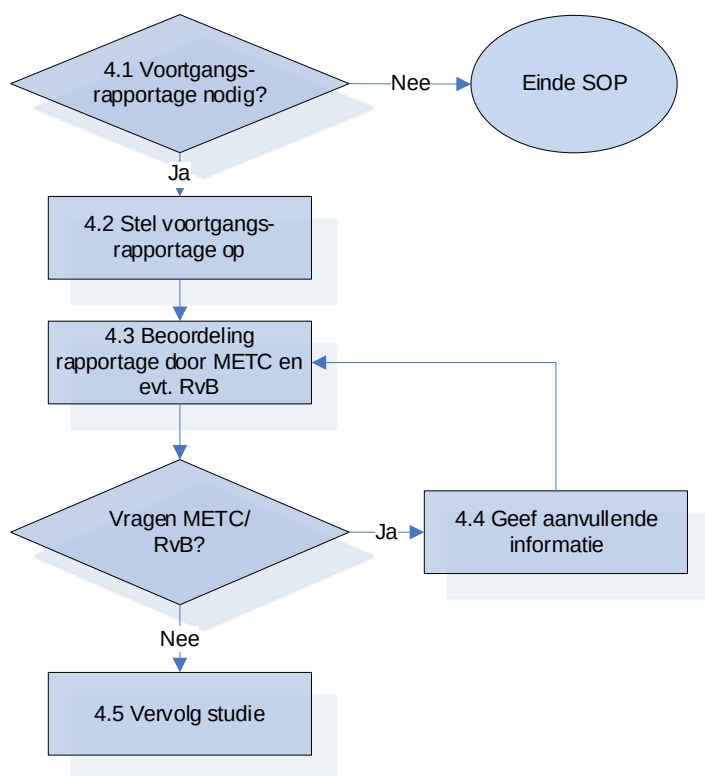
METC / centrale toetsingscommissie is eindverantwoordelijk voor:

- Opstellen beleid voortgangsrapportages;
- Het beoordelen van de voortgangsrapportages.

Raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor:

- Opstellen van ziekenhuisspecifiek beleid betreffende voortgangsrapportages;
- Het eventueel beoordelen van de voortgangsrapportages.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

4.1 Bij WMO-plichtig onderzoek moet de verrichter van het onderzoek de METC / centrale toetsingscommissie minimaal eenmaal per jaar informeren over de voortgang van het onderzoek middels een voortgangsrapportage. Bij sommige instellingen is het beleid dat ook de RvB jaarlijks moet worden geïnformeerd over de voortgang.

Bij WMO-plichtig *geneesmiddelenonderzoek* dat onder de *European Clinical Trial Regulation (CTR)* valt hoeft geen voortgangsrapportage te worden uitgebracht aan de METC / centrale toetsingscommissie. In plaats van een voortgangsrapportage dient er jaarlijks een veiligheidsrapportage ingediend te worden, zie hiervoor de [CCMO](#).

4.2 De voortgangsrapportages van alle medisch-wetenschappelijke onderzoeken, die onder de WMO vallen (met uitzondering van nieuwe geneesmiddelenstudies die onder de CTR vallen), moeten via het Onderzoeksportaal worden ingediend. Zie [CCMO Research Portal](#). Zie voorbeeld formulier: [CCMO](#).

Een voortgangsrapportage bevat ten minste:

- het aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (inclusief degenen die de studie vroegtijdig hebben verlaten);
- een inschatting van in hoeverre aan onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan;
- de ongewenste voorvallen en andere meldingen die voor de beoordeling van het verloop van het onderzoek van belang kunnen zijn.

4.3 Indien de METC / centrale toetsingscommissie of de RvB vragen heeft over het rapportageformulier worden deze naar de indiener gestuurd. De indiener kan de onderzoeker maar ook de sponsor of een Clinical Research Organisation (CRO) zijn. De toetsende commissie of RvB kan naar aanleiding van het rapportageformulier het onderzoek opschorten totdat

duidelijkheid is verkregen. Indien dat het geval is krijgt de indiener hiervan bericht met een vermelding of er actie moet worden ondernomen (stoppen/opschorten van het onderzoek).

4.4 De indiener beantwoordt de vragen.

4.5 Als er geen vragen zijn of de vragen zijn afdoende beantwoord, dan krijgt de onderzoeker een ontvangstbevestiging voor de rapportage.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP A1: Afsluiting studie

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4.2	Melding van beëindiging via het Onderzoeksportaal is toegevoegd.

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het afsluiten van een studie. Een studie kan vanwege verschillende redenen afgesloten worden. Deze SOP is van toepassing wanneer een studie wordt afgerond of bij het staken van de gehele studie in alle deelnemende centra of staken van de studie alleen in het eigen ziekenhuis.

2. Verantwoordelijkheden

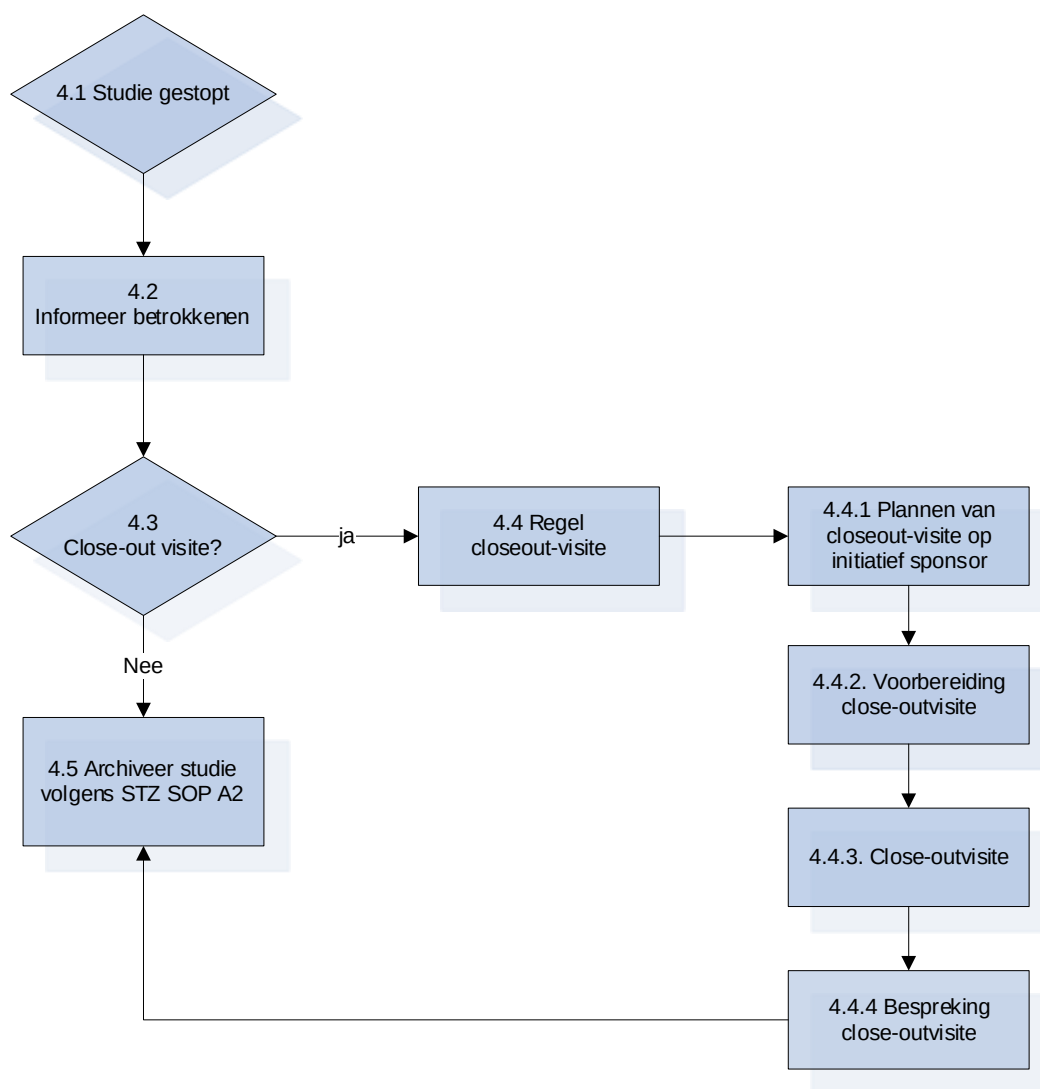
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Informeren van de instelling bij voortijdig staken/opschorten van een studie door besluit van de METC/centrale toetsingscommissie;
- Inlichten van METC/centrale toetsingscommissie, de bevoegde autoriteiten zoals CCMO en de instelling in geval van voortijdige beëindiging door sponsor zelf;
- Eindrapportage overleggen bij afsluiten van de studie aan de METC/CCMO; en bevoegde autoriteiten
- Archiveren van de essentiële onderzoeksdocumenten zoals gespecificeerd in de ICH GCP richtlijn en zoals vereist door de geldende wet- en regelgeving;
- Archiveren van alle sponsor-specifieke essentiële documenten die behoren tot het onderzoek in overeenstemming met de geldende wet- en regelgeving;
- Correcte en complete afsluiting van een onderzoekscentrum.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Informeren van alle bij de studie betrokken afdelingen en RvB over afsluiting van de studie en aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers;
- Informeren van de onderzoeksdeelnemers en zorg dragen voor de juiste nazorg in geval van voortijdige beëindiging van de studie;
- Inlichten van eventuele sponsor en de RvB in geval van voortijdige beëindiging door lokale hoofdonderzoeker zelf;
- Op verzoek van de monitor beschikbaar zijn voor close-out visite;
- Maatregelen treffen om te voorkomen dat documenten onopzettelijk of voortijdig worden vernietigd;
- Archiveren essentiële onderzoeksdocumenten zoals gespecificeerd in de ICH GCP richtlijn en geldende wet- en regelgeving;
- Financiële afhandeling.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Voor alle gevallen van afronding van de studie, staken van de gehele studie in alle deelnemende centra of het staken van de studie alleen in het eigen ziekenhuis geldt onderstaande.
- 4.2 In alle gevallen van voortijdig stoppen of opschorten van de studie heeft de lokale hoofdonderzoeker de verplichting de onderzoeksdeelnemer over de beëindiging/opschorting van de studie en de vervolg procedure en/of nazorg te informeren. Ook moet altijd de METC/CCMO en RvB op de hoogte gebracht worden.

Voortijdig stoppen of opschorten van een studie door de sponsor:

Een studie kan voortijdig gestopt of opgeschort worden door de sponsor. In dat geval informeert de lokale hoofdonderzoeker of sponsor direct de instelling, de METC/CCMO (binnen 15 dagen) via het Onderzoeksportaal en (indien van toepassing) de bevoegde autoriteiten met een gedetailleerde schriftelijke verklaring van de beëindiging/opschorting. De sponsor stelt een klinisch onderzoeksrapport/eindrapportage op. De lokale hoofdonderzoeker informeert de onderzoeksdeelnemers en de RvB en zorgt voor voldoende nazorg, conform protocol indien beschreven in het protocol.

Voortijdig stoppen of opschorten van een studie door de lokale hoofdonderzoeker:

Indien de onderzoeker de studie voortijdig stopt/opschort zonder overleg met de eventuele sponsor moet de lokale hoofdonderzoeker naast de onderzoeksdeelnemers en de RvB ook de eventuele sponsor en de METC/CCMO direct informeren (binnen 15 dagen) via het Onderzoeksportaal. De lokale hoofdonderzoeker stelt een eindrapportage op.

Voortijdig stoppen of opschorten van een studie door de METC/CCMO:

De METC/CCMO kan haar positief oordeel wijzigen/opschorten. In dat geval wordt de sponsor/verrichter/investigator door de METC/CCMO geïnformeerd.

Geplande afloop van de studie:

Als een studie volgens protocol het eind bereikt heeft, dient de sponsor hier de RvB en METC/CCMO (binnen 56 dagen voor niet-geneesmiddelenonderzoek) via het Onderzoeksportaal van op de hoogte te brengen met indien beschikbaar het medisch-wetenschappelijk onderzoeksrapport van de sponsor. Hierbij moet als einddatum de laatste visite van de laatste onderzoeksdeelnemer in acht worden genomen. De betrokken afdelingen van het ziekenhuis krijgen een bevestiging van het definitief aantal onderzoeksdeelnemers dat in het ziekenhuis heeft deelgenomen aan de studie. Indien van toepassing zal het definitief aantal onderzoeksdeelnemers dat heeft deelgenomen aan de studie ook aan de onderzoeksdeelnemersverzekering worden doorgegeven. De lokale hoofdonderzoeker zal op basis van die gegevens de financiën definitief afwerken met desbetreffende betrokken afdelingen (of laten afwerken door de financiële afdeling).

Geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt:

Bij tijdelijke stopzetting en voortijdige beëindiging van een geneesmiddelenstudie dient dit binnen 15 dagen in CTIS te worden gemeld.

De einddatum van de geneesmiddelenstudie in alle betrokken lidstaten in de EU en alle derde landen moeten worden gemeld in CTIS binnen 15 dagen na de einddatum in de laatste betrokken lidstaat evenals in de laatste betrokken lidstaat en derde landen waar de studie werd gehouden.

Ongeacht de uitkomst van een geneesmiddelenstudie moet de sponsor binnen één jaar na het eind van de studie in alle betrokken lidstaten in CTIS indienen:

- een samenvatting van de uitkomsten van de geneesmiddelenstudie
- een samenvatting voor leken.

Medisch hulpmiddelenonderzoek dat onder de MDR valt:

Is het medisch-wetenschappelijk onderzoek beëindigd zoals gedefinieerd in het onderzoeksprotocol? Dan moet de einddatum gemeld worden via Status voortgang in het Onderzoeksportaal.

Bij beëindiging van medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden (MDR artikel 62 of 74.2) of post-market clinical follow-up investigations (MDR artikel 74.1) moet de opdrachtgever dit binnen 15 kalenderdagen melden in het Onderzoeksportaal.

Deze termijn geldt zowel voor de einddatum van het onderzoek in Nederland als voor de einddatum van het onderzoek in alle EU-lidstaten en wereldwijd.

Bij ander medisch-wetenschappelijk onderzoek (MDR artikel 82) of onderzoek een positief besluit van vóór 26 mei 2021, moet de opdrachtgever er einddatum binnen 56 kalenderdagen (8weken) melden in het Onderzoeksportaal. Deze termijn geldt zowel voor de einddatum van het onderzoek in Nederland als voor de einddatum van het onderzoek in alle EU-lidstaten en wereldwijd.

- 4.3 Bij de close-outvisite moet er een correcte afhandeling van de studie plaatsvinden: d.w.z. alle documenten compleet in de ISF/TMF, betrokkenen informeren zoals beschreven onder verantwoordelijkheden en alle studiedocumentatie bewaren voor de periode zoals in vastgelegd in protocol. Zie <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/bewaartermijnen-gegevens-medisch-wetenschappelijk-onderzoek> en STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)' en STZ SOP A2 'Archivering studie'.
- 4.4 Een close-outvisite moet gepland worden door de sponsor, lokale hoofdonderzoeker of research verpleegkundige / medewerker.

4.4.1 Plannen van de close-outvisite:

Monitor neemt op initiatief van de sponsor contact op met de lokale hoofdonderzoeker of functionaris waarmee is afgesproken, binnen delegation of duties (b.v. datamanager/ researchverpleegkundige /apotheker /laborant) om de close-outvisite te plannen. Monitor geeft aan wat de reden van de visite is, hoeveel tijd er nodig zal zijn en welke gegevens beschikbaar moeten zijn. Monitor bevestigt datum en tijd aan alle betrokkenen. Zie STZ SOP U9 'Monitoring'.

4.4.2 Voorbereiden van de close-outvisite:

Lokale hoofdonderzoeker of functionaris aan wie dit gedelegeerd is, regelt een rustige ruimte voor de visite en zorgt dat alle benodigdheden aanwezig zijn. De monitor heeft aangegeven wat dit dient te zijn. Meestal is dit een correct en compleet ISF/TMF. Ontbrekende documenten moeten voor de close-outvisite worden opgezocht en toegevoegd. Daarnaast kan de monitor nog een bezoek brengen aan (ondersteunde) afdelingen voor controle van labmateriaal, geneesmiddelen of medisch hulpmiddelen.

4.4.3 Close-outvisite:

Gedurende de close-outvisite wordt de agenda besproken en eventuele documenten ondertekend. Eventuele queries worden in het eCRF gecontroleerd en eventueel afgesloten. Archivering van de documentatie wordt besproken.

4.4.4 Bespreking close-outvisite:

Aan het einde van de close-outvisite worden de laatste bevindingen besproken met de direct betrokkenen en worden eventuele correcties direct doorgevoerd.

- 4.5 Na bezoek van de monitor en ontvangst van de relevante te archiveren documenten kan de studie gearchiveerd worden. Zie STZ SOP A2 'Archivering studie'. Het eCRF wordt afgesloten zodat er geen wijzigingen meer in kunnen worden aangebracht.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP A2: Archivering studie

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4.9	Toelichting op bewaartermijn medisch dossier toegevoegd
4.9	Stuk over inventaris archief verwijderd

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het archiveren van onderzoeksdocumenten en gegevens (tezamen het onderzoeksdoossier) gedurende en aan het einde van een medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals gespecificeerd in 'Essentiële documenten voor het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek' (ICH GCP E6) en in Good Documentation Practice (GDP). Essentiële documenten betreffen zowel fysieke als digitale documenten en gegevens.

Deze procedure is noodzakelijk om er voor te zorgen dat de opgeslagen onderzoeksgegevens FAIR (Findable (vindbaar), Accessible (toegankelijk), Interoperable (uitwisselbaar) en Reusable (herbruikbaar)) zijn en om te voorkomen dat documenten onopzettelijk of voortijdig worden vernietigd.

2. Verantwoordelijkheden

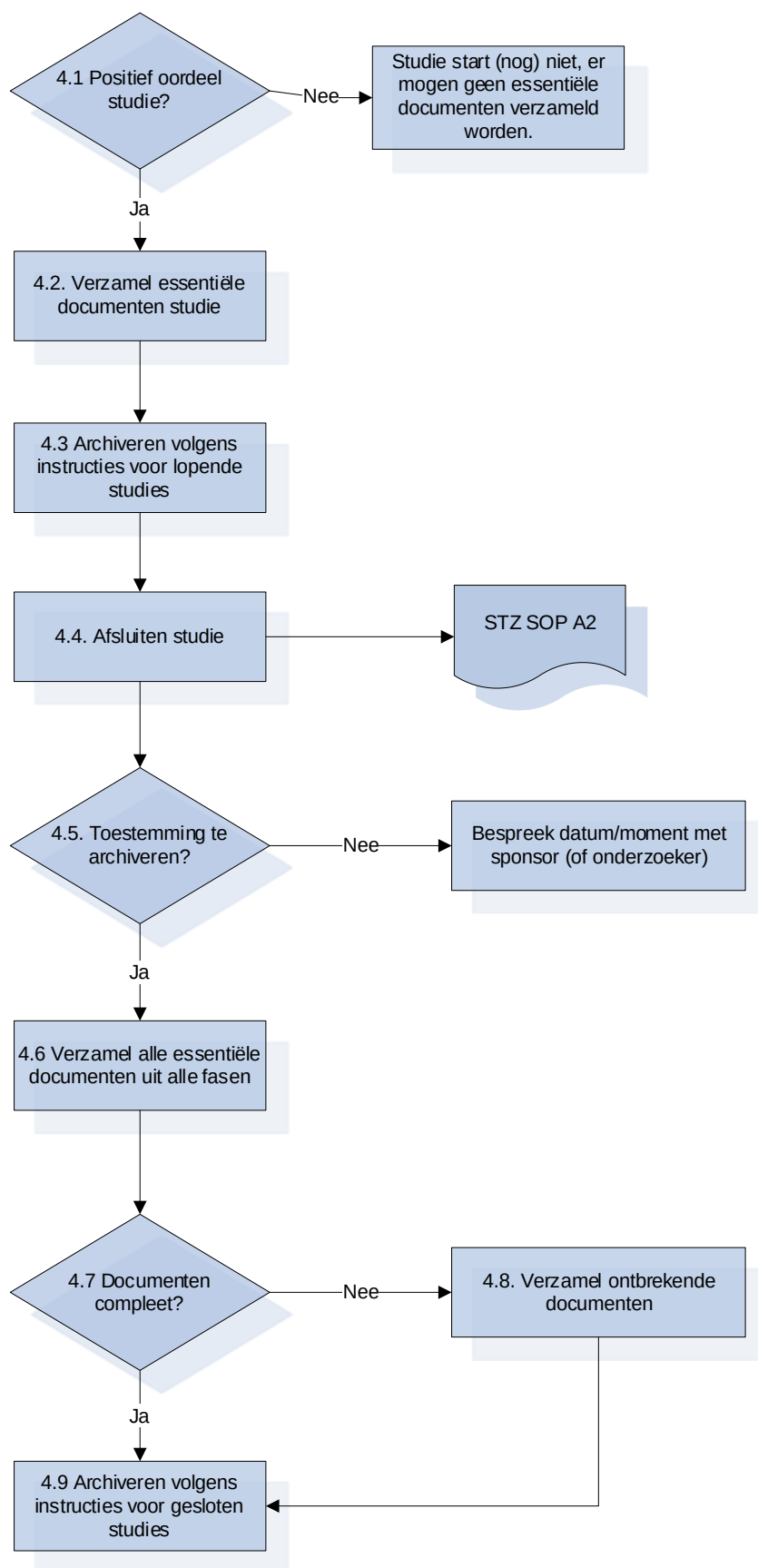
Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het bewaren van alle sponsor-specifieke essentiële documenten en (digitale) bestanden die behoren tot het onderzoek in overeenstemming met de relevante wettelijke eisen.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het bewaren van essentiële documenten en (digitale) bestanden na de formele stopzetting van wetenschappelijk onderzoek, of langer als relevante wettelijke vereisten dit vereisen of als daarover afspraken zijn gemaakt met de sponsor.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

- 4.1 Ga na of er een positief oordeel is van de METC/CCMO en een schriftelijk vastgelegde toestemming van de RvB van de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd voor de uitvoer van de studie.
- 4.2 Gedurende de looptijd van de studie moeten alle essentiële documenten en (digitale) bestanden, voor het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek (ICH-GCP E6) verzameld worden.
- 4.3 Archiveren van *lopende* studies volgens instructies voor lokale hoofdonderzoeker/instelling: hanteer de instructies van de sponsor en/of bewaar alles in een ISF/TMF (zie ook STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)').
- 4.4 Afsluiten studie: ga na of de studie is afgesloten zoals beschreven in STZ SOP A1 'Afsluiting studie'.
- 4.5 Ga na of er toestemming is van de sponsor/lokale hoofdonderzoeker om de *afgesloten* studie te archiveren. Indien dat niet het geval is bepaal dan met de sponsor/lokale hoofdonderzoeker een nieuwe datum. Indien dat wel het geval is informeer dan ook andere (ondersteunende) afdelingen dat studiespecifieke documenten en (digitale) bestanden gearriveerd mogen worden.
- 4.6 Verzamel alle essentiële documenten van de studie, die noodzakelijk zijn na afsluiting van de studie.
- 4.7 Controleer of alle vereiste documenten aanwezig zijn. Indien dat niet het geval is zie 4.8.
- 4.8 Het kan zijn dat bij het archiveren van een gesloten studie blijkt dat niet alle documenten en (digitale) bestanden aanwezig zijn. Zoek de ontbrekende documenten en (digitale) bestanden op (bij sponsor, in het medisch archief, of bij andere betrokkenen).
- 4.9 Indien alle documenten en (digitale) bestanden aanwezig zijn en er toestemming is om te archiveren (4.5 en 4.7) kan begonnen worden met het archiveren. Voor het archiveren van gegevens: volg de instructies zoals beschreven in STZ SOP VC11 'Datamanagementplan'.

Ga binnen je instelling na wat de verantwoordelijkheden, regels en/of procedures zijn m.b.t. archiveren van documenten en (digitale) bestanden.

- In geval van papieren documenten: gebruik speciale coderingsstickers waarop staat aangegeven dat het in verband met het onderzoek gedurende volgens de termijn van wetgeving en/of protocol bewaard dient te worden. Bovendien kan op de sticker aangegeven worden wie er ingelicht moet worden, als de documenten en data worden verplaatst.
- Medische dossiers van de onderzoeksdeelnemers zullen worden gearriveerd overeenkomstig het nationale recht. In Nederland betekent dit ten minste 20 jaar. Let hierbij op of het medische dossier ook brondocumentatie voor de studie bevat. In dit geval moet *de bewaartermijn van medisch-wetenschappelijk onderzoek* gevolgd worden.

NB: De afspraken over de bewaartermijn, de bewaarplaats van dossiers, de inhoud van de dossiers, het reglement wie toegang heeft, wie de papieren dossiers vernietigt en wie er dan geïnformeerd dient te worden, dienen gemaakt te worden met de persoon die binnen de instelling hiervoor verantwoordelijk is.

Dit is voor alle medische dossiers het hoofd van de medische administratie en voor de overige onderzoeksgebonden (bron)documenten de (hoofd)onderzoeker of sponsor. De directie van de zorginstelling draagt de eindverantwoordelijkheid voor de archivering van de documenten, die in de instelling bewaard dienen te worden.

Zie voor de bewaartermijnen van medisch wetenschappelijk onderzoek (WMO en niet-WMO) de website van de CCMO en de website van Health-RI.
Zie voor instructie voor archivering van de TMF deze link

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP A3: Data-analyse

1. Doel

Het beschrijven van de werkwijze met betrekking tot het analyseren van onderzoeksresultaten.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Beschikbaar hebben van een analyseplan consistent met het protocol met daarin de beschrijving van de statistische methoden die zullen worden gebruikt, om de onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden, dan wel een eventuele interimanalyse uit te voeren. Vaak is het analyseplan op hoofdlijnen beschreven in het protocol en kan indien nodig uitgebreider worden beschreven in een separaat document (zie [ICH E9 statistical principles for clinical trials](#) (voor geneesmiddelenonderzoek));
- Analyse volgens analyseplan.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Na databaselock worden de onderzoeksgegevens die verzameld zijn in het (e)CRF geëxporteerd naar of ingevoerd in een softwarepakket geschikt voor statistische analyse. Veelgebruikte pakketten voor data-analyse zijn SPSS, R en SAS. Data-analyse gebeurt aan de hand van het analyseplan zoals vastgelegd door de sponsor. Afwijkingen van het analyseplan inclusief reden moeten gedocumenteerd worden en worden vermeld in het klinisch studierapport.

De sponsor / verrichter moet de syntaxen die gebruikt zijn, bewaren. Vanuit de ruwe data moet het namelijk mogelijk zijn via de syntaxen naar de resulterende tabellen en resultaten te komen. Daarom moeten ook de ruwe databestanden en codeboeken conform de bewaartermijn in het protocol of het DMP en wet- en regelgeving bewaard blijven. Zie ook STZ SOP VC11 Datamanagementplan.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP A4: Publicatie

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het schrijven van een publicatie van de resultaten van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het indienen van een samenvatting van de onderzoeksresultaten/publicatie bij de toetsingscommissie (via **Onderzoeksporaal**) en CTIS in geval van geneesmiddelenonderzoek, binnen een jaar na einde studie wereldwijd.
- Het publiceren van de onderzoeksresultaten, zowel positieve als negatieve, na voltooiing van het onderzoek. Bij voorkeur als wetenschappelijk artikel in een 'peer-reviewed' tijdschrift;

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het in acht nemen van de publicatieafspraken die gemaakt zijn met de sponsor.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Het schrijven van een publicatie van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek vindt bij voorkeur plaats in de vorm van een wetenschappelijk artikel in een 'peer-reviewed' tijdschrift. Het is belangrijk dat een wetenschappelijke publicatie voldoet aan een bepaalde opbouw conform de publicatierichtlijn die past bij het type onderzoek dat is uitgevoerd. Hiervoor kunnen onder andere de volgende websites geraadpleegd worden:

equator-network.org

[ICMJE | Recommendations](#)

<https://sfedit.net/newsletters/>.

Auteurschap

Er is een aantal criteria gedefinieerd om in aanmerking te komen voor een auteurschap van een wetenschappelijke publicatie:

- Iedere auteur moet een substantiële bijdrage hebben geleverd aan het idee, de opzet en/of uitvoering van het onderzoek dat in het manuscript beschreven wordt en/of aan de analyse en interpretatie van de data;
- Iedere auteur moet een substantiële bijdrage hebben gegeven aan het opstellen dan wel kritisch becommentariëren van het manuscript;
- Iedere auteur moet goedkeuring hebben gegeven aan de laatste versie van het gehele manuscript;
- Iedere auteur draagt verantwoordelijkheid voor alle aspecten van het manuscript zodat vragen die betrekking hebben op de juistheid of integriteit van het manuscript op passende wijze worden onderzocht en opgelost.

Indien niet wordt voldaan aan alle bovenstaande criteria dient de persoon vermeld te worden in de 'acknowledgements' van het manuscript.

Een auteur is verplicht potentiële belangenverstrengeling te vermelden zoals bijvoorbeeld sponsoring door derden en financieel belang van de auteur zelf (disclosure).

Indien het onderzoek is (mede) gefinancierd door een externe subsidieverstrekker (stichting, overheid, etc.) kan het zijn dat de naam en/of logo van de gever moet worden vermeld in de

publicatie. Check daarom altijd de voorwaarden in het contract/ overeenkomst/ beschikking met de subsidieverstrekker.

Voordat het artikel geschreven gaat worden moet er vooraf een aantal afspraken gemaakt worden met de medeauteurs van het artikel:

- Wat wordt de volgorde van de auteurs: de eerste auteur is de onderzoeker die de grootste bijdrage heeft geleverd aan het onderzoek;
- Wie schrijft de eerste versie van het artikel;
- Wie wordt de 'corresponding author';
- Wie is verantwoordelijk voor de indiening van de publicatie bij een tijdschrift;
- Wie is verantwoordelijk voor de aanpassing van de publicatie na peer-review door een tijdschrift op basis van de commentaren van de referenten van het tijdschrift.

Voor wat betreft de affiliatie van de auteur geldt dat deze recht moet doen aan de plaats waar de onderzoeker het onderzoek heeft uitgevoerd. Soms betekent het dat een auteur meerdere affiliaties moet opgeven. Daarnaast is het belangrijk om samen met de medeauteurs te bepalen naar welk tijdschrift het artikel gestuurd wordt. Ook hier kunnen door externe subsidieverstrekkers eisen aan worden gesteld bijvoorbeeld dat het artikel in een Open Access tijdschrift moet worden gepubliceerd. Zie: [journalcheckertool](#). ZonMw heeft bijvoorbeeld als doelstelling dat alle publicaties voortkomend uit onderzoek dat door ZonMw gefinancierd is, op het moment van publicatie, direct open access toegankelijk dienen te zijn.

Rapportage van het onderzoek

Bij het schrijven van een wetenschappelijk artikel is het belangrijk dat het, behalve aan de publicatierichtlijn, ook voldoet aan de eisen die gesteld worden door het tijdschrift waar je het artikel naartoe wil sturen. Deze zijn vaak te vinden op de website van het betreffende tijdschrift onder het kopje 'instructions for authors'.

De exacte indeling van een wetenschappelijk artikel is afhankelijk van het tijdschrift waar het artikel naartoe gestuurd wordt. Grofweg heeft een publicatie de volgende opbouw:

- Titel
- Auteurs
- Samenvatting
- Inleiding
- Methoden
- Resultaten
- Discussie en conclusie
- Referenties
- Dankwoord
- Tabellen en grafieken
- Evt. bijlagen

Om na te gaan of een artikel wel alle benodigde informatie bevat, kan er gebruik worden gemaakt van een aantal checklists. Er zijn specifieke checklists voor de rapportage van onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van bijvoorbeeld artificial intelligence (AI). Voorbeelden hiervan zijn te vinden op [equator-network](#).

Afhankelijk van het tijdschrift kan aanvullend worden gevraagd om een METC- verklaring. Dit kan zowel WMO-plichtige als niet-WMO-plichtige studies betreffen. Daarnaast kan, afhankelijk van het type onderzoek, een registratienummer van een erkend trialregister worden gevraagd (zie SOP VC7 'Aanmelden trialregister'). Ook kan worden verzocht (een deel van) het originele geanonimiseerde databestand mee te sturen om de resultaten na statistische analyses op juistheid te controleren.

Privacy

Publicatie van de onderzoeksresultaten geschiedt op dusdanige wijze dat deze op geen enkele manier herleidbaar zijn tot de onderzoeksdeelnemer. Het rapporteren van bijzondere persoonsgegevens is alleen toegestaan met uitdrukkelijke toestemming van de onderzoeksdeelnemer.

Deze toestemming zal alleen gevraagd worden indien publicatie van de onderzoeksresultaten zonder de kans op herleiding niet mogelijk is.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP O1: Verantwoordelijkheden researchteam

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
2	Verantwoordelijkheid lokale hoofdonderzoeker voor het regelen van een back-up toegevoegd
4	Afspraken rondom CV's verduidelijkt
5	Template delegation log aangepast

1. Doel

Het beschrijven van de verantwoordelijkheden (naar functie en niet naar persoon) van de verschillende leden van een researchteam binnen het ziekenhuis met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek. In een delegation log worden de specifieke taken en verantwoordelijkheden vastgelegd.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het vóór de aanvang van het onderzoek van alle aan het onderzoek verbonden verantwoordelijkheden en functies definiëren, vaststellen en toewijzen.

Bij onderzoeker-geïnitieerd onderzoek is de raad van bestuur (RvB) formeel de sponsor/verrichter. In dat geval zal de RvB veel van haar taken delegeren aan de lokale hoofdonderzoeker.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- De praktische uitvoering van het onderzoek en de bescherming van de persoonlijke integriteit, de gezondheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemer tijdens het onderzoek;
- Het volledig op de hoogte zijn van het juiste gebruik van de onderzoeksproducten (indien van toepassing), zoals beschreven in het protocol, in de Investigator's Brochure, in de productinformatie en in de andere informatiebronnen die door de eventuele sponsor worden aangeleverd (o.a. IMPD);
- Het op de hoogte zijn van en werken in overeenstemming met relevante wet- en regelgeving;
- Het zorgdragen voor een geschoold en gekwalificeerd researchteam; Het voldoende informeren van het researchteam aangaande het protocol, de onderzoeksproducten (indien van toepassing) en hun verplichtingen en taken met betrekking tot het onderzoek;
- Het toestaan van monitoring en auditing, en inspectie door de aangewezen bevoegde autoriteiten;
- Het bijhouden van een lijst van personen met relevante kwalificaties aan wie de onderzoeker belangrijke aan het onderzoek gerelateerde verplichtingen heeft gedelegeerd volgens de ALCOAC-principes en Good Documentation Practices (zie bijlage 18 Template delegation log);
- Het regelen van een geschoolde en gekwalificeerde back-up voor geplande en ongeplande afwezigheid van de (lokale) hoofdonderzoeker; bij voorkeur altijd maar sowieso indien het een geneesmiddelenstudie betreft, en dit met een '*' aangeven op de delegation log.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

De lokale hoofdonderzoeker is primair verantwoordelijk voor de praktische uitvoering van het onderzoek en voor de bescherming van de persoonlijke integriteit, de gezondheid en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers tijdens het onderzoek. De lokale hoofdonderzoeker kan een deel

van de verantwoordelijkheden delegeren, bijvoorbeeld aan een researchverpleegkundige of researchcoördinator. Bij het delegeren van deeltaken dient rekening gehouden te worden met de aard van het onderzoek en de kwalificaties van diegenen aan wie taken worden gedelegeerd. De taakverdeling tussen de individuele leden van het researchteam dient vooraf goed te zijn vastgelegd in een delegation log (zie STZ SOP VL4 'Studie Dossiers (Trial Master File / Investigator Site File)').

De lokale hoofdonderzoeker is verantwoordelijk voor de supervisie van iedere persoon of partij aan wie deeltaken zijn gedelegeerd. De lokale hoofdonderzoeker dient in het delegation log te tekenen voor alle taken die aan een ander zijn toegewezen en voor welke periode dit is, ook wanneer er gedurende het onderzoek taken worden gewijzigd. De persoon of partij aan wie de taken worden gedelegeerd tekent ook ter bevestiging. Daarnaast moet in het Investigator Site File (ISF) / Trial Master File (TMF) aangetoond worden dat de persoon aan wie de deeltaken zijn gedelegeerd ook voldoende gekwalificeerd is om deze deeltaken uit te voeren. Dit kan door het toevoegen van een Curriculum Vitae (CV) en/of diploma's van deze persoon, maar ook door het toevoegen van scholingscertificaten of via het trainingslog (zie STZ SOP O2 'Scholing researchteam'). Bij afwezigheid van diploma's is het toevoegen van een CV verplicht. Een CV mag bij aanvang van taken voor de studie maximaal 1 jaar oud zijn en dient ten alle tijden gedateerd en ondertekend te zijn om aan te tonen dat de CV up to date is en dat de persoon correctheid van de gegevens verklaart. Als een lid van het researchteam nog niet voldoende gekwalificeerd is, dan is de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor het (laten) scholen van het lid. Tot die tijd mag het lid deze taak niet uitvoeren.

Let op: zowel de TMF als de ISF kunnen een delegation log bevatten. Het delegation log in het TMF is meer gericht op de overall organisatie van de studie (bijv. met een CV van elke lokale hoofdonderzoeker). Het delegation log in het ISF bevat datgene wat de lokale hoofdonderzoeker delegeert aan zijn/haar studieteam (bijv. een AIOS, researchverpleegkundige, collega).

