

Standard Operating Procedure

STZ SOP: X1 Onderzoek met medische hulpmiddelen



Auteur STZ PWO-werkgroep SOP's

Distributielijst STZ

Datum 03-08-2023

Revisiedatum 03-08-2026

**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 – 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl

Veranderingen ten opzichte van versie 09-06-2022			
<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
3	Inhoudelijk	Product Aansprakelijkheid	Onderscheid bij wel of geen CE-markering
7	Inhoudelijk	Extra informatie m.b.t. Europese Commissie	Toevoegen van een link

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. SOP X1 is additioneel aan de overige SOP's en is gebaseerd op de Medical Device Regulation, de Wet Medische hulpmiddelen en ISO 14155.
2. **Afkortingen, definities en termen**
Zie lijst met afkortingen, definities en termen STZ-Kwaliteitshandboek SOP's.
3. **Verantwoordelijkheden**

De MDR kent drie kaders voor klinisch onderzoek, met verschillende vereisten en procedures. Voor klinisch onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden gelden de MDR artikelen 62 en 74.2. Voor Post-Market Clinical Follow-up (PMCF) onderzoek met invasieve en/of belastende procedures geldt MDR artikel 74.1. Voor overig klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen geldt MDR artikel 82 aangevuld met enkele bepalingen uit de WMO. Zie flowchart op de website van de CCMO ([Klinisch onderzoek: definitie en kaders | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))

De aanvullende/afwijkende verantwoordelijkheden t.o.v. WMO plichtig onderzoek zijn afhankelijk van het kader van het onderzoek onder de MDR zoals hieronder aangegeven. Tabel 1 geeft een overzicht van de verschillende kaders van onderzoek met bijbehorende kenmerken.

Fabrikant is eindverantwoordelijk voor:

Algemeen:

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

62/74.2

- Het bij de CCMO aanmelden van studies die zijn goedgekeurd voor 26 mei 2021 ([Notificaties van studies met een positief besluit vóór 26 mei 2021 | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))
- Na verkrijgen van CE-certificering, archivering van: verklaring van conformiteit, documentatie beoordeling kwaliteitsmanagementsysteem door aangemelde instantie en eventueel goedgekeurde wijzigingen, technische documentatie, beslissing en verslaglegging aangemelde instantie
- Voor indiening bij toetsende instantie: het op schrift stellen van een verklaring over veiligheid en prestaties van het medisch hulpmiddel ([Overzicht in te dienen documenten voor klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))

- Het hebben van een Clinical Evaluation Plan (appendix 14 deel A MDR) waar het onderzoek onderdeel van is/kan zijn

74.1

- Het melden van serious incidents and field safety corrective actions aan de bevoegde instantie (MDR artikel 87-90) op basis van 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

82

- Voor indiening bij toetsende instantie: het op schrift stellen van een verklaring over veiligheid en prestaties van het medisch hulpmiddel ([\(Overzicht in te dienen documenten voor klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)\)](#))

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 proefpersonenverzekering die voor dit onderzoek zijn afgesloten.

Sponsor/Verrichter

Algemeen

- Het bepalen van het wettelijk kader van het onderzoek.
- Het schrijven van het Clinical Investigation Plan (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 (Serious Adverse Events /Device Deficiencies (SAE's/DD's)). Dit is een advies. ([Flowchart Ongewenste voorvallen onderzoek met medische hulpmiddelen | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))
- 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.
- Documentatie en verificatie van bewijs van training in het gebruik van het medisch hulpmiddel door alle relevante partijen.

Artikel 62/74.2

- Indienen onderzoeksdossier bij CCMO ter validatie. ([Wijze van indienen | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))

- Het melden van reportable events (SAE's/DD's) volgens artikel 80 MDR ([Veiligheidsrapportage | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))
- Bij opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek wegens veiligheidsredenen dit binnen 24 uur melden aan alle EU-lidstaten waar het klinisch 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 ([Beëindiging conform onderzoeksprotocol | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).
- Het bij de METC en CCMO indienen van een klinisch 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

- Indienen onderzoeks dossier bij een erkende METC naar keuze
- Het melden van aan een onderzoeksprocedure gerelateerde SAE's/DD's volgens artikel 80 MDR. ([Veiligheidsrapportage | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))
- Bij opschorting of voortijdige beëindiging van het onderzoek wegens veiligheidsredenen dit binnen 24 uur melden aan alle EU-lidstaten waar het klinisch 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. (ref [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. (ref [Opschorting | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#))
- Het bij de METC en CCMO indienen van een klinisch 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

- Indienen onderzoeks dossier bij een erkende METC naar keuze
- Het melden van SAE's/DD's volgens de gebruikelijke WMO procedure
- Bij opschorting van het onderzoek dit binnen 24 uur melden bij de METC. Herstart vindt pas plaats na goedkeuring door de METC.

- Bij voortijdige beëindiging van het onderzoek dit binnen 15 kalenderdagen melden 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.

Investigator/onderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

Algemeen

- Het onderzoek uitvoeren volgens het goedgekeurde CIP
- Aanmelden medisch hulpmiddel bij de lokaal verantwoordelijke afdeling(en). Zie ziekenhuisspecifieke procedure voor het gebruik van medische hulpmiddelen voor wetenschappelijk onderzoek (bijlage 9.2).
- 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 ([Flowchart Ongewenste voorvallen onderzoek met medische hulpmiddelen | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).

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

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.

4. Stroomdiagram

5. Werkwijze

- 5.1 Sponsor/Verrichter: Bepaalt of het onderzoek met het MH onder de MDR valt en zo ja binnen welk kader. Gebruikt hiervoor de flowchart op de website van de CCMO ([Klinisch onderzoek: definitie en kaders | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)).
- 5.2 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 ([Standaardonderzoeksdossier medische hulpmiddelen | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)). De website voorziet tevens in templates. Indien het een eigen ontwikkeld medisch hulpmiddel binnen het ziekenhuis betreft raadpleeg een expert binnen de instelling (zie bijlage 9.2 indien van toepassing) voor het opstellen van de technische documentatie zoals het Investigational Medical Device Dossier (IMDD).

- 5.3 Sponsor/Verrichter: Totdat gebruik kan worden gemaakt van het Europese portaal Eudamed wordt het onderzoek geregistreerd door een ABR formulier aan te maken in ToetsingOnline. Bij klinisch onderzoek in het kader van conformiteitsdoeleinden (MDR artikel 62/74.2) dient tevens een Eudamed formulier worden ingevuld en wordt het onderzoeksdossier eerst gevalideerd door de CCMO. Het dossier wordt hiertoe via e-mail (devices@ccmo.nl) ingediend. Overig klinisch onderzoek (MDR artikel 82 of 74.1) kan worden ingediend bij een erkende METC naar keuze. 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.
- 5.4 Het dossier wordt beoordeeld door de METC/CCMO. Voor tijdslijnen zie tabel 1
- 5.5 Onderzoeker: Dient na METC goedkeuring het onderzoek in voor lokale goedkeuring. Meldt het medisch hulpmiddel aan bij lokaal verantwoordelijke afdeling voor medische hulpmiddelen (zie bijlage 9.2 indien van toepassing).
- 5.6 Onderzoeker: Voert het onderzoek uit volgens ISO14155
- 5.7 Onderzoeker: Zorgt dat studiepersoneel getraind is in het gebruik van het medisch hulpmiddel.
- 5.8 Sponsor/Verrichter: rapporteert SAE's/DD's volgens de tijdslijnen in tabel 1
- 5.9 Sponsor/Verrichter: Dient substantiële amendementen als gevolg van aanpassingen in het CIP of aan het medisch hulpmiddel in bij de METC
- 5.10 Sponsor/Verrichter: Meld het (voortijdig) einde van het onderzoek aan de METC en zo nodig CCMO volgens de tijdslijnen in tabel 1
- 5.11 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.

6. Archivering

Sponsor/Verrichter: Bewaart het onderzoeksdossier voor een minimale periode van 10 jaar na het einde van het onderzoek of indien van toepassing minimaal 10 jaar na markttoelating van het medisch hulpmiddel. In geval van implantaten beslaat deze periode 15 jaar.