5. Bijlage(n)

Bijlage 18: Template delegation log

STZ SOP O2: Scholing researchteam

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
2	Eindverantwoordelijkheid sponsor/verrichter toegevoegd
4	Afspraken rondom CV's verduidelijkt
4	Scholing in (inter)nationale wet- en regelgeving aangescherpt voor uitvoerend onderzoeker en researchcoördinator /-verpleegkundige
4	Scholing voor researchpersoneel van deelnemende sites bij multicenter onderzoek toegevoegd

1. Doel

Het beschrijven van de noodzaak van periodieke (dus niet alleen eenmalige) scholing van de leden van een (multidisciplinair) researchteam met als doel de leden op de hoogte te brengen (houden) van Good Clinical Practice (GCP), relevante wetgeving, interne procedures etc.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het selecteren van een voldoende gekwalificeerde lokale hoofdonderzoeker.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Een voldoende gekwalificeerd researchteam, door opleiding, training en ervaring, beschikking over de kwalificaties die door de relevante wet- en regelgeving vereist worden;
- Het overleggen van bewijs van de kwalificaties door middel van een bijgewerkt curriculum vitae en/of andere relevante documentatie die door de sponsor, de METC/CCMO en/of de bevoegde autoriteit(en) wordt vereist;
- Het archiveren van diploma's en certificaten van medewerkers van het researchteam.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

De lokale hoofdonderzoeker is primair verantwoordelijk voor de praktische uitvoering van het onderzoek. Daarmee is de lokale hoofdonderzoeker ook verantwoordelijk voor de supervisie van alle personen die aan het onderzoek meewerken (het researchteam). Elk lid van het researchteam moet voldoende (aantoonbaar) gekwalificeerd zijn om zijn/haar deeltaak uit te voeren. In het Investigator Site File (ISF)/Trial Master File (TMF) moet bewijs van deze kwalificering worden opgenomen door middel van het toevoegen van Curriculum Vitae's (CV's), diploma's, scholingscertificaten en/of een trainingslog. Bij afwezigheid van diploma's is het toevoegen van een CV verplicht. Een CV mag bij aanvang van taken voor de studie maximaal 1 jaar oud zijn en dient ten alle tijden gedateerd en ondertekend te zijn om aan te tonen dat de CV up to date is en dat de persoon correctheid van de gegevens verklaart. Als een lid van het researchteam nog niet voldoende gekwalificeerd is voor een bepaalde taak, dan is de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor het (laten) scholen van het lid. Tot die tijd mag het lid deze taak niet uitvoeren.

Scholing in (inter)nationale wet- en regelgeving

In de Toelatings- en visitatiecriteria STZ lidmaatschap (vastgesteld in de Algemene Ledenvergadering van de STZ d.d. 19 december 2025) staat het volgende vermeld:

Iedere hoofdonderzoeker van een WMO-plichtig onderzoek heeft een registratie in het landelijke GCP- of BROK-register. Overig researchpersoneel heeft een erkende GCP-training gevolgd.

Dit is als volgt geoperationaliseerd:

- Iedere *lokale hoofdonderzoeker* (van een STZ ziekenhuis) van WMO-plichtig onderzoek moet een geldige registratie in het landelijke GCP-WMO- of BROK-register hebben. In geval van MDR- of IVDR-onderzoek is training in respectievelijk MDR of IVDR gewenst voor de lokale hoofdonderzoeker.
- Het *gehele researchteam* (iedereen die op de delegation log staat en niet zijnde de hoofdonderzoeker) moet aantoonbaar een ICH-GCP-WMO- of BROK-cursus gevolgd hebben.
 - Een *uitvoerend onderzoeker en researchcoördinator /-verpleegkundige* moet een volledige erkende ICH-GCP-WMO-scholing gevolgd hebben, al dan niet afgesloten met een examen. ICH-GCP-WMO 'bewijs van deelname' mag maximaal 3 jaar oud zijn.
 - *Overig researchpersoneel* moet minimaal voor de taken die hij/zij uitvoert in de studie aantoonbaar ICH-GCP-WMO geschoold zijn. Een gerichte training op de voor hen relevante onderwerpen uit de wet- en regelgeving mag door de lokale hoofdonderzoeker verzorgd worden. Dit dient vastgelegd te worden op een trainingslog en valt onder de verantwoordelijkheid van de lokale hoofdonderzoeker.

Training/scholing vindt plaats voordat de delegation van de taak wordt gedaan. Dit kan voor aanvang of tijdens de looptijd van de studie zijn.

Voor researchpersoneel dat alleen betrokken is bij *zorgevaluaties* (en niet bij andere studies) gelden de scholingseisen uit de Veldnorm voor Zorgevaluaties.

Scholing in protocol en studie-specifieke handelingen

Leden van het researchteam dienen ook getraind te worden op het protocol en kunnen gekwalificeerd worden in studie-specifieke handelingen, voor zover dit geen standaard handelingen betreffen die zij gewoonlijk ook in het ziekenhuis uitvoeren, door bijvoorbeeld het bijwonen van een initiatievisite of het bijwonen van een training in specifieke handelingen of studie-specifieke procedures die door de lokale hoofdonderzoeker georganiseerd wordt. Studie-specifiek trainingsmateriaal moet ook worden vastgelegd en gearhiveerd. Indien niet voorzien is in een trainingscertificaat, dient daarvoor een trainingslog gebruikt worden. Zie bijlage 19 Template trainingslog.

Let op: zowel de TMF als de ISF kunnen een trainingslog bevatten. Het trainingslog in het TMF is meer gericht op de training van de personen die hoofdverantwoordelijk zijn voor de uitvoering van de studie (bijv. elke lokale hoofdonderzoeker). Het trainingslog in het ISF bevat datgene waar het lokale onderzoeksteam (bijv. een AIOS, researchverpleegkundige, collega) in getraind wordt, wat dus per site kan verschillen afhankelijk van de context/omstandigheden/betrokken individuen.

Personeel dat niet betrokken is bij het onderzoek en alleen de standaardzorg werkzaamheden behorende bij de functie van de medewerker uitvoert ten behoeve van een studie hoeft hiervoor geen scholing te volgen (bijv. Hb-bepaling door labmedewerker of bloeddrukmeting door verpleegkundige).

Scholing voor researchpersoneel van deelnemende sites bij multicenter onderzoek

De lokale hoofdonderzoeker van een deelnemend STZ-ziekenhuis is minimaal geregistreerd in het ICH-GCP-WMO-register of BROK-register. De lokale hoofdonderzoekers van deelnemende sites (zijnde niet STZ) bij multicenter onderzoek zijn geschoold volgens de daar geldende instellingseisen. Scholing van overig researchpersoneel valt onder de verantwoordelijkheid van de lokale hoofdonderzoeker van het desbetreffende centrum, waarbij wordt uitgegaan van de lokale eisen. Voor scholing in protocol en studie-specifieke handelingen geldt voor ieder deelnemend centrum hetzelfde. Zie beschrijving hierboven.

5. Bijlage(n)
[Bijlage 19: Template trainingslog](#)

STZ SOP O3: Ontwikkelen,beheren en implementeren STZ Kwaliteitshandboek SOPs medisch-wetenschappelijk onderzoek

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
Hele SOP	M.i.v. 1-1- 2026 worden SOPs niet meer als individuele SOP, maar als onderdeel (hoofdstuk) van het STZ Kwaliteitshandboek SOPs Medisch-Wetenschappelijk onderzoek beheerd en geïmplementeerd. Alle SOPs, gereviseerd of niet, worden maximaal eens per jaar gezamenlijk gepubliceerd in één STZ Kwaliteitshandboek

1. Doel

Het beschrijven hoe moet worden omgegaan met het ontwikkelen, implementeren en beheren van het STZ Kwaliteitshandboek SOPs Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek (kortweg: STZ Kwaliteitshandboek) en de verspreiding daarvan binnen de STZ-ziekenhuizen.

2. Verantwoordelijkheden

STZ werkgroep SOPs is eindverantwoordelijk voor:

- Het eens per jaar beoordelen of het STZ Kwaliteitshandboek revisie behoeft en zo ja deze aanpassen;
- De publicatie van het STZ Kwaliteitshandboek zodat deze voor alle STZ-ziekenhuizen toegankelijk is;
- Het onder de aandacht brengen van het gereviseerde STZ Kwaliteitshandboek bij de contactpersonen in de verschillende STZ-ziekenhuizen;
- Het op de hoogte blijven van de laatste wijzigingen in wet- en regelgeving zodat het STZ Kwaliteitshandboek actueel blijft;
- Het ontwikkelen van een nieuwe SOP als onderdeel van het STZ Kwaliteitshandboek als daar aanleiding voor is: bijvoorbeeld nieuwe of aangepaste wet- en regelgeving.

Wetenschapsbureau of lokale coördinator SOPs is eindverantwoordelijk voor:

- Het desgewenst maken, actualiseren en beheren van een lokale toevoeging op de SOPs in het STZ Kwaliteitshandboek;
- Het op de hoogte brengen van (nieuwe) medewerkers in het ziekenhuis van de actuele versie van het STZ Kwaliteitshandboek alsmede van eventuele lokale toevoegingen;
- Het doorgeven van eventuele gewenste revisies op het STZ Kwaliteitshandboek aan de STZ-werkgroep SOPs.

Lokale hoofonderzeker is eindverantwoordelijk voor:

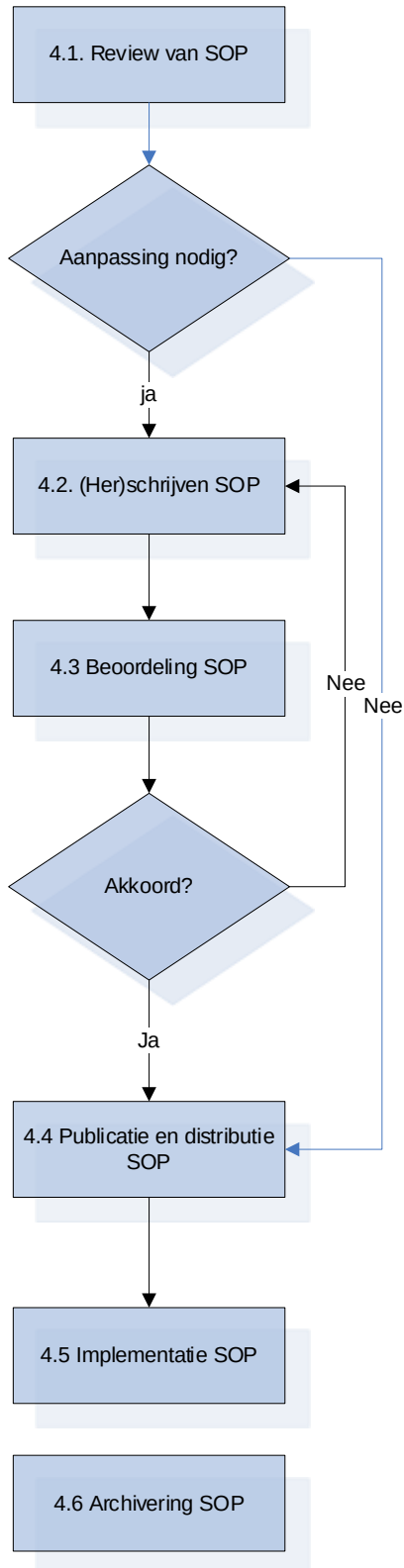
- Het raadplegen van de meest recente versie van het STZ Kwaliteitshandboek plus eventuele lokale toevoegingen ter voorbereiding, gedurende de looptijd en de afsluiting van een studie;
- Het informeren van het wetenschapsbureau of de lokale coördinator SOPs wanneer SOPs uit het STZ Kwaliteitshandboek dienen te worden aangepast volgens de zienswijze van de lokale hoofdonderzoeker.

Betrokken afdelingen zijn eindverantwoordelijk voor:

- Het informeren van betrokken medewerkers op de afdeling over de SOPs uit het STZ Kwaliteitshandboek die betrekking hebben op zijn/haar werkzaamheden;

- Het informeren van het wetenschapsbureau of de lokale coördinator SOPs wanneer de actuele procedures uit het STZ Kwaliteitshandboek dienen te worden aangepast volgens de zienswijze van desbetreffende afdeling.

3. Stroomdiagram



4. Werkwijze

Het STZ Kwaliteitshandboek bestaat uit meerdere STZ Standard Operating Procedures (SOPs). Een STZ SOP wordt ingedeeld in één van de volgende categorieën:

- Voorbereiding Centraal (VC)
- Voorbereiding Lokaal (VL)
- Uitvoering (U)
- Afsluiting (A)
- Organisatie (O)
- Extra (X)

Elke STZ SOP heeft een unieke naam en code. Allereerst de letters STZ SOP, gevolgd door de eerste of eerste twee letters van de afkorting van de categorie waartoe de STZ SOP behoort, gevolgd door een opeenvolgend nummer.

De STZ SOPs worden volgens een gestandaardiseerde opmaak opgesteld. De eerste pagina van de SOP is altijd de titelpagina en bevat naast de titel van de SOP een tabel met daarin – indien van toepassing - vermeld de substantiële veranderingen ten opzichte van de laatste versie.

De SOP is verder opgebouwd uit de volgende hoofdstukken: doel; verantwoordelijkheden; stroomdiagram (indien van toepassing); werkwijze en bijlage(n) (indien van toepassing).

4.1 Review van de SOP

Eens per jaar wordt door de STZ-werkgroep SOPs nagegaan of aanpassing van één of meerdere SOPs uit STZ Kwaliteitshandboek noodzakelijk is. Hierbij wordt met name gekeken naar wijzigingen in wet- en regelgeving en wijzigingen in praktische uitvoering. Daarnaast kan het wetenschapsbureau of een lokale coördinator SOPs in een STZ-ziekenhuis, of een lid van de STZ-werkgroep SOPs, aan de STZ-werkgroep SOPs aangeven dat een SOP gewijzigd moet worden.

Review van STZ SOPs wordt gedaan door één van de leden van de STZ-werkgroep SOPs. Indien geen revisie van de SOP nodig is, dan volgt stap 4.4.

4.2 (Her)schrijven van de SOP

Er wordt een SOP van een procedure beschreven wanneer het wenselijk is dat alle betrokkenen de procedure op dezelfde wijze interpreteren en uitvoeren. Herschrijven van een bestaande SOP wordt gedaan wanneer duidelijk in de praktijk is gebleken dat een aanpassing op een bestaande procedure noodzakelijk is. Het (her)schrijven wordt bij voorkeur gedaan door dat lid van de STZ werkgroep SOPs die de SOP als auteur in beheer heeft. In geval van een nieuwe SOP wordt eerst gekeken onder welke indeling de SOP valt: Voorbereiding Centraal, Voorbereiding Lokaal, Uitvoering, Afsluiting, Organisatie of Extra. Daarmee wordt de letteraanduiding bepaald (VC, VL, U, A, O of X), vervolgens wordt een opvolgnummer en een titel gegeven. Input voor de SOP wordt verkregen bij relevante personen.

4.3 Beoordeling van de SOP

De schrijver van een SOP legt na afronding van het (her)schrijven van de SOP deze SOP eerst voor aan één ander lid van de STZ werkgroep SOPs, de zogenaamde tegenlezer. Nadat de vragen van de tegenlezer beantwoord zijn en eventuele opmerkingen verwerkt, wordt de SOP ter beoordeling en goedkeuring voorgelegd aan de overige leden van de STZ-werkgroep SOPs. Zij krijgen twee weken de tijd om te reageren. Indien er vragen zijn of aanpassingen gemaakt moeten worden, moet de SOP worden herschreven dan wel de vragen beantwoord worden. De STZ-werkgroep SOPs zal dan opnieuw de SOP beoordelen. Als de STZ-werkgroep SOPs akkoord gaat is de SOP definitief.

4.4 Publicatie en distributie van de SOP

De nieuwe of gereviseerde SOP kan nu gepubliceerd worden. M.i.v. 1-1- 2026 zullen alle SOPs, gerevisieerd of niet, maximaal eens per jaar gezamenlijk gepubliceerd worden in één STZ Kwaliteitshandboek.

De Word-versie van het STZ Kwaliteitshandboek wordt door STZ-werkgroep SOPs gepubliceerd op website STZ in de semi-besloten werkgroep Wetenschap. De pdf- versie van het handboek en word-versie van de bijlagen wordt gepubliceerd op openbare deel van STZ website waarbij deze als tag 'SOP' meekrijgt.

Door een persoonlijk account aan te maken op STZ (MijnSTZ) en daarbij aan te vinken dat je geïnformeerd wil worden over het onderwerp SOP ontvangt de lokale coördinator SOPs automatisch een mail met notificatie waarin staat dat een nieuw STZ Kwaliteitshandboek is gepubliceerd.

Vervolgens kan het STZ-ziekenhuis het STZ Kwaliteitshandboek publiceren op het eigen systeem. Hiertoe kan desgewenst een hyperlink worden gemaakt naar de pdf-versie van dit handboek op STZ website. Templates die men in het ziekenhuis graag als Word-document wil aanbieden kunnen uit de Word-versie van het STZ Kwaliteitshandboek worden gehaald die dus onder de besloten werkgroep Wetenschap te vinden is.

Ziekenhuizen kunnen (SOPs uit) het STZ Kwaliteitshandboek desgewenst zelf aanvullen met ziekenhuisspecifieke werkwijzes.

De verouderde versie van het STZ Kwaliteitshandboek wordt ongeldig met implementatie van een nieuwe versie. De oude versie zal uit de publieke media (STZ website / intranet of kwaliteitssysteem ziekenhuis) verwijderd moeten worden door respectievelijk de voorzitter van de STZ-werkgroep SOPs en het wetenschapsbureau of de lokale coördinator SOPs.

4.5 Implementatie van de SOPs uit het STZ Kwaliteitshandboek

De werkelijke implementatie van de SOPs die zijn opgenomen in het STZ Kwaliteitshandboek in de verschillende ziekenhuizen wordt gecoördineerd door het wetenschapsbureau of de lokale coördinator SOPs. Het is van belang dat de lokale onderzoekers op de hoogte zijn van de aangepaste SOPs in de nieuwe versie van het STZ Kwaliteitshandboek.

4.6 Archivering van de SOPs/het STZ Kwaliteitshandboek

De STZ-werkgroep SOPs verzorgt centraal de archivering van de oude en nieuwe versies van de SOPs (sinds 1-1-2026 in 1 STZ Kwaliteitshandboek) onder de besloten werkgroep Wetenschap op website STZ. Het gehele STZ platform wordt elke twee weken volledig gebackupt.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP X1: Onderzoek met medische hulpmiddelen (MDR)

Substantiële aanpassingen ten opzichte van vorige versie	
Hoofdstuk	Beschrijving aanpassing
4	ABR-formulier en Toetsing Online zijn vervallen. Indiening via Onderzoeksportaal.

1. Doel

Het doel van deze SOP is het beschrijven van de additionele en/of afwijkende procedures specifiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met een medisch hulpmiddel bij mensen dat onder de MDR valt. SOP X1 is additioneel aan de overige SOPs.

2. Verantwoordelijkheden

De MDR kent drie kaders voor medisch-wetenschappelijk onderzoek, met verschillende vereisten en procedures.

1. Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden gelden de MDR-artikelen 62 en 74.2.
2. Voor Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) onderzoek met invasieve en/of belastende procedures geldt MDR-artikel 74.1.
3. Voor overig medisch-wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen geldt MDR-artikel 82 aangevuld met enkele bepalingen uit de WMO. Zie [flowchart](#) op de website van de CCMO.

De aanvullende/afwijkende verantwoordelijkheden t.o.v. WMO-plichtig onderzoek zijn afhankelijk van het kader van het onderzoek onder de MDR zoals hieronder aangegeven.

Fabrikant is eindverantwoordelijk voor:

Algemeen

- Het bepalen van de classificatie van het medisch hulpmiddel;
- Het hanteren van een kwaliteitsmanagementsysteem;
- Het hebben van een productaansprakelijkheidsverzekering.

Artikel 62/74.2

- Het valideren van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden (MDR-artikel 62/74.2) wordt uitgevoerd door de CCMO. Het na verkrijgen van CE-certificering, archiveren van: verklaring van conformiteit, documentatie beoordeling kwaliteitsmanagementsysteem door aangemelde instantie en eventueel goedgekeurde wijzigingen, technische documentatie, beslissing en verslaglegging aangemelde instantie;
- Het op schrift stellen van een verklaring over veiligheid en prestaties van het medisch hulpmiddel voor indiening bij METC/CCMO; Zie [CCMO](#);
- Het hebben van een Clinical Evaluation Plan (appendix 14 deel A MDR) waar het onderzoek onderdeel van is/kan zijn.

Artikel 74.1

- Het melden van serious incidents and field safety corrective actions aan de bevoegde instantie (MDR-artikel 87-90) op basis van Serious Adverse Events /Device Deficiencies (SAE's/DD's) die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan maar geen verband houden met de

[onderzoeksprocedure \(Flowchart Ongewenste voorvallen onderzoek met medische hulpmiddelen | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)\)](#);

- Het hebben van een PMCF plan (appendix 14 deel B MDR) waar het onderzoek onderdeel van is/kan zijn.

Artikel 82

- Het melden van SAE's/DD's aan sponsor/verrichter. Dit dient onmiddellijk te gebeuren tenzij in het goedgekeurde CIP/protocol anders is bepaald.

NB: De verantwoordelijkheden die hier genoemd worden gelden niet alleen voor fabrikanten, maar ook voor binnen de EU gevestigde zorginstellingen die medische hulpmiddelen vervaardigen en zelf gebruiken binnen de eigen instelling (MDR 5.5). Die zorginstelling is daarmee nog geen fabrikant. De productaansprakelijkheid geldt hier alleen voor medische hulpmiddelen met een CE-markering. Wanneer er (nog) geen CE-markering bestaat voor het in de eigen instelling vervaardigde medisch hulpmiddel, geldt de algemene aansprakelijkheidsverzekering en/of WMO-deelnemersverzekering die voor dit onderzoek zijn afgesloten.

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

Algemeen:

- Het bepalen van het wettelijk kader van het onderzoek;
- Het schrijven van het CIP en het samenstellen van het onderzoeksdossier voor indiening bij de METC;
- Het tijdens het onderzoek inlichten van de fabrikant (indien sponsor/verrichter niet de fabrikant is) in geval van reportable events SAE's/DD's. Dit is een advies; Zie hiervoor de eerder genoemde flowchart; (Het melden van reportable events (SAE's/DD's) volgens de hieronder vermelde procedures. Deze procedures gelden ook voor onderzoeken die voor 26 mei 2021 door een METC zijn goedgekeurd;
- De documentatie en verificatie van bewijs van training in het gebruik van het medisch hulpmiddel door alle relevante partijen.

Artikel 62/74.2

- Het indienen van het onderzoeksdossier bij [CCMO](#) ter validatie;
- Het melden van reportable events (SAE's/DD's) volgens MDR-artikel 80 ([Veiligheidsrapportage | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#));
- Het melden bij opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek wegens veiligheidsredenen binnen 24 uur aan alle EU-lidstaten waar het medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd, de METC en de CCMO als bevoegde autoriteit. Bij andere redenen dan veiligheid moet de melding binnen 15 kalenderdagen gedaan worden aan de METC en de CCMO.
Herstart van opgeschort onderzoek vanwege veiligheidsredenen vindt pas plaats na goedkeuring door de METC en melding (door de sponsor) bij de [CCMO](#);
- Het melden van beëindiging van het onderzoek (conform protocol) aan de METC en de CCMO binnen 15 kalenderdagen ([Beëindiging conform onderzoeksprotocol | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#));
- Het bij de METC en CCMO indienen van een medisch-wetenschappelijk onderzoeksrapport en een samenvatting met resultaten voor de leek binnen 1 jaar na einde onderzoek. Deze termijn kan anders zijn afhankelijk van eventuele opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek of van de procedure zoals vastgelegd in het protocol. ([Resultaten onderzoek voor conformiteitsdoeleinden of PMCF investigations | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).

Artikel 74.1

- Het indienen van het onderzoeksdossier bij een erkende METC naar keuze;
- Het melden van aan een onderzoeksprocedure gerelateerde SAE's/DD's volgens MDR-artikel 80 MDR ([Veiligheidsrapportage | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#));
- Het melden bij opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek wegens veiligheidsredenen binnen 24 uur aan alle EU-lidstaten waar het medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd, de METC en de CCMO als bevoegde autoriteit . Bij andere redenen dan veiligheid moet de melding binnen 15 kalenderdagen gedaan worden aan de METC en de CCMO. Herstart van opgeschort onderzoek vanwege veiligheidsredenen vindt pas plaats na goedkeuring door de METC en melding (door de sponsor) bij de CCMO. ([Opschorting | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#));
- Het melden van beëindiging van het onderzoek (conform protocol) aan de METC en de CCMO binnen 15 kalenderdagen. ([Opschorting | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#));
- Het bij de METC en CCMO indienen van een medisch-wetenschappelijk onderzoeksrapport en een samenvatting met resultaten voor de leek binnen 1 jaar na einde onderzoek. Deze termijn kan anders zijn afhankelijk van eventuele opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek of van de procedure zoals vastgelegd in het protocol. ([Resultaten onderzoek voor conformiteitsdoeleinden of PMCF investigations | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).

Artikel 82

- Het indienen van het onderzoeksdossier bij een erkende METC naar keuze;
- Het melden van SAE's/DD's volgens de gebruikelijke WMO procedure;
- Het melden bij opschorting van het onderzoek binnen 24 uur bij de METC. Herstart vindt pas plaats na goedkeuring door de METC;
- Het melden bij voortijdige beëindiging van het onderzoek binnen 15 kalenderdagen bij de METC ;
- Het melden van het einde van het onderzoek aan de METC binnen 56 kalenderdagen na einde onderzoek;
- Het bij de METC indienen van een samenvatting van de onderzoeksresultaten binnen 1 jaar na einde van het onderzoek.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

Algemeen

- Het onderzoek uitvoeren volgens het goedgekeurde CIP;
- Het aanmelden van het medisch hulpmiddel bij de lokaal verantwoordelijke afdeling(en). Zie ziekenhuisspecifieke procedure voor het gebruik van medische hulpmiddelen voor wetenschappelijk onderzoek;
- Het toezicht houden op het nakomen van de door de leverancier gemaakte afspraken ten aanzien van onderhoud;
- Het hebben van een gekwalificeerd studieteam.

Artikel 62/74.2

- Het melden van SAE's/DD's aan sponsor/verrichter. Dit dient onmiddellijk maar uiterlijk binnen drie kalenderdagen te gebeuren tenzij in het goedgekeurde CIP/protocol anders is bepaald. Gebruik hiervoor de flowchart op de website van de [CCMO](#).

Artikel 74.1

- Het melden van SAE's/DD's aan sponsor/verrichter. Dit dient onmiddellijk maar uiterlijk binnen drie kalenderdagen te gebeuren tenzij in het goedgekeurde CIP/protocol anders is bepaald (Zie hiervoor de flowchart op de website van de [CCMO](#)).

Artikel 82

- Het melden van SAE's/DD's aan sponsor/verrichter. Dit onmiddellijk te gebeuren tenzij in het goedgekeurde CIP/protocol anders is bepaald;

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Sponsor/verrichter: bepaalt of het onderzoek met het medisch hulpmiddel onder de reikwijdte van de MDR valt en zo ja binnen welk kader. Gebruik hiervoor de [flowchart](#) op de website van de CCMO. Niet alle studies met medische hulpmiddelen vallen dus onder de reikwijdte van de MDR.

De ISO14555 is de GCP die van toepassing is voor de opzet, uitvoer en rapportage van onderzoek dat onder de MDR valt.

Indiening

Sponsor/verrichter: verzamelt de benodigde documentatie voor het METC indieningsdossier of stelt deze zelf op. De benodigde documentatie is afhankelijk van het kader van het onderzoek. Raadpleeg de website van de [CCMO](#) welke documenten voor het onderzoek van toepassing zijn. (De website voorziet tevens in templates. Indien het een eigen ontwikkeld medisch hulpmiddel binnen het ziekenhuis betreft raadpleeg een expert binnen de instelling voor het opstellen van de technische documentatie zoals het Investigational Medical Device Dossier (IMDD).

Sponsor/verrichter: totdat gebruik kan worden gemaakt van het Europese portaal Eudamed wordt het onderzoek geregistreerd in het Onderzoeksportaal. Raadpleeg hiervoor de website van de [CCMO](#). Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden controleert de CCMO of het medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de reikwijdte van de MDR valt en of het onderzoeksdossier volledig is. De volledigheid betreft de aanwezigheid van alle documenten, het dossier wordt niet inhoudelijk getoetst. (Wanneer de CCMO bepaalt dat de studie onder reikwijdte van de MDR valt, zendt de CCMO het studiedossier naar de METC/toetsingscommissie van keuze, waarna de beoordeling van het onderzoek start. Volg hiervoor de instructies van de desbetreffende METC. Indien het onderzoek plaatsvindt bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven is de CCMO de toetsende instantie.

Het dossier wordt beoordeeld door de METC/CCMO. Voor tijdslijnen zie tabel bijlage 20.

Onderzoeker: dient na METC-goedkeuring het onderzoek in voor lokale goedkeuring. Zie ook STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur'. De onderzoeker meldt het medisch hulpmiddel aan bij lokaal verantwoordelijke afdeling voor medische hulpmiddelen in de eigen instelling.

Uitvoering onderzoek

Onderzoeker: voert het onderzoek uit volgens ISO14155.

Onderzoeker: zorgt dat studiepersoneel getraind is in het gebruik van het medisch hulpmiddel.

Sponsor/verrichter: rapporteert SAE's/DD's volgens '[Stroomdiagram](#) ongewenste voorvallen onderzoek met medische hulpmiddelen'.

Sponsor/verrichter: dient substantiële amendementen als gevolg van aanpassingen in het CIP of aan het medisch hulpmiddel in bij de METC. Zie hiervoor ook STZ SOP VC8 'Indiening amendement bij toetsende commissie' en STZ SOP VL5 'Beoordeling amendement RvB'.

Sponsor/verrichter: na goedkeuring van uw onderzoek dient u gedurende het onderzoek, bij de afronding en na afloop van het onderzoek gegevens aan te leveren bij de toetsende commissie en de bevoegde autoriteit medische hulpmiddelen. Zie hiervoor ook de website van de [CCMO](#).

Einde onderzoek

Sponsor/verrichter: meldt het (voortijdig) einde van het onderzoek via het Onderzoeksportaal. Zie hiervoor “Opschorting of (voortijdig-) beëindiging onderzoek” op de website van de [CCMO](#).

Sponsor/verrichter: rapporteert de resultaten van het onderzoek aan de METC/CCMO binnen 1 jaar na het einde van het onderzoek. De vorm is afhankelijk van het wettelijk kader van het onderzoek. Zie hiervoor ook de [CCMO](#)-notitie ‘Publicatiebeleid’.

5. Bijlage(n)

[Bijlage 20: Beoordelingstermijnen MDR](#)

STZ SOP X2: Niet-WMO-plichtig onderzoek

1. Doel

Het informeren over wet- en regelgeving met betrekking tot niet-WMO-plichtig onderzoek en het beschrijven van de procedures voor het verkrijgen van goedkeuring voor het uitvoeren van een niet-WMO-plichtig onderzoek.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanleveren van het protocol en eventuele overige documenten aan de lokale hoofdonderzoeker;
- Het via de lokale hoofdonderzoeker verkrijgen van een schriftelijk vastgelegde toestemming van de RvB voor het uitvoeren van het onderzoek.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het aanleveren van het protocol en eventuele overige documenten aan de raad van bestuur (RvB), adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris;
- Het beantwoorden van vragen van de RvB, adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris;
- Het informeren van alle betrokkenen en betrokken afdelingen over toestemming van de RvB, adviserende commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris en de start van de studie.

Lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het afgeven van een schriftelijk vastgelegde toestemming.

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Niet-WMO-plichtig onderzoek is medisch-wetenschappelijk onderzoek dat níet onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt.

WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek

Onderzoek valt onder de WMO als aan de volgende twee voorwaarden is voldaan:

1. *Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek.*
Medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft als doel het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.
2. *Personen worden aan handelingen onderworpen of aan hen worden gedragsregels opgelegd.*
Personen worden aan handelingen onderworpen of hun worden gedragsregels opgelegd als er op een of andere manier inbreuk wordt gedaan op de lichamelijke en/of psychische integriteit van de onderzoeksdeelnemer.

Indien een studie **niet** voldoet aan minstens één van de twee voorwaarden, dan is het een niet-WMO-plichtige studie. Grofweg kan gezegd worden dat retrospectief onderzoek (database-, status- of dossieronderzoek), onderzoek met lichaamsmateriaal vanuit een biobank en vragenlijstonderzoek niet onder de WMO vallen. Echter, er zijn natuurlijk studies die in een grijs gebied vallen. Voorbeelden van onderzoek die wél onder de WMO kunnen vallen zijn vragenlijstonderzoeken waarbij: 1) een inbreuk gemaakt wordt op de integriteit van de

onderzoeksdeelnemer, doordat het onderwerp bv. ethisch gevoelig ligt (abortus, zelfdoding, euthanasie, religie, seksuele geaardheid of voorkeuren, etc.), of 2) het om een zeer lange vragenlijst gaat, of 3) het een vragenlijst betreft die frequent moet worden ingevuld (bv. bijhouden van een dagboek). Kijk voor meer informatie ook op [de website van de CCMO](#).

Wet- en regelgeving van toepassing op niet-WMO-plichtig onderzoek

Let op: Als een onderzoek niet onder de WMO valt, betekent dat niet dat er geen andere wet- en regelgeving van toepassing kan zijn.

De belangrijkste wetten zijn:

- [Algemene verordening gegevensbescherming \(AVG\)](#)
- [Wet geneeskundige behandelovereenkomst \(WGBO\)](#)
- [Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg \(BIG\)](#)
- [Wet op het bevolkingsonderzoek \(WBO\)](#)
- [Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg \(Wkkgz\)](#)

Een voorbeeld van wat er in andere wetten is opgenomen m.b.t. wetenschappelijk onderzoek is onderstaande uit de WGBO:

De hulpverlener mag alleen gegevens aan anderen verstrekken **met toestemming van de patiënt**. De hulpverlener mag in het kader van wetenschappelijk onderzoek gegevens aan derden verstrekken **zonder toestemming van de patiënt** als:

1. het vragen van toestemming in redelijkheid niet mogelijk is én de persoonlijke levenssfeer van de patiënt niet onevenredig wordt geschaad, of;
2. het vragen van toestemming in redelijkheid niet kan worden verlangd én herleiding van gegevens tot individuen wordt voorkomen (door het verstrekken van anonieme of gecodeerde gegevens).

1) en 2) mogen alleen op voorwaarde dat

- het onderzoek een algemeen belang dient, én;
- het onderzoek anders niet uitgevoerd kan worden, én;
- de patiënt geen uitdrukkelijk bezwaar heeft gemaakt.

Indien er gegevens worden verstrekt/gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek, moet hiervan een aantekening worden gemaakt in het patiëntdossier.

Algemene verordening gegevensbescherming (AVG)

Het beoordelen of een onderzoeksprotocol, een patiënteninformatieformulier, etc. 'AVG-proof' is wordt in de meeste instellingen tijdens de lokale goedkeuring gedaan en kan dus per instelling verschillen. Neem voor meer specifieke informatie hierover contact op met het Wetenschapsbureau/de wetenschapscoördinator.

Gedragcodes van toepassing op niet-WMO-plichtig onderzoek

Commissie Regelgeving Onderzoek (COREON) heeft begin 2022 een nieuwe [Gedragscodes Gezondheidsonderzoek](#) gepubliceerd.

De AVG is in de Gedragscodes leidend. Met name hoofdstuk 5 'Voorwaarden voor nader gebruik' is relevant. In dit hoofdstuk staan de voorwaarden vermeld die specifiek gelden voor verwerking van gegevens en lichaamsmateriaal in gezondheidsonderzoek die eerder voor een ander doel zijn verzameld: wanneer is AVG-toestemming verplicht, en wanneer kan er bij uitzondering en/of onder voorwaarden ook gewerkt worden met algemene toestemming of geen bezwaar.

Een praktische uitwerking (een Q&A en een Engelse vertaling) is te vinden via [de website van Health-RI](#). Het hierboven vermelde hoofdstuk 5 is bijvoorbeeld vertaald in een stroomdiagram met bijbehorende richtlijn.

Ook is er de [Responsible Epidemiologic Research Practice \(RERP\)](#) richtlijn opgesteld om 'research misconduct' en 'questionable research practice' bij niet-WMO-plichtige studies te voorkomen.

Standard Operating Procedures niet-WMO-plichtig onderzoek

Ook voor de opzet en uitvoer van niet-WMO-plichtig onderzoek kunnen veel van de STZ SOPs gebruikt worden (zie hiervoor ook [Welke SOP is van toepassing](#)). Bij STZ SOP VC2 'Ontwikkelen deelnemersinformatie/ toestemmingsformulier (centraal)' is bijvoorbeeld een (verwijzing naar een) model PIF voor een niet-WMO-plichtig onderzoek toegevoegd.

Toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek

- In december 2023 is [het Toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek](#) van VWS gepubliceerd. Dit toetsingskader heeft als doel om bij te dragen aan meer overzichtelijke, meer voorspelbare en versnelde opstart- en toetsingsprocedures voor onderzoek. Niet-WMO-plichtig onderzoek wordt door ziekenhuizen zelf getoetst door een lokale commissie. Initiërende centra doen de centrale toetsing en deelnemende centra nemen deze beoordeling over, zij voeren enkel nog de toetsing op lokale uitvoerbaarheid uit. In dit toetsingskader wordt ook een handreiking voor onderzoekers gegeven.
- Sinds 1 januari 2015 wordt bedrijfsgeïnitieerd niet-WMO-plichtig onderzoek verplicht preventief getoetst op grond van het [Toetsings- en normenkader](#). De toetsingsaanvragen dienen te worden ingediend via nwmo@dcrfonline.nl. Eén van de deskundige adviescommissies brengt in opdracht van de DCRF het advies uit.
- Bij twijfel over of een studie niet-WMO-plichtig is, kan deze worden ingestuurd naar een erkende METC. Op de website hiervan is vaak een instructie terug te vinden hoe niet-WMO-plichtig onderzoek ingediend moet worden.

Toestemming uitvoeren niet-WMO plichtig onderzoek binnen eigen instelling

Voor het beoordelen of tekenen van de toestemmingsverklaring van niet-WMO-plichtig onderzoek kan de RvB een persoon of commissie machtigen. De werkwijze ter verkrijging van goedkeuring van de RvB om een niet-WMO-plichtig onderzoek uit te voeren binnen de eigen instelling, en de aspecten die daarbij in ogenschouw genomen moeten worden (bijvoorbeeld de financiële verantwoording of het voldoen aan de AVG) verschillen per ziekenhuis. De werkwijze omtrent de beoordeling en goedkeuring van niet-WMO-plichtig onderzoek door de RvB kan per ziekenhuis verschillen. Neem hiervoor contact op met de wetenschapscoördinator van het betreffende ziekenhuis.

Advies en niet-WMO-verklaring

De trend is dat steeds meer wetenschappelijke tijdschriften voor publicatie van onderzoeksresultaten een bewijs willen zien van het feit dat een externe, inhoudsdeskundige onafhankelijke partij (vóór de start van het onderzoek) naar het onderzoek heeft gekeken en heeft verklaard dat het onderzoek niet onder de WMO valt. Een niet-WMO-verklaring moet vooraf worden aangevraagd. In principe geeft een toetsende commissie geen verklaring achteraf als er toch besloten wordt om resultaten te publiceren.

De niet-WMO-verklaring afgegeven door een lokale niet-WMO-commissie, bij implementatie van het niet-WMO-toetsingskader, heeft hierin dezelfde waarde als de verklaring afgegeven door een METC.

5. Bijlage(n)

-

STZ SOP X3: Onderzoek met geneesmiddelen (CTR)

1. Doel

Het doel van deze SOP is het beschrijven van de additionele en/of afwijkende procedures specifiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met (een) geneesmiddel(en) bij mensen dat onder de Clinical Trial Regulation (CTR) valt. STZ SOP X3 is additioneel aan de overige SOPs.

2. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier;
- Het indienen van de studie in de CTIS-portal;
- Het beantwoorden van vragen van de METC/CCMO binnen de gestelde termijn;
- Het rapporteren van SUSAR's in de EudraVigilance database;
- Het tijdig maken van meldingen tijdens de studie in CTIS (zoals serious breaches);
- Het opstellen en indienen van de veiligheidsrapportage;
- Het archiveren van documenten in de Trial Master File (TMF).

lokale hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het verkrijgen van een tijdige Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) van diens instelling;
- Het aanleveren van benodigde documenten voor indiening in CTIS;
- Het doorgeven van gegevens aan de sponsor die gemeld moeten worden in CTIS (zoals startdatum, eerste bezoek eerste onderzoeksdeelnemer, wijzigingen van lokale hoofdonderzoeker, enz.);
- Het beschrijven van het proces rondom het opmerken van melden van serious breaches;
- Het tijdig melden van (S)AE's en serious breaches;
- Het archiveren van documenten in de Investigator Site File (ISF).

3. Stroomdiagram

-

4. Werkwijze

Niet alle onderzoeken met geneesmiddelen vallen binnen de reikwijdte van de CTR. De studie valt onder de CTR wanneer een of meer geneesmiddelen worden onderzocht en de deelnemers bepaalde gedragsregels krijgen opgelegd of procedures moeten ondergaan die afwijkend zijn van de normale klinische praktijk. Om dit beoordelen is een [Clinical Trial Decision Tool](#) van de CCMO ontwikkeld. Met deze tool wordt tevens zichtbaar of het een geneesmiddelenonderzoek met beperkte interventie (zgn. low-intervention clinical trial) betreft. Voor dit type onderzoek gelden aangepaste regels. Een beschrijving van de definitie en voorwaarden waaraan voldaan moet worden, is te vinden op de [website](#) van de CCMO.

De ICH GCP richtlijnen zijn van toepassing is voor de opzet, uitvoer en rapportage van onderzoek dat onder de CTR valt

1. Voorbereiden indiening: Zie deze [website](#) van de CCMO voor uitgebreidere informatie.

Indien het een multinational onderzoek betreft treedt één van de lidstaten als rapporterend lidstaat op. De opdrachtgever mag hier een voorkeur voor aangeven. Bij nationaal onderzoek treedt het eigen land automatisch als rapporterend lidstaat op.

- Verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier, dit bestaat uit twee delen.

- i. Deel 1 wordt door lidstaten gezamenlijk beoordeeld en is gelijk voor alle betrokken lidstaten;
- ii. Deel 2 bevat lidstaat-specifieke documenten en bevat nationale zaken zoals de PIF, verzekering, VGO, etc.

Wat betreft het nationale gedeelte voor Nederland: het is verplicht om gebruik te maken van de templates van de CCMO, m.u.v. de template voor de CV van de onderzoeker.

In verband met de doorzoekbaarheid in CTIS is het aanbevolen om voor het dossier gebruik te maken van de codes en documentnamen zoals aangegeven in het document van de Clinical Trial Coordinating Group (CTCG):

- Vaststellen geschiktheid van de onderzoeksinstelling (zie STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal)').
- Indien een onderzoek wordt opgezet met kwetsbare onderzoeksdeelnemers, zoals wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers, minderjarigen (< 16 jaar), zwangere en borstvoeding gevende vrouwen, dan zal rekening moeten worden gehouden met specifieke regels in de CTR. Dit geldt ook voor geneesmiddelenonderzoek in noodsituaties. Specifieke regelgeving is hier terug te vinden:

2. Indiening in CTIS-portal:

Het aanvraagdossier moet worden ingediend via CTIS, hoe dit werkt is terug te vinden op de website van de CCMO:

Validatiefase

Na indiening start de validatiefase door de rapporterende lidstaat. In deze fase wordt gekeken of het dossier compleet is. Hier staan 10 werkdagen voor.

Indien het dossier niet compleet is, ontvangt de opdrachtgever een Request For Information (RFI). De opdrachtgever heeft dan 10 dagen de tijd om het aan te vullen.

Beoordelingsfase

De beoordelingsfase start vanaf de validatiedatum. In deze fase wordt het dossier inhoudelijk beoordeeld. De maximale tijd die dit in beslag neemt is 45 dagen met een mogelijke verlenging van 31 dagen wanneer er een RFI wordt gedaan door de rapporterende lidstaat.

In het geval van een RFI heeft de opdrachtgever 12 dagen de tijd om te reageren. Indien de opdrachtgever hier niet aan voldoet, dan komt de aanvraag te vervallen.

Binnen 5 dagen vanaf de rapporteringsdatum of vanaf de laatste dag van beoordeling van deel II volgt een besluit. Dit kan luiden:

- i. de geneesmiddelenstudie wordt toegelaten;
- ii. de geneesmiddelenstudie wordt toegelaten onder voorwaarden;
- iii. de geneesmiddelenstudie wordt niet toegelaten.

Parallel aan deze indiening worden verdere voorbereidingen getroffen voor het onderzoek bij deelnemende centra. Dit doet de opdrachtgever aan de hand van de Checklist Lokale Uitvoerbaarheid van de DCRF.

Inventariseer of er bij deelnemende centra nog aanvullende documentatie nodig is. Er vinden in deze fase contractonderhandelingen plaats en het clinical trial agreement (CTA) wordt getekend. Dit laatste kan gedaan worden ná de vragenronde van de METC/CCMO op basis van de definitieve documenten. Hiermee kan in veel gevallen een amendement op het CTA worden voorkomen.

3. Uitvoering van het onderzoek: (zie ook website van CCMO)

Zodra in een lidstaat het onderzoek is toegelaten, mag het onderzoek in deze lidstaat van start.

De sponsor maakt op verschillende momenten gedurende het onderzoek een melding in de CTIS-portal, zoals:

- iv. Start van het onderzoek: binnen 15 dagen aan de betrokken lidstaat. Dit is de datum van de eerste handeling om een potentiële onderzoeksdeelnemer te werven voor een specifieke studie, tenzij dit anders gedefinieerd is in het protocol;
- v. Eerste bezoek van de eerste onderzoeksdeelnemer: binnen 15 dagen aan de betrokken lidstaat;
- vi. Einde werving onderzoeksdeelnemers: binnen 15 dagen vanaf het einde van de werving van onderzoeksdeelnemers;
- vii. Eventuele herstart werving: binnen 15 dagen na de herstart in elke betrokken lidstaat;
- viii. Tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging om veiligheidsredenen: < 15 dagen (vermeld de reden en specificeer de follow-up-maatregelen);
- ix. Ernstige inbreuk: zonder vertraging maar niet later dan 7 dagen na kennisname van die inbreuk. Een ernstige inbreuk wordt in de CTR gedefinieerd als 'een inbreuk die aanzienlijke invloed kan hebben op de veiligheid en de rechten van een onderzoeksdeelnemer of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in het medisch-wetenschappelijk onderzoek gegenereerde gegevens';
- x. Onverwachte voorvallen, niet zijnde SUSAR's, die van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's: zonder vertraging maar niet later dan 15 dagen na kennisname van dit voorval;
- xi. Dringende veiligheidsmaatregelen (urgent safety measures): zonder onnodig uitstel maar niet later dan 7 dagen nadat de maatregelen genomen zijn. Een uitgebreid overzicht van alle notificaties die gemeld dienen te worden is [hier](#) te vinden.

Wijzigingen

Gedurende het onderzoek kunnen zich verschillende soorten wijzigingen voordoen.

- Niet-substantiële wijzigingen dienen te worden gerapporteerd bij de eerstvolgende substantiële wijziging door deze als zodanig te vermelden in de begeleidende brief bij de indiening van een substantieel amendement. Daarnaast dienen deze wijzigingen te worden opgenomen in de TMF van de studie. Informatie over wijzigingen die wel van belang zijn voor het toezicht op de geneesmiddelenstudie door betrokken lidstaten, maar waar het geen substantiële wijziging betreft, dient door de opdrachtgever voortdurend te worden bijgewerkt in CTIS.
- Een substantiële wijziging kan pas worden ingediend in CTIS ná een besluit over de initiële indiening.
De validatiefase kan 6 dagen in beslag nemen. Eventuele vragen van de rapporterende lidstaat dienen door de opdrachtgever binnen maximaal 10 dagen beantwoord te worden.
Na validatie vindt de beoordeling plaats, deze duurt 38 dagen, en kan eventueel verlengd worden met maximaal 31 dagen, vanaf de validatiedatum. Bij vragen heeft de opdrachtgever 12 dagen om aan het verzoek te voldoen. Indien de aanvullende informatie niet tijdig verstrekt wordt, zal de aanvraag vervallen.

Er kan sprake zijn van een substantiële wijziging in deel 1 en / of deel II. Documenten die ingediend moeten worden zijn terug te vinden in [Annex 2 van de EU CTR wettekst](#).

Veiligheidsrapportage

- De opdrachtgever en onderzoeker hebben verschillende verplichtingen met betrekking tot het melden van (ernstige) ongewenste voorvallen, SUSAR's en de jaarlijkse veiligheidsrapportage.
- De opdrachtgever dient SUSAR's te melden in de EudraVigilance-databank en jaarlijkse veiligheidsrapporten in CTIS.

Melden van een Serious Breach (zie ook deze website)

Een **Serious Breach** is een inbreuk die aanzienlijke invloed kan hebben op de veiligheid en de rechten van een onderzoeksdeelnemer of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in het medisch-wetenschappelijk onderzoek gegenereerde gegevens.

Een Serious Breach moet in CTIS worden gemeld **zonder vertraging maar niet later dan 7 kalenderdagen** na kennisname van die breach. In Nederland ontvangt de CCMO de Serious Breaches via CTIS en afhankelijk van het soort Serious Breach wordt deze beoordeeld door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de METC die de studie heeft toegelaten of de CCMO. Iedere breach van:

- The Regulation (EU) No 536/2014;

Of

- De clinical trial protocol versie die op het moment van de breach van toepassing is en die effect heeft op:
 - De veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en/of
 - De rechten van de onderzoeksdeelnemer en/of
 - De betrouwbaarheid en robuustheid van de data.

Houd hierbij rekening met de volgende punten:

- Vermoedelijke Serious Breaches moeten onmiddellijk door de onderzoekers aan de sponsor worden gemeld;
- Na ontvangst moet een beoordeling van de breach worden uitgevoerd door het studieteam om vast te stellen of deze “ernstig” is;
- Er moet een analyse plaatsvinden naar wat de oorzaak van deze breach is door het studieteam;
- Breng in kaart hoe deze breach moet worden opgelost en welke preventieve maatregelen op moeten worden gesteld;

Van belang om te vermelden is dat de lokale hoofdonderzoeker verantwoordelijk is om een procedure te beschrijven waarin staat hoe er gezorgd wordt dat de research staf breaches opmerkt en dat deze tijdig gemeld worden aan sponsor.

Meer informatie is te vinden op de [website](#) van de CCMO.

4. Einde onderzoek:

- De opdrachtgever dient binnen één jaar na het eind van de studie in alle betrokken lidstaten een samenvatting van uitkomsten van de geneesmiddelenstudie in CTIS in, ongeacht de uitkomst van het onderzoek. Daarnaast wordt een samenvatting voor leken ingediend. De einddatum van het onderzoek is de dag dat de laatste onderzoeksdeelnemer in het kader van het onderzoek de onderzoekslocatie heeft bezocht, of dat het laatste thuisbezoek in het kader van het onderzoek heeft plaatsgevonden.
- De inhoud van de TMF dient na afronding van het onderzoek minimaal 25 jaar te worden bewaard door onderzoeker en opdrachtgever. Wanneer het data betreft verzameld voor een onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, dan geldt een minimale bewaartermijn van 30 jaar. Medische dossiers van onderzoeksdeelnemers dienen, volgens het nationale recht, minimaal 20 jaar te worden bewaard.

5. Bijlage(n)

Bijlage 21: Handleiding CTIS



STZ Kwaliteitshandboek SOPs

Medisch-wetenschappelijk onderzoek

BIJLAGEN

Bijlage 1: Template onderzoeksprotocol voor een niet-WMO-plichtige studie

De grijze teksten in onderstaand template omvatten extra informatie als hulpmiddel bij het invullen van de verschillende paragrafen. Deze kunnen in de definitieve versie van het protocol verwijderd worden.

In het initiërend ziekenhuis wordt het onderzoek getoetst conform het (VWS) Toetsingskader niet-WMO-plichtig onderzoek. Zie de tips voor onderzoekers in het toetsingskader! In evt. deelnemende ziekenhuizen wordt de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek beoordeeld.

Vul voor elk deelnemend centrum de bijlage van dit template onderzoeksprotocol, samen met het lokale studieteam, in en lever aan bij het wetenschapsbureau van het deelnemend centrum.

STUDIEGEGEVENS		
Titel onderzoek		
Acroniem/ korte studie titel		
Datum / Versie		
Soort studie	☐ Retrospectief onderzoek (dossier-/statusonderzoek) ☐ (Deels) prospectief onderzoek ☐ Anders, namelijk	
Opdrachtgever / verrichter <i>De opdrachtgever/ verrichter is de instelling (ziekenhuis, bedrijf, etc) die opdracht heeft gegeven voor de organisatie en/of uitvoering van het onderzoek</i>		
Leden onderzoeksteam initiërend ziekenhuis <i>Geef minimaal aan wie de Hoofdonderzoeker is. Indien noodzakelijk kunnen er natuurlijk regels worden toegevoegd of verwijderd</i>	Gegevens <i>Noteer hier de naam, functie, vakgroep/afdeling en instelling van (elk lid van) het onderzoeksteam van het initiërend ziekenhuis</i>	Rol <i>Bijvoorbeeld lokale hoofdonderzoeker, coördinerend onderzoeker, onderzoeksverpleegkundige, supervisoropleiding,...</i>
	1	Hoofdonderzoeker
	2	
	3	
	4	

	5		
Het onderzoek wordt uitgevoerd in het kader van:	☐ Algemeen wetenschappelijk onderzoek (bijv. binnen onderzoekslijn binnen de instelling) ☐ Promotieonderzoek ☐ Wetenschappelijke stage/bachelor- of masterthesis. Naam opleidingsinstituut: ☐ Anders, namelijk:		
Monocenter of Multicenter onderzoek: <i>Let op bij multicenter onderzoek is een overeenkomst met het deelnemend centrum nodig. Overleg hierover met het wetenschapsbureau</i>	☐ Monocenter studie ☐ Multicenter studie (Beoogde) Deelnemende centra en lokale hoofdonderzoeker per centrum: - - -		

Inhoudsopgave

<u>SAMENVATTING</u>	138
<u>1</u> <u>INTRODUCTIE</u>	138
<u>2</u> <u>ONDERZOEKSVRAAG/ ONDERZOEKSDOEL</u>	138
<u>3</u> <u>METHODEN</u>	138
<u>3.1</u> <u>Mono- of multicenter studie</u>	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
<u>3.2</u> <u>Studiedesign</u>	138
<u>3.3</u> <u>Procedure en interventie (indien van toepassing)</u>	138
<u>3.4</u> <u>Duur van de studie</u>	138
<u>3.5</u> <u>Werving en selectie van proefpersonen</u>	139
<u>3.6</u> <u>Dataverzameling: variabelen en meetmethoden</u>	139
<u>3.7</u> <u>Data-analyse</u>	141
<u>4</u> <u>ETHISCHE OVERWEGINGEN</u>	142
<u>4.1</u> <u>Niet WMO verklaring</u>	142
<u>4.2</u> <u>Belasting en vergoeding voor de proefpersoon</u>	142
<u>4.3</u> <u>Toestemming proefpersoon</u>	142
<u>5</u> <u>DATAMANAGEMENT & PRIVACY</u>	144
<u>5.1</u> <u>Dataopslag, beveiliging en toegang tijdens onderzoek</u>	144
<u>5.2</u> <u>Dataverwerking</u>	146
<u>5.3</u> <u>Data delen</u>	147
<u>5.4</u> <u>Hoe lang worden de data bewaard?</u>	148
<u>6</u> <u>VALORISATIE EN PUBLICATIE</u>	148
<u>6.1</u> <u>Valorisatie</u>	148
<u>6.2</u> <u>Publicatie</u>	148
<u>7</u> <u>REFERENTIES</u>	148

SAMENVATTING

Beschrijf hier een korte samenvatting van de studie. Maximaal 250 woorden (een halve pagina).

1. INTRODUCTIE

Beschrijf hier de bestaande literatuur waaruit blijkt waarom de huidige studie uitgevoerd wordt (wetenschappelijke, maatschappelijke en/of klinische relevantie). Beschrijf het specifieke probleem, wat hierover in de bestaande literatuur al bekend is en wat er nog onbekend is, en welke nieuwe informatie de huidige studie oplevert. Maak gebruik van literatuurverwijzingen naar peer-reviewed artikelen, gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Een overzicht van deze verwijzingen kan worden gegeven in de referentielijst. Je kan hiervoor gebruik maken van een softwareprogramma (binnen @@ naam ziekenhuis @@ is @@ naam referentieprogramma bijv. Endnote @@ beschikbaar)

2. ONDERZOEKSVRAAG/ ONDERZOEKSDOEL

Beschrijf hier de onderzoeksvraag en/of het onderzoeksdoel. Er wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire onderzoeksvragen/doelen. De primaire onderzoeksvraag/doel is de belangrijkste en bepaalt het studiedesign en de grootte van de steekproef. Je kunt meerdere secundaire onderzoeksvragen/doelen opstellen.

3. METHODEN

In het hoofdstuk methoden komen de onderstaande onderwerpen aan bod. Het aanhouden van onderstaande volgorde van paragrafen is aan te raden.

3.1. Studiedesign

Beschrijf op een systematische manier het onderzoeksdesign (opzet) van de studie. Maak duidelijk of het kwantitatief of kwalitatief onderzoek betreft, of er één of meerdere groepen worden gemeten en of deze metingen op één of meerdere tijdstippen plaatsvinden. Retrospectief dossieronderzoek is een voorbeeld van kwantitatief onderzoek. Kwalitatief onderzoek kan o.a. worden uitgevoerd middels semigestructureerde interviews en focusgroepen.

3.2. Onderzoekshandelingen (indien van toepassing)

Geef een gedetailleerde beschrijving van de onderzoekshandelingen die proefpersonen zullen ondergaan tijdens het onderzoek. Geef hierin duidelijk aan welke onderzoekshandelingen regulier (gebruikelijke zorg) zijn en welke onderzoekshandelingen ten behoeve van het onderzoek uitgevoerd worden.

NB. Bij retrospectief dossieronderzoek is dit kopje niet van toepassing.

3.3. Duur van de studie

Voor prospectief onderzoek:

1. noteer de start- en einddatum van de studie. Voor retrospectief dossieronderzoek: 1. noteer de start- en einddatum van de studie (wanneer de dataverzameling wordt gestart en afgerond. Dit is een periode die in de toekomst ligt.) 2. noteer de periode van de verzamelde data (bijv. data uit patiëntendossiers tussen 01-04-2020 en 31-10-2025)
3.4. Werving en selectie van proefpersonen
3.4.1 Screening/selectie Beschrijf door welke leden van het onderzoeksteam de proefpersonen worden gescreend/ geworven om mee te doen aan het onderzoek en hoe deze screening/werving uitgevoerd wordt. Beschrijving van de informed consent procedure/toestemming vragen (indien van toepassing) volgt onder kop 4.3
3.4.2 Studiepopulatie Beschrijf de eigenschappen van de onderzoekspopulatie, zoals leeftijd, geslacht, etnische achtergrond, type opname/operatie, etc.
3.4.3 Inclusiecriteria Beschrijf de criteria waaraan een patiënt moet voldoen om deel te nemen aan de studie.
3.4.4 Exclusiecriteria Beschrijf de criteria op basis waarvan een patiënt niet mag deelnemen aan de studie.
3.4.5 Aantal proefpersonen / steekproefgrootte Noteer het beoogd aantal proefpersonen en leg uit waarop dit aantal is gebaseerd. Bij kwantitatief onderzoek gebeurt dit bij voorkeur met behulp van een steekproefgrootteberekening (powerberekening). Een powerberekening dient gebaseerd te zijn op de primaire uitkomstmaat. Zie voor meer informatie over de steekproefgrootteberekening: https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/Poweranalyse. Eventueel kan gebruik gemaakt worden van hulpprogramma's zoals G*Power of PS: Power and Sample Size Calculation (beiden gratis te downloaden) of online calculators zoals https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx en https://www.sample-size.net/. Neem voor hulp bij het berekenen van de steekproefgrootte contact op met de methodoloog/statisticus en/of het wetenschapsbureau binnen je ziekenhuis.
3.1. Dataverzameling: variabelen en meetmethoden
3.5.1 Primaire en secundaire uitkomstma(a)t(en) (afhankelijke variabele) Geef aan wat de primaire uitkomstvariabele(n) van de studie is/zijn. Geef indien van toepassing ook een omschrijving van de secundaire uitkomstmaten. M.a.w. het eindpunt of uitkomst om het effect van de studie te bepalen. Geef een duidelijke beschrijving van de variabele(n), inclusief de manier waarop, door

wie (indien van toepassing) en op welk tijdsmoment deze gemeten is/zijn/worden. Voorbeeld: kwaliteit van leven 2 jaar na operatie; een score tussen 0-100 gemeten met de EQ-5D-5L.

3.5.2 Overzicht variabelen en meetinstrumenten

Geef voor de primaire uitkomstmaat en de overige variabelen aan op welke manier deze worden gemeten (meetinstrument) en genoteerd (gecodeerd) in de database (uitkomstwaarden). Een aantal voorbeelden zijn hieronder weergegeven. Vergeet ook niet de missing values te definiëren.

Hiervoor kun je eventueel gebruik maken van onderstaande tabel. Mocht je de variabelen al in een tabel/document hebben genoteerd, dan mag je deze ook als bijlage aan dit protocol toevoegen.

Variabele	Meetinstrument/ Bron van de data	Uitkomstwaarden	Meetmoment
Kwaliteit van leven (primaire)	EQ-5D-5L	Score 0 – 100 999 = missend	2 jaar na operatie
Systolische bloeddruk	Omron M3	50 -250 mmHg 999 = missend	2 jaar na operatie
Geslacht	Vragenlijst	0 = man / 1 = vrouw 999 = missend	n.v.t.
Geboortjaar	EPD	1900 - 2018 999 = missend	n.v.t.
Zwangerschap	Vragenlijst	0 = niet zwanger / 1 = zwanger / 888 = niet van toepassing (indien man) / 999 = missend (indien vrouw en niet bekend)	1 dag voor de operatie

3.5.3 Standaardisering

Geef aan of er een protocol of andere vorm van standaardisering voor het verzamelen/meten van de gegevens gebruikt wordt.

Bijvoorbeeld: Buikomtrek wordt gemeten ter hoogte van de navel.

3.2. Data-analyse

De inhoud van deze paragraaf is afhankelijk van het soort onderzoek en type onderzoeksvraag(en).

Let op: De beschrijving van de data-analyse in een onderzoeksprotocol moet verder gaan dan het benoemen van de software die gebruikt zal worden voor de analyse en het soort analyse. Deze paragraaf moet een globaal overzicht geven van alle stappen die uitgevoerd worden met de verzamelde gegevens in het analyseproces.

3.6.1 Data-inspectie

Kwantitatief onderzoek: beschrijf hoe extreme en missende waarden worden geïdentificeerd en hoe er met deze waarden wordt omgegaan.

3.6.2 Analyses

Kwantitatief onderzoek: Licht de beschrijvende statistiek toe, beschrijf welke statistische analyses worden uitgevoerd.

Beschrijvende statistiek

Resultaten van continue variabelen met een normale verdeling van data worden meestal genoteerd in termen van een gemiddelde en standaarddeviatie (voorbeeld: 45 ± 12 jaar). Resultaten van niet-normaal verdeelde data worden meestal genoteerd in termen van een mediaan en interquartile range (IQR) (voorbeeld: Mediaan = 45 jaar, IQR = [32–57]). Resultaten van categorische variabelen worden meestal genoteerd als frequenties en percentages per categorie (voorbeeld: N = 11 (13%)).

Statistische analyse

Variabelen die normaal verdeeld zijn, kunnen worden geanalyseerd met parametrische toetsen: Pearson's correlatie, t-test, ANOVA, lineaire regressie, etc..

Variabelen die niet normaal verdeeld zijn, kunnen met alternatieve, non-parametrische toetsen geanalyseerd worden: Wilcoxon signed rank, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, Spearman's Rho, etc.. Categorische variabelen kunnen worden geanalyseerd met McNemar, Chi-kwadraat, Fisher's exact, Wilcoxon signed rank, logistische regressie, etc..

Zie https://wikistatistiek.amc.nl/index.php/KEUZE_TOETS voor meer informatie.

Interim analyse(s)

Geef aan of en wanneer een interim analyse plaatsvindt.

Kwalitatief onderzoek: Beschrijf hoe de data wordt verwerkt, geïnterpreteerd, geanalyseerd en gestructureerd. Let erop dat de manier van coderen en analyseren aansluit bij de gebruikte methodologie (bv. fenomenologie, ethnographie, grounded theory) binnen de studie!

Welk soort analyse gaat er plaatsvinden (bijv. (conventionele) content analyse, template analyse). Is er sprake van concept driven coding (a priori coding) en/of data driven coding (open coding/grounded coding)? Welk(e) soort(en) codering vindt er plaats (denk in termen van open codering, axiale codering, selectieve codering, theoretische codering). Wordt er gebruik gemaakt van iteratieve data analyse (analyse middels constante vergelijking)?

3.6.3 Softwareprogramma

Geef aan met welk softwareprogramma de analyses worden uitgevoerd (indien van toepassing). Bijvoorbeeld: SPSS of R of Matlab, Atlas TI

4. ETHISCHE OVERWEGINGEN

4.1. Niet WMO verklaring

Bij twijfel over WMO-plichtigheid van je studie is het verstandig om een niet-WMO verklaring aan te vragen bij een erkende METC. Op de website van de METC staat een instructie hoe niet-WMO plichtig onderzoek ingediend moet worden. Voor retrospectief onderzoek is het dus niet nodig om een niet-WMO verklaring aan te vragen.

Als een dergelijke verklaring niet is aangevraagd, geef hier dan een korte motivatie waarom deze studie niet valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) . Kijk [hier](#) voor meer informatie.

4.2. Belasting en vergoeding voor de proefpersoon

Geef kort aan waaruit de belasting van de studie voor de proefpersoon bestaat (indien van toepassing: wat moeten ze extra doen voor de studie en hoeveel tijd kost dit). Vermeld ook als er geen extra belasting is. Beschrijf ook of de proefpersonen een vergoeding ontvangen voor het deelnemen aan de studie.

Voorbeeld: Patiënten vullen 2 en 4 maanden na de operatie een vragenlijst in. Het invullen van deze vragenlijst kost 10 minuten per. Patiënten ontvangen geen vergoeding.

4.3. Toestemming proefpersoon

Bij prospectief niet WMO plichtig onderzoek moet altijd toestemming worden gevraagd aan de proefpersoon. Bij retrospectief niet WMO plichtig onderzoek is dat afhankelijk van de manier van dataverzameling en de verwerking ervan.

Wordt toestemming aan de proefpersoon gevraagd?

- ☐ Ja (Vul optie A 'Informed Consent Procedure' in)
- ☐ Nee (Vul optie B 'Toestemming wordt niet gevraagd')

Optie A: Informed Consent procedure

Benadering proefpersonen

Wanneer en hoe en door wie wordt de proefpersoon benaderd om mee te doen aan het onderzoek?

Informeren proefpersonen

Op welke manier wordt de proefpersoon op de hoogte gesteld van de inhoud van het onderzoek? Wanneer en aan wie kunnen proefpersonen mondeling vragen stellen over het onderzoek?

Let op: Voor het schrijven van een proefpersoneninformatieformulier met bijbehorende toestemmingsverklaring bestaat een template PIF niet WMO. Deze is te vinden/ op te vragen bij @@@@.

Bedenktijd

Hoelang is de bedenktijd van de proefpersoon om te besluiten aan de studie mee te doen?

Tekenen toestemmings-verklaring

Wanneer, hoe en met wie wordt de toestemmingsverklaring getekend? Geef een omschrijving hoe dit generiek voor de studie geldt. Bij afwijkingen op lokaal niveau dient dit nader te worden omschreven.

Optie B: Toestemming wordt niet gevraagd

Welke uitzonderingsregel(s) is/zijn van toepassing? Licht je antwoord onderaan deze vraag toe.

Let op:

Voor retrospectief onderzoek, waarbij gegevens van proefpersonen anoniem worden gebruikt is toestemming vragen niet nodig. Anonimiseren betekent omzetten van persoonsgegevens in gegevens die niet langer gebruikt kunnen worden om een natuurlijk persoon te identificeren. Een belangrijke factor hierbij is dat de verwerking onomkeerbaar moet zijn. Het gaat hierbij niet alleen om NAW-gegevens, maar ook een diagnose van een zeer zeldzame ziekte kan gegevens herleidbaar maken. Gecodeerde gegevens waarvan een sleutel beschikbaar is (in het ziekenhuis of ergens anders), zijn niet anoniem. Voor retrospectief onderzoek, waarbij gegevens van proefpersonen gecodeerd worden verzameld en verwerkt is in beginsel toestemming van de proefpersonen nodig. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over welke persoonsgegevens (niet meer dan noodzakelijk) op welke wijze en voor welke doelen worden verwerkt. In sommige gevallen kan van het vragen van toestemming worden afgezien (uitzonderingsregels).

Daarnaast mag een arts gegevens van zijn eigen patiënten gebruiken voor eigen wetenschappelijk onderzoek, zonder hiervoor toestemming aan de betreffende patiënt te vragen. Voor het verrichten van dergelijk onderzoek worden de gegevens immers niet aan derden verstrekt. Slechts die gegevens die zijn vervaardigd in het kader van de uitvoering van de behandelingsovereenkomst met een bepaalde arts, mogen zonder toestemming van de patiënt worden gebruikt, tenzij de patiënt hiertegen bezwaar heeft gemaakt. Bij publicatie van de onderzoeksresultaten mogen de resultaten niet herleidbaar zijn tot individuele patiënten.

In één of een combinatie van de volgende uitzonderingssituaties is het niet mogelijk of niet redelijk om toestemming te vragen.

- ☐ Een groot aantal patiënten is overleden (in relatieve of absolute zin). Omdat de context van een onderzoek van grote invloed kan zijn kunnen geen algemeen geldende uitspraken worden gedaan over wat verstaan kan worden onder 'groot'.
- ☐ Actuele communicatiegegevens zijn onbekend of waarschijnlijk niet (meer) correct en er is geen mogelijkheid deze te actualiseren. Een afweging is noodzakelijk van het onderzoeksbelang, het belang om toestemming te vragen en het voorkomen van datalekken.
- ☐ Gegevens en lichaamsmateriaal worden verzameld in acute zorgsituaties. (bijvoorbeeld de Spoed Eisende Hulp of Intensive Care) Aan patiënten die niet al bekend zijn bij de instelling is het niet altijd mogelijk om vooraf toestemming te vragen en het lukt niet achteraf als men komt te overlijden of niet kan worden bereikt.
- ☐ De omvang van de te benaderen groep onderzoeksdeelnemers vergt een onredelijke inspanning. Betrek hierbij de inspanning van alle betrokkenen (onderzoekers, onderzoeksmedewerkers, zorgverleners, etc.), de beschikbaarheid van laagdrempelige mogelijkheden om contact te leggen met patiënten en het risico van lage respons binnen

redelijke inclusieperiode en financiering. Omdat de context van een onderzoek van grote invloed kan zijn kunnen hierover geen algemeen geldende uitspraken worden gedaan.

- ☐ Substantieel risico op selectiebias. Motiveer waarom hiervan sprake is en waarom dit leidt tot vertekening van de resultaten.
- ☐ Gerede kans op te grote (psychische) belasting voor onderzoeksdeelnemers. Betrek hierbij relevante overwegingen van bijv. ervaringsdeskundigen/patiëntenorganisaties en publicaties.
- ☐ Gezien de omstandigheden mag de onderzoeksinformatie uitsluitend de deelnemer bereiken, en dat kan niet worden gegarandeerd. Een afweging is noodzakelijk van het onderzoeksbelang, het belang om toestemming te vragen en het risico dat de uitnodiging wordt gelezen door iemand anders dan de patiënt (bijvoorbeeld Veilig Thuis situaties).

<Beargumenteer waarom de hierboven aangegeven uitzonderingsregel(s) op deze studie van toepassing is/zijn.>

Er kan alleen een beroep gedaan worden op deze uitzonderingsregels indien de studie aan de volgende voorwaarden voldoet:

- De patiënt heeft geen bezwaar gemaakt;
- De gegevens (en het lichaamsmateriaal) worden gecodeerd verstrekt aan de onderzoeker;
- Het onderzoek past bij de aandoening(en) of hulpvraag van de patiënt;
- Het onderzoek dient een algemeen belang;
- Het onderzoek kan niet zonder de gegevens worden uitgevoerd (dataminimalisatie);
- Het onderzoek heeft geen bijzondere risico's of consequenties voor de patiënt.

5. DATAMANAGEMENT & PRIVACY

Dit onderdeel kan ook los van het protocol worden vastgelegd in een datamanagementplan. Zie hiervoor STZ SOP VC11 Datamanagementplan.

5.1. Dataopslag, beveiliging en toegang tijdens onderzoek

NB. In geval van multicenter onderzoek dient bijlage 8 in elk deelnemend centrum ingevuld te worden naar het beleid van dat betreffende centrum. Overleg met het deelnemend centrum of de informatie bij indiening van het onderzoek in het studiemangementprogramma geregistreerd wordt, of als lokale bijlage bij dit protocol aangeleverd moet worden (zie ook bijlage).

Papieren onderzoeksdata
5.1.1 Waar worden papieren onderzoeksdata (bijvoorbeeld papieren vragenlijsten en toestemmingsformulieren) opgeslagen? Bijv. een afgesloten kast of kluis binnen de instelling ☐ N.v.t. <i>ga naar vraag 5.1.4</i>
5.1.2 Welke personen hebben toegang tot deze opslagplek? Dit dienen minimaal twee personen te zijn i.v.m. de toegang tot de data bij afwezigheid, ziekte, verlaten van de instelling, etc. wanneer slechts één persoon toegang heeft. Noteer hier de naam en functie van deze personen
5.1.3 Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan de bevoegde personen vermeld onder 5.1.2 toegang heeft tot de papieren onderzoeksdata? Beschrijf bijvoorbeeld waar de sleutel van de afgesloten kast bewaard wordt of wie de code van de kluis weet
Digitale onderzoeksdata

5.1.4 In welk systeem worden de onderzoeksdata verzameld en beheerd?

- ☐ Castor EDC / Research Manager / (sterk aangeraden)
- ☐ Ander GCP-proof dataverzamelingssysteem, namelijk [<Klik hier als u tekst wilt invoeren>](#).
- ☐ In een (Excel of SPSS) bestand, opgeslagen in de studiemap op SharePoint Wetenschap, beveiligd met een wachtwoord en alleen toegankelijk voor het studieteam.
- ☐ Anders, namelijk [<Systeem, locatie en instelling>](#).

5.1.5 Wordt (ook) digitale onderzoeksdata op een netwerkschijf van het ziekenhuis opgeslagen?

- ☐ Ja, namelijk op de netwerkschijf [<netwerkschijf>](#). *Ga naar vraag 5.1.6*
- ☐ Nee, de digitale onderzoeksdata worden opgeslagen op [<locatie>](#). *Ga naar vraag 5.2.1*

5.1.6 Welke personen hebben toegang tot deze locatie op de netwerkschijf?

Dit dienen minimaal twee personen te zijn i.v.m. de toegang tot de data bij afwezigheid, ziekte, verlaten van de instelling, etc. wanneer slechts één persoon toegang heeft.

Noteer hier de naam en functie van deze personen

5.1.7 Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan het onderzoeksteam toegang heeft tot deze locatie op de netwerkschijf (meerdere antwoorden mogelijk)?

- ☐ Alleen het onderzoeksteam heeft bevoegdheden tot toegang
- ☐ Studiemap is beveiligd met een wachtwoord.
- ☐ Studiedocumenten zijn beveiligd met een wachtwoord.
- ☐ Anders, namelijk [<klik hier om uw tekst in te voeren>](#).

5.2. Dataverwerking

5.2.1 Worden de onderzoeksdata geanonimiseerd of gecodeerd?

- ☐ Geanonimiseerd *Ga naar vraag 5.2.4*
- ☐ Gecodeerd *Ga naar vraag 5.2.2*

Let op: Anonimiseren betekent omzetten van persoonsgegevens in gegevens die niet langer gebruikt kunnen worden om een natuurlijk persoon te identificeren. Een belangrijke factor hierbij is dat de verwerking onomkeerbaar moet zijn. Het gaat hierbij niet alleen om NAW-gegevens, maar ook een diagnose van een zeer zeldzame ziekte kan gegevens herleidbaar maken. Gecodeerde gegevens waarvan een sleutel beschikbaar is (in het ziekenhuis of ergens anders), zijn niet anoniem.