7. Referenties

- Leidraad MDR 'Review of a clinical investigation with a medical device - guidance document for MRECs'. [Leidraad MDR: Review of a clinical investigation with a medical device – guidance document for MRECs | Publicatie | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)
- Medical Device Regulation: [L_2017117NL.01000101.xml \(europa.eu\)](#)
- ISO 14155
- WMO: [wetten.nl - Regeling - Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen - BWBR0009408 \(overheid.nl\)](#)
- Website CCMO: [www.ccmo.nl](#)
- Wet Medische hulpmiddelen: [wetten.nl - Regeling - Wet medische hulpmiddelen - BWBR0042755 \(overheid.nl\)](#)
- European Commission: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcq-endorsed-documents-and-other-guidance_en

8. Literatuur

-

9. Bijlage

- 9.1 Specificatie van onderzoekskaders MDR
- 9.2 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP (indien van toepassing)

9.1 Specificatie van onderzoekskaders MDR

Soort onderzoek	Classificatie hulpmiddel	Artikel nr. MDR	Toetsende METC	Bevoegde instantie	Termijn validatie in kalenderdagen	Termijn beoordeling in kalenderdagen	Termijn beoordeling substantiële wijziging	Termijn melding beëindiging bij METC	Veiligheidsrapportage
Geen CE conformiteitsbeoordeling Of CE off label conformiteitsbeoordeling	III, IIa en IIb invasief	62/74.2	Erkende academische METC, MEC-U of CCMO	CCMO Landelijk Bureau (LB) informeert IGJ	55 dagen incl. response sponsor/verrichter	45 (+20 consult) en klokstop sponsor/verrichter	38 (+7 consult) plus klokstop sponsor/verrichter	<15 kalenderdagen <24 uur bij tijdelijke stop/voortijdige beëindiging ivm veiligheidsredenen	<7 kalenderdagen <2 kalenderdagen in geval van overlijden, ernstig letsel of ziekte Indien sponsor/verrichter niet de fabrikant is wordt geadviseerd fabrikant in te lichten
	I, IIa en IIb noninvasief	62/74.2	Erkende METC of CCMO	CCMO LB informeert IGJ	55 dagen incl. response sponsor/verrichter	2 x 56 plus klokstop response sponsor/verrichter	38 (+7 consult) plus klokstop sponsor/verrichter	<15 kalenderdagen <24 uur bij tijdelijke stop/voortijdige beëindiging ivm veiligheidsredenen	<7 kalenderdagen <2 kalenderdagen in geval van overlijden, ernstig letsel of ziekte Indien sponsor/verrichter niet de fabrikant is wordt geadviseerd fabrikant in te lichten
CE on label PMCF Invasief/belastend	Alle klassen	74.1	Erkende METC of CCMO	CCMO Notificatie via ToetsingOnline	Nvt	2 x 56 plus klokstop response sponsor/verrichter	38 (+7 consult) plus klokstop sponsor/verrichter	<15 kalenderdagen <24 uur bij tijdelijke stop/voortijdige beëindiging ivm veiligheidsredenen	<7 kalenderdagen <2 kalenderdagen in geval van overlijden, ernstig letsel of ziekte Indien sponsor/verrichter niet de fabrikant is wordt geadviseerd fabrikant in te lichten Indien niet gerelateerd aan de onderzoeksprocedure dan gelden de vigilantiebepalingen (art 87-90 MDR), verantwoordelijkheid fabrikant.



Geen CE, geen conformiteitsdoel einden, deelnemers onderworpen aan procedures/gedrageregels Of CE, on label, geen PMCF, deelnemers onderworpen aan procedures/gedrageregels Of CE, off label, geen conformiteitsdoel einden, deelnemers onderworpen aan procedures/gedrageregels	Alle klassen	82	Erkende METC of CCMO	CCMO Notificatie via ToetsingOnline	Nvt	2 x 56 plus klokstop response opdracht sponsor/verrichter gever	2 x 56 plus klokstop response sponsor/verrichter	<56 dagen Onmiddellijk indien het onderzoek nadeliger is voor de proefpersoon dan voorzien Binnen 15 kalenderdagen indien voortijdig beëindigd	Volgens WMO
--	--------------	----	----------------------	-------------------------------------	-----	---	--	--	-------------