5.2.2 Hoe worden de gegevens gecodeerd?

<Op welke wijze, dus bijvoorbeeld nummering 1 t/m 100, etc. Gebruik bij codering geen initialen/geboortedatum van deelnemers. >

5.2.3 Waar wordt de proefpersonen identificatie code lijst (sleutel tussen gecodeerde en naar de patiënt herleidbare gegevens) opgeslagen?

- ☐ In de studiemap op de afdelingsschijf, beveiligd met een wachtwoord en alleen toegankelijk voor het studieteam. De sleutel verlaat <naam ziekenhuis > niet. (Alleen toegestaan als opslaan op SharePoint Wetenschap niet mogelijk is)
<Geef een toelichting>
- ☐ Extern. Voor het extern opslaan van de sleutel inclusief toegangsbevoegdheden is toestemming gevraagd aan de patiënt in het patiënten informatie formulier (PIF).
<Instelling en afdeling extern>

5.2.4 Door wie worden de benodigde gegevens uit het EPD gehaald en geanonimiseerd of gecodeerd? Vul dit voor deelnemende centra in in de bijlage.

- ☐ Behandelaar, namelijk:
- ☐ Hulpperso(o)n(en) (die onder gezag staat(n) van verantwoordelijke arts), namelijk:
- ☐ Afdeling bedrijfsinformatie (BI)

Let op: Dataverzameling door een derde kan nooit anonieme dataverzameling genoemd worden, aangezien dit alleen mogelijk is als een behandelaar of diens hulppersoon gegevens verzamelt .

5.3. Data delen

5.3.1 Worden de onderzoeksdata gedeeld met derden?

- ☐ Ja, geanonimiseerd *ga door naar vraag 5.3.2*
- ☐ Ja, gecodeerd *ga door naar vraag 5.3.2*
- ☐ Nee *ga door naar vraag 5.4*

5.3.2 Aan wie wordt de data verstrekt / wie gebruikt de data voor wetenschappelijk onderzoek?

- ☐ Instellingen/onderzoekers binnen Nederland, namelijk: <Noteer hier de naam en locatie van de instelling(en).>
- ☐ Instellingen/onderzoekers binnen de Europese Unie (EU), namelijk: <Noteer hier de naam en locatie van de instelling(en).>
- ☐ Instellingen/onderzoekers buiten de EU, namelijk: <Noteer hier de naam en locatie van de instelling(en).>

NB. Voor het verstrekken van gecodeerde data buiten de EU waar de persoonsgegevens niet op een gelijkwaardig niveau kunnen worden beschermd als binnen de EU, dient aan de patiënt toestemming gevraagd te worden via het patiënten informatie formulier (PIF).

5.4. Hoe lang worden de data bewaard?

<Klik hier als u tekst wilt invoeren>

6. VALORISATIE EN PUBLICATIE

6.1. Valorisatie

<Beschrijf op welke manier de resultaten van de studie de dagelijkse zorgpraktijk kunnen veranderen (valorisatie; implementatie van de resultaten in de praktijk).>

6.2. Publicatie

< Beschrijf op welke manier de resultaten van de studie worden gedeeld met vakgenoten: aan welk(e) journal(s) worden de resultaten voor publicatie aangeboden en op welke congressen/symposia worden de resultaten van de studie gepresenteerd (publicatie; bijdragen aan nieuwe wetenschappelijke inzichten).>

7. REFERENTIES

<Lijst van alle kernpublicaties, gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften en bronnen die relevant zijn voor de studie.>

8. Bijlage: informatie deelnemend centrum <naam deelnemend centrum>

Vul voor elk deelnemend centrum in en lever aan bij het deelnemend centrum voor beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid (in dat centrum)

8.1 Werving en selectie van proefpersonen: Screening/selectie in deelnemend centrum (3.4 in protocol)

Beschrijf door welke leden van het onderzoeksteam de proefpersonen worden gescreend/ geworven om mee te doen aan het onderzoek en hoe deze screening/werving uitgevoerd wordt. Beschrijving van de informed consent procedure/toestemming vragen (indien van toepassing) volgt onder kop 8.2

8.2 Toestemming proefpersoon in deelnemend centrum (4.2 in protocol)

Bij prospectief niet WMO plichtig onderzoek moet altijd toestemming worden gevraagd aan de proefpersoon. Bij retrospectief niet WMO plichtig onderzoek is dat afhankelijk van de manier van dataverzameling en de verwerking ervan.

Wordt toestemming aan de proefpersoon gevraagd?

- ☐ Ja (Vul optie A 'Informed Consent Procedure' in)
- ☐ Nee (Vul optie B 'Toestemming wordt niet gevraagd')

Optie A: Informed Consent procedure

Benadering proefpersonen

Wanneer en hoe en door wie wordt de proefpersoon benaderd om mee te doen aan het onderzoek?

Informereren proefpersonen

Op welke manier wordt de proefpersoon op de hoogte gesteld van de inhoud van het onderzoek? Wanneer en aan wie kunnen proefpersonen mondeling vragen stellen over het onderzoek?

Let op: Voor het schrijven van een proefpersoneninformatieformulier met bijbehorende toestemmingsverklaring bestaat een template PIF niet WMO. Deze is te vinden/ op te vragen bij @@@@.

Tekenen toestemmingsverklaring

Wanneer, hoe en met wie wordt de toestemmingsverklaring getekend? Geef een omschrijving hoe dit generiek voor de studie geldt. Bij afwijkingen op lokaal niveau dient dit nader te worden omschreven.

Optie B: Toestemming wordt niet gevraagd

Welke uitzonderingsregel(s) is/zijn van toepassing? Licht je antwoord onderaan deze vraag toe.

Let op:

Voor retrospectief onderzoek, waarbij gegevens van proefpersonen anoniem worden gebruikt is toestemming vragen niet nodig. Anonimiseren betekent omzetten van persoonsgegevens in gegevens die niet langer gebruikt kunnen worden om een natuurlijk persoon te identificeren. Een belangrijke factor hierbij is dat de verwerking onomkeerbaar moet zijn. Het gaat hierbij niet alleen om NAW-gegevens, maar ook een diagnose van een zeer zeldzame ziekte kan gegevens herleidbaar maken. Gecodeerde gegevens waarvan een sleutel beschikbaar is (in het ziekenhuis of ergens anders), zijn niet anoniem.

Voor retrospectief onderzoek, waarbij gegevens van proefpersonen gecodeerd worden verzameld en verwerkt is in beginsel toestemming van de proefpersonen nodig. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over welke persoonsgegevens (niet meer dan noodzakelijk) op welke wijze en voor welke doelen worden verwerkt. In sommige gevallen kan van het vragen van toestemming worden afgezien (uitzonderingsregels).

Daarnaast mag een arts gegevens van zijn eigen patiënten gebruiken voor eigen wetenschappelijk onderzoek, zonder hiervoor toestemming aan de betreffende patiënt te vragen. Voor het verrichten van dergelijk onderzoek worden de gegevens immers niet aan derden verstrekt. Slechts die gegevens die zijn vervaardigd in het kader van de uitvoering van de behandelingsovereenkomst met een bepaalde arts, mogen zonder toestemming van de patiënt worden gebruikt, tenzij de patiënt hiertegen bezwaar heeft gemaakt. Bij publicatie van de onderzoeksresultaten mogen de resultaten niet herleidbaar zijn tot individuele patiënten.

In één of een combinatie van de volgende uitzonderingssituaties is het niet mogelijk of niet redelijk om toestemming te vragen.

In één of een combinatie van de volgende uitzonderingssituaties is het niet mogelijk of niet redelijk om toestemming te vragen.

- ☐ Een groot aantal patiënten is overleden (in relatieve of absolute zin). Omdat de context van een onderzoek van grote invloed kan zijn kunnen geen algemeen geldende uitspraken worden gedaan over wat verstaan kan worden onder 'groot'.
- ☐ Actuele communicatiegegevens zijn onbekend of waarschijnlijk niet (meer) correct en er is geen mogelijkheid deze te actualiseren. Een afweging is noodzakelijk van het onderzoeksbelang, het belang om toestemming te vragen en het voorkomen van datalekken.
- ☐ Gegevens en lichaamsmateriaal worden verzameld in acute zorgsituaties. (bijvoorbeeld de Spoed Eisende Hulp of Intensive Care) Aan patiënten die niet al bekend zijn bij de instelling is het niet altijd mogelijk om vooraf toestemming te vragen en het lukt niet achteraf als men komt te overlijden of niet kan worden bereikt.
- ☐ De omvang van de te benaderen groep onderzoeksdeelnemers vergt een onredelijke inspanning. Betrek hierbij de inspanning van alle betrokkenen (onderzoekers, onderzoeksmedewerkers, zorgverleners, etc.), de beschikbaarheid van laagdrempelige mogelijkheden om contact te leggen met patiënten en het risico van lage respons binnen redelijke inclusieperiode en financiering. Omdat de context van een onderzoek van grote invloed kan zijn kunnen hierover geen algemeen geldende uitspraken worden gedaan.
- ☐ Substantieel risico op selectiebias. Motiveer waarom hiervan sprake is en waarom dit leidt tot vertekening van de resultaten.
- ☐ Gerede kans op te grote (psychische) belasting voor onderzoeksdeelnemers. Betrek hierbij relevante overwegingen van bijv. ervaringsdeskundigen/patiëntenorganisaties en publicaties.
- ☐ Gezien de omstandigheden mag de onderzoeksinformatie uitsluitend de deelnemer bereiken, en dat kan niet worden gegarandeerd. Een afweging is noodzakelijk van het

onderzoeksbelang, het belang om toestemming te vragen en het risico dat de uitnodiging wordt gelezen door iemand anders dan de patiënt (bijvoorbeeld Veilig Thuis situaties).

<Beargumenteer waarom de hierboven aangegeven uitzonderingsregel(s) op deze studie van toepassing is/zijn in het deelnemend centrum.>

Er kan alleen een beroep gedaan worden op deze uitzonderingsregels indien de studie aan de volgende voorwaarden voldoet:

- De patiënt heeft geen bezwaar gemaakt;
- De gegevens (en het lichaamsmateriaal) worden gecodeerd verstrekt aan de onderzoeker;
- Het onderzoek past bij de aandoening(en) of hulpvraag van de patiënt;
- Het onderzoek dient een algemeen belang;
- Het onderzoek kan niet zonder de gegevens worden uitgevoerd (dataminimalisatie);
- Het onderzoek heeft geen bijzondere risico's of consequenties voor de patiënt.

8.3 Datamanagement & privacy: dataopslag, beveiliging en toegang tijdens onderzoek in deelnemend centrum (5 in protocol)

Dit onderdeel kan ook los van het protocol worden vastgelegd in een datamanagementplan. Zie hiervoor STZ SOP VC11 Datamanagementplan.

Papieren onderzoeksdata

8.3.1 Waar worden papieren onderzoeksdata (bijvoorbeeld papieren vragenlijsten en toestemmingsformulieren) opgeslagen?

Bijv. een afgesloten kast of kluis binnen de instelling

☐ N.v.t. ga naar vraag 8.3.4

8.3.2 Welke personen hebben toegang tot deze opslagplek?

Dit dienen minimaal twee personen te zijn i.v.m. de toegang tot de data bij afwezigheid, ziekte, verlaten van de instelling, etc. wanneer slechts één persoon toegang heeft.

Noteer hier de naam en functie van deze personen

8.3.3 Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan de bevoegde personen vermeld onder 8.3.2 toegang heeft tot de papieren onderzoeksdata?

Beschrijf bijvoorbeeld waar de sleutel van de afgesloten kast bewaard wordt of wie de code van de kluis weet

Digitale onderzoeksdata

8.3.4 Wordt (ook) digitale onderzoeksdata op een netwerkschijf van het ziekenhuis opgeslagen?

☐ Ja, namelijk op de netwerkschijf <netwerkschijf>.
☐ Nee, de digitale onderzoeksdata worden opgeslagen op <locatie>.
8.3.5 Welke personen hebben toegang tot deze locatie op de netwerkschijf? Dit dienen minimaal twee personen te zijn i.v.m. de toegang tot de data bij afwezigheid, ziekte, verlaten van de instelling, etc. wanneer slechts één persoon toegang heeft. Noteer hier de naam en functie van deze personen
8.3.6 Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan het onderzoeksteam toegang heeft tot deze locatie op de netwerkschijf (meerdere antwoorden mogelijk)? ☐ Alleen het onderzoeksteam heeft bevoegdheden tot toegang ☐ Studiemap is beveiligd met een wachtwoord. ☐ Studiedocumenten zijn beveiligd met een wachtwoord. ☐ Anders, namelijk <klik hier om uw tekst in te voeren>.
8.3.7 Waar wordt de proefpersonen identificatie code lijst (sleutel tussen gecodeerde en naar de patiënt herleidbare gegevens) opgeslagen? ☐ In de studiemap op de afdelingsschijf, beveiligd met een wachtwoord en alleen toegankelijk voor het studieteam. De sleutel verlaat <naam ziekenhuis > niet. (Alleen toegestaan als opslaan op SharePoint Wetenschap niet mogelijk is) <Geef een toelichting> ☐ Extern. Voor het extern opslaan van de sleutel inclusief toegangsbevoegdheden is toestemming gevraagd aan de patiënt in het patiënten informatie formulier (PIF). <Instelling en afdeling extern>
8.3.8 Door wie worden de benodigde gegevens uit het EPD gehaald en geanonimiseerd of gecodeerd? ☐ Behandelaar, namelijk: ☐ Hulpperso(o)n(en) (die onder gezag staat(n) van verantwoordelijke arts), namelijk: ☐ Afdeling bedrijfsinformatie (BI) Let op: Dataverzameling door een derde kan nooit anonieme dataverzameling genoemd worden, aangezien dit alleen mogelijk is als een behandelaar of diens hulppersoon gegevens verzamelt .

Bijlage 2: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig onderzoek

Toelichting voor gebruikers van het Model informatiebrief voor onderzoeksdeelnemers

Model voor niet WMO-plichtig onderzoek

Deze modelinformatiebrief kan worden gebruikt voor nietWMO-plichtig retrospectief en prospectief onderzoek. Dit model is niet bedoeld voor biobank-onderzoek.

Doel van de informatiebrief

Voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is geïnformeerde toestemming van de onderzoeksdeelnemer (in het kort: deelnemer) nodig. Dit is een proces waarbij mondelinge informatie, gedachtewisseling en het stellen van vragen erg belangrijk zijn. De schriftelijke informatie maakt hier ook een onderdeel van uit. Doel van het proces en de schriftelijke informatie is de potentiële deelnemers op zo'n manier te informeren dat zij een weloverwogen keuze kunnen maken om wel of niet mee te doen aan het onderzoek. Hiervoor dient de deelnemer te worden geïnformeerd over de studie en de uit te voeren handelingen, maar dit document is niet bedoeld als gedetailleerde (van dag tot dag) uitleg van het onderzoeksprotocol. Het doel van de informatiebrief is niet om de verrichter van het onderzoek in te dekken tegen mogelijke claims.

Perspectief, lengte en taalniveau

Perspectief, lengte en taalniveau moeten in lijn zijn met het doel van de informatiebrief: schrijf vanuit het perspectief van de deelnemer (niet vanuit dat van de onderzoeker). Zorg voor een beknopte en makkelijk leesbare informatiebrief. Het opstellen hiervan is een vak apart. Gebruik zo mogelijk de expertise van een professionele redacteur, voorlichter of communicatiemedewerker. Laat uw tekst ook proeflezen door een leek die niet inhoudsdeskundig is en bij voorkeur met een VMBO-opleidingsniveau.

De informatiebrief aan de deelnemer mag maximaal 4000 - 5000 woorden lang zijn. Dit is exclusief de toestemmingsverklaring(en) en de volgende bijlagen: contactgegevens, verzekeringstekst, schema studiehandelingen en bijvoorbeeld extra informatie over bijwerkingen of het werkingsmechanisme van het te onderzoeken product of behandeling. Ook de bijlagen moeten beknopt en makkelijk leesbaar zijn.

Uitgangspunt is dat de brief is geschreven op B1-niveau. De standaard- en voorbeeldteksten in dit model voldoen hieraan (getoetst door Bureau Taal). Uitzonderingen zijn mogelijk als de doelgroep sterk afwijkt van de 'gewone' Nederlandse bevolking (bijvoorbeeld kinderen, waarvoor speciale modellen beschikbaar zijn, of studenten HBO/WO).

Toelichting typografie: het model vanaf de volgende pagina als volgt invullen:

1. Gewone tekst (zwarte kleur) moet standaard worden gebruikt en mag alleen worden aangepast als deze niet klopt voor het betreffende onderzoek.
2. *Kleine schuin gedrukte blauwe tekst* is informatie voor de onderzoeker over de inhoud die in de betreffende paragraaf opgenomen moet worden. Deze tekst moet in de definitieve versie van de informatiebrief verwijderd worden.
3. **Tekst die tussen vierkante haken staat en groen gemarkeerd is** zijn omschrijvingen/opties en moeten worden vervangen door de feitelijke informatie OF de best bij de aard van het onderzoek passende term.
4. *<Schuin gedrukte, grijs gemarkeerde tekst tussen pijltjes>* is toelichting op of instructie voor de tekst die daarna volgt. Deze toelichting/instructie moet in de definitieve versie van de informatiebrief verwijderd worden.
5. Tot slot:
 - Pas de koptekst van dit document aan. Vul de titel in op de daarvoor bestemde plek en verwijder de tweede regel (*Model informatiebrief voor onderzoeksdeelnemers – [datum]*).
 - Pas de voettekst van dit document aan: vul versienummer en/of datum van de informatiebrief in.

- Controleer of de nummering van de hoofdstukken nog in logische volgorde doorloopt.
- Verwijder dit kader met de toelichting voor gebruikers.

Dit model is gebaseerd op het model informatiebrief voor onderzoeksdeelnemers voor WMO-plichtig onderzoek van de CCMO. De CCMO heeft voor WMO-plichtig onderzoek ook enkele voorbeeldbrieven op de website staan, die natuurlijk (deels) ook als voorbeeld voor niet-WMO plichtig onderzoek gebruikt kunnen worden. Zie: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdoosier/e-informatie-onderzoeksdeelnemers>

Informatie voor mensen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

[Leken-titel van het onderzoek]

[Officiële titel]

Eerst een eenvoudige en korte titel van het onderzoek die informatief is voor de onderzoeksdeelnemers inclusief het acroniem (in het Nederlands). Vermijd methodologische begrippen.

Daarna de volledige Nederlandstalige titel van het onderzoek, zoals genoemd in het ABR-formulier.

Inleiding

In de inleiding moet duidelijk staan dat de deelnemer gevraagd wordt om deel te nemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Leg uit waarom u de betreffende persoon benadert. Indien relevant, dan moet aangegeven worden hoe u aan de gegevens van de deelnemer komt. Geef de locatie(s) aan waar het onderzoek zal worden uitgevoerd, en het (geschatte) aantal deelnemers.

Geachte heer/mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. Om mee te doen is wel uw schriftelijke toestemming nodig. U ontvangt deze brief omdat [...[vul aan]. [Vermeld hier indien relevant hoe je aan de gegevens van de deelnemer komt].

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

1. Algemene informatie

[Naam instelling/ bedrijf] heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we [naam instelling/ bedrijf] steeds de 'opdrachtgever'.

Dit onderzoek zal plaatsvinden in [vul locatie(s) in]. Aan dit onderzoek zullen naar verwachting [vul aantal in] deelnemers meedoen.

Dit onderzoek is beoordeeld door [vul toetsende instantie in].

2. Achtergrond en doel van het onderzoek

Beschrijf kort (!) de achtergrond van het onderzoek: wat is het probleem/de aanleiding van het onderzoek? Beschrijf ook het doel van het onderzoek: duidelijk moet worden wat men met het onderzoek wil bereiken.

[Beschrijf de achtergrond en het doel van het onderzoek]

3. Wat meedoen inhoudt

De aard en opzet van het onderzoek moeten worden uitgelegd.

- Wat moet de deelnemer doen (vragenlijst invullen, interview geven, testen uitvoeren, ...), hoe wordt dit gedaan (op papier, digitaal, telefonisch, ...), wanneer wordt dit gedaan (tijdens een regulier ziekenhuisbezoek, tijdens een extra bezoek, ...) en waar wordt dit gedaan (thuis, in het ziekenhuis, ...)? Maak eventueel een schematisch overzicht in een bijlage.
 - o Als wordt gevraagd naar iemands godsdienst of levensovertuiging, ras, politieke voorkeur, gezondheid of seksuele leven moet dit hier worden gemeld, met uitleg waarom dit een rol speelt in relatie tot het onderzoek.
- Wat is de duur van het onderzoek? Welke tijdsinvestering wordt er gevraagd van de deelnemer?
- Wanneer is het onderzoek geëindigd?
 - o De deelnemer moet geïnformeerd worden wanneer zijn/haar deelname aan het onderzoek stopt. Tevens moet de deelnemer weten dat zijn deelname eventueel ook door de onderzoeker kan worden beëindigd.

Voor de deelnemer moet duidelijk en inzichtelijk zijn welke handelingen en procedures uitsluitend ten behoeve van het onderzoek plaatsvinden en niet in het kader van de normale behandeling. Geef ook aan als de deelnemer voor het onderzoek te maken krijgt met een andere zorgverlener(s) dan de eigen zorgverlener(s).

Beschrijf verder duidelijk wanneer het einde van het onderzoek is bereikt (voor de deelnemer en voor het gehele onderzoek)

[Beschrijf de opzet van het onderzoek: wat moet de deelnemer doen? Maak eventueel een schematisch overzicht in een bijlage]

[Beschrijf duur en tijdsinvestering onderzoek]

[Geef aan welke activiteiten er additioneel plaatsvinden, buiten de reguliere zorg, ten behoeve van het onderzoek]

[Beschrijf wanneer het einde van het onderzoek bereikt is]

4. Mogelijke voor- en nadelen

Beschrijf de mogelijke voordelen voor de deelnemer van deelname aan het onderzoek. Indien de deelnemer zelf geen voordeel heeft van meedoen aan dit onderzoek moet worden beschreven aan welke kennis de deelname van de deelnemer kan bijdragen. Als er geen medisch voordeel is voor de deelnemer, wordt dit expliciet gemeld. Extra controle/zorg wordt niet gezien als voordeel (te wervend).

Beschrijf de mogelijke nadelen voor de deelnemer van deelname aan het onderzoek. Denk hierbij aan nadelige effecten, ongemakken, confronterende vragen, nadelen voor partner/familieleden/huisgenoten, extra tijdsinvestering, extra testen/vragenlijsten, afspraken waar de deelnemer zich aan moet houden.

Bij dit onderzoek zijn de risico's die u loopt bij deelname nagenoeg nihil. Het is wel belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen.

<beschrijf de voordelen>

<beschrijf de nadelen>

5. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

De deelnemer moet er op geattendeerd worden dat deelname geheel vrijwillig is en dat hij/zij zonder opgave van reden altijd kan stoppen met het onderzoek. Tevens moet de deelnemer weten dat wel of niet deelnemen aan het onderzoek geen gevolgen heeft voor de verdere behandeling (indien van toepassing).

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. U hoeft niets te tekenen. U hoeft ook niet te zeggen waarom u niet wilt meedoen. Als u patiënt bent wordt u op de gebruikelijke manier behandeld.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. Als u patiënt bent dan wordt u weer op de gebruikelijke manier behandeld. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

6. Gebruik en bewaren van uw gegevens

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens <indien van toepassing> te verzamelen, gebruiken en bewaren. Het verzamelen, gebruiken en bewaren van uw gegevens is nodig om de vragen die in dit onderzoek worden gesteld te kunnen beantwoorden en de resultaten te kunnen publiceren.

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens <gebruiken indien van toepassing en eventueel aanvullen>:

- uw naam
- uw geslacht
- uw adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen krijgen uw gegevens een code. Uw naam en andere gegevens die u direct kunnen identificeren worden daarbij weggelaten. Alleen met de sleutel van de code zijn gegevens tot u te herleiden. De sleutel van de code blijft veilig opgeborgen in de lokale onderzoeksinstelling. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging. <Indien van toepassing> De gegevens die naar de opdrachtgever [en eventuele andere betrokken partijen] worden gestuurd bevatten ook alleen de code, maar niet uw naam of ander gegevens waarmee u kunt worden geïdentificeerd.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit kunnen gegevens zijn die speciaal voor dit onderzoek zijn verzameld, maar ook gegevens uit uw medisch dossier. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- **<indien van toepassing>** Een controleur die door de [onderzoeker/opdrachtgever] is ingehuurd. Of Een controleur die voor de [onderzoeker/opdrachtgever] werkt.
- Nationale **<indien anders dan IGJ>** nationale toezichthoudende autoriteiten.
- [anders]

Deze personen houden uw gegevens geheim. Voor inzage door deze personen vragen wij u toestemming te geven. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd kan zonder uw toestemming uw gegevens inzien.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Wettelijke bewaartermijnen verschillen. De indiener dient in het protocol duidelijkheid te scheppen over vereiste bewaartermijnen en de informatie in de informatiebrief dient gelijkluidend te zijn. Specificeer voor dit onderzoek indien van toepassing welke termijnen gelden voor de onderzoekslocatie en voor de opdrachtgever. Zo nodig ook nader specificeren indien er sprake is van verschillende bewaartermijnen voor verschillende vormen van gegevens(opslag).

Uw gegevens moeten [...] jaar worden bewaard op de onderzoekslocatie **<indien van toepassing>** en [...] jaar bij de opdrachtgever.

<indien van toepassing> Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?

Het bewaren van gegevens om later te gebruiken mag alleen als het doel van het nieuwe onderzoek samenhangt met het onderzoek waarbinnen de gegevens zijn verzameld. Worden opgeslagen gegevens gebruikt voor andere/nieuwe doeleinden, dan moet de deelnemer daarvoor opnieuw toestemming geven op het moment dat bekend is waar dit toekomstig onderzoek zich op zal richten.

Uw verzamelde gegevens kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van [uw aandoening en/of van de verdere ontwikkeling van het product/de behandelmethode]. Daarvoor zullen uw gegevens [...] jaar worden bewaard [in het ziekenhuis/ onderzoekscentrum/ ...]. In het toestemmingformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor gebruik van uw persoonsgegevens altijd weer intrekken. Zeg dat dan tegen de onderzoeker. Dit geldt voor dit onderzoek en **<indien van toepassing>** ook voor het bewaren en het gebruik voor het toekomstige onderzoek. De onderzoeksgegevens die zijn verzameld tot het moment dat u uw toestemming intrekt worden nog wel gebruikt in het onderzoek.

<Indien van toepassing> We sturen uw gegevens naar landen buiten de Europese Unie

Indien van toepassing hier aangeven waarom gegevens naar landen buiten de EU worden doorgestuurd en om welke landen het gaat.

In het protocol dient te worden beschreven hoe een gelijkwaardig niveau van bescherming is gewaarborgd. Indien hier geen sprake van is dient de deelnemer hier specifiek toestemming voor te geven.

In dit onderzoek moeten uw gecodeerde gegevens ook worden doorgestuurd naar landen buiten de EU. Dit is nodig omdat [...]. In die landen zijn de regels van de EU ter bescherming van uw persoonsgegevens niet van toepassing. Uw privacy zal echter op een gelijkwaardig niveau worden beschermd.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor dit onderzoek is dat [vul naam instelling in] **<indien van toepassing>** en de opdrachtgever. Zie bijlage A voor contactgegevens.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van [de instelling] gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

7. [Geen] Vergoeding voor meedoen

Voor **studies zonder vergoeding** is het uitgangspunt dat er voor de deelnemer geen kosten zijn verbonden aan deelname. Dus ook niet in de vorm van de **verplichte eigen bijdrage of eigen risico van de ziektekosten-verzekering**. Als er mogelijk wel kosten zijn voor de deelnemer dan moet u dit hier melden en uitleggen.

Verder moet de informatie aansluiten bij sectie 3 (onderdeel wat meer/anders is dan reguliere zorg): Benoem ook welke onderzoeken en polibezoeken zonder deelname aan het onderzoek ook zouden worden uitgevoerd; deze zullen wel tot een verplichte eigen bijdrage van de ziektekostenverzekering leiden.

Is er een vergoeding, onkostenvergoeding, reiskostenvergoeding, en zo ja, hoeveel? Wat gebeurt er met de vergoeding als de deelnemer voortijdig met het onderzoek stopt? Indien een vergoeding wordt gegeven vermeldt dan dat de deelnemer de vergoeding voor het onderzoek dient op te geven aan de Belastingdienst als inkomen.

Let hierbij op dat een vergoeding door de toetsende instantie beoordeeld kan worden als te wervend en dus niet wordt toegestaan.

[Beschrijf of de deelnemer wel/geen vergoeding voor het onderzoek ontvangt]

8. Heeft u vragen of een klacht?

Indien u vragen of klachten heeft over dit onderzoek, dan kunt u dit bespreken met de onderzoeker of uw behandelend arts. Wilt u dit liever niet, dan kunt u zich wenden tot een van de klachtenfunctionarissen of de Functionaris Gegevensbescherming van [vul naam instelling in]. Alle gegevens vindt u in **bijlage A**: Contactgegevens.

9. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna wordt u gevraagd of u mee wilt doen aan het onderzoek. U vertelt de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

Bijlagen bij deze informatie

A. Contactgegevens

[X] **indien van toepassing**> Schema onderzoekshandelingen/omschrijving onderzoekshandelingen

[X] Toestemmingsformulier

Bijlage A: contactgegevens voor [naam deelnemend centrum]

Per deelnemend centrum moeten deze gegevens aangepast worden

lokale hoofdonderzoeker

Naam:

Functie:

Contactgegevens:

Bereikbaarheid:

< Indien van toepassing> **[Onderzoeksverpleegkundige/ coördinerende onderzoeker/uitvoerende onderzoeker]**

Voor een eventueel 2^e aanspreekpunt

Naam:

Functie:

Contactgegevens:

Bereikbaarheid:

Klachten

Als u klachten heeft over dit onderzoek, dan kunt u dat melden aan de onderzoeker. Wilt u dit liever niet, dan kunt u het online klachtenformulier op de website invullen of contact opnemen met een van de klachtenfunctionarissen van [vul naam instelling in en contactgegevens]

Meer informatie over uw rechten bij verwerking van gegevens

Voor algemene informatie over uw rechten bij verwerking van uw persoonsgegevens kunt u de website van de Autoriteit Persoonsgegevens raadplegen. Bij vragen of klachten over het gebruik of de verwerking van uw gegevens, of over uw rechten, kunt u contact opnemen met:

Functionaris Gegevensbescherming (FG) van [vul naam instelling in]

Naam: [vul in]

Email: [vul in]

Telefoon: [vul in]

Link naar privacyverklaring/privacy reglement van [vul in]:

<indien van toepassing> **Functionaris Gegevensbescherming (FG) van de opdrachtgever**

<indien van toepassing> Naam: [vul in]

<indien van toepassing> Email: [vul in]

< Indien van toepassing> Telefoon: [vul in]

<Indien van toepassing> Bijlage [X] – Overzicht studieprocedure

- *Hiernaar verwijzen in paragraaf 2 van de informatiebrief.*
- *Ook deze bijlage dient beknopt en begrijpelijk te zijn. Zorg voor een eenvoudig (tijd)schema of een puntsgewijze omschrijving in leektaal, op te stellen vanuit het perspectief van de deelnemer. Dus alleen zaken opnemen die een handeling voor de deelnemer betreffen, zoals invullen van een vragenlijst.*

Bijlage [X]: toestemmingsformulier onderzoeksdeelnemer

Dit toestemmingsformulier (model A) is voor volwassenen en minderjarige deelnemers van 12 t/m 15 jaar, die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn).

Behorende bij [Korte (leken)titel van het onderzoek zoals vermeld op pagina 1 van de informatiebrief]

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- <Indien van toepassing> Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij mijn [huisarts/specialist(en) die mij behandelt/...] over [...].
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens voor de beantwoording van de onderzoeksvraag in dit onderzoek.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- <indien van toepassing> Ik weet dat mijn gecodeerde gegevens naar landen buiten de EU worden gestuurd waar privacyregels van de EU niet gelden. Ik weet dat er voor mijn gegevens een gelijkwaardig beschermingsniveau is afgesproken
- <Indien van toepassing>
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om mijn persoonsgegevens langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van [mijn aandoening en/of de onderzochte behandelwijze].
- <Indien van toepassing. Dit dient dan in de PIF vermeld staan>
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om, in het geval ik tijdens de looptijd van het onderzoek zou komen te overlijden, mijn officiële doodsoorzaakgegevens op te vragen bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, echter alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de volksgezondheid en indien het onderzoek uitgevoerd wordt door een universiteit, academisch ziekenhuis, planbureau of andere instelling zoals benoemd in art. 41, CBS-wet.
- <Indien van toepassing>
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam deelnemer:

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze deelnemer volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de deelnemer zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

<indien van toepassing>

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

De deelnemer krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een kopie van het getekende toestemmingsformulier.

Bijlage **[X]**: Toestemmingsformulier ouders of voogd

Dit toestemmingsformulier (model B) is voor ouders, verzorgers of voogd van kinderen t/m 15 jaar.

[Korte (leken)titel van het onderzoek zoals vermeld op pagina 1 van de informatiebrief]

Ik ben gevraagd om toestemming te geven voor deelname van de volgende persoon/mijn kind aan dit medisch-wetenschappelijke onderzoek:

Naam deelnemer (kind):

<Verplicht>

- Ik heb de informatiebrief voor de deelnemer/ouders verzorgers gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik wil dat mijn kind meedoet.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen dat mijn kind toch niet meedoet. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- **<Indien van toepassing>** Ik geef toestemming voor het opvragen van informatie bij de **[huisarts/specialist(en)/...]** die mijn kind behandelt over **[...]**.
- Ik geef toestemming voor gebruik van de gegevens van mijn kind voor de beantwoording van de onderzoeksvraag in dit onderzoek. Ik weet dat voor controle van het onderzoek sommige mensen toegang tot alle gegevens van mijn kind kunnen krijgen. Die mensen staan vermeld in deze informatiebrief. Ik geef toestemming voor die inzage door deze personen.
- **<Indien van toepassing>** Ik weet dat gecodeerde gegevens van mijn kind naar landen buiten de EU worden gestuurd waar privacyregels van de EU niet gelden. Ik weet dat er voor de gegevens van mijn kind een gelijkwaardig beschermingsniveau is afgesproken.
- **<Indien van toepassing>**
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om de persoonsgegevens van mijn kind langer te bewaren en te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van **[zijn/haar aandoening en/of de onderzochte behandelwijze]**.
-
- **<Indien van toepassing>**
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om, in het geval mijn kind tijdens de looptijd van het onderzoek zou komen te overlijden, zijn/haar officiële doodsoorzaakgegevens op te vragen bij het Centraal Bureau voor de Statistiek, echter alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de volksgezondheid en indien het onderzoek uitgevoerd wordt door een universiteit, academisch ziekenhuis, planbureau of andere instelling zoals benoemd in art. 41, CBS-wet.
- **<Indien van toepassing>**
 - Ik geef ☐ **wel**
 - ☐ **geen** toestemming om mijn kind na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek.
- Ik ga ermee akkoord dat mijn kind meedoet aan dit onderzoek.

Naam ouder/voogd**:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Naam ouder/voogd**:

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Ik verklaar hierbij dat ik bovengenoemde persoon/personen volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de ouder of voogd zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

<Indien van toepassing>

Aanvullende informatie is gegeven door:

Naam:

Functie:

Handtekening

Datum: __ / __ / __

* Doorhalen wat niet van toepassing is.

** Als het kind jonger dan 16 jaar is, ondertekenen de ouders die het gezag uitoefenen of de voogd dit formulier. Kinderen van 12 t/m 15 jaar die zelfstandig beslissingen kunnen nemen (wilsbekwaam zijn), moeten daarnaast zelf een formulier ondertekenen <volgens model A>.

De ouder/voogd krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een kopie van het getekende toestemmingsformulier.

Bijlage 3: Template deelnemersinformatie- en toestemmingsformulier niet-WMO-plichtig dossieronderzoek

Informatie- en toestemmingsformulier voor het gebruik van uw zorggegevens voor wetenschappelijk onderzoek

Naam onderzoek

Geachte heer/mevrouw,

U bent bij ons onder behandeling (geweest) vanwege

In ons ziekenhuis zijn we niet enkel betrokken bij de behandeling van patiënten, maar proberen we ook de toekomstige zorg te verbeteren door het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek.

Middels deze brief vragen wij u vriendelijk of wij in het kader van een wetenschappelijk onderzoek naar ... gebruik mogen maken van uw medische gegevens. Als u dat goed vindt is uw schriftelijke toestemming nodig. Voordat u dit beslist krijgt u hieronder uitleg over het onderzoek.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door(de onderzoeker)¹

OF:

Dit onderzoek is opgezet door en ons ziekenhuis doet aan dit onderzoek mee.²

Het doel van het onderzoek is (2 à 3 zinnen)

Het wel of niet toestemming geven voor het gebruik van uw medische gegevens heeft op geen enkele manier consequenties voor uw (eventuele) behandeling. Geeft u toestemming en bedenkt u zich achteraf, dan kunt u deze toestemming altijd nog intrekken. U hoeft daarbij geen reden op te geven. Maar als de onderzoekers op dat moment al gegevens van u verzameld hebben, dan mogen zij die gegevens nog wel gebruiken.

Voor dit onderzoek zullen de volgende gegevens worden verzameld.

-
-
-

- (eventueel beeldmateriaal?)

Voor bovenstaande gegevens zouden wij graag uw toestemming hebben om deze ook op te vragen bij andere ziekenhuizen/zorginstellingen waar u onder behandeling bent (geweest).

Elke onderzoeksdeelnemer die toestemming geeft krijgt een code die op de gegevens komt te staan. Dit heet gecodeerd. Uw naam wordt dan niet meer gebruikt. Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoeker/het onderzoeksteam³ in ons ziekenhuis weet welke code u heeft.

¹ Deze zin toevoegen als brief verstuurd wordt uit naam behandelaar

² Deze zin toevoegen als het om een extern geïnitieerd onderzoek gaat

³ Zo specifiek mogelijk benoemen

De gegevens gaan gecodeerd naar....⁴ . De onderzoeksgegevens zijn bij publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift niet naar u te herleiden.
De verzamelde onderzoeksgegevens zullen [...] jaar worden bewaard in het ziekenhuis.
En [...] jaar bij de opdrachtgever.

Uw gegevens kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk op het gebied van [mijn aandoening en/of de onderzochte behandelwijze]. Daarvoor zullen uw gegevens [...] jaar worden bewaard. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u hier wel of niet mee instemt. Als u hier niet mee instemt, kunt u gewoon deelnemen aan het huidige onderzoek.

Als u nog vragen heeft kunt u contact opnemen met

Met vriendelijke groet,
....., ... arts, namens vakgroep/maatschap.....⁵
Mede namens, onderzoeker

Contactgegevens voor [naam deelnemend centrum]

[Onderzoeker]: [voor hoofdonderzoeker van centrum: naam, contactgegevens en bereikbaarheid]

< Indien van toepassing>

[Onderzoeksverpleegkundige/onderzoeksarts/verpleegkundig specialist]:

Klachten: [dienst of persoon met contactgegevens en bereikbaarheid]

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de instelling: ...

<Indien van toepassing>

Functionaris voor de Gegevensbescherming van de verrichter:

Voor meer informatie over uw rechten: [Contactgegevens [inclusief website] van de verantwoordelijke(n) voor de verwerking van persoonsgegevens]:

⁴ Zo specifiek mogelijk benoemen

⁵ Als de brief via post verstuurd wordt, moet hier de naam van behandelaar(s) staan (evt. namens hele vakgroep of maatschap). Alleen de behandelaar mag de onderzoeksdeelnemer benaderen. Als de brief fysiek wordt uitgereikt door behandelaar kan hieronder ook naam van onderzoeker staan

Toestemmingsformulier

Ik heb bovenstaande informatie gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik toestemming geef.

Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens op de manier die hierboven staat beschreven.

S.v.p. hieronder aanvinken waarvoor u nog meer toestemming geeft⁶

☐ ik geef toestemming om mijn gegevens die nodig zijn voor dit onderzoek op te vragen bij andere ziekenhuizen/zorginstellingen waar ik onder behandeling ben (geweest).

☐ Ik geef toestemming om mijn gegevens nog xx jaar na dit onderzoek te bewaren om te gebruiken voor toekomstig onderzoek op het gebied van [mijn aandoening en/of de onderzochte behandelwijze].

Naam onderzoeksdeelnemer:

Handtekening:

Datum : __/ __/ _

⁶ Deze zin en de overige aanvinkhokjes kunnen weg indien niet van toepassing

Bijlage 4: Template datamanagementplan

Datamanagementplan (DMP)

Titel studie	
Verkorte titel/acroniem studie	
NL nummer	
Hoofdonderzoeker	
Coördinerend onderzoeker	
Contactpersoon voor DMP (indien anders dan hoofdonderzoeker)	
Versie DMP	
Datum DMP	
Deelnemende centra	☐ Monocenter ☐ Multicenter, aantal centra:
Hoofdcentrum	
Deelnemend centrum waar dit DMP op van toepassing is (bij multicenter studie)	
Aantal deelnemers in deelnemend centrum	
Totaal aantal deelnemers in studie	

Dataverzameling		
1. Beschrijf in de tabel hieronder welke data je verzamelt, wat de bron van deze data is en hoe deze brongegevens geregistreerd zijn.		
Welke data verzamel je? ¹ Bv. labuitslagen, genetische data, in- exclusie gegevens, kwaliteit van leven, etc.	Wat is de bron van de data? Bv. EPD, vragenlijsten, lab systeem, meetapparatuur, EDC, imaging, geluidsopnamen etc.	Uit welk systeem komt/ wat is het format van de brondata? Bv. Castor EDC, ResearchManager, Excel, papier, SPSS, export uit labsysteem etc.
2. Staan er direct tot de persoon herleidbare gegevens in het datamanagementsysteem (bijv. geboortedatum, adresgegevens of patiëntnummer)?		☐ ja ☐ nee
¹ Beschrijf minimaal de primaire en secundaire uitkomstmaten, maar bij voorkeur alle data die verzameld worden zoals in het onderzoeksprotocol vermeld.		

Dataopslag, beveiliging en toegang tijdens onderzoek	
Papieren onderzoeksdata	
3. Waar worden papieren onderzoeksdata opgeslagen?	☐ nvt <i>ga naar vraag 6</i>
4. Voldoet deze opslagplek aan GCP vereisten? (kast kan op slot; alleen toegankelijk voor bevoegde personen)	☐ ja ☐ nee
5. Welke mensen (tenminste 2) hebben toegang tot deze opslagplek?	1. 2.
6. Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan het onderzoeksteam toegang heeft tot de papieren onderzoeksdata?	
Digitale onderzoeksdata	
7. Welk datamanagementsysteem wordt gebruikt om de data in te voeren/te verzamelen?	☐ ResearchManager <i>ga naar vraag 8</i> ☐ Castor EDC <i>ga naar vraag 8</i> ☐ MACRO <i>ga naar vraag 8</i> ☐ OpenClinica <i>ga naar vraag 8</i> ☐ REDCap <i>ga naar vraag 8</i> ☐ Anders: <i>ga naar vraag 7</i>
8. Is dit een gevalideerd systeem? (o.a. audit trail, versiebeheer, beveiligde toegang, back-up)	☐ ja <i>ga naar vraag 8</i> ☐ nee Indien nee: Beschrijf hoe geborgd wordt dat toch aan de GCP vereisten wordt voldaan: <i>ga naar vraag 8</i>
9. Worden er (ook) digitale onderzoeksdata op een netwerkschijf van het ziekenhuis opgeslagen?	☐ ja Indien ja: Welke directory? <i>ga naar vraag 9</i> ☐ nee Indien nee: Waar worden de digitale onderzoeksdata opgeslagen en op welke manier voldoet deze opslagplek aan de GCP vereisten? <i>ga naar vraag 12</i>
10. Is deze directory beschermd met een password?	☐ ja ☐ nee Indien nee: Hoe wordt ervoor gezorgd dat niemand anders dan het onderzoeksteam toegang heeft tot de directory? ☐ Alleen het onderzoeksteam heeft bevoegdheden tot toegang ☐ Studiemap is beveiligd met een wachtwoord ☐ Studiedocumenten zijn beveiligd met een wachtwoord ☐ Anders, namelijk:
11. Welke mensen (tenminste 2) hebben toegang tot de directory?	1. 2.

12. Hoe vaak en door wie worden back-ups gemaakt van deze directory? En waar worden deze back-ups opgeslagen?	
13. Op welke manier en door wie vindt er versiebeheer van de documenten/bestanden met onderzoeksdata plaats?	
14. Hoe worden data geanonimiseerd en/of gecodeerd? En door wie?	☐ Geanonimiseerd <i>ga naar vraag 15</i> ☐ Gecodeerd <i>ga naar vraag 14</i> Hoe en door wie:
15. Wat is de locatie van de sleutel van de gecodeerde gegevens, hoe is deze beveiligd en wie heeft er toegang toe?	

Dataverwerking	
16. Door wie, wanneer en hoe vindt datavalidatie (controle op volledigheid en juistheid van data) plaats?	
17. Data locking (afsluiten zodat deze niet meer aangepast kan worden)	Methode van locken data en wanneer: Methode van locken codelijst en wanneer:
18. Welke software wordt gebruikt voor de analyse en verwerking van de data? (meerdere antwoordopties mogelijk)	☐ SPSS ☐ SAS ☐ Matlab ☐ STATA ☐ R ☐ Atlas.ti ☐ Nvivo ☐ Anders:

Dataopslag na onderzoek (archivering)	
(hoe en waar, bv. in netwerk directory, gesealde DVD in een afgesloten kast)	
19. Hoe en waar worden de papieren onderzoeksdata gearcheveerd?	☐ nvt
20. Hoe en waar worden de digitale onderzoeksdata gearcheveerd?	☐ nvt
21. Hoe en waar wordt de sleutel van de code gearcheveerd?	☐ nvt
22. Hoe en waar worden de analyse files gearcheveerd?	
23. Hoe lang is de bewaartermijn?	
24. Op welke manier wordt ervoor gezorgd dat de data reproduceerbaar blijft (opslag metadata/replication package)?	

Data delen	
25. Worden data gedeeld met derden?	☐ ja <i>ga naar vraag 24</i> ☐ nee
26. Welke data worden gedeeld?	
27. Met wie worden de data gedeeld?	
28. Is dit in het Informed Consent vermeld?	
29. Wordt er een onderzoekscontract afgesloten?	

Bijlage 5: Template STZ monitorplan

Het STZ-monitorplan volgt de richtlijn van de NFU, beschreven in het document “Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek, update september 2023”. De mate van monitoring hangt hierbij af van de **risicoclassificatie** van de studie. Ieder ziekenhuis kan de percentages aanpassen naar eigen behoefte.

In het geval van een **multicenter onderzoek** wordt het monitorplan ingevuld voor alle deelnemende centra. De deelnemende centra moeten op de hoogte worden gebracht van de gemaakte monitoring afspraken.

Algemene informatie studie	
Versiedatum	
Studienaam	
Studienummer (lokaal)	
CTIS nummer (indien van toepassing)	

Betrokken bij studie	
Verrichter	☐ [naam eigen ziekenhuis] ☐ anders: vul in: naam organisatie/instituut
Hoofdonderzoeker	
Contactpersoon/Projectcoördinator	
Mono- of multicenteronderzoek	☐ Monocenter ☐ Multicenter, nl: ... centra in NL ... centra in buitenland
Indien multicenteronderzoek, vermeld alle deelnemende centra	
Gegevens lokale hoofdonderzoeker(s) (naam, functie, e-mailadres)	
Monitor is betrokken vanuit	☐ [naam eigen afdeling] ☐ Anders, namelijk:
Contactgegevens monitor	
Monitor is onafhankelijk van de onderzoeksgroep	☐ Nee ☐ Ja
Monitor kwalificaties	☐ GCP ☐ BROK EN aanvullend: ☐ Monitor training Naam training:

Studie specifieke informatie	
Risicoclassificatie (zie tabel 1)	☐ Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek ☐ Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en Voedingsmiddelenonderzoek ☐ Matig risico ☐ Hoog risico
Welk beleid/SOPs zijn van toepassing in deze studie?	☐ STZ SOPs ☐ Anders, namelijk

Startdatum studie	
Einddatum studie	
Totale studieduur	
Verwachte aantal gescreende onderzoeksdeelnemers	
Verwachte aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers	

Monitorfrequentie[^]

- ☐ begin en einde van de studie (na inclusie 1^e patiënt en bij database lock)
- ☐ 1 on-site visite gedurende het onderzoek
- ☐ 1 on-site visite per jaar per centrum
- ☐ 1 of meer on-site visite in het coördinerend centrum gedurende het onderzoek + 1 keer centralized monitoring per deelnemend centrum gedurende het onderzoek
- ☐ 2-3 visites/jaar, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties
- ☐ 3 of meer visites/jaar per centrum, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties

[^]de frequentie kan tijdens de looptijd studie aangepast worden indien gewenst

Mate van monitoring (ook in het geval van centralized monitoring)

Onderdeel	Toelichting	
Patiëntenstroom	Inclusiesnelheid en uitvalpercentage	
Trial Master File / Investigator Site File	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier	
Onderdeel	Percentage*	Aantal onderzoeksdeelnemers
Informed consent (1-100%)	%	
In- en exclusiecriteria (1-100%)	Per centrum: eerste , Daarna ad random %	
Source Data Verification (1-100%)**	%	
Primair eindpunt: Overige variabelen:	= =	
SAEs en SUSARs (1-100%)	%	
Opgenomen in monitorvisite***		
Studiemedicatie of onderzoeksproduct	☐ ja ☐ nee ☐ n.v.t.	
Studieprocedures, apparatuur en faciliteiten	☐ ja ☐ nee ☐ n.v.t.	
Lab en apotheek	☐ ja ☐ nee ☐ n.v.t.	
Studie specifieke aanvullingen: <i>bv. procedures met ondersteunende afdelingen</i>	☐ ja ☐ nee ☐ n.v.t. Toelichting:	

- * De percentages zijn per ziekenhuis vrij in te vullen. Zie in tabel 2 wat de minimale eisen volgens de NFU-richtlijn zijn.
- ** Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek.
- *** Zie tabel 2 voor meer informatie.

Na goedkeuring moet dit monitorplan worden bewaard in de Trial Master File. Het monitorplan is een dynamisch document. Bij aanpassingen (bijvoorbeeld op basis van bevindingen, toegevoegde centra, of ophoging van het aantal deelnemers) moet een bijgewerkte versie van het monitorplan opnieuw gearriveerd worden in de Trial Master File en bij multicenteronderzoek gedeeld worden met alle deelnemende centra.

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

Frequentie en schade	
Wat zijn bekende toegevoegde risico's van de interventie / het geneesmiddel / voedingsmiddel / medisch hulpmiddel?	
Hoe groot is de kans op extra schade voor de onderzoeksdeelnemer door de onderzoekshandeling(en) of het geneesmiddel?	☐ Niet aanwezig ☐ Klein ☐ Matig ☐ Groot
Waaruit bestaat die eventuele schade?	

Risico onderzoeksproduct of interventie / handeling	
Hoeveel kennis en ervaring met de interventie / het geneesmiddel / voedingsmiddel / medisch hulpmiddel is er (onderzoeker of algemeen)?	☐ Geen kennis / ervaring ☐ Geringe kennis / ervaring ☐ Redelijke kennis / ervaring ☐ Veel kennis / ervaring
Wat is de kans op het optreden van nog onbekende risico's?	☐ Niet aanwezig ☐ Klein ☐ Matig ☐ Groot
Wat is de ernst van de mogelijke nadelige effecten / mate van schade?	☐ Lichte schade ☐ Matige schade ☐ Ernstige schade
	Toelichting:
Is er mogelijkheid om de ongewenste effecten te beheersen?	☐ Geen mogelijkheid ☐ Geringe mogelijkheid ☐ Redelijke mogelijkheid ☐ Grote mogelijkheid
Wat is de lichamelijke belasting door de onderzoekshandeling / het geneesmiddel?	☐ Geen ☐ Ongemak ☐ Pijn ☐ Overige, nl.
Wat is de psychische belasting door de onderzoekshandeling / het geneesmiddel?	☐ Geen ☐ Stress ☐ Angst ☐ Overige, nl.

Kenmerken onderzoekspopulatie

Kwetsbaarheid:	☐ Minderjarigen ☐ Meerderjarige wilsonbekwamen ☐ Kwetsbare ouderen ☐ Zwangeren ☐ Ernstig zieken ☐ Patiënt in een acute situatie ☐ Geen kwetsbare groep ☐ Overig, nl.
----------------	---

Maatschappelijke risico's	
Wat zijn de maatschappelijke risico's voor de onderzoeksdeelnemers?	☐ Schending van privacy ☐ Stigmatisering ☐ Uitsluiting van verzekering ☐ Geen maatschappelijk risico ☐ Overig, nl.
Wat zijn de maatschappelijke risico's voor het onderzoek?	☐ Geen risico, er is algemeen maatschappelijk draagvlak ☐ Matig risico, er is beperkt maatschappelijk draagvlak ☐ Vergroot risico, er is nauwelijks tot geen maatschappelijk draagvlak

Risico's samenhangend met onderzoeksopzet en -uitvoering	
Hoe complex is het onderzoeksprotocol (haalbaarheid van de uitvoering van het onderzoek, mono- of multicenter, aantal te includeren onderzoeksdeelnemers)?	☐ Niet complex ☐ Enigszins complex ☐ Complex
Hoe complex is het therapeutisch gebied?	☐ Niet complex ☐ Enigszins complex ☐ Complex

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

Conclusie risicoclassificatie	
Maak aan de hand van uw antwoorden op voorgaande vragen middels bovenstaande tabel een keuze uit de opties:	☐ Verwaarloosbaar risico ☐ Matig risico ☐ Hoog risico
Geef een toelichting op de gemaakte keuze	Toelichting:

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

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

* geïncludeerde onderzoeksdeelnemers = Informed Consent getekend.

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

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

* geïncludeerde onderzoeksdeelnemers = Informed Consent getekend.

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

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

⁹ Het streven is om tijdens de on-site visite zoveel mogelijk te controleren en daarmee rekening te houden door middel van de planning van de on-site visite.

Dit betekent ook dat het niet altijd haalbaar is om alle gewenste data te controleren, bijvoorbeeld omdat nog niet alle onderzoeksdeelnemers het primair eindpunt hebben behaald of er nog geen SAEs zijn opgetreden. Houdt hier rekening mee bij het opstellen van het onderzoek-specifieke monitorplan.

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

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

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

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

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

Bron NFU Richtlijn voor het risico-gestuurd monitoren van WMO-plichtig onderzoek:
[Richtlijn-kwaliteitsborging-mensgebonden-onderzoek-2023.pdf](#)

Bijlage 6: Template STZ initiatievisiterapport

A. Algemene informatie	
Studienaam	
Verrichter + hoofdonderzoeker	
Naam site	
Studienummer site	
Afdeling	
Lokale hoofdonderzoeker	
Contactperso(n)en site	
Datum initiatievisite	
Naam monitor	
Naam aanwezigen studieteam	
Volgens welk beleid/SOPs wordt deze studie gemonitord	☐ STZ SOPs ☐ Anders, namelijk:.....

B. Taken, verantwoordelijkheden en training van lokale hoofdonderzoeker en researchteam			
	Ja	Nee	N.v.t.
1. Is de delegation log ingevuld, kloppen de rollen en is het ondertekend? * <i>Bespreek dat het log tijdens de studie up-to-date gehouden wordt, bv stopdatum invullen wanneer iemand geen taken meer heeft of toevoegen nieuwe leden aan het researchteam.</i>	☐	☐	☐
2. Is iedereen ICH-GCP geschoold? ** <i>Iedere hoofdonderzoeker van een WMO-plichtig onderzoek heeft een registratie in het landelijke GCP- of BROK-register. Overig researchpersoneel heeft een erkende GCP-training gevolgd.</i>	☐	☐	☐
3. Is bewijs van ICH-GCP scholing beschikbaar?	☐	☐	☐
4. Is een up-to-date CV met de kwalificaties van de lokale hoofdonderzoeker aanwezig? **	☐	☐	☐
5. Zijn up-to-date CVs met de kwalificaties van het gehele researchteam aanwezig? **	☐	☐	☐
6. Is iedereen getraind op het protocol en studie-specifieke handelingen?	☐	☐	☐
7. Is er een trainingslog en/of trainingscertificaten beschikbaar? ** <i>Studie-specifiek trainingsmateriaal moet ook worden vastgelegd en gearhiveerd.</i>	☐	☐	☐
8. Voldoet het gehele researchteam aan de scholingseisen van het onderzoek?	☐	☐	☐
* STZ SOP O1 Verantwoordelijkheden researchteam			
** STZ SOP O2 Scholing researchteam			
Bevindingen (sectie B):			

C. Inclusie onderzoeksdeelnemers en informed consent			
1. Te behalen aantal inclusies			
2. Planning inclusieperiode			
3. Datum eerste onderzoeksdeelnemer verwacht			
	Ja	Nee	N.v.t.

4. Is het aantal te includeren onderzoeksdeelnemers realistisch/haalbaar?	☐	☐	☐
5. Zijn er nog wijzigingen in het verwachte aantal te includeren onderzoeksdeelnemers?*	☐	☐	☐
6. Hoe verloopt het informed consent proces?	<i>Vermeld hier wie het gesprek met de mogelijke deelnemer gaan voeren en wie de toestemming voor deelname van de onderzoeksdeelnemer vragen. Bespreek de in het protocol vastgelegde bedenktijd.</i>		
7. Wie ondertekenen de informed consent formulieren?			
8. Hoe wordt de informed consent procedure in de brondocumentatie (EPD) vastgelegd? (zie STZ SOP U2 Informed consent procedure)			
9. Hoe wordt deelname onderzoeksdeelnemers duidelijk genoteerd in het patiëntendossier?			
10. Worden de getekende toestemmingsformulieren apart van onderzoeksdata opgeslagen?			
11. Is er een screening- en inclusielijst van onderzoeksdeelnemers ((pre-) screeningslijst) aanwezig? Wie is verantwoordelijk voor het bijhouden van deze lijst?			
12. Is er een codelijst van onderzoeksdeelnemer identificatie (identificatie- en randomisatielijst) aanwezig? Wie is verantwoordelijk voor het bijhouden van deze lijst?			
13. Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk?			
14. Wie besluit tot inclusie?			
* belangrijk dit te melden bij de METC			
Bevindingen (sectie C):			

D. Aanwezigheid documenten TMF/ISF				
<i>Alle documenten die een natte handtekening bevatten moeten hard copy bewaard blijven. Alle overige documenten mogen digitaal worden bewaard. Let ook digitaal op het voeren van een archief, verwijder geen oude versies (audit trail).</i> <i>De correspondentie (bv. e-mails) rondom de studie en communicatie met METC/toetsende commissie moet ook bewaard worden.</i> <i>De getekende toestemmingsformulieren en de identificatielog dienen apart van de gecodeerde data bewaard te worden.</i>				
De volgende documentatie is beschikbaar in TMF/ISF:				
	Ja	Nee	N.v.t.	Datum/versie
1. Inhoudsopgave met verwijzing naar digitale TMF/ISF*	☐	☐		
2. Verklaring geen bezwaar bevoegde instantie	☐	☐	☐	
3. Goedkeuringsbrief METC/toetsende commissie	☐	☐		
Goedgekeurd protocol	☐	☐		
Protocol volledig ondertekend	☐	☐		
Goedgekeurde deelnemersinformatie	☐	☐		
4. Amendementen na initiële goedkeuring	☐	☐		

Indien ja:				
Meest recente goedgekeurde versie protocol	☐	☐		
Protocol volledig ondertekend	☐	☐		
Meest recente goedgekeurde versie deelnemersinformatie	☐	☐		
5. Goedkeuring RvB hoofdcentrum	☐	☐		
6. Goedkeuring RvB deelnemende centra	☐	☐	☐	
7. WMO-deelnemersverzekering, geldig	☐	☐		
8. Aansprakelijkheidsverzekering, geldig	☐	☐		
9. Monitorplan	☐	☐		
10. Monitor visite log, ingevuld	☐	☐		
11. Contract, ondertekend	☐	☐		
12. Registratie trialregister	☐	☐	☐	
13. Investigator's Brochure/SPC/IMPD/IMDD	☐	☐	☐	
14. Note to file / protocoldeviatieformulier	☐	☐	☐	
* STZ SOP VL4 Studiedossiers (TMF/ISF)				
Bevindingen (sectie D):				

E. Faciliteiten			
	Ja	Nee	N.v.t.
1. Geeft de werkdruk van de onderzoeker en de medewerkers voldoende ruimte om het onderzoek uit te voeren?	☐	☐	☐
2. Check faciliteiten voor de deelnemers:	☐	☐	☐
3. Check faciliteiten lab:	☐	☐	☐
4. Check faciliteiten apotheek:	☐	☐	☐
5. Check faciliteiten andere afdelingen: <i>Zijn er externe partijen die diensten uitvoeren voor deze studie, bijvoorbeeld analyses? Als ja, dan dient dit vermeld te staan in het protocol en er dient een contract te zijn afgesloten.</i>			
6. Check faciliteiten opslag documentatie:	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie E):			

F. Brondocumenten / EPD			
	Ja	Nee	N.v.t.
1. Is vastgelegd welke brondocumenten worden vastgelegd en welke gegevens deze bevatten? (bijv. in datamanagement plan of studiemanagementsysteem)	☐	☐	☐
2. Is er een deelnemerslijst beschikbaar in het EPD?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie F):			

G. (Invullen) CRFs:		
	Ja	Nee
Is het eCRF reeds getest?	☐	☐

Is het eCRF klaar voor gebruik en geaccordeerd door de hoofdonderzoeker?	☐	☐
Is bewijs van accordatie van het eCRF door de hoofdonderzoeker aanwezig in TMF?	☐	☐
Heeft iedereen de inloggegevens van het eCRF ontvangen?	☐	☐
Bevindingen (sectie G):		

H. Onderzoeksproduct en randomisatie			
	Ja	Nee	N.v.t.
1. Is er een onderzoeksproduct aanwezig binnen de studie?	☐	☐ *	
2. Is het onderzoeksproduct besteld / ontvangen?	☐	☐	
3. Hoe verloopt de procedure omtrent het onderzoeksproduct? <i>Denk aan ontvangst, opslag, uitgifte, teruggekomen medicatie of devices, retouren (naar apotheek) en vernietiging.</i>			
4. Is er sprake van randomisatie?	☐	☐	
Indien ja: hoe verloopt de procedure omtrent randomisatie?			
5. Is er sprake van blinding?	☐	☐	
6. Indien ja: wie is/zijn geblindeerd, wie niet?			
7. Is de deblinding/noodprocedure geregeld?			
8. Hoe en door wie wordt de accountability log bijgehouden?			
* indien niet van toepassing, mag rest van de tabel leeg gelaten worden.			
Bevindingen (sectie H):			

I. Overige onderwerpen te bespreken	
	Besproken? En evt. afspraken:
1. Protocol amendementen – hoe handelen	☐
2. Monitoring – verwachtingen en frequentie	☐
3. Mogelijke audits en inspectie	☐
4. AE/SAE/SUSAR rapportage <i>Hoe worden (S)AE's geregistreerd en naar wie dienen de SAE's gestuurd te worden voor beoordeling? De beoordeling van een SAE dient altijd door een arts gedaan te worden. Uit de delegation log moet duidelijk zijn wie deze taak uitvoert. Dat de beoordeling door een bevoegde arts is gedaan, moet terug te vinden zijn in de brongegevens (bijv. EPD notitie of een ingevuld en door de arts ondertekend SAE formulier.</i>	☐
5. Verplichtingen richting METC: - Melden inclusie eerste onderzoeksdeelnemer; - Voortgangsrapportage; - Veiligheidsrapportage; - (Voortijdig) beëindigen studie	☐
6. Vertrouwelijkheid onderzoeksgegevens en privacy deelnemers	☐
Bevindingen (sectie I):	

Samenvatting en Follow-up

Geef aan welke acties uitstaan en of ze zijn opgevolgd:			
Gezien op (datum)	Acties / oplossingen	Persoon verantwoordelijk voor opvolging	Datum opgelost
Bevindingen (sectie Samenvatting):			

Handtekeningen		
Tekenen bij akkoord rapport	Lokale hoofdonderzoeker (verrichter)	Monitor
Naam		
Datum		
Handtekening		

Bijlage 7: Template inhoudsopgave TMF en ISF

Inhoudsopgave studie (...naam...)		 = Hier hoort het document		Geef hieronder aan waar het document zich bevindt			
		ISF	TMF	Papier	Digitaal	Studie-management systeem	n.v.t.
Bij deze studie gaat het om een ISF/TMF (...kiezen...)							
Naam locatie/netwerkschijf (digitale) ISF/TMF:							
A.	Correspondentie						
A1	Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie*						
A2	Machtiging van de verrichter						
A4	Centrale Goedkeuring						
A5	Lokale goedkeuring						
A6	Overig						
B.	Formulieren						
B1a	ABR-formulier						
B1b	Formulier Status voortgang						
B2	Lokaal addendum						
B4	Gentherapie / GGO-formulier						
B6	CCMO- formulier melding beëindiging studie						
B8	Overig						
C.	Protocol						
C1	Onderzoeksprotocol, getekend						
C2	Protocolamendementen						
D.	Productinformatie						
D1	Investigator's Brochure(IB)						
D2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)						
D3	Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD)						
D4	Voorbeeldetiketten						
D5	Verklaringen en vergunningen						
D6	Aanvullende Productgegevens						
D8	Accountability						
D9	Overig						

Schuingedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO

		ISF	TMF	Papier	Digitaal	Studie- management systeem	n.v.t.
E.	Informatie onderzoeksdeelnemers						
E1/E2	<i>Informatiebrief en toestemmingsformulier onderzoeksdeelnemers</i>						
E3	<i>Wervingsmateriaal onderzoeksdeelnemers</i>						
E4	<i>Overig voorlichtingsmateriaal</i>						
E5	<i>Nieuwsbrieven/brieven resultaten</i>						
E6	<i>Screening en inclusie onderzoeksdeelnemers</i>						
E7	<i>Identificatie onderzoeksdeelnemers</i>						
F.	Vragenlijsten e.d.						
F1	<i>Vragenlijsten</i>						
F2	<i>Deelnemersdagboeken</i>						
F3	<i>Deelnemerskaarten</i>						
F4	<i>Overig</i>						
G.	Verzekeringen						
G1	<i>WMO-deelnemersverzekeringen</i>						
G2	<i>Aansprakelijkheidsverzekeringen</i>						
H.	CV's en certificaten						
H1	<i>CV onafhankelijke deskundige</i>						
H2	<i>CV coördinerend onderzoeker</i>						
H3	<i>CV en GCP certificaten researchteam</i>						
H5	<i>Training log researchteam</i>						
H6	<i>Delegation log</i>						
H7	<i>Overig (lokale lab certificaat, lokale lab apotheek)</i>						
I.	Deelnemende centra						
I1	<i>Lijst deelnemende centra en onderzoekers</i>						
I2	<i>Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) of Onderzoeksverklaringen</i>						
I3	<i>CV hoofdonderzoekers</i>						
I4	<i>Overige centruminformatie</i>						
J.	Financiële vergoedingen						
J1	<i>Vergoedingen onderzoeksdeelnemers</i>						
J2	<i>Vergoedingen onderzoekers en centra</i>						
J3	<i>Overig</i>						

Schuingedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO

		ISF	TMF	Papier	Digitaal	Studie- management systeem	n.v.t.
K.	Overige documenten						
K1	<i>Beoordelingen andere instanties</i>						
K2	Overzichtslijst bevoegde instanties buitenland						
K3	<i>Onderzoekscontracten</i>						
K4	<i>Wetenschappelijke publicaties</i>						
K5	<i>Data Safety Monitoring Board (DSMB)</i>						
K6	<i>Overige informatie</i>						
K7	Datamanagement						
L.	Veiligheidsinformatie						
L1	SUSARs						
L2	Overzichtslijsten SUSARs						
L3	Jaarlijkse veiligheidsrapportage						
L4	SAE						
L5	<i>Overzichtslijsten SAE</i>						
L6	<i>Overige veiligheidsinformatie</i>						
L7	AE						
L8	Risicoclassificatie						
M.	Voortgang en resultaten						
M1	<i>Voortgangsrapportages</i>						
M2	<i>Resultaten en publicaties</i>						
N.	Monitoring, audit en inspectie						
N1	Monitorplan						
N2	Initiatievisite e.d.						
N3	Monitorvisitelog						
N4	Monitorvisiterapporten						
N5	Close-outvisiterapport						
N6	Notes to file						
N7	Protocol deviaties						
N8	Correspondentie						
N9	Overige Monitoring, audit en inspectie						

Schuingedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO

A.	Correspondentie
A1	Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie
A2	Machtiging van de verrichter
A4	Centrale Goedkeuring
A5	Lokale goedkeuring
A6	Overig

B.	Formulieren
B1a	ABR-formulier
B1b	Formulier Status voortgang
B2	Lokaal addendum
B4	Gentherapie / GGO-formulier
B6	CCMO- formulier melding beëindiging studie
B8	Overig

C.	Protocol
C1	Onderzoeksprotocol
C2	Protocolamendementen

D.	Productinformatie
D1	Investigator's Brochure (IB)
D2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
D3	Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD)
D4	Voorbeeldetiketten
D5	Verklaringen en vergunningen
D6	Aanvullende productgegevens
D8	Accountability
D9	Overig

E.	Informatie onderzoeksdeelnemers
E1/E2	Informatiebrief en toestemmingsformulier onderzoeksdeelnemers
E3	Wervingsmateriaal onderzoeksdeelnemers
E4	Overig voorlichtingsmateriaal
E5	Nieuwsbrieven/brieven resultaten
E6	Screening en inclusie onderzoeksdeelnemers
E7	Identificatie onderzoeksdeelnemers

F.	Vragenlijsten e.d.
F1	Vragenlijsten
F2	Deelnemersdagboeken
F3	Deelnemerskaarten
F4	Overig

G.	Verzekeringen
G1	WMO-deelnemersverzekeringen
G2	Aansprakelijkheidsverzekeringen

H.	CV's en certificaten
H1	CV onafhankelijke deskundige
H2	CV coördinerend onderzoeker
H3	CV en GCP certificaten studie personeel
H5	Training log studie personeel
H6	Delegation of authority
H7	Overig (locale lab certificaat, locale lab apotheek..)

I.	Deelnemende centra
I1	Lijst deelnemende centra en onderzoekers
I2	Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) of Onderzoeksverklaringen
I3	CV hoofdonderzoekers
I4	Overige centruminformatie

J.	Financiële vergoedingen
J1	Vergoedingen onderzoeksdeelnemers
J2	Vergoedingen onderzoekers en centra
J3	Overig

K.	Overige documenten
K1	Boordelingen andere instanties
K2	Overzichtslijst bevoegde instanties buitenland
K3	Onderzoekscontracten
K4	Wetenschappelijke publicaties
K5	Data Safety Monitoring Board (DSMB)
K6	Overige informatie
K7	Datamanagement

L.	Veiligheidsinformatie
L1	SUSARs
L2	Overzichtslijsten SUSARs
L3	Jaarlijkse veiligheidsrapportage
L4	SAE
L5	Overzichtslijsten SAE
L6	Overige veiligheidsinformatie
L7	AE
L8	Risicoclassificatie

M.	Voortgang en resultaten
M1	Voortgangsrapportages
M2	Resultaten en publicaties

N.	Monitoring, audit en inspectie
N1	Monitorplan
N2	Initiatievisite e.d.
N3	Monitorvisitelog
N4	Monitorvisiterapporten
N5	Close-outvisiterapport
N6	Notes to file
N7	Protocoldeviaties
N8	Correspondentie
N9	Monitoring, audit en inspectie overig

Bijlage 8: Template accountability lijst onderzoeksproduct (per studie)

Studienaam :
 Studienummer :
 Lokale hoofdonderzoeker :

Onderzoeksproduct :
 Dosis :
 Bewaarcondities :

Datum	Uitgifte							Retour			CRA/Monitor controle		
	Identificatiecode	Batch #	Kit #	Expiratie datum	Aantal uitgegeven	Aantal nog in voorraad	Initialen uitgever	Datum	Aantal retour	Initialen ontvanger	Datum	Initialen	Commentaar

Bijlage 9: Template (pre-)screeningslijst potentiële onderzoeksdeelnemers

Studienaam :

Naam lokale hoofdonderzoeker :

Screeningsnr./ identificatiecode	Patiënt- nummer	Naam	Geslacht [m/v]	Geboortedatum	Datum Informed Consent [dd/mm/jjjj] *	Geschikt voor inclusie [Ja/nee]	Notities

Datum en handtekening lokale hoofdonderzoeker:

van ...

Pagina ...

*Van toepassing als in studieverband gegevens voor screeningsdoeleinden moeten worden gegenereerd. Bij pre-screening enkel en alleen op basis van al voor de studie beschikbare (EPD) gegevens hoeft in deze fase geen IC worden verkregen. Dan maakt men alleen gebruik van de kolom 'Geschikt voor inclusie' en wordt het informed consent vermeld op de onderzoeksdeelnemers identificatie- en randomisatielijst (codelijst).

Bijlage 10: Template onderzoeksdeelnemers identificatie- en randomisatielijst (codelijst)

Studienaam :

Naam lokale hoofdonderzoeker:

Identificatie-code	Patiënt-nummer	Naam	Geslacht [m/v]	Geb. datum	Datum Informed Consent [dd/mm/jjjj]	Randomisatiedatum [dd/mm/jjjj] (indien van toepassing)	Behandelarm / Notities

Datum en handtekening lokale hoofdonderzoeker:
van ...

Pagina ...

Bijlage 11: Template AE formulier

Protocol:		(Hoofd)onderzoeker:		Onderzoekscentrum code:							
Identificatiecode:		Onderzoeksdeelnemer initialen:		Pagina:		van					
Adverse Event (AE) Formulier											
AE no.	Lab. (j/n)	Adverse Event*	Startdatum (dd/mm/jj) Starttijd (00:00-23:59)	Einddatum (dd/mm/jj) Eindtijd (00:00-23:59)	Actie studie medicatie 1= geen 2= gestopt 3= reductie 4= onderbroken	Overige Actie (aankruisen wat van toepassing is) 1= niets 2= medicatie nodig** 3= ziekenhuisopname/-verlening** 4= overige (specificeren)	Intensiteit 1= mild 2= matig 3= ernstig	Uitkomst 1= herstel 2= herstel, blijvend letsel 3= AE nog aanwezig 4= overlijden** 5= niet bekend	Relatie studie medicatie 1= zeker wel 2= waarschijnlijk 3= mogelijk 4= onwaarschijnl. 5= zeker niet	Label AE	
										Verwacht? (j/n)	Ernstig? *** (j/n)
1											
2											
3											
4											

* deze data moet identiek zijn aan data op SAE formulier

** indien medicatie is voorgeschreven invullen op het medicatie formulier

Einde studie. Datum en handtekening door onderzoeker:

Bijlage 12: Template ziekte en medicatie formulier

Protocol:		(Hoofd)onderzoeker:		Onderzoekscentrum code:			
Identificatiecode:				Pagina:		van	
<i>Ziekte en Medicatie Formulier</i>							
no.	Ziekte	Duur Ziekte Startdatum (dd/mm/jj) Einddatum (dd/mm/jj) Nog aanwezig	Medicatie (j/n)	Werkzame stof	Dosering	Duur Medicatiegebruik Startdatum (dd/mm/jj) Einddatum (dd/mm/jj) Nog aanwezig	Opmerkingen
1							
2							
3							
4							
5							

Noteer alle relevante aandoeningen vanaf de laatste 6 maanden en/of medicatiewijzigingen, anders dan de studiemedicatie, gedurende de studie. Ook bij medicatievoorschrift/-wijziging voor behandeling van een Adverse Event (AE). Een verergering van bestaande symptomen of het ontstaan van nieuwe symptomen noteren op het AE formulier.

Einde studie. Datum en handtekening door onderzoeker:

Bijlage 13: Template SAE formulier

Protocol:	(Hoofd)onderzoeker:	Onderzoekscentrum code:																								
Identificatiecode:		Pagina: van																								
Naam van de persoon die formulier heeft ingevuld:																										
Serious Adverse Event (SAE) Report Formulier																										
Patiënt geboortjaar: Lengte (cm): Gewicht (kg): Ras: _____ Geslacht: ☐ M ☐ V Zwanger: ☐ Nee ☐ Ja, Maand: _____																										
Was de AE Ernstig? ☐ Ja ☐ Nee Indien Ja, dan ☒ alles wat van toepassing is: ☐ Overlijden ☐ Levensbedreigend ☐ Ziekenhuisopname ☐ Verlenging van ziekenhuisopname ☐ Blijvende invaliditeit ☐ Erfelijke afwijking of geboortedefect ☐ Overige Was het een onverwachte (= onregistreerde) AE? ☐ Ja ☐ Nee	Geef de relatie met de studiemedicatie aan: * Zeker wel ☐ Waarschijnlijk ☐ Mogelijk ☐ Onwaarschijnlijk ☐ Zeker niet ☐																									
	Wat veroorzaakte naar uw mening de gebeurtenis? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Mogelijk</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Waarschijnlijk</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Zeker</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>☐ Gebrek aan effectiviteit onderzoeksproduct</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>☐ Stoppen met gebruik van onderzoeksproduct</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>☐ Bijkomende ziekte</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>☐ Bijkomende medicatie</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> <tr> <td>☐ Overige: _____</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td style="text-align: center;">☐</td> </tr> </tbody> </table>			Mogelijk	Waarschijnlijk	Zeker	☐ Gebrek aan effectiviteit onderzoeksproduct	☐	☐	☐	☐ Stoppen met gebruik van onderzoeksproduct	☐	☐	☐	☐ Bijkomende ziekte	☐	☐	☐	☐ Bijkomende medicatie	☐	☐	☐	☐ Overige: _____	☐	☐	☐
	Mogelijk	Waarschijnlijk	Zeker																							
☐ Gebrek aan effectiviteit onderzoeksproduct	☐	☐	☐																							
☐ Stoppen met gebruik van onderzoeksproduct	☐	☐	☐																							
☐ Bijkomende ziekte	☐	☐	☐																							
☐ Bijkomende medicatie	☐	☐	☐																							
☐ Overige: _____	☐	☐	☐																							
Code verbroken? ☐ Ja ☐ Nee ☐ N.V.T.	Start symptomen Datum (dd/mm/jjjj) _____ Tijd (00:00-23:59) _____	Einde symptomen Datum (dd/mm/jjjj) _____ Tijd (00:00-23:59) _____																								
Intensiteit van de AE? * ☐ Mild ☐ Matig ☐ Ernstig	Tijdsperiode tussen laatste inname van onderzoeksproduct en start van symptomen: Dagen Uren Minuten																									

Serious Adverse Event:* Beschrijving van (S)AE (omstandigheden, symptomen, oorzaak van gebeurtenis):	In geval van ziekenhuisopname Datum van opname (dd/mm/jjjj) Datum van Ontslag(dd/mm/jjjj) 		Status onderzoeksproduct:* ☐ Geen verandering ☐ Gestopt door AE ☐ Dosisvermindering door AE ☐ Onderbroken door AE ☐ Gestopt wegens gebrek aan effectiviteit
	AUB een kopie van ziekenhuisrapport versturen naar: Afloop:* ☐ Herstel ☐ Herstel met blijvend letsel ☐ AE nog aanwezig ☐ Overlijden ☐ Onbekend		Studie verder doorlopen? ☐ Ja ☐ Nee

* Deze data moet identiek zijn aan de data op het AE formulier.

Bijlage 14: Template monitorvisitelog

Studienaam			Pagina van
Naam site		Studienummer site	
Lokale hoofdonderzoeker		Verrichter	

Soort (SIV/MV/COV)*	visite	Datum visite	Naam monitor	Handtekening monitor	Initialen vertegenwoordiger studieteam onderzoekscentrum

SIV: Site Initiatievisite/MV: Monitorvisite/COV: Close-outvisite)

Bijlage 15: Template protocoldeviatieformulier

Protocoldeviatieformulier (Inge vulde formulieren moeten worden ondertekend door de lokale hoofdonderzoeker)
--

Protocol deviation:

- ☐ kritisch¹
☐ major/ernstig²
☐ minor/mild³

Studienaam	
Naam site	
Studienummer site	
lokale hoofdonderzoeker	
Deviatienummer	
Datum protocol deviatie	
Datum protocol deviatie opgemerkt	

Type (1 aanvinken):

- ☐ Consent procedure
☐ In-/exclusie criteria (geschiktheid deelname)
☐ Randomisatie
☐ Co-medicatie
☐ (Serious) Adverse Event
☐ Visite schema
☐ Recruitment/inclusie
☐ Studieprocedures
☐ Overig

Omschrijving deviatie	
Oorzaak deviatie	
Is de METC ingelicht?	☐ Ja, datum:..... ☐ Nee (Let op: of protocol deviations gemeld moeten worden hangt van de toetsende METC af.)

Oplossing / preventieve actie (protocol amendement)		
Naam en handtekening auteur deviatie	Datum	
Naam en handtekening lokale hoofdonderzoeker	Datum	

¹Kritisch: de bevinding heeft invloed op de datakwaliteit, of op de rechten, veiligheid of privacy van de deelnemer; deze bevindingen moeten door de verrichter **altijd** gemeld worden bij de METC:

- a. De werving/selectie/toestemmingsprocedure van onderzoeksdeelnemers heeft niet volgens protocol en de geldende wet- en regelgeving plaatsgevonden;
- b. Eén of meerdere deelnemers zijn ten onrechte in het onderzoek geïnccludeerd, als gevolg van het niet juist toepassen van de in- en exclusiecriteria;
- c. Foutieve toewijzing aan een behandelarm (randomisatiefout);
- d. Foutieve dosering of toediening van één of meerdere van de onderzoeksgeneesmiddelen;
- e. Foutieve toepassing van een medisch hulpmiddel, met (mogelijk) ernstige gevolgen voor de deelnemer(s);
- f. Andere onderzoekshandeling(en) is/zijn niet volgens het protocol uitgevoerd, waardoor de veiligheid, privacy of rechten van één of meerdere deelnemers zijn geschaad;
- g. Deelname van één of meerdere onderzoeksdeelnemers moet door de afwijking voortijdig worden beëindigd en/of de verkregen onderzoeksgegevens kunnen hierdoor niet, of alleen negatief, bijdragen aan de beantwoording van de hoofdvraag (bijvoorbeeld door het herhaaldelijk ontbreken van onderzoeksgegevens).
- h. Een SAE/SUSAR/USADE is niet (volgens de daarvoor geldende termijnen) gerapporteerd.

²Ernstig/major: de bevinding heeft mogelijk invloed op de data kwaliteit, of op de rechten, veiligheid of privacy van de deelnemer.

³Mild/minor: de bevinding heeft naar verwachting geen invloed op de data kwaliteit, of op de rechten, veiligheid of privacy van de deelnemer.

Bijlage 16: Template note to file

Studienaam	
Naam site	
Studienummer site	
Lokale hoofdonderzoeker	
Identificatiecode(s) (indien van toepassing)	
Datum van optreden	
Ingevuld door	
Beschrijving	

Corrigerende maatregel

Goedgekeurd door:

Handtekening vertegenwoordiger studieteam:

Datum:

Naam:

Bijlage 17: Template monitorvisiterapport

A. Algemene informatie	
Studienaam	
Naam site + afdeling	
Studienummer site	
Lokale hoofdonderzoeker	
Namen + rol van aanwezigen studieteam	
Bezoek datum	
Datum laatste bezoek	
Naam monitor	
Datum nabespreking bevindingen met onderzoekers	
Volgens welk beleid/SOPs wordt deze studie gemonitord?	☐ STZ SOPs ☐ Anders, namelijk:.....

B. Trial Master File / Investigator Site File			
	Ja	Nee	Nvt
9. Is de TMF/ISF compleet en up-to-date?	☐	☐	☐
10. Komen de versies van de documenten in de ISF overeen met de goedgekeurde versies door de METC/CCMO/bevoegde instanties?	☐	☐	☐
11. Zijn alle documenten/certificaten in de ISF nog geldig? Bv. verzekeringscertificaten, IB (dient jaarlijks herzien te worden).	☐	☐	☐
12. Is de startdatum van de studie gemeld bij de METC en het Wetenschapsbureau?	☐	☐	☐
13. Is de jaarlijkse voortgang gemeld aan de METC en Wetenschapsbureau?	☐	☐	☐
14. Is het monitorvisitelog getekend?	☐	☐	☐
15. Is de screening- en inclusielijst van onderzoeksdeelnemers ((pre-) screeningslijst) volledig en correct ingevuld?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie B):			

C. Inclusie onderzoeksdeelnemers		
15. Te behalen aantal inclusies		
16. Is de recruitment volgens planning?	☐ Ja ☐ Nee	
17. Datum eerste onderzoeksdeelnemer geïncludeerd		
	Vorige visite	Huidige visite
18. Totaal aantal deelnemers gescreend		
19. Totaal aantal deelnemers screening failure		
20. Totaal aantal onderzoeksdeelnemers geïncludeerd		
21. Totaal aantal onderzoeksdeelnemers actief in de studie		
22. Totaal aantal onderzoeksdeelnemers uitgevallen (indien relevant noteer reden bij commentaar)		
23. Totaal aantal onderzoeksdeelnemers afgerond		

24. Datum laatste onderzoeksdeelnemer uit de studie	
25. Is de codelijst van onderzoeksdeelnemer identificatie (identificatie- en randomisatielijst) volledig en correct ingevuld?	☐ Ja ☐ Nee
Bevindingen (sectie C):	

D. Informed Consent			
Van welke onderzoeksdeelnemers is het IC bekeken?			
Identificatiecode:			
	Ja	Nee	Nvt
15. Zijn de getekende deelnemersinformatie- en toestemmingsformulieren van alle onderzoeksdeelnemers beschikbaar?	☐	☐	☐
16. Zijn alle getekende deelnemersinformatie- en toestemmingsformulieren voorzien van een uniek versienummer en/of –datum die overeenkomt met de meest recente goedgekeurde versie van de METC? <i>Als er na de vorige visite een nieuwe versie van de deelnemersinformatie en toestemmingsformulieren is goedgekeurd door de METC dienen alle actieve patiënten hiervan op de hoogte te worden gebracht en opnieuw toestemming te geven.</i>	☐	☐	☐
17. Zijn de toestemmingsformulieren getekend op een tijdstip dat voorafgaat aan de eerste studiehandelingen bij een onderzoeksdeelnemer?	☐	☐	☐
18. Zijn alle toestemmingsformulieren correct ingevuld, gedateerd en getekend door de onderzoeksdeelnemers en/of wettelijke vertegenwoordigers? <i>Wilsbekwame vanaf 16 jaar: ondertekening door deelnemer zelf. Wilsonbekwame vanaf 16 jaar: ondertekening door wettelijke vertegenwoordiger. Kind onder de 12 jaar: ondertekening door beide ouders/voogd. Kind van 12 t/m 15 jaar: ondertekening door zowel kind als beide ouders/voogd.</i>	☐	☐	☐
19. Zijn alle toestemmingsformulieren correct ingevuld, gedateerd en getekend door of namens de hoofdonderzoeker? <i>Indien iemand anders dan de hoofdonderzoeker getekend heeft, dient gecheckt te worden in de delegation log of degene die getekend heeft hiertoe gemachtigd was door de hoofdonderzoeker.</i>	☐	☐	☐
20. Is deelname onderzoeksdeelnemers duidelijk genoteerd in het patiëntendossier?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie D):			

E. Source Data Verification			
Welke onderzoeksdeelnemers zijn bekeken?			
Identificatiecode:			
	Ja	Nee	Nvt
7. Zijn de (e)Case Report Forms ((e)CRFs) van alle onderzoeksdeelnemers beschikbaar?	☐	☐	☐
8. Zijn de (e)CRFs ingevuld door medewerkers die door de hoofdonderzoeker hiertoe gemachtigd zijn volgens de delegation log?	☐	☐	☐
9. Zijn de (e)CRFs op tijd ingevuld?	☐	☐	☐

10. Zijn de (e)CRFs consistent met het onderzoeksprotocol??	☐	☐	☐
11. Voldoen geïnccludeerde onderzoeksdeelnemers aan in- en exclusiecriteria	☐	☐	☐
12. Zijn alle queries in de database/(e)CRFs beantwoord?	☐	☐	☐
13. Zijn de ingevulde dagboekjes van alle onderzoeksdeelnemers beschikbaar?	☐	☐	☐
14. Zijn de ingevulde vragenlijsten van alle onderzoeksdeelnemers beschikbaar?	☐	☐	☐
15. Zijn de correcties/wijzigingen in de (e)CRF's correct uitgevoerd (nog steeds leesbaar en van een toelichting voorzien inclusief datum en paraaf/ audit trail)?	☐	☐	☐
16. Komen de gegevens (primaire) eindpunten op het (e)CRF overeen met de gegevens in de brondocumenten?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie E):			

F. Studieteam en taken /bevoegdheden			
	Ja	Nee	Nvt
1. Is de delegation log beschikbaar en up-to-date?	☐	☐	☐
2. Is er een trainingslog beschikbaar en up-to-date?	☐	☐	☐
3. Zijn er nog wijzigingen in het studieteam?	☐	☐	☐
a. Zo ja, is de delegation log en handtekeningenlijst aangepast?	☐	☐	☐
b. Zo ja, is een getekend en gedateerd CV aanwezig in de ISF?	☐	☐	☐
c. Zijn de nieuwe medewerkers getraind op het protocol en studieprocedures?	☐	☐	☐
d. Zijn de nieuwe medewerkers getraind op het gebruik van het (e)CRF?	☐	☐	☐
e. Zijn de nieuwe medewerkers toegevoegd aan het studieteam in het studiemanagementsysteem?	☐	☐	☐
4. Indien van toepassing: Zijn procedures m.b.t. betrokken afdelingen duidelijk?	☐	☐	☐
5. Welke afdelingen zijn bezocht of met welke afdelingen is contact opgenomen en wat zijn de bevindingen?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie F):			

G. Studiemedicatie/Accountability (bij geneesmiddelenonderzoek)			
	Ja	Nee	Nvt
1. Is de medicatie/het onderzoeksproduct op de juiste wijze opgeslagen (zie protocol)?	☐	☐	☐
2. Zijn er temperatuurafwijkingen gemeten?	☐	☐	☐
3. Is de drug accountability log volledig en correct ingevuld?	☐	☐	☐
4. Is er medicatie/onderzoeksproduct vernietigd of teruggestuurd naar de apotheek?	☐	☐	☐
5. Zijn de randomisatieprocedures gevolgd?	☐	☐	☐
6. Is de blinding verbroken?	☐	☐	☐
7. Zo ja, zijn de juiste procedures gevolgd?	☐	☐	☐

8. Is de houdbaarheid van de producten nog binnen de limiet?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie G):			

H. Bescherming privacy en dataveiligheid			
	Ja	Nee	Nvt
1. Zijn documenten (papier/elektronisch) met informatie waaruit de onderzoeksdeelnemer geïdentificeerd zou kunnen worden, opgeslagen in afsluitbare ruimten en/of in een beveiligde digitale omgeving? <i>Alleen daartoe gemachtigde personen kunnen de gegevens raadplegen. Documenten met naar de onderzoeksdeelnemer herleidbare gegevens mogen het ziekenhuis niet verlaten.</i>	☐	☐	☐
2. Er worden géén persoonsgegevens vermeld op de studiedocumenten (bv. CRF, dagboekjes, vragenlijsten). Alleen het unieke studienummer wordt vermeld. <i>Uitzondering hierop: codelijst onderzoeksdeelnemers en ingevulde toestemmingsformulieren.</i>	☐	☐	☐
3. Is de deblinderingsprocedure beschreven en zijn de eventuele noodenveloppen voor deblinding vindbaar?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie H):			

I. Veiligheidsinformatie			
	Ja	Nee	Nvt
1. Zijn er SAE's gerapporteerd sinds de laatste monitorvisite?	☐	☐	☐
2. Klopt de SAE-informatie met de brondocumentatie?	☐	☐	☐
3. Worden SAEs/SUSARs correct vastgelegd?	☐	☐	☐
a. Zijn SAEs/SUSARs binnen de wettelijke termijnen gerapporteerd aan de bevoegde instanties (METC, CCMO, IGZ, etc.)?	☐	☐	☐
b. Is de SAE-/SUSAR-documentatie volledig afgerond?	☐	☐	☐
4. Is een jaarlijkse veiligheidsrapportage opgesteld en ingediend bij de METC?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie I):			

J. Close-outvisite (indien van toepassing)			
	Ja	Nee	Nvt
7. Zijn de TMF en ISF compleet?	☐	☐	☐
8. Worden alle brongegevens minimaal 15 jaar bewaard?	☐	☐	☐
9. Zijn er afspraken over de procedure voor het archiveren van de TMF/ISF?	☐	☐	☐
10. Is het studiemanagementsysteem volledig ingevuld?	☐	☐	☐
11. Zijn de betrokken afdelingen op de hoogte gesteld van de afronding en zijn alle materialen teruggestuurd/vernietigd?	☐	☐	☐
12. Is de METC/IRB op de hoogte gebracht van het einde van de studie?	☐	☐	☐
13. Zijn alle rekeningen afgehandeld?	☐	☐	☐
Bevindingen (sectie J):			

Samenvatting en Follow-up

Bijlage 18: Template delegation log

Studienaam			Pagina van
Onderzoekscentrum		Studienummer site	
Lokale hoofdonderzoeker		Verrichter	

Naam (voor- en achternaam)	Initialen	Rol in onderzoeksteam	Handtekening + datum (dd-mm-jjjj)	Taken (zie code lijst)	Startdatum taak/taken (dd-mm-jjjj)	Autorisatie hoofdonderzoeker Handtekening + datum (dd-mm-jjjj)	Einddatum (dd-mm-jjjj)	Autorisatie hoofdonderzoeker Handtekening + datum (dd-mm-jjjj)

* Back-up lokale hoofdonderzoeker

Einde studie (bevestiging dat bovenstaande correct is):

Datum en handtekening door lokale hoofdonderzoeker:

B. Randomiseren onderzoeksdeelnemers	K. Signaleren SAE's en SUSAR's	T.
C. Informed consent procedure	L. Beoordelen SAE's en SUSAR's	U.
D. CRF invullen/corrigeren	M. Registreren SAE's en SUSARS's	V.
E. CRF aftekenen	N. Signaleren AE's	W.
F. Uitvoer lichamelijk onderzoek	O. Registreren AE's	X.
G. Bereiden onderzoeksproduct	P. Laboratorium coördinatie	Y.
H. Uitgeven onderzoeksproduct	Q. Communicatie met METC*	Z.
I. Drug accountability	R. Statistische analyses*	

* Alleen van toepassing indien site verrichter is

Bijlage 19: Template trainingslog

Studienaam:	
Onderzoekscentrum:	
Lokale hoofdonderzoeker:	
Paraaf hoofdonderzoeker:	

Naam training	Naam trainer	Handtekening trainer	Datum (dd-mm-jjjj)	Naam deelnemer	Handtekening deelnemer

Bijlage 20: Beoordelingstermijnen MDR

Tabel beoordelingstermijnen van de verschillende klinische onderzoekscategorieën en classificaties

Type beoordeling	Kader klinisch onderzoek	Klasse medisch hulpmiddel	Beoordelingstermijn*
Primaire beoordeling	MDR 62/74.2	Klasse IIa invasief	Maximum 45 (+20 bij consultatie expert) kalenderdagen + klokstop
		Klasse IIb invasief	
		Klasse III	
		Klasse I	Maximum 2 x 56 kalenderdagen + klokstop
		Klasse IIa niet-invasief	
		Klasse IIb niet-invasief	
	MDR 74.1/ 82	Alle	Maximum 2 x 56 kalenderdagen + klokstop
Beoordeling amendement	MDR 62/ 74.1/ 74.2	Alle	Maximum 38 (+ 7 bij consultatie expert) kalenderdagen + klokstop
	MDR 82	Alle	Maximum 2 x 56 kalenderdagen + klokstop

*Het betreft kalenderdagen. Wanneer een termijn eindigt op een weekend- of feestdag is de eerstvolgende werkdag de laatste dag van de termijn.

Klokstop

Binnen de gestelde termijnen kan de METC of de CCMO een klokstop instellen om nadere aanvullende informatie te vragen. De METC of de CCMO stuurt hierover een bericht naar de indiener. Bij ontvangst van de aanvullende informatie vanuit Onderzoeksportaal gaat de termijn weer lopen.

De termijnbewaking in het Onderzoeksportaal is niet specifiek ingericht voor MDR en gaat uit van 56 dagen voor zowel de validatie als de beoordeling van primaire indiening en amendementen.

Bijlage 21: Handleiding CTIS

1. Introductie

2. Wat is de Clinical Trial Regulation (CTR)?

De CTR (Verordening nr. 536/2014) is de nieuwe Europese wetgeving voor geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie. Het vervangt en overstijgt de nationale wetgeving. Met de invoering van de CTR zijn alle regels en processen voor de indiening, beoordeling en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek nu precies hetzelfde in alle EU-lidstaten. Hiermee wil de EU het aantrekkelijker maken om (multinationaal) onderzoek te doen binnen de EU. Het verschil tussen het indienen van een nationale of een multinationale studie is nu namelijk veel kleiner geworden.

De volledige tekst van de Verordening vind je [hier in het Nederlands](#) en [hier in het Engels](#).

3. Wat is het Clinical Trials Information System (CTIS)?

Het Clinical Trials Information System (CTIS) is het centrale platform dat door de EU is opgezet voor de indiening, het beheer, en de uitvoering van klinische onderzoeken. Het is een digitaal portaal en databank voor alle geneesmiddelenstudies in de EU.

CTIS is dus de website waar je als onderzoeker jouw klinische studies moet indienen, beheren en opvolgen. Omdat het één systeem voor alle studies in Europa is, hoef je voor een multinationaal onderzoek maar één aanvraag in te dienen via CTIS, ongeacht het aantal betrokken lidstaten. Naast het indienen van studies, kun je in CTIS in de toekomst waarschijnlijk alle lopende klinische studies in de EU terugvinden.

4. Overgangsperiode CTR

De CTR is van kracht sinds 31 januari 2022. Vanwege de complexiteit van het overzetten van lopende onderzoeken was er een overgangsperiode van drie jaar. Nu geldt het volgende:

Alle nieuwe onderzoeken en amendementen moeten volgens de CTR-wetgeving. Daarnaast moeten alle studies die onder de CTD zijn getoetst en na 30 januari 2025 door lopen, overgezet zijn naar de CTR en dus ingediend zijn in CTIS.

5. Valt mijn studie onder de CTR?

Een onderzoek valt onder de CTR als het is ontworpen om een geneesmiddel te evalueren, en als deelnemers aan het onderzoek procedures moeten ondergaan of gedragsregels moeten volgen die afwijken van de normale klinische praktijk.

6. Specifieke studies die onder de CTR vallen zijn:

De CTR geeft een definitie van een 'klinische studie' (clinical study), een 'klinische proef' (clinical trial, geneesmiddelenstudie) en een 'klinische proef met beperkte interventie' (low-intervention clinical trial, geneesmiddelenstudie met beperkte interventie)(CTR artikel 2):

Klinische onderzoeken (clinical study): onderzoek dat is gericht op het ontdekken of verifiëren van klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een geneesmiddel; het identificeren van bijwerkingen; of het bestuderen van de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van een geneesmiddel.

Klinische proeven (clinical trial): Dit is een subset van onderzoeken waarbij:

- De toewijzing van de onderzoeksdeelnemer aan een specifieke therapeutische strategie van tevoren wordt bepaald en niet volgens de normale klinische praktijk is;

- De beslissing om het geneesmiddel voor te schrijven samenvalt met de beslissing om de onderzoeksdeelnemer in de studie op te nemen;
- Er aanvullende diagnostische of monitoringprocedures worden toegepast.

Klinische proeven met beperkte interventie (low-intervention trial): onderzoeken met reeds goedgekeurde geneesmiddelen. Hiervoor gelden minder strenge monitoringsregelingen. De rest van de aanvraag verandert niet. Een low-interventional trial moet voldoen aan het volgende:

- De geneesmiddelen zijn goedgekeurd in de EU;
- De geneesmiddelen worden gebruikt volgens de voorwaarden van de marktvergunning of op basis van wetenschappelijk bewijs ondersteund door gepubliceerde wetenschappelijke gegevens;
- De aanvullende diagnostische of monitoringprocedures brengen minimale extra risico's of lasten met zich mee in vergelijking met de normale klinische praktijk.

Let op: Onderzoeken vallen dus **niet** meer onder de categorie niet-interventionele klinische proeven als ze afwijken van normale klinische praktijk; e.g. als een geneesmiddel wordt toegediend aan patiënten zonder klinische indicatie of medische noodzaak, of als er aanvullende (monitorings-)procedures worden uitgevoerd ten behoeve van de klinische studie.

7. Uitzonderingen

De volgende studies vallen **niet** onder de CTR:

Niet-interventionele klinische proeven: Dit zijn klinische studies die geen interventie bevatten. Een geneesmiddel wordt dan dus in de normale klinische praktijk onderzocht. Deelnemers hoeven geen additionele of andere procedures te ondergaan, en hoeven hun gedrag niet aan te passen als ze deelnemen aan de studie. In niet-interventionele klinische proeven wijken behandelingen, onderzoeken, en procedures niet significant af van de normale klinische praktijk.

Een voorbeeld hiervan is een retrospectief onderzoek naar het effect van postoperatief opiaat-gebruik op postoperatieve mobiliteit, waarin retrospectief wordt gekeken naar de hoeveelheid toegediende opiaten en mate van mobiliteit.

Klinische proeven m.b.t. fysiologie: Dit zijn klinische studies waarin *wel* een geneesmiddel wordt toegediend, maar er *alleen* onderzoek gedaan wordt naar de fysiologie van het lichaam, en niet naar het toegediende geneesmiddel.

Een voorbeeld hiervan is een onderzoek naar het effect van hartslagfrequentie op nierfunctie, waarin bètablokkers worden toegediend om de hartslagfrequentie te beïnvloeden.

8. Kom je er niet uit?

Mocht je niet zeker weten of jouw studie onder de CTR valt, dan kun je de **Clinical Trial Decision Tool** raadplegen. Deze is mede door de CCMO opgesteld. Het geeft advies over of een studie wel of niet onder de CTR valt, en laat ook zien of er sprake is van een geneesmiddelenonderzoek met beperkte interventie.

9. Vóórdat je start met een indiening

Door de invoering van de CTR zijn er een aantal zaken veranderd. Om onaangename verrassingen te voorkomen, is het handig om vóór de start van een indiening een globaal idee te hebben van de verschillende stappen die je moet doorlopen. Hieronder volgen een aantal punten die je scherp moet hebben voordat je start met het indienen van het protocol.

10. Controleren of de studie onder de CTR valt

Ga na of jouw studie onder de CTR valt, de voorwaarden en definities staan **hier** beschreven. Twijfel je of je studie onder de CTR valt dan kun je de **Clinical Trial Decision Tool** raadplegen.

11. Benodigheden voor het indienen van een nieuwe studie onder CTR

12. Kosten voor initiële indieningen en amendementen

Vóór de invoering van de CTR waren vaak geen kosten verbonden aan de beoordeling door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). Onderzoekers konden destijds zelf kiezen bij welke METC zij hun aanvraag indienden.

Onder de CTR moeten aanvragen via CTIS worden ingediend. De CCMO wijst deze aanvragen vervolgens toe aan een METC in Nederland. Hoewel onderzoekers een voorkeur kunnen aangeven, kan de aanvraag bij elke METC terechtkomen. Hierdoor gelden nu nationale tarieven voor beoordelingen, die worden geïnd door de CCMO. Ook als de aanvraag wordt beoordeeld door een ziekenhuis-geaffilieerde METC of de onderzoeksaanvraag wordt afgewezen, geldt toch het nationale tarief.

De nationale tarieven worden bepaald door het ministerie van VWS en veranderen elk jaar. Ze zijn [hier](#) te vinden.

13. Bij multicenter onderzoek: check of deelnemende centra een functioneel CTIS-account hebben

Onder de CTR is het indieningsproces voor multicenteronderzoek aanzienlijk vereenvoudigd. Het verschil tussen het indienen van een monocenter of een multicenteronderzoek is minimaal geworden. Hiernaast moet de sponsor van de studie de training voor SUSAR-meldingen hebben gevolgd, en hiervoor ook geregistreerd staan in Eudravigilance. Eudravigilance is het Europese systeem voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen van gebruik van geneesmiddelen. De sponsor is verantwoordelijk voor het melden van een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) in het EudraVigilance systeem. Ga bij het wetenschapsbureau van je eigen ziekenhuis na hoe deze melding moet plaatsvinden.

14. Accounts

Er zijn veel verschillende systemen betrokken bij een indiening van een nieuwe studie. Doorgaans moet er voor elk systeem een account worden aangemaakt. Gezien er soms tijd overheen gaat voordat een account actief is, wordt aangeraden dit [aan de start](#) al te doen.

Een EMA-account is nodig om toegang te krijgen tot de CTIS-omgeving. Onderzoekers die al andere EMA-toepassingen (e.g. Eudralink) gebruiken, kunnen hetzelfde EMA-account gebruiken voor CTIS. Gebruikers die nog geen EMA-account hebben, moeten er een aanmaken. Dit kan [hier](#), via een zelfregistratieproces. Het kan 1-2 dagen duren voordat dit account is geactiveerd.

EMA - Self-service Registration Form

Submit the following form to register.

First Name *

This is used to create your username and to address you in email correspondence.

Last Name *

Als het EMA account is geactiveerd, kun je dezelfde inloggegevens (EMA email en zelfgekozen wachtwoord) gebruiken om toegang te krijgen tot de landingspagina van CTIS. Inloggen kan [hier](#).

15. Aanvraag onder de CTR van begin tot eind

Hieronder volgt een overzicht van een aanvraag onder de CTR van begin tot eind.

1. Schrijven van het protocol
2. Opstellen Form en MSC, en Onderzoeksdossier deel I en II
3. Indiening in CTIS
4. Beantwoorden RFI's en opstellen CTA
5. Start van studie

16. Structuur Form en MSC, en Onderzoeksdossier deel I en II

Elke CTIS-indiening begint met een sectie Form en MSC (Formulieren en Member State Concerned). Hierin staat vooral administratieve informatie over de indiening, zoals de aanbestedingsbrief.

Het echte onderzoeksdossier is opgedeeld in twee delen. Deel I bevat de documenten die hetzelfde zijn in alle EU-lidstaten. Dit omvat algemene informatie en documenten die door alle betrokken lidstaten worden gedeeld en geaccepteerd. Deel II bestaat uit lidstaat-specifieke documenten die uniek zijn voor elke betrokken lidstaat. Dit deel bevat informatie die specifiek is voor de regelgeving, wensen, en eisen van de betreffende lidstaat.

Bij multinationale aanvragen geldt dat er één Deel I is dat geldig is in alle betrokken lidstaten, en per betrokken lidstaat een andere versie van deel II.

Hieronder staat de volledige inhoud van een aanvraagdossier. Toelichting per sectie is te vinden in **hoofdstuk 4** (indiening in CTIS):

Form (Formulieren) en MSC (Member State Concerned):

- Aanbestedingsbrief
- Bewijs van betaling van tarief beoordeling: in Nederland volstaan factuurgegevens
- Naleving van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) 2016/679
- Overzicht van de betrokken lidstaten, inclusief voorgestelde rapporterende lidstaat en, indien van toepassing, een overzicht van deelnemende landen buiten de EU

Onderzoeksdossier deel I: hetzelfde voor alle betrokken lidstaten.

- Protocol
- Investigator's Brochure (IB)
- Documentatie ter naleving van Good Manufacturing Practice (GMP) voor de vervaardiging en invoer van onderzoeksgeneesmiddelen
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD): Quality-deel, en Safety en Efficacy-deel
- *Indien toepasbaar:* Auxiliary Medicinal Product Dossier (AxMPD)
- *Indien toepasbaar:* Wetenschappelijk advies en Paediatric Investigational Plan (PIP)
- Labels

Onderzoeksdossier deel II: afhankelijk van de betrokken lidstaat.

- Wervingsregelingen
- Informatie voor onderzoeksdeelnemers, geïnformeerde toestemming en formulier voor geïnformeerde toestemming
- Geschiktheid van de onderzoeker
- Geschiktheid van de faciliteiten
- Bewijs van dekking door een verzekering of waarborg
- Financiële en andere regelingen
- Naleving van de nationale voorschriften inzake gegevensbescherming
- Naleving van de voorschriften voor het gebruik van biologische monsters

17. Nationaal vs. Multinationaal onderzoek

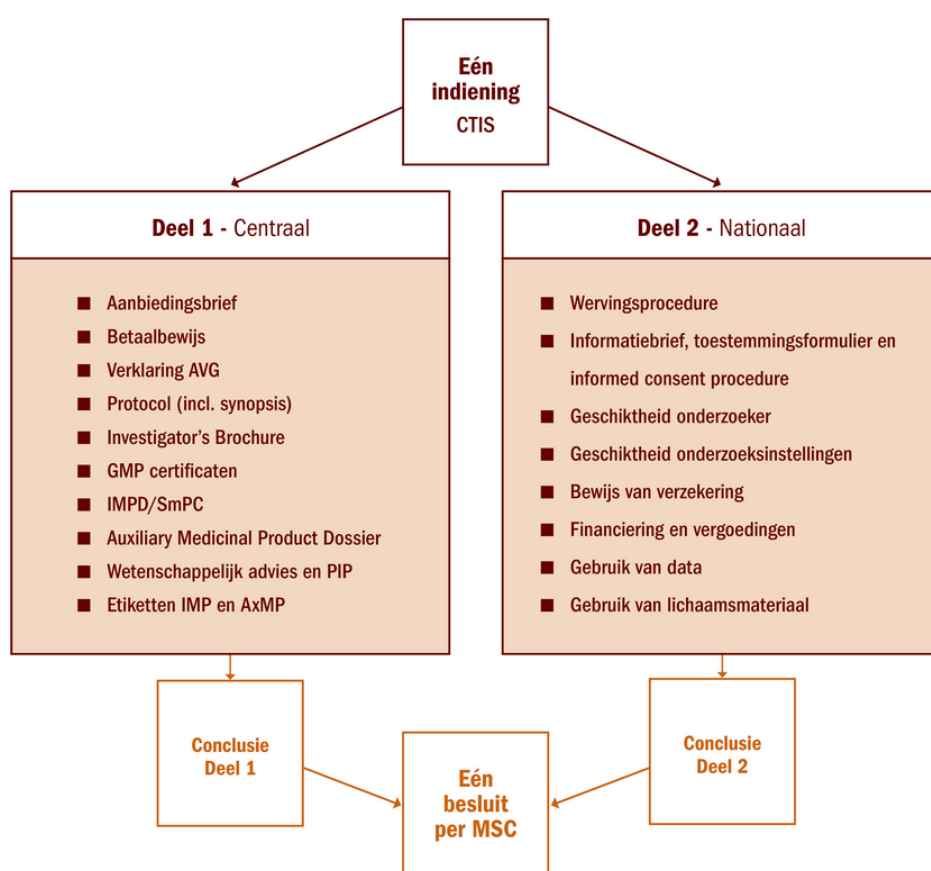
Onder de CTR is het verschil tussen het indienen van een nationaal of multinationaal onderzoek veel kleiner geworden. Wel zijn er nog enkele verschillen. Bij een nationaal onderzoek wordt de aanvraag

beoordeeld door de bevoegde autoriteit van die betrokken lidstaat. De volledige aanvraag wordt dus door een autoriteit beoordeeld.

Bij een multinationaal onderzoek is het proces iets complexer. De beoordeling verloopt in twee fases:

- Onderzoeksdossier Deel I wordt gezamenlijk beoordeeld door alle betrokken lidstaten. Eén lidstaat wordt aangewezen als rapporterend lidstaat en is verantwoordelijk voor de coördinatie en consolidatie van de gezamenlijke beoordeling. Dit resulteert in één gezamenlijke conclusie over Deel I, die door alle lidstaten wordt geaccepteerd.
- Onderzoeksdossier Deel II verschilt per lidstaat en wordt afzonderlijk beoordeeld door de bevoegde autoriteit van elke betrokken lidstaat. Elke lidstaat trekt hierbij een eigen conclusie op basis van de specifieke nationale eisen en regelgeving.

Na de beoordeling van beide delen komt elke betrokken lidstaat tot een besluit dat gebaseerd is op de gezamenlijke conclusie van Deel I en de nationale conclusies van Deel II.



18. Schrijven van het protocol

De CTR heeft een nieuwe regelgeving opgesteld die bepaalt welke elementen minimaal in een onderzoeksprotocol moeten worden opgenomen. Deze vereisten verschillen van de eerdere eisen die aan een protocol werden gesteld.

Hieronder volgt een korte samenvatting van de eisen die de CTR aan elke sectie van een protocol stelt. Er wordt per protocol-sectie aangegeven op welke wet- en regelgeving dit is gebaseerd.

Kijk hier voor [het nieuwe template protocol](#).

19. Clinical trial title

Protocol ID = het eigen protocolcodenummer dat hetzelfde blijft voor alle versies. Mag achterwege gelaten worden; kan toegevoegd worden indien relevant.

EU-proefnummer = het EU-identificatie nummer dat toegekend is aan het onderzoek in CTIS, nadat de aanvraag in CTIS is aangemeld via het Wetenschapsbureau.

Continuous Wound Infiltration versus placebo following elective minimally invasive colorectal surger...

Under evaluati 2024-512107-39-00 RM 5: Netherlands

20. Protocol signature sheet – o.b.v. CTR Annex I, D-15

In CTIS dient enkel een ongetekende versie van het protocol te worden ingeleverd. Wel moet een getekende versie van het protocol worden bewaard in de Trial Master File!

21.1 Abbreviations

-

22.2. Synopsis

-

23.3. Introduction and rationale – o.b.v. CTR Artikel 2 en Annex I, D17-c, D17-i, D17-j

Deze sectie behoort een bespreking van de relevantie van het onderzoek te bevatten, op basis van resultaten uit relevante niet-klinische en klinische onderzoeken.

Als het onderzoek geclassificeerd is als een low-intervention trial, moet dit hier gerechtvaardigd worden. Een low-intervention trial moet voldoen aan de volgende voorwaarden:

- De geneesmiddelen voor onderzoek zijn goedgekeurd in de EU.
- De geneesmiddelen worden gebruikt volgens de voorwaarden van de marktvergunning of op basis van wetenschappelijk bewijs ondersteund door gepubliceerde wetenschappelijke gegevens.
- De aanvullende diagnostische of monitoringprocedures brengen minimale extra risico's of lasten met zich mee in vergelijking met de normale klinische praktijk.

Dit kan bijvoorbeeld als volgt worden beschreven:

The investigational product has a well-documented and well-established safety-profile, the use of which is routine clinical practice.²³ This study fulfils all necessary conditions to be classified as a low-intervention clinical trial set out by the EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (CTR):²⁵

- *All investigational medicinal products are authorized (see Chapter 6);*
- *All investigational medicinal products will be used in authorised form for the authorised indication, and the use of the investigational medicinal product is supported by previous research demonstrating safety and efficacy (see Chapter 3 and 8).*

The additional diagnostic procedure, the completion of brief daily questionnaires (see addendum), pose minimal additional burden and risk to the safety of the participating patients as compared to normal clinical practice (see Chapter 4).

24.4. Structured risk analysis – o.b.v. CTR Artikel 6, en Annex I, D17-d

Een overzicht en evaluatie van bekende/mogelijke risico's en voordelen van deelname aan het onderzoek.

Bij beoordeling door de rapporterende lidstaat wordt het volgende overwogen:

1. De verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, op basis van:
 - a. De bestaande kennis over de geneesmiddelen in het onderzoek
 - b. De relevantie van het onderzoek
 - c. De betrouwbaarheid en robuustheid van de resultaten uit het onderzoek
2. De risico's en ongemakken voor de onderzoeksdeelnemer, op basis van:
 - a. De bestaande kennis over de geneesmiddelen in het onderzoek
 - b. De kenmerken van de interventie ten opzichte van de normale klinische praktijk

- c. De veiligheidsmaatregelen, o.a. risicobeperkende maatregelen, monitoring, veiligheidsrapportage en het veiligheidsplan
- d. Het gezondheidsrisico voor de onderzoeksdeelnemer als gevolg van de medische aandoening waarvoor het geneesmiddel wordt onderzocht² Primaire en secundaire eindpunten die tijdens het onderzoek worden gemeten.

25.5. Objectives and endpoints – o.b.v. CTR Annex I, D17-L

Primaire en secundaire eindpunten die tijdens het onderzoek worden gemeten

25.6. Study plan and design – o.b.v. CTR Annex I, D17-e, D17-k, D17-n

Een beschrijving van het type onderzoek dat wordt uitgevoerd, inclusief een schema van de opzet, procedures en stadia van het onderzoek, indien relevant.

Een beschrijving van de verwachte duur van deelname en de opeenvolging en duur van alle onderzoeksperiodes, inclusief de follow-up, indien van toepassing.

Als patiënten betrokken waren bij de opzet van het onderzoek: een beschrijving van hun betrokkenheid.

25.7. Study population – o.b.v. CTR Artikel 31 t/m 35, en Annex I, D17-h, D17-v, D17-y, D17-x

7.1 Population

Beschrijving van de groepen en subgroepen van onderzoeksdeelnemers, inclusief groepen met specifieke behoeften, deelname van gezonde vrijwilligers, en deelnemers met zeldzame aandoeningen.

7.2 Inclusion criteria + 7.3 Exclusion criteria

Een beschrijving van de criteria voor het includeren of excluderen van onderzoeksdeelnemers, inclusief de voorwaarden voor het terugtrekken van individuele onderzoeksdeelnemers.

Als een bepaald geslacht of een specifieke leeftijdsgroep is uitgesloten of ondervertegenwoordigd, de redenen en motivering voor deze uitsluiting.

7.4 Vulnerable populations

Motivering voor het includeren van deelnemers die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven, of andere bijzondere populaties, zoals minderjarigen.

Regelgeving per gespecificeerde populatie:

- CTR Artikel 31 – wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers
- CTR Artikel 32 – minderjarigen
- CTR Artikel 33 – zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
- CTR Artikel 34 – aanvullende nationale maatregelen voor dienstplichtigen, gedetineerden, en bewoners van woonzorginstellingen
- CTR Artikel 35 – noodsituaties

28.8. Study treatments – o.b.v. CTR Hoofdstuk X, en Annex I, D18, D17-f, D17-g, en Annex VI

8.1 Investigational Medicinal product / 8.2 Comparator IMP(s) / 8.3 Placebo / 8.4 Auxiliary Medicinal Product (AxMP(s))

- Investigational Medicinal Product = een geneesmiddel dat onderzocht wordt, of als referentie wordt gebruikt, inclusief placebo's
- Auxiliary Medicinal Product = een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor een onderzoek, maar niet zelf onderzocht wordt (e.g. rescue medication).

8.1.2 Status and development of the IMP

Hier kan worden verwezen naar een ander document, zoals de Summary of Product Characteristics (CTR Annex I D17-f). Dit is vooral van toepassing bij low-interventional trials. Het kan e.g. als volgt worden omschreven:

Given the extensive experience with bupivacaine in human beings, clinical studies are not discussed in this protocol. The Summary of Product Characteristics can be found [here](#).²³

8.1 tot 8.4

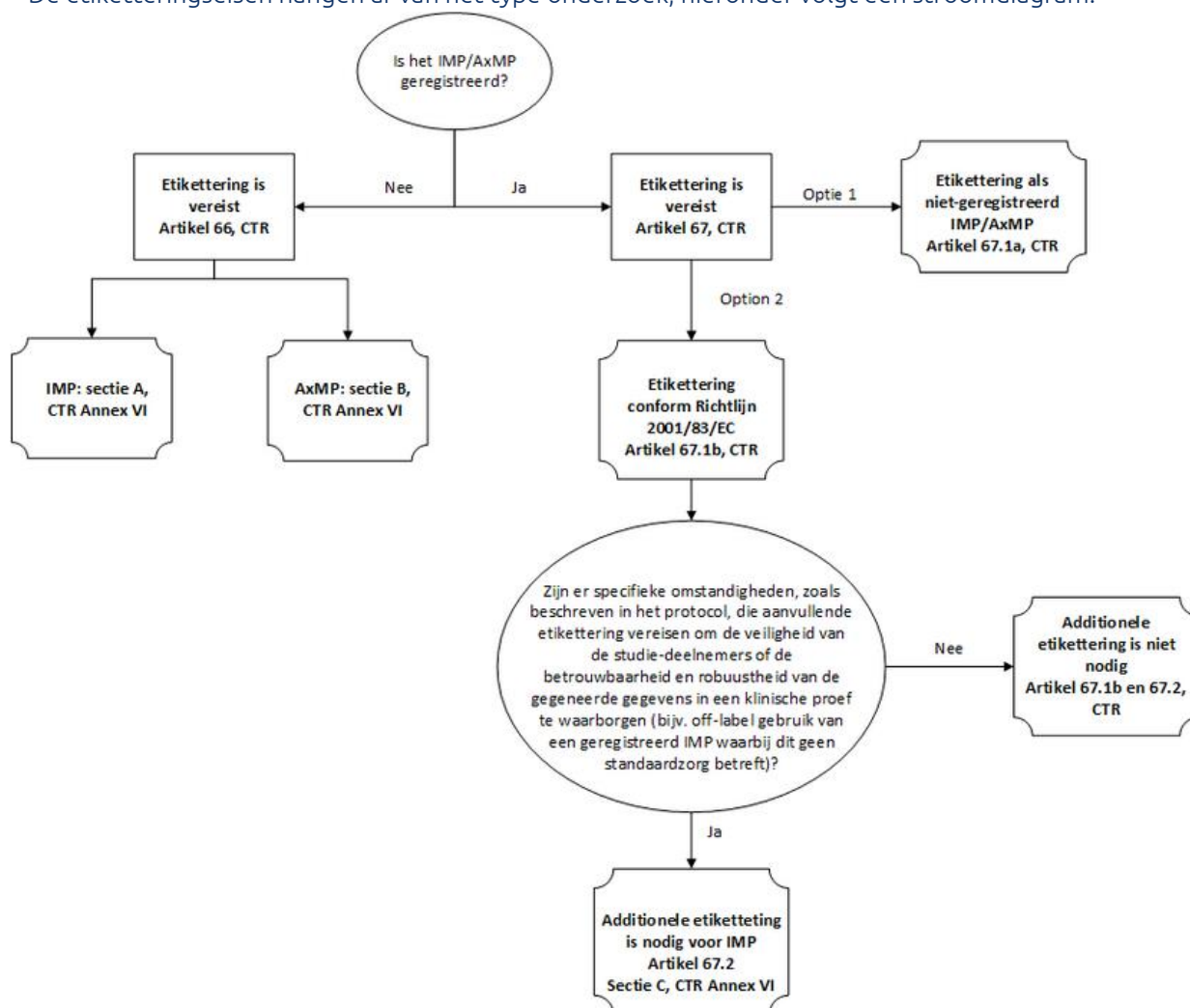
Hier staat een overzicht van de geneesmiddelen die in het onderzoek worden getest of als referentie dienen (ook placebo's), of op een andere manier worden gebruikt. Sectie 8.1 tot 8.4 moet ten minste het volgende omvatten:

- Naam van het geneesmiddel, werkzame stof, handelsnaam, en farmaceutische vorm
- Beschrijving van en motivering voor de dosering, het doseringsschema, de wijze van toediening, en de behandelingsperiode.
- Of er een vergunning is afgegeven voor de onderzoeksgeneesmiddelen; zo ja, dat de geneesmiddelen volgens de vergunningsvoorwaarden worden gebruikt. Als er geen vergunning is, of de geneesmiddelen niet volgens een bestaande vergunning worden gebruikt, een uitgebreide motivatie hiervoor.

8.7 Preparation and labelling of the study treatment(s)

Onderzoeksgeneesmiddelen en hulpmiddelen moeten correct geëtiketteerd worden. Een onderzoeksaanvraag moet de geplande etikettering beschrijven. Het is niet nodig een model van het etiket in te dienen; alleen de tekst die op het etiket komt, moet in het aanvraagdossier staan.

De etiketteringseisen hangen af van het type onderzoek, hieronder volgt een stroomdiagram.



Geregistreerde IMP/AxMP: aanvullende etikettering op de primaire verpakking en de buitenverpakking:

- Naam van belangrijkste aanspreekpunt

- Referentiecode van het onderzoek voor identificatie van de locatie, onderzoeker, opdrachtgever en onderzoeksdeelnemer
- De vermelding “alleen voor gebruik in onderzoek”

Niet-geregistreerde IMP: algemene voorschriften (zie CTR Annex VI voor alle voorschriften):

- Naam, adres en telefoonnummer van het belangrijkste aanspreekpunt voor informatie over het middel, het onderzoek en opheffing van de blinding in noodgevallen
- Naam van onderzoeker
- Naam van werkzame stof en sterkte; bij blinding gegevens van zowel het onderzoeksmiddel als de comparator of placebo
- Farmaceutische vorm, toedieningswijze, hoeveelheid van doseringseenheden
- Charge- of codenummer voor identificatie van inhoud en verpakkingshandeling
- Referentiecode van het onderzoek voor identificatie van de locatie, onderzoeker en onderzoeksdeelnemer
- Gebruiksaanwijzing (er kan worden verwezen naar een bijsluiter of andere schriftelijke toelichting voor de onderzoeksdeelnemer of degene die het middel toedient)
- De vermelding “alleen voor gebruik in klinische proeven”
- De bewaaromstandigheden
Gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle)

29.9. Other treatments and restrictions – o.b.v. CTR Annex I D17, en D17-aa

Een overzicht van de behandelingen en geneesmiddelen die wel of niet zijn toegestaan voor of tijdens het onderzoek.

30.10. Traceability, storage, accountability, and compliance – o.b.v. CTR Annex I, D17-t, D17-ab, D17-ac, en Artikel 51)

Een beschrijving van de regelingen voor het traceren, vernietigen en teruggeven van het onderzoeksgeneesmiddel. Dit omvat ook de procedures voor de levering en toediening van geneesmiddelen, en het controleren van de naleving door onderzoeksdeelnemers.

Onderzoeksgeneesmiddelen moeten traceerbaar zijn en op een passende en evenredige manier worden bewaard, teruggegeven en/of vernietigd om de veiligheid van onderzoeksdeelnemers en de betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens te waarborgen.

- Bij een low-intervention trial kan e.g. het bijhouden van apotheekdocumentatie over ontvangst, opslag en hantering voldoende zijn.
- Bij een onderzoek met niet-geregistreerde middelen zijn uitgebreidere maatregelen nodig. Neem hiervoor tijdig contact op met de trialapotheek.

31. 11. Study assessments and procedures – o.b.v. CTR Annex I D17-m, D17-af, D20-d, D22

11.2 Randomisation, blinding, and treatment allocation

Een beschrijving van de genomen maatregelen om bias tot een minimum te beperken. Indien een onderzoek geblindeerd en/of gerandomiseerd is, omschrijf hier de regelingen daarvoor, inclusief de regelingen voor etikettering, het beheer van randomiseringscodes, en de procedures voor het breken van codes, indien relevant.

11.3 Study procedures and assessments

Een beschrijving van alle onderzoeken, procedures en technieken in het onderzoek. Geef een overzicht van alle studiebezoeken, uit te voeren procedures, follow-up na de studie en het laatste bezoek. Maak duidelijk welke procedures deel uitmaken van de medische behandeling en welke specifiek voor dit onderzoek zijn, en of diagnostische procedures of behandelingen worden uitgesteld. Vermeld in ieder geval:

- Invasieve procedures (e.g. injecties, bloedafname, katheterisatie)
 - Psychologische/psychiatrische onderzoeken
 - Vragenlijsten
 - Klinische laboratoriumtesten
 - Zwangerschapstesten (houd rekening met de richtlijn CTFG recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials)
- Efficacy and safety assessments

32. 12. Study discontinuation and completion – o.b.v. CTR Annex I, D17-p, D17-v, D17-w, D17-ae

12.1 Definition End of Trial

Een duidelijke definitie van het einde van het onderzoek. In principe is dit het laatste bezoek van de laatste onderzoeksdeelnemer. Als dit niet het geval is, geef een specificatie van de geschatte einddatum met een motivering.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

In accordance with Article 37, Chapter VI, of the CTR, the sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal. That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last of the Member States concerned and third countries in which the clinical trial has been conducted.

Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial, the content of which is set out in CTR Annex IV. It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons.

12.2 Criteria for temporary halt and early termination of the clinical trial

Een beschrijving van de criteria om (gedeelten van) het onderzoek stop te zetten; en de vervolgstappen na een temporary halt of early termination.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be notified to the Member States concerned through the EU portal. That notification shall be made without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures. The study will be suspended pending a further positive decision by the concerned member state. The investigator will take care that all subjects are kept informed. The restart of the clinical trial following a temporary halt for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in CTR Chapter III.

12.3 Discontinuation/withdrawal of individual subjects

Een beschrijving van de procedures voor onderzoeksdeelnemers die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef, inclusief procedures voor de verzameling van gegevens over teruggetrokken onderzoeksdeelnemers, procedures voor de vervanging van onderzoeksdeelnemers en de follow-up van onderzoeksdeelnemers die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. Any subject, or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, may, without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent. The withdrawal of the informed consent shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

12.4 Arrangements for subjects after their participation in the clinical trial ended

Een beschrijving van de regelingen voor de nazorg aan onderzoeksdeelnemers na afloop van hun deelname aan de klinische proef, indien dergelijke nazorg vanwege die deelname noodzakelijk is en verschilt van de verwachte normale nazorg voor de medische aandoening in kwestie.

33.13. Safety reporting

Zie het bijgevoegde voorbeeldprotocol voor de volledige standaard tekst. De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de CTD zijn:

- SAE-meldingen: Deze dienen nu in het jaarlijkse veiligheidsrapport (Annual Safety Report – ASR) te worden gemeld via CTIS. SAE's moeten *wel* nog steeds binnen 24 uur aan de sponsor worden gemeld. De sponsor voegt vervolgens een geaggregeerde tabel van SAE's toe aan het jaarlijkse veiligheidsrapport, dat via CTIS moet worden ingediend.
- SUSAR meldingen: De sponsor is verantwoordelijk voor het melden van een SUSAR in het EudraVigilance systeem. Indien er een SUSAR heeft plaatsgevonden dient deze zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 7 dagen nadat de sponsor kennis heeft gekregen van de reactie te worden gemeld. Ga in je eigen ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na hoe het proces rondom SUSAR meldingen is geregeld.

33.14. Statistical analyses – o.b.v. CTR Annex I, D17-u

Een beschrijving van de te gebruiken statistische methoden. Voor elk eindpunt: een algemene presentatie van de data, hoe omgegaan wordt met ontbrekende data, en de statistische analyse van de data. De beschrijvingen moeten duidelijk laten zien hoe de primaire en secundaire doelstellingen van het onderzoek worden beantwoord.

Verder:

- Redenen voor de gekozen steekproefomvang
- Berekeningen van de impact en klinische relevantie van het onderzoek
- Het te gebruiken significantieniveau
- Procedures voor ontbrekende, ongebruikte en onjuiste gegevens, en het melden van afwijkingen van het oorspronkelijke statistische plan
- De selectie van deelnemers die in de analyses worden opgenomen

Indien toepasselijk: de interim analyse (timing, aantal verworpen onderzoeksdeelnemers, mogelijke uitkomsten, en wie verantwoordelijk is voor het uitvoeren hiervan)

34.15. Ethical considerations – o.b.v. CTR Artikel 5, Artikel 29, en Annex I, D17-d en D17-z

15.1 Declaration of Helsinki

Vereiste onder CTR (in eigen standaard tekst geformuleerd, deze exacte formulering niet verplicht):

The study is conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO), the Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines and the General Data Protection Regulation (in Dutch AVG).

15.2 Recruitment and informed consent procedures

Een uitvoerige beschrijving van de procedures voor de werving en informed consent, met name als onderzoeksdeelnemers zelf geen informed consent kunnen geven. Regelgeving per gespecificeerde populatie:

- CTR Artikel 31 – wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers
- CTR Artikel 32 – minderjarigen
- CTR Artikel 33 – zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
- CTR Artikel 34 –aanvullende nationale maatregelen voor dienstplichtigen, gedetineerden, en bewoners van woonzorginstellingen
- CTR Artikel 35 – noodsituaties

Vereisten aan informed consent procedures:

- Moet schriftelijk worden vastgelegd door de persoon die het interview afneemt en de onderzoeksdeelnemer (of diens wettelijke vertegenwoordiger).
- De onderzoeksdeelnemer ontvangt een schriftelijk kopie van de toestemmingsdocumentatie
- De onderzoeksdeelnemer krijgt voldoende tijd om na te denken over deelname aan het onderzoek
- Er moet voldoende inzicht zijn gegeven in:
 - De aard, doelstellingen, voordelen, risico's en ongemakken van het onderzoek.
 - De rechten en garanties van de onderzoeksdeelnemer, inclusief het recht om te weigeren of zich terug te trekken zonder nadelige gevolgen.
 - De voorwaarden van het onderzoek, inclusief de verwachte duur van deelname.
 - Mogelijke alternatieve behandelingen en opvolging na beëindiging van deelname
- Moet in leekentaal zijn geschreven
- Moet worden verstrekt door een gekwalificeerd lid van het onderzoeksteam
- Moet informatie bevatten over schadevergoedingsregelingen en het EU-proefnummer

Onderzoeksdeelnemers worden geïnformeerd dat de samenvatting van de resultaten van het onderzoek beschikbaar zal zijn in de EU-databank, ongeacht de uitkomst van het onderzoek

36.16. Administrative aspects, monitoring, and confidentiality

Voeg een verklaring toe dat het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met het protocol, met de Verordening klinische proeven nr. 536/2014 en met de beginselen van goede klinische praktijk (o.b.v. Annex I, D17-a)

37.16.1 Approval initial application and substantial modifications

Vereiste onder CTR (in eigen standaard tekst geformuleerd, deze exacte formulering niet verplicht):

The trial protocol, informed consent form, subject information leaflet, investigational medicinal product dossier, investigators brochure and any other documents required by the Regulation will be submitted for the regulatory approval before the clinical trial is started via CTIS.

The sponsor will also submit and obtain approval for substantial modifications to the original approved documents via CTIS.

A 'substantial modification' is defined in the CTR as any change to any aspect of the clinical trial which is made after notification of a decision referred to in Articles 8, 14, 19, 20 or 23 and which is likely to have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

37.16.2 Monitoring (o.b.v. CTR Annex I, D17-a, D17-d)

Beschrijf de geplande monitoring van de uitvoering van de klinische proef. De omvang en aard van de monitoring worden bepaald door de sponsor op basis van een beoordeling die rekening houdt met alle kenmerken van de klinische proef. Voor details kan worden verwezen naar een monitoringplan.

37.16.3 Recording, handling and storage of information

16.3.1 Handling of data and data protection (o.b.v. CTR Annex I D17-a, D17-k)

Hier moet worden verklaard dat gegevens worden verzameld en verwerkt in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (EU) 2016/679 (naleving van nationale vereisten inzake gegevensbescherming wordt verder beoordeeld tijdens deel II van de aanvraag).

Tevens moeten de regelingen voor de bescherming van persoonsgegevens worden omschreven, evenals welke maatregelen worden geïmplementeerd om de vertrouwelijkheid van persoonsgegevens van de onderzoeksdeelnemers te waarborgen

- Organisatorische en technische regelingen om ongeautoriseerde toegang, openbaarmaking, verspreiding, wijziging of verlies van informatie en persoonsgegevens te voorkomen;

- Procedures voor het omgaan met gegevens, hoe gegevens worden gecodeerd, door wie de sleutel tot de code wordt beschermd, wie toegang heeft tot de gegevens en waar deze worden opgeslagen, welke stappen worden genomen om de gegevensbeveiliging te waarborgen;
- Het gebruik van studie-specifieke onderzoeksdeelnemersnummers en/of codes in de database.

Mogelijke standaardtekst, indien toepasbaar:

Individual patient information obtained as a result of this study is considered confidential and is handled conform the Dutch Personal Data Protection Act (AVG) and the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679. Patients' confidentiality will be ensured by using study numbers. Every randomised patient is assigned a study number. Communication occurs only with this number. A subject identification code list is safeguarded by the coordinating investigator. Disclosure to third parties is prohibited, except for authorities involved with monitoring and quality control of the study.

All data required to answer the primary and secondary objectives will be collected using only study numbers in an ISO 27001 certified study database with an electronic case report form (eCRF). Data management is performed by the local investigator. All source documents should be completed in a neat, legible manner to ensure accurate interpretation of data.

16.3.2 Source documents and case report forms (CRF)

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Source documents for this study will include hospital records and procedure reports and data collection forms. These documents will be used to enter data on the CRFs. Data reported on the CRF that are derived from source documents must be consistent with the source documents or the discrepancies must be explained.

All documents will be stored safely in confidential conditions. On all study-specific documents other than the signed consent, the subject will be referred to by the study subject identification code.

16.3.3 Clinical trial master file and data archiving

Vereiste onder CTR (deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to the clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated.

The sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial, unless other EU law requires archiving for a longer period. The medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

Archiving of documents will be continued until the project has finished. These documents will be stored for a maximum duration of 25 years after completion of the study. These data will be accessible to the current and future members of the research team. Patients who do not agree with these terms, are excluded from participation.

39.16.4 Audits and inspections and direct access to source data/documents

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

This trial may be subject to internal or external monitoring, auditing or inspections procedure to ensure adherence to GCP. Access to all trial-related documents including direct access to source data will be given at that time.

40. 16.5 Reporting of serious breaches

Een **Serious Breach** is een Inbreuk die aanzienlijke invloed kan hebben op de veiligheid en de rechten van een onderzoeksdeelnemer of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens.

Een serious breach moet in CTIS worden gemeld **zonder vertraging maar niet later dan 7 kalenderdagen** na kennisname van die breach. In Nederland ontvangt de CCMO de serious breaches via CTIS en afhankelijk van het soort serious breach wordt deze beoordeeld door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de METC die de studie heeft toegelaten of de CCMO.

Iedere breach van:

- The Regulation (EU) No 536/2014;

Of

- De clinical trial protocol versie die op het moment van de breach van toepassing is en die effect heeft op:
 - De veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en/of
 - De rechten van de onderzoeksdeelnemer en/of
 - De betrouwbaarheid en robuustheid van de data.

Is ernstig en moet worden gemeld bij CTIS door de indiener van de trial.

Houd hierbij rekening met de volgende punten:

- Vermoedelijke ernstige breaches moeten onmiddellijk door de onderzoekers aan de sponsor worden gemeld;
- Na ontvangst moet een beoordeling van de breach worden uitgevoerd door het studieteam om vast te stellen of deze “ernstig” is;
- Er moet een analyse plaatsvinden naar wat de oorzaak van deze breach is door het studieteam;
- Breng in kaart hoe deze breach moet worden opgelost en welke preventieve maatregelen op moeten worden gesteld;
- Rapportage van de serious breach via het CTIS moet worden gedaan binnen 7 kalenderdagen nadat de sponsor zich bewust is geworden van een serious breach.

Meer informatie is te vinden op de website van de CCMO: [Ernstige inbreuken | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)

Bij vragen kun je terecht bij het Wetenschapsbureau.

41.16.6 Data breach response procedures

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

In the event of a data security breach, the sponsor will implement a series of measures to prevent or reduce further impact. These measures will at minimum include:

- The sponsor will prioritise immediate containment, i.e. will stop the data breach if it is ongoing. Additionally, the sponsor will take efforts to mitigate and limit the damage as applicable, for example through remotely wiping or encrypting compromised devices, or removing published files from online platforms.

- The sponsor will assess the breach to determine the cause and scope. This may include identifying what type of data was involved, the number of affected individuals, and whether the data has been accessed by unauthorized parties.

- The sponsor will promptly notify and report the incident to the Dutch Data Protection Authority within 72 hours of detection. This will be accomplished via the designated national data leak reporting desk. In the event of a serious breach, the sponsor will additionally notify the Member States affected by the breach. This will be done through the Clinical Trials Information System (CTIS) in accordance with section 16.5 of the study protocol.

- Should the data breach present a high risk to the individuals participating in the study, the affected subjects will also be informed without delay. This notification will include detailed information about the nature of the breach, potential consequences, and recommended protective measures, ensuring that study subjects are fully aware and can take appropriate actions to safeguard their personal information.

- The sponsor will record all breaches in a data breach register, documenting the cause, affected data, consequences, and remedial actions taken, to learn from past incidents and improve future data security measures.

42.16.7 Notification of the start and the end of the recruitment

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the start of a clinical trial in relation to that Member State through CTIS.

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the first visit of the first subject in relation to that Member State through CTIS.

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of the recruitment of subjects for a clinical trial in that Member State through the EU.

43.16.8 Temporary halt/(early) termination

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through CTIS.

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned and in all third countries in which the clinical trial has been conducted through CTIS.

16.8.1 Temporary halt/early termination for reasons not affecting the benefit-risk balance

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify with 15 days each Member State concerned of a temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned for reasons not affecting the benefit-risk balance through CTIS.

When a temporarily halted clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance is resumed the sponsor will notify each Member State concerned through CTIS.

The sponsor will notify to the EU portal CTIS of early termination of the clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance through CTIS. The reasons for such action and, when appropriate, follow-up measures for the subjects will be provided as well.

16.8.2 Temporary halt/early termination for reasons of subject safety

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

In accordance to article 38 of the CTR, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance will be notified to the Member States concerned through the EU portal CTIS without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures. The restart of the clinical trial following a temporary halt as referred to in paragraph 1 shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in Chapter III of the CTR.

44.16.9 Summary of the results

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, a summary of the results of the clinical trial will be submitted to the EU database CTIS. The content of the summary of the results is set out in CTR Annex IV. It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons. The content of the summary is set out in CTR Annex V.

45.16.10 Public disclosure and publication policy

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Within one year after the primary endpoint has been reached, final results of the study will be submitted to an international peer-reviewed journal. The coordinating and participating investigators will prepare the manuscript together with those who substantially contributed to the study. Any publication, abstract or presentation based on patients included in this study must be approved by the coordinating and participating investigators.

46. Indiening in CTIS

Hieronder volgt uitleg over het gebruik van de website van het CTIS systeem. Ter illustratie zijn screenshots toegevoegd. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een nieuwe (nog lege) studie, die is aangemaakt voor deze handleiding, en van een bestaande, reeds goedgekeurde studie (CIMICS).

47. Aanmaken van studie in CTIS

Ga in je ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na of er een trial door hen moet worden aangemaakt in CTIS. Het is van belang dat de juiste gebruikersrollen worden toegekend (namelijk CT Admin en ASR Submitter).

48. Toegang krijgen tot studie in CTIS

Nadat je in CTIS inlogt zie je het onderstaande scherm. Jouw studie kan worden gevonden door te zoeken op het EU CT nummer. Deze wordt toegewezen als de studie in CTIS wordt aangemaakt, en ontvang je van het wetenschapsbureau.

Clinical trials Sofie Glazemakers

Clinical trials Notices & alerts RFI User administration

Clinical Trials

Enter EU CT number or use advanced search SEARCH

Trial Advanced Search

Application Advanced Search

+ New trial

Heb je geen toegang tot het EU CT-nummer? Dan kun je via advanced search aanvullende zoekopdrachten geven.

Clinical Trials

Enter EU CT number or use advanced search SEARCH

Trial Advanced Search

Overall Trial Status Add Status	MSC Trial Status Add MSC Status	
Title Add Trial title	Protocol Code Add Protocol Code	Condition Add Condition
Sponsor Add Sponsor	Active substance Add Active substance	Product name Add Product
	EU MP Number Add EU MP Number	EU Substance Number Add EU Substance Number
Route of administration Add Route	Therapeutic area Add Therapeutic Area	Member states concerned Add Member states

Als je jouw studie hebt gevonden, kun je toegang krijgen tot het voorblad van de studie door op het blauwgedrukte EU CT nummer te klikken.

Trial Advanced Search

Application Advanced Search

+ New trial

Search Results

Showing 1 - 1 of 1 items
1 of 1 pages
< 1 >

Sort by: Submitted
Download Trials

2024-517929-11-00	RMS	MSCs	Condition	Sponsor/Co-sponsors	Product	Submission date
Trial title: Voorbeeld Pending		NL (Pending)		Catharina Ziekenhuis Stichting		

Het voorblad van een lege studie ziet er als volgt uit. Het voorblad dient enkel als overzicht van de studiegegevens. Via de tabbladen krijg je gemakkelijk overzicht over de belangrijkste aspecten van de studie.

In het voorblad kunnen geen wijzingen worden gemaakt. Selecteer de blauwgedrukte IN om aan de slag te gaan met de studie.

Voorbeeld

Pending
2024-517929-11-00
Proposed RMS: Netherlands

Summary
Full Trial Informat
Notifications
Trial results
Corrective measure
Ad Hoc assessment
Users

TRIAL INFORMATION

Sponsor	Catharina Ziekenhuis Stichting	Member states concerned	NL
Trial phase		Medical conditions	
Therapeutic area		Low intervention study	No
Medical device	No	Population type	
		Transitioned Trial	No

MSC TRIAL STATUS

Member State	MSC Trial Status	First decision date	Start of trial	End of trial	Recruitment start date
NL	Pending				

APPLICATION AND NON-SUBSTANTIAL MODIFICATION

Type	ID	Parts	MSCs	Submission date	Decision date
Initial	IN	Part I	NL(Draft)		

Je komt dan in de volgende omgeving. Hier kun je wijzigingen aanbrengen, documenten toevoegen, en de studie uiteindelijk indienen.

Maak gebruik van het tabblad aan de linkerkant om naar de verschillende secties/onderdelen van de indiening te gaan. Let op: Part II wordt pas zichtbaar als de deelnemende landen zijn ingevuld bij de sectie Form.

Clinical trials Notices & alerts RFI User administration

Please note that, in accordance with Regulation (EU) No 536/2014, all data and documents provided in the EU database are subject to publication rules, aiming amongst other things at protecting personal data and commercially confidential information. It is the responsibility of each user to ensure compliance with Regulation (EU) 2016/679 and Regulation (EU) 2018/1725 when uploading documents and processing personal data in CTIS.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN **Draft**

Check Save Cancel Submit

Form
MSCs
Part I
Part II
Evaluation
Timetable

Trial specific information (Part I)

Trial details

Trial identifiers
Trial information
Protocol information
Scientific advice and Paediatric Investigation Plan (PIP)
Associated clinical trials
References
Countries outside the European Economic Area

Sponsors

Name	Organisation type	Country	Type	Status	Legal representative	Scientific contact point	Public contact point	Third parties
Catharina Ziekenhuis Stichting	Hospital/Clinic/Other health care facility	Netherlands		Active				0

Products

Sort by: 11 No sorting

All documents

Part 1

No document available

Product

Content labeling

No document available

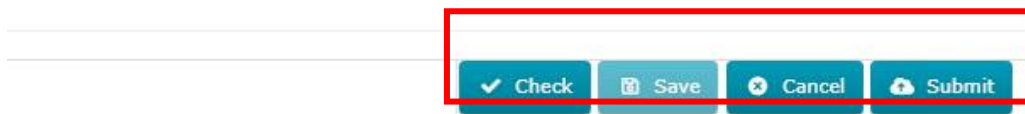
49. Informatie toevoegen in CTIS

Het toevoegen/wijzigen van informatie in CTIS gaat via de volgende knoppen:

- **Slotjes:** velden kunnen pas bewerkt/ingevuld worden wanneer de sectie is vastgezet (slotje dicht). Ze staan automatisch open als je inlogt – dan kunnen de velden dus niet bewerkt worden. Klik op het slotje om het te sluiten en te beginnen. Door het slot te openen na het doorvoeren van wijzigingen sla je automatisch alle wijzigingen in de betreffende sectie op.
- **Opslaan:** sla wijzigingen tussentijds op zonder het slotje te openen via de *save* knop. Bij inactiviteit word je automatisch uitgelogd en gaan niet opgeslagen gegevens verloren.
- **Cancel:** met de *cancel* knop wordt de volledige indiening verwijderd, niet enkel de wijzigingen die je hebt gemaakt sinds de laatste *save*. Gebruik deze knop dus enkel als je de studie niet meer wilt indienen, of elders al hebt ingediend.



- **Check:** hiermee controleer je of alle verplichte informatie is ingevuld en de benodigde documenten zijn toegevoegd. Mogelijk missende informatie zal rood oplichten.



Het

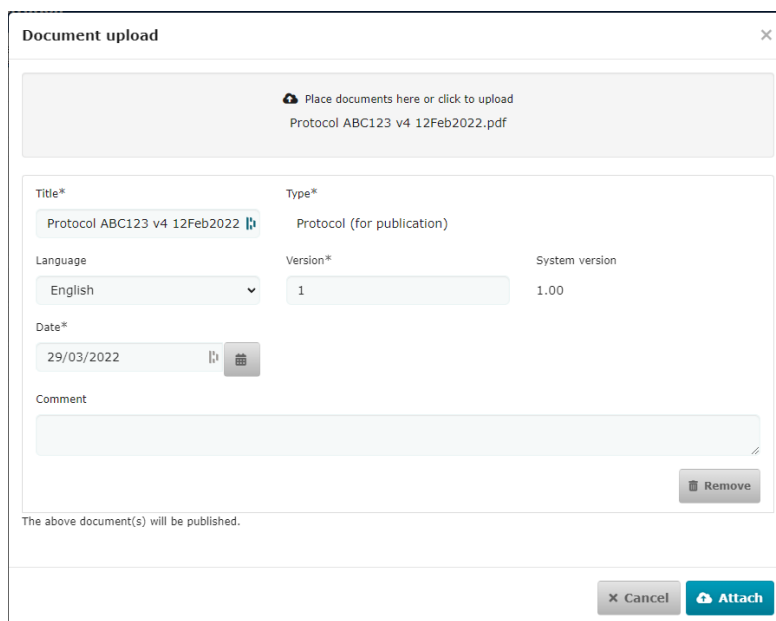
uploaden/wijzigen van documenten in CTIS gaat via de volgende knoppen:

1. **Add document:** hiermee voeg je een nieuw document toe. Geüploade documenten worden automatisch *For publication*. Dit betekent dat dit document na de uiteindelijke goedkeuring van de studie publiekelijk in te zien is in het CTIS-systeem.

Dan verschijnt de volgende pop-up:

Titel: hier wordt automatisch de PDF titel ingevuld. Let op: hier hoort de juiste benaming volgens CTIS (zie addendum I).

Version: het versienummer van het document.



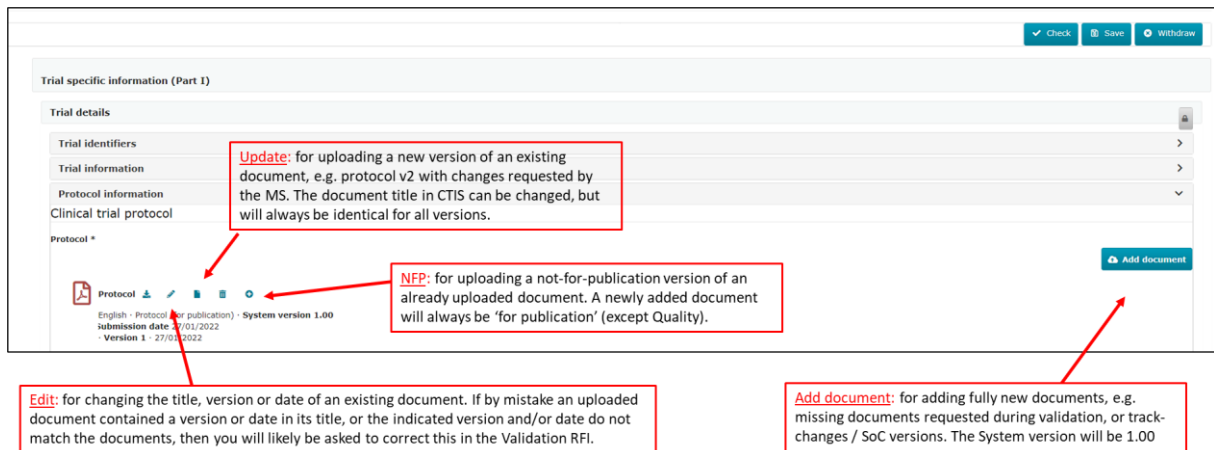
System version: hiermee wordt bijgehouden hoe vaak de *Update* knop is gebruikt voor een document. Dit wordt door CTIS automatisch ingevuld, en is niet aanpasbaar. Omdat CTIS zelf deze versienummers maakt, is het belangrijk goed in de gaten te houden hoe je deze versie zelf benoemt in je eigen documenten.

Date: hier hoort de datum van het document, niet de datum waarop het document wordt geüpload.

2. **NFP:** hiermee voeg je een *Not for publication* versie

toe aan een reeds geüpload *For publication* document. Deze versie van het document zal niet in te zien zijn na de uiteindelijke goedkeuring van de studie.

3. **Edit:** hiermee kun je de titel, het versienummer, en de datum van een geüpload document veranderen. De taal van een document kan niet worden gewijzigd; als dit verkeerd is ingevuld, moet een nieuw document worden geüpload.
4. **Update:** hier kun je een nieuwe versie van het geüploade document toevoegen.



Het toevoegen van een document in CTIS gaat daarom dus als volgt:

1. Zet de sectie vast door het slotje te sluiten. Nu kunnen er wijzigingen worden gemaakt.
2. Voeg het document via Add document.
3. Vul alle benodigde informatie in via de pop-up en klik op *Attach*.
4. Sla het document op door het slotje te openen, of door op *Save* te klikken.

50. Aandachtspunten voor documenten in CTIS

Alle documenten die worden geüpload in CTIS behoren:

- De juiste benaming te hebben (zie addendum I);
- Een PDF te zijn;
- Geen auteur te hebben (verwijder een auteur via PDF > file > properties)
- Doorzoekbaar te zijn (maak een document doorzoekbaar via PDF > Scan&OCR (rechter balk) > recognize tekst)

Tips

- Houdt een tabel bij met versienummers, datums en titels van een document zodat je bij uploaden niet alle bestanden hoeft te openen om te kijken welke het is.

Alle documenten voor de indiening kun je beter buiten CTIS houden totdat je alle stukken definitief en compleet hebt. Indien de documenten in CTIS worden bijgehouden en er meerdere aanpassingen worden gedaan, loop je het risico dat versies mogelijk niet meer kloppen met hoe ze in CTIS staan.

51. Form in CTIS

In Form moeten de volgende documenten worden geüpload:

- Aanbiedingsbrief
- Proof of payment of fee
- Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Ook vul je onder *Trial category* de categorie van het onderzoek in.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN Draft

Check Save Cancel Submit

Form
MSCs
Part I
Part II
Evaluation
Timetable

Form details

Initial Application details

Cover letter

Cover letter *

No document available

Transition Trial

☐ Transition Trial

Proof of payment of fee

Compliance with regulation

Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Compliance with Regulation (EU) 2016/679 *

No document available

Trial category

Publish dates of trial information

Trial category *

Justification for trial category *

52. Aanbiedingsbrief

De informatie uit de aanbiedingsbrief wordt gebruikt voor de toewijzing van de onderzoeksaanvraag door de CCMO aan een METC. Daarom bevat een begeleidende brief:

- Het EU-trialnummer en het versienummer van het protocol; indien relevant, het eigen protocol-ID/Universele nummer.
- Bijzondere kenmerken van het onderzoek
- Waar de Reference Safety Information te vinden is
- Een eigen voorstel voor toewijzing aan een METC in Nederland

De brief hoeft niet ondertekend te worden. Zie [hier voor een template aanbiedingsbrief](#), en zie [hier voor meer uitleg](#).

53. Proof of payment of fee

Bij elke initiële indiening en substantiële wijziging moet een document met factuurgegevens worden ingediend. Dit document fungeert als intentieverklaring voor de betaling van de toetsingskosten na de indiening in CTIS. De CCMO stuurt na de indiening van de onderzoeksaanvraag in CTIS een online factuur, die binnen 30 dagen betaald moet worden.

Let op bij multinationale studies! In sommige landen moet de indieningskosten al vóór de indiening in CTIS worden betaald. In dit geval moet er een betalingsbewijs worden ingediend in plaats van een document met factuurgegevens.

Zie [hier voor een model factuurgegevens](#), zie [hier voor meer uitleg](#), en zie [hier voor tarieven](#).

54. Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Hier moet een verklaring worden ingediend waarin staat dat de gegevens verzameld en verwerkt zullen worden volgens de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Het hoeft niet ondertekend te zijn.

Zie [hier voor een template verklaring](#), en zie [hier voor meer uitleg](#).

55. Trial category

Categorie 1 geneesmiddelenonderzoek (clinical trials voor farmaceutische ontwikkeling)

- Fase 0 geneesmiddelenonderzoek;
- Fase I geneesmiddelenonderzoek;

Categorie 2 geneesmiddelenonderzoek (therapeutische verkennende en bevestigende geneesmiddelenstudies)

- Fase II geneesmiddelenonderzoek;
- Fase III geneesmiddelenonderzoek.

Categorie 3 geneesmiddelenonderzoek (geneesmiddelenstudies met therapeutische toepassing)

- Fase IV geneesmiddelenonderzoek;
- Low-intervention clinical trials.

Zie [hier](#) voor uitgebreidere uitleg m.b.t. de verschillende categorieën.

56. MSCs in CTIS

MSCs staat voor *Member States Concerned*. Hier geef je aan in welke landen bij het onderzoek betrokken zijn, inclusief voorgestelde rapporterende lidstaat en, indien van toepassing, een overzicht van deelnemende landen buiten de EU. Ook geef je aan hoeveel patiënten naar verwachting geïncludeerd zullen worden (binnen en buiten de EU).

Je kunt landen toevoegen via de knop *Add member states*.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN Draft

The screenshot displays the CTIS interface for a clinical trial. At the top, there are buttons for 'Check', 'Save', 'Cancel', and 'Submit'. The main section is titled 'Member states concerned'. It includes a table with columns: 'Member states concerned', 'RMS', 'First submissions date', 'Subjects', and 'Actions'. A red box highlights the '+ Add member states' button in the 'Actions' column. Below the table, there are two summary boxes: 'Countries outside the European Economic Area' and 'Estimated total population for the trial'. The 'Estimated total population for the trial' box shows counts for 'EEA subjects', 'Rest of the world subjects*', and 'Total subjects', all currently at 0. A modal window titled 'Add member states' is open, showing a form with a 'Member State' dropdown, a 'Subjects*' input field (set to 0), and a 'Proposed RMS' radio button (highlighted with a red box). At the bottom of the modal, there are buttons for '+ Add another', 'Cancel', and '+ Add' (highlighted with a red box).

Let op: bij het eerste land dat wordt toegevoegd staat deze lidstaat automatisch aangegeven als voorgestelde rapporterende lidstaat. Wijzig dit via het knopje *Proposed RMS (Proposed Reporting Member State)*.

57. Onderzoeksdoossier deel I (Part I) in CTIS

58. Trial Identifiers

Hier vul je het volgende in:

- Volledige titel in het Engels, alsmede een verplichte vertaling hiervan voor ten minste de rapporterende lidstaat, en bij voorkeur voor elke deelnemende lidstaat toe te voegen;
- Indien van toepassing: eventuele andere identificerende informatie onder *Secondary identifying numbers*. Dit is met name relevant voor transitiestudies.
-

59. Trial Information

De vragen onder de sectie Trial Information vul je in m.b.v. het opgestelde protocol. Indien er ruimte is vrijgehouden voor een vertaling, is het verplicht een vertaling voor ten minste de rapporterende lidstaat toe te voegen.

Trial information

Trial category

☐ Low intervention trial

Attachment of justification of low interventional clinical trial

No document available

Trial phase*

Medical condition *

Medical condition (English)

Medical condition (Languages)

Is the medical condition considered to be a rare disease

Therapeutic area

Medical condition MedDRA information

Version	Level	Classification code	Term name	System organ class
---------	-------	---------------------	-----------	--------------------

Main objective

Trial scope *

Main objective (English) *

Main objective Languages

Translation

Secondary objective

New ID	Secondary objective (English)	Secondary objective (Languages)
--------	-------------------------------	---------------------------------

Eligibility criteria

Principal inclusion criteria *

New ID	Principal inclusion criteria (English)	Principal inclusion criteria (Languages)
--------	--	--

Principal exclusion criteria *

New ID	Principal exclusion criteria (English)	Principal exclusion criteria (Languages)
--------	--	--

End points

Primary end points*

New ID	Primary end points (English)	Primary end points (Languages)
--------	------------------------------	--------------------------------

Secondary end points

New ID	Secondary end points (English)	Secondary end points (Languages)
--------	--------------------------------	----------------------------------

Trial duration *

Estimated recruitment start date in EEA	Estimated end of trial date in EEA
---	------------------------------------

Trial identifiers

Full title (English) *

Voorbeeld

Full title Languages

Translation

Public title (English) *

Public title Languages

Translation

Protocol code

Secondary identifying numbers

WHO universal trial number (UTN)	ClinicalTrials.gov identifier (NCT number)	ISRCTN number
UXXXX-XXXX-XXXX	NCTXXXXXXXX	ISRCTNXXXXXXXX

Additional registries

Registry name	Registry identifier
---------------	---------------------

60. Protocol

Raadpleeg [hoofdstuk 3](#) van deze handleiding voor een gedetailleerde uitleg. Voeg naast het protocol ook twee samenvattingen toe (maximaal 2 A4, in het Engels en Nederlands). Het wordt aanbevolen de Nederlandse samenvatting in leekentaal op te stellen.

Zie [hier voor een template protocol](#), zie [hier voor een template protocol samenvatting \(Engels\)](#), en zie [hier voor een template protocol samenvatting \(Nederlands\)](#).

Clinical trial protocol							
Protocol *							
No document available							
Synopsis of the protocol							
No document available							
Data safety monitoring committee charter							
No document available							
Study design							
Study design							
No document available							
Period details							
New ID	Title	Description	Allocation method	Blinding used	Roles blinded	Blinding implementation details	Arm details

61. Scientific advice and Paediatric Investigational Plan (PIP)

Als het onderzoek onderdeel is van een Paediatric Investigation Plan (PIP) moet een kopie van de samenvatting van het wetenschappelijk advies van de EMA, een EU-lidstaat of een derde land worden ingediend (indien beschikbaar).

Als het onderzoek deel uitmaakt van een goedgekeurde PIP, moet een kopie van het goedkeuringsbesluit van de EMA en het advies van het Comité pediatrie worden ingediend, tenzij deze documenten volledig online beschikbaar zijn zoals aangegeven in de aanbestedingsbrief.

Sponsors

Voeg hier de correcte informatie m.b.t. contactpersonen en vertegenwoordigers toe.

Catharina Ziekenhuis Stichting Sponsor	
Name	Sponsor type
Catharina Ziekenhuis Stichting	
Address	Town/City
Michelangelolaan 2	Eindhoven
Post code	Country
5623 EJ	Netherlands
Phone	Email
Organisation Id	
ORG-100021670	
+ Add contacts	
Scientific/public contact point*	

Products

Hier kun je via *Add* onderzoeksgeneesmiddelen toevoegen.

Selecteer de rol van het middel (e.g. test voor het onderzoeksgeneesmiddel).

Er verschijnt dan een aparte sectie; hierin kun je via *Add* het specifieke middel toevoegen.

Je kunt het middel op de volgende wijze identificeren:

Weet je niet zeker welke identificatienummers van toepassing zijn op jouw onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken (SmPC). Hier staat o.a. het Marketing Authorisation Number (= Register Verpakte Geneesmiddelen (RVG)).

Role: Comparator Name: Natriumchloride Noridem 0,9%, oplossing voor injectie en oplosmiddel voor p...								
EU MP number	Marketing authorisation number	Product authorisation	Product name	Pharmaceutical form	Strength	Sponsors product code	Active substance name	EU substance number
PRD392240	RVG 100029	Authorised	Natriumchloride noridem 0,9%, oplossing voor injectie en oplosmiddel voor parenteraal gebruik 9 mg/ml	Solution for injection	Sodium chloride 9mg	-	Sodium chloride	SUB12581

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100029

62. Investigator's Brochure (IB)

Een Investigator's Brochure (IB) bevat alle klinische en niet-klinische gegevens over het onderzoeksgeneesmiddel die relevant zijn voor de studie van dat geneesmiddel bij mensen. Als de IB geen samenvatting van de productkenmerken (SmPC) is, moet deze een duidelijk te onderscheiden rubriek bevatten met de titel Reference Safety Information (RSI). De RSI dient de productinformatie over het onderzoeksgeneesmiddel en informatie over hoe te bepalen welke bijwerkingen als verwacht worden beschouwd, evenals de frequentie en aard van die bijwerkingen.

De IB wordt bijgewerkt als er nieuwe en relevante veiligheidsinformatie beschikbaar komt, en moet ten minste een keer per jaar worden herzien (artikel 55, lid 2, CTR).

63. Documentation relating to compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) for Investigational Medicinal Product and Auxiliary Medicinal Product

De productie en invoer van onderzoeksgeneesmiddelen moet voldoen aan de vereisten voor Good Manufacturing Practice (GMP) of gelijkwaardige standaarden. De documentatie die nodig is om GMP-naleving aan te tonen is als volgt:

- Voor geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten: is geen documentatie vereist.
- Voor niet-toegelaten of niet-geregistreerde geneesmiddelen: een fabrikantenvergunning en een QP-verklaring van GMP-equivalentie. Deze QP-verklaring is niet nodig als er een Mutual Recognition Agreement (MRA) is die deze equivalentie al voorziet.
- In alle andere gevallen is een fabrikantenvergunning nodig.

Een fabrikantenvergunning is niet nodig voor de volgende processen, mits uitgevoerd in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken die aan onderzoek deelnemen (CTR artikel 61):

- Bereiding van een onderzoeksgeneesmiddel in een apotheek volgens een medisch voorschrift voor een individuele patiënt (magistrale bereiding).
- Bereiding van een onderzoeksgeneesmiddel in een apotheek volgens de farmacopeevoorschriften voor rechtstreekse levering aan patiënten (officinale bereiding).
- Bereiding van radiofarmaceutica voor diagnostisch onderzoek.
- Heretikettering of herverpakking van onderzoeksgeneesmiddelen.

Deze processen moeten uitgevoerd worden door apothekers of andere wettelijk bevoegde personen.

64. Investigational Medicinal Product Dossier

Een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) bevat gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het onderzoeksgeneesmiddel. Het IMPD bestaat uit 2 delen:

- Quality deel: Informatie over het werkzame geneesmiddel, de placebo of het referentiemiddel. Zie [hier voor een template IMPD Quality](#).
- Safety en Efficacy deel: Samenvatting van alle klinische en niet-klinische onderzoeken, met een algemene beoordeling van risico's en voordelen. Dit deel kan ook verwijzen naar de Investigator's Brochure (IB). Zie [hier voor een template IMPD Safety and Efficacy](#).

Als het onderzoeksgeneesmiddel is goedgekeurd in de EU of een vergunning heeft in een ICH-land, kan een geldige samenvatting van de productkenmerken (SmPC) volstaan (zie tabel hieronder). Zie [hier voor meer informatie](#).

Table 1: Content of the simplified IMPD

Types of previous assessment	Quality data	Non-clinical data	Clinical data
The investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and is used in the clinical trial:			
— within the conditions of the SmPC	SmPC		
— outside the conditions of the SmPC	SmPC	If appropriate	If appropriate
— after modification (for example blinding)	P+A	SmPC	SmPC
Another pharmaceutical form or strength of the investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and the investigational medicinal product is supplied by the marketing authorisation holder	SmPC+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product is not authorised and has no marketing authorisation in an ICH country but the active substance is contained in an authorised medicinal product, and			
— is supplied by the same manufacturer	SmPC+P+A	Yes	Yes
— is supplied by another manufacturer	SmPC+S+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product was subject to a previous clinical trial application and authorised in the Member State concerned and has not been modified, and			
— no new data are available since last amendment to the clinical trial application,	Reference to previous submission		
— new data are available since last amendment to the clinical trial application,	New data	New data	New data
— is used under different conditions	If appropriate	If appropriate	If appropriate

(S: Data relating to the active substance; P: Data relating to the investigational medicinal product; A: Additional information on Facilities and Equipment, Adventitious Agents Safety Evaluation, Novel Excipients, and Solvents for Reconstitution and Diluents)

65. Auxiliary Medicinal Product Dossier (AxMPD)

Voor geregistreerde AxMPD's is alleen een geldige SPmC vereist.

Voor niet-geregistreerde AxMPD's: zie Documentation relating to compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) for Investigational Medicinal Product and Auxiliary Medicinal Product.

66. Labelling IMP and AxMP

In het protocol wordt omschreven hoe labelling plaats vindt. Hier wordt het werkelijke geplande etiket ingediend. Het is niet nodig om een model van het etiket in te dienen. Alleen de tekst die vermeld wordt op het onderzoeksgeneesmiddel overeenkomstig hoofdstuk X van de CTR en bijlage VI bij de CTR, moet in het aanvraagdossier worden opgenomen. De taal van de informatie op het etiket moet in het Nederlands zijn voor studies die in Nederland worden uitgevoerd. Het is toegestaan om meer talen op het etiket te vermelden. Een lijst van de op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden informatie is opgenomen in bijlage VI.

67. Onderzoeksdeel II (Part II) in CTIS

Let op: Part II wordt pas toegankelijk als een rapporterende lidstaat is ingevuld bij MSCs.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN **Draft**

Check Save Cancel Submit

Form
MSCs
Part I
Part II - NL
Evaluation
Timetable

Country specific details (Part II - Netherlands)

Trial sites

+ Add site

Organisation ID	Organisation name	Site location	Site street address	Site city	Site post code	Site country	Title	First name	Last name	Department	Phone	Ema
-----------------	-------------------	---------------	---------------------	-----------	----------------	--------------	-------	------------	-----------	------------	-------	-----

Documents

Recruitment Arrangements

Recruitment arrangements *:
Document must be provided

+ Add document

Subject information and informed consent form

Subject information and informed consent form *:
Document must be provided

+ Add document

Suitability of the investigator

Investigator CV *:
Document must be provided

+ Add document

Suitability of the investigator:
+ Add document

Suitability of the facilities

Suitability of the facilities *:
Document must be provided

+ Add document

Proof of insurance cover or indemnification

Proof of insurance cover or indemnification *:
Document must be provided

+ Add document

Financial and other arrangements

Financial and other arrangements *:
Document must be provided

+ Add document

Compliance with national requirements on Data Protection

Compliance with national requirements on Data Protection :
+ Add document

Compliance with use of Biological samples

Compliance with use of Biological samples :
+ Add document

68. Recruitment arrangements

Tenzij beschreven in het protocol, zal een afzonderlijk document in detail de procedures beschrijven voor inclusie van onderzoeksdeelnemers.

Als de werving van onderzoeksdeelnemers door middel van advertenties geschiedt, moeten kopieën van het advertentiemateriaal, zoals drukwerk en beeld- en geluidsopnamen, worden verstrekt.

Zie [hier voor een template wervingsprocedure](#), en zie [hier voor meer informatie](#)

69. Subject information, informed consent, and informed consent procedure

Alle informatie die voorafgaand aan de beslissing om al dan niet deel te nemen wordt verstrekt aan onderzoeksdeelnemers (of, in voorkomend geval, aan hun wettelijke vertegenwoordiger), wordt

samen met toestemmingsverklaring, of andere alternatieve middelen voor het vastleggen van geïnformeerde toestemming (informed consent) ingediend.

De toetsende commissie (METC of CCMO) voor Nederland beoordeelt alleen de Nederlandstalige informatiebrief en toestemmingsverklaring. In CTIS moet per deel II dan ook alleen de versie van de onderzoeksdeelnemersinformatie worden ingediend in de taal van het land waarvoor deel II wordt ingediend.

Zie [hier voor een template informed consent](#), zie [hier voor een Engelse vertaling](#), en zie [hier voor meer informatie](#).

70. Suitability of the investigator

Een recente CV en een verklaring van belangen van de hoofdonderzoeker per studiecentrum moeten ter beoordeling worden ingediend. Houd rekening met de herziene transparantieregels en de standaardtekst die moet worden geüpload bij het onderdeel “for publication” in CTIS.

In de Trial Master File van de geneesmiddelenstudie moet een ondertekend CV en verklaring van belangen zijn opgenomen. Voor de aanvraag is een ondertekend CV en verklaring van belangen echter niet noodzakelijk.

Zie [hier voor een template CV](#), zie [hier voor een template verklaring van belangen](#), zie [hier voor meer informatie](#).

71. Suitability of the facilities

Er moet van iedere deelnemende instelling één getekend Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstituting (VGO) ingediend worden. Voor een monocenter onderzoek moet dus één VGO worden ingediend bij aanvraag.

Hiervoor heb je het volgende nodig: het protocol, een aansprakelijkheidsverzekering, het minimale globale budget, en een ingevuld VGO.

Een VGO bestaat uit:

- Een voorblad dat ondertekend moet worden door de raad van bestuur
- Een bijlageblad met gegevens van het onderzoek, de lokale hoofdonderzoeker, en trialcoördinator; globaal budget per onderzoeksdeelnemer; en een overzichtstabel van betrokken afdelingen en diensten met diens contactpersonen en verantwoordelijkheden.
- Bijlages voor elke mogelijke ondersteunende afdeling. Hierin wordt vastgelegd wat er van deelnemende afdelingen wordt verwacht; de diensten die worden geleverd, en de lokale prijsafspraken.

Deze pagina's moeten worden ondertekend door de lokale hoofdonderzoeker. Ze hoeven niet ondertekend te worden door de betrokken afdeling, maar het akkoord van de betrokken afdeling moet wel lokaal (in Research Manager) vastgelegd worden.

Elk VGO moet ondertekend worden door de raad van bestuur. Hiermee bevestigt de raad van bestuur de geschiktheid van het onderzoekscentrum. Dit verplicht het centrum niet om mee te doen aan het onderzoek; na ondertekening van een VGO kan een centrum er altijd voor kiezen zich terug te trekken. Hiernaast is een VGO altijd voorwaardelijk aan het succesvol onderhandelen en opstellen van een CTA, en voorwaardelijk aan goedkeuring van de onderzoeksaanvraag in CTIS.

In een VGO wordt o.a. een minimaal globaal budget opgegeven. Dit wordt na het ondertekenen van het VGO en na het indienen van de aanvraag verder onderhandeld tot een CTA. Het budget dat wordt opgegeven in een VGO is minimaal: een onderzoekscentrum kan nooit worden verplicht om het onderzoek tegen een lagere vergoeding uit te voeren.

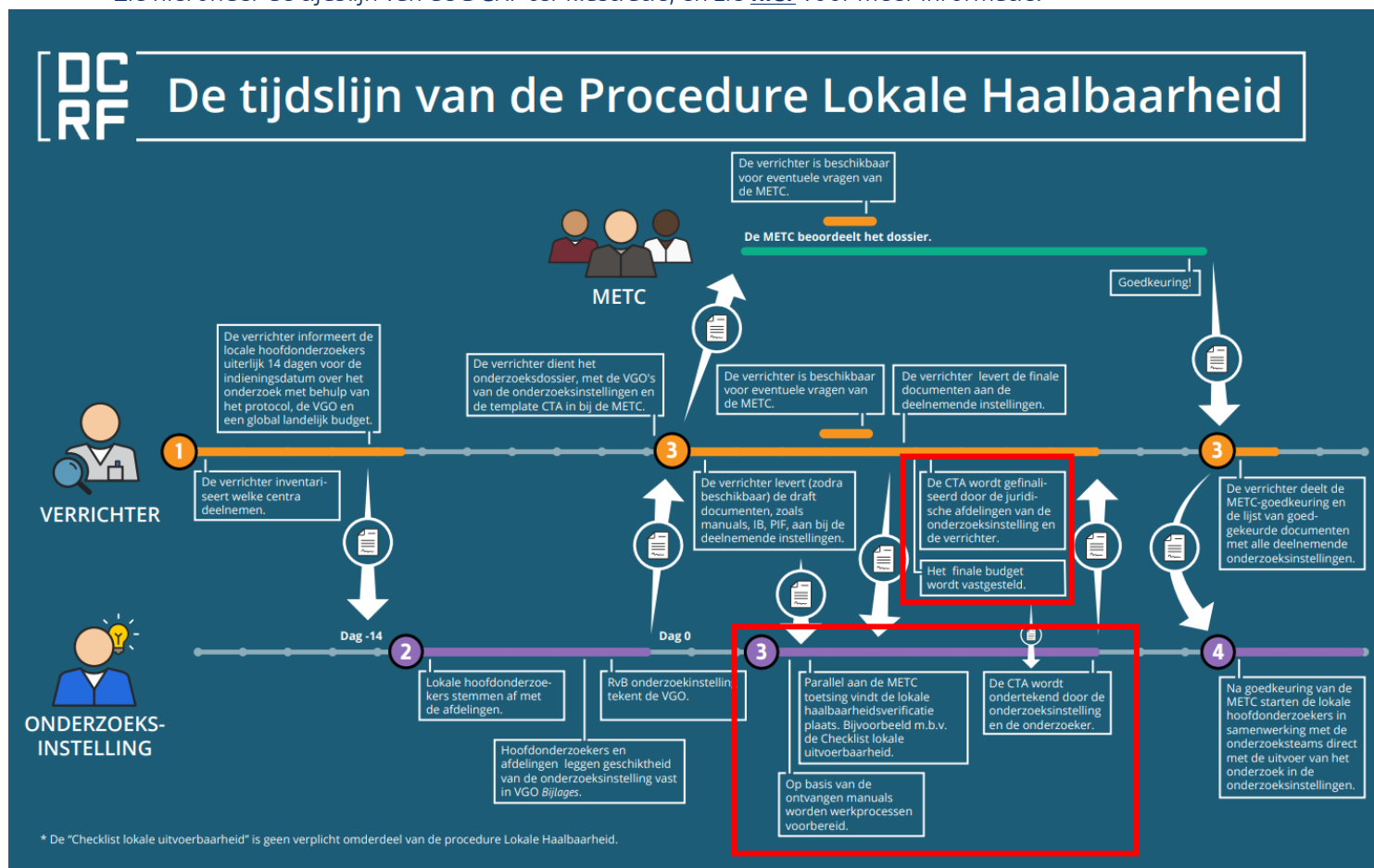
- VGO – Geschiktheid onderzoeksinstituting: *we kunnen het doen*
- Centrale goedkeuring studie: *we mogen het doen*
- CTA: Clinical Trial Agreement: *we gaan het doen*

Ga bij je ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na hoe het proces rondom ondertekening van het VGO is geregeld. **Belangrijk hierbij is tijdig te schakelen met de betrokken afdelingen om zo onvoorziene problemen te voorkomen en het verkrijgen van een ondertekend VGO te bespoedigen.**

Een template VGO kun je [hier vinden](#).

Let op: wacht niet tot de studie is goedgekeurd om een CTA op te stellen en de juiste afdelingen te betrekken! De centrale goedkeuring van de studie en het opstellen van een CTA horen parallel/tegelijktijd plaats te vinden. Er wordt aangeraden om met de CTA te beginnen nadat de eerste feedback op de indiening is ontvangen. Het opstellen van een CTA kan tijdrovend zijn, en een tijdig begin maakt een groot verschil.

Zie hieronder de tijdslijn van de DCRF ter illustratie, en zie [hier](#) voor meer informatie.



72. Proof of insurance cover of indemnification

Voor het uitvoeren van een geneesmiddelenstudie dienen twee soorten verzekering afgesloten te zijn, namelijk de onderzoeksdeelnemersverzekering en de aansprakelijkheidsverzekering. Voor de onderzoeksdeelnemersverzekering kan in bepaalde gevallen ontheffing verleend worden. Dekking door een aansprakelijkheidsverzekering dient altijd geborgd te zijn.

73. Financial and other arrangements

Er moeten een beschrijving van de financiering van de studie, van financiële transacties en de vergoeding voor onderzoeksdeelnemers en onderzoeker/studiecentrum voor deelname aan de studie en eventuele andere regelingen worden ingediend.

Zie [hier voor een template vetaling/vergoeding/financiering](#).

74. Compliance with national requirements on data protection

Zie [hier voor een template naleving regels dataprotectie](#).

75. Compliance with use of biological samples

Zie [hier voor een template naleving regels gebruik lichaamsmateriaal](#).

76. Beloop na indiening

Na het indienen van een trial in CTIS zijn er diverse stappen en procedures die plaatsvinden. Hieronder wordt een overzicht gegeven van wat je kunt verwachten en welke acties mogelijk nodig zijn.

77. Beoordeling door de bevoegde autoriteiten

Beoordeling Deel I: Rapporterende lidstaat (RMS)

Na de indiening zal de voorgestelde rapporterende lidstaat (RMS) de coördinatie van de beoordeling van Deel I van de aanvraag op zich nemen. Dit proces verloopt volgens de volgende tijdslijnen:

- Dag 0-10: De RMS bevestigt of de aanvraag volledig is. Bij onvolledigheid wordt een Request for Information (RFI) verstuurd.
- Dag 11-45: De RMS voert de wetenschappelijke beoordeling uit en stelt een beoordelingsrapport op.
- Dag 46-60: De RMS deelt het beoordelingsrapport met de betrokken lidstaten (MSCs). Andere lidstaten kunnen hun opmerkingen indienen.
- Dag 61-76: De RMS verwerkt de opmerkingen en stelt een geconsolideerd beoordelingsrapport op.

Beoordeling Deel II: elke betrokken lidstaat

De beoordeling van Deel II vindt plaats door de bevoegde autoriteit van elke betrokken lidstaat. De lidstaten hebben 45 dagen na afronding van Deel I om Deel II af te ronden.

Eindbesluit

Elke betrokken lidstaat neemt een eindbesluit op basis van de gezamenlijke conclusie over Deel I en de nationale beoordeling van Deel II. Dit eindbesluit wordt gecommuniceerd via CTIS.

78. Beantwoorden van Request for Information (RFI)

Tijdens de beoordeling kunnen zowel de RMS als de MSC's een RFI indienen. Dit is een verzoek om aanvullende informatie of verduidelijking. Binnen één RFI kunnen meerdere vragen worden gesteld.

Belangrijk: er wordt geen actieve melding voor RFI's verzonden. Log actief in om te checken voor RFI's.

Advies: 2x/dag.



Wijs iemand in je onderzoeksteam aan die altijd bereikbaar is. Je hebt maximaal 12 kalenderdagen om te reageren op een RFI. Zorg ervoor dat je het verzoek tijdig en volledig afhandelt. Per land kunnen de vragen op andere momenten binnenvallen, de 10-12 kalenderdagen (weekend en feestdagen tellen gewoon mee in die dagen, behalve kerst) gaan in op het moment dat de vraag binnenvalt. Dit kan per land dus verschillen afhankelijk van wanneer zij de vraag hebben gesteld, bij iedere vraag gaat 'de teller' opnieuw lopen. Boven je RFI staat een due date, met kleurcode. In geval van vakanties o.i.d. denk aan een back-up. Klik ter controle altijd op check. Upload de benodigde documenten of aanvullende informatie via CTIS en dien de RFI tijdig in.

Let op: Het niet tijdig beantwoorden van een RFI kan leiden tot afwijzing van de aanvraag.

Tip: houd een apart document bij waarin je alle vragen voor jezelf structureert.

79. Substantiële wijzigingen

Na goedkeuring van de trial kunnen substantiële wijzigingen (Substantial Modifications, SMs) nodig zijn. Deze moeten opnieuw worden ingediend en beoordeeld via CTIS als nieuwe aanvragen binnen de oorspronkelijke trial in CTIS. Hierop volgen dezelfde beoordelingsprocedures als bij een initiële aanvraag.

Voorbeelden van SMs: Wijzigingen in het protocol, wijzigingen in de onderzoeksgeneesmiddelen, of significante wijzigingen in de onderzoeksdeelnemersinformatie.

80. Start van de studie

Na goedkeuring door alle betrokken lidstaten kan de studie van start gaan. Hierbij gelden de volgende verplichtingen:

- Melding van startdatum: Meld de startdatum van de studie in elk land via CTIS binnen 15 dagen na de eerste inclusie.
- Vervolgmeldingen: Meld ook de eerste inclusie van een onderzoeksdeelnemer in elk betrokken land.

81. Monitoring en voortgang

Gedurende de looptijd van de studie moeten voortgangsrapportages en veiligheidsmeldingen ingediend worden:

- Voortgangsrapportages: Minimaal jaarlijks via CTIS. Dit omvat updates over inclusie, lopende procedures, en eventuele problemen.
- SUSAR-meldingen: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR's) moeten door de sponsor worden gemeld via EudraVigilance. De Wetenschapsbureau kan hierbij ondersteunen.
- Veiligheidsrapportages: Een Annual Safety Report (ASR) moet worden ingediend via CTIS.

82. Einde van de studie

Wanneer de studie is afgerond, gelden de volgende verplichtingen:

- Melding einde studie: Meld het einde van de studie binnen 15 dagen via CTIS. Dit geldt voor zowel de laatste inclusie als de laatste dataverzameling.
- Samenvatting van resultaten: Dien binnen een jaar na het einde van de studie een samenvatting van de resultaten in, inclusief een versie begrijpelijk voor leken. Gebruik hiervoor de richtlijnen van Annex IV en V van de CTR.

83. Publicatie van gegevens

Na goedkeuring van de studie worden bepaalde documenten en gegevens publiekelijk toegankelijk via de EU-databank. De publicatie omvat:

- Niet-vertrouwelijke documenten: Zoals de samenvatting van de resultaten.
- Gevoelige informatie: Vertrouwelijke bedrijfsinformatie (Commercially Confidential Information, CCI) en persoonsgegevens worden beschermd en niet openbaar gemaakt.

84. Aandachtspunten

- Houd de tijdslijnen in de gaten: Het niet voldoen aan de deadlines kan leiden tot vertragingen of afwijzing.
- Werk samen met het Wetenschapsbureau: Voor ondersteuning bij het beantwoorden van RFI's, melden van SUSAR's, en andere verplichtingen.
- Documenteer alles: Zorg voor een volledig en up-to-date dossier in CTIS.
-

85. Addendum I. Codes en documenttitels voor CTIS indiening

De ondergenoemde structuur dient te worden aangehouden bij het benoemen van documenten, zoals beschreven in bijlage I CTR. De benodigde gegevens dienen te worden ingevuld in de gemarkeerde [velden] van de bestandsnaam. Documenten dienen unieke titels te hebben; identieke titels mogen niet worden gebruikt. Versienummers en datums dienen niet te worden opgenomen in de bestandsnaam.

B. Cover letter

B1. Cover letter [EU CT number]

D. Protol

D1. Protocol [EU CT number]

- D1. Protocol synopsis_ENG [EU CT number]
- D1. Protocol synopsis_NL [EU CT number]
- D2. Protocol_modification no [number] [EU CT number]
- D3. DSMB Charter [EU CT number]
- D4. Patient facing documents [questionnaire, diary]
- E. Investigator's Brochure**
- E1. IB [product name]
- F. Documents GMP compliance (if applicable)**
- F1. GMP declaration
- F2. QP declaration
- F3. Other statements/licences (e.g. import license)
- G. Investigational Medicinal Product Dossier**
- G1. IMPD_Q [product name]
- G1. IMPD_E-S [product name]
- G2. SmPC [product name]
- H. Auxiliary Medicinal Product Dossier**
- H1. AxMPD [product name]
- I. Scientific advice and paediatric investigational plan (PIP)**
- I1. Scientific advice [name organization]
- I2. PedCo opinion
- I3. PIP decision [name agency]
- J. Labeling**
- J1. Label IMP_NL [product name]
- J1. Label IMP_ENG [product name]
- J2. Label AxMP_NL [product name]
- J2. Label AxMP_ENG [product name]
- K. Recruitment arrangement**
- K1. Template recruitment arrangements NL
- K2. Recruitment material [description]
- L. Subject information sheet, informed consent form, other subject information material**
- L1. SIS and ICF [description]
- L2. Other subject information material [description]
- M. Suitability investigator**
- M1. CV Investigator [name investigator]
- M2. DoI Investigator [name investigator]
- N. Suitability facilities**
- N1. VGO [name investigational site]
- O. Proof of Insurance or idemnification**
- O1. WMO trial participant insurance certificate**
- O2. Proof of coverage sponsor or investigator [name sponsor/trial site]
- P. Financial and other arrangements**
- P1. Template compensation trial participants, investigator, funding and other arrangements
- R. Compliance GDPR**
- R1. Template on the collection and use personal data NL
- S. Biological samples**
- S1. Template on the collection, use and storage of biological samples NL

Colofon

Het STZ Kwaliteitshandboek SOPs (Standard Operating Procedures) Wetenschappelijk Onderzoek is in 2012 ontwikkeld door de STZ werkgroep SOPs.

Voor meer informatie kunt u terecht bij STZ via info@stz.nl.

STZ-werkgroep SOPs:

- Esther Pallast, kwaliteitsadviseur medisch-wetenschappelijk onderzoek/ambtelijk secretaris LHC (Rijnstate); voorzitter
- Heike Ruiterkamp, kwaliteitsmanager medisch-wetenschappelijk Onderzoek (Isala)
- Tine Horsten, adviseur onderzoek (Catharina)
- Saskia Tasche-Spaendonck, monitor klinisch onderzoek / adviseur wetenschap (OLVG)
- Mariette Vos, kwaliteitsmedewerker onderzoek (HagaZiekenhuis)
- Janna van den Heuvel-Huijbers, kwaliteitsadviseur / wetenschapscoördinator (CWZ)
- Babette Bais, adviseur wetenschap (Reinier de Graaf)

Review en input:

- STZ werkgroep Scholing
- STZ werkgroep Lokale uitvoerbaarheid

We willen alle voormalige auteurs, co-auteurs en oud-werkgroepleden bedanken voor hun bijdragen aan de vorige versies.



**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 - 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl