

eBROK - alle studieteksten

Welkom bij de pdf van alle studieteksten in de eBROK cursus. Je kunt hier alles terugvinden wat ook in de cursus is opgenomen. Hieronder staat de inhoudsopgave waarbij dezelfde indeling is gehanteerd als in de cursus.

Tevens staan alle opdrachten opgenomen, met daarbij de goede antwoorden ingevuld en de desbetreffende feedback.

Zoekinstructie

Gebruik Control/Command+F om direct termen in het document te zoeken.



Inhoudsopgave

Module Introductie	3
Module Wet- en regelgeving	14
Module Ontwerp en uitvoering van onderzoek	41
Module Organisatie	81
Module Toetsing	113
Module Praktijk	154

Module Introductie

1. Proefpersoon en data

1.1 Welkom bij de eBROK

Welkom bij de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (eBROK).

Misschien ben je onderzoeker voor een geneesmiddelenonderzoek of ben je betrokken bij een onderzoek naar een betere behandelmethode van een ziekte. Wat je bijdrage ook is, de eBROK is bedoeld om je te ondersteunen bij het vergroten van je kennis en kunde ten aanzien van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De BROK-certificering is een in Nederland door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) erkende proeve van bekwaamheid ten aanzien van organisatie, wet- en regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek voor onderzoekers betrokken bij mensgebonden onderzoek. In de Universitair Medische Centra (umc's) is een BROK-certificering vereist voor deze onderzoekers. Om je BROK-certificaat te behalen, moet je aan drie kernvoorwaarden voldoen:

- Je moet de verplichte modules van de eBROK en minimaal één verdiepingmodule voltooien.
- Je moet een centrum-specifieke bijeenkomst (CSB) hebben gevolgd.
- Je moet het examen voldoende hebben afgerond.

Na het behalen van je BROK-certificaat kun je toegang houden tot deze cursus door een abonnement af te sluiten. Jouw BROK-certificaat is drie jaar geldig. Daarna moet je aantonen dat jouw kennis nog actueel is. Je kunt dit doen door drie jaar het nieuwsoverzicht te hebben gevolgd en activiteiten met nieuwe informatie opnieuw te voltooien. Als jij na drie jaar aan alle voorwaarden voldoet, wordt je BROK-certificaat verlengd met nog eens drie jaar.

Meer informatie over het BROK-certificaat en het abonnement vind je in de FAQ.

Opbouw van de cursus

De eBROK-cursus is opgebouwd uit zes verplichte modules en vier verdiepingmodules. De verplichte modules zijn:

- **Introductie.** In deze module gaan we kort in op de kern van het onderzoek doen; het genereren van relevante wetenschappelijke kennis die valide en generaliseerbaar is. De nadruk ligt op onderzoek waarbij actief proefpersonen betrokken zijn. De gegevens die ten grondslag liggen aan deze kennis moeten van hoge kwaliteit zijn om wetenschappelijk valide en generaliseerbare conclusies te trekken. De actieve deelname van proefpersonen vraagt om een goede kennis van hun veiligheid en belangen in het onderzoek.
- **Wet- en regelgeving.** De (inter)nationale wet- en regelgeving passeren de revue.
- **Ontwerp en uitvoering van onderzoek.** Van onderzoeksontwerp tot uitvoering vanuit de visie van onderzoeker-geïnitieerd onderzoek. Denk hierbij aan het onderzoeksdossier, omgang met proefpersonen en monitoring.

- **Organisatie.** Onderzoek doe je niet alleen. Hier vind je terug wie er allemaal een rol spelen en welke verantwoordelijkheden de betrokkenen hebben.
- **Toetsing.** Toetsing komt hier stapsgewijs uitgebreid aan bod.
- **Praktijk.** In deze module kun je testen hoe goed je de kennis uit de eBROK beheerst.

We raden je aan eerst de verplichte modules te doorlopen en daarna een keuze te maken uit een of meerdere verdiepingsmodules. De verdiepingsmodules bieden verdieping in specifieke onderzoeksvormen. De vier verdiepingsmodules zijn:

- Geneesmiddelenonderzoek en de CTR
- Onderzoek met medische hulpmiddelen en de MDR
- Overig WMO-plichtig onderzoek
- Niet WMO-plichtig onderzoek

De opbouw van de modules is steeds hetzelfde. We beginnen met een korte introductie, het activeren van voorkennis en de toetstermen voor het examen. Vervolgens gaan we in iedere module inhoudelijk in op het centrale onderwerp. Dit gebeurt aan de hand van leesteksten, activerende opdrachten en oefenvragen.

Je vindt in deze cursus vragen over stof die nog niet is behandeld. Dit heeft als doel jou zelf aan te zetten hierover na te denken. Let op: lees altijd de feedback op een vraag, hierin staat essentiële informatie die in het examen aan bod kan komen.

Wij wensen je veel plezier met het doorlopen van de eBROK.

1.2 Introductie tot de cursus

In deze cursus staan de bescherming van proefpersonen en kwaliteit van de data centraal. Bekijk de onderstaande video. Hierin neemt een klinisch onderzoeker je mee in wat je kunt verwachten bij het doen van klinisch onderzoek en wat je zult tegenkomen in deze cursus.

1.3 Wat is jouw mening?

Deze module gaat over de kern van het verantwoord opzetten en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze kern bestaat uit enerzijds de bescherming van de proefpersoon en anderzijds de kwaliteit van de data. We willen je in deze eerste module bewust maken van deze twee kernwaarden. In latere modules behandelen we de theorie hierachter. Onder 'Bronnen' vind je de toetstermen die in deze module aan bod komen. Hier kun je teruglezen wat je precies moet kennen en kunnen na het doorlopen van deze module.

Om tot de kern te komen van verantwoord medisch-wetenschappelijk onderzoek doen, is het belangrijk om na te denken over jouw eigen ervaring met en mening over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bekijk onderstaande vijf stellingen en geef aan of je het eens of oneens bent met de stelling. Het doel van deze opdracht is om je te laten nadenken over jouw rol als onderzoek(st)er. Jouw antwoorden worden niet nagekeken,

opgeslagen of beantwoord, maar er is ruimte om je ervaringen te delen en met elkaar de stellingen te bediscussiëren in het discussieforum. Dit is optioneel.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen. Beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- De individuele veiligheid van de proefpersonen zou altijd voorrang moeten hebben op het belang van de wetenschap.
- Wanneer artsen hun rol van behandelaar en wetenschappelijk onderzoeker combineren, bestaat er een reëel gevaar van belangenverstremming.
- Proefpersonen hebben een morele plicht om mee te doen aan onderzoek als de risico's daarvan minimaal zijn.
- In het kader van transparantie zouden alle ruwe onderzoeksgegevens vrij en publiekelijk toegankelijk moeten zijn.
- Om de kwaliteit van de data te kunnen waarborgen, zou de dataverzameling plaats moeten vinden door professionals in plaats van onderzoekers.

2. Onderzoek in context

2.1 Zinnig en goed onderzoek doen

De kern van wetenschappelijk onderzoek ligt besloten in deze twee woorden: onderzoek en wetenschappelijk.

Onderzoek doe je om een belangrijke vraag te beantwoorden. Die kan meer fundamenteel zijn, bijvoorbeeld: welke processen op moleculair- of celniveau spelen een rol bij het ontstaan van kanker? Het kan ook meer toegepast: werkt dit nieuwe geneesmiddel (ontwikkeld op basis van moleculaire kennis) ook daadwerkelijk bij patiënten en is het voldoende veilig?

Onderzoek is wetenschappelijk wanneer de opgedane kennis generaliseerbaar is; noodzakelijkerwijs is daarvoor nodig dat het onderzoek gedegen is opgezet en uitgevoerd en dat het reproduceerbaar is.

Medisch handelen, mede op basis van wetenschappelijke kennis, staat bekend als “Evidence Based Medicine”. Medisch-wetenschappelijk onderzoek in het kader van deze cursus is onderzoek waarbij gegevens van personen worden verzameld om die kennis te verkrijgen.

Onderzoek begint met een onderzoeksvraag. Vervolgens wordt het ontwerp van het onderzoek opgesteld, op basis waarvan gegevens worden verzameld. Dit gebeurt op een bepaalde manier en bij een bepaalde geselecteerde groep gezonde mensen of patiënten.

Het ontwerp van het onderzoek kent veel vormen. Zo wordt bij cross-sectioneel onderzoek op één bepaald moment in de tijd gegevens verkregen van een groep personen; de onderzoeksgroep of studiepopulatie. Een enkel lid van die populatie wordt ook wel een “proefpersoon” genoemd.

Daarnaast kunnen personen worden gevolgd in de tijd waarin steeds weer nieuwe informatie wordt toegevoegd: cohortonderzoek. Tot slot kunnen personen worden onderworpen aan bepaalde interventies, preventief of curatief, om de effecten daarvan te evalueren voor toekomstige patiënten of proefpersonen: experimenteel onderzoek.

Ieder ontwerp kent zijn sterke en zwakke kanten. Voorop staat dat de keuze voor een bepaald ontwerp ertoe moet leiden dat:

- De kennis juist is: **valide**
- De kennis kan worden toegepast op nieuwe personen in nieuwe situaties: **generaliseerbaar**

Deze cursus richt zich op de bescherming van deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (de proefpersonen) en het borgen van de kwaliteit van de verzamelde gegevens. Dit heeft tot gevolg dat de kennis die daaruit voortkomt met vertrouwen in de praktijk kan worden toegepast.

Bekijk onderstaande animatie. Dit is een selectie van verschillende processen waar jij mee te maken kunt hebben. Voor jouw onderzoek zullen er aanvullende processen aan bod komen. Deze kom je tegen in de rest van de cursus.

Denk nu na over de twee onderstaande vragen. Bij het beantwoorden van deze vragen gaat het om reflectie. Jouw antwoorden worden niet nagekeken, opgeslagen of beantwoord. We moedigen je aan zelf na te denken over de antwoorden en jouw bevindingen te delen op het discussieforum.

Vraag 1: Geef een voorbeeld van een medisch-wetenschappelijke onderzoeksvraag en geef aan hoe je die vraag wilt beantwoorden. Op welke manier en bij welke proefpersonen? Bedenk ook hoe je de kennis uit je onderzoek zou kunnen toepassen. Wanneer wel en wanneer niet?

Vraag 2: Bedenk waarom bescherming van proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek belangrijk is, waar die bescherming uit zou moeten bestaan en wat je zou kunnen doen om die te waarborgen.

2.2 Definities

Wat versta je onder de bescherming van proefpersonen en kwaliteit van de data? In deze activiteit behandelen we deze definities.

- **Onder de bescherming van proefpersonen** verstaan we alle activiteiten en maatregelen die direct of indirect worden ondernomen om de proefpersoon (patiënt of gezonde vrijwilliger) op een ethische, verantwoorde en veilige wijze deel te laten nemen aan onderzoek.
- **Onder de kwaliteit van de data** verstaan we de wijze waarop onderzoeksgegevens betrouwbaar worden verkregen en verwerkt, voor de reproduceerbaarheid en volledigheid van een onderzoek. Onderzoek wordt wetenschappelijk verantwoord uitgevoerd.

Beide definities zijn nauw met elkaar verbonden; vragen we wel datgene van de proefpersonen dat nodig is om onze hoofdvraag in het onderzoek te beantwoorden?

Om te zorgen dat onderzoek goed en zinnig verloopt, zijn de kwaliteitsbewaking en kwaliteitsborging erg belangrijk. Zowel voor, tijdens als na het onderzoek.

Hoe gaat de wet hiermee om?

In Nederland is de bescherming van proefpersonen onder andere geregeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De WMO heeft als doel de proefpersonen te beschermen met inachtneming van het belang van vooruitgang in de wetenschap. Dit betekent dat er altijd sprake moet zijn van een goede balans tussen de bescherming van proefpersonen en de kwaliteit van de data. Om te zorgen dat deze balans in orde is, stelt de WMO de volgende voorwaarden:

- Het onderzoek moet worden beoordeeld door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie. Dit kan zowel door een op grond van artikel 16 WMO erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) als door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) worden gedaan. Meer over deze instanties en wanneer zij optreden als toetsingscommissie, lees je in de modules Wet- en Regelgeving en Toetsing.
- Het onderzoek moet worden uitgevoerd volgens het goedgekeurde onderzoeksprotocol en de geldende wet- en regelgeving.
- Voor uitvoering van het onderzoek heb je toestemming van de Raad van Bestuur (RvB) van het ziekenhuis nodig.
- Proefpersonen moeten geïnformeerd worden over het onderzoek en schriftelijk toestemming geven voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
- Ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) moeten worden bijgehouden en zo snel mogelijk worden gerapporteerd. Hierover moet ook informatie in het onderzoeksprotocol staan.
- De persoonlijke levenssfeer van de proefpersoon moet zoveel mogelijk worden beschermd.

Onderzoekers zijn degenen die in overeenstemming met de wettelijke eisen de uitvoering van het onderzoek in de praktijk moeten brengen. De manier waarop zij dat doen is bepalend voor de bescherming van de proefpersoon.

Naast de bescherming van proefpersonen staat de kwaliteit van de data centraal. Data moeten kunnen leiden tot generaliseerbare conclusies. De kwaliteit van de data heeft betrekking op het ontwerp van het onderzoek, de wijze van uitvoering van het onderzoek, de analyse van de resultaten en op de rapportage. De wetgeving over dit onderwerp, sinds 25 mei 2018 gewijzigd in de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG), heeft gevolgen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek en de kwaliteit van de data. In de module Wet- en regelgeving lees je hier meer over.

Maak eerst onderstaande opdracht. Dit zijn punten die belangrijk kunnen zijn op het gebied van bescherming van de proefpersoon en kwaliteit van de data. Uiteraard zijn er nog veel meer punten te bedenken. Hierover lees je meer in de komende modules. Als je klaar bent klik je op [Voltooi] om de activiteit af te ronden.

Sleep de woorden naar de juiste vakjes en maak de zinnen compleet. Klik op [Controleer] om je antwoorden na te kijken.

- Al het onderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) moet door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie worden beoordeeld op *medisch-wetenschappelijke, juridische en ethische aspecten*.
- De proefpersoon moet *adequaate (schriftelijk) geïnformeerd* zijn over deelname aan het onderzoek en moet de inhoud hiervan hebben begrepen.
- Er zijn extra eisen en beperkingen wanneer proefpersonen worden betrokken die *jonger zijn dan 16 jaar of die wilsonbekwaam* zijn.
- Als onderzoeker moet je kunnen garanderen dat de *persoonlijke levenssfeer* van de proefpersonen te allen tijde wordt gewaarborgd

2.3 Bewust worden

In deze activiteit lees je een casus. We willen je uitdagen om kritisch na te denken over de bescherming van proefpersonen en de kwaliteit van de data. Het doel van de activiteit is om je bewust te maken van het belang van beide aspecten.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om de casus te lezen en de vragen te beantwoorden. De casus bestaat uit twee open vragen. We nodigen je uit om over deze vragen na te denken. Aan het eind van deze opdracht ontvang je feedback met een mogelijk goed antwoord. Je kunt jouw antwoorden daarmee vergelijken.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Lees onderstaande casus en beantwoord daarna de twee vragen op de volgende pagina's.

Voor een onderzoek bij ouderen met last van droge ogen werd gekeken of een bepaald type oogdruppels zou helpen bij het verminderen van de klachten. Voor dit onderzoek moesten de proefpersonen gedurende veertien dagen tweemaal daags oogdruppels toedienen. Dit werd gevolgd door een periode van dertig dagen waarin de proefpersonen eenmaal daags de oogdruppels moesten toedienen.

In totaal werd elke proefpersoon drie keer gezien in de kliniek:

1. Tijdens het eerste bezoek werd het toestemmingsformulier getekend en werd onder andere lichamelijk onderzoek verricht. Op basis van dit lichamelijk onderzoek werd gekeken of de proefpersoon voldeed aan de in- en exclusiecriteria van het onderzoek. Als de proefpersoon geschikt was, werd het geneesmiddel voor onderzoek verstrekt en toegediend.
2. Tijdens het tweede bezoek werd wederom lichamelijk onderzoek gedaan en werd navraag gedaan naar het welzijn van de proefpersoon in de weken tussen het eerste en tweede bezoek. Daarnaast werd gekeken in hoeverre de toediening van het geneesmiddel voor onderzoek goed was verlopen. Ter afsluiting van het bezoek werden de oogdruppels in de kliniek toegediend voordat de proefpersoon de kliniek weer verliet.
3. Het derde bezoek werd hetzelfde gedaan als tijdens het tweede bezoek, maar zonder toediening van de oogdruppels. Tevens werd de onderzoeksperiode voor de proefpersoon afgerond.

Het toedienen van oogdruppels voor dit onderzoek was een precieze aangelegenheid. De eerste toediening werd samen met de proefpersoon in de kliniek gedaan om zo de therapietrouw en kwaliteit van de toediening zo hoog mogelijk te houden. Op deze manier werd de proefpersoon in de gelegenheid gesteld om vragen te stellen en eventuele obstakels bespreekbaar te maken. De proefpersonen kregen een instructie waarin met pictogrammen helder werd uitgelegd welke stappen de proefpersoon moest doorlopen en waar de proefpersoon op moest letten tijdens en na de toediening.

Tijdens de uitvoering van het onderzoek viel het op dat een aantal van de proefpersonen wat moeilijk ter been waren. Dit viel vooral op bij het verlaten van de kliniek, omdat een aantal proefpersonen pijnlijk was gestruikeld over de hoge drempel bij de uitgang. Initieel werd dit toegeschreven aan de leeftijd van de proefpersonen. Die was gemiddeld 70 jaar. Bij nadere beschouwing bleek dat de proefpersonen door de oogdruppels tot een half uur na toediening waziger waren gaan zien, en op die manier lastiger de hoogte van drempels konden inschatten. Na deze conclusie kon het onderzoeksteam een goede en praktische oplossing verzinnen en toepassen om bij te dragen aan het welzijn van de proefpersoon tijdens de behandeling. De oplossing was simpel en doeltreffend: na toediening van de oogdruppels kregen de proefpersonen een kopje koffie of thee voordat ze na 30 minuten de kliniek weer verlieten. Het struikelen bij het verlaten van de kliniek is daarna niet meer voorgevallen.

Vraag 1: In het voorbeeld wordt het welzijn van de proefpersoon vergroot en daarmee wordt invulling gegeven aan de eis van bescherming van de proefpersoon. Om tot een dergelijke oplossing te komen, moet de situatie op de juiste waarde worden geschat. Zulke voorvallen moeten allereerst worden gezien door iemand uit het onderzoeksteam (herkennen). Vervolgens moet het onderzoeksteam de voorvallen serieus genoeg nemen om oorzaak en gevolg uit te zoeken (erkennen). Daaropvolgend moet een daadwerkelijke oplossing worden gevonden voor het probleem (verkennen). Tot slot moet die oplossing worden geïmplementeerd op een manier die praktisch en haalbaar is (toepassen).

Welke vragen roept deze casus bij jou op? Het gaat om vragen die je zou kunnen stellen om beter zicht te krijgen op de bescherming van de proefpersonen.

Feedback:

Er zijn bij elk onderzoek ontzettend veel vragen en scenario's te bedenken die betrekking hebben op de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data. Het helpt om vooraf en tijdens de uitvoering van een onderzoek dergelijke vragen en scenario's te bedenken. Als je weet welke scenario's je wilt voorkomen, kun je immers (misschien zelfs makkelijker) vooraf maatregelen treffen.

Om een voorbeeld te geven: als het onderzoeksteam geen aandacht aan het struikelen had geschonken, was er misschien geen andere aanleiding geweest om de wazigheid op te merken. Mogelijke vragen die dan opkomen zijn:

- Was die wazigheid al bekend uit eerder onderzoek? En zo ja,
- Waarom hield het onderzoeksteam in beginsel geen rekening met die wazigheid, het had misschien veel erger kunnen aflopen bij deelname aan het verkeer? Of,
- Waarom was hier niet al rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek?

Ook zou je aandacht uit kunnen gaan naar de begeleiding van de proefpersoon bij het verlaten van de kliniek. Wat als de proefpersoon alleen de kliniek had verlaten en het "normaal" had gevonden dat hij/zij struikelde en er daarom geen melding van had gemaakt? Hoe kom je erachter bij proefpersonen dat klachten die voor hen normaal zijn, toch zichtbaar worden op een objectieve en meetbare manier? Als de ene onderzoeker dit actief benadert door te vragen "Bent u onlangs gevallen?" en de andere onderzoeker benadert dit vanuit een meer algemene vraag zoals "Heeft u nog medische klachten ervaren in de afgelopen twee weken?", dan zullen de antwoorden verschillend zijn en de informatie die beschikbaar komt ook. Vond iedere proefpersoon het wel prettig om nog

een half uur langer in de kliniek te moeten blijven? Hoe is dit gecommuniceerd aan de proefpersoon?

Deze paar simpele vragen maken al snel duidelijk hoe belangrijk het is om kennis te hebben over het protocol, de proefpersonen, het onderzoeksproduct en de wijze waarop onderzoeksgegevens worden verzameld (inclusief informatie die door middel van communicatie beschikbaar komt).

Vraag 2: Het voorbeeld in de casus geeft aan dat een interventie in een onderzoek invloed kan hebben op het welzijn van een proefpersoon. De oplossing die in het voorbeeld is bedacht om het welzijn van de proefpersonen te vergroten, heeft ook invloed op de kwaliteit van de data.

Op welke manier(en) draagt deze oplossing bij aan de kwaliteit van de data?

Feedback:

Wanneer een proefpersoon pijnlijk struikelt tijdens een onderzoek, wordt dat gezien als een ongewenst voorval. De term die hiervoor gebruikt wordt, is “adverse event” (AE). Elke AE moet in overeenstemming met de vereisten zoals beschreven in het onderzoeksprotocol worden gedocumenteerd en aan de verrichter worden gemeld, ongeacht of die wel of niet is gerelateerd aan het onderzoek. Je leest meer over ongewenste voorvallen in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek.

In dit geval waren de voorvallen het gevolg van de tijdelijke wazigheid die werd veroorzaakt door de oogdruppels. Daarmee is het pijnlijk struikelen indirect het gevolg van de oogdruppels. Als het vallen niet was opgemerkt, was het niet gedocumenteerd en was de relatie ook niet zichtbaar geworden uit de documentatie. Anderzijds, als een dergelijk voorval niet verder wordt onderzocht kan een conclusie als “het komt door de leeftijd” al snel worden getrokken. Ook kan de proefpersoon hier aan bijdragen door te zeggen “Oh, dit heb ik vaker, dat komt wel goed”.

Door het vallen serieus te nemen, objectieve conclusies te trekken en daar met zorg mee om te gaan, wordt bijgedragen aan de kwaliteit van de data die worden verzameld voor het onderzoek. Als de druppels niet goed zouden worden toegediend en dus hun werking niet kunnen hebben, zouden de kwaliteit, juistheid en precisie van de gegevens verminderd zijn en zou een onterechte conclusie (“ze werken niet”) kunnen worden getrokken.

Het voorbeeld dat we hier geven, raakt meteen veel domeinen die bijdragen aan de kwaliteit van een onderzoek: een onderzoeksontwerp waarin goed is doordacht wat nodig is ten aanzien van de interventies, onderzoeksproducten en de uitvoering van het onderzoek. Denk ook aan het correct en volledig vastleggen van de onderzoeksgegevens (datamanagement) en de kwaliteit van het betrokken onderzoekspersoneel.

3. Wat kun je verwachten?

3.1 Verkennen van de onderzoekswereld

Voordat we dieper ingaan op de leerstof, willen we een aantal belangrijke begrippen introduceren. Zie het als een opwarmer voor de rest van de cursus. Direct of indirect

hebben ze namelijk invloed op de wijze waarop proefpersonen beschermd worden en/of op de kwaliteit van de data.

Maak de onderstaande opdracht, klik daarna op [Controleer] om je antwoorden na te kijken en op [Feedback] om verder te lezen.

Welk begrip hoort bij welke omschrijving? Sleep het woord naar de bijbehorende omschrijving.

1. Onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, moet worden beoordeeld door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Zonder een positief oordeel van een *erkende medisch-ethische toetsingscommissie* mag het onderzoek niet starten.
2. *informed consent* betekent de vrijwillige en vrije meningsuitdrukking van een proefpersoon om deel te nemen aan een klinisch onderzoek, nadat hij/zij geïnformeerd is over alle aspecten van het onderzoek die relevant zijn om een weloverwogen besluit te nemen over deelname.
3. Ieder onderzoek brengt documenten voort die elk afzonderlijk en als geheel het mogelijk maken de uitvoering van het onderzoek en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren. Dergelijke documenten worden in het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, het internationaal erkende richtsnoer voor het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek (sectie 1.23) *essentiële documenten* genoemd. In de module Wet- en regelgeving ga je hier meer over lezen.
4. *auditing* is een systematisch en onafhankelijk onderzoek van activiteiten en documenten 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
 - De standard operating procedures (SOP's) van de opdrachtgever
 - De relevante wettelijke vereisten
5. *monitoring* is:
 - Het bewaken van de voortgang van de uitvoering van een klinisch onderzoek.
 - Controleren of het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan gebeurt conform het protocol.
 - Controleren of wordt gewerkt conform Good Clinical Practice, onder andere door het controleren van de trainingsvereisten.
 - Controleren of het onderzoek wordt uitgevoerd conform de relevante wettelijke vereisten en standard operating procedures.

Feedback:

De medisch-ethische toetsingscommissie bekijkt of een ingediend onderzoeksdossier onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt. Dit is het geval wanneer er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek en wanneer proefpersonen aan handelingen onderworpen worden en/of er een gedragswijze wordt opgelegd.

Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek als een onderzoek voldoet aan de onderstaande punten:

- Er wordt een vraag beantwoord op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling).
- Er worden op systematische wijze gegevens vergaard en bestudeerd.
- Er wordt een bijdrage geleverd aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie (generaliseerbaarheid).
- Er is sprake van een handeling en/of het opleggen van een gedragswijze als er op een of andere manier inbreuk wordt gemaakt op de lichamelijke en/of psychische integriteit van de proefpersoon (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek).

Dit is niet in alle gevallen even zwart-wit. Wanneer een onderzoek voldoet aan bovenstaande punten en een erkende medisch-ethische toetsingscommissie oordeelt dat een onderzoek inderdaad onder de reikwijdte van de WMO valt, zal er een inhoudelijke toets plaatsvinden op het onderzoeksdossier.

Wanneer een onderzoek niet voldoet aan bovenstaande punten en als niet WMO-plichtig wordt aangemerkt, zal de erkende medisch-ethische toetsingscommissie geen inhoudelijke toets uitvoeren maar verklaren dat het onderzoek niet onder de reikwijdte van de WMO valt.

Bij het informed-consent proces kun je in de basis drie elementen onderscheiden:

- a) Voorwaarden bieden: vrijwilligheid van de proefpersonen en zorgvuldige omgang met wilsbekwaamheid.
- b) Informeren: uitleggen van het onderzoek, het begrip van de proefpersoon testen en therapeutische misconceptie voorkomen.
- c) Toestemmen: beslissing en autorisatie door deelnemer en schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek.

We noemden reeds het begrip essentiële documenten. Dit begrip wordt duidelijk gedefinieerd in het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer en is praktisch goed te vertalen naar elk onderzoek. Een onderzoeksprotocol is een voorbeeld van een essentieel document, evenals het document waarmee onderzoeksgegevens worden verzameld, beter bekend als een Case Report Form.

Monitoring en auditing worden verder toegelicht in het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, respectievelijk in secties 5.18 en 5.19 (pagina's 29 en 32).

3.2 Wat is jouw ervaring?

Graag zetten we je aan het denken over je eigen ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek.

- Heb je weleens zelf als proefpersoon meegedaan aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- Hoe heb je het ervaren om proefpersoon te zijn?
- Waarom besloot je mee te doen aan het onderzoek?
- Zou jij jezelf of iemand die jou dierbaar is, willen laten deelnemen aan jouw onderzoek?
- Wat zou jij willen weten over dit onderzoek voordat jij besluit of jij of een dierbare kan deelnemen aan dit onderzoek?
- Wat dragen deze ervaringen bij aan jouw rol als onderzoeker?

- Wat zou je graag nog willen leren?

Al deze vragen zijn gericht op het kritisch nadenken over je eigen ervaringen en op het kunnen verplaatsen in de proefpersoon. Wij nodigen je uit om deel te nemen aan het discussieforum. Hier heb je de mogelijkheid om ervaringen te delen en kennis uit te wisselen met andere cursisten.

Het delen van informatie en vragen op het discussieforum is optioneel, je bent hiertoe niet verplicht. We willen je in ieder geval vragen om na te denken over de vraag wat deelname aan onderzoek voor jou betekent, zowel in de rol van onderzoeker als op de plek van een proefpersoon.

3.3 Waar vind ik het terug?

Je bent aan het einde gekomen van de module de Introductie. In deze module hebben we je bewust proberen te maken van factoren die de kern van het onderzoek bepalen, namelijk de veiligheid van de proefpersoon en de kwaliteit van de data.

Wil je alle informatie in de toekomst graag nalezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle teksten en bronnen uit deze cursus.

In deze cursus komen veel afkortingen voor. Onder 'Bronnen' vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden. Wij wensen je veel plezier met de volgende modules.

3.4 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Introductie hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen, beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die je veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.

Module Wet- en regelgeving

1. Introductie

1.1 Op weg naar goed onderzoek

Welkom bij de module Wet- en regelgeving. In deze module nemen we je mee langs de wetten, regels en instanties die de kaders van het onderzoekslandschap bepalen. Of je nu te maken hebt met geneesmiddelenonderzoek of met onderzoek met vragenlijsten, er is altijd een wettelijk kader waarbinnen je moet blijven. Dat wettelijke kader is afhankelijk van het type onderzoek. Na deze module weet je welke wet- en regelgeving geldt. Ook kun je deze wet- en regelgeving toepassen op de bescherming van proefpersonen en van de kwaliteit van de data.

1.2 Onderzoek en wet- en regelgeving in perspectief

In deze activiteit duiken we in de geschiedenis van de wet- en regelgeving. Op de tijdlijn zie je enkele nieuwsfragmenten omtrent medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze specifieke onderzoeken hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van bepaalde wet- en regelgeving. Het doel van deze activiteit is om je bewust te maken van de totstandkoming van de wet- en regelgeving omtrent medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Klik op de pijltjes om de gebeurtenissen te bekijken.

1906 Food and Drug Administration (Verenigde Staten)

De FDA is een agentschap dat zich richt op (de controle van) de kwaliteit van het voedsel en de geneesmiddelen.

1937 Sulfanilamide elixir

Vervuild sulfanilamide elixir leidde tot massale vergiftiging en tot meer dan honderd doden in de Verenigde Staten. Dit soort incidenten zorgden voor aanneming van de Federal Food, Drug, and Cosmetic Act in 1938.

1940 - 1945 Tweede Wereldoorlog

In de Tweede Wereldoorlog werden wrede onderzoeken uitgevoerd door onder anderen Mengele. Na de oorlog leidde een debat over de voorwaarden van medische experimenten op mensen tot de Code van Neurenberg, die uiteindelijk leidde tot de totstandkoming van de Verklaring van Helsinki in 1964.

1956 Focomelie

In de jaren '50 werd in Europa door huisartsen thalidomide (Softenon) voorgeschreven tegen misselijkheid tijdens de zwangerschap. Door het gebruik van Softenon in de zwangerschap ontstond focomelie (malformatie van lichaamsdelen) bij het ongeboren kind. Bij de ontwikkeling van Softenon was geen onderzoek gedaan naar de effecten ervan bij zwangere vrouwen, met grote gevolgen van dien. Als je geïnteresseerd bent, kun je in dit artikel verder lezen over dit onderzoek.

1946 - 1977 DES-hormoon

Door gebruik van het diëthylstilbestrol (DES)-hormoon door zwangere vrouwen ontstonden ernstige bijwerkingen in de volgende generaties. Dergelijke effecten waren niet onderzocht voordat het middel op de markt kwam. Meer over dit onderzoek kun je hier lezen.

1964 Verklaring van Helsinki

<p>De Verklaring van Helsinki is een set ethische principes met betrekking tot experimenten met mensen, opgesteld door de World Medical Association (WMA). Wereldwijd wordt deze verklaring gezien als de ethische hoeksteen van onderzoek met mensen. De Code van Neurenberg is een belangrijke basis voor de inhoud van de Verklaring van Helsinki. Een belangrijk uitgangspunt hiervan is dat de arts de verantwoordelijkheid heeft om het welzijn van de proefpersoon te waarborgen.</p>
<p><i>1991 Good Clinical Practice (GCP)</i></p>
<p>Als gevolg van een aantal gebeurtenissen met betrekking tot klinische onderzoeken ontstond de behoefte om standaarden op te stellen die de bescherming van de rechten van de proefpersonen zouden waarborgen. Dit tot het GCP richtsnoer, een internationale ethische kwaliteitsstandaard. Ook biedt GCP procedures en kaders aan, die een uitstekende basis vormen voor andere soorten onderzoek.</p>
<p><i>1997 Harmonisatie van Good Clinical Practice (GCP)</i></p>
<p>Overheden in Europa, de Verenigde Staten en Japan buigen zich samen met experts uit de farmaceutische industrie over standaarden die moeten bijdragen aan een veiligere, effectievere en efficiëntere ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen. De standaarden worden beheerd door het International Council for Harmonisation (ICH). GCP vormt het 6e onderdeel van de standaarden, ofwel ICH GCP en gaat verder door het leven als ICH GCP E6(R2) Richtsnoer. Het volgen van GCP is vanaf 1999 verankerd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voor geneesmiddelenonderzoek.</p>
<p><i>1999 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)</i></p>
<p>De Nederlandse wet die is ingevoerd met als primair doel om proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek te beschermen.</p>
<p><i>2001 Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC)</i></p>
<p>De CTD is een richtlijn van de Europese Unie (EU) die is geïntroduceerd om enerzijds het op de markt (Europese Unie!) brengen van geneesmiddelen te faciliteren en anderzijds bescherming te bieden aan de volksgezondheid. De CTD is gericht op klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dergelijke regelgeving wordt geïmplementeerd in de nationale wetgeving.</p>
<p><i>2006 WMO herzien</i></p>
<p>In 2006 is de CTD geïmplementeerd in de WMO. In deze wet is verankerd dat “wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen [...] in overeenstemming moet zijn met de beginselen van goede klinische praktijken”. Op deze manier zijn GCP, de Verklaring van Helsinki en de WMO onderling met elkaar verbonden. De WMO is qua reikwijdte breder opgezet, daar ze ook geldt voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat geen geneesmiddelenonderzoek betreft, maar waarin proefpersonen wel worden onderworpen aan een handeling of een gedragswijze krijgen opgelegd.</p>
<p><i>2008 PROPATRIA-onderzoek</i></p>
<p>In het multicentrische PROPATRIA-onderzoek werd onderzocht in hoeverre patiënten met een voorspelde ernstige acute alvleesklierontsteking baat hebben bij toediening van een probioticamengsel. Aan het einde van het onderzoek bleek dat significant meer proefpersonen waren overleden na toediening van probiotica. Nader onderzoek naar de</p>

uitvoering van het onderzoek bracht belangrijke tekortkomingen in het rapporteren aan het licht. Om in de toekomst dergelijke situaties te voorkomen, werd de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek van de NFU ingevoerd. Ook heeft het ertoe geleid dat monitoring van WMO-plichtig onderzoek (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) een prominente rol ging spelen binnen de academische centra. Mocht je meer over dit onderzoek willen lezen, klik dan hier.

2015 Sildenafil

In een multicentrisch onderzoek kregen zwangere vrouwen van wie de baby een ernstige groeiachterstand had, het middel sildenafil toegediend. Gedurende het onderzoek kwam men erachter dat dit middel nadelige effecten op de baby had. Het onderzoek werd op advies van de ingestelde Data and Safety Monitoring Board (DSMB) voortijdig stopgezet. Dit onderzoek toont dan ook de waarde van een dergelijke DSMB en van de melding van ongewenste voorvallen, om bijtijds te kunnen ingrijpen. Mocht je meer over dit onderzoek willen lezen, klik dan hier.

2016 Revisie GCP: ICH GCP E6(R2) Richtsnoer

Sinds de ontwikkeling van GCP is het onderzoeksklimaat sterk veranderd. De focus van ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, met betrekking tot ontwerp en uitvoering van onderzoek, is sterk gericht op de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data. Tegelijkertijd stimuleert ICH GCP E6(R2) Richtsnoer een efficiënte en effectieve benadering voor het ontwerp en de uitvoering.

2022 Clinical Trials Regulation (Regulation (EU) No 536/2014)

Per 31 januari 2022 is de CTR, de Clinical Trials Regulation, in de Europese lidstaten van toepassing. De CTR vervangt de CTD. Het doel van de CTR is harmonisatie van klinische studies binnen Europa. De procedures van de CTR voor de toelating van klinische proeven moeten de betrokkenheid van zo veel mogelijk lidstaten bevorderen. Zodra de CTR van toepassing is geldt een overgangperiode van drie jaar. Het eerste jaar kan de opdrachtgever ervoor kiezen om het geneesmiddelenonderzoek nog volgens de CTD in te dienen en te laten beoordelen, of volgens de CTR. Vanaf 31 januari 2025 dienen alle klinische onderzoeken volgens de CTR te worden uitgevoerd, ook onderzoeken die eerder waren ingediend en goedgekeurd onder de CTD.

Belangrijke wijzigingen omvatten:

- *De meervoudige indiening van grotendeels identieke informatie moet worden vervangen door de indiening van één aanvraagdossier bij alle betrokken lidstaten via een centraal portaal (trial information system), om de procedure voor indiening te vereenvoudigen.*
- *Gestroomlijnd indienings- en goedkeuringsproces via het centrale trial information system (CTIS), met één goedkeuring per lidstaat voor zowel de bevoegde instantie/de rapporterende lidstaat (rMS) als de ethische commissie.*
- *Strengere regels voor het beschermen van proefpersonen en informed consent.*
- *Klinische proeven die slechts in één lidstaat worden uitgevoerd zijn even belangrijk voor het Europees klinisch onderzoek. Daarom dient het aanvraagdossier voor dergelijke klinische proeven ook via CTIS te worden ingediend.*
- *Om administratieve vertragingen voor het starten te voorkomen, zijn de procedures flexibel en efficiënt, zonder dat de veiligheid van de proefpersonen en/of de volksgezond in gevaar wordt gebracht.*

Meer over deze wetswijziging vind je in deze cursus.

1.3 Wat weet je al?

Wat weet je al over wet- en regelgeving? Om jouw voorkennis te activeren, reageer je in deze zelftest op een aantal stellingen. De score van de zelftest telt niet mee en je kunt de test zo vaak maken als je wilt. De toetstermen vind je als bijlage onder 'Bronnen'. Hier kun je teruglezen wat je precies moet kennen en kunnen na het doorlopen van deze module.

Klik op [Start de test nu] om te beginnen. De zelftest bestaat uit drie stellingen.

Instructies voor de test

- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

ICH GCP E6(R2) Richtsnoer is onderdeel van de wet en geldt voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland met mensen wordt uitgevoerd.

Waar of niet waar?

Feedback:

Deze stelling is **niet waar**. Het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, ofwel Good Clinical Practice (GCP), is op zich geen wet, maar een internationaal richtsnoer gericht op klinisch geneesmiddelenonderzoek. In Nederland is het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer verankerd in de WMO en daardoor is het wettelijk verplicht voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Tevens biedt het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer goede kaders en procedures voor het overige WMO-plichtige onderzoek.

Observationeel onderzoek waarin alleen een vragenlijst wordt gebruikt, is nooit WMO-plichtig en behoeft geen goedkeuring van een medisch-ethische toetsingscommissie, omdat hierbij geen interventie komt kijken.

Waar of niet waar?

Feedback:

Deze stelling is **niet waar**. Observationeel onderzoek valt normaliter niet onder de WMO, maar ook onderzoek waarin alleen een vragenlijst wordt gebruikt, kan voldoen aan de definitie die de WMO stelt aan zogenoemd 'WMO-plichtig onderzoek'. Wanneer de inhoud of de frequentie van een vragenlijst als belastend wordt ervaren, kan het onderzoek gelden als

WMO-plichtig. Bijvoorbeeld wanneer hierin vragen zijn opgenomen ten aanzien van seksualiteit. Of als meerdere keren per dag voor meerdere dagen aaneen een dagboek moet worden ingevuld. Daarom is het voor elk medisch-wetenschappelijk onderzoek belangrijk om bij twijfel een medisch-ethische toetsingscommissie te laten bekijken of het WMO-plichtig is en of het daarmee moet voldoen aan de WMO. Meer over WMO-plichtig onderzoek lees je in de module Toetsing.

Vanaf 31 Januari 2022 is de Clinical Trials Regulation (Regulation (EU) No 536/2014) van kracht en geldig voor alle lidstaten van de Europese Unie (EU) voor het doen van geneesmiddelenonderzoek. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek dient de opdrachtgever het dossier bij elk van de deelnemende lidstaten in en elk van de lidstaten beoordeelt los van elkaar het gehele onderzoeks dossier.

Waar

Niet waar

Feedback:

Deze stelling is niet waar. De Clinical Trials Regulation (CTR) is een verordening die voor alle lidstaten van de EU geldt en vervangt de Clinical Trials Directive (CTD). In tegenstelling tot de CTD (en EU richtlijn) is een EU verordening direct van toepassing op alle lidstaten. Alleen binnen de ruimte die de CTR biedt kunnen de lidstaten eigen invulling geven. In de CTR is ook bepaald dat het dossier, bestaande uit twee delen, via een centrale Europese portal wordt ingediend. De beoordeling van deel I van dat dossier wordt door de rapporterende lidstaat namens alle betrokken lidstaten **gezamenlijk** uitgevoerd.

Hierover lees je meer in de module Toetsing.

2. Internationaal perspectief

2.1 Wet- en regelgeving

Op internationaal niveau bestaan regels, codes, normen en standaarden om medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen goed te regelen. Deze vormen de basis voor de wet- en regelgeving die geldt voor onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd. Zodoende krijg jij als onderzoek(st)er ook met deze wet- en regelgeving te maken. In onderstaand overzicht zie je welke wet- en regelgeving op internationaal niveau is vastgelegd en waarop deze van invloed is. Weet dat er nog meer wet- en regelgeving van toepassing kan zijn op jouw specifieke onderzoek, zoals Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) bij voedingsonderzoek.

Klik op [+] voor meer informatie. Bekijk de bijgevoegde bronnen als je op zoek bent naar meer informatie; dit is geen verplichte leerstof.

Verklaring van Helsinki

De Verklaring van Helsinki is in 1964 door de World Medical Association (WMA) opgesteld en biedt richtlijnen voor het uitvoeren van klinisch onderzoek met mensen. Belangrijke principes in de verklaring betreffen de bescherming van de proefpersoon. Het belang van de proefpersoon staat altijd voorop en weegt zwaarder dan het belang van het onderzoek.

Deelname moet strikt vrijwillig zijn, en de arts moet steeds het belang van de proefpersoon vooropstellen en zo nodig de proefpersoon tegen zichzelf beschermen. Ook dient een medisch-ethische toetsingscommissie het onderzoek te toetsen. De verklaring is al meerdere keren aangepast sinds de eerste versie.

Bron: *wma.net*

ICH GCP E6(R2) Richtsnoer

ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, ook wel Good Clinical Practice of GCP genoemd, is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch geneesmiddelenonderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. In Nederland is het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer verankerd in de WMO en daardoor is het wettelijk verplicht voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dit geldt niet voor de andere typen onderzoek. Het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer biedt wel goede kaders voor het overige onderzoek en wij adviseren dit richtsnoer na te leven.

Door aan deze standaard te voldoen, wordt voor de deelnemers gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd en dat de gegevens verkregen uit het klinisch onderzoek betrouwbaar zijn. De bescherming van proefpersonen is in overeenstemming met de beginselen die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki.

Bron: *ICH GCP E6(R2) Richtsnoer*

FDA Code of Federal Regulations

De FDA Code of Federal Regulations is het geheel aan wet- en regelgeving waaraan elke staat in de Verenigde Staten zich moet houden. De code bestaat uit 50 titels, waarvan titel 21 gaat over 'Food and Drugs' (zie link). De Food and Drug Administration (FDA) houdt toezicht op de kwaliteit en ontwikkeling van voedsel en medicijnen.

Bron: *Food and Drug Administration*

Clinical Trials Regulation (536/2014)

Per 31 januari 2022 is de Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 van kracht. Deze verordening is Europese wetgeving die de nationale wetgeving overstijgt en vervangt de European Clinical Trials Directive en de nationale regelgeving met betrekking tot geneesmiddelenonderzoek. De verordening heeft als doel het indienings- en goedkeuringsproces van geneesmiddelenonderzoek te versnellen, zodat nieuwe geneesmiddelen sneller op de markt kunnen komen. Patiënten hebben dan eerder baat bij nieuw ontwikkelde geneesmiddelen.

Let op, er geldt een overgangperiode van maximaal 3 jaar voordat het verplicht is alle geneesmiddelenonderzoeken uit te voeren conform de CTR.

Bron: *Europese verordening link bron*

Medical device regulation (MDR)

Sinds 26 mei 2021 is de Medical Device Regulation (MDR) van toepassing op medische hulpmiddelen. Deze Europese verordening beoogt de harmonisatie van de regelgeving omtrent het op de markt komen en de ingebruikname van medische hulpmiddelen en diens accessoires in de Europese Unie.

Onder de MDR valt al het onderzoek dat tot doel heeft om het betreffende medisch hulpmiddel te beoordelen op aspecten zoals veiligheid of prestaties.

Per 26 mei 2022 gelden er aanvullend specifieke regels voor de indiening, beoordeling en uitvoering van prestatiestudies naar medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostica (IVD's). Deze zijn vastgelegd in EU-verordening 2017/746, ook bekend als de In-Vitro Diagnostics Regulation (IVDR). Meer informatie over de IVDR vind je [hier](#).

Bron: *Medical device regulation 2017/745*

ISO 14155:2020 Medische hulpmiddelen

Onderzoek dat onder de MDR valt, moet volgens de NFU richtlijn voldoen aan de ISO 14155:2020. Dit is de internationale norm voor goede klinische praktijken voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen voor gebruik bij mensen. Klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen moet worden uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijken.

De meest recente editie van de ISO 14155:2020 bevat meer sturing op het gebied van het ontwerp van de studie, risk-based monitoring, auditing, kwaliteitsmanagement en ethische commissies.

Bron: *ISO**

* Let op: het bekijken van de ISO 14155:2020 is niet vrij van kosten. Je kunt deze bij je eigen instantie opvragen. Let op, je hebt deze ISO niet nodig voor het examen.

2.2 Internationale instanties

Toezicht op de internationale wet- en regelgeving wordt mede uitgevoerd door verschillende instanties. In onderstaand overzicht zie je twee relevante instanties op internationaal niveau. Ook zie je waar in de wereld zij actief zijn. Deze instanties komen met name in beeld bij geneesmiddelenonderzoek, bijvoorbeeld bij de registratie van een (nieuw) product. Het is belangrijk je te realiseren dat je mogelijk met deze instanties in aanraking komt, afhankelijk van je onderzoek.

Klik op [+] voor meer informatie over de twee instanties. Bekijk de bijgevoegde bronnen als je op zoek bent naar meer informatie; dit is geen verplichte leerstof.

European Medicines Agency (EMA)

De EMA draagt zorg voor de Europese registratie van en controle op medicatie.

Bron: *European Medicines Agency*

Food and Drug Administration (FDA)

De FDA draagt zorg voor de Amerikaanse registratie van en controle op medicatie. Het bepaalt of een geneesmiddel op de Amerikaanse markt komt. Wanneer je als onderzoeker geneesmiddelen ontwikkelt, zou het kunnen dat je met de FDA te maken krijgt.

Een voorbeeld van geneesmiddelenonderzoek waarbij de onderzoeker te maken heeft met de FDA, is het HIT-CF-project van prof.dr. Kors van der Ent. Als je meer hierover wilt lezen, kun je hier klikken. Let op, dit is optioneel.

Bron: FDA

3. Nationaal perspectief

3.1 Wet- en regelgeving

We gaan van het internationale naar het nationale perspectief. Welke wet- en regelgeving is specifiek gericht op onderzoek in Nederland? In onderstaand overzicht zie je welke nationale wet- en regelgeving er is. Ook zie je hoe de verschillende wetten en regels zich tot elkaar verhouden.

Dit is een vrij complex diagram. Dit komt voort uit het feit dat onderzoek wordt uitgevoerd met proefpersonen, hulpmiddelen of geneesmiddelen, die elk een eigen wettelijk kader met zich meebrengen. Wij pogen je met dit diagram enig overzicht te geven. Let op, dit is niet uitputtend. Voor specifieke details kun je terecht bij de betreffende wet- en regelgeving. We raden aan om de wettekst van de WMO te openen bij het bestuderen van deze activiteit.

Een voorbeeld is wanneer je geneesmiddelenonderzoek uitvoert. Dit houdt in dat je moet denken aan de WMO, de CTR, de Geneesmiddelenwet, de Wet Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO), de AVG en het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer. Afhankelijk van het type geneesmiddel en de onderzoekspopulatie zou ook het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) nog een rol kunnen spelen. Zo zie je dat er een complex geheel aan wettelijke kaders is, afhankelijk van het type onderzoek. Wees je bewust van de verschillende wet- en regelgeving die van toepassing kan zijn op jouw type onderzoek. Op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is meer informatie te vinden over de verschillende soorten onderzoek en de van toepassing zijnde wetgeving.

Klik op [+] voor meer informatie over de wet- en regelgeving. Ook vind je bij ieder onderwerp een bron met bijvoorbeeld de onderliggende wettekst. Dit is optioneel naslagwerk voor als je meer wilt weten over de desbetreffende wet- en regelgeving.

Algemene verordening gegevensbescherming (AVG)

Per 25 mei 2018 is in de Europese Unie de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) van toepassing. De bescherming van de rechten van mensen bij de verwerking van hun persoonsgegevens wordt hiermee in alle lidstaten op gelijke wijze gewaarborgd. Het doel van de AVG is het waarborgen van de privacy van betrokkenen, en legt hiertoe verschillende verplichtingen op aan degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van persoonsgegevens ter bescherming van de privacy. Deze verplichtingen moeten de

transparantie over de verwerking van persoonsgegevens vergroten. Belangrijke punten hierbij zijn: dataminimalisatie, kwaliteit van de data, doelomschrijving, gebruiks-minimalisatie, beveiligingsmaatregelen, transparantie, rechten van betrokkenen en verantwoordelijkheid.

Bron: Algemene verordening gegevensbescherming

Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG)

De Wet BIG bevordert de kwaliteit van de zorg die wordt geleverd door beroepsbeoefenaren, en beschermt patiënten en/of proefpersonen tegen ondeskundig of onzorgvuldig handelen. De Wet BIG stelt wettelijke eisen aan elf beroepen: arts, tandarts, apotheker, gezondheidszorgpsycholoog, psychotherapeut, fysiotherapeut, verloskundige, verpleegkundige, physician assistant, orthopedagoog-generalist en klinisch technoloog. De wet beschrijft een lijst met voorbehouden handelingen en stelt eisen aan de registratie voor het uitvoeren van voorbehouden handelingen als zelfstandig verantwoordelijke. Niet-zelfstandig verantwoordelijken mogen voorbehouden handelingen in opdracht van een zelfstandig bevoegde uitvoeren indien zij bekwaam zijn.

Bron: *Wet BIG*

Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)

De belangrijkste aspecten van de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) zijn:

- De arts en patiënt komen de behandeling overeen.
- Het beslissingsrecht ligt bij de patiënt, tenzij er gevaar dreigt/is voor de volksgezondheid.
- Bij deelname aan onderzoek is expliciete toestemming van de patiënt vereist.
- De plichten van de arts zijn beschreven.
- Er moet een volledig patiëntendossier worden bijgehouden en dit moet minimaal vijftien jaar bewaard worden.
- De patiënt heeft inzage in zijn patiëntendossier.
- Er mag alleen een afschrift van het patiëntendossier worden gegeven na toestemming van de patiënt.
- De inhoud van het patiëntendossier moet worden afgeschermd voor anderen.
- De patiënt moet volledig worden geïnformeerd.

Bron: *Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst*

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)

De WMO beschermt de veiligheid van mensen die meedoen aan een wetenschappelijk onderzoek en stelt eisen aan de kwaliteit en de resultaten van dat onderzoek. De wet geeft handvatten voor toetsing en controle, voor- en achteraf.

Bij onderzoek dat valt onder de WMO is er sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast is er sprake van een interventie: de proefpersonen worden aan handelingen onderworpen of hun worden gedragsregels opgelegd.

Met enige regelmaat is de WMO aangepast (op kleine onderwerpen). De aanpassingen van 1 maart 2017 hebben echter grotere gevolgen voor onderzoekers en verrichters. Er zijn onder andere aanpassingen gedaan om niet-therapeutisch onderzoek met kinderen makkelijker te maken.

Bron: <i>WMO</i>
<i>Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO)</i>
<p>De definitie van bevolkingsonderzoek, zoals gehanteerd in de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO), is:</p> <p><i>“Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.”</i></p> <p>De WBO maakt het mogelijk om geneeskundig onderzoek uit te voeren bij (een deel van) de bevolking. Dit heeft als doel om bepaalde ziekten of risico-indicatoren op te sporen, indien mogelijk preventief. Het uitgangspunt is om ziekten in een eerder stadium te ontdekken en zo de kans op voorkoming en/of genezing te vergroten. Deze wet is ook van belang voor (preventieve) screening, zoals de baarmoederhalskanker- en borstkankerscreening. Een ander voorbeeld van bevolkingsonderzoek is het onderzoek naar darmkanker. Dit zijn de bekendste vormen van landelijk bevolkingsonderzoek.</p> <p>Bron: <i>ccmo.nl</i></p>
<i>Embryowet</i>
<p>Wetenschappelijk onderzoek met embryo's of met geslachtscellen waarbij embryo's tot stand worden gebracht, valt onder de <u>Embryowet</u>. Dit onderzoek wordt centraal getoetst door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht en waarbij de geslachtscellen speciaal voor het onderzoek ter beschikking moeten worden gesteld, valt onder de toetsing van de WMO.</p> <p>Bron: www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/wetten/embryowet</p>
<i>Wet op de medische hulpmiddelen (WMH)</i>
<p>De Wet op de medische hulpmiddelen is in 1970 ingesteld. Het doel van de wet is het beschermen van patiënten en gebruikers met betrekking tot de veiligheid van medische hulpmiddelen. Deze wet beoogt te bewerkstelligen dat veilige en juist functionerende hulpmiddelen binnen de zorg worden toegepast die voldoen aan de eisen. Deze wet is vervangen door een nieuwe WMH om uitvoering te kunnen geven aan de MDR, inclusief specifieke bepalingen op het lidstaat niveau.</p> <p>Bron: <i>WMH</i></p>
<i>Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB)</i>
<p>In het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) is vastgelegd welke typen onderzoek door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) getoetst dienen te worden. Deze specifieke toetsing komt in de module Toetsing verder aan bod.</p> <p>Bron: <i>BCB</i></p>

<p><i>Geneesmiddelenwet</i></p>
<p>In de Geneesmiddelenwet (2007) zijn alle regels die in Nederland gelden ten aanzien van de productie, de handel, het voorschrijven en het verstrekken van geneesmiddelen vastgelegd. Er zijn ook voorschriften in deze wet vastgelegd om veilig gebruik van geneesmiddelen te stimuleren. De wet is voornamelijk van toepassing wanneer in een onderzoek geneesmiddelen gebruikt worden.</p> <p>Bron: <i>Geneesmiddelenwet</i></p>
<p><i>Clinical Trials Regulation (Regulation (EU) No 536/2014)</i></p>
<p>De CTR is van toepassing op geneesmiddelenonderzoek; dit kunnen klinische proeven zijn of klinische proeven met een beperkte interventie. Hier vallen ook onderzoeken onder met geavanceerde biotechnologische geneesmiddelen en onderzoeken met geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten of hieruit bestaan. De CTR is niet van toepassing op klinische studies zonder interventie.</p> <p>Bron - EMA</p>
<p>Met de inwerkingtreding van de MDR (Verordening (EU) 2017/745) wordt harmonisatie van de wet- en regelgeving omtrent het op de markt brengen en de ingebruikname van medische hulpmiddelen (en diens accessoires) beoogd. De belangrijkste wijzigingen die deze Verordening met zich meebrengt zijn terug te vinden in Hoofdstuk 2 van de CCMO leidraad MDR.</p> <p><i>in-vitro diagnostica (IVDR)</i> <i>Er gelden specifieke regels voor de indiening, beoordeling en uitvoering van prestatiestudies naar medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostica (IVD's). Deze zijn vastgelegd in de EU-verordening 2017/746, die ook bekend staat als de In-Vitro Diagnostics Regulation (IVDR).</i></p> <p>Bron: Eudralex & CCMO</p>
<p><i>Besluit actieve implantaten (BAI)</i></p>
<p>Actieve implantaten worden beschouwd als medische hulpmiddelen. Het Besluit actieve implantaten heeft betrekking op het in de handel brengen van actieve implantaten.</p> <p>Bron: <i>Besluit actieve implantaten</i></p>
<p><i>Artikel 7:465 BW</i></p>
<p>Een belangrijke sectie uit de WGBO betreft artikel 7:465 uit het Burgerlijk Wetboek (BW). Deze sectie beschrijft de voorschriften met betrekking tot de positie van de hulpverlener ten opzichte van wilsonbekwame patiënten.</p> <p>Bron: <i>art. 7:465 BW</i></p>
<p><i>Genetisch gemodificeerde organisme (GGO)</i></p>

Onder genetisch gemodificeerde organisme (GGO) wordt verstaan:
ieder organisme waarvan de genetische samenstelling is veranderd op een wijze die van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinitie niet plaatsvindt.

Op grond van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer is een vergunning nodig voor werkzaamheden met GGO's.

Bron: GGO

Good Clinical Practice (GCP)

Good Clinical Practice (GCP) is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van klinisch onderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. Voor geneesmiddelenonderzoek is het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer in de WMO verankerd en verplicht. In deze cursus noemen we de volledige titel: ICH GCP E6(R2) Richtsnoer.

Bron: ICH GCP E6(R2) Richtsnoer

3.2 Instanties op nationaal niveau

Ook op nationaal niveau zijn verschillende instanties actief. In onderstaand overzicht zie je welke instanties er in Nederland zijn en wat hun rol is. Of jij met deze instanties te maken krijgt, is afhankelijk van het type onderzoek dat je doet.

Een voorbeeld is een WMO-plichtig experimenteel onderzoek waarin je gezonde proefpersonen vraagt om een meting te ondergaan om de bloedvatfunctie te kunnen bestuderen. Deze voorbeeldstudie krijgt hoogstwaarschijnlijk alleen te maken met de METC. Wanneer je onderzoek met niet-CE-gecertificeerde medische hulpmiddelen uitvoert, krijg je met de CCMO te maken. Ben jij je bewust van de instanties waarmee jij te maken zou kunnen krijgen?

Klik op de [+] voor meer informatie over een instantie en over wanneer jij in je onderzoek met die instantie te maken zou kunnen krijgen. Ook hier vind je een bron. Wanneer je meer wilt weten over een specifieke instantie, kun je daarin meer lezen; dit is optioneel.

Opdracht

Ga voor jezelf na met welke instanties jij te maken krijgt in je eigen onderzoek. Het antwoord op deze vraag is voor elke onderzoeker anders, daarom kunnen wij jou geen feedback geven. We nodigen je uit jouw antwoorden te delen op het discussieforum. Wie weet vind je hier al een hoop antwoorden van mede-onderzoekers die jou kunnen helpen.

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op de naleving van de regels voor klinisch onderzoek. Hiermee wil zij bereiken dat studies veilig worden uitgevoerd. Ook wil ze dat de uitkomsten van klinisch onderzoek herleidbaar, valide en betrouwbaar zijn.

Bron: *igj.nl*

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) waarborgt de bescherming van proefpersonen die zijn betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit doet zij door middel van toetsing van de daarvoor wettelijke bepalingen, met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. De CCMO houdt toezicht op de erkende medisch-ethische toetsingscommissies in Nederland en heeft zelf een toetsende taak die beperkt is tot specifieke onderzoeksgebieden. Op de vraag of jouw onderzoek valt onder de toetsende taak van de CCMO, vind je in de module Toetsing een uitgebreid antwoord.

Onder de bevoegdheid van de CCMO valt ook ToetsingOnline. ToetsingOnline is een internetportaal voor de indiening, beoordeling, registratie (middels ABR-formulier) en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. De bijwerkingen-module in ToetsingOnline biedt één loket voor indiening, zodat alle bijwerkingen in één keer bij de verschillende instanties terechtkomen. Wil je meer weten? Bekijk dan de website en de handleiding van ToetsingOnline.

Daarnaast bestaat er het Landelijk Bureau binnen de CCMO. Dit bureau ondersteunt de medisch-ethische toetsingscommissies voor zowel geneesmiddelenonderzoek als voor onderzoek met een medisch hulpmiddel. Klik hier voor de manual opgesteld vanuit de CCMO.

Bron: ccmo.nl en toetsingonline.nl

Medisch-ethische toetsingscommissie

Indien je in je medisch-wetenschappelijk onderzoek proefpersonen onderwerpt aan handelingen of een bepaalde gedragswijze, dan moet je onderzoek door een Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) worden getoetst. Elk umc heeft een onafhankelijke METC, die is erkend door de CCMO. Daarnaast zijn er soortgelijke onafhankelijke, regionale METC's. De CCMO kan voor specifiek experimenteel onderzoek optreden als medisch-ethische toetsingscommissie. Dit komt in de module Toetsing uitgebreid aan bod.

Het doel van de METC is het beoordelen van de wetenschappelijke en medisch-ethische aanvaardbaarheid van onderzoeksprotocollen overeenkomstig met de WMO. Zonder positief oordeel van deze onafhankelijke commissie van deskundigen is het uitvoeren van WMO-plichtig onderzoek verboden.

Bron: CCMO.nl

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) kan optreden als bevoegde instantie (BI). Wanneer je geneesmiddelenonderzoek doet, treedt VWS op als BI wanneer de CCMO de toetsingscommissie is, hierover lees je meer in de module Toetsing. Het ministerie werkt er verder hard aan om meer mensen te werven voor de zorg en het werk beter te organiseren. Ook verschaft het algemene informatie voor proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Mocht je het leuk vinden hier meer over te lezen, dan kun je de informatiefolder hier terugvinden.

Bron: VWS

3.3 Checklist wet- en regelgeving

Nu je meer hebt gelezen over de verschillende nationale en internationale wet- en regelgeving is het tijd om deze kennis toe te passen op verschillende termen en soorten onderzoek.

In de volgende opdracht introduceren we een aantal specifieke varianten van onderzoek, omdat er verschillen zijn in de betrokken wet- en regelgeving waaraan het onderzoek moet voldoen.

In deze opdracht geven we je een tabel waarmee je in één oogopslag kunt zien welke wet- en regelgeving van toepassing is op de verschillende soorten interventieonderzoek. Maak je geen zorgen, het kan zijn dat je een aantal soorten onderzoek nog niet kent. We komen hier in de loop van de cursus uitgebreid op terug. Staat jouw onderzoek er nu tussen? Er zijn nog meer (varianties op) soorten onderzoek mogelijk. Ga dus altijd intern na welke wet- en regelgeving van toepassing zijn op jouw type onderzoek.

Daarnaast vragen we je om voor drie casussen aan te vinken welke wet- en regelgeving van toepassing is.

	WMO	WBO	Besluit centrale beoordeling	AVG	Clinical Trials Regulation	ICH GCP E6(R2) Richtsnoer	Geneesmiddelen-wet	Wet op de medische hulpmiddelen	Medical Device Regulation	ISO14155:2020	Embryowet	WGBO	Besluit GGO
Onderzoek:													
Vaccin													
Geneesmiddelen													
Celtherapie					**								
Medische hulpmiddelen													
Embryo's, foetus geslachtsellen waarbij embryo's tot stand worden gebracht													
Geslachtsellen waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht													
Bevolkingsonderzoek	WMO of WBO												
Vragenlijstonderzoek	*												
Dossieronderzoek													
Gentherapie/geneesmiddel met genetisch gemodificeerde organismen													

= Deze wet is van toepassing op dit type onderzoek
 = Deze wet is niet van toepassing op dit type onderzoek
 = Nieuw vaccin
 = Middelen waarop artikel 2 of 3 van de Opiumwet van toepassing is
 * = Afhankelijk van belasting WMO
 ** = Afhankelijk van onderzoeksvraag en product

Klik op [Start de test nu] om de opdracht te maken. De opdracht bestaat uit drie vragen.

Instructies voor de test

- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Casus 1: In een onderzoek in Nederland wordt bij volwassenen onderzocht of een terugval van het nefrotisch syndroom kan worden voorkomen door de standaardbehandeling aan te vullen met een ander geneesmiddel. Het onderzoek is dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd opgezet. Placebogecontroleerd betekent dat een proefpersoon de standaard behandeling krijgt met het actieve geneesmiddel of de standaardbehandeling met een placebo. Dubbelblind betekent dat zowel de proefpersoon als het onderzoeksteam niet weet aan welke behandelgroep de proefpersoon is toegewezen door loting (randomisatie). Tijdens het onderzoek wordt onder andere lichamelijk onderzoek verricht en lichaamsmateriaal afgenomen.

Vink aan welke van de volgende wetten en richtlijnen van toepassing is/zijn op dit onderzoek. Er zijn meerdere antwoorden mogelijk.

- **WMO**
- **WBO**
- Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- **AVG**
- **Clinical Trials Regulation**
- **ICH GCP E6(R2) Richtsnoer**
- **Geneesmiddelenwet**
- Wet op de medische hulpmiddelen
- Medical Device Regulation
- ISO 14155:2020
- Embryowet
- **WGBO**
- Besluit GGO

Feedback:

Het onderzoek betreft een medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin de proefpersonen aan een interventie worden onderworpen. De WMO is daarom van toepassing. Er wordt een geneesmiddel onderzocht dat in een actieve vorm en placebo vorm wordt gebruikt. De Clinical Trials Regulation en ICH GCP E6(R2) Richtsnoer zijn van toepassing op onderzoek met geneesmiddelen. De bereiding, verpakking, etikettering, opslag, uitgifte en vernietiging van geneesmiddelen moeten voldoen aan de Geneesmiddelenwet. In het kader van verantwoorde omgang met patiënten is de WGBO van toepassing. Omdat (kwetsbare) gegevens van mensen worden verzameld, is ook de AVG van toepassing.

Casus 2: Voor een onderzoek naar een nieuw behandelplan voor revalidatie na een vervangende heupoperatie worden proefpersonen middels randomisatie verdeeld over twee groepen. De ene groep volgt het nieuwe behandelplan en de andere groep volgt het reguliere behandelplan. De behandelplannen verschillen met name op het gebied van

fysiotherapie. Er wordt geen medicatie onderzocht. De proefpersonen vullen gedurende 2 weken verschillende vragenlijsten in en houden een dagboek bij.

Vink aan welke van de volgende wetten en richtlijnen van toepassing is/zijn op dit onderzoek. Er zijn meerdere antwoorden mogelijk.

- **WMO**
- WBO
- Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- **AVG**
- Clinical Trials Regulation
- ICH GCP E6(R2) Richtsnoer
- Geneesmiddelenwet
- Wet op de medische hulpmiddelen
- Medical Device Regulation
- ISO 14155:2020
- Embryowet
- **WGBO**
- Besluit GGO

Feedback:

In dit onderzoek hebben de proefpersonen met de vervangen heup weliswaar een medisch hulpmiddel ingebracht gekregen, maar dit medische hulpmiddel staat niet centraal. De nazorg van de operatie staat wel centraal en wordt middels een interventie onderzocht. Het onderzoek moet voldoen aan de WMO. Omdat het ook in deze casus een behandelingsovereenkomst betreft, geldt de WGBO. Daarnaast is de AVG van toepassing met betrekking tot het recht op privacy van de proefpersonen. ICH GCP E6(R2) Richtsnoer is - zolang er geen geneesmiddel in onderzoek is - formeel niet van toepassing. Echter, het richtsnoer kan als kwaliteitsstandaard wel degelijk zijn nut bewijzen. Mocht bijvoorbeeld bepaalde pijnstilling onderdeel zijn van een van de behandelplannen, dan kan het zijn dat ICH GCP E6(R2) Richtsnoer en de Geneesmiddelenwet wél van toepassing zijn. Bijvoorbeeld wanneer een geneesmiddel anders wordt gebruikt dan waarvoor het op de markt is gebracht.

Casus 3: In een onderzoek wordt de effectiviteit van ondersteuning gericht op het sociaal welzijn van patiënten geëvalueerd. Middels een eenmalige korte vragenlijsten met een vijftal niet-indringende vragen worden gegevens verzameld over de tevredenheid van de patiënten met de ondersteuning.

Vink aan welke van de volgende wetten en richtlijnen van toepassing is/zijn op dit onderzoek. Er zijn meerdere antwoorden mogelijk.

- WMO
- WBO
- Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- **AVG**
- Clinical Trials Regulation
- ICH GCP E6(R2) Richtsnoer
- Geneesmiddelenwet
- Wet op de medische hulpmiddelen
- Medical Device Regulation
- ISO 14155:2020
- Embryowet

- **WGBO**
- **Besluit GGO**

Feedback:

Dit onderzoek is niet WMO-plichtig, omdat het een korte, niet belastende vragenlijst betreft met niet-indringende vragen. Er moet nog steeds ethisch gehandeld worden. Ook moeten de proefpersonen nog steeds beschermd worden en moet de kwaliteit van de data gewaarborgd blijven. Geldende procedures binnen een instelling (bijvoorbeeld met betrekking tot het registreren van calamiteiten) kunnen richting geven.

Vragenlijstonderzoek is een voorbeeld van onderzoek waarbij niet altijd direct duidelijk is of er sprake is van een WMO studie. Zo zou je je kunnen afvragen of de casus uit deze vraag een onderzoek betreft dat tracht een vraag te beantwoorden op het gebied van ziekte en gezondheid. Omdat de reikwijdte van de WMO niet geheel eenduidig is, wordt geadviseerd om in geval van twijfel het onderzoeksvoorstel voor advies voor te leggen aan een METC. Omdat er sprake is van een behandelrelatie met de patiënt is er sprake van de WGBO.

Nieuwe activiteit: Geneesmiddelenonderzoek, de Clinical Trials Regulation

Het toetsingsproces voor geneesmiddelenonderzoek verandert per 31 januari 2022. De beoordeling van geneesmiddelenonderzoek is daarbij een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle EU-lidstaten geworden. Dit is vastgelegd in EU-verordening 536/2014 (de Clinical Trials Regulation (CTR)). Deze verordening vervangt de huidige Clinical Trials Directive (CTD) en heeft als doel het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de EU te harmoniseren, te vereenvoudigen en te versnellen, waarbij de bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de gegevens voorop staan.

Clinical Trial Information System (CTIS)

Om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de EU te faciliteren is er een centraal systeem ingericht, het Clinical Trial Information System (CTIS). Dit systeem wordt gebruikt voor het indienen van een onderzoeksprotocol. Indiening van het onderzoeksdossier in CTIS kan voor meerdere lidstaten in parallel gebeuren. Eén lidstaat wordt aangewezen als coördinerende en rapporterende lidstaat (rMS). De rapporterende lidstaat leidt het beoordelingsproces. De verrichter kan een voorkeur uitspreken voor een rMS, maar welke lidstaat rMS wordt is onder andere afhankelijk van beschikbaarheid.

Meer informatie over CTIS vind je hier.

Vraag: Is de volgende stelling waar of niet waar:

Een verschil met de CTD is dat onder de CTR er één gecoördineerde besluitvorming per lidstaat wordt gegeven.

Feedback:

De stelling is CORRECT (waar), indieningen onder de CTR via CTIS zorgen voor een gestroomlijnde indiening en beoordelingsproces en resulteert in een enkele besluitvorming per lidstaat - bron CTR

Onderscheid klinische studie, klinische proef en klinische proef met beperkte interventie

Onder de nieuwe EU-verordening 536/2014 Clinical Trials Regulation (CTR) wordt er een onderscheid gemaakt tussen klinische studie, klinische proef en een klinische proef met beperkte interventie. De definities hiervoor zijn:

„klinische studie” is onderzoek bij de mens dat bedoeld is om:

- de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen vast te stellen, of
- eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen vast te stellen, of
- de resorptie, distributie, metabolisering en uitscheiding van een of meer geneesmiddelen te bestuderen teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid van die geneesmiddelen vast te stellen

„klinische proef” is een klinische studie die aan een of meer van de volgende voorwaarden voldoet:

- de indeling van de proefpersoon bij een bepaalde therapeutische strategie wordt van tevoren bepaald en behoort niet tot de normale klinische praktijk van de betrokken lidstaat
- het besluit om de geneesmiddelen voor onderzoek voor te schrijven, wordt genomen samen met het besluit om de proefpersoon in de klinische studie op te nemen, of
- aanvullende diagnostische of monitoringprocedures worden op de proefpersonen toegepast naast de normale klinische praktijk

„klinische proef met beperkte interventie”: een klinische proef die aan alle volgende voorwaarden voldoet

- de geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, zijn toegelaten;
- volgens het protocol van de klinische proef,
 - worden de geneesmiddelen voor onderzoek overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt, of
 - is het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek op bewijs gebaseerd en wordt het gestaafd door gepubliceerd wetenschappelijk bewijs inzake de veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen voor onderzoek in een of meer van de betrokken lidstaten, en
- de aanvullende diagnostische of monitoringprocedures leveren, ten opzichte van de normale klinische praktijk in een betrokken lidstaat, niet meer dan een minimaal additioneel risico of een minimale additionele belasting voor de veiligheid van de proefpersonen op

Casus

Het volgende onderzoek wordt in Nederland in maart 2022 bij volwassenen gestart. Er wordt onderzocht of de progressie van Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) kan worden voorkomen door de standaardbehandeling aan te vullen met een nieuw geneesmiddel. Het onderzoek is dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd opgezet. Tijdens het onderzoek wordt onder andere lichamelijke onderzoek verricht en lichaamsmateriaal afgenomen.

Is de volgende stelling waar of niet waar:

Voor het doen van dit onderzoek is de Clinical Trials Regulation van toepassing.

Feedback:

De stelling is CORRECT (waar), voor het doen onderzoek met geneesmiddelen is in alle lidstaten van Europa de CTR van toepassing. Het onderzoek in de casus valt onder de definitie van een klinische proef - bron CTR

Onderzoek met een medisch hulpmiddel

Het doel van het onderzoek met een medisch hulpmiddel bepaalt of een onderzoek valt onder de MDR. Een klinisch onderzoek wordt in de MDR gedefinieerd als een systematische studie van 1 of meer deelnemers uitgevoerd om de veiligheid en/of werking van een hulpmiddel te onderzoeken. Voor onderzoeken die onder deze definitie vallen, zijn verschillende categorieën gedefinieerd in de MDR met elk een eigen artikel, de bijbehorende vereisten en implicaties voor de ethische beoordeling van het onderzoek.

Wil je meer lezen over deze soorten onderzoek en daarbij passende voorbeelden zien, bekijk dan vooral de verdiepingsmodule Onderzoek met medische hulpmiddelen.

Artikel 62

Klinisch onderzoek dat wordt uitgevoerd in het kader van een conformiteitsbeoordeling (d.w.z. in het kader van productontwikkeling en het verkrijgen van een CE-markering).

Artikel 74.1

Klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel met CE-markering (binnen beoogd gebruik) als onderdeel van een post-market clinical follow-up (PMCF), waarin deelnemers aanvullende invasieve of belastende procedures ondergaan. Meer informatie hierover vind je in de verdiepingsmodule Onderzoek met medische hulpmiddelen.

Artikel 74.2

Klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel met een CE-markering als onderdeel van een conformiteitsbeoordeling buiten beoogd gebruik.

Artikel 82

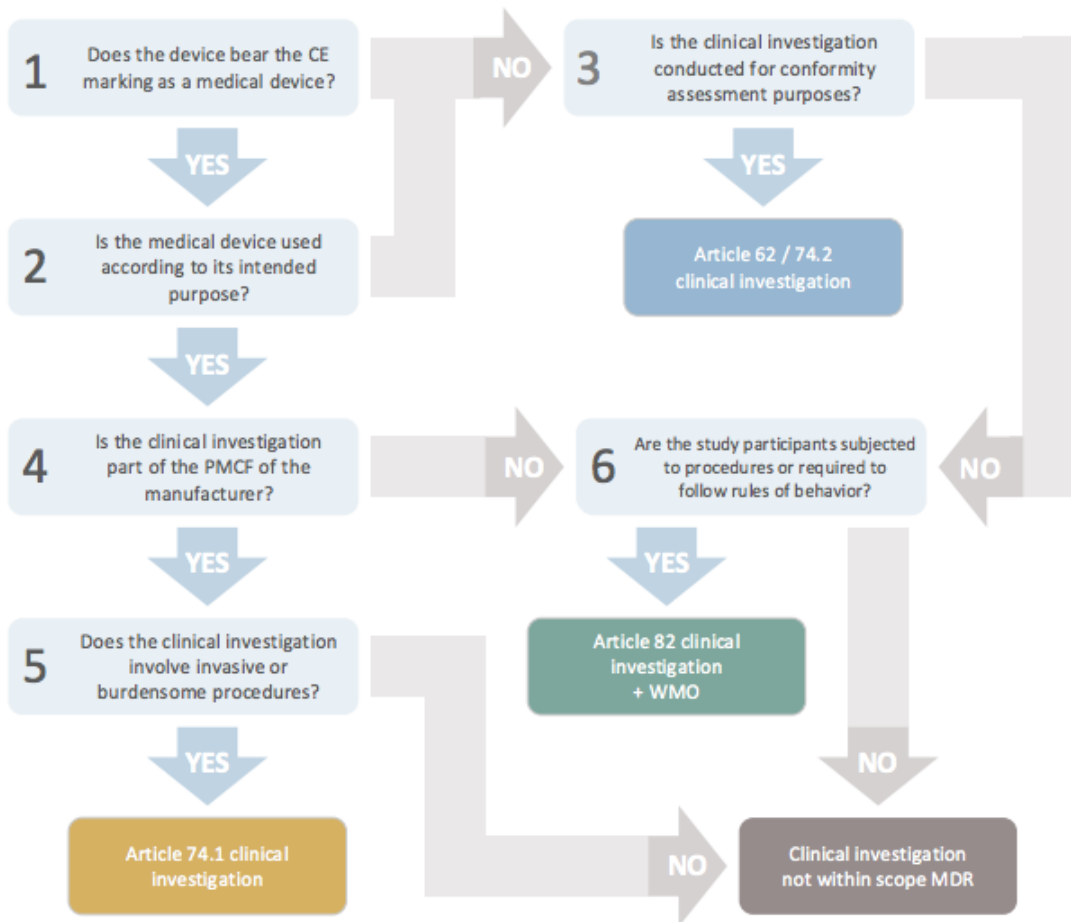
Klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen niet vallend onder artikelen 62 en 74. Dit betreft bijvoorbeeld, het klinisch onderzoek van op maat gemaakte medische hulpmiddelen, medische hulpmiddelen waarbij het ziekenhuis zelf de fabrikant is of bij klinisch onderzoek waarbij 2 medische hulpmiddelen worden vergeleken (CE-gemarkeerd en conform markering gebruik).

Niet-MDR onderzoek

Systematisch onderzoek bij een of meer menselijke proefpersonen dat **niet** wordt uitgevoerd om de veiligheid of de prestaties van een hulpmiddel te beoordelen (met inbegrip van de klinische voordelen), valt niet onder de MDR. Er wordt dan wel een medisch hulpmiddel gebruikt, maar de werking of prestatie daarvan is niet het doel van het onderzoek. Let op, dit onderzoek kan dan nog wel vallen onder de WMO!

In het figuur hieronder kun je bekijken welk artikel van toepassing is op specifiek onderzoek. De CCMO/METC waarbij het onderzoek wordt ingediend ter beoordeling zal

uiteindelijk bepalen onder welk artikel de studie valt en welke aanvullende informatie nodig is. Bron: CCMO



3.5 Intellectueel eigendom

Stel, je hebt een mooie bevinding gedaan in je onderzoek, iets waarmee je de praktijk echt vooruit kunt helpen. Hoe ga je daarmee om? Deel je dit bijvoorbeeld op een congres met collega-onderzoekers?

Producten zoals medische hulpmiddelen en geneesmiddelen hebben tijd nodig voordat ze van idee tot eindproduct op de markt kunnen worden gebracht. Om het eigendom van het idee en de verdere ontwikkeling, ofwel intellectueel eigendom, te beschermen, bestaat er wet- en regelgeving. Dit is per instituut geregeld. Neem contact op met de juiste afdeling binnen jouw instelling (vaak is dit juridische zaken).

Wat is intellectueel eigendom?

Intellectueel eigendom kan het beste worden omschreven als een verzamelnaam voor de rechten die zijn vastgelegd in nationale en internationale wetten. Onder deze intellectuele eigendomsrechten valt dat wat is voortgebracht door de menselijke geest. Voorbeelden van intellectueel-eigendomsrechten zijn: merkenrecht, handelsnaamrecht,

auteursrecht, kwekersrecht (omtrekt zaden en gewassen), databankenrecht en octrooirecht (technische uitvinding).

3.6 Octrooi

Dezelfde vraag als bij intellectueel eigendom kun je stellen bij octrooi. Maak je jouw product, hulpmiddel of app wereldkundig zonder daarvoor eerst wettelijke bescherming te zoeken?

Ieder instituut heeft een eigen invulling ten aanzien van (de wijze van) de ondersteuning die wordt geboden bij het aanvragen en beheren van octrooien. Bekijk dan ook goed welke stappen je samen met een interne deskundige kunt zetten en wat je zelf kunt doen om eigenaar te blijven van jouw onderzoek.

Wat is octrooi?

Het octrooirecht (onder andere Rijsoctrooiwet 1995) beschermt nieuwe uitvindingen. Onder 'uitvindingen' worden zowel uitvindingen bestaande uit voortbrengselen verstaan als uitvindingen bestaande uit werkwijzen. Onder 'nieuw' wordt verstaan dat een uitvinding geen deel uit mag maken van dat wat vóór de dag van indiening van de octrooiaanvraag al openbaar toegankelijk is gemaakt (de stand der techniek).

De geldigheid van een octrooi is maximaal 20 jaar. Bij geneesmiddelen is dit 25 jaar.

De rechten op uitvindingen die zijn gedaan tijdens dienstbetrekking komen toe aan de werkgever. De instelling/het umc is dan aanvrager en eigenaar van het octrooi. De onderzoeker is wel de uitvinder en staat als zodanig op de aanvraag vermeld. Onder 'Bronnen' kun je meer verdieping over het octrooi vinden; dit is geen examenstof.

Waarom moet een uitvinding voldoen?

Om voor bescherming via octrooi in aanmerking te komen, moet een uitvinding aan drie eisen voldoen:

1. De uitvinding moet nieuw zijn. Dit betekent dat de uitvinding nog nooit publiek is gemaakt (ook niet door toedoen van de uitvinder) door middel van publicaties, abstracts op congressen of het delen met derden zonder Non-Disclosure Agreement (NDA). Daarom geldt de regel: geen openbaarmaking voordat er een octrooiaanvraag ligt.
2. De uitvinding moet op uitvinderswerkzaamheid berusten. Dit betekent dat de uitvinding inventief is. Ze moet een creatieve oplossing zijn en niet zo voor de hand liggen dat iedereen al op die manier werkt.
3. Er moet sprake zijn van industriële toepasbaarheid. Dit betekent dat er een toepassing van de uitvinding moet zijn. Zonder toepassing, geen octrooi.

Verschillende licenties

Een octrooirecht betreft een verbod om iets te gebruiken zonder voorafgaande toestemming; een licentie. Een licentie betreft een recht tot gebruik en kan bijvoorbeeld worden beperkt naar tijd, gebied (zoals land, werelddeel), product (medicijn of tool) of type gebruikers. Een licentie kan mondeling of schriftelijk besproken worden. Voor de bewijsvoering is het noodzakelijk dat de licentie schriftelijk wordt vastgelegd.

Er zijn twee soorten licenties mogelijk:

1. Non-exclusief: dezelfde licentie wordt aan meerdere licentienemers verstrekt.
2. Exclusief: dezelfde licentie wordt uitsluitend aan één licentienemer verstrekt (eigen gebruik is hierbij ook uitgesloten).

De vergoeding voor een licentie kan bestaan uit royalty's of een eenmalig bedrag; dit is afhankelijk van het gebruik.

Een octrooi aanvragen

Om een octrooi aan te vragen, volg je de volgende stappen:

1. Open de site van de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland;
2. Ga naar het onderdeel Octrooien;
3. Bepaal voor welk(e) land(en) je een octrooi wilt aanvragen.
4. Bepaal op welke wijze je wilt indienen (op papier, per fax of elektronisch - niet per e-mail);
5. Vul het betreffende formulier in en dien het in. Advies: het is in veel gevallen verstandig om een octrooiaanvraag door (of samen met) een octrooigemachtigde in te (laten) vullen;
6. Betaal de kosten.

Extra informatie

- Na toekenning van een octrooi wordt de uitvinding geopenbaard. Dat kan strijdig zijn met het belang om het product nog even geheim te houden.
- Een octrooi heeft een geldigheidsduur van maximaal 20 jaar. Bij geneesmiddelen is dit 25 jaar.
- De rechten op uitvindingen die zijn gedaan tijdens dienstbetrekking komen toe aan de **werkgever**. De instelling/het umc is aanvrager en eigenaar van het octrooi.
- De onderzoeker is de uitvinder en staat als zodanig op de aanvraag vermeld.
- Er zijn twee soorten systemen:
 - Het 'First-to-file system': dit geldt vrijwel overal in Europa. In dit geval komt het octrooi toe aan de eerste aanvrager; dit leidt tot rechtszekerheid.
 - Het "First to invent-system": dit geldt in de Verenigde Staten. In dit geval komt het octrooi toe aan de eerste uitvinder. Ook als de aanvraag elders al is gedaan, zolang je kunt aantonen dat je de eerste uitvinder bent, gaat dat voor; dit leidt tot rechtsonzekerheid.

De vergoeding voor uitvinders is onderwerp van het NFU-beleid.

- Zie ook 'Wetenschap gewaardeerd' van de NFU 2009 en het eigen umc-beleid.

4. Toepassing in de praktijk

4.1 Pas je kennis toe

Nu je alle theorie hebt bestudeerd, is het tijd om je opgedane kennis te testen. Kun je de kennis toepassen op een casus uit de praktijk?

Klik op [Start de test nu] om te starten. Er horen drie vragen bij deze casus.

Instructies voor de test

- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: In het ziekenhuis waar je werkt, ben je betrokken bij een onderzoek dat de resistentie van een griepvirus bij immuungecompromitteerde patiënten (patiënten met een niet goed werkend afweersysteem) wil onderzoeken. Dit zijn ernstig zieke patiënten die op de Intensive Care-afdeling (IC) liggen en vaak buiten bewustzijn zijn. Bij patiënten op de IC-afdeling wordt standaard twee á drie keer per week een keel- en neuswat afgenomen. Voor het onderzoek wil je gedurende dertig dagen bij de deelnemende patiënten om de 2 dagen een extra keel- en neuswat en bloedmonsters afnemen.

In deze module hebben we het gehad over de wetten en richtlijnen die internationaal en nationaal gelden. Een onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd moet aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voldoen. Anders gezegd, een dergelijk onderzoek is WMO-plichtig als het aan de volgende twee voorwaarden voldoet:

1. Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek, en
2. Personen worden aan handelingen onderworpen of hun worden gedragsregels opgelegd.

Als je de casus in dit licht bekijkt, valt het onderzoek dan onder de WMO?

A. Nee, dit onderzoek is niet WMO-plichtig, want er is geen sprake van een interventie. De frequentie van de wat-afnames in het onderzoek is nagenoeg gelijk aan die bij de reguliere behandeling

B. Ja, dit onderzoek is WMO-plichtig, want de patiënten worden aan handelingen onderworpen in het kader van het onderzoek. Wanneer de patiënt aan het onderzoek deelneemt, worden immers meer wat-afnames en bloedmonsters afgenomen bij de patiënt dan normaal.

Feedback:

Het antwoord is 'Ja, dit onderzoek is WMO-plichtig'. Het onderzoek valt sowieso onder de eerste voorwaarde: er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Omdat er daadwerkelijk sprake is van extra handelingen (extra wat-afnames en afname van bloedmonsters), wordt ook aan de tweede voorwaarde voldaan.

Vraag 2: Door een bedrijf wordt een onderzoek in Nederland opgezet om de behandeling van een cerebrale circulatiestoornis door gebruik van een nieuw medisch hulpmiddel met CE-markering. Dit bedrijf wil dit buiten beoogd gebruiken toepassen en de prestatie daarvan beoordelen te onderzoeken. De behandeling betreft de plaatsing van een stent in de arteria carotis interna. De deelnemers worden door de deelnemende hoofdonderzoekers geworven onder de eigen patiënten. Na de plaatsing van de stent worden de proefpersonen

in het kader van het onderzoek gedurende een periode van 2 maanden nog medisch gevolgd, moeten ze vragenlijsten invullen en wordt er tweemaal bloed geprikt.

Welke wet- en regelgeving is van toepassing op dit onderzoek?

- **WMO**
- WBO
- Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- **AVG**
- Clinical Trials Regulation
- ICH GCP E6(R2) Richtsnoer
- Geneesmiddelenwet
- **Wet op de medische hulpmiddelen**
- **Medical Device Regulation**
- **ISO 14155:2020**
- **WGBO**

Feedback:

De AVG is van toepassing, omdat er persoonsgegevens van proefpersonen worden verzameld.

De WMO, Wet medische hulpmiddelen, MDR en ISO 14155:2020 zijn van toepassing, omdat er sprake is van een klinisch interventie onderzoek met een medisch hulpmiddel.

De WGBO is van toepassing, omdat er sprake is van een relatie tussen zorgverlener en patiënt in het kader van de behandeling.

Vraag 3: Mensen met HIV hebben volgens eerder onderzoek een verhoogd risico op een beroerte en myocardinfarcten. Factoren die mogelijk een rol spelen bij het verhoogde risico zijn infecties en de werking van het immuunsysteem. Een onderzoeker wil deze relatie verder onderzoeken en stelt voor mensen met HIV over een periode van acht jaar te volgen. Elke zes maanden ondergaan de proefpersonen een MRI en worden er twee bloedbuizen van vijf ml afgenomen. De proefpersonen werft de onderzoeker onder zijn/haar eigen patiënten.

Welke wet- en regelgeving is van toepassing op dit onderzoek?

- **WMO**
- WBO
- Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- **AVG**
- Clinical Trials Regulation
- ICH GCP E6(R2) Richtsnoer
- Geneesmiddelenwet
- Wet op de medische hulpmiddelen
- Medical device regulation
- ISO 14155:2020
- **WGBO**

Feedback:

De WMO is van toepassing, omdat de proefpersonen aan een handeling worden onderworpen, ze ondergaan in het kader van het onderzoek elk half jaar een MRI en tevens

worden er twee bloedbuizen afgenomen. Dit wordt ook wel een observationele studie met invasieve metingen genoemd.

De AVG is van toepassing, omdat er persoonsgegevens van proefpersonen worden verzameld.

De WGBO is van toepassing, omdat er sprake is van een relatie tussen zorgverlener en patiënt.

4.2 Terug naar de kern

We zijn bijna aan het einde van de module Wet- en regelgeving. Na afronding van deze module heb je een beeld van de verschillende instanties en van de wet- en regelgeving op internationaal en nationaal niveau. Daarnaast heb je zicht gekregen op hoe de regels en wetten zich verhouden tot de verschillende typen onderzoek.

We nodigen je uit om te reflecteren op de opgedane kennis. Stel jezelf de volgende vragen:

- Welke wetgeving is van toepassing op mijn onderzoek?
- Waar brengt de wet- en regelgeving me in verwarring?

Optionele opdracht

Plaats een bericht op het discussieforum. Deel hierin jouw reflecties op de kennis die je in deze module hebt opgedaan. In dit bericht kun je handige ideeën of obstakels op het gebied van wet- en regelgeving in jouw onderzoek delen. Voel je ook uitgenodigd om te reageren op reflecties van andere cursisten die jij nuttig vindt. Het doel van de opdracht is om te leren van de reflectie van jezelf en die van anderen.

4.3 Waar vind ik het terug?

Je bent aan het einde gekomen van de module Wet- en regelgeving. In deze module heb je geleerd over de wetten, regels en instanties die de kaders van het onderzoekslandschap bepalen. Je weet nu welke wet- en regelgeving geldt en je kunt deze inzetten bij de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data.

Wil je alle informatie in de toekomst graag nalezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle bronnen die je kunt gebruiken bij het ontwerpen, opzetten en uitvoeren van je onderzoek.

In deze cursus komen veel afkortingen voor. In de module Introductie vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden.

4.4 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Wet- en regelgeving hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen. Beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.

Module Ontwerp en uitvoering van onderzoek

1. Introductie

1.1 Introductie in ontwerp en uitvoering van onderzoek

Welkom bij de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek. In deze module behandelen we de elementen die van belang zijn bij het ontwerp van een onderzoek. Hierbij zijn er verschillende rollen, zoals de rol van onderzoeker, verrichter en onderzoeker-verrichter, allen met eigen verantwoordelijkheden en verplichtingen. Deze rollen komen uitgebreid aan bod in de module Organisatie. Wij gaan in deze module uit van onderzoeker-geïnitieerd onderzoek.

De allereerste taak van jou als onderzoeker is doorgaans het ontwerpen van het onderzoek en het opzetten van het onderzoeksprotocol. Dit doe je niet alleen, maar hierin werk je samen met diverse experts.

Voordat een onderzoek uitgevoerd kan worden, moeten talloze zaken geregeld worden. Enkele voorbeelden van taken voor de onderzoeker:

- Het verkrijgen van ethische goedkeuring van een medisch-ethische toetsingscommissie;
- Ervoor zorgen dat de apparatuur en faciliteiten afdoende zijn.

Daarna volgt de uitvoering zelf. Voorbeelden van taken voor de onderzoeker in deze fase zijn:

- Het werven van de proefpersonen;
- Het uitvoeren van onderzoeksprocedures bij de proefpersonen;
- In overeenstemming met het goedgekeurde protocol handelen;
- Het verzamelen, verwerken en analyseren van onderzoeksgegevens;
- En uiteraard het afsluiten van het onderzoek.

Na het doorlopen van deze module weet je wat de benodigde elementen van het ontwerp en de uitvoering van onderzoek zijn en kun je deze toepassen. Zo kunnen de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data gewaarborgd worden.

1.2 Wat weet je al?

Stel je voor dat je aan het begin van een onderzoek staat. Je hebt mogelijk al een idee voor een onderzoeksvraag. Zodra je deze vraag wilt beantwoorden, moet je hier praktisch invulling aan gaan geven. Vanaf dat moment vindt een wisselwerking plaats tussen het precies maken van de onderzoeksvraag (daar wordt de vraag doorgaans ook anders van) en het operationaliseren van alle aspecten van het onderzoek. Deze wisselwerking maakt het mogelijk om tot een werkbaar en concreet plan te komen dat uitvoerbaar is en het gewenste resultaat oplevert: een antwoord op je vraag.

Opdracht

Wat weet je al over dit proces van vraag naar uitvoering? We nodigen je uit om een woordenwolk te maken. Volg de onderstaande instructies:

2. Ontwerp

2.1 Ontwerp: introductie

Om een onderzoeksvraag wetenschappelijk valide te beantwoorden, is een goed doordacht plan nodig. Welke gegevens heb je nodig en bij welke onderzoekspopulatie ga je deze gegevens verzamelen? Hoe worden deze gegevens vervolgens verwerkt en geanalyseerd?

Een algemene stelregel luidt: “Schrijf op wat je gaat doen (protocol), doe wat je opgeschreven hebt (uitvoering) en documenteer wat je gedaan hebt (documentatie).”

Laten we beginnen bij wat je gaat doen, oftewel het ontwerp!

2.2 Onderzoeksprotocol

Het kunnen lezen, begrijpen en toepassen van een protocol is iets waar alle onderzoekers mee te maken krijgen.

Het ontwerpproces begint met een goede onderzoeksvraag. Deze moet worden uitgedrukt in meetbare termen, bijvoorbeeld:

- Wat is de doelstelling van het onderzoek?
- Welke proefpersonen worden betrokken?
- Welke onderzoeksmethoden gaan we hanteren?
- Welke metingen worden uitgevoerd?
- Welke uitkomsten levert het onderzoek op?

De onderzoeksvraag moet geoperationaliseerd kunnen worden. Dit betekent dat de abstracte terminologie van de onderzoeksvraag moet worden omgezet in meetbare termen. Door allereerst een synopsis, een overzichtelijke samenvatting, van het protocol op te stellen, kun je op hoog niveau het onderzoek definiëren. Dit vormt de basis voor het schrijven van het gehele onderzoeksprotocol, waarin een heldere omschrijving van de reden voor het onderzoek, de onderzoeksvraag en alle procedures tijdens het onderzoek gegeven wordt. Denk bijvoorbeeld aan een beschrijving van de achtergrond, verantwoording en opzet. Maar ook aan informatie omtrent risico's, belasting, methodologie, veiligheidsrapportage, statistische analyse en organisatorische inrichting. Het protocol moet geschreven worden samen met betrokkenen van de disciplines die een bijdrage leveren. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een methodoloog, arts, apotheker, verpleegkundige of een representant van een patiëntenorganisatie. Dit komt de kwaliteit van het protocol ten goede en voorkomt praktische problemen bij de uitvoering. Het is echt teamwerk.

Model onderzoeksprotocol

De CCMO heeft een (Engelstalig) model voor een onderzoeksprotocol opgesteld. Wij adviseren dit als leidraad te gebruiken wanneer je zelf op het punt staat om een onderzoeksprotocol op te stellen. Houd er rekening mee dat ieder onderzoek anders is, waardoor sommige aspecten niet van toepassing zullen zijn. Een kritische en praktische blik is daarom essentieel.

Aan de hand van een aantal vragen maak je nader kennis met het onderzoeksprotocol en de onderwerpen waaruit het is opgebouwd.

Klik op [Start de test nu] om te starten. De zelftest bestaat uit drie vragen.

Instructies voor de test

- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Op de website van de CCMO vind je een Engelstalige template voor het opstellen van een onderzoeksprotocol. De secties die hierin zijn opgenomen, zijn gebaseerd op de eisen uit het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer voor het schrijven van een protocol. Welke van de volgende antwoordmogelijkheden hoef je volgens de template NIET op te nemen in het protocol?

- Een beschrijving van het proces om proefpersonen te werven
- Een beschrijving van de informed-consent procedure
- **Een overzicht van de namen en functies/taken van alle mensen die op de onderzoekslocatie(s) betrokken zijn bij het onderzoek**
- Een overzicht van mogelijke gevolgen die tijdens het onderzoek naar voren kunnen komen en die risico's met zich meebrengen

Feedback:

Zie het model onderzoeksprotocol van de CCMO. Sectie 11.2 (Recruitment and consent) vraagt om een beschrijving van de procedure van werving van de proefpersonen, op welke manier zij benaderd worden en de informed-consent procedure. In sectie 13 dient een gestructureerde risicoanalyse weergegeven te worden, inclusief een overzicht van de mogelijke gevolgen (13.1) en welke maatregelen ingezet kunnen worden om de risico's te verlagen.

Op de titelpagina's van het protocol (pagina 2 van het model onderzoeksprotocol) worden de namen van de coördinerende onderzoeker en eventuele andere hoofdonderzoekers (van andere locaties/sites) opgenomen. De namen en functies/taken van het hele onderzoeksteam worden gedocumenteerd in een ander document of in een log. In klinisch onderzoek wordt vaak gerefereerd aan het zogenoemde Delegation of Responsibility and Duties Log.

Vraag 2: Sectie 1 van het model onderzoeksprotocol vraagt om een rationale van het uit te voeren onderzoek. Waar moeten de wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie van het onderzoek op gebaseerd zijn?

- Overtuigende argumenten voor het feit dat de beschikbare kennis niet afdoende is en voor welke informatie dit onderzoek gaat toevoegen aan hetgeen we al weten;
- Een samenvatting van resultaten van eerder uitgevoerde klinische en niet-klinische onderzoeken
- Een lijst van gerelateerde reeds eerder gepubliceerde artikelen/onderzoeken (referenties)
- De reden waarom het onderzoek uitgevoerd dient te worden met de geselecteerde onderzoekspopulatie (proefpersonen)
- **Alle bovenstaande punten**

Feedback:

Het onderzoeksprotocol moet een introducerende sectie bevatten, waarin uitgelegd wordt waarom het onderzoek moet worden uitgevoerd. De wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie van het project moeten worden aangegeven, refererende aan:

- Artikelen gepubliceerd in wetenschappelijke peer-reviewed tijdschriften (een referentieoverzicht kan worden gegeven in hoofdstuk 14).
- De resultaten van alle preklinische onderzoeken met potentiële klinische significantie en die van alle klinische trials of onderzoeken die relevant zijn voor het voorgestelde onderzoek, moeten worden samengevat.
- Overtuigende argumentatie moet worden gegeven dat er niet voldoende kennis beschikbaar is om het probleem te verklaren.
- Het moet duidelijk worden genoemd welke nieuwe informatie dit onderzoek kan toevoegen aan de bestaande kennis.

Deze sectie moet ook verklaren waarom het onderzoek moet worden uitgevoerd in de geselecteerde onderzoekspopulatie. Dit is specifiek van belang wanneer minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen worden onderzocht.

Zie de uitgebreide tekst en uitleg van de CCMO bij sectie 1 van het model onderzoeksprotocol. Deze is terug te vinden op pagina 7.

Vraag 3: In activiteit 2.3 van de module Introductie heb je meer gelezen over een onderzoek naar oogdruppels bij ouderen die last hebben van droge ogen. In dit onderzoek moesten de proefpersonen gedurende veertien dagen tweemaal daags oogdruppels toedienen bij zichzelf. Dit werd gevolgd door een periode van dertig dagen waarin de proefpersonen eenmaal daags de oogdruppels moesten toedienen. Na de periode van dertig dagen werden de klachten van droge ogen geanalyseerd.

Afhankelijk van het type onderzoek zijn sommige (sub)secties wellicht niet van toepassing.

Bekijk nu zelf de template en selecteer welke van de onderstaande (sub)secties op dit onderzoek van toepassing is.

- Proefpersoneninformatie
- Powerberekening en statistische analyses
- In- en exclusiecriteria
- Onderzoeksontworp
- Rationale
- Proefpersonenverzekering

Feedback:

Correct. Het juiste antwoord is dat al de beschreven secties op dit onderzoek van toepassing zijn. In de volgende activiteit gaan we dieper in op de inhoud van de verschillende secties.

2.3 Inzoomen op het onderzoeksprotocol

We zoomen in op 14 onderwerpen van een onderzoeksprotocol. Deze onderwerpen komen overeen met die in het modelprotocol van de CCMO. Afhankelijk van je type onderzoek kunnen er aanvullende eisen zijn waaraan je protocol moet voldoen. Lees hierover meer in het model onderzoeksprotocol van de CCMO of in de verdiepingsmodules Geneesmiddelenonderzoek en Onderzoek met medische hulpmiddelen.

Deze activiteit bevat informatie omtrent onderzoeksmethodologie, processen en aspecten die je moet kunnen beschrijven in het onderzoeksprotocol. Dit is belangrijk, omdat er bepaalde wettelijke kaders zijn waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek moet voldoen. Om dit te waarborgen, kan je onderzoek voor uitvoering worden getoetst. Vragen die daarbij centraal staan, zijn: wat ben je precies van plan en waarom? Wat voegt het toe en is het wel verantwoord naar je proefpersonen toe?

Het is belangrijk dat je je realiseert dat het opzetten van een goed onderzoeksprotocol bijdraagt aan het goed inschatten van de risico's binnen het onderzoek en hoe je als onderzoeker integer handelt. In deze activiteit beogen wij je handvatten te bieden die je daarbij kunnen helpen.

Inzoomen op het onderzoeksontwerp

Het onderzoeksprotocol begint met algemene en praktische informatie over het onderzoek, zoals de contactgegevens van de betrokken partijen, het identificatienummer van het protocol (het NL-nummer gegenereerd door ToetsingOnline en bij geneesmiddelenstudies ook het EU CT nummer) en de pagina met handtekeningen van onder anderen de verrichter en de hoofdonderzoeker.

Tevens zijn hierin een inhoudsopgave en een samenvatting van het onderzoek opgenomen. De 14 onderwerpen die in de inhoudsopgave zijn opgenomen, zijn:

1. Introductie en rationale
2. Doelstellingen
3. Onderzoeksontwerp
4. Selectie en werving van proefpersonen
5. Behandeling van proefpersonen
6. Onderzoeksproducten
7. Producten die gebruikt, maar niet onderzocht worden
8. Methodologie
9. Veiligheidsrapportage
10. Statistische analyse
11. Ethische overwegingen
12. Administratie
13. Risicoanalyse
14. Referenties

1. Introductie en rationale

Deze sectie geeft een beschrijving van de reden voor het onderzoek. Waarom is het belangrijk dat dit onderzoek wordt uitgevoerd en deze vraag wordt beantwoord? Het is belangrijk dat je de reden en het waarom achter een onderzoek goed onderbouwd.

Sleep de woorden naar de juiste plekken om de redenen compleet te maken.

De reden en het waarom moeten goed onderbouwd worden door:

- Aan te geven wat de toegevoegde *klinische relevantie* van het onderzoek is voor de bestaande *kennis*
- De *rationale* voor het onderzoek te geven, zowel wetenschappelijk als *maatschappelijk*
- Beschrijving en *verantwoording* van de gekozen *onderzoekspopulatie*
- Verwijzing naar relevante *literatuur*

<ul style="list-style-type: none"> • De resultaten van een eventuele preklinische *pilot* te onderzoeken
<h2>2. Doelstellingen van het onderzoek</h2> <p>In dit onderdeel wordt doorgaans een duidelijke formulering van de doelstelling(en) van het onderzoek beschreven. Na de uitvoering van het onderzoek moet(en) op basis van de onderzoeksresultaten deze doelstelling(en) behaald zijn. Hierbij dien je rekening te houden met de primaire uitkomstmaat (hoofdvraag) en de secundaire uitkomstmaten (bijvragen).</p> <p>Je moet een hypothese formuleren op basis van wat je weet uit voorgaand onderzoek. Welke data heb je nodig om deze hypothese te toetsen? Hoe kies je een onderzoeksontwerp om op een valide, betrouwbare en reproduceerbare* manier je data te verzamelen, om uiteindelijk je vraagstelling te kunnen beantwoorden?</p> <p>Validiteit: Een onderzoek meet wat het ook moet meten. Er worden geen systematische fouten gemaakt en je kunt uiteindelijk de juiste conclusies trekken, zonder proefpersonen bloot te stellen aan meer handelingen dan strikt noodzakelijk. Het is belangrijk dat deze resultaten vertaalbaar zijn naar de populatie, ook wel de generaliseerbaarheid genoemd.</p> <p>Betrouwbaarheid: Je onderzoek moet vrij zijn van (toevallige) fouten.</p> <p>Reproduceerbaarheid: Het is belangrijk dat de gevonden resultaten bij herhaalde uitvoeringen van het onderzoek reproduceerbaar zijn.</p>
<h2>3. De opzet van het onderzoek</h2> <p>De wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek en de mogelijkheid om een valide conclusie te trekken, hangen in belangrijke mate af van de opzet van het onderzoek.</p> <p>Je dient een beschrijving te geven van het type onderzoek, zoals interventieonderzoek (bijvoorbeeld dubbelblind onderzoek of placebogecontroleerd onderzoek) of observationeel onderzoek (bijvoorbeeld case-control onderzoek of cohortonderzoek).</p> <p>Ook behoort een beschrijving van de procedures en interventies, de precieze uitkomstmaten, evenals de precieze wijze van dataverzameling tot de opzet van het onderzoek. In een ‘assessment schedule’ beschrijf je de duur, het onderzoeksschema en de onderzoeksperiode(s) voor een proefpersoon. Een flowchart kan worden toegevoegd om een overzicht van het onderzoek te geven met daarin de belangrijkste procedures en mijlpalen.</p>
<h2>4. Selectie van proefpersonen</h2> <p>In dit gedeelte beschrijf je de vooraf bepaalde criteria omtrent de selectie van je onderzoekspopulatie, de in- en exclusiecriteria. Tevens geef je hier aan hoeveel proefpersonen je denkt nodig te hebben voor de beantwoording van de onderzoeksvraag, de zogenoemde powerberekening.</p> <p>In- en exclusiecriteria</p> <p>De in- en exclusiecriteria dienen ter bescherming van de rechten en het welzijn van je proefpersonen. Ook vergroten ze de homogeniteit van de onderzoekspopulatie om zo de</p>

generaliseerbaarheid te bevorderen en spreiding van de resultaten te verminderen. Deze criteria omvatten:

- De inclusiecriteria. Aan welke criteria moeten je proefpersonen voldoen alvorens zij mogen deelnemen aan je onderzoek? Deze criteria dienen duidelijk te worden omschreven en verifieerbaar te zijn.
- De exclusiecriteria. Wanneer je voldoet aan de inclusiecriteria, maar er aanvullende eisen worden gesteld, waardoor je alsnog wordt uitgesloten van deelname.

Powerberekening

De bepaling van het aantal benodigde proefpersonen wordt de powerberekening genoemd, naar de 'power' of kans op een terechte conclusie als er sprake is van het beoogde effect. Deze berekening is rechtstreeks gebaseerd op de primaire onderzoeksvraag en de hypothese, en wordt tevens bepaald door de wijze van data-analyse. Het betrekken van een statisticus bij deze berekeningen is noodzakelijk.

Je moet vooraf bedenken hoe je omgaat met de werving van een homogene onderzoekspopulatie, de in- en exclusiecriteria en eventuele uitvallers, om een juiste vertaling van je onderzoekspopulatie naar een generieke populatie te kunnen doen.

5. Behandeling van proefpersonen

Bij de behandeling van de proefpersonen beschrijf je hoe de interventie in het onderzoek eruitziet voor de proefpersonen. Het moet ook duidelijk zijn wat zij wel en niet mogen doen tijdens het onderzoek. Welke handelingen verwacht je van je proefpersonen?

In het protocol worden ook criteria opgenomen om te bepalen wanneer het onderzoek moet stoppen. Onder welke omstandigheden stop je? Hierover moet je van tevoren goed nadenken.

6.1 Onderzoeksproducten

Wanneer er sprake is van een onderzoeksproduct, zoals een geneesmiddel, voedingssupplement, fysieke behandeling of medisch hulpmiddel, is het belangrijk dat er informatie hierover wordt opgenomen in het protocol. Als het gaat om een geneesmiddel dat onderzocht wordt, spreken we van een Investigational medicinal product (IMP), bij een medisch hulpmiddel van een Investigational medical device (IMD).

Voor geneesmiddelenonderzoek maakt een zogenoemde Investigational medicinal product dossier (IMPD) onderdeel uit van het dossier. In een IMPD staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Tezamen met de Investigator's Brochure (IB; een samenvatting van de klinische en preklinische gegevens van het onderzoeksproduct) is dit de basis van de productgegevens die ingediend moeten worden bij een medisch-ethische toetsingscommissie. Voor elk IMP dat wordt gebruikt in het onderzoek moet een IMPD worden gemaakt. Als het IMP een geregistreerd product betreft kan soms worden volstaan met een Summary of Product Characteristics (SmPC)-tekst. Aanvullende productinformatie moet worden aangeleverd indien het IMP wordt onderzocht voor een andere indicatie of een andere toedieningsroute dan waarvoor het middel is geregistreerd.

Voor onderzoek met een Investigational Medical Device (IMD) specificeert het Investigational Medical device dossier (IMDD) de inhoud van de documentatie.

6.2.1 Productinformatie

Wanneer er sprake is van een onderzoeksproduct, zoals een geneesmiddel, voedingssupplement, fysieke behandeling of medisch hulpmiddel, is het belangrijk dat er informatie hierover wordt opgenomen in het protocol. Als het gaat om een geneesmiddel dat onderzocht wordt, spreken we van een Investigational medicinal product (IMP), bij een medisch hulpmiddel van een Investigational medical device (IMD).

Lees op de volgende slides meer hierover.

6.2.2 productinformatie geneesmiddelenonderzoek

Voor geneesmiddelenonderzoek maakt een zogenoemde Investigational medicinal product dossier (IMPD) onderdeel uit van het onderzoeks dossier. In een IMPD staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Tezamen met de Investigator's Brochure (IB; een samenvatting van de klinische en preklinische gegevens van het onderzoeksproduct) is dit de basis van de productgegevens die ingediend moeten worden bij een medisch-ethische toetsingscommissie.

Voor elk IMP dat wordt gebruikt in het onderzoek moet een IMPD worden gemaakt. Als het IMP een geregistreerd product betreft kan soms worden volstaan met een Samenvatting van de Productkenmerken of Summary of Product Characteristics (SmPC)-tekst. Aanvullende productinformatie moet worden aangeleverd indien het IMP wordt onderzocht voor een andere indicatie of een andere toedieningsroute dan waarvoor het middel is geregistreerd.

6.2.3 productinformatie medische hulpmiddelen

Voor onderzoek vallende onder artikel 62 en 74.2 geldt dat de volgende documenten in het onderzoeks dossier moeten worden opgenomen;

- Investigator's brochure (IB): Dit document beschrijft de klinische en niet-klinische informatie over het medische hulpmiddel, relevant voor het onderzoek en bekend ten tijde van de aanvraag. In Annex XV van de MDR wordt de benodigde informatie expliciet beschreven.
- Investigational medical device dossier (IMDD): Het IMDD bevat de technische documentatie over het medisch hulpmiddel. Een model IMDD is beschikbaar op de website van de CCMO.
- Getekende verklaring: Een verklaring, ondertekend door de natuurlijke of rechtspersoon die verantwoordelijk is voor de vervaardiging van het hulpmiddel voor onderzoek, waarin wordt gesteld dat het hulpmiddel, afgezien van de aspecten waarop het klinisch onderzoek betrekking heeft, aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen voldoet en dat voor die aspecten alle voorzorgsmaatregelen zijn genomen om de gezondheid en de veiligheid van de proefpersoon te beschermen.

Voor onderzoek vallende onder artikel 74.1 geldt dat er een Verklaring omtrent de conformiteit en de 'Instructions for Use' moet worden opgenomen zijnde de productinformatie.

Voor onderzoek vallende onder artikel 82 geldt dat voor niet CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen of voor CE-gemarkeerde medische hulpmiddelen buiten beoogd gebruik dat een IMDD en een getekende verklaring moeten worden opgenomen zijnde productinformatie (conform artikel 62 en 74.2). Voor medische hulpmiddelen met CE-markering binnen beoogd

gebruik geldt opnieuw de Verklaring vanuit de EU omtrent de conformiteit en de 'Instructions for Use' (conform artikel 74.1) zijnde de productinformatie.

7. Producten die gebruikt, maar niet onderzocht worden

Er kan ook sprake zijn van producten die gebruikt worden in het onderzoek, maar die niet zelf worden onderzocht. Dit kunnen geneesmiddelen zijn, maar ook andere producten zoals medische hulpmiddelen die worden gebruikt ten behoeve van het verkrijgen van gegevens (bijvoorbeeld een bloeddrukmeter). In de nieuwe Verordening Clinical Trials Regulation worden deze auxiliaire geneesmiddelen genoemd. Voorheen stonden deze bekend als non-Investigational Medicinal Products ('nIMP's').

Auxiliaire geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die in een onderzoek worden gebruikt om bijvoorbeeld het metabolisme van de deelnemer te beïnvloeden (opwekkingsagentia), als reddingsmedicatie ter behandeling van een ernstige bijwerking of om een uitkomstmaat te bepalen (zoals pijnstillers). Er wordt dan wel een geneesmiddel gebruikt in het onderzoek, maar de werking van het geneesmiddel zelf wordt niet onderzocht.

Klinisch onderzoek waarin gebruik wordt gemaakt van medische hulpmiddelen, maar die niet onderwerp zijn van de studie, valt niet onder de MDR. Een voorbeeld hiervan is het meten van (primaire) uitkomstmaten met behulp van een medisch hulpmiddel. Let op, de WMO kan nog wel van toepassing zijn.

8. Methoden

Uiteraard dienen in het protocol de (meet)methoden van het onderzoek te worden omschreven. Hierbij kun je denken aan de belangrijkste uitkomstmaten van het onderzoek: welke zijn er? Is er ook sprake van secundaire uitkomstmaten of van andere maten die gemeten gaan worden en hoe worden deze bepaald?

Ook is het belangrijk om voor de methoden stil te staan bij alle verschillende procedures, technieken en testen die je proefpersonen zullen ondergaan. Een gedetailleerde omschrijving van iedere test en meting is belangrijk.

Tevens dien je hier te beschrijven op welke wijze de randomisatie en blinding zullen plaatsvinden. Ook kun je hier beschrijven hoe de blinding weer wordt opgeheven aan het einde van je onderzoek of wanneer de veiligheid van proefpersonen daar om vraagt. Wat als een proefpersoon besluit om eerder met het onderzoek te stoppen? In je methoden beschrijf je wat de stappen zijn op het moment dat een proefpersoon besluit te stoppen, maar ook wanneer de hoofdonderzoeker besluit om het onderzoek voortijdig stop te zetten. In de volgende activiteit gaan we hier verder op in.

9. Veiligheidsrapportage

Omwillen van de bescherming van de proefpersonen moet beschreven worden hoe de veiligheid van de proefpersonen wordt beoordeeld. Welke veiligheidsrisico's lopen je proefpersonen en hoe ga je daarmee om? Er moet beschreven zijn welke stappen genomen moeten worden indien er sprake is van ongewenste voorvallen; de zogenoemde 'ongewenste voorvallen' (adverse events, AE's), 'ernstige ongewenste voorvallen' (serious adverse events, SAE's) en 'onverwachte ernstige bijwerkingen' (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSARs). In activiteit 3.4.1 van deze module gaan we dieper in op ongewenste voorvallen.

Houd in je protocol rekening met de volgende aspecten

- Aanvullende specificaties van de veiligheidsparameters. Zoals specifieke afspraken met betrekking tot welke voorvallen versneld gemeld worden en/of op basis van welke redenen gekozen wordt hiervan af te wijken.
- De methoden waarmee en de tijdstippen waarop de veiligheidsparameters worden bepaald, vastgelegd en geanalyseerd.
- Procedures om rapportage te verkrijgen van de (ernstige) ongewenste voorvallen. Ongewenste voorvallen die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan, dienen te worden vastgelegd en te worden gerapporteerd. Hierover lees je meer in activiteit 3.4.1.
- Het type en de duur van de nazorg aan proefpersonen na medische voorvallen. Voor onderzoek met geneesmiddelen gaat er jaarlijks een veiligheidsrapportage naar de toetsingscommissie en bevoegde instantie.

In het kader van risicomangement wordt in dit deel van het protocol ook beschreven of er sprake is van een veiligheidscommissie of Data and Safety Monitoring Board (DSMB). In de module Organisatie gaan we hier uitgebreid op in

10. Statistische analyse

Om een vraag te kunnen beantwoorden, zul je de resultaten van je onderzoek moeten analyseren. Hier moet je voor de start van je onderzoek over nadenken en dit beschrijf je in het protocol.

Welke statistische methoden ga je gebruiken om de hoofdvraag en deelvragen te beantwoorden? Het nadenken over welke data je gaat verzamelen, maakt het gemakkelijker om een bijbehorende, passende statistische toets te bedenken. Denk daarbij aan welke toetsen nodig zijn om specifiek de hoofdvraag te beantwoorden, en welke analyses niet tot definitieve conclusies leiden (bijvoorbeeld exploratieve analyses).

Het allerbelangrijkst is dat de primaire analyse niet dubbelzinnig staat beschreven. Daarnaast is het goed om aan te geven hoe de data worden gepresenteerd en welke analyses verder nog gedaan zullen worden.

Tevens is dit de plek om aan te geven hoe je omgaat met ontbrekende data en of je tussentijdse analyses wilt doen. Het is van belang om vanaf het begin van het onderzoek samen te werken met een statisticus en hem of haar te betrekken bij het opstellen van een statistisch analyseplan.

11. Ethische overwegingen

Als onderzoeker is het belangrijk om na te denken over welke ethische overwegingen betrekking hebben op je onderzoek. Hoe ga je bijvoorbeeld om met de werving van je proefpersonen en hoe vul je die werving in? Hoe vul je de toestemmingsprocedure in? In activiteit 3.3 gaan we dieper in op de werving van proefpersonen en de toestemmingsverklaring.

Je moet een heldere en gekwantificeerde beschrijving geven van de risico's en potentiële voordelen van het onderzoek voor de proefpersonen. Staan de belasting en de risico's voor de proefpersoon in verhouding tot de mogelijke opbrengsten van het onderzoek? De balans tussen de risico's en voordelen, de 'risk-benefit ratio', moet goed zijn om het onderzoek ethisch gezien te rechtvaardigen.

Belangrijke onderdelen van deze rechtvaardiging zijn:

- Kennis is niet zonder proefpersonen te verwerven.
- Er zijn een heldere vraagstelling en een goede wetenschappelijke onderbouwing.
- Er zijn voldoende respondenten en niet meer dan nodig.
- Het design, de uitwerking en de analyse kunnen daadwerkelijk deze vraagstelling beantwoorden.
- De onderzoeker en het betrokken team zijn onafhankelijk en deskundig.

Ook wordt hier beschreven dat, naast de aansprakelijkheidsverzekering, een proefpersonenverzekering is afgesloten. In de module Toetsing lees je hier meer over.

12. Administratie, monitoring en publicatie

Voordat je onderzoek van start gaat, schrijf je in het protocol hoe je omgaat met de verkregen data en documenten. Denk hierbij aan het invullen, opslag van en archivering van documentatie en de jaarlijkse voortgangsrapportage.

Daarnaast moet een goede monitoring van de voortgang van het onderzoek plaatsvinden. Het niveau van deze monitoring hangt af van de mate van risico van het onderzoek.

Tenslotte wordt in dit onderdeel stilgestaan bij eventuele afspraken over het openbaar maken en publiceren van de resultaten tussen de verrichter en de hoofdonderzoeker.

Het onderzoek moet tevens voor aanvang worden geregistreerd in een openbaar trial register. In dit register worden zaken omtrent de opzet van het onderzoek opgenomen. Zo voorkom je onnodige herhaling van onderzoeken. Bovendien is deze vorm van registratie een vereiste als je wilt publiceren in een (vooraanstaand) wetenschappelijk tijdschrift.

In activiteit 3.5 van deze module gaan we dieper op datamanagement in. Je zult nader kennis maken met de verwerking en vastlegging van gegevens. Hetzelfde geldt voor monitoring (activiteit 3.7). In het kort wordt weergegeven wie, wat, waarom, hoe en wanneer monitort. Dergelijke informatie wordt doorgaans in het monitoringplan gevat, dat tevens als addendum kan worden opgenomen in je protocol.

13. Risicoanalyse

Wanneer er sprake is van een onderzoek met een geneesmiddel, een medisch hulpmiddel, een voedingsmiddel, of een andersoortige interventie (zoals een chirurgische ingreep), dan moet er uitgebreid verslag worden gedaan van de potentiële risico's van dit product en de interventie. In het voorbeeldprotocol van de CCMO-website (pagina 26) staan enkele vragen en punten waarover je na moet denken.

14. Referenties

Tot slot sluit je het protocol af met een verwijzing naar alle belangrijke referenties die relevant zijn voor het onderzoek en die zijn bediscussieerd of aangehaald in het protocol. Het is nuttig om bij het opstellen van het protocol al referenties te verzamelen.

Je bent nu aan het einde gekomen van deze activiteit. Je hebt kennis gemaakt met alle elementen van het ontwerp die je in een onderzoeksprotocol terug kunt vinden. Daarnaast kun je nu bepalen welke elementen relevant zijn voor jouw onderzoek.

Het voorbeeldprotocol van de CCMO biedt hiervoor een mooi houvast. Je kunt dit gebruiken als leidraad.

Klik op [Voltooi] om door te gaan naar de volgende activiteit.

2.4 Onderzoeksmethodologie, een verdieping

Een aantal zaken omtrent de onderzoeksmethodologie die in het onderzoeksprotocol wordt beschreven, verdient nog wat aanvullende aandacht. In deze activiteit lees je meer over randomisatie, blinding en deblinding, stratificatie en wat je moet doen wanneer je een proefpersoon uit het onderzoek moet halen.

Klik op de verschillende titels om meer hierover te lezen. Klik na het lezen van alle onderdelen op [Voltooi] om de activiteit af te ronden.

Randomisatie

Randomiseren betekent dat de verdeling van proefpersonen over onderzoeksgroepen wordt bepaald door een 'element van toeval'. Het uitgangspunt van randomisatie is dat iedere proefpersoon evenveel kans heeft om in een bepaalde onderzoeksgroep terecht te komen. Door stratificatie factoren te gebruiken, zorg je er ook voor dat de onderzoeksgroepen vergelijkbaar zijn. Het belangrijkste gevolg van het toepassen van randomisatie is dat de toewijzing van proefpersonen aan onderzoeksgroepen op geen enkele wijze bepaald wordt door hun prognose. Daardoor is de interventie het enige systematische verschil tussen de onderzoeksgroepen en zijn andere factoren vergelijkbaar tussen de groepen. De verschillen in gezondheidstoestand op groepsniveau aan het einde van het onderzoek zijn daardoor *oorzakelijk* aan de interventie toe te schrijven, omdat de andere factoren tegen elkaar weg te strepen zijn. Dit is een unieke sterkte van randomisatie: geen enkel ander design kan dit op een vergelijkbare manier bewerkstelligen.

Houd er rekening mee dat randomiseren een studiehandeling is die na de informed-consent procedure plaatsvindt. De overweging van de proefpersonen om deel te nemen aan de studie mag immers niet afhangen van de uitkomst van de randomisatie.

Blinding

In wetenschappelijk onderzoek is blinderen een belangrijk hulpmiddel in een onderzoeksontwerp. Hierbij kan het eindpunt vertekend worden door kennis van de onderzoeker of de proefpersoon, over de onderzoeksinterventie die de proefpersoon ondergaat. Met blinderen wordt bedoeld dat alle direct betrokkenen niet weten welke proefpersoon welke interventie krijgt. Het is met name van belang de betrokkenen 'blind te maken' voor de interventie, als er (bedoeld of onbedoeld) invloed op de uitkomsten kan zijn, doordat de toewijzing bekend is. Het effect van een interventie wordt dan eerlijk gemeten. Bij een dubbelblind onderzoek is zowel de onderzoeker/behandelaar als de proefpersoon geblindeerd. Bij een zogenoemd '(enkel)blind' onderzoeksontwerp is alleen de proefpersoon geblindeerd.

Het is belangrijk te beseffen dat blinderen alleen werkt als er gerandomiseerd wordt; bij enige vorm van systematisch toewijzen wordt blinderen lastig.

Stel, een van je proefpersonen wordt ernstig ziek en er wordt een verband gelegd met de onderzoeksmedicatie. Je wilt op dergelijke momenten zeker weten of de proefpersoon de medicatie of de placebo heeft gehad. Weet jij wat je dan te doen staat?

Deblinderen

Tussentijds moet er altijd kunnen worden gedeblindeerd. Wanneer, op welke wijze en door wie de blinding mag worden opgeheven, moet vooraf duidelijk in het protocol omschreven zijn en aan alle betrokkenen bekend gemaakt worden. Zo kan het zijn dat de apotheker de randomisatielijst beheert en er duidelijke omstandigheden zijn beschreven waaronder deblinding plaats moet (of mag) vinden. Als onderzoeker dien je alleen de blinding van de randomisatielijst te verbreken wanneer dit in het belang is van de veiligheid van de proefpersoon.

Onder normale omstandigheden vindt deblinding plaats wanneer alle metingen zijn afgerond en de database is gesloten. Wanneer er sprake is geweest van dubbelblind onderzoek, kom je er als onderzoeker dan pas achter wie in welke groep heeft gezeten. De resultaten kunnen vervolgens worden geanalyseerd, zonder dat enige vertekening door voorkennis kan zijn opgetreden.

In het toestemmingsformulier wordt doorgaans door de proefpersoon aangegeven of hij/zij wil weten welke behandeling en/of interventie hij/zij heeft gehad. Het is aan jou als onderzoeker om de proefpersonen hier correct over te informeren.

Wanneer er tijdens het onderzoek volgens het protocol een tussentijdse (interim) analyse plaatsvindt, is het belangrijk dat je in het protocol beschrijft wie gedeblindeerd worden. Op deze manier bewaar je de wetenschappelijke kwaliteit van je onderzoek.

Stratificatie

In geval van belangrijke prognostische, oftewel voorspellende, variabelen zoals het geslacht en de leeftijd kun je overwegen te 'stratificeren'. Stratificeren wil zeggen dat er voor elke (combinatie van) prognostische variabele(n) een aparte randomisatielijst wordt gebruikt, een zogenoemd 'stratum'.

De belangrijkste redenen voor stratificatie zijn de volgende:

1. In het geval van belangrijke prognostische variabelen is ze in het design *efficiënter*: er zijn minder proefpersonen nodig.
2. In het geval van kleine, maar prognostisch belangrijke subgroepen (bijvoorbeeld rokers versus niet-rokers) kan het met simpele randomisatie voorkomen dat proefpersonen uit een dergelijke kleine subgroep niet of nauwelijks in een van de groepen terecht komen. De resultaten kunnen hierdoor vertekend worden, waardoor belangrijke informatie kan worden gemist. Dit kun je met stratificatie voorkomen.

Goede keuzes maken in stratificatie is niet gemakkelijk. De totale omvang van het onderzoek en de wijze van analyseren spelen ook een rol. Je kunt hierover het beste advies vragen bij een statisticus.

Wanneer proefpersonen uit het onderzoek gehaald (moeten) worden

Proefpersonen kunnen op ieder moment en om elke reden met een onderzoek stoppen wanneer zij dit wensen. Echter er zijn ook omstandigheden waaronder je als onderzoeker een proefpersoon uit het onderzoek moet halen, bijvoorbeeld vanwege medische redenen.

Eventuele voorwaarden waaronder een proefpersoon moet stoppen met het onderzoek moeten worden opgenomen in het protocol, evenals wanneer proefpersonen na stoppen mogen worden vervangen door nieuwe proefpersonen, alsook procedures voor het verzamelen van onderzoeksgegevens van 'uitgevallen' proefpersonen en de follow-up van deze proefpersonen.

Tot slot worden in dit onderdeel de criteria beschreven voor wanneer het onderzoek voortijdig moet worden beëindigd. Wanneer eerder wordt gestopt dan was voorzien in het onderzoeksprotocol, moet dit gemeld worden bij de betrokken instanties. Hierbij moet de reden voor beëindiging worden genoemd.

2.5 Terug naar de kern

Ook tijdens het ontwerpen van een onderzoek en het opstellen van een onderzoeksprotocol staan de bescherming van de proefpersoon en de kwaliteit van de data centraal.

Opdracht

Beantwoord een aantal vragen over de elementen van een onderzoeksontwerp en hoe de onderwerpen in het onderzoeksprotocol direct invloed (kunnen) hebben op de bescherming van de proefpersoon en de kwaliteit van de data.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om naar deze vragen te navigeren. De zelftest bestaat uit drie vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: In welke onderwerpen van het onderzoeksprotocol worden een of meerdere aspecten beschreven die een rol spelen bij de bescherming van de proefpersonen?

1. Introductie en rationale
2. Doelstellingen
3. Opzet van het onderzoek
4. Proefpersonen, in- en exclusiecriteria
5. Behandeling van de proefpersonen
6. Onderzoeksproducten, geneesmiddelen/medical devices
7. Producten ten behoeve van onderzoek
8. Methodologie

9. Veiligheidsrapportage

10. Statistische analyse

11. Ethische overwegingen

12. Administratie, monitoring en publicatie

13. Risicoanalyse

14. Wetenschappelijke referenties

Feedback:

De doelstellingen, de selectie van de proefpersonen (in- en exclusiecriteria), de behandeling van de proefpersonen, de veiligheidsrapportage, de ethische overwegingen en de administratie, monitoring en publicatie spelen een rol bij bescherming van de proefpersonen:

- In- en exclusiecriteria zorgen voor een juiste selectie van de doelgroep en voorkomen onnodige deelnames.
- De behandeling omschrijft wat de stappen zijn in de omgang met de proefpersonen.
- De veiligheidsrapportage verwoordt de omgang met adverse events en hoe de proefpersonen beschermd dienen te worden.
- De ethische overwegingen geven een rechtvaardiging van de gekozen doelgroep, de consentprocedure en de potentiële risico's en voordelen voor de proefpersonen.
- Administratie bevat informatie over bijvoorbeeld de verwerking van gegevens (zoals opslag en codering), wie toegang heeft tot de brondata en dataprotectie (AVG). Een doel van monitoring is controleren of de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd.

Alle factoren zorgen ervoor dat je als onderzoeker heel bewust bezig bent met het onderzoek. Zij beïnvloeden de bescherming van de proefpersonen.

Vraag 2: In medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen spelen morele principes een rol. Als onderzoeker wordt jou gevraagd verantwoordelijkheid te nemen voor het onderzoek. Welke morele principes spelen zoal een rol?

Na het beëindigen van de zelftest kun je je antwoord nakijken.

Feedback:

Een aantal voorbeelden waar je aan kunt denken, zijn:

- Respect voor de menselijke waardigheid: gebruik een mens niet slechts als middel, maar tegelijkertijd ook als doel. De nadruk ligt op wederkerigheid, menselijkheid en bescherming tegen louter instrumenteel gebruik.
- Respect voor vrijwilligheid van deelname: respect voor vrijwilligheid van deelname houdt in dat de proefpersoon zich niet verplicht mag voelen tot deelname en altijd kan stoppen.
- Gedegen, open en eerlijk informeren: de onderzoeker dient aan de proefpersoon begrijpelijke, eerlijke en relevante informatie te geven over het doel en de opzet van het onderzoek, de onderzoeksprocedures, de belasting en impact op het dagelijks leven, en de nadelen, risico's en alternatieven.
- Respect voor kwetsbaren: kwetsbare groepen bestaan uit proefpersonen die in mindere mate, of niet, hun eigen belangen kunnen bewaken (bijvoorbeeld kinderen en wilsonbekwamen).
- Respect voor privacy van proefpersonen: herleidbare gegevens dienen achter slot en grendel bewaard te worden en transparant te zijn voor de proefpersonen.
- Rechtvaardigheid, evenredigheid: proefpersonen moeten tot de groep behoren die op termijn kan profiteren van nieuwverworven inzichten.

- Afweging tussen nut en risico & belasting.

Ieder onderzoek is anders. Het is daarom belangrijk om na te gaan welke onderdelen uit het onderzoeksprotocol extra aandacht vergen ten behoeve van de bescherming van de proefpersoon of de kwaliteit van de data.

Opdracht

Kies een onderzoek waar je momenteel mee bezig bent of waar je recent betrokken bij bent geweest.

- Beschrijf minstens één aspect waar extra nadruk op ligt/lag ten behoeve van de bescherming van de proefpersoon. Beschrijf minstens één aspect waar extra nadruk op ligt/lag ten behoeve van de kwaliteit van de data.

Een mooi voorbeeld is wanneer de algemene zaken (zoals informed consent) allemaal goed geregeld zijn, maar desondanks blijkt dat onverwachts de veiligheid van de proefpersoon niet optimaal geregeld was. Het is belangrijk altijd de bescherming van de proefpersoon en de kwaliteit van de data in gedachten te houden.

2.6 Toepassing op eigen onderzoek - het onderzoeksdossier

Het schrijven van een onderzoeksprotocol is een hele belangrijke stap in het opzetten van onderzoek. Het kan zijn dat jijzelf een protocol schrijft of dat de verrichter het protocol schrijft. Hoe dan ook, voordat je door kunt naar de uitvoering van het onderzoek zal er bij de toetsing van je onderzoek gevraagd worden naar aanvullende documenten. De toetsingscommissie kan namelijk niet alle benodigde informatie uit het protocol halen. Hierbij kun je denken aan productinformatie, kwalificatie van de betrokken onderzoekers, informatie voor de proefpersonen, veiligheidsinformatie en financiële vergoedingen. Al deze documenten worden gebundeld in het zogenoemde onderzoeksdossier. Ook gedurende je onderzoek verzamel je documenten, die allemaal een plaats hebben in je dossier. Meer hierover kun je lezen in de module Toetsing en op de website van de CCMO.

3. Uitvoering

3.1 Uitvoering: introductie

Na het ontwerpen van je onderzoeksopzet volgt de toetsing hiervan. Vervolgens kun je aan de slag met het uitvoeren van je onderzoek. Je leest hier meer over in de module Toetsing.

Na indiening bij de toetsingscommissie zijn er wellicht aanvullende vragen gekomen en hebben wijzigingen plaatsgevonden in de documenten van het indieningsdossier. Na verwerking hiervan heeft de toetsingscommissie alsnog goedkeuring kunnen geven. Volgend op het akkoord van de toetsingscommissie is ook nog toestemming nodig van de raad van bestuur. Pas daarna kan het onderzoek daadwerkelijk beginnen.

Voor je verder gaat, even een korte check. Kun je de onderstaande vragen voor jezelf beantwoorden?

- Is iedereen die betrokken is bij de uitvoering ook bekend met het protocol? Zoals de onafhankelijke deskundige?
- Is het protocol aangemeld bij een openbaar trial register? (Hier lees je meer over in de module Toetsing)
- Is iedereen die betrokken is bij de uitvoering gekwalificeerd voor zijn of haar taken en is dit voldoende gedocumenteerd?
- Zijn er voldoende mensen betrokken voor een soepele uitvoering?
- Zijn alle benodigde processen helder? Ook voor eventueel betrokken derde partijen zoals de apotheek en het laboratorium?
- Is er een structuur opgezet om alle documentatie in te archiveren? Is dit beschreven in een datamanagementplan?
- Weet iedereen waar de proefpersonen te vinden zijn? En hoe ze vervolgens in het onderzoek betrokken moeten worden?

De hoeveelheid vragen is eindeloos. Dit geeft weer hoe complex een onderzoek is, zowel in de voorbereiding, de uitvoering als de afronding. De antwoorden op deze vragen zijn voor elke onderzoeker anders, daarom kunnen wij jou geen feedback geven op deze vragen. We nodigen je dan ook uit jouw antwoorden te delen op het discussieforum. Wie weet vind je hier al een hoop antwoorden van mede-onderzoekers die jou kunnen helpen.

Na de komende activiteiten heb je meer inzicht in de verschillende aspecten waar je gedurende de uitvoering van het onderzoek rekening mee moet houden.

3.2 De proefpersoon

Zonder proefpersonen is er weinig onderzoek mogelijk. Het werven van proefpersonen is een belangrijk aspect binnen een onderzoek. Het is tevens een van de aspecten waar doorgaans de meeste vertraging door ontstaat.

Eerder heb je gezien dat in het onderzoeksprotocol veel aandacht wordt besteed aan de manier van het geven van toestemming, het werven en het rekruteren. Ook in het onderzoeksdossier ter indiening bij de toetsingscommissie wordt veel aandacht aan de proefpersoon besteed. Dit draagt namelijk allemaal bij aan de bescherming van de rechten en het welzijn van de proefpersonen.

In de volgende activiteiten ga je dieper in op zaken omtrent de proefpersoon, zoals informed consent en ongewenste voorvallen.

3.3 De proefpersoon: informed consent

Een onderzoeker dient bij het uitvoeren van een medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen de proefpersonen volledig te informeren ('informed') en om toestemming vóór deelname te vragen ('consent'). Er mogen geen studiehandelingen verricht worden voordat er een (getekend) informed consent is.

In wetgeving en internationale richtsnoeren, waaronder de WMO en ICH GCP E6 (R2) (sectie 4.8) staat beschreven welke regels gelden voor het verkrijgen van toestemming voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek. De procedures die gevolgd worden, zowel mondeling als bij het tekenen, moeten zijn beschreven in het onderzoeksdossier (bijvoorbeeld in het onderzoeksprotocol, of in een afzonderlijk document), waarna de medisch-ethische toetsingscommissie de procedure moet goedkeuren. De medisch-ethische toetsingscommissie dient tevens alle informatie die je in het onderzoek aan de proefpersonen voorlegt, zoals wervingsteksten, te hebben goedgekeurd.

Het is belangrijk dat je de aspecten die belangrijk zijn voor de informed-consent procedure omschrijft, zeker wanneer het een onderzoek behelst met wilsonbekwame proefpersonen, zoals minderjarigen. In de onderstaande presentatie gaan we dieper in op de elementen, regels en overige aspecten van het vragen van toestemming. Bekijk de presentatie en beantwoord de vragen.

Stapsgewijs naar toestemming

Het verkrijgen van toestemming van de proefpersonen is op te splitsen in diverse stappen.

1. Allereerst moet de proefpersoon mondeling en schriftelijk uitleg hebben gekregen en de gelegenheid hebben gehad om vragen te stellen. Deze vragen moeten vervolgens naar behoren zijn beantwoord.
2. Daarna dient de proefpersoon voldoende bedenktijd te hebben gehad (tussen informatie en toestemming). Er is bewust gekozen voor de formulering 'voldoende bedenktijd', want bij een onderzoek waarbij 'direct' gestart 'moet' worden met deelname kan immers geen lange bedenktijd gegeven worden. Indien er geen haast is bij het starten van de deelname dan varieert de bedenktijd van enkele dagen tot enkele weken. De bedenktijd staat beschreven in het protocol.
3. Vervolgens moet de proefpersoon (of bij wilsonbekwamen een of meer wettelijk vertegenwoordigers) schriftelijk toestemming geven. Daarbij mag alleen de versie van het document dat is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie aan een proefpersoon worden voorgelegd.

Voordat toestemming is verkregen mogen bij een proefpersoon geen handelingen worden uitgevoerd die onderdeel zijn van het onderzoek.

Schriftelijke en mondelinge proefpersoon informatie

Potentiële deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten schriftelijk over het onderzoek zijn geïnformeerd alvorens hun toestemming mag worden gevraagd. Het is belangrijk dat deze informatie in begrijpelijke taal is geschreven, zodat een leek deze kan begrijpen. De volgende aspecten moeten volgens de WMO in ieder geval aan bod komen:

- Doel, aard en duur van het onderzoek (het hoe, wat en waarom van het onderzoek, maar ook welke ingrepen, wanneer, hoe lang en hoe vaak);
- De risico's en bezwaren van het onderzoek voor de proefpersoon;
- De mogelijkheid tussentijds uit het onderzoek te stappen, met alle daar eventueel aan verbonden risico's voor de proefpersoon;
- De (benodigde informatie over de) proefpersonenverzekering;
- De manier waarop de gegevens van de proefpersoon verzameld en verwerkt worden.

In de proefpersoneninformatie staat ook dat de proefpersoon voorafgaand aan, tijdens en na het onderzoek recht heeft op informatie en op het stellen van vragen. Ook kan de proefpersoon altijd terecht bij een **onafhankelijke deskundige**, die betrokken dient te worden. De medisch-ethische toetsingscommissie bepaalt of deze deskundige daadwerkelijk onafhankelijk is. De onafhankelijke deskundige staat genoemd in de proefpersoneninformatie.

Per 1 april 2019 is het model proefpersoneninformatie (PIF) van de CCMO de maatstaf bij de beoordeling van de informatiebrief. De inhoud hiervan is in overeenstemming met de inhoud van het CCMO nieuwsbericht van 31 januari 2019. Er is een conceptinformatieformulier (PIF) van de CCMO beschikbaar, dat gebruikt kan worden bij het opstellen. Ook is er een brochure beschikbaar van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

Mondelinge procedure

Er moet een mondelinge procedure plaatsvinden voorafgaand aan het tekenen van het toestemmingsformulier. Dit is nodig om uitleg over het onderzoek te geven en de proefpersoon de mogelijkheid te geven om vragen te stellen.

Idealiter wordt deze procedure uitgevoerd door de onderzoeker en niet door de behandelaar. Op deze manier wordt de proefpersoon niet beïnvloed in diens keuze om mee te doen aan het onderzoek. De procedure die gevolgd wordt, moet beschreven worden in het onderzoeksdossier (bijvoorbeeld in het onderzoeksprotocol of in een afzonderlijk document). De medisch-ethische toetsingscommissie moet de procedure vervolgens goedkeuren.

Ook voor het mondelinge deel is het belangrijk dat dit in voor de proefpersoon begrijpelijke taal gebeurt. Hiervoor is soms medewerking nodig van een onafhankelijke tolk.

Tekenprocedure

De tekenprocedure dient als volgt te verlopen:

1. De proefpersoon:
 - Tekent zelf, vult zijn/haar naam in en dateert, maar mag in aangewezen situaties worden vertegenwoordigd.
 - Tekent als eerste.
 - Ontvangt een kopie van zowel de proefpersoneninformatie als het getekende toestemmingsformulier (of er worden twee originele formulieren ondertekend). Dit moet gedocumenteerd worden en dus herleidbaar zijn.
2. De onderzoeker:
 - Tekent de toestemmingsverklaring in het bijzijn van de proefpersoon; als daarvan afgeweken wordt, moet dit worden beschreven in een procedure.
 - Tekent bij voorkeur direct na de proefpersoon maar **nooit** eerder vanwege mogelijke beïnvloeding.
 - Mag de gegevens van de proefpersoon niet vooraf invullen, wijzigen of aanvullen.

Delegeren informed-consent procedure

Vanuit het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer mag je als onderzoeker de informed-consent procedure delegeren aan een gekwalificeerde medewerker. De ideale oplossing is als een onderzoeksmedewerker het onderzoek en de logistiek uitlegt. Als onderzoeker concentreer je je op de medische aspecten en beantwoord je de medische vragen, mits je zelf bevoegd arts bent. Het is voor jou als onderzoeker van belang je te blijven realiseren dat er altijd een bevoegd arts eindverantwoordelijk is voor de beslissing of een proefpersoon geschikt is voor deelname. Daarbij moet je altijd bedacht zijn op verborgen medische vragen, die beantwoord dienen te worden door een bevoegd arts.

Screeningslog

Gedurende het onderzoek dien je een screeningslog bij te houden. Een screeningslog gebruik je om de proefpersonen die aan screening hebben deelgenomen alvorens te worden geïnccludeerd te documenteren. De reden van de screeningsfailure kan worden vermeld in het subject screeningslog en kan later van pas komen (teveel screeningsfailures kan bijvoorbeeld een reden zijn om het protocol aan te passen). Omdat de screening als onderdeel van het onderzoek wordt gezien, dienen de deelnemers eerst in te stemmen met deelname aan het onderzoek. Op het screeningslog staan dus alleen mensen die consent hebben gegeven, ook die uiteindelijk een screeningsfailure zijn en daardoor alsnog niet zijn geïnccludeerd.

Een wijziging in het protocol, moet de proefpersoon opnieuw tekenen?

Het kan zijn dat wanneer je een grote wijziging aanbrengt in je onderzoeksprotocol, je proefpersoneninformatie en/of informed-consent procedure ook veranderen. Dit heet een amendement. Het is daarom erg belangrijk om altijd de proefpersoneninformatie en de getekende toestemmingsverklaring aan de proefpersoon te geven en deze te archiveren. Zo kun je altijd terugvinden welke versie je hebt gebruikt, ook bij bijvoorbeeld een monitor/audit-visite.

Ook kan het zo zijn dat door de grote wijzigingen er ook veranderingen optreden voor de proefpersoon. De proefpersoon moet dan opnieuw toestemming geven. Het is belangrijk dat je je bewust bent van de consequenties die aanpassingen in het protocol kunnen hebben voor je proefpersonen!

Test jezelf

Na het lezen van alle informatie over het informed consent is het tijd om deze kennis te testen.

Proefpersoneninformatie

Vraag 1: De belangrijke elementen in de informatie voor proefpersonen zijn onder andere het doel en de beschrijving van het onderzoek, de alternatieve behandelingen, de eventuele risico's of ongemakken voor de proefpersoon, de vertrouwelijke behandeling van de onderzoeksgegevens en het inzagerecht door bevoegde buitenstaanders.

Wat moet er daarnaast zeker nog worden opgenomen in de proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier?

- A. **Recht van de proefpersoon op terugtrekking uit het onderzoek**
- B. In welke centra/landen dit onderzoek wordt uitgevoerd
- C. De financier van het onderzoek
- D. **Door welke medisch-ethische toetsingscommissie goedkeuring is verleend**

Feedback:

De proefpersoon moet erop geattendeerd worden dat deelname geheel vrijwillig is en dat hij/zij zonder opgave van reden altijd kan stoppen met het onderzoek, zonder dat dit gevolgen heeft voor de verdere behandeling (indien van toepassing). Zijn/haar deelname kan eventueel ook door de onderzoeker worden beëindigd. Ook staat in de proefpersoneninformatie welke medisch-ethische toetsingscommissie goedkeuring heeft verleend.

Het doel van de schriftelijke informatie is ervoor te zorgen dat de potentiële deelnemer een weloverwogen keuze kan maken om al dan niet aan het onderzoek deel te nemen.

Wilsonbekwaam

Vraag 2: Wie mag namens een volwassen wilsonbekwame proefpersoon het toestemmingsformulier tekenen?

- A. **Een wettelijk vertegenwoordiger**
- B. Een lid van de medisch-ethische toetsingscommissie
- C. Een onafhankelijke getuige
- D. De behandelend arts

Feedback:

Om deel te nemen aan een onderzoek kan een wettelijk vertegenwoordiger toestemming geven. Als die er niet is, dan moet aan de hand van de onderstaande lijst de eerstvolgende persoon toestemming geven:

1. Een gemachtigde
 2. De echtgenoot, de geregistreerde partner of een andere levensgezel van de proefpersoon
 3. De ouders van de proefpersoon
 4. Redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen in gezamenlijkheid
 5. Redelijkerwijs bereikbare broers en zussen van de proefpersoon
- (WMO Artikel 6.1C).

Leeftijd

Vraag 3: Voor een bepaald onderzoek worden wilsonbekwame kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot 16 jaar geïnccludeerd. Wie moet(en) het toestemmingsformulier tekenen?

- A. Een wettelijk vertegenwoordiger, één ouder is voldoende
- B. Een wettelijk vertegenwoordiger, beide ouders
- C. De proefpersoon zelf is voldoende

D. De wettelijk vertegenwoordiger (beide ouders of voogd) en het liefst ook de proefpersoon zelf (aangepast aan diens bevattingvermogen)

Feedback:

Bij wilsonbekwaam verklaarde mensen en bij kinderen die de leeftijd van 16 jaar nog niet bereikt hebben, moeten een of meer wettelijk vertegenwoordigers toestemming geven:

- Vanaf 16 jaar en wilsbekwaam: alleen de proefpersoon geeft toestemming.
- Vanaf 16 jaar en wilsonbekwaam: wettelijk vertegenwoordiger(s). Deze proefpersonen moeten wel mondeling en liefst ook schriftelijk (bijvoorbeeld door middel van beeld in plaats van taal) geïnformeerd worden, aangepast op hun bevattingvermogen.
- 12-15 jaar en wilsbekwaam: de proefpersoon en wettelijk vertegenwoordiger(s) (beide ouders of voogd). Deze proefpersonen moeten wel mondeling en liefst ook schriftelijk (bijvoorbeeld door middel van beeld in plaats van taal) geïnformeerd worden, aangepast op hun bevattingvermogen.
- 12-15 jaar en wilsonbekwaam: wettelijk vertegenwoordiger(s) (beide ouders of voogd). Deze proefpersonen moeten wel mondeling en liefst ook schriftelijk (bijvoorbeeld door middel van beeld in plaats van taal) geïnformeerd worden, aangepast op hun bevattingvermogen.
- 0-11 jaar: wettelijk vertegenwoordiger(s) (meestal beide ouders of voogd). Kinderen moeten wel mondeling en liefst schriftelijk (plaatjes) geïnformeerd worden, aangepast op hun bevattingvermogen.

In de vraag is sprake van kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot 16 jaar, en wilsonbekwaamheid. Dit houdt in dat de wettelijk vertegenwoordiger(s), beide ouders of voogd, moeten tekenen. Wel moet de proefpersoon zelf geïnformeerd worden, aangepast op diens bevattingvermogen.

Deelnemers die tijdelijk wilsonbekwaam zijn (bijvoorbeeld als gevolg van een coma), maar die tijdens het onderzoek weer wilsbekwaam worden, dienen vanaf het moment van wilsbekwaamheid zelf ook toestemming te geven voor het gebruik van hun data en voor het verdere onderzoek.

3.4.1 De proefpersoon: ongewenste voorvallen

Elk ongewenst medisch voorval bij een proefpersoon dat niet noodzakelijkerwijs een oorzakelijk verband heeft met de behandeling, wordt een ongewenst voorval/adverse event (AE) genoemd. Er zijn diverse varianten en maten van ernst te onderscheiden binnen de ongewenste voorvallen. In deze en de volgende activiteit lees je hier meer over. Het is belangrijk dat je de criteria van een (ernstig) ongewenst voorval kunt omschrijven en herkennen; je hebt immers diverse verplichtingen omtrent de melding en rapportage van ongewenste voorvallen wanneer deze zich voordoen binnen jouw onderzoek.

Voor alle stappen binnen de melding en rapportage gelden dwingende termijnen afhankelijk van de ernst. Het UMC Utrecht heeft in samenwerking met de CCMO in een duidelijke flowchart samengevat welke stappen genomen moeten worden bij ongewenste voorvallen. Hierin zijn ook de tijden opgenomen waarbinnen een voorval gemeld moet worden en zijn additionele richtlijnen vermeld. Het is belangrijk dat jij deze procedures en rapportages kunt omschrijven. Deze flowcharts kun je hier vinden, onderaan de pagina.

Bekijk nu eerst deze video en klik vervolgens op de titels om verder te lezen.

Adverse event (AE)

Een adverse event (ongewenst voorval, AE) is in WMO-plichtig onderzoek (WMO, Artikel 1, lid 1q, WMO): een schadelijk verschijnsel (medisch voorval) bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk met wetenschappelijk onderzoek verband houdt. Onder AEs kunnen ook abnormale laboratoriumwaarden vallen.

Binnen het geneesmiddelenonderzoek gelden specifieke definities. Zodoende wordt een AE gezien als een schadelijk medisch verschijnsel bij een proefpersoon aan wie een geneesmiddel wordt toegediend, wat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met het die behandeling (CTR, Artikel 2, lid 32). Meer over deze specifieke terminologie vind je in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek.

Serious adverse event (SAE)

Een serious adverse event (ernstig ongewenst voorval, SAE) is een schadelijk medisch voorval/verschijnsel dat ongeacht de dosis:

- opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname in een ziekenhuis noodzakelijk maakt,
- blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt
- dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming,
- levensgevaar oplevert of
- dodelijk is

(WMO (Artikel 1, lid 1s en Artikel 10) en CTR (Artikel 2 lid 33)).

Stapsgewijs melden van een SAE

- Een onderzoeker is verplicht een SAE onmiddellijk aan de verrichter te melden.
- De verrichter moet alle SAE's melden aan de toetsingscommissie.
- Voor onderzoeker-geïnitieerd onderzoek geldt dat het SAE via ToetsingOnline van de CCMO gemeld moet worden binnen de in het protocol opgenomen termijnen die zijn goedgekeurd door de toetsingscommissie.

Het is mogelijk dat niet alle SAE's direct gemeld hoeven te worden via ToetsingOnline (ToL) aan de toetsingscommissie. Een beschrijving van de procedure die wordt gevolgd, moet dan zijn opgenomen in het onderzoeksprotocol. Wel moeten alle SAE's geregistreerd worden en dienen zij onderdeel te zijn van de verzamelde data. De SAE's moeten dan worden opgenomen in periodieke SAE-overzichtslijsten. De toetsingscommissie dient deze procedure, inclusief de frequentie van de lijsten aan de toetsingscommissie, vooraf te hebben goedgekeurd.

Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)

Een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (vermoedelijk onverwachte ernstige bijwerking) kan voorkomen binnen het geneesmiddelenonderzoek. Deze wordt door de CTR gedefinieerd als een ernstige bijwerking waarvan de aard, ernst of uitkomst niet

overeenkomt met de referentie-informatie over de veiligheid, zoals de Investigator's Brochure of de SmPC (Artikel 2, lid 34).

Wanneer is er sprake van een SUSAR?

1. Is er een vermoeden van een bijwerking en/of relatie?
2. Is de bijwerking ernstig?
3. Is de bijwerking onverwacht? (referentie-informatie over de veiligheid, zoals de Investigator's Brochure of de SmPC, of niet vermeld in de mate waarin ze nu optreedt (ernstiger, of op grotere schaal))

Is het antwoord op de bovenstaande vragen drie keer 'ja', dan is er sprake van een SUSAR. Is het antwoord op een of meerdere vragen 'nee', dan is er geen sprake van een SUSAR, maar van een SAE of AE. Is het antwoord op vraag 1 en 2 'ja', maar op vraag 3 'nee', dan is er sprake van een SAR ofwel een serious adverse reaction. Alleen een arts is bevoegd om een AE/SAE/SAR/SUSAR te beoordelen.

In principe moeten alle ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSARs) die zich in een onderzoek voordoen, gemeld worden bij de toetsingscommissie, ongeacht de interventie. Medicatiefouten, zwangerschappen en vormen van gebruik waarin het protocol niet voorziet, zoals verkeerd gebruik en misbruik van het geneesmiddel, vallen onder dezelfde meldingsplicht als ongewenste bijwerkingen.

Wanneer een SUSAR dodelijk dan wel levensbedreigend is, dien je als onderzoeker zo spoedig mogelijk de verrichter op de hoogte te stellen. De verrichter is namelijk wettelijk verplicht om, zodra zij de informatie voor de minimale rapportagecriteria heeft ontvangen, binnen zeven dagen de SUSAR aan de coördinerende lidstaat, te rapporteren. Voor de volledige rapportage met vervolginformatie die bij de initiële rapportage nog niet beschikbaar was, heeft de verrichter nog eens acht dagen de tijd.

Serious adverse reaction (SAR) en serious adverse device effect (SADE)

Wanneer er mogelijk sprake is van een oorzakelijk verband tussen het toegediende geneesmiddel en het ernstige ongewenste voorval, spreekt men van een serious adverse reaction (SAR).

Voor een dergelijke ernstige reactie met betrekking tot een medisch hulpmiddel spreken we van een serious adverse device effect (SADE).

Meer informatie over de SUSAR, SAR en SADE vind je in de verdiepingsmodules.

3.4.2 Ongewenste voorvallen

Het is belangrijk dat je weet wat je moet doen wanneer zich in jouw onderzoek ongewenste voorvallen voordoen. Wanneer moet je iets melden? Bij wie moet je die melding doen? Aan de hand van een korte zelftest leer je welke stappen er zijn en wat je kunt doen. Houd de flowcharts van de CCMO erbij als naslagwerk. Je vindt onderaan deze pagina de flowcharts van verschillende typen onderzoek, zodat je niet terug hoeft te gaan naar een activiteit.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen. De zelftest bestaat uit vier vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Een deelnemer aan een onderzoek naar hypertensiemedicatie is aangereden door een dronken autobestuurder die door rood reed. De proefpersoon wordt naar de Spoedeisende Hulp gebracht. Er lijkt niets aan de hand, maar voor de zekerheid wordt hij een nachtje ter observatie gehouden, waarna hij naar huis mag.

Is dit een serious adverse event (SAE)?

- A. Ja, want er is sprake van een ongeplande ziekenhuisopname
- B. Nee, dit is een AE en geen SAE
- C. Nee, want dit voorval heeft geen relatie met het onderzoeksmedicament
- D. Nee, want de proefpersoon mankeert niets en is alleen uit voorzorg opgenomen

Feedback:

Gezien de definitie van een SAE voldoet de situatie aan een van de criteria: 'opname in een ziekenhuis'. Dat deze opname geen verband lijkt te houden met de reden voor deelname aan het onderzoek, maakt dan niet uit. Het is in de eerste plaats een ongewenst medisch voorval (adverse event) dat ernstig (serious) is omdat het een ziekenhuisopname tot gevolg heeft. Het is belangrijk om de opvolging van een SAE nauwkeurig te doorlopen en de deelnemer te blijven volgen totdat het voorval is opgelost. Dit geldt ook voor de administratie: pas wanneer het voorval is opgelost kan de administratie met betrekking tot het SAE worden gesloten.

Vraag 2: Een proefpersoon wordt opgenomen in het ziekenhuis met een gebroken been en moet twee dagen blijven. Er is hier sprake van een SAE. Binnen hoeveel dagen moet de verrichter dit melden aan de toetsingscommissie?

- A. Eén dag
- B. Drie dagen
- C. Zeven dagen
- D. Vijftien dagen

Feedback:

In geval van onderzoeker-geïnitieerd onderzoek is de verrichter verplicht alle SAE's te melden aan de toetsingscommissie (METC of CCMO) via ToetsingOnline (ToL) binnen zeven (indien levensbedreigend of dodelijk) of vijftien dagen na kennisneming, tenzij in het goedgekeurde protocol een andere procedure/termijnen zijn opgenomen of de toetsingscommissie aanvullende voorwaarden heeft gesteld.

- Eerste melding binnen zeven dagen na kennisneming indien er sprake is van een letaal of levensbedreigend voorval.

- Melding met volledige informatie binnen vijftien dagen na kennisneming, ook indien niet letaal of niet levensbedreigend.

In dit geval is er geen sprake van een levensbedreigend SAE, dus moet het binnen vijftien dagen.

Vraag 3: Een proefpersoon heeft voorafgaand aan deelname aan een onderzoek gemeld dat hij tijdens het onderzoek voor een nieuwe heup in het ziekenhuis moet worden opgenomen. De operatie is zelfs al gepland. De proefpersoon voldoet desondanks aan de in- en exclusiecriteria en wordt toegelaten tot het onderzoek. De operatie aan zijn heup verloopt zoals gepland, evenals de revalidatie. Is dit een SAE?

- A. Ja
- B. Nee

Feedback:

In het voorbeeld wordt gesproken over een geplande operatie. Omdat het een geplande medische ingreep betreft, valt deze niet onder de definitie van een SAE. Mochten er complicaties zijn opgetreden die de duur van het ziekenhuisverblijf verlengen, dan is er sprake van een SAE. Het voorval moet dan ook volgens de eisen van een SAE gerapporteerd worden.

Vraag 4: Tijdens een van de onderzoeksvisites vertelt een proefpersoon dat zij tijdens de zomervakantie moest worden opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van een val. Ze geeft ook aan dat ze inmiddels weer helemaal hersteld is en dat ze geen verdere klachten heeft. Wat is de tijdslijn voor jou als onderzoeker voor het melden van het SAE aan de verrichter?

- A. Je dient het SAE onmiddellijk te melden aan de verrichter
- B. Aangezien de proefpersoon het voorval niet heeft gemeld ten tijde van de opname, hoeft het niet als SAE aan de verrichter te worden gerapporteerd. Je hoeft het voorval alleen in de medische status en in het CRF te vermelden
- C. Daar de proefpersoon volledig is hersteld en geen klachten meer heeft, hoeft het voorval niet als SAE te worden gerapporteerd aan de verrichter

Feedback:

Het gaat hier om een SAE. Ongeacht het moment waarop het voorval zich heeft voorgedaan, heb je als onderzoeker formeel de verplichting om een SAE onmiddellijk te melden aan de verrichter vanaf het moment dat je van het voorval verneemt. In de praktijk wordt doorgaans 24 uur aangehouden.

3.5 Datamanagement

Onderzoeksdata vormen een essentieel deel van een onderzoek. De data moeten op integere, verifieerbare en reproduceerbare wijze worden verzameld en beheerd. De privacy van onderzoeksdeelnemers moet tijdens het onderzoek beschermd worden volgens de AVG. Bovendien moet het mogelijk zijn om de data te hergebruiken en te delen met andere onderzoekers. In deze activiteit ga je in op principes binnen het

datamanagement die in lijn zijn met de vereisten vanuit de wet- en regelgeving, het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer en de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (hoofdstuk 9, pagina 30). Datamanagement omvat alle activiteiten die ervoor zorgen dat data voor het doel van het onderzoek en voor dat van eventueel vervolgonderzoek beschikbaar zijn, bijvoorbeeld in een database. De data moeten compleet, correct en consistent zijn en blijven, moeten goede begrijpelijke documentatie bevatten over de herkomst en voorbehandeling van de data en moeten zonder vertraging beschikbaar zijn voor (statistische) analyse. Datamanagement omvat in hoofdzaak 'data-entry'/'data-acquisitie' en 'datavalidatie', 'dataverwerking' en 'datapublicatie'. Daarnaast omvat het voorbereidende en afsluitende activiteiten, zoals het opstellen van een datamanagementplan, de database-lock en de archivering.

Goed datamanagement faciliteert niet alleen gebruik van de data voor het onderzoek, maar ook reproduceerbaarheid en hergebruik. Goed datamanagement bespaart op de kosten voor data-intensief onderzoek. En vergeet ook niet het ethische aspect: de proefpersoon heeft een bijdrage geleverd. Het is aan jou als onderzoeker om daar verantwoord mee om te gaan.

Bekijk de onderstaande presentatie over datamanagement. Hier gaan we voornamelijk in op het doel van datamanagement en de bijbehorende procedures. In de module Organisatie gaan we dieper in op de rollen en verantwoordelijkheden binnen het datamanagement in de verschillende fasen van het onderzoek.

Het doel van datamanagement

Het doel van datamanagement is het verkrijgen van kwalitatief en kwantitatief juiste hoogwaardige databestanden voor analyses, voor nu en in de toekomst.

Een goede leidraad voor het kunnen (her)gebruiken van data vormen de FAIR-principes voor onderzoeksgegevens. Het volgen van deze principes draagt bij aan het verkrijgen van een hogere kwaliteit van de data. De voorbereiding hiervoor start al voor aanvang van je onderzoek. Zorg dat je onderzoeksgegevens vindbaar zijn (Findable), toegankelijk zijn onder goed beschreven condities en definities (Accessible), uitwisselbaar zijn (Interoperable) en herbruikbaar zijn voor toekomstig onderzoek (Re-usable). Dit geldt zowel voor onderzoekers als voor computersystemen. Je kunt meer informatie hierover vinden op deze website; dit is geen examenstof.

Het doel van de FAIR-principes wordt in de praktijk bereikt door onder meer:

- Vooraf goed na te denken over welke data nodig zijn. Zijn data toevallig al aanwezig in een openbaar data-archief?
- Al vroeg te kiezen welke gegevens voor langere tijd zullen moeten worden bewaard, en met de verantwoordelijken voor de langetermijn archivering te praten over welke eisen aan de data en de beschrijving van de data zullen worden gesteld.
- In een vroeg stadium per project af te stemmen welke technische en organisatorische maatregelen getroffen dienen te worden voor de bescherming van persoonsgegevens (privacy by design).
- Gebruiksvriendelijke database-involformulieren en -invoerschermen te ontwerpen, inclusief (e)CRF en vragenlijstontwerp. Er dient waar mogelijk gebruikgemaakt te worden van standaarden bij het verzamelen van de data.
- De database en structuur goed te ontwerpen en te testen.

- Ingevoerde data te controleren op juistheid, compleetheid en consistentie (datavalidatie, schone data), zoveel mogelijk automatisch (middels standaardcoderingen, vaste vocabulaires).
- Goed gedocumenteerde databestanden te hebben. Er dient documentatie te zijn van alle onderzoeksstappen en bewerkingen die zijn doorlopen om van de ruwe data tot de analysedata en resultaten te komen.
- De dataverzameling en de dataset te voorzien van metadatering, denk hierbij aan een goede beschrijving hoe de dataverzameling is opgezet, een codeboek bij de dataset (data dictionary) en contactgegevens.
- Maatregelen te treffen waardoor de reproduceerbaarheid van de analyses wordt verbeterd. De onderliggende (ruwe) data inclusief bijbehorende documentatie, dienen voor nieuw onderzoek beschikbaar gesteld te worden, via een duurzaam data-archief of repository, tenzij er concrete afspraken bestaan om dit niet te doen.
- Processen zoveel mogelijk af te stemmen op wat er in het onderzoeksgebied gebruikelijk is of wordt gezien als een *best practice*.

Andere zaken die bijdragen aan goed datamanagement zijn:

- Denk bij de opzet van je dataverzameling na over de uit te voeren analyses.
- Gebruik voor het onderzoek de juiste gevalideerde databasesystemen en/of -programma's die beschikbaar zijn in jouw onderzoeksinstituut.
- De mogelijkheid hebben toegangsrechten te beheren gedurende het onderzoek. Wie heeft wanneer toegang tot welke informatie? En wat mag die persoon doen?
- Data voorzien van een automatische audit trail (documentatie die volledige reconstructie mogelijk maakt), zodat op elk moment duidelijk is wat de juiste data zijn. Dat maakt ook dat veranderingen naar de oorsprong te herleiden zijn (wie heeft wat gewijzigd, wanneer en waarom).
- Goed gebruikmaken van de expertise die hiervoor op het instituut aanwezig is, bijvoorbeeld bij een datamanager, dienstverlenende afdelingen bij ICT en datagerelateerde helpdesks.

Wanneer het importeren van databestanden met laboratoriumwaarden onderdeel vormt van het onderzoek, dient deze import ook te worden gevalideerd. Een voorbeeld hiervan is een kruisvalidatie die voorkomt dat meetwaarden aan de verkeerde persoon worden gekoppeld.

Datamanagementplan

Een datamanagementplan (DMP) is een apart document, los van het onderzoeksprotocol waarin je beschrijft welke data je tijdens je onderzoeksproject gaat verzamelen, hoe je de data tijdens het project opslaat en beheert, en wat er na afloop van het project met de data gebeurt. Ook subsidieverstrekkers en financiers vragen vaak om een DMP. Laat je hierover informeren en begeleiden door een datasteward of datamanager. Je vindt meer informatie over het DMP en de verantwoordelijkheden daarin in de module Organisatie.

Brondocumenten en Case Report Form (CRF)

Onder brondocumenten verstaan we originele documenten, gegevens en registraties (bijvoorbeeld ziekenhuisdossiers). De gegevens die in het onderzoek worden gerapporteerd, dienen juist en volledig verifieerbaar te zijn in de brondocumenten.

Een Case Report Form (CRF) is een document dat ontworpen is om alle volgens het protocol vereiste informatie in vast te leggen die per proefpersoon aan de verrichter moet

worden gerapporteerd. Dit document kan zowel gedrukt, optisch als elektronisch zijn. Gegevens die in het CRF worden vastgelegd en afkomstig zijn uit brondocumenten, moeten in overeenstemming zijn met die brondocumenten, of de discrepanties moeten worden verklaard.

Het ontwerpen van een goed CRF draagt bij aan het verkrijgen van kwalitatief hoogwaardige databestanden voor analyses, doordat je CRF de basis is voor je onderzoeksdatabase. Dit dient in overeenstemming te zijn met het protocol, waarbij tevens rekening gehouden moet worden met de voorwaarden voor een gedegen statistische analyse.

In sommige gevallen is het CRF identiek aan de bron; denk bijvoorbeeld aan (elektronisch) ingevulde vragenlijsten. Voor onderzoek dat volgens GCP wordt uitgevoerd geldt dat de bron expliciet moet worden vermeld, zodat duidelijk is wat de originele brondocumenten zijn.

Het Case Report Form kent de volgende eisen:

- Op maat gemaakt voor het vastleggen van data volgens protocol voor één enkele proefpersoon;
- Gestandaardiseerde en gestructureerde wijze van data verzamelen, voor de reproduceerbaarheid;
- Gecodeerd, dus vrij van persoonsgegevens die herleidbaar zijn tot de persoon;
- Invullen dient nauwkeurig, volledig, eenduidig, leesbaar en tijdig plaats te vinden.

Case Report Forms kunnen op papier of elektronisch ((e)CRF) worden vastgelegd. De voorkeur gaat uit naar een (e)CRF, doordat hierbij minder kans is op invoerfouten, gegevens al (voor een deel) gecontroleerd kunnen worden op consistentie en er al 'centrale monitoring' kan plaatsvinden. Ook biedt een (e)CRF meer mogelijkheden om 'risk-based monitoring' toe te passen. Indien dit niet mogelijk is, dan is verzamelen op papier een optie. Tegenwoordig is het meer gangbaar, en wordt in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (hoofdstuk 9.2.2) dan ook geadviseerd, data vast te leggen in een Electronic Data Capture (EDC) systeem. In een EDC-systeem wordt data ingevoerd door onderzoekers via het (e)CRF of direct door onderzoeksdeelnemers via elektronisch verstuurd vragenlijsten.

De eisen en mogelijkheden voor een (e)CRF zijn afhankelijk van het onderzoeksinstituut en van de opzet van het onderzoek. Wij adviseren dat je bij het ontwerpen van een (e)CRF advies zoekt binnen je eigen onderzoeksinstituut.

Audit trail

In een (e)CRF is vanwege reproduceerbaarheid en traceerbaarheid een audit trail een vereiste. Een audit trail is de documentatie die volledige reconstructie van het verloop van de gebeurtenissen mogelijk maakt. In het systeem wordt geregistreerd (log) wie wat wanneer heeft ingevoerd/gewijzigd. Wijzigingen worden ook opgeslagen met behoud van alle voorgaande waarnemingen.

Data elektronisch vastleggen

Datamanagementsysteem (DMS) of Electronic data capture (EDC)-systeem

Een DMS/EDC wordt gebruikt om klinische data te verzamelen, te verifiëren en te coderen en om deze data voor te bereiden voor statistische analyse. In het geval van geneesmiddelenonderzoek moet een DMS aan het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer voldoen en aan de eisen die door de autoriteiten (voor geneesmiddelenonderzoek de EMA en de FDA) worden gesteld. Het advies is om altijd een dergelijk systeem te gebruiken.

Er zijn verschillende systemen die hiervoor gebruikt kunnen worden. Afhankelijk van de functionaliteiten wordt ook wel gesproken van een EDC (Electronic data capture). Niet alle systemen bevatten dezelfde functies. Ook binnen een EDC worden data ingevoerd aan de hand van een (e)CRF.

Het is aan te bevelen dat de beveiliging van het gebruikte systeem, de servers en het netwerk volgens internationale normering goedgekeurd zijn.

Eisen die gesteld worden aan een DMS/EDC zijn:

- Een audit trail die wijzigingen in de data automatisch vastlegt (wie, wat, wanneer), waarbij oorspronkelijk ingevoerde gegevens niet worden gewist.
- Een audit trail die bij verandering van gegevens ook de reden voor deze wijziging documenteert (verplicht volgens ICH GCP E6(R2) Richtsnoer).
- Mogelijkheden om toegangsminimalisatie toe te passen: door middel van beveiligde toegang wordt inzage in de gegevens door onbevoegden voorkomen en met persoonlijke accounts wordt de toegang per persoon beperkt tot dat wat nodig is.
- Regelmatige en adequate back-ups.
- Beveiliging van de blinding.

Ga in je eigen instituut na welke datamanagementsystemen er voor jouw onderzoek beschikbaar zijn. Enkele voorbeelden van datamanagementsystemen die veel gebruikt worden zijn Castor, Oracle en REDCap.

Het vastleggen en doorvoeren van wijzigingen in data: ALCOAC

Soms worden menselijke fouten gemaakt. Het kan zo zijn dat er iets handmatig aangepast moet worden. Dit kan bijvoorbeeld nodig zijn in zowel de papieren onderzoeksdocumenten (Case Report Form, CRF) als de elektronische documenten ((e)CRF). Wanneer je hier aanpassingen in wilt doen, moet je wel de juiste procedure in acht nemen om te zorgen dat de data reproduceerbaar en traceerbaar zijn, zoals de audit trail. Hierbij wordt het ALCOAC-principe gehanteerd, zoals beschreven in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 van de NFU (hoofdstuk 10). Lees hiervoor verder op de volgende dia.

Attributable: het moet duidelijk zijn wie een document heeft gemaakt en wanneer. Hetzelfde geldt voor aanpassingen: het moet duidelijk zijn wie verantwoordelijk is voor welke aanpassing en wanneer.

Legible: alle data moeten goed leesbaar zijn. Duidelijke afspraken over aanpassingen zijn belangrijk, bijvoorbeeld met één rechte streep erdoorheen.

Contemporaneous: alle data moeten continu worden bijgehouden. Zo moeten aanpassingen transparant zijn, zodat je weet wat er wanneer gebeurd is om zo geloofwaardig te kunnen zijn.

Original: originele documentatie is noodzakelijk om de accuraatheid en betrouwbaarheid te garanderen.

Accurate: alle gegevens moeten eerlijk en accuraat zijn.

Complete: alle gegevens en documentatie dienen compleet te zijn.

3.6 Kwaliteitsmanagement

Om de kwaliteit van onderzoek en het verzamelen van betrouwbare gegevens te borgen, zijn instrumenten voor kwaliteitsbeheersing of -controle verplicht. Het onderzoeksteam moet zijn eigen werk goed controleren. Elk mens maakt immers fouten, ook onderzoekers. Het helpt enorm als de instellingen waar het onderzoek wordt uitgevoerd een goede basis bieden. Een kwaliteitsmanagementsysteem draagt hieraan bij. Een kwaliteitsmanagementsysteem omvat de organisatie van maatregelen, procedures en processen die ervoor moeten zorgen dat er voldaan wordt aan de gestelde vereisten.

In de basis vertaalt een kwaliteitsmanagement zich in goede processen en teamwerk zodat het juiste resultaat met de hoogst haalbare kwaliteit op de juiste wijze wordt verkregen. Dit kun je bijvoorbeeld doen aan de hand van SOP's. SOP's (standaard operationele procedures) zijn een omschrijving van de interne processen en procedures voor het uitvoeren van bepaalde handelingen. De kwaliteitseis om te voldoen aan de trainingseis leidt tot een overzicht van wie waarvoor getraind is (ook wel een trainingslog). In al deze documenten kun je de procedures vastleggen.

SOP's zijn niet alleen handig voor datamanagement, ze zijn er voor alle herhaalde procedures binnen het onderzoek en voor alle betrokkenen in je onderzoeksteam. Je kunt daarbij bijvoorbeeld denken aan het uitvoeren van een bepaalde handeling. Het gebruik van een SOP vergroot de kwaliteit en herhaalbaarheid van het onderzoek en verkleint de kans op fouten, met als doel uniforme en controleerbare handelingen.

Aan de hand van CAPA's (corrective and preventive actions) kan het kwaliteitsmanagement op een andere manier worden ingevuld. Dit is een systeem dat vooral in de farmaceutische industrie wordt gehanteerd. De instelling moet beschikken over een gestructureerd systeem voor het implementeren van corrigerende maatregelen, acties en preventieve acties die voortvloeien uit het onderzoek. Je kunt hierbij denken aan informatie vanuit klachten, audits, wettelijke inspecties en bevindingen.

Opdracht

Ga in jouw instelling/omgeving op pad en kijk of je de onderstaande vragen beantwoord kunt krijgen:

- Welke procedures gelden in jouw instelling?
- Hoe is het kwaliteitsmanagement binnen jouw instelling georganiseerd?
- Welke acties worden van jou gevraagd?
- Bij wie kun je terecht voor vragen en informatie?

De antwoorden op deze vragen zijn voor elke instelling anders, daarom kunnen wij jou geen feedback geven op deze vragen. We nodigen je dan ook uit jouw antwoorden te delen op het discussieforum. Wie weet vind je hier al een hoop antwoorden die mede-onderzoekers in jouw instelling hebben gevonden.

Het helpt om de antwoorden op deze vragen helder te hebben voordat je aan een onderzoek begint.

3.7 Documentatie

Het is erg belangrijk om de belangrijkste documenten die je voor, tijdens of na het onderzoek verzamelt, op te slaan. De belangrijkste documenten zijn de documenten die nodig zijn om het verloop van het onderzoek op een willekeurig moment te kunnen reproduceren. In het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer is daar een volledig hoofdstuk aan gewijd en worden deze de essentiële documenten genoemd. Daarin staat onder andere dat de bron-documenten altijd op de onderzoekslocatie(s) gearchiveerd moeten worden (8.3.13). Volgens de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 dient men voor overig WMO-plichtig onderzoek deze overzichten als leidraad te gebruiken en dienen deze documenten te voldoen aan de ALCOAC-principes uit activiteit 3.5 van deze module. Veel instellingen hebben de inhoud van dit hoofdstuk opgenomen in hun lokale procedures, dus ga bij je eigen instelling na welke procedures daar worden gehanteerd.

We maken onderscheid tussen drie belangrijke overzichten van documentatie:

1. Het onderzoeksdossier (hierover lees je meer in de module Toetsing)
2. De Trial Master File (TMF)
3. De Investigator Site File (ISF)

Klik op de onderstaande titels om meer hierover te lezen. Maak daarna de opdracht. Klik op [Voltooi] om de activiteit af te ronden.

Trial Master File

Een Trial Master File (TMF) is een verzameling van de essentiële documenten die inzage in het proces van opzet, uitvoer en afronding van het onderzoek verschaffen en moet gemakkelijk beschikbaar en op verzoek direct toegankelijk zijn voor de autoriteiten. De dossiers over het onderzoek die door de onderzoeker en de verrichter worden bijgehouden, kunnen een verschillende inhoud hebben als dit gerechtvaardigd is door de verschillende aard van hun verantwoordelijkheden.

Documentatie betreffende het onderzoek die bij de verrichter wordt bewaard in een Trial Master File (TMF). Je wilt door het gehele onderzoek kunnen volgen welke stappen door wie en wanneer gezet zijn en/of worden. Op het internet is veel informatie te vinden over het opslaan van onderzoeksdocumenten. Zo kun je daar ook een aantal 'standaarden' voor de TMF-structuur vinden. Daarnaast is het goed om te weten dat meer en meer wordt overgegaan van een papieren naar een elektronisch TMF (eTMF). Kijk voor meer informatie over de exacte opslag van je documenten in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek (hoofdstuk 10, pagina 34), of hanteer het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer (hoofdstuk 8).

Investigator Site File

De Investigator Site File (ISF) is het dossier dat door de lokale hoofdonderzoeker van een deelnemend centrum op locatie wordt beheerd en gearchiveerd. Aan het begin van een onderzoek moet je een structuur opzetten voor de wijze waarop je alle documentatie gaat beheren. In de rol van de onderzoeker is het jouw taak om de documenten te

beheren die je verzamelt gedurende de voorbereiding, uitvoering en afronding van het onderzoek zelf. De ISF is voor de opslag van lokale documentatie.

Archivering van kopieën

Van sommige documenten worden niet de originele versies, maar kopieën (of scans) gearhiveerd. Zo'n kopie moet voldoen aan de vereisten van gecertificeerde kopieën. Dit betekent dat het document duidelijk gemerkt is als 'kopie' en voorzien is van een handtekening en de datum waarop de kopie is getekend. In het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer is een specifieke definitie opgenomen voor deze term, de zogenoemde 'certified copy':
"A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original."

Let op: ook na het inscannen van documenten moeten de getekende documenten ('wet ink documents') bewaard blijven; denk hierbij aan getekende informed-consent formulieren (ICF's), handtekeningenpagina's van het protocol en goedkeuringsbrieven van de medisch-ethische toetsingscommissie. Het is belangrijk om dit soort manieren van archivering te blijven overleggen met bijvoorbeeld de verrichter, de juridische afdeling van de instelling en/of de IGJ alvorens originele documenten te vernietigen.

Opdracht

Welk document hoort in de TMF van de verrichter en welk in het ISF van de onderzoeker? Sleep de documenten naar de juiste plek. Klik op [Controleer] om de opdracht na te kijken.

ISF: Getekende informed-consent formulieren; Brondocumenten; Lokale wervingsadvertenties

TMF : Monitorvisiterapport; Auditcertificaat; Master randomisatielijst

Feedback:

De juiste antwoorden zijn:

ISF: Getekende informed-consent formulieren; Brondocumenten; Lokale wervingsadvertenties

TMF: Monitorvisiterapport; Auditcertificaat; Master randomisatielijst

Welke documenten allemaal belangrijk zijn en of deze in de ISF of TMF behoren, is terug te vinden in het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, waar je in hoofdstuk 8 zeer gedetailleerd de informatie over de essentiële documentatie kunt vinden (vanaf pagina 44).

3.8 Monitoring/auditing

Monitoring en auditing zijn beide belangrijke onderdelen van het kwaliteitsmanagement van een onderzoek. Maar wat is het essentiële verschil tussen beide? Auditing is onderdeel van de algemene kwaliteitsborging en monitoring is onderdeel van de onderzoeksuitvoering en onderzoeksspecifieke kwaliteitsborging. Wat simpeler gezegd,

kijkt de auditor of de juiste zaken worden uitgevoerd, terwijl de monitor kijkt of de zaken juist worden uitgevoerd.

Belangrijk om in acht te nemen is dat er een controle is door een onafhankelijk persoon op zowel de data als de uitvoering. De onderzoeker/verrichter moet toegang verlenen tot de benodigde onderzoeksgegevens.

Audit

Een audit is een systematisch en onafhankelijk onderzoek van activiteiten en documenten. Tijdens een audit wordt nagegaan of de activiteiten in verband met het geëvalueerde onderzoek werden uitgevoerd. Ook wordt onderzocht of de gegevens werden vastgelegd, geanalyseerd en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, de standaard operationele procedures (SOP's) van de verrichter en de relevante wettelijke vereisten. Dit is zo opgenomen in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 van de NFU (hoofdstuk 6, pagina 24) en de richtlijnen voor Good Clinical Practice (sectie 1.6 van ICH GCP E6(R2) Richtsnoer). Het instellen en/of het uitvoeren van een audit is de verantwoordelijkheid van de verrichter of van een toezichthoudende of beoordelende instantie en is niet verplicht. Een andere partij mag in opdracht van de verrichter deze taak uitvoeren, bijvoorbeeld een Contract Research Organization (CRO) of andere instantie. Bij auditing wordt het proces van kwaliteitsborging gecontroleerd en wordt getoetst of de verschillende partijen hun taak en verantwoordelijkheid naar behoren hebben ingevuld. Audits worden uitgevoerd door bekwame onafhankelijke auditoren. Een auditor is nooit direct betrokken bij het onderzoek.

Doel audit

Het doel van een audit door de verrichter is nagaan of de activiteiten worden uitgevoerd en de gegevens worden vastgelegd, geanalyseerd, gerapporteerd en gearchiveerd in overeenstemming met het protocol, de SOP's en de relevante wettelijke vereisten. Dit is **onafhankelijk** en gescheiden van het routinematig controleren van de kwaliteitsbeheersing functies.

Monitoring

Monitoring dient om te controleren of de rechten en het welzijn van de onderzoeksdeelnemers worden beschermd, of de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten en of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het op dat moment goedgekeurde protocol (en eventueel/eventuele amendement(en)), met ICH GCP E6(R2) en met de relevante wettelijke vereisten.

De NFU stelt monitoring verplicht voor al het onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt. Monitoring is de verantwoordelijkheid van de verrichter (Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek (pagina 21)).

De reikwijdte en de aard van de monitoring worden door de verrichter bepaald aan de hand van een beoordeling waarin rekening wordt gehouden met alle kenmerken van het onderzoek. Onder de NFU richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek wordt de intensiteit van de monitoring afgestemd op de mate van risico.

Voor geneesmiddelenonderzoek gold al voor de komst van de NFU richtlijn de verplichting dat er gemonitord moet worden. Tevens gelden er aanvullende criteria voor monitoring bij geneesmiddelenonderzoek Hierover lees je meer in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek.

De monitor maakt afspraken met de verrichter over wat zijn of haar taken zullen zijn. Dit verschilt per onderzoek. Niet alle monitor-taken zijn voor alle onderzoeken relevant. In het monitoringplan neemt de verrichter op wat de monitor precies gaat doen. Hierin staat tot in detail welke gegevens de monitor zal controleren tijdens reguliere ('on-site') monitorvisites oftewel de visites op de onderzoekslocatie(s) zelf, en hoe vaak deze zullen plaatsvinden gedurende een onderzoek. De frequentie van monitoring is deels afhankelijk van de specifieke risico's binnen het onderzoek. Hierover kun je meer lezen in de module Toetsing. In het plan staat ook benoemd dat er een initiatie- en een close-out bezoek zullen plaatsvinden. Ook wordt beschreven welke controles de monitor uit dient te voeren, en hoe vaak. Eventueel kan dit zonder dat daarvoor het ziekenhuis of de instelling bezocht hoeft te worden ('centralized of remote monitoring': een evaluatie op afstand van de verzamelde gegevens, die tijdig wordt uitgevoerd, ondersteund door voldoende gekwalificeerde en opgeleide personen). De NFU richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek biedt ruimte voor 'risk-based monitoring' (ICH GCP E6 (R2) sectie 5.18). In het onderzoek-specifieke Monitoring Plan wordt op basis van onder andere de risicoclassificatie, het risicomangementplan, de onderzoeksopzet en de ervaring van het onderzoeksteam, een vorm van monitoring gekozen en verantwoord.

Hieronder vind je een tabel met een overzicht van de verschillen tussen een monitor en een auditor op het gebied van kwaliteitsbeheersing. Het is belangrijk dat je weet welke verantwoordelijkheden bij wie liggen en welke acties ondernomen moeten worden. Ook jij hebt namelijk een rol in deze inrichting. Daarover lees je meer in de module Organisatie.

	Quality Assurance	Quality Control
Wie?	Auditor	Monitor
Wat?	Algehele controle van de processen Systematische doorlichting van onderzoekgerelateerde activiteiten en documenten	Verifiëren dat (1) de rechten en het welzijn van de proefpersonen beschermd zijn, (2) de data juist en compleet zijn en terug te vinden zijn in brondocumenten, en (3) het onderzoek volgens de geldende wet- en regelgeving uitgevoerd wordt.
Wanneer?	Vaak op 1 tijdstip	On-site Monitoring visites voor, tijdens en na het onderzoek en middels "centralized/remote monitoring" activiteiten
Samengevat	"Worden de juiste taken uitgevoerd?"	"Worden de zaken juist uitgevoerd?"

Hieronder zie je een overzicht van verschillende typen visites. Na een bezoek van een monitor of een auditor zal altijd een rapportage volgen met eventuele actiepunten voor de verrichter. Klik op deze visites om er meer over te lezen.

Source Data Verification (SDV) en Source Data Review (SDR)

De monitor controleert aan de hand van source data verification (SDV) en source data review (SDR) of de gerapporteerde gegevens (in het (e)CRF) betrouwbaar zijn, het onderzoek is uitgevoerd volgens het protocol en de geldende wetgeving.

- SDV: verifiëren of de brongegevens overeenkomen met de gegevens in het (e)CRF.

- SDR: beoordeling van brondocumentatie om de kwaliteit van de bron te controleren, de compliantie aan protocollen te controleren en kritieke processen te waarborgen.

Site-selectieprocedure

De verrichter is verantwoordelijk voor de selectie van onderzoekers. De monitor kan in dit proces betrokken worden. Bijvoorbeeld door de centra daadwerkelijk te bezoeken en met hen in gesprek te gaan om informatie te verzamelen voor een zogenaamd 'haalbaarheidsonderzoek'. Op deze manier kan worden nagegaan wie voldoet aan de door de verrichter of wetgeving gestelde eisen. Een dergelijk bezoek wordt in de praktijk site-selectievisite genoemd. Al naar gelang de noodzaak of eisen van de verrichter kan voor dit doel ook gekozen worden om deze informatie bijvoorbeeld per e-mail of telefonisch te verkrijgen.

Site-initiatievisite

Voorafgaand aan de start van het onderzoek, dus vóór de eerste inclusie, komt de monitor langs om de laatste zaken voor het starten van het onderzoek door te lopen en nader af te stemmen. Er wordt gecontroleerd of alle essentiële documentatie aanwezig is en iedereen hierop getraind is. Deze visite wordt ook gebruikt om de belangrijkste zaken van het onderzoek, zoals de veiligheidsrapportage, te doorlopen. Daarnaast worden taken en bevoegdheden besproken en bijbehorende kwalificaties geverifieerd.

Reguliere monitorvisite

Tijdens deze visites worden activiteiten uitgevoerd om de kwaliteit en veiligheid van de uitvoering op de onderzoekslocatie te controleren.

Close-outvisite

Een close-outvisite vindt pas plaats als alle proefpersonen het onderzoek hebben afgerond. Tijdens de close-outvisite wordt gecontroleerd of de gegevensverzameling compleet is, of alle essentiële documenten aanwezig zijn en/of alle actiepunten/bevindingen opgelost zijn.

Je leest meer over de verantwoordelijkheden van de onderzoeker/verrichter en de auditor/monitor in de module Organisatie.

4. Conclusie

4.1 Test jezelf

We zijn bijna aan het einde van de module Ontwerp, opzet en uitvoering gekomen. In deze module was er aandacht voor de volgende overkoepelende toetsterm:

Je weet wat de benodigde elementen zijn van het ontwerp, de opzet en de uitvoering van het onderzoek en past dit toe zodat de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data worden gewaarborgd.

Het volledige overzicht van de toetstermen vind je in activiteit 1.2.

Opdracht

Controleer de kennis die je hebt opgedaan in deze korte zelftest. Ben je nog niet tevreden, ga dan gerust nog even terug naar de desbetreffende onderwerpen in de module. Je kunt altijd extra oefenen in de module Praktijk.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen. De zelftest bestaat uit drie vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Als de methodologie van een onderzoek ondeugdelijk is, is dat dan ook een ethisch probleem?

- A. Ja, want de uitkomsten zijn dan niet valide en dan zijn de proefpersonen onnodig aan onderzoekshandelingen onderworpen.
- B. Ja, want het is een bewijs van de onzorgvuldigheid van de onderzoeker.
- C. Nee, ethiek betreft alleen de verhouding tussen het nut van het onderzoek en de risico's en belasting voor de proefpersoon.
- D. Nee, ethiek gaat over waarden en methodologie is waarde neutraal, dus methodologie en ethiek hebben niets met elkaar van doen.

Feedback:

Door ondeugdelijke methodologie zullen de uitkomsten van het onderzoek niet valide zijn. De proefpersonen zijn in dat geval onnodig aan onderzoekshandelingen onderworpen. Dit maakt dat ondeugdelijke methodologie ook een ethisch probleem is.

Vraag 2: Welke van de onderstaande documenten zitten bij een klinisch onderzoek, geïnitieerd door een farmaceutisch bedrijf, wel in een Investigator Site File (ISF), maar niet in het Trial Master File (TMF)?

1. Codelijst met proefpersonenidentificatie
2. Voortgangsrapportages ten behoeve van de ethische commissie
3. Taken- en verantwoordelijkhedenlijst
4. Getekende toestemmingsformulieren (informed-consent formulieren)

A. 1 en 4

- B. 2 en 3
- C. 3 en 4
- D. 1,2,3,4

Feedback:

Een TMF van de verrichter bevat alle documentatie van het complete onderzoek. Het Investigator Site File (ISF) van de hoofdonderzoeker bevat alleen de documentatie die relevant is voor het centrum waar het onderzoek wordt uitgevoerd. De verrichter (initiator van het onderzoek) behoort diens TMF te archiveren. Documenten met persoonsgegevens, zoals brondocumenten en getekende informed-consent formulieren, mogen nooit aan derden buiten het onderzoekscentrum worden verstrekt en mogen derhalve nooit in een TMF van de verrichter worden gearhiveerd.

Vraag 3: Welke onderwerpen zullen doorgaans in ieder onderzoeksprotocol worden beschreven, ongeacht het type onderzoek?

- A. Introductie en rationale, doelstellingen, opzet van het onderzoek en Investigator's Brochure
- B. Proefpersonen, in- en exclusiecriteria, apothekersbrochure, behandeling van de proefpersonen en onderzoeksproducten, geneesmiddelen/medical devices en producten ten behoeve van het onderzoek
- C. Ethische overwegingen, monitoring en publicatie, risicoanalyse en wetenschappelijk referenties

Feedback:

Ethisch aanvaardbaar mensgebonden onderzoek vraagt van jou als onderzoeker dat je verantwoordelijkheid neemt voor de maatregelen en handelingen waaraan je de proefpersonen onderwerpt. Als onderzoeker leg je hier verantwoording over af en documenteer je wat er gebeurt. Je beschrijft onder andere welke handelingen wanneer en in welke frequentie worden uitgevoerd. Ook worden de procedures uitgestippeld om toezicht te houden op de naleving van de interventie (bijvoorbeeld het invullen van een dagboek of vragenlijst of het innemen van medicatie) door de proefpersonen. Om dit in goede banen te leiden, is er een duidelijke opzet voor een onderzoeksprotocol vastgesteld door de CCMO. Deze onderdelen zijn onderzoek-overstijgend en dienen daarom ook voor elk onderzoek te worden overwogen, om de principes van wetenschappelijke integriteit na te leven.

Bij de initiële indiening van een onderzoek bij een erkende METC of de CCMO moet een onderzoeksdossier bestaan uit een aantal basisdocumenten. Het onderzoeksprotocol is een dergelijk document. Op de website van de CCMO is terug te vinden welke onderdelen allemaal aanwezig moeten zijn zodat het voor toetsing geaccepteerd wordt.

4.2 Waar vind ik het terug?

Je bent aan het einde gekomen van de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek. In deze module heb je geleerd wat de benodigde elementen zijn van het ontwerp. Je kunt dit nu toepassen op de opzet en uitvoering van een onderzoek, zodat de bescherming van de proefpersonen en de kwaliteit van de data gewaarborgd worden.

Wil je alle informatie in de toekomst graag na kunnen lezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle bronnen die je kunt gebruiken bij het ontwerpen, opzetten en uitvoeren van je onderzoek.

In deze cursus komen veel afkortingen voor. In de module Introductie vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden.

4.3 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen. Beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die je veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.

Module Organisatie

1. Introductie

1.1 Organisatie in beeld

Welkom bij de module Organisatie. In deze module nemen we je mee langs de rollen en verantwoordelijkheden van de verrichter, de hoofdonderzoeker en de overige afdelingen en partijen die kunnen bijdragen aan onderzoek. Hierbij kun je denken aan monitoring, auditing en de Data and Safety Monitoring Board (DSMB). Bekijk eerst onderstaande animatie om kennis te maken met de betrokken partijen, rollen en verantwoordelijkheden. Dit is een selectie van onderwerpen die in deze module aan bod komen. Deze partijen zijn een onderdeel van een goed functionerende organisatie en zullen in deze module verder toegelicht worden.

1.2 Personen, disciplines, leveranciers en/of partijen

Zoals je hebt kunnen zien in de animatie, gaat het bij onderzoek vooral om mensen. Mensen zijn, vanuit hun eigen deskundigheid, nodig voor het bedenken van het ontwerp, de opzet en de uitvoer van het onderzoek.

Hiervoor worden mensen vanuit diverse disciplines betrokken. Dit gebeurt al bij het ontwerp, wanneer ze bijvoorbeeld een inhoudelijke bijdrage leveren aan de opzet van het onderzoek, zoals een statisticus.

Onder 'Bronnen' vind je de toetstermen die in deze module aan bod komen. Hierin kun je teruglezen wat je precies moet kennen en kunnen na het doorlopen van deze module.

Opdracht

Denk na over met welke personen, disciplines, leveranciers of partijen jij voor je onderzoek op dit moment in contact bent. Denk hierbij ook aan personen uit je directe omgeving, zoals een onderzoeksverpleegkundige en een datamanager die bij het onderzoek zijn betrokken. Formuleer je antwoord door de onderstaande vragen voor jezelf te beantwoorden. De antwoorden op deze vragen zijn voor iedereen anders, waardoor je geen feedback op jouw specifieke antwoord zult ontvangen. Je kunt wel altijd het discussieforum gebruiken om je antwoorden te delen met mede-onderzoekers.

- Met welke personen, disciplines, leveranciers of partijen ben jij voor je onderzoek op dit moment in contact?
- Welke rol spelen zij in het onderzoek?
- Welke verantwoordelijkheden hebben zij gekregen?
- Hoe weet je dat ze gekwalificeerd zijn om deze verantwoordelijkheden ook op zich te kunnen nemen?
- En, niet onbelangrijk, zijn deze verantwoordelijkheden en kwalificaties ook goed vastgelegd?
- En nu je er toch over nadenkt, zijn er nog personen en/of disciplines die je mist?

2. Verantwoordelijkheden verrichter en hoofdonderzoeker

2.1 Wetenschappelijke integriteit

Het is ontzettend belangrijk dat iedereen die betrokken is bij een onderzoek integer te werk gaat. Integer handelen betekent dat je eerlijk, respectvol, zorgvuldig, onbevooroordeeld en verantwoordelijk te werk gaat. Het belang van de proefpersoon weegt altijd zwaarder dan andere belangen.

In de Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit 2018 (pagina 13) is een aantal principes ten aanzien van wetenschappelijke integriteit uitgewerkt. Deze principes vormen de grondslag van de uitvoering van integer onderzoek en kunnen worden gezien als ‘deugden’ van een goede onderzoeker. Deze brengen jou als onderzoeker ertoe in allerlei verschillende omstandigheden de juiste keuzes te maken.

Hieronder vind je de beschrijvingen van de vijf principes. Het is aan jou de taak om de principes bij de bijbehorende beschrijvingen in te vullen. Klik op [Controleer] om je antwoorden na te kijken.

- ***Transparantie*** houdt onder andere in dat het voor anderen helder is op welke data men zich heeft gebaseerd, hoe deze zijn verkregen, welke resultaten men heeft bereikt en langs welke weg, en wat de rol van externe belanghebbenden is geweest. Als delen van het onderzoek of van de data niet toegankelijk worden gemaakt, dien jij als onderzoeker goed gemotiveerd aan te geven waarom dat niet mogelijk is. De wijze van uitvoering en fasering van het onderzoeksproces moet ten minste voor vakgenoten te volgen zijn. Dit betekent in ieder geval dat de argumentatie helder moet zijn en dat de stappen in het onderzoeksproces controleerbaar moeten zijn.
- ***Eerlijkheid*** houdt onder andere in dat men geen ongefundeerde claims doet, correct over het onderzoeksproces rapporteert, data of bronnen niet verzint of vervalst, alternatieve visies en tegenargumenten serieus neemt, open is over onzekerheidsmarges en resultaten niet gunstiger dan wel ongunstiger voorstelt dan ze zijn.
- ***Onafhankelijkheid*** houdt onder andere in dat men zich in de keuze van de methode, bij de beoordeling van de data en in de weging van alternatieve verklaringen, maar ook bij de beoordeling van onderzoek of onderzoeksvoorstellen van anderen, niet laat leiden door buiten-wetenschappelijke overwegingen (bijvoorbeeld overwegingen van commerciële of politieke aard). Aldus geformuleerd omvat deze term ook onpartijdigheid. Dit principe is in elk geval vereist bij de opzet en uitvoering van en de rapportage over het onderzoek. Bij de keuze van het onderzoeksobject en van de onderzoeksvraag is deze term niet altijd nodig.
- ***Verantwoordelijkheid*** houdt onder andere in dat men zich rekenschap geeft van het feit dat men als onderzoeker niet in isolement opereert. Als gevolg hiervan houdt men, binnen de grenzen van het redelijke, rekening met de legitieme belangen van bij het onderzoek betrokken personen en dieren, van eventuele opdrachtgevers en financiers, en van de omgeving.
- ***Zorgvuldigheid*** houdt onder andere in dat men wetenschappelijke methoden gebruikt en optimale precisie betracht bij het ontwerp, de uitvoering, de verslaglegging en de disseminatie van het onderzoek.

2.2 Verantwoordelijkheden van de verrichter en onderzoeker

In de WMO wordt onderscheid gemaakt tussen de verrichter en de uitvoerder van een onderzoek. In het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer wordt eenzelfde onderscheid gemaakt tussen sponsor (WMO: verrichter) en hoofdonderzoeker (WMO: uitvoerder). Een verrichter en een uitvoerder (hoofdonderzoeker) hebben verschillende verantwoordelijkheden en ook verschillende belangen.

*In de praktijk worden de begrippen door elkaar gebruikt. In deze cursus wordt voor het gemak het begrip 'hoofdonderzoeker' gehanteerd. Het begrip 'verrichter' komt overeen met de begrippen 'opdrachtgever' en 'sponsor'. In deze cursus wordt voor het gemak het begrip 'verrichter' gehanteerd.

De verrichter

De verrichter of opdrachtgever is de persoon, het bedrijf, de instelling of de organisatie die verantwoordelijkheid neemt voor de initiatie, het beheer en/of voor het opzetten van de financiering van een klinisch onderzoek. De verrichter heeft baat bij de uitkomsten van het onderzoek. De verrichter hoeft niet altijd de partij te zijn die het onderzoek financiert. Bij publiek gefinancierd onderzoek (NWO, ZonMw, EU) is de partij die het onderzoek subsidieert vrijwel nooit de verrichter. Op grond van de WMO dient de verrichter ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen uit Nederland door één verzekeringsovereenkomst is gedekt. Ook moet de verrichter verzekerd zijn voor het risico op schade door gemaakte fouten (een aansprakelijkheidsverzekering). In de module Toetsing gaan we dieper in op deze verzekeringen.

Onder de ICH GCP E6(R2) Richtsnoer voor geneesmiddelenonderzoek geldt onder de CTR dat de verrichter diens taken geheel of gedeeltelijk mag delegeren aan bijvoorbeeld een hoofdonderzoeker of een Contract Research Organization (CRO). De uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en integriteit van het onderzoek blijft echter **altijd** bij de verrichter. De verrichter moet toezicht garanderen op alle onderzoek-gerelateerde zaken en op taken die aan een CRO zijn gedelegeerd. Wanneer een CRO specifieke onderzoekstaken en verantwoordelijkheden van de verrichter heeft overgenomen, gelden alle verantwoordelijkheden en richtlijnen omtrent die specifieke taken ook voor deze organisatie. Deze afspraken tussen verrichter en CRO moeten schriftelijk worden vastgelegd in een contract. In de module Toetsing lees je hier meer over.

De hoofdonderzoeker

De uitvoerder, of de hoofdonderzoeker (ook wel bekend als de principal investigator, PI), is een onderzoeker die verantwoordelijk is voor een team van onderzoekers die belast zijn met de uitvoering van een onderzoek op een onderzoekslocatie. Een onderzoek kan in zijn geheel in één onderzoekscentrum worden uitgevoerd, maar kan ook in meerdere onderzoekscentra worden uitgevoerd. Voor elk deelnemend onderzoekscentrum is een hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek binnen dat centrum.

De hoofdonderzoeker (per deelnemend centrum) houdt toezicht op de personen aan wie hij/zij taken en/of rollen heeft gedelegeerd. De hoofdonderzoeker is ervoor verantwoordelijk dat de teamleden ervaren deskundig en voldoende getraind zijn om de

toebedeelde taken en rollen op zich te nemen. Hij/zij dient voldoende tijd aan het onderzoek te besteden.

Het is mogelijk om als hoofdonderzoeker op eigen titel ook verrichter te zijn, de zogenaemde verrichter-onderzoeker. Hier gaan we in de volgende activiteit verder op in.

In de rest van de cursus wordt geen rekening gehouden met bovenstaand hiërarchisch onderscheid. We gebruiken de term 'onderzoeker', tenzij anders aangegeven.

Test je kennis

Stel dat een fabrikant van een nieuwe contactloze sensor om vitale functies te meten geen expertise in huis heeft om een klinisch onderzoek op te stellen. In grote lijnen weet het bedrijf wel wat ze willen onderzoeken, maar voor de benodigde expertise benaderen ze een intensivist van een umc met de vraag een onderzoeksprotocol te schrijven en uit te voeren. De intensivist schrijft weliswaar het protocol, regelt de benodigde goedkeuringen en rond het onderzoek conform vereisten af, toch is hier de fabrikant de verrichter van het onderzoek aangezien zij de partij zijn die opdracht hebben gegeven voor het onderzoek en de genoemde taken aan de onderzoeker van het umc hebben gedelegeerd.

Test of je het verschil tussen de verrichter en de onderzoeker goed hebt begrepen. In de opdracht hieronder plaats je de verschillende taken en verantwoordelijkheden bij de bijbehorende verantwoordelijke: de verrichter of de onderzoeker. Vergeet niet om onder de opdracht op [Feedback] te klikken.

Verrichter:

- Proefpersonenverzekering afsluiten
- Aanstellen monitor
- Financiering

Onderzoeker:

- Toezicht op taakverdeling team
- Delegeren van onderzoeksactiviteiten
- Proefpersoneninclusie

Feedback:

De verantwoordelijkheden van de hoofdonderzoeker en die van de verrichter staan beschreven in de WMO, de CTR voor geneesmiddelenonderzoek en voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen in de MDR, alsmede in de voor deze type studie relevante richtsnoeren zoals het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer (hoofdstukken 4 en 5, pagina 13-34) voor geneesmiddelenonderzoek, en de ISO 14155:2020 norm voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Het is van belang dat de verrichter voordat het onderzoek van start gaat de verantwoordelijkheden vastlegt, zodat alle aan het onderzoek gerelateerde taken en functies zijn gedefinieerd, vastgesteld en toegewezen.

In deze module gaan we ook dieper in op de verschillende organisatorische aspecten van bijvoorbeeld monitoring, auditing en datamanagement en op de specifieke verantwoordelijkheden daarin voor de verrichter en de hoofdonderzoeker. Aan het einde van deze module ben je in staat om een overzicht te maken van de rollen en verantwoordelijkheden van zowel de verrichter als de hoofdonderzoeker.

2.3 Wat als de uitvoerder initieert?

Er zijn veel varianten voor te stellen waarbij een onderzoeker ook de verrichter van het onderzoek is. Dit wordt volgens het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer 'verrichter-onderzoeker' genoemd, ook wel bekend als 'onderzoeker-geïnitieerd' onderzoek. Een verrichter-onderzoeker is verantwoordelijk voor het initiëren, organiseren of financieren van klinisch onderzoek, als ook voor het uitvoeren en afronden van het onderzoek. De verplichtingen van de verrichter-onderzoeker behelzen zowel die van de verrichter als die van de hoofdonderzoeker.

We noemen twee voorbeelden van varianten waarbij een onderzoeker ook tevens de verrichter is:

- Zo kan het voorkomen dat een onderzoek binnen een instelling (bijvoorbeeld een ziekenhuis) wordt geïnitieerd. De verantwoordelijkheden die bij de verrichter liggen, liggen dan officieel bij de instelling (raad van bestuur, RvB). In de praktijk worden deze taken uitgevoerd door de hoofdonderzoeker.
- Het komt ook voor dat onderzoekers een onderzoek bedenken en initiëren, en als verrichter verantwoordelijk zijn, maar dat voor de uitvoering financiering wordt verkregen van een bedrijf bijvoorbeeld middels een unrestricted grant.

Stel dat een onderzoeker in het kader van zijn promotieonderzoek wil weten of het voor het herstel van patiënten die een operatie hebben ondergaan uitmaakt of zij postoperatief een gebruikelijk dieet volgen of een eiwitrijk dieet tot zich nemen. Een voedingsmiddelenfabrikant besluit het onderzoek zonder aanvullende voorwaarden te financieren middels een Investigator-Initiated Study Grant. De fabrikant heeft enkel de rol van subsidieverstrekker en geen verantwoordelijkheid voor en betrokkenheid bij het opstellen, uitvoeren en afronden van het onderzoek. In dit voorbeeld is de onderzoeker tevens de verrichter van het onderzoek en niet de fabrikant. De fabrikant fungeert enkel als subsidieverstrekker. Er is sprake van een verrichter-onderzoeker of onderzoeker-geïnitieerd onderzoek.

Zorg ervoor dat je in alle onderzoeken waarin jij een rol speelt duidelijkheid hebt over wie de verrichter en de hoofdonderzoeker zijn en hoe de taken verdeeld zijn.

Instructies voor de test

- Beantwoord twee vragen over de rol van verrichter, onderzoeker en verrichter-onderzoeker om te testen of de verschillen voor jou al duidelijk zijn. Klik op [Start de test nu] om te beginnen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Je besluit om als onderzoeker een geneesmiddelenonderzoek te initiëren. Welke aanvullende verantwoordelijkheden krijg je volgens het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer dan als verrichter?

A. Maakt kostenbegroting

B. Kent het onderzoeksprotocol

C. Faciliteert de monitor

D. Documenteert observaties in het (e)CRF

Feedback:

Zaken als het kennen van het onderzoeksprotocol, het faciliteren van de monitor en het documenteren van observaties in het (e)CRF vallen standaard onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker. Wanneer je als hoofdonderzoeker een onderzoek initieert, vallen verrichter-specifieke verantwoordelijkheden ook onder jouw verantwoordelijkheid, zoals het maken van een kostenbegroting.

Vraag 2: Kun je een situatie beschrijven van een onderzoeker en een verrichter die potentieel nadelig is voor de wetenschappelijke integriteit? Denk hierbij zowel aan de situatie waarbij een extern bedrijf de verrichter is als aan de situatie waarin de verrichter je eigen instelling is.

Feedback:

Er zijn talloze risico's ten aanzien van wetenschappelijke integriteit te benoemen. Enkele voorbeelden zijn:

- Eventuele belangenverstrengeling, inclusief wetenschappelijke output en imago-overwegingen;
- Financiële afhankelijkheid;
- Onnauwkeurige bronvermelding en -verwijzing;
- Ontbrekende of onvolledige datamonitoring en beoordeling daarvan.

De meeste instituten, waaronder de umc's, hebben een eigen Researchcode wetenschappelijke integriteit die een onderzoeker geacht wordt te kennen.

2.4 Betrokken instanties

Als onderzoeker en/of verrichter is het belangrijk dat je de belangrijkste betrokken instanties voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en hun rol kent. Al die organisaties hebben hun eigen expertise. Of je met deze instanties in aanraking komt is afhankelijk van het type onderzoek dat je doet en de kenmerken van je onderzoekspopulatie. Ze waarborgen allemaal vanuit hun eigen verantwoordelijkheid specifieke ethische, maatschappelijke en/of wetenschappelijke aspecten van jouw onderzoek. In de module Wet- en regelgeving kun je meer informatie over de instanties terugvinden.

Als onderzoeker en/of verrichter bevind je je zogezegd 'als een spin in het web'. Hieronder zie je de instanties weergegeven die zich - samen met jou als onderzoeker - in het web bevinden. Klik op de [+] voor meer informatie over deze instanties.

IGJ: Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op de naleving van de regels voor klinisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, geneesmiddelenonderzoek en klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Naast toezicht op de uitvoering door de verrichter en de uitvoerders/onderzoekers, houdt zij ook toezicht op andere aspecten die relevant kunnen zijn voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals bijvoorbeeld de productie van geneesmiddelen voor onderzoek. De IGJ wil hiermee bereiken dat studies veilig worden uitgevoerd.

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO):

- Houdt toezicht op de METC's. Hieronder valt het beoordelen van commissies en erkennen indien deze voldoen aan de wettelijke vereisten, en het beoordelen van deskundigheid en onafhankelijkheid van nieuwe METC leden. Ook valt hier doorlopend en 'for cause' toezicht op METC's onder.
- De CCMO is tevens medisch-ethische toetsingscommissie voor aangewezen vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals aangegeven in de WMO, de Embryowet en het BCB.
- De CCMO treedt op als bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek en klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen.
- De CCMO is administratief beroepsorgaan als een belanghebbende het niet eens is met een besluit van een erkende METC.
- De CCMO houdt een registratie bij van al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat onder de WMO en de Embryowet valt.
- De CCMO heeft een voorlichtende taak en vormt ook een (inter-)nationaal aanspreekpunt voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland plaatsvindt

Landelijk bureau

Om te kunnen voldoen aan alle taken heeft de CCMO een Landelijk Bureau opgericht, dat bij de beoordeling van multinationale geneesmiddelenstudies administratieve ondersteuning biedt aan de geselecteerde METC's.

(bron DCRF)

Medisch Ethische Toetsingscommissie

Onderzoek dat onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, moet worden beoordeeld door een op grond van artikel 16 WMO door de CCMO erkende onafhankelijke commissie van deskundigen. Zonder een positief oordeel van deze commissie mag het onderzoek niet starten. METC's die niet door de CCMO zijn erkend, zijn ook niet bevoegd om een rechtsgeldig WMO besluit te nemen over een voorgenomen onderzoek. In de WMO en het BCB is bepaald welke commissie bevoegd is om een onderzoek te beoordelen, de CCMO of een erkende METC. Het merendeel van de onderzoeken in Nederland wordt beoordeeld door een van de erkende METC's. Hiermee is ook de toewijzing aan een bevoegde commissie geregeld voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek dat onder de CTR valt en klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen dat onder de MDR valt.

European Medicines Agency

Het European Medicines Agency (EMA) is het agentschap van de Europese Unie (EU) dat verantwoordelijk is voor:

- het faciliteren van de ontwikkeling en toegang tot geneesmiddelen
- de beoordeling van ingediende registratieaanvragen voor nieuwe geneesmiddelen
- het monitoren van de veiligheid van geneesmiddelen gedurende hun levenscyclus
- geven van informatie/consultatie aan zorgverleners en patiënten

De goedkeuringsprocedure van nieuwe geneesmiddelen kan via twee routes: gecentraliseerd of via een nationale route. Onder de gecentraliseerde goedkeuringsprocedure dient een farmaceut een enkele marketing autorisatie aanvraag in bij de EMA. Na het verkrijgen van marketing autorisatie door de Europese Commissie, kan de farmaceut het geneesmiddel in de hele EU op de markt brengen en het toegankelijk maken voor patiënten en zorgverleners. Vandaag de dag wordt het merendeel van nieuwe, innovatieve medicijnen via deze gecentraliseerde route in de EU op de markt gebracht.

Bij de nationale route dient de farmaceut de aanvraag in bij het medicijn agentschap van een lidstaat. De aanvraag wordt beoordeeld en geautoriseerd op nationaal niveau. Elke lidstaat heeft haar eigen autorisatieprocedures. Deze route wordt meestal gevolgd bij de meeste generieke medicijnen en medicijnen die zonder prescriptie verkrijgbaar zijn.

Food and Drug Administration

De Food and Drug Administration (FDA) is in de Verenigde Staten verantwoordelijk voor de bescherming van de volksgezondheid door de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik, biologische producten en medische hulpmiddelen te waarborgen. Ook zorgt de FDA voor de veiligheid van onder meer de voedselvoorziening en cosmetica.

Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is de bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek, waarvan de primaire toetsing wordt gedaan door de CCMO. In de module Toetsing lees je hier meer over.

Notified body

Een notified body (NB) is een door de EU erkende certificeringsinstantie waarmee een fabrikant van een medisch hulpmiddel te maken krijgt bij conformiteitsbeoordeling van een medisch hulpmiddel (in het kader van productontwikkeling en het verkrijgen of uitbreiden van een CE-markering, welke je nodig hebt om je hulpmiddel op de markt te brengen) die zijn vastgelegd in de wetgeving. De Europese Commissie publiceert een lijst van erkende NB's. In de verdiepingsmodule Onderzoek met medische hulpmiddelen komt dit terug.

3. Overige rollen en verantwoordelijkheden

3.1 De derde partij(en)

Een derde partij is een partij die (contractueel) is ingehuurd door de **verrichter** van het onderzoek. Hieronder vallen onder andere apothekers, laboratoria, bedrijven die randomisatie-systemen beheren, producenten van geneesmiddelen voor onderzoek en bedrijven die de archivering beheren. De verrichter dient zich ervan te verzekeren dat de derde partij betrouwbaar en goed werk levert. Dit wordt ook wel vendor management genoemd.

Volgens de NFU richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek is de Raad van Bestuur van elk umc verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen en procedures voor kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing. Een essentieel onderdeel hiervoor is het hebben van een umc-breed kwaliteitssysteem. Dit dient te waarborgen dat het onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en afgerond in overeenstemming met het protocol, WMO, ICH GCP E6 (R2) (secties 4.2.6 en 5.2.2), ISO 14155:2020 en andere relevante (inter)nationale wettelijke vereisten. Hierbij staan de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer en kwaliteit van de data centraal. Onderdeel van het kwaliteitsmanagementsysteem is dat verantwoordelijkheden en de rol van de diverse (in- en externe) partijen betrokken bij onderzoek beschreven staan.

Onderzoekers en het overig personeel in onderzoeksteams en de beschikbare faciliteiten moeten door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om diens respectievelijke taken uit te voeren. Het betreft zowel wet- en regelgeving, als protocol en onderzoek specifieke training.

Alle experts moeten getraind zijn en hun kwalificaties ook aantonen in een curriculum vitae (cv). De experts moeten handelingen uitvoeren zoals beschreven in het onderzoeksprotocol. Ook moeten alle betrokken partijen getraind zijn met betrekking tot het onderzoek en moeten zij (essentiële) documenten aan kunnen leveren aan de onderzoeker.

In dit onderdeel maak je nader kennis met de overige rollen en verantwoordelijkheden van andere afdelingen en partijen die kunnen bijdragen aan onderzoek. Dit is relevant, omdat zij bepaalde taken en/of verantwoordelijkheden binnen jouw onderzoek op zich kunnen nemen.

Je maakt eerst kennis met de taken, rollen en verantwoordelijkheden van de afdeling Laboratorium en Klinische Chemie. Daarna passeren ook de apotheek, de afdeling voor medische hulpmiddelen en de beeldvorming de revue.

3.2 Afdeling Laboratorium en Klinische Chemie

Laboratoria, zoals het klinisch chemisch laboratorium of het medisch microbiologisch laboratorium, verleent laboratoriumdiensten ten behoeve van patiëntenzorg en onderzoek. Met betrekking tot klinisch onderzoek kan een laboratorium aanvullende logistieke ondersteuning bieden.

Bij het betrekken van het laboratorium is het belangrijk dat gecontroleerd wordt of het laboratorium geaccrediteerd is voor de werkzaamheden die het moet verrichten. Bij geneesmiddelenonderzoek dienen de verrichter en hoofdonderzoeker de competentie van het laboratorium om de vereiste werkzaamheden uit te voeren te documenteren (zie sectie 8.2.12 van het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, pagina 50). Ook moeten de werkzaamheden worden uitgevoerd overeenkomstig de AVG.

Opdracht

Beantwoord de vragen om inzicht te krijgen in de taken en verantwoordelijkheden die de afdeling Laboratorium en Klinische Chemie op zich kan nemen.

Na het maken van de opdracht vind je onderaan de pagina een overzicht van taken van de afdeling Laboratorium en Klinische Chemie. Klik telkens op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

Vraag 1: Als onderzoeker dien je de bloedmonsters voor het onderzoek altijd bij het laboratorium op te slaan.

Waar of niet waar?

Feedback:

Niet waar. Het laboratorium kan de opslag en verwerking van de bloedmonsters van het onderzoek op zich nemen, maar dit is afhankelijk van zowel de mogelijkheden van het laboratorium als de opzet van het onderzoek. Zo kan er binnen een onderzoek ook gekozen worden voor een centraal laboratorium waar alle monsters van bloed, urine of ander lichaamsmateriaal (van alle onderzoekslocaties) worden onderzocht.

Vraag 2: Het laboratorium houdt zich enkel bezig met het verwerken, analyseren en verzenden van studiesamples voor onderzoek.

Waar of niet waar?

Feedback:

Niet waar. Het laboratorium kan daarnaast ook voorzien in advies op het gebied van:

- Analyses in het kader van het onderzoek
- Verwerking en opslag van studiesamples
- Keuze van te meten parameters
- Opzet van metingen

Vraag 3: Het laboratorium kan de rapportage van uitslagen en de bijbehorende dataopslag op zich nemen.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. Dit is wel een van de taken die het laboratorium kan uitvoeren.

Vraag 4: Het laboratorium kan afwijken van de normale laboratoriumprocedures.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. Het is wel degelijk mogelijk om specifieke afspraken te maken met het laboratorium. Onderaan deze activiteit vind je een overzicht met alle taken waarbij een laboratorium het onderzoek kan ondersteunen.

Feedback:

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek kan het laboratorium tal van taken hebben waar jij als onderzoeker gebruik van zou kunnen maken. Je kunt hierbij denken aan taken zoals:

- Advisering omtrent analyses in het kader van het onderzoek, keuze van te meten parameters
- Advisering omtrent verwerking en opslag van studiesamples
- Afspraken maken met bijvoorbeeld klinisch/chemisch laboratorium:
 - Inpassen van studiesamples in reguliere patiëntenonderzoeksamples
 - Gebruik van materialen
 - Te ontwikkelen testen, of alleen testen die al in het assortiment voor de patiëntenzorg zitten
 - Tijdpad, begin en einde van het onderzoek
- Verwerking en opslag van studiesamples
- Analyseren van studiesamples
- Verzenden van studiesamples
- Rapportage van uitslagen en dataopslag
- Opzet metingen: continu (veiligheidsparameters); per patiënt per groep; alles aan het einde van het onderzoek (beperking intra- en inter-assayvariatie)
- Afwijkingen van normale laboratoriumprocedures
- Opslag monsters en bewaartermijn na het onderzoek (in een biobank)
- Eventuele eisen honoreren van de onderzoeker, verrichter en/of voortvloeiend uit audits (bijvoorbeeld specifieke bepalingen of eisen met betrekking tot opslag)
- Aanlevering documentatie ten behoeve van de medisch-ethische toetsingscommissie, nader gebruik en/of voorlichting patiënt
- Betrokkenheid en/of advies ten aanzien van publicatie(s) en auteurschap(pen)
- Kosten: afhankelijk van het laboratorium zijn er kosten verbonden aan de dienstverlening

3.3 De apotheek

De apotheek moet betrokken worden bij verantwoordelijkheden ten aanzien van geneesmiddelenonderzoek. Denk hierbij aan ontvangst, opslag, voorraadbeheer, uitgifte en vernietiging maar ook heretikettering, herverpakking of bereiding. Bij geneesmiddelenonderzoek is over het algemeen geen normale apotheek maar een ziekenhuisapotheek betrokken.

De apotheek beschikt over veel kennis met betrekking tot geneesmiddelen en het gebruik hiervan. Een apotheker vraagt doorgaans om meer informatie met betrekking tot het geneesmiddel. Een Investigator's Brochure (IB) of Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) moet aan de apotheek worden geleverd als het medicijn (ook wel Investigational Product genoemd) bij de apotheek bewaard en uitgegeven wordt. Als het geneesmiddel is geregistreerd dan volstaat vaak de Summary of Product Characteristics (SmPC) in plaats van de IB/IMPD. Meer informatie hierover kun je terugvinden in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek.

Opdracht

Aan de hand van de onderstaande stellingen maak je nader kennis met de diensten van de apotheek en de verantwoordelijkheden voor jou als onderzoeker. Let op, de diensten van de apotheek zijn vaak centrum specifiek. Niet elke apotheek beschikt over de juiste faciliteiten en vergunningen, het kan dus per instelling verschillen welke mogelijkheden er zijn om geneesmiddelenonderzoek te ondersteunen. Kijk goed naar wat de mogelijkheden zijn in je eigen instituut.

Klik telkens op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

Na het maken van deze opdracht kun je onderaan deze activiteit verder lezen over alle verantwoordelijkheden van een onderzoeker (en apotheker) ten aanzien van het onderzoeksproduct. Een veelgebruikte term is Investigational Medicinal Product (IMP).

Vraag 1: Als onderzoeker ben je verantwoordelijk voor de opslag van het geneesmiddel dat gebruikt wordt tijdens jouw onderzoek.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. Als onderzoeker ben je verantwoordelijk voor alle stappen die het geneesmiddel aflegt vanaf de ontvangst op de onderzoekslocatie tot en met de vernietiging of de retourzending aan de fabrikant. Deze taken zullen door de onderzoeker moeten worden belegd bij een apotheker, omdat in Nederland de ontvangst en de uitgifte van geneesmiddelen via een apotheker moeten plaatsvinden. De onderzoeker blijft echter wel eindverantwoordelijke. Volgens de Geneesmiddelenwet heeft de apotheek een rol bij de correcte opslag van de geneesmiddelen. Bijkomend voordeel is dat zij de opslagcondities controleert en zorg draagt voor documentatie ten aanzien van opslag, uitgifte, voorraadbeheer et cetera.

Vraag 2: Als onderzoeker ben je verantwoordelijk voor de medicatie die gegeven wordt aan en die retour komt van de proefpersoon.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. Als onderzoeker ben je verantwoordelijk voor het beheer van onderzoeksmedicatie en dus eindverantwoordelijk. Een verplicht onderdeel hiervan noemen we 'drug accountability': het overzicht houden op alle betrokken onderzoeksproducten in je onderzoek (onder andere bijhouden uitgifte aan proefpersonen, onderzoeksmedicatie die retour is gekomen).

In Nederland heeft de verrichter tevens te maken met de Geneesmiddelenwet (met name artikel 34) voor het aanleveren aan een apotheek. Het betrekken van de eigen ziekenhuisapotheek is dan ook belangrijk om de ontvangst, de opslag, het voorraadbeheer, de individuele uitgifte en de retour inname van medicatie juist te organiseren. Onderaan deze activiteit vind je een bestand met alle verantwoordelijkheden van een onderzoeker (en apotheker) ten aanzien van het onderzoeksproduct (IMP).

Verantwoordelijkheden ten aanzien van het IMP

Verantwoordelijkheden van een onderzoeker (en apotheker) ten aanzien van het onderzoeksproduct (IMP):

- Kennis van gebruik van het onderzoeksproduct binnen het onderzoek
- Beheer van onderzoeksmedicatie (drug-accountability op proefpersonenniveau). In principe geldt: de onderzoeker is verantwoordelijk voor de medicatie die gegeven wordt aan en die retour komt van de patiënt/proefpersoon;
- Administratie van toedieningen aan iedere patiënt volgens protocol
- Gebruik volgens protocol;
- Controle opslagcondities.

Delegeren aan de apotheker op basis van Geneesmiddelenwet en CTR:

- Ontvangst IMP van verrichter;
- Correcte opslag van IMP totdat het naar de onderzoeker/patiënt gaat, documenteren dat opslag correct is (bijvoorbeeld invullen van temperatuurlogs) en melden indien de opslag niet correct is/was;
- Documenteren van ontvangst, uitgifte en retourinname (naar onderzoeker/patiënt of retour aan verrichter of fabrikant)
- Heretikettering of herverpakking;
- Bereiding van geneesmiddelen voor gebruik als geneesmiddelen voor onderzoek of bereiding van radiofarmaceutica die als diagnostische geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt,

Ook de verrichter heeft verantwoordelijkheden ten aanzien van het IMP:

- Kwaliteitsborging, opvolging van wet en regelgeving;
- Bereiden, verpakken, etiketteren en coderen volgens Good Manufacturing Practice (GMP; daarover meer in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek);
- Opslagcondities en toedieningsinstructies opstellen.
- Informeren van onderzoekers en apothekers;
- Levering onderzoeksproduct aan onderzoekscentrum (-centra) (ná goedkeuring medisch-ethische toetsingscommissie);
- Drug-accountability op studieniveau;
- Houdbaarheidsonderzoek.

3.4 Afdeling voor medische hulpmiddelen

Het kan voorkomen dat je tijdens een onderzoek gebruik maakt van de diensten van de afdeling die toeziet op medische hulpmiddelen. Deze afdeling wordt bijvoorbeeld Medische Technologie, Instrumentele Dienst of Klinische Fysica genoemd. Aan de hand van de onderstaande stellingen geven we meer tekst en uitleg over de belangrijkste aspecten van deze afdeling. Let op, ga de interne procedures van je instelling na, alvorens je hier stappen in neemt.

Medisch hulpmiddel

Eerst geven we kort een toelichting op de term ‘medisch hulpmiddel’. Een medisch hulpmiddel is een instrument, toestel of apparaat, software, implantaat, reagens, materiaal of ander artikel dat of die door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor een of meer van de volgende specifieke medische doeleinden:

- diagnose, preventie, monitoring, voorspelling, prognose, behandeling of verlichting van ziekte,
- diagnose, monitoring, behandeling, verlichting of compensatie van een letsel of een beperking,
- onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch of pathologisch proces of een fysiologische of pathologische toestand,
- informatieverstrekking via in vitro-onderzoek van specimens afkomstig van het menselijk lichaam, waaronder orgaan-, bloed- en weefseldonaties,

waarbij de belangrijkste beoogde werking in of op het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door die middelen kan worden ondersteund.

De volgende producten worden eveneens aangemerkt als medische hulpmiddelen:

- hulpmiddelen voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting;
- producten die speciaal bestemd zijn voor het reinigen, ontsmetten of steriliseren van hulpmiddelen, en producten opgenomen in Annex XVI van de MDR.

Je kunt meer over medische hulpmiddelen lezen in de verdiepingsmodule Onderzoek met medische hulpmiddelen.

Opdracht

Beantwoord de vragen om inzicht te krijgen in de belangrijkste aspecten van deze afdeling. Geef voor iedere stelling aan of deze waar is of niet. Klik telkens op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

De afdeling die toeziet op medische hulpmiddelen, en of medische hulpmiddelen aan de wettelijke eisen voldoen binnen uw eigen instelling, doet dat ook voor de overige ziekenhuizen die aan uw onderzoek deelnemen.

Waar of niet waar?

Feedback:

Niet waar. Het verschilt per ziekenhuis hoe de raad van bestuur invulling heeft gegeven aan de controle op medische hulpmiddelen. Het verschilt dus per ziekenhuis welke speciale afdeling of dienst hierop toeziet. Vaak is de speciale afdeling of dienst onderdeel van een facilitair bedrijf.

Als onderzoeker ben je zelf verantwoordelijk voor de opslag van de medische hulpmiddelen die worden gebruikt tijdens jouw onderzoek.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. De opzet en uitvoering van onderzoek met medische hulpmiddelen is gelijk aan die van geneesmiddelenonderzoek. De standaard die geldt voor onderzoek met medische hulpmiddelen is de internationale ISO 14155 en voor geneesmiddelenonderzoek is dat het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer. Dit betekent dat de onderzoeker primair verantwoordelijk is. Taken kunnen - onder toezicht - worden gedelegeerd aan iemand binnen het ziekenhuis die de verantwoordelijkheid op zich kan nemen. De eindverantwoordelijkheid blijft bij de hoofdonderzoeker.

3.5 Beeldvorming

Stel, je bent betrokken bij een onderzoek waarvoor je een MRI-scan maakt. Dan krijg je te maken met beeldvorming, bijvoorbeeld via de afdeling Radiologie.

Wanneer je in je onderzoek te maken hebt met beeldvorming, geldt hetzelfde als voor iedere expert die ingezet wordt voor het onderzoek: je moet jezelf ervan verzekeren dat hij/zij gekwalificeerd is om de onderzoekshandelingen naar behoren uit te voeren. De apparatuur moet gevalideerd zijn en procedures moeten aanwezig zijn. Jij als onderzoeker bent hiervoor verantwoordelijk.

Zo is het belangrijk dat er uitgebreide documentatie betreffende de data moet zijn om bij te dragen aan de betrouwbaarheid en transparantie van het onderzoek. Houd hierbij de AVG in gedachten; ook beeldvorming voor onderzoek dient vrij te zijn van herleidbare persoonsgegevens.

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek kan het voorkomen dat proefpersonen, als onderdeel van het onderzoek, worden blootgesteld aan ioniserende straling. Dit betreft extra straling die enkel ten behoeve van het onderzoek wordt toegediend. Straling ten behoeve van reguliere diagnostiek en/of therapie valt hier niet onder. Omdat deze stralingsbelasting kan leiden tot bepaalde gezondheidsrisico's voor de proefpersonen, zijn in artikel 56 lid 3 van de Europese Richtlijn 2013/58/EURATOM de volgende verplichtingen opgenomen:

- De betrokken personen nemen vrijwillig deel.
- De personen worden geïnformeerd over de risico's van de stralingsblootstelling.
- Er wordt een dosisbeperking vastgesteld voor personen voor wie geen direct medisch nut van de blootstelling verwacht wordt.

Het is van belang dat je je als onderzoeker continu blijft afvragen of het gebruik van straling nodig is voor het onderzoek en de proefpersonen. Klik op de titels om verder te lezen.

Stralingsblootstelling

In het geval van proefpersonen die er vrijwillig in toestemmen een experimentele medische handeling te ondergaan en die naar verwachting hiervan diagnostisch of therapeutisch nut zullen ondervinden, worden door de medisch deskundige en/of de verwijzende persoon de betrokken dosisniveaus bekeken voordat de blootstelling plaatsvindt.

Deze verplichting is in de Nederlandse wetgeving verankerd in het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming, in de artikelen 8.7 en 8.10.

Wanneer straling wordt gebruikt, valt het onderzoek altijd onder de reikwijdte van de WMO.

ICRP-62

Medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin proefpersonen worden blootgesteld aan ioniserende straling vindt plaats binnen instellingen aan wie de overheid een vergunning heeft verleend voor het verrichten van handelingen met ioniserende straling. In de betrokken vergunning is in dat geval opgenomen dat, wanneer er sprake is van mensgebonden onderzoek, publicatie 62 van de International Commission on Radiological Protection (ICRP-62) wordt aangehouden.

De ICRP-62 geeft richtlijnen waarmee de voor- en nadelen van de geplande stralingsblootstelling kunnen worden gewogen, zodat een ethische afweging kan worden gemaakt. De onderzoeker is dus verplicht om deze afweging te maken. Het komt erop neer dat hoe hoger de blootstelling van een proefpersoon is, hoe hoger het niveau van (maatschappelijk) nut moet zijn. Bij de berekeningen van de risicocategorieën wordt rekening gehouden met onder andere de leeftijd van de proefpersonen (zie figuur onder 'Bronnen').

Het vaststellen van de (minimaal) benodigde blootstelling aan ioniserende straling moet gebeuren door een klinisch fysicus, op basis van de voor het onderzoek benodigde diagnostiek of therapie. Hiervoor hebben instellingen een afdeling stralingsbescherming of stralingshygiëne ingesteld, aan wie het onderzoek voor akkoord moet worden voorgelegd. Elke instelling maakt afzonderlijk een eigen afweging. De verrichter is ervoor verantwoordelijk dat de afweging conform richtlijn ICRP-62 wordt toegevoegd aan het dossier dat aan een ethische commissie ter beoordeling wordt voorgelegd. Bij onderzoeker-geïnitieerd onderzoek moet de hoofdonderzoeker hier zorg voor dragen en zal hij/zij het (maatschappelijk) nut van het onderzoek moeten onderbouwen. Meer informatie over de ICRP-62 richtlijn vind je op de website, dit is geen verplichte leerstof. *

** Let op: het bekijken van de ICRP-62 richtlijn is niet vrij van kosten.*

Stralingsdosis

De stralingsdosis kan binnen onderzoek variëren, omdat de apparatuur niet binnen alle instellingen hetzelfde is. In ieder deelnemend centrum moet daarom ook lokaal, vóór de inclusie van de eerste proefpersoon, een afweging van de betrokken stralingsdosis

worden gemaakt. Mocht de betrokken dosis in een deelnemend centrum hoger blijken te liggen dan de dosis op basis waarvan een medisch-ethische commissie de goedkeuring voor het onderzoek heeft gegeven, dan dient een heroverweging van het besluit plaats te vinden voordat het onderzoek gestart kan worden.

4. Datamanagement

4.1 Datamanagement, rollen en verantwoordelijkheden

Datamanagement is eerder al aan bod gekomen in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek. De data moeten op integere, verifieerbare en reproduceerbare wijze worden verzameld en beheerd. Dit geldt tijdens alle fasen van het onderzoek: van het verzamelen, opschonen en analyseren tot het archiveren en publiceren van de data.

Er zijn binnen datamanagement specifieke taken en verantwoordelijkheden weggelegd voor de betrokkenen, zoals de verrichter en de hoofdonderzoekers van de deelnemende instellingen, maar bijvoorbeeld ook voor een monitor en een datamanager. In deze en de volgende activiteit bekijken we deze rollen en verantwoordelijkheden.

De verrichter van een onderzoek heeft de verantwoordelijkheid om het datamanagement goed te organiseren. Alle voorbereidende en afsluitende activiteiten en het in standhouden van de bijbehorende technische infrastructuur, zoals een datamanagementsysteem, worden tot datamanagement gerekend. Meer informatie over de theoretische achtergrond van datamanagement vind je in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek.

4.2 Datamanagement in alle fasen van onderzoek: wie is waarvoor verantwoordelijk?

In deze activiteit gaan we dieper in op de verantwoordelijkheden binnen het datamanagement in de voorbereidende fase, gedurende het onderzoek en bij de afronding.

Klik eerst op de titels om verder te lezen. Beantwoord daarna de vraag. Klik op [Voltooi] om de activiteit af te ronden.

Ontwerp en voorbereiding

Datamanagementplan

De wijze waarop het datamanagement van een onderzoek is ingericht, wordt vastgelegd in een datamanagementplan (DMP). De NFU verplicht dit in diens Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek, en er zijn ook subsidiegevers (bijvoorbeeld ZonMw) die om een DMP vragen. Dit plan moet bij aanvang van het onderzoek door de verrichter worden opgesteld en kan gedurende het onderzoek verder worden aangevuld. Dit plan moet beschrijven welke data worden verzameld, hoe de data worden opgeslagen en beheerd tijdens het onderzoek, en hoe na afronding de data worden gearchiveerd en gedeeld. Daarnaast dient een DMP te beschrijven hoe de privacy van onderzoeksdeelnemers wordt beschermd. De umc's hebben allemaal eigen templates voor het DMP; ga daarom altijd de richtlijnen in je eigen instituut na.

Datavalidatie

De NFU richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek beveelt aan om voor aanvang van de dataverzameling een datavalidatieplan op te stellen. Dit plan beschrijft de kwaliteitseisen die gesteld worden aan de verzameling. Dit wordt in de meeste umc's gewaarborgd door middel van de eerder genoemde SOP's. Door middel van datavalidatie worden de data gecontroleerd op volledigheid, correctheid en onderlinge consistentie. Controle kan zowel handmatig als automatisch plaatsvinden.

Tijdens het onderzoek: de dataverzameling

Hergebruik van bestaande data

Voordat je start met de dataverzameling dien je na te gaan of de benodigde data al aanwezig zijn in openbare data-archieven of in patiëntendossiers die in het kader van de zorg zijn verkregen. Het doel van het hergebruiken van data dient overeen te komen met het doel waarvoor de proefpersonen toestemming hebben gegeven. Indien dat niet het geval is, moet de proefpersoon opnieuw toestemming geven.

Verzamelen van nieuwe data

In de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek kun je meer lezen over het verzamelen van data middels een (e)CRF en aan welke eisen een datamanagementsysteem of EDC-systeem moet voldoen. Het is belangrijk dat jij als onderzoeker weet dat de verrichter voor aanvang van het onderzoek een (e)CRF beschikbaar stelt, inclusief instructies omtrent het gebruik ervan. Samen met de hoofdonderzoeker is de verrichter verantwoordelijk voor de complete, correcte, consistente en aantoonbaar betrouwbare verzameling van data. De dataverzameling mag alleen onderzoeksgegevens bevatten die in het protocol zijn vastgelegd (dataminimalisatie). De hoofdonderzoeker is ervoor verantwoordelijk dat de onderzoeksdata in het (e)CRF in overeenstemming zijn met de brondocumenten. Eventuele discrepanties moeten zijn verklaard. Ook is de hoofdonderzoeker verantwoordelijk voor de controle op compleetheid van het (e)CRF en de registratie ervan.

Queries

Queries, ook wel foutmeldingen die volgen uit (handmatige of automatische) datavalidatie, kunnen discrepanties in de data aan het licht brengen die je wilt corrigeren. Correcties vallen onder de uitvoering van het onderzoek en dus onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker van het deelnemende centrum.

Per foutmelding/discrepantie wordt een query opgesteld voor de onderzoeker. Hierin staat:

- Een neutrale beschrijving van de bevinding(en), de onderzoeker mag niet beïnvloed worden.
- De vraag om deze foutmelding te corrigeren of te verklaren. Denk bij correctie dat het antwoord in dezelfde structuur als het (e)CRF gegeven wordt (gebruik dus exact dezelfde antwoordopties als in het (e)CRF).
- De aftekening van de correctie door de onderzoeker (het antwoord mag ook geregistreerd worden in het (e)CRF).

Het antwoord op de queries vervangt originele (e)CRF-gegevens. Wijzigingen (inclusief de reden) zijn terug te vinden in de audit trail.

Privacy

Data voor WMO-plichtig onderzoek zijn bijna nooit anoniem; het is zelden met zekerheid te zeggen dat niemand is te re-identificeren in een dataset. Om de privacy van proefpersonen te waarborgen, heeft elk umc in aanvulling op de geldende

privacywetgeving een informatiebeveiligingsbeleid waaraan voldaan moet worden. Er geldt vanuit de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG) een verantwoordingsplicht. Voor onderzoekers betekent dit dat al het WMO-plichtige onderzoek geregistreerd moet worden in een verwerkingsregister van het eigen umc. Daarnaast dient de verrichter in een vroeg stadium per project aan te geven welke technische en organisatorische maatregelen getroffen worden voor de bescherming van persoonsgegevens. Indien er sprake is van een verhoogd privacyrisico, is de verrichter verplicht een Data Protection Impact Assessment (DPIA) op te stellen, waarbij de risico's rond de privacy van onderzoeksdeelnemers worden geanalyseerd en maatregelen ter vermindering van de risico's worden beschreven.

Pseudonimisatie is ook een maatregel die kan worden ingezet ter bescherming van persoonsgegevens. Hierbij worden direct identificeerbare gegevens, zoals naam, adres en patiëntnummer, niet in het (e)CRF ingevuld, maar enkel een betekenisloze code. Dit pseudoniem vormt samen met de identificerende gegevens een identificatielijst (sleutelbestand). Pseudonimiseren geeft hierdoor de mogelijkheid om terug te gaan naar de persoon. De hoofdonderzoeker is ervoor verantwoordelijk dat de verrichter alleen gepseudonimiseerde data ontvangt, waarbij de identificatielijst op de onderzoekslocatie en apart van de gepseudonimiseerde data wordt bewaard.

Documentatie en opslag

Er dient documentatie te zijn van alle onderzoeksstappen en bewerkingen die zijn doorlopen om van de ruwe data tot de analysedata en resultaten te komen. Denk hierbij aan bewerkingen in het laboratorium, de opschoning van data en de statistische analyse. Het is belangrijk dat alles goed gedocumenteerd wordt, om de reproduceerbaarheid van het onderzoek te vergroten.

Tevens dien je rekening te houden met de beveiligingsmaatregelen om ongeautoriseerde en onnodige toegang tot je data te voorkomen. Dit moet ook in het kader van de bescherming van de privacy van de proefpersonen en de wetenschappelijke integriteit van je onderzoek. Je kunt dit doen door bijvoorbeeld:

- het opzetten van in- en extern toegangsbeleid
- het beschermen van je data met een wachtwoord
- het beschermen van je data tegen computervirussen
- het gebruiken van data-encryptie en back-ups
- het nagaan van de beveiligingsrichtlijnen van je eigen instituut

Voor meer informatie omtrent het veilig omgaan met data kun je HANDS 2.0 voor Data Stewardship van de NFU raadplegen. Dit is geen verplichte leerstof.

Opdracht

Tijdens alle stappen van het onderzoek moeten de data veilig zijn opgeslagen. Ga in je eigen instituut na welke procedures en faciliteiten hiervoor zijn. We nodigen je uit jouw gevonden antwoorden te delen op het discussieforum. Wie weet vind je hier al een hoop antwoorden van medeonderzoekers die jou kunnen helpen.

Afronding

De betrokken onderzoekers zorgen voor het verzamelen van de gegevens van de proefpersonen. Er komt een moment dat deze dataverzameling is afgerond. Op dat moment moeten alle gegevens vastgelegd en beveiligd zijn, zodat ze gereed zijn om geanalyseerd te worden. Dit is de verantwoordelijkheid van de **verrichter**. Na het locken van de data behoudt de hoofdonderzoeker leesrechten tot de ingevoerde data van het

eigen centrum.

Wanneer de data na afronding alsnog gewijzigd moeten worden, dan zou dit betekenen dat de analyses opnieuw gedaan moeten worden, omdat dit de resultaten kan beïnvloeden. Hoe meer onderzoekers bij de data kunnen en dingen kunnen wijzigen, hoe groter de kans dat dit voorkomt en de data opnieuw geanalyseerd moeten worden. Zeker zo belangrijk is dat voorkomen wordt dat de data worden aangepast op basis van wat wordt gezien in de analyses. Daarom is het van groot belang dat de database wordt 'gelockt' vóór deblinding (indien van toepassing) en vóór analyse.

Database-lock

Database-lock is het intrekken van schrijfrechten op een database. Daarmee worden de gegevens beveiligd tegen wijzigingen nadat deze 'schoon' zijn bevonden. Wanneer de schrijfrechten worden ingetrokken, moet eerst wel aan een aantal voorwaarden zijn voldaan. Deze voorwaarden worden behandeld in de onderstaande activiteit.

Publicatie, archivering en datadeling

Het is in het algemene onderzoeksbelang om onderliggende (ruwe) data beschikbaar te stellen. De data kunnen worden gearchiveerd in een duurzaam data-archief of in een zogenoemde 'repository', waar de dataset vindbaar is. Idealiter gebeurt dit beschikbaar stellen vóór publicatie, zodat in het artikel naar de dataset kan worden verwezen. Het is de verantwoordelijkheid van de **verrichter** om in een vroeg stadium van het onderzoek de procedures en afspraken voor het beschikbaar stellen van data in het DMP vast te leggen. Bij dit soort procedures en afspraken kun je denken aan de zeggenschap over de data, de keuze van een licentie, de opstelling van de gebruiksvoorwaarden, de waarborging van de privacy, de rol van een eventuele Data Access Committee en de zorg voor geïnformeerde toestemming van de onderzoeksdeelnemers voor het delen van de verzamelde data.

De NFU adviseert **verantwoordelijke datadeling**. Het delen met anderen kan variëren van 'vindbare data maar niet toegankelijk' tot 'data zijn vindbaar en toegankelijk voor iedereen voor alle doelen'. Houd er daarnaast rekening mee dat aanvullende toestemming van de proefpersoon nodig kan zijn wanneer je data wilt delen. Dit hoeft niet het geval te zijn als de data volledig anoniem zijn. Wanneer een derde partij onderzoeksgegevens ter inzage krijgt, zijn daar vaak aparte overeenkomsten voor nodig, onder andere in verband met het borgen van de privacy van de gegevens van onderzoeksdeelnemers. Dit kan in de vorm van bijvoorbeeld een Data Transfer Agreement (DTA). Hierin kun je, naast zaken als privacy en veiligheidsmaatregelen, ook zaken over de publicatie en auteurschap opnemen.

Voor meer informatie omtrent datamanagement en -deling kun je HANDS 2.0 voor Data Stewardship van de NFU raadplegen. Ook kun je de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (hoofdstuk 9, pagina 30) van de NFU bekijken. Beide zijn geen verplichte leerstof.

Heb jij een idee aan welke voorwaarden moet worden voldaan voor de database kan worden gesloten? Maak de onderstaande voorbeelden compleet door de tekst naar de juiste vakjes te slepen.

Klik op [Controleer] om je antwoorden na te kijken. Klik daarna op de pijl rechtsonder om naar de volgende vraag te gaan.

De database-lock kan plaatsvinden wanneer:

- Alle actieve *proefpersonen* hun laatste *meetmoment* hebben gehad
- Alle meetmomenten met bijbehorende *(e)CRF's* compleet zijn ingevoerd in de database
- Alle data met betrekking tot *serious adverse events (SAE's)* en Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) correct en volledig zijn en de SAE's en SUSARs gemeld zijn via ToetsingOnline
- Eventuele *externe data* zijn opgeschoond en aan de database zijn toegevoegd
- Eventuele *coderingen* zijn gedaan en gecontroleerd
- Alle vragen aan de *onderzoeker/site* zijn opgelost en verwerkt
- Alle *interim-monitorvisites* en bij voorkeur ook de *close-outvisites* zijn afgerond en uitgevoerd
- Het *statistisch analyseplan* is gefinaliseerd

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

5. DSMB

5.1 Wat is een DSMB?

Voor een klinisch onderzoek kan een DSMB - Data and Safety Monitoring Board (ook wel (independent) Data Monitoring Committee) - worden ingesteld. Het al dan niet instellen van een DSMB wordt ingegeven door de veiligheidsaspecten van het betreffende onderzoek. De samenstelling, procedures en werkwijze van de DSMB dient de verrichter voorafgaand aan de start van het onderzoek in een apart document, een zogenoemd 'DSMB charter', gedetailleerd te beschrijven. Het DSMB charter moet worden opgenomen in het standaardonderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt ingediend bij de medisch-ethische toetsingscommissie. Klik op de link voor een voorbeeld hiervan. De NFU heeft in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 een hoofdstuk gewijd aan de DSMB (hoofdstuk 8, [pagina 27](#)). Voor geneesmiddelenonderzoek is er tevens een EMA Guideline on Data Monitoring Committee beschikbaar, die te vinden is via [deze pagina](#). Dit betreft aanvullende informatie.

Een DSMB bestaat doorgaans uit een groep van drie tot vijf leden met specifieke, voor het onderzoek relevante, wetenschappelijke expertise. Deze leden zijn onafhankelijk van het betrokken onderzoek, om belangenverstrengeling te voorkomen.

De DSMB let op de volgende aspecten:

- De veiligheid van de proefpersonen (groepsvergelijkend);
- De mate waarin (al) zicht is op de kritische effectiviteits eindpunten, ook om eventuele veiligheidssignalen hiertegen af te zetten;
- De voortgang van de het onderzoek en de mate waarin de rekrutering van proefpersonen adequaat verloopt (inclusief eventuele achterstand in rekrutering);
- De uitvoering van het onderzoek, met name waar ze impact kan hebben op de kwaliteit en integriteit van de verzamelde gegevens.

Om deze redenen kan een DSMB ongeblindeerde onderzoeksgegevens inzien gedurende het beloop van het onderzoek. Op basis van haar beoordeling doet de DSMB een aanbeveling aan de verrichter om het onderzoek eventueel aan te passen, te continueren of te stoppen.

Beantwoord de onderstaande vraag en klik op [Controleer] om je antwoord(en) na te kijken. Er zijn meerdere antwoorden mogelijk. Vergeet niet op [Feedback] te klikken na het beantwoorden van de vraag.

1. Welke leden denk jij dat er **zeker** in een DSMB moeten zitten?
 - Arts
 - **Statisticus/persoon met verwante expertise (epidemioloog/methodoloog)**
 - Proefpersonenlid
 - RvB-lid
 - Verrichter
 - (Hoofd)onderzoeker

Feedback:

De DSMB bestaat uit klinische wetenschappers en een statisticus, die gezamenlijk op basis van een goede wetenschappelijke beoordeling tot een advies aan de verrichter moeten komen. De DSMB-statisticus beoordeelt de analyses en de resultaten. Dit vraagt specifieke statistische expertise vanwege de complexiteit van het herhaald evalueren van de cumulatieve gegevens gedurende de studie. 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)blinde studie. Deze tweede statisticus is geen lid van de DSMB en ook niet van het onderzoeksteam, maar voert de data-analyses voor de DSMB uit.

5.2 Wanneer stel je een DSMB in?

De verrichter dient te bepalen of er een DSMB is vereist. Bij onderzoeker-geïnitieerd onderzoek moet je als onderzoeker zelf bepalen of een DSMB vereist is voor jouw onderzoek. Om dit vast te stellen, kun je de volgende vraag stellen: is mijn onderzoek risicovol of niet?

Bekijk de onderstaande dia's en beantwoord de vragen.

Voor welke studies zou jij een DSMB instellen? Beantwoord de volgende stellingen. Klik op [Juist] als jij een DSMB in zou stellen. Klik telkens op [controleer] om je antwoord na te kijken.

- Een belastend vragenlijstonderzoek bij psychiatrische patiënten die recentelijk een psychose hebben doorgemaakt
Waar, dit is een groep met kwetsbare proefpersonen.
- Een fase II-geneesmiddelenonderzoek naar een nog niet geregistreerd vaccin dat vanuit het eigen centrum wordt onderzocht
Waar, dit is een hoogrisico-onderzoek.

- Een onderzoek waarin de effectiviteit van een geneesmiddel wordt getest in een onderzoeksgroep bestaande uit oncologische patiënten
Waar, dit is een onderzoek waarvan de tussentijdse resultaten met betrekking tot veiligheid en effectiviteit van groot belang zijn voor de onderzoekspopulatie.
- Een fase I-geneesmiddelenonderzoek waarin de evaluatie van de farmacologische eigenschappen wordt onderzocht
Niet waar, een DSMB is normaliter niet nodig of zinvol bij een fase I-onderzoek.
Daarvoor is vaak al extra intern toezicht.
- Een observationele studie waarin de voedingsinname van een groep studenten wordt onderzocht door middel van vragenlijsten
Niet waar, dit is een onderzoek met verwaarloosbare extra risico's, tenzij de medisch-ethische toetsingscommissie dit vereist.

Wanneer stel je een DSMB in?

Een DSMB is normaliter niet nodig of zinvol bij een fase I-geneesmiddelenonderzoek (fase I-onderzoek omvat de evaluatie van farmacologische en farmacodynamische eigenschappen van een geneesmiddel, daarvoor is vaak al extra toezicht of een interne veiligheidscommissie aanwezig), of bij een onderzoek met (minimale overschrijdingen van) verwaarloosbare extra risico's.

In de volgende situaties is een DSMB wel gewenst:

- Bij al het hoogrisico-onderzoek. Bij matige extra risico's zal de beslissing om een DSMB in te stellen per onderzoek worden genomen;
- Voor vergelijkend onderzoek dat (definitieve) resultaten moet geven over behandelingen die levensreddend kunnen zijn of die ernstige ziekte kunnen voorkomen;
- Voor gevallen waar tussentijdse (interim) analyses van groot belang zijn om de veiligheid van de proefpersonen te kunnen waarborgen.
- Voor onderzoek bij groepen met (extra) kwetsbare proefpersonen of waar informed consent moeilijk of niet te verkrijgen is;
- Wanneer de medisch-ethische toetsingscommissie dit vereist.

Hulpmiddelen bij het bepalen of er een DSMB nodig is zijn de NFU Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 en de Guideline on Data Monitoring Committee (bij geneesmiddelenonderzoek) van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA).

De medisch-ethische toetsingscommissie toetst de samenstelling, wijze van instellen en gevolgde procedures van een voorgestelde DSMB. Zij kan ook bepalen dat een DSMB ingesteld moet worden.

Interim-analyse

Klinische onderzoeken hebben vaak een looptijd van jaren en in die tijd zijn er al veel (uitkomst)gegevens beschikbaar. Het kan van groot belang zijn dat tussentijds resultaten met betrekking tot effectiviteit en veiligheid worden geëvalueerd. Als er eerder overtuigend bewijs is dat de behandeling effectief is, is het namelijk verantwoord te

stoppen en de behandeling ter beschikking te stellen. Een andere optie is dat er zich veiligheidsproblemen aftekenen, waardoor het onethisch is om door te gaan met het onderzoek.

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. De DSMB wordt bij voorkeur ondersteund door een tweede, eveneens onafhankelijke statisticus (geen lid van de DSMB). 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 het onderzoeksteam, maar voert de data-analyses voor de DSMB uit.

5.3 Wat zijn de consequenties van een advies?

Stel dat je een geblindeerd hoogrisico-onderzoek uitvoert waarin het overlijden van de proefpersonen niet kan worden uitgesloten. De DSMB bekijkt tussentijds de resultaten van je onderzoek en ziet dat in de placebogroep meer proefpersonen overlijden dan in de behandelgroep. De DSMB brengt dan een advies uit.

De DSMB brengt advies uit aan de verrichter, maar zonder de tussentijdse resultaten prijs te geven. Dit advies betreft de veiligheid van de (nog te rekruteren) proefpersonen en de wetenschappelijke meerwaarde van het nog verder voortzetten van het onderzoek. In het geval van onderzoeker-geïnitieerd onderzoek wordt het advies vaak aan de hoofdonderzoeker gegeven. Als er een ingrijpend advies is, wordt dit aan de verrichter medegedeeld. Bij onderzoeker-geïnitieerd onderzoek wordt, in overeenstemming met de NFU Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (hoofdstuk 8, pagina 28), niet alleen de hoofdonderzoeker geïnformeerd, maar ook diens afdelingshoofd en de verantwoordelijke raad van bestuur geïnformeerd. De **verrichter** is er verantwoordelijk voor om de toetsingscommissie en, afhankelijk van het type onderzoek, de bevoegde instantie op de hoogte te stellen in een dergelijk geval.

Enkele voorbeelden van ingrijpende adviezen zijn het onderzoek voortijdig stoppen vanwege veiligheidsproblemen of om reden van overtuigende effectiviteit.

Het betreft steeds een advies van de DSMB; het is aan de verrichter het al dan niet over te nemen. Het zal duidelijk zijn dat een besluit om (gedeeltelijk) af te wijken niet eenvoudig is en nooit door alleen de hoofdonderzoeker genomen kan worden. Dit heeft instemming nodig van het afdelingshoofd, en de raad van bestuur dient op zijn minst geïnformeerd te zijn. Ook dient dit aan de oordelende toetsingscommissie en, afhankelijk van het type onderzoek, aan de bevoegde instantie te worden medegedeeld, die nog steeds een eigenstandig afwijkend besluit kunnen nemen.

Aanbevelingen

Een DSMB kan verschillende aanbevelingen doen gedurende de uitvoering van een onderzoek (in volgorde van waarschijnlijkheid):

- Doorgaan met het onderzoek conform het onderzoeksprotocol;
- Doorgaan met het onderzoek met aanpassingen;
- Stoppen van het onderzoek vanwege duidelijke schade;
- Stoppen van het onderzoek vanwege gebleken futiliteit;
- Stoppen van het onderzoek, omdat het afmaken ervan onuitvoerbaar is.

Het is de verantwoordelijkheid van de **verrichter**, en in onderzoeker-geïnitieerd onderzoek dus veelal de **hoofdonderzoeker**, ervoor te zorgen dat de DSMB een tussentijds, beknopt onderzoeksrapport ontvangt. Dit rapport dient een overzicht te bevatten van de rekrutering en tabellen en analyses waarin (bij een gerandomiseerd onderzoek) de groepen worden vergeleken op belangrijke effectiviteits- en veiligheidsuitkomsten. Deze rapportages dienen zorgvuldig te worden voorbereid. Ook is het van belang dat adequate maatregelen worden getroffen om deze rapportages onafhankelijk van de direct betrokken onderzoekers te doen. Daarom worden deze tussentijdse rapportages bij voorkeur verzorgd door een tweede statisticus, die dus geen onderdeel uitmaakt van het onderzoeksteam of de DSMB. De onafhankelijkheid van deze tweede statisticus is des te belangrijker bij (dubbel)blind onderzoek, waarvoor blinding van alle direct betrokkenen gehandhaafd moet blijven.

6. Monitoring en auditing

6.1 Verantwoordelijkheden bij monitoring

In de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek zijn de begrippen monitor en auditor aan bod gekomen. In deze module ga je verder in op de verantwoordelijkheden die bij zowel monitoring als auditing komen kijken. In deze activiteit gaan we verder in op monitoring; auditing komt in een latere activiteit aan bod.

Voor geneesmiddelenonderzoek is het bij wet verplicht om het onderzoek te monitoren. Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter om een monitor aan te stellen.

De NFU stelt monitoring verplicht voor al het onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt. Voor al het WMO-plichtige onderzoek dient de intensiteit van monitoring afgestemd te worden op de mate van risico, waarover je in de module Toetsing meer leest. Het is goed mogelijk dat monitoring vereist is voor het onderzoek waar jij bij betrokken bent. Bekijk de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (hoofdstuk 5, pagina 21) voor meer informatie over monitoring.

De verrichter

De verrichter stelt een monitoringplan op waarin staat beschreven wat de monitor precies gaat doen. In de basis wordt er voor, tijdens en na de uitvoering van een onderzoek gemonitord. In het monitoringplan staat tot in detail welke gegevens de monitor zal controleren tijdens reguliere ('on-site') monitorvisites (de visites op de onderzoekslocatie(s)) en hoe vaak dit zal plaatsvinden gedurende een onderzoek. In het plan staat ook benoemd dat er een initiatie- en een close-outbezoek zullen plaatsvinden. Verder wordt beschreven welke controles de monitor uit dient te voeren en hoe vaak, zonder dat daarvoor het ziekenhuis of de instelling bezocht hoeft te worden ('centralized monitoring'). Monitoring dient zoveel mogelijk te geschieden volgens het 'risk-based monitoring'-principe. Denk hierbij aan risico-identificatie, evaluatie, controle en rapportage. Meer hierover kun je lezen de NFU richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek, en in aanvulling hierop voor geneesmiddelenonderzoek in het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer, sectie 5.18 (pagina 29) en voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen in de ISO 14155:2020 norm.

Hoofdonderzoeker

Een hoofdonderzoeker bij een deelnemend centrum is er verantwoordelijk voor dat hij/zij directe inzage verleent aan de monitor in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten en dat hij/zij beschikbaar is gedurende de monitorvisites. In de proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier wordt aan de proefpersoon toestemming gevraagd dat zogenoemde ‘derden’ inzage in de medische gegevens krijgen. Deze ‘derden’ zoals de monitor en auditor dienen expliciet te worden benoemd. Voordat een monitor inzage mag krijgen in de medische gegevens van een proefpersoon, moet eerst gecontroleerd worden of een correct getekend en gedateerd toestemmingsformulier aanwezig is. De hoofdonderzoeker is degene die de directe inzage faciliteert, maar de proefpersoon is degene die toestemming voor de inzage verleent.

Bevindingen van de monitor

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

Wanneer je zelf verrichter-onderzoeker bent, dien je zelf een onafhankelijke partij aan te stellen die de monitoring verricht.

6.2 Verantwoordelijkheden bij auditing

Een monitor kijkt of de stappen in het onderzoek op de juiste manier worden uitgevoerd. Auditing daarentegen is een vorm van controle waarbij wordt gekeken of de kwaliteitsborging van het onderzoek voldoet aan de eisen en procedures. De wijze waarop monitoring en auditing worden uitgevoerd, lijkt ogenschijnlijk op elkaar. Echter, het perspectief waarmee gekeken wordt, is verschillend. In de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek kun je hier meer over vinden.

Auditor

Bij auditing wordt het proces van kwaliteitsborging gecontroleerd, en wordt getoetst of de verschillende partijen, zoals de hoofdonderzoeker en de deelnemende centra, hun taken en verantwoordelijkheden naar behoren hebben ingevuld. Audits worden uitgevoerd door bekwame, onafhankelijke auditors. Een auditor is nooit direct betrokken bij het onderzoek. Desalniettemin is het de verantwoordelijkheid van de verrichter om een auditor aan te stellen. Dit kan ook iemand zijn van dezelfde instelling. De onafhankelijkheid wordt dan gewaarborgd, doordat de auditor geen onderdeel uitmaakt van het onderzoeksteam van de verrichter.

Bevindingen van de auditor

De uitkomsten van een audit worden teruggekoppeld aan de betrokkenen en de verrichter. Dit kan middels een auditrapport of een lijst met bevindingen. De verrichter

is verantwoordelijk voor een adequate en tijdige opvolging van de bevindingen. Jaarlijks wordt de RvB geïnformeerd over de voortgang van het auditprogramma. Indien nodig wordt de RvB versneld geïnformeerd. Tevens wordt dan vastgesteld of er auditbevindingen zijn die kunnen leiden tot verbeteringen of aanpassing van het bestaande beleid in de desbetreffende instelling.

6.3 De monitor en de auditor: wie doet wat?

Bekijk de onderstaande tekst en vul de lege ruimtes in. Wie is er verantwoordelijk: de monitor of de auditor?

Klik op [Controleer] om je antwoorden na te kijken.

Zowel de auditor als de monitor valt onder de verantwoordelijkheid van de verrichter. De ***auditor*** werkt onafhankelijk van het projectteam van de verrichter. De bezoeken van de auditor zijn onafhankelijk van de bezoeken van een monitor. In de praktijk zal aan elke onderzoekslocatie een ***monitor*** worden toegewezen die ten minste voor, tijdens en na het onderzoek een bezoek uitvoert. Wat betreft een bezoek van een ***auditor*** kan het voorkomen dat deze niet op elke onderzoekslocatie langskomt.

Voor een ***auditor*** is het niet nodig dat er een onderzoek loopt. Afhankelijk van de doelstelling van het bezoek kan er naar zaken worden gekeken die gaan over de uitvoering van onderzoek in het algemeen. Zo kan er bijvoorbeeld gekeken worden of in het kwaliteitssysteem een procedure is opgenomen voor hoe binnen de instelling om moet worden gegaan met inloggegevens voor het elektronisch patiëntendossier (EPD).

Een monitor en een auditor voeren vergelijkbare controles uit. Echter, de controles dienen een ander doel. Zo zal de ***auditor*** naar een getekend toestemmingsformulier kijken om na te gaan of de uitvoering van de toestemmingsprocedure voldoet aan de wet- en regelgeving en in de wijze waarop dit is vastgelegd in een standaard operationele procedure (SOP). De verantwoordelijkheid van de ***monitor*** is veel meer gericht op de kwaliteit van de uitvoering binnen het onderzoek zelf. De ***monitor*** heeft onder andere de verantwoordelijkheid om te verifiëren of toestemming van een proefpersoon was verkregen voordat hij/zij werd blootgesteld aan studiehandelingen. Let op, zowel de auditor als de monitor mag niet eerder toegang krijgen tot het medisch dossier van een proefpersoon voordat ze hebben vastgesteld dat de proefpersoon hier ook daadwerkelijk toestemming voor heeft gegeven middels een correct getekend toestemmingsformulier.

Bijvoorbeeld: de ***monitor*** verifieert of de output van een machine correct is, terwijl de ***auditor*** verifieert of de machine juist is ingesteld om goede output te krijgen.

Na het invullen van deze opdracht heb je een goed overzicht van de taken en verantwoordelijkheden van de monitor en de auditor.

6.4 Belangrijkste aspecten van monitoring en auditing

Als onderzoeker is het belangrijk te weten wat de aspecten zijn waar een monitor en

een auditor op controleren. Aan de hand van de volgende vragen ontdek je welke aanvullende aspecten extra aandacht vereisen.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test] om naar de vragen te gaan. De zelftest bestaat uit zes vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Welke van de onderstaande aspecten controleert de monitor?

- Of de proefpersonen juist geselecteerd zijn
- Of de rechten van de proefpersoon beschermd worden
- Of het geneesmiddel aan de juiste eisen voldoet
- Of de vastlegging betrouwbaar is
- Of de uitvoering in overeenstemming is met de wet

Feedback:

Het doel van monitoring van klinisch onderzoek is om te controleren of:

- De rechten en het welzijn van de proefpersoon worden beschermd.
- De gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten.
- De uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), de relevante wettelijke vereisten en met het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer of ISO 14155:2020 (indien van toepassing).

De wijze waarop, en dat wat wordt gecontroleerd, is afhankelijk van de opzet van het onderzoek. De rechten en het welzijn van de proefpersonen kunnen op meerdere niveaus worden gecontroleerd: correct getekende toestemmingsformulieren, accurate en complete documentatie met betrekking tot medische voorvallen et cetera. Het beschermen van de rechten kan bijvoorbeeld gezien worden in de wijze waarop toestemming is gegeven. Heeft de proefpersoon bijvoorbeeld de juiste versie getekend van het goedgekeurde toestemmingsformulier? Maar dit kan ook gaan over de juiste uitgifte (aanwezigheid van een compleet en correct recept, juiste proefpersoon et cetera) van het geneesmiddel binnen een geneesmiddelenonderzoek. Een gedetailleerde omschrijving van de taken van de monitor is essentieel, evenals een adequate verslaglegging.

Vraag 2: De monitor verifieert of de brongegevens uit bijvoorbeeld de medische proefpersonenstatus overeenkomen met de onderzoeksgegevens die vastgelegd zijn in het Case Report Form ((e)CRF).

Waar of niet waar?

Feedback:

Deze stelling is **waar**. Het controleren of gegevens uit het onderzoek juist worden

gerapporteerd en volledig verifieerbaar zijn, wordt source data verification (SDV) genoemd. Hierbij verifieert de monitor of de brongegevens uit bijvoorbeeld de status overeenkomen met de data in het Case Report Form ((e)CRF). Wanneer er sprake is van een review van de brondocumenten op kwaliteit, noemt men dit een Source Data Review (SDR). (Juist)

Vraag 3: Volgens de wetgeving moet altijd on-sitemonitoring uitgevoerd worden bij WMO-plichtig onderzoek, ongeacht de mate van risico.

Waar of niet waar?

Feedback:

Deze stelling is **niet waar**. Volgens de wet is monitoring alleen verplicht voor geneesmiddelenonderzoek en een deel van de klinische onderzoeken met medische hulpmiddelen die onder de MDR vallen. Naar aanleiding van de NFU Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek wordt wel geadviseerd on-sitemonitoring uit te voeren voor al het WMO-plichtige onderzoek. Dit moet worden afgestemd op de mate van risico. Dit betreft het toegevoegde risico van het onderzoek ten opzichte van de standaardbehandeling. (Onjuist)

Vraag 4:

Een monitor let onder andere op de volgende aspecten tijdens de monitorvisite:

- In- en exclusiecriteria
- Primaire uitkomstmaat
- Correctheid rapportage van alle veiligheidsrapportages (onder andere (serious) adverse events)
- Informed consent van (een deel van) de proefpersonen

Feedback:

In het geval van bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek moet een van het onderzoeksteam onafhankelijke monitor de onderzoeksdata monitoren volgens Good Clinical Practice (het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer). Monitoring is ook van toepassing op klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Dit wordt zowel in de MDR (Annex XV, hoofdstuk 3) als in de ISO 14155:2020 beschreven. In de NFU Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek wordt een overzicht van de te monitoren gegevens per risicoclassificatie gegeven. Zo zullen van (een deel van) de proefpersonen de getekende toestemmingsformulieren worden gecontroleerd, evenals de wijze waarop de toestemming is verkregen. Bij de laatste controle wordt bijvoorbeeld geverifieerd of er voldoende mondelinge informatie is verstrekt door de onderzoeker, in hoeverre alle vragen van de proefpersoon afdoende zijn beantwoord, en of ondertekening op de juiste datum en voorafgaand aan de start van het onderzoek heeft plaatsgevonden. De monitor controleert dit in de status. Daarnaast zal tijdens de on-site monitoring source data verification worden uitgevoerd: controle of gegevens in de Case Report Forms overeenkomen met de brongegevens (vragenlijsten, patiëntenstatus, laboratoriumuitslagen et cetera). De intensiteit van de monitoring is gerelateerd aan het risico van het onderzoek. Gegevens die daarbij in ieder geval gecontroleerd zullen worden, zijn de in- en exclusiecriteria en de primaire uitkomstmaten van het onderzoek. De monitor zal tevens bekijken of alle veiligheidsrapportages adequaat zijn gerapporteerd en binnen de tijdslijnen zoals verplicht volgens de wet- en regelgeving.

Vraag 5: Als een monitor een toestemmingsformulier van nieuwe geïnccludeerde patiënten controleert, dan zal hij/zij kijken of de juiste versie van het formulier is gebruikt, of de benodigde handtekeningen zijn gezet (inclusief naam en datum), of dit is gedaan vóór de eerste onderzoeksgerelateerde handeling en of het proces van dit afgenomen informed consent juist is verlopen en is gedocumenteerd.

Hoe zou een auditor dit controleren? Welke van de volgende aspecten zal hij/zij hierbij uitvoeren?

- a) Toestemmingsformulieren bekijken
- b) Formulieren scannen op trends: wie van het onderzoeksteam is er doorgaans bij betrokken?
- c) Vergelijken van handschriften
- d) Controleren of de medewerkers van het onderzoeksteam getraind zijn
- e) Controleren of de medewerkers van het onderzoeksteam deze taak toebedeeld hebben gekregen van de hoofdonderzoeker
- f) Onderzoeker en onderzoeksteam interviewen over de informed-consent procedures
- g) Controleren of de hoofdonderzoeker algemeen overzicht heeft over het hele proces

Feedback:

Alle genoemde opties zijn goed. Wanneer de auditor langskomt, kan hij/zij de volgende activiteiten uitvoeren:

- Scannen van alle toestemmingsformulieren op trends (wie heeft het consent afgenomen? Zijn er overeenkomsten in handschrift?).
- Onderzoeken van de documenten die de kwalificatie van het onderzoeksteam aantonen (is iedereen voldoende getraind?).
- Afzonderlijk interviewen van de onderzoeker en de onderzoekscoördinator over het toestemmingsproces. Hiermee controleert hij of het proces in overeenstemming is met de documentatie die hij beoordeelt en kan hij nagaan of de hoofdonderzoeker het algemene toezicht houdt op het toestemmingsproces.
- Gedurende dit hele proces controleert de auditor of het proces en de documentatie voldoen aan het eigen interne beleid, de vereisten van de verrichter en de toepasselijke regelgeving.

Ook al dienen monitoring en auditing een ander doel binnen het kwaliteitssysteem van de verrichter, voor de werkzaamheden wordt zoal gebruik gemaakt van dezelfde (bron)documenten, zoals ondertekende toestemmingsformulieren.

Vraag 6: Wanneer kan een onderzoekslocatie geaudit worden?

- a) Als een monitorvisite heeft plaatsgevonden. Audits gebeuren namelijk in dezelfde frequentie als monitorvisites
- b) Conform het door de verrichter opgestelde auditplan
- c) Op verzoek van de monitor als zijn/haar inspanningen niet voldoende zijn om de compliance van de onderzoekslocatie te vergroten
- d) Om een onderzoekslocatie voor te bereiden op een aangekondigde inspectie van de overheid

Feedback:

Antwoord B, C en D zijn goed. Audits worden uitgevoerd, naast monitorvisites, om de kwaliteit en integriteit van een onderzoek naar een hoger niveau te tillen. Audits kunnen in een willekeurige frequentie uitgevoerd worden. Er kan ook van tevoren vastgesteld worden dat de onderzoekslocaties met bijvoorbeeld de meeste geïnccludeerde patiënten of het hoogste aantal onduidelijkheden in het (e)CRF geaudit zullen worden. Dit staat beschreven in een auditplan. Bevindingen tijdens audits kunnen wel leiden tot een focus op een bepaald onderwerp tijdens alle monitorvisites op alle onderzoekslocaties die daarna nog volgen.

Een audit kan ook helpen om een onderzoekslocatie meer 'compliant' te maken wanneer een monitor of projectleider dat, ondanks meerdere pogingen, niet lukt. Een andere reden kan zijn dat men een onderzoekslocatie klaar wil stomen voor een inspectie (van bijvoorbeeld de IGJ of de FDA).

Niet per se alle onderzoekslocaties worden geaudit.

7. Afsluiting

7.1 Test jezelf: verantwoordelijkheden

Je bent bijna aan het einde van de module Organisatie. Verdeeld over deze module ben je verschillende verantwoordelijkheden van de onderzoeker en de verrichter tegengekomen. Om te controleren of je al deze verantwoordelijkheden hebt onthouden, dagen we je uit om een samenvatting te maken door de juiste beweringen te selecteren.

Welke bewering is de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker? Als resultaat heb je een concreet overzicht van een groot aantal van de verantwoordelijkheden van een onderzoeker en een verrichter. Vergeet na het maken van de opdracht niet op [Feedback] te klikken.

Kies de bewering die valt onder de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker.

1. **Toezicht houden op onderzoeksactiviteiten** / Initiatie van het onderzoek
2. **Delegeren van taken binnen het onderzoeksteam** / Organisatie
3. **Het onderzoek uitvoeren** / Financiering
4. **Waarborgen van de integriteit van het onderzoek** / Contracten afsluiten
5. **Gebruik van onderzoeksproducten volgens protocol** / Zorgdragen dat er verzekeringen zijn afgesloten
6. **Medicatie-uitgifte en retourinname** / Inhuren van een derde partij
7. **Opslag van medische hulpmiddelen die in gebruik zijn tijdens het onderzoek** / Organisatie en invulling van datamanagement
8. **Correcties in het (e)CRF** / Faciliteren van datamanagementsysteem
9. **Training van medewerkers** / Een monitor aanstellen
10. **Een trainingslogboek bijhouden** / Het opzetten van een DMP

Feedback:

Alle juiste beweringen zijn de verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker. De

onjuiste beweringen zijn de verantwoordelijkheden van de verrichter. Het onderstaande overzicht geeft een groot aantal van de taken van de verrichter weer:

- Initiatie van het onderzoek
- Organisatie
- Financiering
- Contracten afsluiten
- Zorgdragen dat er verzekeringen zijn afgesloten
- Inhuren van een derde partij
- Organisatie en invulling van datamanagement
- Faciliteren van datamanagementsysteem
- Een monitor aanstellen
- Het opzetten van een DMP

7.2 Waar vind ik het terug?

Je bent aan het einde gekomen van de module Organisatie. In deze module ben je meegenomen langs de rollen en verantwoordelijkheden van de verrichter en de (hoofd)onderzoeker, en die van de overige afdelingen en partijen die kunnen bijdragen aan onderzoek. Je bent nu bekend met de belangrijke aspecten en verantwoordelijkheden omtrent datamanagement, DSMB, monitoring en auditing. Houd er wel rekening mee dat je instelling ook nog eigen procedures kan hebben. Ga daarom altijd na wat de interne procedures zijn.

Wil je alle informatie in de toekomst graag na kunnen lezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle bronnen die je kunt gebruiken bij het organiseren van je onderzoek.

In deze cursus komen veel afkortingen voor. In de module Introductie vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden.

7.3 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Organisatie hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen. Beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.

Module Toetsing

1. Introductie

1.1 WMO- en niet WMO-plichtig onderzoek

Welkom bij de module Toetsing. In deze module gaan we dieper in op de beoordeling en toetsing van onderzoek. Ook besteden we aandacht aan wat er moet gebeuren na afloop van jouw onderzoek. Daarnaast maak je kennis met onderzoek waarvoor de CCMO de toetsende commissie is en met de bijbehorende toetsingsprocedure. Ook leer je meer over de aanvullende procedures die gelden voor multicenter onderzoek.

Klik [hier] om een korte introductie over het onderwerp Toetsing te bekijken.

1.2 Wat weet je al?

In deze activiteit vind je een zelftest waarmee je je huidige kennis over WMO-plichtig en niet WMO-plichtig onderzoek kunt toetsen. Op deze manier willen we jouw voorkennis activeren. De toetstermen van deze module vind je terug in de bijlage van deze activiteit. Hierin kun je teruglezen wat je precies moet kennen en kunnen na het doorlopen van deze module.

Klik op [Start de test nu] om te beginnen. De zelftest bestaat uit vier vragen.

Vraag 1: Welke instanties toetsen de onderzoeken die WMO-plichtig zijn?

- a. Alleen de METC
- b. Alleen de CCMO
- c. **Zowel de METC als de CCMO**
- d. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Feedback:

De METC en de CCMO zijn beide instanties die WMO-plichtig onderzoek kunnen toetsen. Voor geneesmiddelenonderzoek geldt een extra marginale toets. Deze wordt uitgevoerd door de zogenoemde bevoegde instantie. Hiervoor lees je later in deze module meer.

Vraag 2: Wanneer is er sprake van WMO-plichtig onderzoek?

- a. Als er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- b. Als proefpersonen bepaalde handelingen en/of gedragswijzen worden opgelegd.
- c. **Als er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de proefpersoon bepaalde handelingen en/of gedragswijzen worden opgelegd.**

Feedback:

Onderzoek valt onder de WMO als het aan de volgende twee voorwaarden voldoet:

1. Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek én
2. Personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd.

Vraag 3: Valt een onderzoek naar seksualiteit en seksueel overdraagbare aandoeningen waarin alleen een vragenlijst wordt gebruikt, onder de WMO?

- Ja
- Nee

Feedback:

Ja. Onderzoek met vragenlijsten kan onder de WMO vallen, maar dat hoeft niet. Dit is afhankelijk van de belasting van de vragenlijst. Is de vragenlijst erg lang of worden hierin bijvoorbeeld gevoelige vragen gesteld, dan wordt het onderzoek gezien als WMO-plichtig. Het genoemde voorstel van vragenlijstonderzoek naar seksueel overdraagbare aandoeningen wordt door de meeste proefpersonen gezien als gevoelige informatie, wat dit onderzoek WMO-plichtig maakt. Let op: het kan moeilijk zijn om in te schatten of een onderzoek wel of niet WMO-plichtig is. Bij twijfel of een onderzoek WMO-plichtig is of niet, kun je het onderzoek voorleggen aan een medisch-ethische toetsingscommissie.

Vraag 4: Welke typen onderzoek vallen vaak niet onder de WMO?

- a. Vaccinonderzoek met ongeregistreerd middel
- b. Niet-belastend vragenlijstonderzoek**
- c. Onderzoek naar restmaterialen, vallend onder de biobank**
- d. Onderzoek bij wilsonbekwame proefpersonen
- e. Geneesmiddelenonderzoek

Feedback:

Alleen niet-belastend vragenlijstonderzoek en onderzoek met de biobank vallen onder het niet WMO-plichtige onderzoek. Er zijn meerdere redenen aan te geven waarom onderzoekers hun onderzoeksvoorstel willen voorleggen aan de medisch-ethische toetsingscommissie, terwijl het onderzoek niet onder de WMO valt. In de eerste plaats kan dit worden voorgeschreven door de gedragscode Gezondheidsonderzoek. Het betreft dan onderzoek waarin gebruik wordt gemaakt ofwel van persoonsgegevens ofwel van reeds voor een ander doel afgenomen lichaamsmateriaal. Andere redenen om niet WMO-plichtig onderzoek alsnog voor te leggen, zijn:

- Subsidiegevers kunnen deze voorwaarde opleggen.
- Wetenschappelijke tijdschriften, met name uit de Verenigde Staten, stellen veelal als voorwaarde voor publicatie dat het onderzoek is beoordeeld door een (erkende) medisch-ethische commissie (Institutional Review Board).

- Een onderzoeker wil zelf graag weten of het onderzoek WMO-plichtig is.

1.3 Typen medisch-wetenschappelijk onderzoek

Nu je jouw kennis over (niet) WMO-plichtig onderzoek hebt getest, is het tijd om deze kennis aan te vullen.

Bekijk de onderstaande presentatie over de verschillende typen onderzoek. Ook vind je hierbij regelmatig een bron, waarin je meer informatie kunt terugvinden. Dit is geen verplichte leerstof.

Typen medisch-wetenschappelijk onderzoek

In medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn diverse typen te onderscheiden. Je kunt daarbij onderscheid maken op basis van **wat** er onderzocht wordt. In deze presentatie maak je kennis met de verschillende typen medisch-wetenschappelijk onderzoek. Al deze soorten zijn wel of niet WMO-plichtig, maar wat is het verschil? Het is belangrijk dat je de verschillen kunt formuleren en toepassen op je eigen onderzoek. Dit verschaft meer duidelijkheid over aan welke eisen en kaders je onderzoek moet voldoen. Lees op de volgende pagina verder.

Niet WMO-plichtig onderzoek

Niet WMO-plichtig onderzoek hoeft niet beoordeeld te worden door de medisch-ethische toetsingscommissie. Je wilt echter wel kunnen garanderen dat je onderzoek voldoet aan de kwaliteitsstandaarden van je eigen instituut. Het is daarom belangrijk dat je binnen je eigen instituut op zoek gaat naar wat de richtlijnen zijn omtrent kwaliteitsmanagement voor niet WMO-plichtig onderzoek.

Niet WMO-plichtig onderzoek uitvoeren, betekent niet dat er geen toestemming nodig is van de proefpersoon. Hierover kun je meer lezen in de verdiepingsmodule Niet WMO-plichtig onderzoek.

Voorbeelden van niet WMO-plichtig onderzoek:

1. Retrospectief onderzoek/onderzoek met statussen/patiëntendossiers; dit kan onderzoek zijn met anonieme gegevens of met herleidbare gegevens.
2. Onderzoek bestaande uit een vragenlijst, tenzij deze door frequentie (dagelijks) of onderwerp (ethisch gevoelig) ingrijpend), belastend, intiem of risicovol is.
3. Onderzoek bestaande uit observatie van proefpersonen zonder hen aan extra handelingen te onderwerpen.
4. Onderzoek met lichaamsmateriaal dat in het kader van de reguliere behandeling is afgenomen, mits de proefpersoon hier geen bezwaar tegen heeft gemaakt. (Restmateriaal, nader gebruik biobank.)

WMO-plichtig onderzoek

De WMO beschermt de veiligheid van mensen die meedoen aan een wetenschappelijk onderzoek en stelt eisen aan de kwaliteit van het onderzoek en de resultaten. De wet geeft handvatten voor toetsing en controle, zowel voor- als achteraf. Het doen van WMO-plichtig onderzoek zonder positief oordeel van een erkende METC is strafbaar. De

WMO vereist een positief oordeel van het onderzoeksprotocol, de proefpersoneninformatie, de informed-consent procedure en de wijze waarop de werving van proefpersonen verloopt.

Onderzoek valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) als het aan de volgende twee voorwaarden voldoet:

1. Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek.
2. De proefpersonen worden aan handelingen onderworpen en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

WMO-plichtig of niet? Een grijs gebied!

In de volgende dia's komen de verschillende typen medisch-wetenschappelijk onderzoek aan bod. Let op, er is een grijs gebied tussen wat wel en niet WMO-plichtig is. Bij twijfel kun je altijd de website van de CCMO raadplegen of contact opnemen met de lokale METC. In de verdiepingsmodules gaan we verder in op de meest voorkomende typen medisch-wetenschappelijk onderzoek. In activiteit 6.2 lees je hier meer over. Ga nu naar de volgende dia om verder te lezen.

1. Geneesmiddelenonderzoek

De definitie van geneesmiddelenonderzoek is wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen, om eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren, of om de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen (art. 1.1.n WMO).

Geneesmiddelenonderzoek valt in de regel onder de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer is verankerd in de WMO en daardoor is het wettelijk verplicht ICH GCP te volgen voor geneesmiddelenonderzoek. Tevens geldt binnen de Europese lidstaten de Clinical Trials Regulation (CTR) voor geneesmiddelenonderzoek. In de WMO wordt geneesmiddelenonderzoek gedefinieerd als een klinische proef waarop de Clinical Trials Regulation (CTR) van toepassing is.

Er is sprake van een klinische proef indien de klinische studie aan een of meer van de volgende voorwaarden voldoet:

- de indeling van de proefpersoon bij een bepaalde therapeutische strategie wordt van tevoren bepaald en behoort niet tot de normale klinische praktijk van de betrokken lidstaat;
- het besluit om de geneesmiddelen voor onderzoek voor te schrijven, wordt genomen samen met het besluit om de proefpersoon in de klinische studie op te nemen, of
- aanvullende diagnostische of monitoringprocedures worden op de proefpersonen toegepast naast de normale klinische praktijk.

Daarnaast kan er ook nog sprake zijn van een klinische proef met beperkte interventie (zie verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek). Een klinische studie zonder interventie valt buiten de reikwijdte van de CTR.

Ook al is per 31 januari 2022 de Clinical Trial Regulation van toepassing geworden, er geldt een overgangperiode van drie jaar (tot 2025). De verrichter kan er in het eerste

jaar voor kiezen om het geneesmiddelenonderzoek nog volgens de oude wetgeving - zijnde de Clinical Trial Directive (CTD) - in te dienen en te laten beoordelen, of volgens de CTR. Onder de oude wetgeving ondergaat geneesmiddelenonderzoek, naast de beoordeling door de medisch-ethische toetsingscommissie, nog een extra marginale toets. Dit wordt gedaan door de zogenoemde bevoegde instantie.

Geneesmiddelenonderzoek dat is goedgekeurd voordat de CTR van toepassing werd kan nog drie jaar onder de oude wetgeving worden uitgevoerd (31 januari 2025).

Ongeacht welke wetgeving van toepassing is ben je verplicht om je geneesmiddelenonderzoek in overeenstemming met goede klinische praktijken (ICH GCP E6 (R2)) uit te voeren.

Meer over geneesmiddelenonderzoek vind je in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek.

Bron: CCMO

2. Vaccinonderzoek

Onder vaccinonderzoek verstaan we het medisch-wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe en bestaande vaccins. Vaccinonderzoek is een subcategorie van geneesmiddelenonderzoek. De CCMO treedt op als toetsingscommissie wanneer er sprake is van niet-geregistreerde vaccins.

Bron: CCMO

3. Genterapie

Onder genterapie verstaan we een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricage procedés gericht op de in-vivo- of ex-vivo-overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een stukje nucleïnezuur) naar menselijke of dierlijke cellen en de daaropvolgende expressie in vivo. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningssysteem dat een virale of niet-virale oorsprong kan hebben.

Onder genetisch gemodificeerd organisme (GGO) verstaan we ieder organisme waarvan de genetische samenstelling is veranderd op een wijze die van nature niet plaatsvindt door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie. Een organisme is omschreven als iedere biologische eenheid die genetisch materiaal kan repliceren of overdragen.

Ook genterapieonderzoek en onderzoek met GGO's worden getoetst door de CCMO.

Bron: CCMO

4. Celtherapieonderzoek

Onder celtherapieonderzoek verstaan we het toedienen van humane (autologe of allogene) of xenogene levende, kernhoudende cellen aan de mens waarbij tijdens de isolatie, bewerking en/of toediening sprake is van losse individuele levende cellen en waarbij de (bewerking en/of toediening van de) cellen onderwerp van de

onderzoeksvraagstelling zijn. Ook bij dit type onderzoek treedt de CCMO op als toetsingscommissie.

Bron: CCMO

5. Onderzoek met medische hulpmiddelen

Dit onderzoek betreft het klinisch onderzoek naar de toepassing van medische hulpmiddelen. Een medisch hulpmiddel is een instrument, toestel of apparaat, software, implantaat, reagens, materiaal of ander artikel dat of die door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor een of meer van de volgende specifieke medische doeleinden:

- diagnose, preventie, monitoring, voorspelling, prognose, behandeling of verlichting van ziekte,
- diagnose, monitoring, behandeling, verlichting of compensatie van een letsel of een beperking,
- onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch of pathologisch proces of een fysiologische of pathologische toestand,
- informatieverstrekking via in vitro-onderzoek van specimens afkomstig van het menselijk lichaam, waaronder orgaan-, bloed- en weefseldonaties, waarbij de belangrijkste beoogde werking in of op het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door die middelen kan worden ondersteund.

De volgende producten worden eveneens aangemerkt als medische hulpmiddelen:

- hulpmiddelen voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting;
- producten die speciaal bestemd zijn voor het reinigen, ontsmetten of steriliseren van hulpmiddelen, en producten opgenomen in Annex XVI van de MDR.

Je kunt meer over medische hulpmiddelen lezen in de verdiepingsmodule Onderzoek met medische hulpmiddelen.

Bron: CCMO

6. Onderzoek met geslachtscellen, (rest)embryo's en foetussen

Wetenschappelijk onderzoek waarin embryo's tot stand worden gebracht, valt onder de Embryowet en wordt centraal getoetst door de CCMO.

Protocollen voor wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen die overblijven na een ivf- of KI-behandeling, hoeven niet te worden getoetst onder de WMO of de Embryowet.

Ook de beoordeling van het onderzoek bij de foetus valt onder de Embryowet. Niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus wordt getoetst door een erkende METC. De toetsing van invasief observationeel onderzoek bij de foetus of onderzoek waarin de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd (interventieonderzoek), is voorbehouden aan de CCMO.

Bron: CCMO

Vraag 1: Onder welke wet valt onderzoek met geslachtscellen waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht en waarbij de geslachtscellen speciaal ter beschikking moeten worden gesteld?

- A. Embryowet
- B. WMO**
- C. Geen toetsing nodig

Feedback:

Wetenschappelijk onderzoek met embryo's of met geslachtscellen waarbij embryo's tot stand worden gebracht, valt onder de Embryowet en wordt getoetst door de CCMO. Wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht en waarbij de geslachtscellen speciaal voor het onderzoek ter beschikking moeten worden gesteld, valt onder het toetsingsregime van de WMO. Toetsing van dit type onderzoek is krachtens het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ook voorbehouden aan de CCMO.

7. Bevolkingsonderzoek

Bevolkingsonderzoek of screening is medisch onderzoek bij mensen zonder gezondheidsklachten. Het onderzoek is gericht op het vinden van een ziekte, erfelijke aanleg voor ziekte of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten. Het bevolkingsonderzoek valt onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) wanneer er sprake is van vergunningplichtig onderzoek, bijvoorbeeld bij bevolkingsonderzoek naar kanker. Wanneer er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet vergunningplichtig is, geldt de WMO en moet op basis daarvan worden beoordeeld. Enkele bekende voorbeelden van bevolkingsonderzoek zijn die naar borstkanker (bij vrouwen van 50-75 jaar) en naar baarmoederhalskanker (bij vrouwen van 30-60 jaar) en de hielprikscreening.

Let op, de WMO is niet van toepassing op bevolkingsonderzoek dat aan beide criteria van de WMO voldoet, maar waarvoor ook een vergunning nodig is op grond van de WBO.

Bron: CCMO

8. Vragenlijstonderzoek

Vragenlijstonderzoek is onderzoek waarin mensen worden ondervraagd (interview, vragenlijsten), om zo onderzoeksgegevens te verzamelen. Deze onderzoeksvorm is in beginsel niet WMO-plichtig en behoeft geen toetsing, maar er zijn uitzonderingen waarbij er wel sprake is van WMO-plichtig onderzoek en toetsing wel noodzakelijk is.

Toetsing is noodzakelijk wanneer de ondervraging voor de deelnemers tijdrovend is, de vragen psychisch als belastend kunnen worden ervaren, de persoonlijke levenssfeer zou kunnen worden beïnvloed of mensen ondervraagd worden die verkeren in kwetsbare omstandigheden. In een dergelijk geval kan het onderzoek onder de WMO vallen. Het is belangrijk dat je binnen je eigen instituut op zoek gaat naar de richtlijnen voor niet WMO-plichtig onderzoek.

Bron: CCMO

9. Dossieronderzoek

Bij dossieronderzoek zijn de gegevens van proefpersonen al verkregen vanwege medische behandeling of verzorging. Dit type onderzoek valt niet onder de WMO, omdat er geen lijfelijke betrokkenheid is van de proefpersonen. De proefpersoon zelf hoeft voor het onderzoek niets te doen of te laten.

Bron: CCMO

2. WMO-plichtig onderzoek

2.1 Bepalingen en uitzonderingen

Het is noodzakelijk om goed te kunnen beoordelen wanneer onderzoek WMO-plichtig is en wanneer niet. Zo weet je aan welke wet- en regelgeving jouw onderzoek moet voldoen. Je hebt reeds kennis gemaakt met de bepalingen waaraan onderzoek moet voldoen om onder de WMO te vallen. In deze activiteit gaan we dieper in op deze bepalingen. Ook bespreken we de eisen die vanuit de WMO gesteld worden aan onderzoek. Tot slot kun je enkele voorbeelden van WMO-plichtig onderzoek bekijken. We willen benadrukken dat er een grijs gebied bestaat tussen wat wel en niet WMO-plichtig is. Bij twijfel kun je altijd kijken op de website van de CCMO of contact opnemen met de lokale METC.

Klik op de titels om verder te lezen. Beantwoord daarna de stellingen onderaan de activiteit. Vergeet niet op [>] te klikken om naar de volgende stelling te gaan. Klik op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

Bepaling 1: Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek

Wanneer een onderzoek onder de WMO valt, moet er sprake zijn van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO geeft zelf geen definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft wel een omschrijving gegeven van de definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek:

“Onderzoek dat als doel heeft 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.”

Van belang is dat de resultaten en conclusies uit het onderzoek kunnen leiden tot algemeen geldende uitspraken die niet aan tijd en locatie gebonden zijn. Zo valt lokale kwaliteitsanalyse van laboratoriuminstrumenten buiten de omschrijving van wetenschappelijk onderzoek.

Bepaling 2: De proefpersonen worden aan handelingen onderworpen en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd

De tweede bepaling waaraan onderzoek moet voldoen om onder de WMO te vallen, is dat een proefpersoon aan een handeling moet worden onderworpen en/of een bepaalde gedragswijze opgelegd moet krijgen.

Met andere woorden: zodra proefpersonen doen wat afwijkt van hetgeen zij in het dagelijks leven gewend zijn of van wat volgens de professionele standaard gebruikelijk is (indien het een patiënt betreft), valt het onderzoek onder de WMO. Het invullen van een enquête valt in het algemeen niet onder de WMO, het regelmatig invullen ervan wel. Bij

kwetsbare groepen ligt de grens al snel dicht bij de WMO vanwege het beschermingsdoel van de WMO.

Eisen

Als onderzoek aan beide bepalingen voldoet, valt het onder de WMO. Er moet dan inhoudelijke toetsing van het onderzoek plaatsvinden alvorens het onderzoek kan worden gestart. Tijdens deze toetsing dienen onder andere het protocol, de proefpersoneninformatie, het toestemmingsformulier en het wervingsmateriaal positief beoordeeld te worden. Daarnaast wordt het onderzoek op de volgende punten getoetst:

- Het onderzoek zal leiden tot nieuwe inzichten.
- Er zijn geen alternatieven mogelijk.
- Het belang staat in verhouding tot 'bezwaren en risico voor de proefpersonen'.
- De juiste methodologie wordt gebruikt.
- De vergoedingen aan proefpersonen zijn niet van invloed op het geven van toestemming.
- Er is een verzekering afgesloten voor mogelijke schade (proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering).
- Er is een onafhankelijke deskundige voor het verkrijgen van inlichtingen en advies.

Waar/niet waar-vragen, dit onderzoek is WMO-plichtig.

Vraag 1: Een onderzoek naar de relatie tussen het mitochondriële metabolisme van de skeletspier en de gezondheid van de spier bij minder actieve ouderen. De ouderen ondergaan bepaalde metingen in het kader van dit onderzoek.

Waar of niet waar?

Feedback:

Waar. Er worden bij dit onderzoek namelijk extra handelingen verricht in het kader van onderzoek.

Vraag 2: Een onderzoek naar vermoeidheid bij niet-aangeboren hersenletsel bij volwassenen op basis van twee gevalideerde, korte vragenlijsten. De vragenlijsten worden ervaren als niet belastend. (niet waar)

Feedback:

Vragenlijstonderzoek valt onder de WMO wanneer de ondervraging voor de deelnemers tijdrovend is, de vragen psychisch als belastend kunnen worden ervaren, de persoonlijke levenssfeer zou kunnen worden beïnvloed of mensen ondervraagd worden die verkeren in kwetsbare omstandigheden

2.2 Risicomanagement

Als je medisch-wetenschappelijk onderzoek uitvoert dat WMO-plichtig is, dan betekent dit dat er proefpersonen betrokken zijn die aan handelingen worden onderworpen of die bepaalde gedragswijzen krijgen opgelegd. Je kunt je voorstellen dat een dergelijk onderzoek altijd bepaalde risico's met zich meebrengt voor de proefpersoon. Om deze

reden is risicomanagement een belangrijk onderdeel van WMO-plichtig onderzoek.

Een eerste stap binnen risicomanagement is het inschatten van de mogelijke risico's en deze te categoriseren. Dit noemen we **risicoclassificatie**. Op basis van de risicoclassificatie is het mogelijk om een doelmatig systeem van monitoring te realiseren waarbinnen de veiligheid van de proefpersoon en de kwaliteit van de data binnen het mensgebonden onderzoek worden gewaarborgd.

Let op: er zijn verschillende methoden om risicomanagement uit te voeren. De NFU heeft daarover een hoofdstuk opgenomen in de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek (hoofdstuk 4, pagina 18). In deze cursus hanteren wij de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019.

Bekijk de onderstaande presentatie en lees verder over risicomanagement.

Regels die van belang zijn voor een goede risicoclassificatie

Bij het identificeren van risico's gaat het om de toegevoegde risico's die proefpersonen lopen. Voor het schatten van de risico's van onderzoekshandelingen zijn een aantal aspecten van belang. Ten eerste moet de aard van de risico's breed worden opgevat. Ten tweede kunnen er grote verschillen zijn in de kennis die beschikbaar is omtrent de risico's van een handeling, interventie of geneesmiddel.

De belangrijkste en eerste factor bij risicoclassificatie is het toegevoegde risico van onderzoekshandelingen voor de veiligheid van de proefpersoon. Daarna moet worden nagegaan of er andere risico's zijn die resulteren in inschaling van het onderzoek in een hogere risicoklasse.

Voor enkele klinische onderzoeken zal meteen duidelijk zijn in welke risicocategorie zij horen. Er bestaat echter een grijs gebied tussen de categorieën. Soms is er sprake van meerdere onzekere factoren die het inschatten van het risico van een onderzoek compliceren. De risico-inschatting is echter geen doel op zich: het is een middel om tot de juiste inzet van mensen en middelen te komen. Zo draagt ze ook bij aan bijvoorbeeld adequate monitoring.

Hieronder zie je een aantal redenen voor de risicoclassificering en waarom het belangrijk is om het risico goed in te schatten:

- Risicoclassificatie biedt raden van bestuur en directies beter zicht op het onderzoeksportfolio binnen de instelling.
- Risicoclassificering is in te zetten ter ondersteuning van de monitoring. Vanuit de NFU is het beleid dat binnen de umc's monitoring voor alle WMO-plichtige onderzoeken geldt en niet alleen voor geneesmiddelenonderzoek of onderzoek met medische hulpmiddelen. De samenwerkende topklinische opleidingsziekenhuizen (STZ) nemen dit beleid over.
- De intensiteit van monitoring hangt af van de mate van risico en moet onderdeel uitmaken van het monitoringplan.
- De classificatie is objectief, waarbij de hoofdonderzoeker/verrichter medeverantwoordelijk is voor de inschatting van risico's.
- Bij onderzoek draagt risicoclassificering bij aan de vaststelling of het noodzakelijk is een Data and Safety Monitoring Board (DSMB) in te stellen.

Bepalen van risico

Voordat je het risico kunt categoriseren, moet je inschatten *wat* een mogelijk risico is. Stellingen waarover je kunt denken, zijn:

1. Wat is het toegevoegde risico van de onderzoekshandelingen of van het geneesmiddel voor de deelnemer?
2. Wat zijn andere risico's, zoals:
 - Specifieke kenmerken van de onderzoekspopulatie
 - Maatschappelijke risico's
 - Risico's die samenhangen met de onderzoeksopzet en -uitvoering

De NFU heeft, ter ondersteuning van het denken over risico, de 'Hulplijst risicoclassificatie' samengesteld (zie 'Bronnen'). Daarin zijn relevante factoren voor het indelen van onderzoek in risicocategorieën op een rij gezet.

Let op: het betreft de inschatting van het toegevoegde risico van het onderzoek ten opzichte van de standaardbehandeling. De onderbouwing van de risicoclassificatie dient in het protocol te worden opgenomen. Kijk voor de uitgebreide lijst op de bijlage onderaan deze opdracht.

De categorieën

Er zijn drie risicocategorieën waarin onderzoeken kunnen worden ingedeeld:

1. Verwaarloosbaar risico
2. Matig risico
3. Hoog risico

Ter verheldering van de risico-indeling zijn van belang: a) de geschatte kans op schade bij de proefpersoon, en b) de geschatte mate van ernst van die schade. Zie als voorbeeld de onderstaande tabel.

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

De informatie op de vorige dia's is overgenomen uit de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019. Er zijn andere classificaties mogelijk en deze zijn toegestaan. De WMO en het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer vragen niet specifiek om een dergelijke risicoclassificatie. Ze is geen onderdeel van het standaarddossier dat de CCMO heeft opgesteld. Hierdoor is de toepasselijke classificatie afhankelijk van de eis van de oordelende METC.

De mate van risico (verwaarloosbaar, matig of hoog) bepaalt de intensiteit van de monitoring en of er een DSMB ingesteld moet worden. In activiteit 5.1 van de module Organisatie lees je meer over de DSMB.

Hulplijst risicoclassificatie

Frequentie/schade

- Hoe groot is de kans op schade?

Risico van de onderzoekshandeling of het geneesmiddel

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie, het geneesmiddel, het

- voedingsmiddel of het medische hulpmiddel bij mensen?
- Bekende risico's?
 - Kans op het optreden van onbekende risico's, bijvoorbeeld tijdens vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek?
 - Ernst van de mogelijke nadelige effecten?
 - Voorspelbaarheid van nadelig effect?
 - Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen?
 - Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten?
 - Lichamelijke belasting (pijn, ongemak).
 - Psychische belasting (angst, stress).

Kenmerken onderzoekspopulatie

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

Maatschappelijke risico's

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

Risico's samenhangend met onderzoeksopzet en -uitvoering

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

2.3 Onderzoeksdossier

Onderzoeksdossier voor indiening

Vooralsnog geldt dat bij de eerste indiening bij een erkende METC of de CCMO het onderzoeksdossier moet bestaan uit een aantal basisdocumenten. Sommige documenten hoeven alleen te worden aangeleverd wanneer ze van toepassing zijn op je onderzoek. Dit wordt aangegeven in de toelichting van het onderzoeksdossier op de website van de CCMO [Standaardonderzoeksdossier | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#).

Ook kun je in dit document op pagina 2 ('Achtergrond') enkele praktische punten vinden waarmee je rekening dient te houden bij de indiening van je onderzoeksdossier. Hierbij kun je denken aan de volgorde, welke documenten precies ingediend moeten worden afhankelijk van het type onderzoek en het versiebeheer van documenten.

Bij toetsing door een erkende METC is het mogelijk dat aanvullende documenten worden opgevraagd die niet in het standaard onderzoeksdossier voorkomen. Je kunt hiernaar informeren bij de betreffende erkende METC.

Inhoud onderzoeksdossier voor indiening bij de toetsingscommissie

Onderaan de pagina zie je een afbeelding met alle documenten die aan bod kunnen komen in een onderzoeksdossier voor indiening bij de toetsingscommissie. Klik op de verschillende onderdelen voor een beknopte uitleg.

Waarom zijn deze documenten eigenlijk van belang en moeten ze worden meegestuurd? Grofweg lopen de redenen hiervoor als volgt uiteen:

1. Kwaliteit en juistheid van de informatie en voorlichting aan proefpersonen (bijvoorbeeld het voorbeeldetiket, de informatiebrief aan proefpersonen en het toestemmingsformulier).
2. Administratief/voortgang: diverse instanties volgen het onderzoek (op de voet) en de veiligheidsaspecten. Dat vraagt specifieke informatie (bijvoorbeeld het ABR-formulier en de voortgangsrapportage).
3. Belangrijke aspecten van de inhoud, de kwaliteit van deelnemende onderzoekers en centra en de verantwoordelijkheden worden getoetst (bijvoorbeeld het protocol, de verzekeringen en de contracten).

Opdracht

Ga voor jezelf na met welke documenten jij te maken krijgt in je eigen onderzoek. Het antwoord op deze vraag is voor elke onderzoeker anders, daarom kunnen wij jou geen feedback geven. We nodigen je dan ook uit jouw antwoord te delen op het discussieforum. Wie weet vind je hier al een hoop suggesties van mede-onderzoekers die jou kunnen helpen. De actuele lijst en meer informatie kun je ook altijd terugvinden op de website van de CCMO.

Brieven

Er zijn meerdere brieven die je in het onderzoeksdossier moet opnemen. Denk hierbij aan een aanbiedingsbrief, eventuele machtigingen of een amendement. Bekijk voor meer informatie omtrent de brieven en conceptbrieven de website van de CCMO.

Formulieren

In het dossier moet een aantal documenten worden opgenomen. Het is afhankelijk van het type onderzoek welke documenten specifiek noodzakelijk zijn. Hieronder vind je een aantal voorbeelden. Op de website van de CCMO vind je meer voorbeelden.

- ABR-formulier: Het ABR-formulier is het algemeen beoordelings- en registratieformulier.
- CCMO-formulier melding beëindiging studie: Als een onderzoek voortijdig is beëindigd, moet de reden daarvoor worden opgegeven. Hiervoor kun je het CCMO-formulier melding beëindiging studie gebruiken.
- Voor geneesmiddelenonderzoek: CTIS indieningsformulieren welke digitaal ingevuld dienen te worden in het Clinical Trials Information System (CTIS) Met de inwerkingtreding van de CTR wordt Clinical Trials Information System (CTIS) het centrale toegangspunt voor de indiening van aanvragen voor geneesmiddelenonderzoek in de EU. Er dienen dan ook aanvullende formulieren te worden ingediend. Deze vind je terug in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek. Deze formulieren vervangen het ABR formulier en het EudraCT-aanvraagformulier (het Clinical Trial Application Form) welke je kon invullen op de website van de European Clinical Trials Database (een Europese database van alle klinische onderzoeken).
- Voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen: Eudamed-application form: Eudamed application form, dit document moet worden opgenomen voor

<p>onderzoek met medische hulpmiddelen (vallend onder artikel 62 of 74), zodra Eudamed (European database on medical devices) live gaat. Tot dan kun je het ABR formulier van ToetsingOnline gebruiken.</p>
<p>Protocol</p> <p>Het protocol (C1-formulier) wordt uitgebreid besproken in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek. Je vindt het model onderzoeksprotocol op de website van de CCMO.</p>
<p>Productinformatie</p> <p>Voor geneesmiddelenonderzoek en onderzoek met medische hulpmiddelen zijn documenten met productinformatie een vereiste. Dit sluit echter niet uit dat je voor onderzoek met bijvoorbeeld nieuwe voedingsmiddelen ook informatie over het product moet aanleveren.</p>
<p>Informatie voor proefpersonen</p> <p>Er zijn meerdere documenten die informatie bevatten omtrent proefpersonen, informatiebrieven en wervingsprocedures. Ook nieuwsbrieven en brieven met resultaten na goedkeuring vallen hieronder, evenals tekst die via een website aan de proefpersonen wordt aangeboden.</p>
<p>Materiaal proefpersonen</p> <p>Hierbij gaat het over het door de proefpersonen te gebruiken materiaal zoals vragenlijsten, proefpersonen dagboekje, patiëntenkaart et cetera (indien van toepassing).</p>
<p>Informatie over betrokken verzekeringen</p> <p>Personen die deelnemen aan onderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), moeten verzekerd zijn voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade. In het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn nadere regels opgenomen waaraan deze verzekering moet voldoen. Tevens moet er een waarborg zijn dat de verrichter of de hoofdonderzoeker verplichtingen die voortvloeien uit aansprakelijkheid nakomt. Dit blijkt uit een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter. Meer hierover lees je in activiteit 3.4 van deze module.</p>
<p>Curriculum vitae (cv)</p> <p>De cv's van de hoofdonderzoeker van het onderzoek (ook wel aangeduid als 'coördinerend onderzoeker') en van de hoofdonderzoekers van deelnemende centra dienen, in het geval van multicenter onderzoek, ter beoordeling te worden ingediend. Ook het cv van de onafhankelijke deskundige moet worden aangeleverd.</p>
<p>Deelnemende centra</p> <p>Wanneer er sprake is van multicenter onderzoek, dienen er extra documenten te worden opgenomen in het onderzoeksdossier. Denk hierbij aan een lijst met deelnemende centra, onderzoeksverklaringen of VGO's, het cv van de hoofdonderzoeker per deelnemend centrum en eventuele overige informatie.</p>

Aanvullende informatie over financiële vergoedingen (indien niet vermeld in ABR-formulier)

Wanneer er financiële afspraken worden gemaakt die niet ter beoordeling kunnen worden opgenomen in het ABR-formulier, dienen deze afspraken in een aanvullend document te worden weergegeven.

Overige relevante documenten

Er is een aantal documenten zonder een vaste plek in het dossier. Deze documenten vallen onder de overige relevante documenten. Een voorbeeld hiervan is het charter van de Data and Safety Monitoring Board (DSMB), dat mogelijk is ingesteld. Een DSMB dient een reglement op te stellen waarin alle relevante aspecten van zijn taken en verantwoordelijkheden worden beschreven, met het accent op het voorkomen van belangenverstrengeling.

Andere voorbeelden zijn een brief aan de huisarts en het advies van een stralingscommissie.

Veiligheidsinformatie

In het protocol wordt beschreven hoe wordt omgegaan met de proefpersonenveiligheid en de daarmee gemoeide termen als ‘adverse events’, ‘serious adverse events’ en ‘suspected unexpected serious adverse reactions’. In bijzondere gevallen maak je afwijkende afspraken over hoe en wat er in de database terecht komt. Eventueel is hier ook ruimte voor overige veiligheidsinformatie, zoals toxiciteitsonderzoeken bij dieren.

Voortgangsrapportage en onderzoeksresultaten

Formeel dient de verrichter jaarlijks de toetsende METC te informeren over de voortgang van het onderzoek. Bij een onderzoeker-geïnitieerd onderzoek wordt deze taak doorgaans uitgevoerd door de hoofdonderzoeker. Wanneer het onderzoek is afgerond, moet er een samenvatting van de bevindingen aan de METC worden verstrekt. Tot slot dient de verrichter ook een eindrapport in te dienen. Voorbeelden hiervan zijn terug te vinden op de website van de CCMO. Houd in je achterhoofd dat de raad van bestuur van je instelling eigen regels kan hanteren omtrent rapportage. Ga daarom altijd na wat de interne procedures zijn.

3. Van opzet naar toetsing

3.1 Introductie

Het ontwerp en de opzet van een onderzoek maken deel uit van de voorbereiding van een onderzoek. Dit is een belangrijke fase, aangezien alle vervolgstappen daaruit voortvloeien. Voordat de uitvoering daadwerkelijk kan starten, moet nog een aantal zaken worden geregeld en voorbereid. Denk hierbij aan de juiste verzekeringen, contracten en financiering, en het verkrijgen van ethische goedkeuring. In dit onderdeel gaan we nader in op dergelijke aspecten van het opzetten van een onderzoek.

3.2 Ethische toetsing

Een onderzoek dat aan de WMO moet voldoen, moet door een medisch-ethische toetsingscommissie worden getoetst. Zonder positief oordeel van deze onafhankelijke, door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) erkende, commissie van deskundigen is het uitvoeren van dergelijk onderzoek verboden.

Er zijn twee belangrijke organen in Nederland betrokken als toetsende instanties van onderzoek: de CCMO en de erkende METC.

Klik op de verschillende titels om er meer over te lezen. Bekijk daarna de presentatie waarin de procedure van ethische toetsing verder wordt toegelicht.

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, middels toetsing en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. De CCMO bestaat uit een of meer artsen, een kinderarts, en deskundigen op het gebied van embryologie, farmacologie, farmacie, verpleegkunde, gedragswetenschappen, rechtswetenschap, methodologie, ethiek en medische hulpmiddelen. Er is ook een lid aanwezig die het onderzoek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersonen. Tevens kan er een waarnemer namens de minister de vergaderingen van de commissie bijwonen.

Taken en bevoegdheden van de CCMO

- Erkennen van METC's en erkenning intrekken wanneer noodzakelijk;
- Toezicht houden op de werkzaamheden van de METC's, bijvoorbeeld door het vaststellen van richtlijnen;
- Bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek en onderzoek met medische hulpmiddelen.
- Landelijk bureau voor Geneesmiddelenonderzoek binnen de CTR
- Validatie (een check of het onderzoeksdossier compleet is) van onderzoek met medische hulpmiddelen die in het kader van een conformiteitsbeoordeling worden uitgevoerd (MDR artikel 62 of 74.2).
- Orgaan voor administratief beroep voor onderzoekers die het niet eens zijn met het besluit van een erkende METC en hiertegen beroep instellen
- Registratie van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De kerngegevens van in Nederland door een erkende METC of de CCMO beoordeeld medisch-wetenschappelijk onderzoek worden in het openbare CCMO-register geplaatst.
- Voorlichting

De toetsende taak van de CCMO beperkt zich tot een aantal specifieke onderzoeksgebieden, zoals vastgesteld in de WMO, de Embryowet en het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Enkele voorbeelden zijn niet-therapeutisch interventieonderzoek met proefpersonen jonger dan 16 jaar of met wilsonbekwame proefpersonen, onderzoek naar een niet-geregistreerd vaccin, celtherapie, gentherapie of 'antisense'-oligonucleotiden, onderzoek vallend onder de Embryowet. Daarnaast ook geneesmiddelenonderzoek, onderzoek naar medische hulpmiddelen en/of medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek bij zwangere

vrouwen en/of vrouwen die borstvoeding geven. Op de website van de CCMO vind je een volledige lijst van onderzoeken die vallen onder de toetsende taak van de CCMO.

Bevoegde instantie

De CCMO is tevens de bevoegde instantie (BI) klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Dit gold ook voor geneesmiddelenonderzoek, maar met de komst van de CTR zal de bevoegde instantie niet langer een rol hebben bij de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek.

Tijdens de overgangperiode geldt voor de onderzoeken die nog onder de oude wetgeving worden of zijn beoordeeld dat naast de reguliere toetsing het geneesmiddelenonderzoek wordt onderworpen aan een tweede toetsing door de zogenoemde bevoegde instantie. Deze toetsing kan gelijktijdig plaatsvinden met de initiële toetsing door de toetsingscommissie. De bevoegde instantie kijkt of er 'gemotiveerde bezwaren' tegen de studie zijn. Je dient bij de bevoegde instantie hetzelfde onderzoeksdoosier in als bij de toetsingscommissie.

Er zijn in Nederland twee organen die als bevoegde instantie optreden voor geneesmiddelenonderzoek:

1. De CCMO
2. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)

Bij geneesmiddelenonderzoek dat door een erkende METC wordt beoordeeld, treedt de CCMO op als bevoegde instantie. Als de CCMO het geneesmiddelenonderzoek wordt, dan treedt het ministerie van VWS op als bevoegde instantie.

Meer informatie over wanneer de CCMO optreedt als bevoegde instantie en de desbetreffende toetsing vind je in de verdiepingsmodule Overig WMO-plichtig onderzoek.

Medisch-ethische toetsingscommissie (METC)

Nederland kent, naast de CCMO, 17 erkende METC's die voorstellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen beoordelen. De meeste METC's zijn verbonden aan een instelling, zoals een academisch medisch centrum of een ziekenhuis. Een erkende METC bepaalt zelf de regio waarvoor zij onderzoek toetst: haar werkkring. In de praktijk toetsen de meeste commissies voor heel Nederland.

Voor het beoordelen van onderzoeksvorstellen in de zin van de WMO moeten erkende METC's beschikken over alle vijf WMO-deskundigen:

- Een of meer artsen
- Deskundige op het gebied van rechtsgeleerdheid
- Deskundige op het gebied van methodologie
- Deskundige op het gebied van ethiek
- Proefpersonenlid. Dit lid is iemand die het wetenschappelijk onderzoek specifiek vanuit het oogpunt van de proefpersoon beoordeelt.

METC's die ook geneesmiddelenonderzoek beoordelen, moeten daarnaast beschikken over een (plaatsvervangend) ziekenhuisapotheker en een (plaatsvervangend) klinisch farmacoloog. Deze twee disciplines kunnen in één persoon verenigd zijn. Wanneer er sprake is van onderzoek met kinderen onder de 16 jaar, is het verplicht dat een kinderarts zitting heeft in de METC. Wanneer het om een studie met medische

hulpmiddelen gaat, dient er ook een deskundige op het gebied van medische hulpmiddelen zitting te nemen in de METC.

De taken van een erkende METC:

- Beoordeelt de wetenschappelijke en medisch-ethische aanvaardbaarheid van onderzoeksprotocollen overeenkomstig de WMO. Een overzicht van de eisen voor een positief oordeel van de toetsingscommissie kun je vinden in de WMO. Klik daarvoor op deze link; dit is geen verplicht materiaal.
- Ziet erop toe dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen in een onderzoek worden verzekerd en dat deze bescherming openbaar wordt gewaarborgd.
- Is bevoegd een nader oordeel af te geven over wetenschappelijk onderzoek na een eerder positief oordeel.
- Beoordeelt de voortgang van de uitvoering van het onderzoek.
- Toetst het onderzoeksprotocol aan de ethische waarden.
- Toetst de benodigde formulieren aangegeven in het onderzoeksdossier.

Ethische goedkeuring

In Nederland is er altijd maar van één METC goedkeuring nodig voor een onderzoek. Daarnaast is toestemming nodig van de instellingen waar het onderzoek uitgevoerd gaat worden, die wordt verleend op basis van een beoordeling op de geschiktheid en de haalbaarheid binnen de instelling (bijvoorbeeld of het beoogde aantal proefpersonen haalbaar is).

De procedure van ethische toetsing is op te delen in verschillende stappen. In de onderstaande dia's zijn deze stappen verdeeld in drie fasen: voorbereiding, uitvoering en afronding.

Beoordelingstermijnen

De beoordelingstermijn start op de dag nadat de erkende METC of de CCMO de complete aanvraag heeft ontvangen. Voor 'normaal' medisch-wetenschappelijk onderzoek geldt een termijn van acht weken (56 dagen), tenzij de METC of de CCMO binnen die termijn heeft laten weten meer tijd nodig te hebben. De METC mag de beoordeling dan verlengen met nog eens maximaal 8 weken.

Bij vragen/opmerkingen van de METC of de CCMO wordt de termijn tussentijds voor een bepaalde periode stopgezet (klokstop) tot men de reactie van de indiener binnen heeft.

Beoordelingstermijnen binnen de CTR

Voor geneesmiddelenonderzoek geldt dat er onder de CTR andere termijnen worden gehanteerd voor de beoordeling van een nieuwe onderzoeksaanvraag. Een beoordeling van een onderzoeksaanvraag onder de CTR bestaat uit meerdere fases met elk hun eigen termijnen:

- Validatiefase: eerst wordt nagegaan of het dossier onder de reikwijdte van de CTR valt en of het aanvraagdossier volledig is.

- Beoordelingsfase: na validatie wordt de aanvraag binnen 45 dagen beoordeeld. De termijn kan eenmaal met 31 dagen worden verlengd in het geval er om aanvulling wordt gevraagd.
- Besluit: na afronding van de beoordeling geldt er nog een termijn van 5 dagen waarbinnen er een besluit moet worden genomen door de betrokken lidstaat.

Een beoordeling van een onderzoeksaanvraag onder de CTR kan maximaal 106 dagen in beslag nemen.

In de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek gaan we dieper in op de CTR en laten we zien dat het beoordelen van een onderzoeksaanvraag uit twee delen bestaat.

Van opzet naar toetsing

Bekijk de onderstaande presentatie over de procedure van ethische toetsing.

Vorbereiding

De onderzoeker dient bij de METC een compleet onderzoeksdossier aan te leveren. Je hebt hier al meer over gelezen. Voor alle onderdelen zijn conceptversies aanwezig. Deze kun je vinden op de website van de CCMO.

Indien een METC aanvullende documenten vereist, kun je daarvoor terecht op de website van de betreffende METC.

Uitvoering

De CCMO of de METC beoordeelt volgens geprotocolleerde werkwijze het standaard onderzoeksdossier. In deze richtlijnen zijn zaken als deskundigheidseisen, werkwijze, organisatie, verslaglegging en besluitvorming vastgelegd.

Afronding

De CCMO of de METC neemt een besluit. Tegen een besluit van een METC kan de aanvrager bezwaar aantekenen, waarna het onderzoek opnieuw dient te worden ingediend bij de CCMO of de landelijke METC. Jaarlijks worden in Nederland zo'n 1800 besluiten afgegeven. Doordat METC's onderzoekers doorgaans de mogelijkheid geven het protocol na reactie aan te passen, komt het aantekenen van bezwaar weinig voor.

Ook na het ontvangen van een positief besluit van de toetsingscommissie kun je gedurende je onderzoek op verschillende momenten te maken krijgen met de toetsingscommissie. Denk hierbij aan bijvoorbeeld voortgangsrapportages, de eindrapportage en eventuele amendementen. Lees op de volgende dia verder over amendementen.

Amendementen

Een substantiële wijziging in je onderzoek dien je middels een amendement kenbaar te maken bij de medisch-ethische toetsingscommissie. Dit wordt een amendement genoemd. Wijzigingen zijn bijvoorbeeld het toevoegen of wijzigen van een meting, het aanpassen van de rekruteringsprocedure of het wijzigen van een hoofdonderzoeker.

Bij geneesmiddelenonderzoek en onderzoek met medische hulpmiddelen wordt een onderscheid gemaakt tussen substantiële amendementen en niet-substantiële amendement. Bij geneesmiddelenonderzoek is het in principe de verantwoordelijkheid van de verrichter om te vast te stellen of er sprake is van een substantieel amendement. Voor amendementen bij onderzoek met medische hulpmiddelen is het aan de toetsende commissie om te bepalen of er een nader besluit nodig is. Hierbij gaat het om grote wijzigingen of wijzigingen die gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid van een proefpersoon. Een niet-substantieel amendement (bijvoorbeeld het wijzigen van een telefoonnummer) wordt in de regel ter informatie gestuurd aan de medisch-ethische toetsingscommissie. Om te beoordelen of een wijziging wel of niet substantieel is, kun je jezelf afvragen of de wijziging invloed heeft op de bescherming van de proefpersonen en/of de kwaliteit van de data. Enkele voorbeelden van substantiële amendementen zijn:

- Wanneer een centrum wordt toegevoegd aan een onderzoek;
- Verandering van het primaire eindpunt en/of de primaire analyse;
- Wijziging van de onafhankelijke deskundige.

3.3 De toetsingscommissie - een tijdslijn

Er zijn verschillende momenten waarop je contact hebt met de toetsingscommissie. Uiteraard is de indiening van het complete onderzoeksdossier voor de toetsing daarbij vaak de eerste stap. Maar welke stappen moet je nog meer zetten gedurende het onderzoek? In deze module zijn al verschillende stappen aan bod gekomen. Test je eigen kennis en kijk of jij de verschillende stappen in de juiste volgorde kunt zetten. Zo krijg je zicht op welke documentatie wanneer naar de toetsingscommissie moet.

Houd bij het maken van deze opdracht een WMO-plichtig onderzoek met een looptijd van twee jaar in je achterhoofd. Na een maand wordt er een nieuw deelnemend centrum toegevoegd aan het onderzoek. Tevens doet er zich na een half jaar een SAE voor. Na anderhalf jaar rond je het onderzoek af.

Klik op [Controleer] om je antwoorden na te kijken. Vergeet na het maken van de opdracht niet op [Feedback] te klikken.

Stap 1 *Startdatum*

Stap 2 *Amendement door toevoeging nieuw deelnemend centrum*

Stap 3 *De melding van (S)AE's en andere ongewenste voorvallen*

Stap 4 *Voortgangsrapportage*

Stap 5 *Opschorting of beëindiging onderzoek*

Stap 6 *Eindrapportage*

Ook gedurende het onderzoek, bij de afronding en erna dient de verrichter/indiener gegevens aan te leveren bij de toetsingscommissie.

1. **Startdatum:** de toetsingscommissie wordt op de hoogte gesteld van de definitieve startdatum van het onderzoek. Dit is de datum van de inclusie van de eerste proefpersoon. Houd er rekening mee dat de start van een onderzoek moet plaatsvinden binnen een jaar na afgifte van het positieve oordeel. Na dat jaar vervalt namelijk het oordeel.

2. Amendement: wijzigingen moeten kenbaar worden gemaakt aan de toetsingscommissie. Het is aan de toetsingscommissie om te bepalen of er een nader besluit nodig is. Kleine wijzigingen worden over het algemeen ter kennisgeving aangenomen. Bij geneesmiddelenonderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen kleine wijzigingen, zoals tekstuele correcties, en grote wijzigingen of substantiële amendementen. Voor substantiële amendementen is een nader oordeel van de toetsingscommissie nodig.
3. **Melding van (S)AE's:** de melding van SAE's wordt uitgebreid besproken in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek, activiteit 3.4. Daar vind je ook meer informatie over de melding van SAE's bij de medisch-ethische toetsingscommissie.
4. **Voortgangsrapportage:** de verrichter moet de toetsingscommissie ten minste eenmaal per jaar informeren over de voortgang van het onderzoek. Deze voortgangsrapportage bevat ten minste het aantal geïnccludeerde proefpersonen, een inschatting van in hoeverre aan de onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan, en de ongewenste voorvallen en andere meldingen.
5. **Beëindiging onderzoek:** beëindiging van onderzoek kan op verschillende manieren. Opschorting van het onderzoek geldt wanneer er tijdens het onderzoek gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. Verder kan een onderzoek voortijdig beëindigd worden of conform protocol. Dit hoeft niet altijd stap 5 te zijn in je onderzoek. Wanneer je deze informatie precies moet melden, vind je terug op de website van de CCMO.
6. **Eindrapportage:** binnen een jaar na afloop van het onderzoek moet bij de toetsingscommissie het eindrapport worden ingediend. Informeer bij de toetsingscommissie wat het precieze beleid is.

3.4 Juridische bepalingen: waarom?

Beantwoord de onderstaande stellingen. Klik telkens op [Controleer] om je antwoord na te kijken. Lees daarna waarom het belangrijk is om je bewust te zijn van juridische risico's.

Is de volgende stelling waar of niet waar?

Je gaat een nieuw onderzoek uitvoeren, maar voor de uitvoering heb je een medicijn nodig dat in Nederland niet vrij verkrijgbaar is. Je koopt dit medicijn via internet. Dit is toegestaan.

Feedback:

Voor de invoer van studiemedicatie is in de wet- en regelgeving vastgelegd welke stappen je moet doorlopen om studiemedicatie te importeren. Dit mag je niet zomaar doen.

Is de volgende stelling waar of niet waar?

Je onderzoek ligt bij de METC. Ondertussen mag je alvast je eerste proefpersonen werven.

Feedback: Het werven van proefpersonen is een studiehandeling. Je mag geen studiehandelingen uitvoeren voorafgaand aan een positief oordeel van een METC.

Het is belangrijk dat je je bewust bent van de juridische risico's bij het opzetten en uitvoeren van onderzoek. Bij het doen van onderzoek met mensen moeten veel contracten en overeenkomsten worden opgesteld en verzekeringen worden afgesloten. Zo moet je een verzekering hebben, want als je iets gebruikt of doet wat niet legaal is, ben je strafbaar. Zo zijn er strafbepalingen in de WMO opgenomen (artikel 33), zoals hechtenis van maximaal 6 maanden of een geldboete, wanneer je het onderzoek uitvoert zonder een positief oordeel van een toetsingscommissie.

Het afsluiten van contracten en verzekeringen dienen ter bescherming van de proefpersoon, de (hoofd)onderzoeker, de betrokken instellingen en de verrichter.

Contracten en overeenkomsten

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

Wanneer een externe partij (bijvoorbeeld een deelnemend centrum in een multicenter onderzoek) onderzoeksgegevens ter inzage krijgt om ze te analyseren, op te slaan of met haar eigen gegevens te combineren, dan zijn daar vaak aparte overeenkomsten voor nodig, onder andere in verband met het borgen van de privacy van de gegevens van onderzoeksdeelnemers. Een voorbeeld hiervan is een Data Transfer Agreement.

Een overeenkomst wordt gesloten om wederzijdse rechten en verplichtingen vast te leggen. Mochten er onenigheden of geschillen ontstaan, dan kan aan de hand van deze contracten en overeenkomsten beoordeeld worden of men voldoet aan de afspraken of niet.

Meer informatie over onderzoekscontracten en templates vind je op de website van de CCMO of in hoofdstuk 7 van de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 (pagina 25).

Verzekeringen

In de situatie dat een onderzoek schade veroorzaakt, dan kan een benadeelde partij de schade willen verhalen. Dit kan om behoorlijke bedragen gaan die een individu of rechtspersoon (bijvoorbeeld het umc) niet altijd kan dragen. Om zich tegen dit risico te beschermen, moeten er verzekeringen worden afgesloten. Hier wordt onderscheid gemaakt tussen de proefpersonenverzekering en een aansprakelijkheidsverzekering.

Artikel 7 lid 1 van de WMO beschrijft het volgende over de verzekeringen:

“Het wetenschappelijk onderzoek wordt slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt, een verzekering is gesloten die de bij algemene maatregel van bestuur aangewezen door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt. De verzekering behoeft niet te dekken de schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen.”

Met andere woorden, als er bij het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek iets niet zoals gewenst gaat, kan dit tot schade leiden bij de de proefpersoon. De proefpersonen moeten daarom verzekerd zijn voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade (proefpersonenverzekering).

Naast een proefpersonenverzekering moet er ook een waarborg zijn dat de verrichter of de uitvoerder verplichtingen die voortvloeien uit aansprakelijkheid kan nakomen.

Feitelijk heeft elke partij die schaderisico loopt belang bij het (geldelijk) afdekken van risico en schade. In de praktijk komt het zelden voor dat er een beroep op deze verzekeringen moet worden gedaan.

Er zijn gevallen waarbij de verrichter inschat dat er geen of slechts een gering risico bestaat voor een proefpersoon. In dat geval kan de verrichter bij de METC een ontheffing van de verplichte proefpersonenverzekering vragen. In de volgende activiteit lees je hier meer over.

3.5 Juridische bepalingen: wie en wat?

Je weet nu waarom er verzekeringen, overeenkomsten en contracten bestaan. Maar voor wie bestaan ze eigenlijk?

Bekijk de presentatie en beantwoord de vraag.

Wie moeten er beschermd worden:

- Personen
- Afspraken
- Eigendom

Verzekeringen medisch-wetenschappelijk onderzoek

Zoals aangegeven zijn er twee verzekeringen wettelijk verplicht bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, namelijk de:

1. Proefpersonenverzekering
2. Aansprakelijkheidsverzekering

Proefpersonenverzekering

Personen die deelnemen aan onderzoek dat valt onder de WMO moeten verzekerd zijn voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade. Bij de medisch-ethische toetsing wordt dit nagegaan aan de hand van het verzekeringscertificaat. Onder bepaalde voorwaarden is ontheffing van de verzekeringsplicht door de METC mogelijk (zie artikel 4 van het Verzekeringsbesluit). Per 1 juli 2015 is de regelgeving omtrent de proefpersonenverzekering gewijzigd. Alle proefpersonen in Nederland binnen multicenter onderzoek moet worden verzekerd onder één proefpersonenverzekering (meestal de verzekering van de verrichter).

De WMO-proefpersonenverzekering dekt schade die wordt veroorzaakt door correct en volgens protocol verricht onderzoek. Ze dekt dus geen schade door gemaakte fouten. Daarvoor moet een aansprakelijkheidsverzekering worden afgesloten.

Aansprakelijkheidsverzekering

In de WMO zijn in artikel 7 regels vastgelegd ten aanzien van de aansprakelijkheid van de uitvoerder en de verrichter bij medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Dit betekent dat er, naast een WMO-proefpersonenverzekering, ook altijd een waarborg moet zijn dat de verrichter of de uitvoerder (hoofdonderzoeker) verplichtingen die voortvloeien uit aansprakelijkheid kan nakomen.

Aan de aansprakelijkheidsverzekering worden geen speciale voorwaarden gesteld. Een algemene aansprakelijkheidsverzekering of een beroeps- of productaansprakelijkheidsverzekering voldoet.

In veel gevallen kan bij multicenter onderzoek worden volstaan met een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter. Indien de uitvoerders in de dekking voorzien, betekent dit dat alle verschillende uitvoerders de verzekering moeten afsluiten voor hun eigen centrum. De verplichting is dus of/of: ofwel de verrichter moet de dekking hebben, ofwel de uitvoerder.

Meer informatie over de proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering over en andere verzekeringen die van belang kunnen zijn, vind je op de website van de CCMO.

Vraag: De verrichter vraagt jou als onderzoeker om een overzicht van de reiskosten die zijn gemaakt door de betrokken proefpersonen. Je levert een zo volledig mogelijk overzicht in bij de verrichter met naam, datum van de gemaakte reiskosten en IBAN-nummer van je proefpersonen. Doe je dit dan goed?

Klik op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

- a. Ja, transparantie is alles binnen onderzoek.
- b. Ja, je bent verplicht melding te maken van de gemaakte kosten die worden vergoed.
- c. Nee, reiskosten worden altijd vergoed door de onderzoekslocatie. Hierover hoeft geen verantwoording te worden afgelegd aan de verrichter.
- d. **Nee, het vrijgeven van dergelijke persoonsgegevens zonder toestemming van de betrokken proefpersonen is verboden.**

Feedback:

Nee, dit mag niet. De proefpersoon moet nadrukkelijk om toestemming worden gevraagd om dergelijke persoonsgegevens te delen.

Contracten

Om afspraken te borgen, sluit je overeenkomsten en/of contracten af. In een contract staan onder andere welke partijen betrokken zijn en de taken, het onderwerp, de duur, de subsidievoorwaarden en de rechten en plichten van de betrokken partijen. De overeenkomst mag uiteraard geen regelingen bevatten die in strijd zijn met Nederlandse wet- en regelgeving.

Beoordeling contracten METC

Bij de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie worden de overeenkomsten/contracten, voor zover aanwezig, in de beoordeling betrokken. Dit gebeurt wanneer in de overeenkomsten/contracten bepalingen zijn opgenomen omtrent:

- De openbaarmaking van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek, en/of
- Criteria met betrekking tot de voortijdige beëindiging van het wetenschappelijk onderzoek, en/of
- De overeenkomst zelf

Daarbij ziet de erkende METC erop toe dat de voorwaarden in de overeenkomst niet ten nadele van de proefpersoon afwijken van het protocol of in strijd zijn met de voor het onderzoek relevante wet- en regelgeving.

Toetsing contracten

Uiteraard is het niet zo dat een contract dat voor de METC acceptabel is ook juridisch in orde is. Dat vergt een verdergaande toetsing dan de onderwerpen waar de METC naar kijkt, namelijk:

- 1) Status van de sponsor
- 2) Publicatieafspraken
- 3) Tussentijds beëindiging van het onderzoek
- 4) Financiële afspraken
- 5) Afspraken over de inclusie van proefpersonen
- 6) Vrijwaring en aansprakelijkstelling
- 7) Intellectueel-eigendomsrechten
- 8) Ondertekening

Wil je meer weten over de beoordeling van contracten? Bekijk dan de volgende link:
Richtlijn beoordeling contracten (CCMO)

Contracten: verrichter & onderzoeker

Een contract tussen de verrichter en de hoofdonderzoeker van elke betrokken onderzoekslocatie vormt een vast onderdeel van het onderzoeksdossier. Een dergelijk contract moet voorkomen dat:

- In het nadeel van de proefpersoon wordt afgeweken van het protocol.
- Wordt gehandeld in strijd met de voor het onderzoek relevante wet- en regelgeving.
- Wordt gehandeld in strijd met de uitgangspunten voor publicatie en voor tussentijdse beëindiging van het onderzoek.

3.6 Financiering

Financiële middelen voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek worden in Nederland verstrekt door de overheid, het bedrijfsleven en andere organisaties zoals stichtingen. Afhankelijk van van wie het geld afkomstig is, spreekt men van eerste, tweede, derde of vierde geldstroom.

De vier geldstromen

1. De eerste geldstroom bestaat uit een jaarlijks bedrag dat de overheid direct aan de verschillende umc's verstrekt. De universiteiten zijn vrij om dit geld naar eigen inzicht te besteden aan wetenschappelijk onderzoek.
2. De tweede geldstroom bestaat uit een bedrag dat de overheid aan instanties als KNAW, NWO en ZonMw verstrekt. Via deze semi overheidsinstanties wordt dit geld, door middel van subsidies, verleend aan onderzoeksinstellingen. Tot deze geldstroom behoren ook Europese subsidies.
3. De derde geldstroom bestaat uit financiering met geld van de zogenaamde collectebusfondsen (denk hierbij aan KWF Kankerbestrijding, de Hartstichting, het Longfonds en ReumaNederland).

4. De vierde geldstroom bestaat uit middelen vanuit het bedrijfsleven.

Hoe worden geldstromen juridisch correct geregeld?

Wanneer alleen het bedrijfsleven betrokken is bij de financiering, is er een contract nodig. Bij subsidiëring door de overheid, instanties als NWO, de EU of fondsen zijn de subsidievoorwaarden van toepassing. Wanneer sprake is van een contract met het bedrijfsleven, raadpleeg dan je eigen juridische afdeling. In veel instellingen is er een afdeling die je ondersteunt bij het aanvragen van financiering uit de tweede, derde en vierde geldstroom.

4. Multicenter onderzoek

4.1 Introductie in multicenter onderzoek

Dat je onderzoek niet in je eentje uitvoert, moge duidelijk zijn. Je hebt een groot team van deskundigen nodig met wie je samenwerkt aan je project. Maar vaak is dat nog niet genoeg, bijvoorbeeld wanneer je meer proefpersonen zoekt dan tot wie je direct toegang hebt in je eigen instituut of je een bredere spreiding van je populatie wilt betrekken. In een dergelijke situatie kun je overgaan op multicenter onderzoek. [Klik hier om een korte introductie te bekijken.](#)

Multicenter onderzoek betreft onderzoek dat in meerdere deelnemende centra wordt uitgevoerd. Een deelnemend centrum is een centrum waarin handelingen bij proefpersonen worden verricht, waar aan hen een gedragswijze wordt opgelegd of waar men observationeel onderzoek uitvoert, in overeenstemming met het overstijgende onderzoek. Voorbeelden zijn een ziekenhuis of een huisartsenpraktijk die ingericht is voor onderzoek en voorziet in de juiste medische zorg die nodig is voor het betrokken onderzoek.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen grensoverschrijdend onderzoek (bijvoorbeeld een samenwerking met een buitenlands instituut) en onderzoek in samenwerking met andere Nederlandse centra. Een grensoverschrijdend onderzoek dat in meerdere centra maar slechts in één Nederlands centrum wordt uitgevoerd, geldt voor Nederland als monocenter onderzoek.

De beoordeling van de uitvoerbaarheid van het onderzoek binnen het centrum, indien er sprake is van multicenteronderzoek of monocenteronderzoek met externe toetsing, wordt uitgevoerd in overeenstemming met de CCMO-richtlijn Externe Toetsing (RET) 2012.

Per 1 november 2021 is de CCMO-richtlijn Toetsing Geschiktheid Onderzoekinstelling (TGO) van kracht. Deze richtlijn is (vooralsnog alleen) van toepassing op geneesmiddelenonderzoek dat vanaf 1 november ter beoordeling wordt ingediend. Voor geneesmiddelenonderzoek vervangt deze richtlijn de CCMO-richtlijn externe toetsing (RET 2012), in de loop van 2022 zal de TGO ook van toepassing worden op het overige medisch-wetenschappelijke onderzoek. In de TGO is de huidige onderzoeksverklaring vervangen voor de Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO), in het kader van de procedure lokale haalbaarheid. Het doel van deze procedure is om in lijn met de CTR ervoor te zorgen dat geneesmiddelenonderzoek sneller kan starten.

[Klik op de onderstaande titels om verder te lezen over multicenter onderzoek.](#)

Rol verrichter bij multicenter onderzoek

De rol van de verrichter wordt uitgebreid wanneer er sprake is van multicenter onderzoek. Vanzelfsprekend is de verrichter nog altijd eindverantwoordelijke voor de uitvoering van het onderzoek. Er moet een aantal aanvullende zaken geregeld worden. Je kunt hierbij denken aan:

- Het verkrijgen van het cv van de hoofdonderzoeker van elk centrum.
- Trainingen en procedures voor consequente uitvoering, die in alle centra nageleefd dienen te worden.
- Het verzorgen van de monitoring.
- Zorgdragen dat de benodigde verzekeringen zijn afgesloten:
 - Alle proefpersonen binnen Nederland vallen onder één proefpersonenverzekering, meestal die van de verrichter.
 - Een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter of van de uitvoerder(s).
- Het verkrijgen van een positief oordeel van de toetsende instantie wanneer er sprake is van WMO-plichtig onderzoek.

Multinationaal geneesmiddelenonderzoek en de CTR

Met de komst van de CTR gelden er specifieke richtlijnen voor multinationaal geneesmiddelenonderzoek.

Waar of niet waar?

Je wilt je geneesmiddelenonderzoek in 30 centra in Nederland en België uitvoeren. Je dient het onderzoeksdossier via CTIS in bij de rapporterende lidstaat Nederland. Een lokale METC beoordeelt het onderzoek en binnen 50 dagen heb je het besluit van Nederland ontvangen. Kan het onderzoek met het ontvangen besluit nu zowel in Nederland en België van start gaan?

Feedback: niet waar. Onder de CTR moet elke lidstaat waar het onderzoek wordt uitgevoerd afzonderlijk een besluit nemen over de onderzoeksaanvraag. De verrichter ontvangt via CTIS van iedere lidstaat een besluit. Dat betekent in deze casus dat het door Nederland genomen besluit over het onderzoek geen betrekking heeft op België en dat de studie alleen nog in Nederland van start kan gaan. Om het onderzoek ook in België te kunnen starten, dient ook België een besluit te nemen over het onderzoek (bron: CTR, hoofdstuk II).

Aandachtspunten in multicenter onderzoek

Nog een paar laatste aandachtspunten waarmee je rekening moet houden bij multicenter onderzoek:

- Afspraken tussen de verschillende centra dienen te worden vastgelegd in een contract.
- Over de deelname aan de publicatie door verschillende centra moeten contractuele afspraken worden gemaakt, idealiter voordat het onderzoek begint. Het uitgangspunt hierbij zijn de regels van de Vancouver Convention en het statement van editors van enkele gezaghebbende biomedische wetenschappelijke tijdschriften.
- Zorg dat er één onafhankelijke deskundige betrokken is bij het onderzoek, anders moet ieder instituut een onafhankelijk deskundige in de arm nemen, inclusief het cv sturen aan de hoofdonderzoeker.

4.2 Goedkeuring voor deelname

Van stapsgewijs naar parallel: Lokale haalbaarheid

Vanaf 1 november 2021 is voor geneesmiddelenonderzoek het gebruik van de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) en voor het overige WMO-plichtige onderzoek de Onderzoeksverklaring verplicht. De Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) of Onderzoeksverklaring is een verklaring die de toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) ondersteunt bij de beoordeling van de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor het uitvoeren van een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Op basis van de VGO of Onderzoeksverklaring kan de toetsingscommissie hierover een gewogen oordeel vellen.

Voor het overige niet-geneesmiddelenonderzoek vallend onder de WMO of de EU-verordeningen medische hulpmiddelen (MDR) en medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (IVDR) zal de verplichting van de VGO in 2022 gefaseerd worden ingevoerd. Het blijft echter mogelijk om voor dergelijk onderzoek de VGO al vrijwillig te gebruiken.

In de multicenterprocedure is geen rol opgenomen voor de lokale (medisch-ethische) commissies van de lokale deelnemende centra. Een erkende METC mag het protocol dat al door een andere erkende METC is beoordeeld, niet nogmaals zelf beoordelen. Een erkende METC van een van de deelnemende centra bij multicenter onderzoek mag dus niet zelf ook nog een WMO-oordeel geven. Dit geldt ook bij een extern monocenter onderzoek, of in andere bewoording, als het monocenter onderzoek is beoordeeld door een erkende METC die niet verbonden is aan de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd. Denk bijvoorbeeld aan onderzoek dat door de CCMO is beoordeeld en in één van de umc's wordt uitgevoerd.

De raden van bestuur van de umc's en STZ-ziekenhuizen onderschrijven de Richtlijn Externe Toetsing. Dit betekent dat zij het besluit van de erkende METC respecteren en dat er geen dubbele toetsing van het onderzoeksdossier plaatsvindt. Onderzoekers mogen ervan uitgaan dat deelname aan multicenter onderzoek in deze instellingen is georganiseerd.

Stap 1

Er zijn drie stappen voor het verkrijgen van goedkeuring voor deelname van een centrum aan multicenter onderzoek. In de eerste stap voegt de indiener voor elk centrum de volgende documenten aan het standaardonderzoeksdossier toe:

- Afhankelijk van het type onderzoek de ondertekende onderzoeksverklaring of VGO in de voorbereidende fase;
- Het verzekeringscertificaat van de aansprakelijkheidsverzekering indien de naam van degene die deze verzekering heeft afgesloten en de naam van de verzekeraar niet zijn vermeld op de lokale onderzoeksverklaring;
- Het cv van de hoofdonderzoeker in dat centrum; de deelnemende centra worden genoemd op het ABR-formulier.

Let op, per 1 november is de VGO verplicht binnen de procedure lokale haalbaarheid voor geneesmiddelenonderzoek. Deze procedure zorgt ervoor dat de procedures voor de

lokale haalbaarheid in de deelnemende instellingen voor geneesmiddelenonderzoek al gestart zijn vóórdat de toetsingscommissie het onderzoeksdossier beoordeelt. Het doel van de procedure is dat onderzoek sneller van start kan gaan na goedkeuring. De RET is hierdoor vervangen door de TGO.

Stap 2

Het volledige standaard onderzoeksdossier, inclusief de VGO en onderzoekscontract, wordt vervolgens ingediend bij een erkende METC. Alleen als de METC akkoord gaat met deelname van een centrum, kan er formele toestemming van het lokale bestuur van de instelling worden afgegeven.

Stap 3 (binnen overig WMO-plichtig onderzoek)

De raden van bestuur/directies van de deelnemende instellingen geven toestemming voor de uitvoering van het onderzoek binnen de eigen instelling. De brief waarin dit besluit kenbaar wordt gemaakt, hoeft niet naar de toetsende METC gestuurd te worden.

De inrichting van het proces voor interne toestemming is in de praktijk per ziekenhuis anders georganiseerd. Zo kan het zijn dat bij de ene instelling alle documentatie moet worden toegestuurd en bij de andere instelling alleen de METC-goedkeuringsbrief. Het is raadzaam om bij de deelnemende centra na te vragen hoe hier invulling wordt gegeven aan de RET.

Wijzigingen RET

De RET is in 2015 nog aangepast, met belangrijke wijzigingen in het verzekeringsbesluit. Deze hebben betrekking op het schrappen van uitsluitingen die de dekking onnodig beperken en de marktconforme aanpassing van de bedragen waarvoor de verzekering dekking dient te bieden.

De wijziging bevat ook een verandering in de manier waarop de proefpersonenverzekering is geregeld. Alle proefpersonen in Nederland binnen multicenter onderzoek moet worden verzekerd onder één proefpersonenverzekering (meestal de verzekering van de verrichter).

4.3 De VGO procedure en lokale haalbaarheid

Per 1 november 2021 is de Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) verplicht voor geneesmiddelenonderzoek. De VGO is onderdeel van de nieuwe procedure lokale haalbaarheid. Deze procedure zorgt ervoor dat de procedures voor de lokale haalbaarheid in de deelnemende instellingen voor geneesmiddelenonderzoek al gestart zijn vóórdat de toetsingscommissie het onderzoeksdossier beoordeelt. Het doel van de procedure is dat onderzoek sneller van start kan gaan na goedkeuring. Vanaf 1 november is het niet meer mogelijk om voor geneesmiddelenonderzoek gebruik te maken van de huidige Onderzoeksverklaring. Deze procedures zijn opgenomen in de nieuwe CCMO-richtlijn Toetsing Geschiktheid Onderzoekinstelling (TGO), die de huidige CCMO-Richtlijn Externe Toetsing (RET) vervangt.

De VGO bestaat uit 2 delen: A & B. Door ondertekening van deel A van de VGO verklaart de raad van bestuur/directie dat haar onderzoekinstelling geschikt is om het beoogde onderzoek uit te voeren en dient samen met het getekende

onderzoekscontract overeenkomstig de VGO-procedure ingediend te worden bij de toetsende commissie.

Het doel van de nieuwe procedure is dat na goedkeuring van het onderzoeksdossier door de toetsingscommissie het onderzoek direct kan starten. Een onderzoek kan pas van start gaan als er een positief besluit is van de toetsingscommissie en het onderzoekscontract is getekend. Indien er geen onderzoekscontract is, zoals veelal het geval zal zijn bij monocenteronderzoek, moet er separaat toestemming van de raad van bestuur/directie worden verkregen om met het onderzoek te mogen starten.

Je vindt een model Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling hier.

Voor het overige WMO-plichtige onderzoek zal de verplichting van de VGO in 2022 gefaseerd worden ingevoerd. Tot die tijd kan nog gebruik gemaakt worden van de onderzoeksverklaring. Het is ook mogelijk om voor dergelijk onderzoek de VGO al vrijwillig te gebruiken.

Wil je meer weten over de VGO? In de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek vind je een verdiepende e-module, ontwikkeld door de DCRF. Het is niet verplicht deze e-module te doorlopen. Je vindt deze hier.

4.4 Proefpersonen in multicenter onderzoek

Net zoals bij monocenter onderzoek, moet de proefpersoneninformatie mondeling en schriftelijk passen bij het bevattingsvermogen van de proefpersoon. De METC betreft in de beoordeling van multicenter onderzoek de proefpersoneninformatie die voor **alle** centra gelijk is, tenzij verschil in de uitvoering in deelnemende centra noodzakelijk is op grond van de opzet van het onderzoek of het gevolg is van verschillen in gebruikelijke zorg.

Het uitgangspunt hierbij is dat de beoordeling tot één uniform goedgekeurde proefpersoneninformatie leidt, zodat deze in alle centra gebruikt kan worden en alle deelnemers op gelijke wijze over de hoofdlijnen van het onderzoek zijn geïnformeerd.

De METC moet over elk(e) (gewijzigd(e)) proefpersoneninformatie, toestemmingsformulier (PIF/IC) en andere schriftelijke informatie, een positief oordeel geven voordat deze gebruikt mogen worden, behalve als de wijzigingen niet-substantieel zijn, zoals een correctie van typefouten.

De proefpersoneninformatie, inclusief het toestemmingsformulier, en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, moeten worden herzien als belangrijke nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn voor de bereidheid van de proefpersoon om deelname aan het onderzoek voort te zetten. Het overbrengen van deze informatie moet gedocumenteerd worden.

Werven en includeren van proefpersonen in multicenter onderzoek

Belangrijk is dat alle centra dezelfde criteria hanteren en dezelfde proefpersoneninformatie gebruiken om selectiebias te voorkomen. Bij multicentere studies kunnen ook belangenverenigingen/patiëntenorganisaties betrokken worden. Uiteraard moet ook gekeken worden in welke centra geschikte proefpersonen beschikbaar zijn: kleine *of* grote ziekenhuizen, academisch *of* perifeer.

5.1 Afronding, publicatie en archivering

Wanneer je onderzoek bijna klaar is, bevind je je in de laatste fase van het onderzoek. In deze fase ga je je bezighouden met de verdere afronding van je onderzoek, de publicatie van de onderzoeksgegevens en de archivering van de data.

Bekijk de presentatie hieronder om meer te lezen over deze onderwerpen.

Beëindiging van je onderzoek

De verrichter is verplicht om na het onderzoek de beëindiging van het onderzoek binnen 56 dagen na het einde van het onderzoek aan de toetsingscommissie te melden. Bij geneesmiddelenonderzoek is de verrichter verplicht om na het onderzoek de beëindiging van het onderzoek binnen 15 dagen via CTIS te melden aan de toetsende commissie. Ook kan het nodig zijn de raad van bestuur te informeren.

Voortijdige beëindiging

Wanneer er sprake is van voortijdige beëindiging (het onderzoek is eerder beëindigd dan in het onderzoeksprotocol was voorzien), dan dient dit binnen 15 dagen bij de toetsingscommissie, en in geval van geneesmiddelenonderzoek ook bij de bevoegde instantie, gemeld te worden. De reden voor beëindiging moet hierbij vermeld worden. Voor de wijze van afmelding dien je de werkwijze van de betreffende commissie of instantie te volgen. In het geval van voortijdige beëindiging van een onderzoek met medische hulpmiddelen, bepaalt het kader waaronder het onderzoek valt de termijnen waarbinnen zaken gemeld moeten worden. Op de volgende slide vind je meer informatie over de tijdlijnen binnen onderzoek met medische hulpmiddelen

Voortijdige beëindiging bij Medische hulpmiddelen

Bij onderzoek met medische hulpmiddelen heb je meer kaders voor onderzoek dan bij het andere onderzoek.

De volgende termijnen zijn van toepassing, zoals terug te vinden is in de CCMO leidraad.

- Voor artikel 62/74 onderzoeken is artikel 77 van de MDR van toepassing. De toetsingscommissie moet geïnformeerd worden door de verrichter binnen 15 dagen na het einde van het onderzoek in Nederland. Wanneer er sprake is van een internationaal onderzoek, dan geldt het einde van het onderzoek in alle EU lidstaten.
- Voor artikel 82 onderzoeken geldt de nationale wetgeving, namelijk dat de toetsingscommissie binnen 56 dagen na het einde van het onderzoek in Nederland moet worden geïnformeerd door de verrichter.

Beëindiging conform onderzoeksprotocol

Wanneer de beëindiging conform het onderzoeksprotocol is, dan gelden voor **verschillende typen** onderzoek **verschillende regels**:

- **Niet-geneesmiddelenonderzoek:** binnen **56 dagen** (8 weken) na het einde van het onderzoek moet de toetsingscommissie geïnformeerd zijn over de einddatum van het onderzoek, zoals gedefinieerd in het protocol. Dit is meestal de datum

waarop de laatste meting bij de laatste proefpersoon is uitgevoerd. Het betreft dan de einddatum in Nederland. Bij multinational onderzoek kunnen de start- en einddatum van het onderzoeksgedeelte buiten Nederland anders zijn

- **Geneesmiddelenonderzoek:** Binnen een jaar na afloop van de studie (wereldwijd) moet je bij de toetsingscommissie (METC of CCMO) een samenvatting met de resultaten van het onderzoek indienen. Dit kan een wetenschappelijke publicatie zijn of een samenvatting van een eindrapport uploaden in ToetsingOnline. Binnen de CTR dient de verrichter het einde van de klinische proef binnen 15 dagen in CTIS in te voeren

Publicatie

Uiteindelijk wil je natuurlijk dat je onderzoeksresultaten openbaar kenbaar worden. De Verklaring van Helsinki, Good Clinical Practice en lokale researchcodes hebben dit ook als uitgangspunt. Ook niet WMO-plichtig onderzoek zou gepubliceerd moeten worden, maar hier is geen wettelijke verplichting voor.

In de Verklaring van Helsinki staat hierover:

“Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.”

Publicatiebias en registratie

Publicatie van resultaten moet volledig gebeuren, ongeacht de uitkomst van het onderzoek, om publicatiebias te voorkomen. **Publicatiebias** is de vertekening die ontstaat als bij wetenschappelijk onderzoek de positieve resultaten **wel**, maar de negatieve of onduidelijke resultaten **niet** gepubliceerd worden. Veel onderzoek wordt gestart maar niet afgemaakt door het ‘ontbreken’ van relevante resultaten. Hierdoor loop je het gevaar een te positief beeld te krijgen van een bepaalde interventie.

Door het klinisch onderzoek bij aanvang te registreren in een openbaar trialregister voorkom je publicatiebias en selectieve publicatie (selectiebias) van onderzoeksresultaten. Ook voorkom je onnodige duplicatie van onderzoeken en kunnen proefpersonen en de samenleving worden geïnformeerd. Tevens vereisen wetenschappelijke bladen vaak dat je onderzoek geregistreerd staat in een trialregister.

Wil je meer weten over deze eis van editors van de wetenschappelijke bladen? Dat kun je terugvinden op de website van de **ICMJE**, de internationale organisatie voor editors van medische publicaties. Dit is geen leerstof.

Vraag 1: Moet je een vervolgonderzoek met enkel data-analyses van een al geregistreerd klinisch onderzoek opnieuw registreren?

Klik op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

- a. Ja, want alle onderzoeken dienen te allen tijde te worden geregistreerd.

- b. Ja, want dit is, ondanks dat het een vervolgonderzoek is, een nieuw onderzoek met nieuwe dataverzameling.
- c. **Nee, dit onderzoek valt qua registratie onder het primaire onderzoek en het volstaat om aan de oorspronkelijke registratie te refereren.**

Feedback:

Secundaire data-analyses van een primair klinisch onderzoek mogen niet zelfstandig geregistreerd worden, maar moeten refereren aan het oorspronkelijke onderzoek. Dit is nodig in het kader van transparantie en volledigheid, om selectie en publicatiebias te voorkomen.

Publiceren en openbaar maken gegevens

Publiceren is de **verantwoordelijkheid** van de verrichter. Wie mogen publiceren en op welk moment er gepubliceerd wordt, ligt vast in het onderzoekscontract. De algemeen geldende regel is dat publicatie niet tegengehouden mag worden door een belanghebbende partij. In het onderzoekscontract dient een beschrijving van de afspraken tussen de verrichter en de onderzoeker over openbaarmaking en publicatie van onderzoeksgegevens opgenomen te worden, wat ook getoetst wordt door de medisch-ethische toetsingscommissie.

De CCMO is van mening dat ook de medisch-ethische toetsingscommissie een rol heeft bij het openbaar maken van onderzoeksresultaten. Zij dient de afspraken tussen verrichter en onderzoeker over de openbaarmaking/publicatie van de onderzoeksgegevens mee te nemen bij de beoordeling van het protocol. Met dit statement geeft de CCMO haar uitgangspunten omtrent de openbaarmaking/publicatie van onderzoeksgegevens verkregen uit onderzoeken waarbij proefpersonen betrokken zijn. Mocht je meer informatie willen omtrent de uitgangspunten van de CCMO, zie dan bijgevoegd pdf-document.

Voor publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift dien je de researchcode van je eigen instelling te volgen. Ook moeten de richtlijnen van het tijdschrift waarin gepubliceerd gaat worden, worden gevolgd.

Archivering onderzoek

Nadat je onderzoek is afgerond, moet je de essentiële documenten archiveren, om altijd transparant en controleerbaar te zijn. Een overzicht van de essentiële documenten heb je eerder al gezien, maar kun je terugvinden door op de volgende link te klikken (pagina 45). Tot de essentiële documenten behoren ook de brondocumenten (inclusief de patiëntendossiers) en de (elektronische) onderzoeksgegevens. Al deze documenten en gegevens dienen op een veilige wijze gearchiveerd te worden, waarbij je rekening moet houden met de AVG.

Er is geen eenduidig antwoord op de vraag hoelang onderzoeksgegevens moeten worden bewaard. De nieuwe Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019 beveelt aan de door de CCMO geadviseerde minimale bewaartermijnen te hanteren: 30 jaar voor Advanced Therapy Medicinal Products (geneesmiddelen met producten als gen- of celtherapeutica of weefselmanipulatieproducten), 25 jaar voor geneesmiddelenonderzoek en 15 jaar voor overige WMO-plichtige onderzoeken. Deze bewaarperiode gaat in na de laatste onderzoekshandeling bij de laatste proefpersoon. Wanneer de vooraf vastgestelde bewaartermijn is verstreken, vindt in opdracht van de verrichter vernietiging plaats en wordt dit gedocumenteerd.

Tevens moet je rekening houden met de volgende punten:

- Het onderzoekspersoneel moet ingelicht worden.
 - De gegevens in het openbare register dienen geüpdatet te worden (je moet in het register aangeven dat een onderzoek is afgerond).
 - Indien van toepassing (afhankelijk van het gekozen register) worden ook de resultaten in het register gepubliceerd.
 - Je moet de subsidieverstrekker informeren. Welke informatie gerapporteerd dient te worden, is afhankelijk van de subsidieverstrekker. Het kan bijvoorbeeld gaan om indiening van een onderzoeksrapportage of publicatie en een financiële verantwoording.
 - De onafhankelijke deskundige moet worden geïnformeerd.
 - Deelnemende proefpersonen worden geïnformeerd over de resultaten van het onderzoek, mits zij daar toestemming voor hebben gegeven.
- * De gang van zaken omtrent publicatie, beëindiging en archivering staat opgenomen in je onderzoeksdossier en moet zodoende langs de medisch-ethische toetsingscommissie.

6. Afronding**6.1 Test jezelf**

We zijn bijna aan het einde van de module Toetsing gekomen.

Opdracht

Controleer de kennis die je hebt opgedaan in deze korte zelftest. Ben je nog niet tevreden, ga dan gerust nog even terug naar de desbetreffende onderwerpen in de module. Je kunt altijd extra oefenen in de module Praktijk.

Klik op [Start de test nu] om te beginnen. De zelftest bestaat uit zeven vragen.

Vraag 1: Onderzoekers willen in een vragenlijstonderzoek kijken naar de kwaliteit van leven van een groep patiënten met hartfalen.

Het onderzoek duurt één jaar. De patiënten moeten tweemaal een korte vragenlijst invullen over hun klachten en de ervaren kwaliteit van leven. Deze twee momenten vallen samen met de bezoeken aan de behandelend arts. Ook worden gegevens uit de routinezorg voor het onderzoek gebruikt.

Geef aan of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt en welke toetsingscommissie bevoegd is om dit onderzoek te beoordelen.

- a) Het onderzoek valt niet onder de reikwijdte van de WMO.**
- b) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend.
- c) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij de CCMO worden ingediend.
- d) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend, die de beoordeling kan overdragen aan de CCMO.

Feedback:

Het onderzoek voldoet alleen aan de eerste bepaling van de WMO. Het is medisch-wetenschappelijk onderzoek, omdat het als doel heeft om op systematische wijze een vraag te beantwoorden op het gebied van ziekte en gezondheid.

De patiënten worden gevraagd om tweemaal een korte, niet-belastende vragenlijst in te vullen met betrekking tot de ervaren kwaliteit van leven. De aard en de omvang van deze vragen zijn niet ingrijpend. Het onderzoek is daarom niet WMO-plichtig. Let op, het kan zijn dat bij je instelling aanvullende eisen worden gesteld aan niet WMO-plichtig onderzoek. Ga daarom ook de interne procedures van je eigen instelling na.

Vraag 2: In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek wordt gekeken naar de verdraagbaarheid van twee soorten gel. Ze worden beide gebruikt bij een gelcontrastechoscopie (GIS) en in het onderzoek met elkaar vergeleken.

De gels zijn geregistreerd, maar ieder ziekenhuis gebruikt een andere gel. De hypothese is dat de patiënt bij de ene gel minder pijn ervaart dan bij de andere. De pijn wordt gemeten met behulp van de VAS-score. De VAS (visueel-analoge schaal) is een methode waarbij de patiënt op een schaal van 0 ('geen pijn') tot 10 ('ondraaglijke pijn') aangeeft hoe de pijn ervaren wordt. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij volwassen vrouwen voor wie al een GIS staat gepland.

Geef aan of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt en welke toetsingscommissie bevoegd is om het te beoordelen.

- a) Het onderzoek valt niet onder de reikwijdte van de WMO.
- b) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend.**
- c) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij de CCMO worden ingediend.
- d) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend, die de beoordeling kan overdragen aan de CCMO.

Feedback:

Het onderzoek voldoet aan beide bepalingen van de WMO.

Het betreft medisch-wetenschappelijk onderzoek, omdat het als doel heeft om op systematische wijze een vraag te beantwoorden op het gebied van ziekte en gezondheid. De onderzoeksresultaten dragen bij aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.

Omdat de patiënten gerandomiseerd worden tussen twee behandelingen, is sprake van het opleggen van een gedragswijze. Het gaat hier niet om de randomisatie op zich, maar om de andere behandeling die de patiënten hierdoor kunnen krijgen. Het feit dat dit standaardbehandelingen zijn, is niet relevant. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij wilsbekwame, volwassen proefpersonen. Het moet worden beoordeeld door een erkende METC.

Vraag 3: Onderzoekers willen een onderzoek doen naar de veiligheid en tolerantie van een nieuw surfactant (een oppervlaktetenspanning-verlagende stof in de longen) bij twaalf

meerderjarige patiënten met ernstig longfalen. Deze mensen verblijven op de Intensive Care-afdeling. Ze worden beademd en zijn gesedeerd. Gedurende vier dagen worden twee verschillende doseringen getest.

Geef aan of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt en welke toetsingscommissie bevoegd is om het te beoordelen.

- a) Het onderzoek valt niet onder de reikwijdte van de WMO.
- b) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend.
- c) **Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij de CCMO worden ingediend.**
- d) Het onderzoek valt onder de reikwijdte van de WMO en moet bij een erkende METC worden ingediend, die de beoordeling kan overdragen aan de CCMO.

Feedback:

Het onderzoek voldoet aan beide bepalingen van de WMO. Het is medisch-wetenschappelijk onderzoek, omdat het als doel heeft om op systematische wijze een vraag te beantwoorden op het gebied van ziekte en gezondheid. De onderzoeksresultaten dragen bij aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie. De patiënten krijgen een gedragswijze opgelegd, omdat ze het (nieuwe) geneesmiddel in het kader van het onderzoek krijgen toegediend.

Het onderzoek is niet-therapeutisch, omdat de patiënten geen baat mogen verwachten van deelname. Het is een nieuw geneesmiddel waarvan de werkzaamheid nog moet worden aangetoond. Het primaire doel van dit onderzoek is gericht op de veiligheid en verdraagbaarheid van twee verschillende doseringen.

De patiënten zijn (tijdelijk) wilsonbekwaam, omdat ze worden gesedeerd.

Omdat het niet-therapeutisch interventieonderzoek bij wilsonbekwame proefpersonen betreft, moet het onderzoek door de CCMO worden beoordeeld.

Let op! Omdat het tevens een geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO is, moet het onderzoek ook ingediend worden bij de bevoegde instantie. In dit geval is dat de minister van VWS.

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is vastgelegd dat een verzekering moet zijn afgesloten voor de proefpersonen. Deze zogeheten WMO-proefpersonenverzekering moet voorzien in een adequate dekking van mogelijke schade door deelname aan het onderzoek.

Vraag 4: Bij multicenter onderzoek dient de opdrachtgever/verrichter altijd ...

Maak de zin af.

- a) Een verzoek tot het afsluiten van een proefpersonenverzekering in te dienen bij de oordelende erkende METC.
- b) Voor ieder deelnemend centrum een centrum-specifieke verzekeringspolis toe te voegen aan het onderzoeksdossier.
- c) Zelf een deugdelijke proefpersonenverzekering af te sluiten voor alle deelnemende centra.

d) Ervoor zorg te dragen dat voor alle deelnemende centra een deugdelijke proefpersonenverzekering is afgesloten.

Feedback:

De opdrachtgever/verrichter moet ervoor zorgen dat er een deugdelijke proefpersonenverzekering is voor alle proefpersonen die aan het onderzoek deelnemen. Dit betekent niet dat de opdrachtgever/verrichter te allen tijde deze verzekering zelf dient af te sluiten, maar hij is er wel verantwoordelijk voor dat dit voor alle deelnemende centra is geregeld.

Voor onderzoek is bepaald dat de dekking van de proefpersonen is ondergebracht onder één verzekering, dat wil zeggen: één verzekeringspolis per onderzoek.

Vraag 5: Een onderzoeker wordt benaderd door een farmaceutisch bedrijf om deel te nemen aan een klinisch onderzoek. Het onderzoeksprotocol wordt opgestuurd nadat ...

A. een geheimhoudingsovereenkomst is getekend.	100%	
B. een kennismakingsbezoek heeft plaatsgevonden.	0%	
C. het contract is getekend.	0%	
D. het farmaceutisch bedrijf besloten heeft het centrum toe te voegen aan het onderzoek.	0%	

Feedback:

Het onderzoeksprotocol wordt nooit opgestuurd voordat de onderzoeker de geheimhoudingsverklaring heeft ondertekend. Overigens moeten tegenwoordig alle protocollen in een openbaar register gepubliceerd worden, waardoor het verkrijgen van een geheimhoudingsverklaring steeds minder relevant is.

Vraag 6: Welke persoon dient altijd vertegenwoordigd te zijn in een METC?

A. Vertegenwoordiger van de raad van bestuur	0%	
B. Proefpersonenlid	100%	
C. Vertegenwoordiger van het wetenschapsbureau	0%	
D. Apotheker/klinisch farmacoloog	0%	

Feedback:

Voor het beoordelen van onderzoeksvoorstellen in de zin van de WMO moeten erkende METC's beschikken over alle vijf WMO-deskundigen: een of meer artsen, deskundigen op het gebied van rechtsgeleerdheid, methodologie en ethiek, plus een proefpersonenlid. Dit is iemand die het wetenschappelijk onderzoek specifiek vanuit het oogpunt van de proefpersoon beoordeelt. METC's die ook geneesmiddelenonderzoek beoordelen, moeten daarnaast beschikken over een (plaatsvervangend) ziekenhuisapotheker en een (plaatsvervangend) klinisch farmacoloog. Deze twee disciplines kunnen in één persoon verenigd zijn. De apotheker/klinisch farmacoloog hoeft dus niet bij alle toetsingen een stem te hebben in het beoordelingsproces.

6.2 Maak een keuze

Je bent bijna aan het einde van de module Toetsing. Je hebt meer geleerd over de verschillende typen onderzoeken en over wanneer een onderzoek wel of niet WMO-plichtig is. Daarnaast ben je meegenomen langs de aspecten die komen kijken bij de afronding van een onderzoek, zoals publicatie en archivering. Ook weet je nu wat je te doen staat als je een onderzoek doet dat CCMO-plichtig en/of multicenter is.

Dit betekent dat alle informatie uit het algemene deel van de cursus aan bod is gekomen. Nu ga je een keuze maken voor een of meerdere verdiepingsmodules. In deze verdiepingsmodules worden vier verschillende soorten onderzoek verder uitgediept:

1. Geneesmiddelenonderzoek
2. Onderzoek met medische hulpmiddelen
3. Overig WMO-plichtig onderzoek
4. Niet WMO-plichtig onderzoek

Bekijk de onderstaande presentatie over deze vier soorten onderzoek. Ga na het voltooiën van deze module terug naar het cursusoverzicht en klik vervolgens op de module van jouw keuze om verder te gaan.

Let op: voor certificering van de BROK ben je verplicht minimaal één verdiepingsmodule te volgen; je mag er uiteraard ook voor kiezen meerdere verdiepingsmodules te volgen.

Wil je alle informatie in de toekomst graag na kunnen lezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle bronnen die je kunt gebruiken bij het ontwerpen en uitvoeren van je onderzoek.

Toelichting verdiepingsmodules**1. Geneesmiddelenonderzoek en Europese verordening**

Geneesmiddelenonderzoek is wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen. Ook wordt gekeken naar eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek. Er wordt gekeken naar de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van de geneesmiddelen voor onderzoek teneinde de veiligheid en werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.

Voor geneesmiddelenonderzoek geldt binnen de Europese Unie de Clinical Trials Regulation 536/2014 (CTR) Het doel van de CTR is het stimuleren van

grensoverschrijdend geneesmiddelenonderzoek, waarbij de bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de gegevens voorop staan. Om dit te realiseren, wordt de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek vanaf 31 januari 2022 een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle EU-lidstaten.

Gevolgen van de CTR (1 slide)

De CTR splitst het toetsingsproces in twee delen:

- De beoordeling van Deel 1 omvat de medisch-wetenschappelijke beoordeling en de productbeoordeling die door de betrokken lidstaten gezamenlijk wordt uitgevoerd
- De beoordeling van Deel 2 betreft de nationale zaken die door elk van de betrokken lidstaten afzonderlijk van elkaar wordt beoordeeld, zoals de informatiebrief voor de proefpersonen, de verzekering en privacyaspecten. Ook de vergoedingen aan de proefpersonen en onderzoekers en de geschiktheid van de onderzoekers en faciliteiten vallen onder Deel 2.

De beoordeling van Deel 1 en Deel 2 wordt parallel aan of na elkaar uitgevoerd. De maximale termijnen voor de beoordeling van Deel 1 en Deel 2 zijn gelijk aan elkaar, zijnde maximaal 45 dagen na de validatieperiode. Deze beoordelingstermijn mag eenmaal worden verlengd met 31 dagen. Meer hierover vind je in de verdiepingsmodule Geneesmiddelenonderzoek. Andere punten die in de verdiepingsmodule de revue passeren zijn onder andere de CTR, veiligheidsprotocollen voor geneesmiddelenonderzoek, monitoring en de essentiële documentatie. Als je zelf geneesmiddelenonderzoek gaat doen, adviseren wij om deze module absoluut te doorlopen.

2. Onderzoek met medische hulpmiddelen

Wat hebben een pleister, een ziekenhuisbed en een astma-inhalator met elkaar gemeen? Het zijn allemaal voorbeelden van medische hulpmiddelen.

Onderzoek met medische hulpmiddelen houdt in:

Een medisch hulpmiddel is een instrument, toestel of apparaat, software, implantaat, reagens, materiaal of ander artikel dat of die door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor een of meer van de volgende specifieke medische doeleinden:

- diagnose, preventie, monitoring, voorspelling, prognose, behandeling of verlichting van ziekte,
- diagnose, monitoring, behandeling, verlichting of compensatie van een letsel of een beperking,
- onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch of pathologisch proces of een fysiologische of pathologische toestand,
- informatieverstrekking via in vitro-onderzoek van specimens afkomstig van het menselijk lichaam, waaronder orgaan-, bloed- en weefseldonaties,

waarbij de belangrijkste beoogde werking in of op het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door die middelen kan worden ondersteund.

De volgende producten worden eveneens aangemerkt als medische hulpmiddelen:

- hulpmiddelen voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting;

– producten die speciaal bestemd zijn voor het reinigen, ontsmetten of steriliseren van hulpmiddelen, en producten opgenomen in Annex XVI van de MDR.

Binnen het onderzoek met medische hulpmiddelen speelt de fabrikant een grote rol. In deze verdiepingsmodule passeren wederom de veiligheidseisen, de essentiële documentatie en kwaliteitsmanagement, maar ook de CE-markering en ‘device accountability’ komen langs. Ook de toetsing van onderzoek met medische hulpmiddelen (welke instanties en commissies zijn betrokken?) komt aan bod in de verdiepingsmodule. Als je zelf aan de slag gaat met onderzoek met medische hulpmiddelen, adviseren wij je om deze module te doorlopen.

3. Overig WMO-plichtig onderzoek

We hebben eerder in deze module al de verschillen tussen WMO- en niet WMO-plichtig onderzoek geïntroduceerd. Daarbij is er veel overlap tussen de wet- en regelgeving van bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek en onderzoek met medische hulpmiddelen. Maar er zijn ook onderzoeken die wel aan de WMO moeten voldoen, maar die niet vallen onder de wetten van geneesmiddelenonderzoek of van onderzoek met medische hulpmiddelen. Dit noemen we ook wel overig WMO-plichtig onderzoek. Drie voorbeelden die wij daarvoor gaan behandelen, zijn:

1. Voedingsonderzoek
2. Chirurgische ingrepen
3. Belastend vragenlijstonderzoek

In de verdiepingsmodule Overig WMO-plichtig onderzoek gaan we verder op deze drie voorbeelden in, met een volledig stappenplan. Na het volgen van deze verdiepingsmodule kun je direct aan de slag met je eigen WMO-plichtige onderzoek!

4. Niet WMO-plichtig onderzoek

In deze verdiepingsmodule gaan we in op het niet WMO-plichtige onderzoek. Dit houdt dus in: onderzoek dat niet voldoet aan de twee kerneisen van WMO-plichtig onderzoek. In deze verdiepingsmodule gaan we vooral in op een bekend voorbeeld van niet WMO-plichtig onderzoek, namelijk biobankonderzoek.

Een biobank is een voor wetenschappelijke doeleinden of behandeling bijeengebrachte verzameling van lichaamsmateriaal met daaraan gekoppeld medische en/of genetische en/of genealogische en/of andere gegevens van de donoren. Bij dit type onderzoek heb je veel te maken met de code Goed Gebruik. In deze code is omschreven hoe verantwoord moet worden omgegaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hoe ga je nu precies om met de proefpersonenveiligheid en de kwaliteit van de data wanneer er sprake is van niet WMO-plichtig onderzoek? Hierover lees je meer in deze verdiepingsmodule.

Om de eBROK succesvol te doorlopen, is het verplicht om minimaal één verdiepingsmodule te doorlopen. Wij laten aan jou de keuze welke module dat is. Wel adviseren wij je om goed na te denken over met welk type onderzoek je zelf het waarschijnlijkst in aanraking komt en deze module te volgen. En wees gerust, je kunt altijd nog een andere verdiepingsmodule erbij doen als je daar interesse in hebt.

Ook is het belangrijk om te vermelden dat de inhoud van de verdiepingsmodules niet zal worden opgenomen in het examen, omdat niet iedereen dezelfde module doorloopt. Wel wordt hier bij de herregistratie opnieuw naar gekeken en zal dit ook worden meegenomen.

6.3 Waar vind ik het terug?

Je bent aan het einde gekomen van de module Toetsing. Wil je alle informatie in de toekomst graag na kunnen lezen? Dat kan! In de module Praktijk vind je een overzicht van alle bronnen die je kunt gebruiken bij het organiseren van je onderzoek.

In deze cursus komen veel afkortingen voor. In de module Introductie vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden.

6.4 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Toetsing hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen. Beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.

Module Praktijk

1. Proefpersoon en data

1.1 Terugblik

Je bent bijna aangekomen bij het eind van het online gedeelte van de eBROK. In deze laatste module ga je al je kennis van de verplichte onderwerpen voor het examen nog een keer testen. Dit doe je aan de hand van enkele zelftests. Vervolgens ga je de opgedane theoretische kennis toepassen in een praktijkcasus. Dit doe je aan de hand van verschillende opdrachten. Bekijk eerst onderstaande video, waarin we terugblikken op de kern van onderzoek doen.

1.2 Reflectie

In deze cursus stonden centraal:

- Bewustwording van de vele aspecten van een medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- Het belang van de bescherming van de proefpersoon;
- De kwaliteit van de data.

In de module Introductie heb je al nagedacht over verschillende vragen die jou kunnen helpen bij deze reflectie.

Opdracht

Lees nogmaals dezelfde casus uit de module Introductie. Als je de vraag nogmaals zou mogen invullen, met de kennis die je in de cursus hebt opgedaan, wat zou je dan antwoorden op de vragen bij de eerdere casus? Het doel hiervan is dat je reflecteert op alle theoretische kennis die je hebt opgedaan.

Voel je vrij om jouw bevindingen op te schrijven te delen op het discussieforum. Je kunt hier natuurlijk ook reageren op de bevindingen van je medecursisten.

2. Test jezelf

2.1 Wet- en regelgeving

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen aan de test over de module Wet- en regelgeving. De test bestaat uit zes vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.

- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Wat zijn de twee belangrijkste grondbeginselen van het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer?

Rechten, veiligheid en welzijn van de proefpersonen en de integriteit van de onderzoeksdata	100%	
Rechten, veiligheid en welzijn van de proefpersonen en voldoen aan wet- en regelgeving	0%	
Integriteit van de onderzoeksdata en voldoen aan wet- en regelgeving	0%	
Integriteit van de onderzoeksdata en toestemming van een onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie voor de start van het onderzoek	0%	

Feedback:

GCP (Good Clinical Practice) vormt een geheel van kwaliteitseisen op ethisch en wetenschappelijk gebied, die internationaal zijn erkend en moeten worden gerespecteerd bij de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van proeven met proefpersonen.

Naleving van deze goede praktijk waarborgt de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen, en de geloofwaardigheid van de resultaten van de klinische proef.

Vraag 2: Welke stelling over de wet- en regelgeving met betrekking tot medische hulpmiddelen is juist?

De wet- en regelgeving omtrent medische hulpmiddelen is voor landen binnen de EU/EER hetzelfde, landen mogen aan een aantal onderdelen zelf invulling geven (WMH).	100%	
De wet- en regelgeving omtrent medische	0%	

hulpmiddelen is voor elk land individueel geregeld.		
De wet- en regelgeving omtrent medische hulpmiddelen is wereldwijd op elkaar afgestemd.	0%	
De wet- en regelgeving omtrent medische hulpmiddelen is alleen in de Verenigde Staten geharmoniseerd.	0%	

Feedback

In 2017 is de Europese wetgeving ten aanzien van medische hulpmiddelen gewijzigd. Met ingang van 26 mei 2021 is binnen de hele Europese Unie de nieuwe verordening medische hulpmiddelen (MDR) van toepassing en zijn de huidige richtlijnen medische hulpmiddelen komen te vervallen. (90/385/EEG en 93/42/EEG). Per 26 mei 2022 is ook de nieuwe verordening voor medische hulpmiddelen in-vitro diagnostiek (IVDR) van toepassing worden en komt ook de huidige richtlijn voor medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek te vervallen (98/79/EG). De nieuwe regels zijn zonder verdere aanpassing van kracht in de Europese lidstaten en gaan voor op nationale wetgeving. Sommige regels moeten op nationaal niveau verder uitgewerkt worden waardoor ook de Wet medische hulpmiddelen en de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is aangepast (bijv. wie de Bevoegde Instantie is; hoe MDR artikel 82 onderzoek getoetst moet worden).

Vraag 3: Welke wetten zijn van toepassing op een onderzoek naar het psychiatrisch verleden van patiënten met hartklachten op basis van gegevens uit patiëntendossiers?

WMO, WGBO en AVG	0%	
WGBO en AVG	100%	
WMO en AVG	0%	
Geen van deze wetten	0%	

Feedback

De WMO is *niet* van toepassing omdat er geen sprake is van een interventie of het opleggen van gedragsregels. Er wordt onderzoek gedaan met bestaande gegevens. De AVG (Algemene verordening gegevensverwerking) is van toepassing omdat persoonsgegevens worden gebruikt. De WGBO (Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst) is van toepassing omdat voor dit onderzoek patiënten worden gebruikt.

Vraag 4: Welk van de onderstaande wetten zijn van toepassing op een gerandomiseerd klinisch onderzoek met nieuwe vormen van radiotherapie?

WMO, WGBO en AVG	100%	
WGBO en AVG	0%	
WMO en AVG	0%	
Geen van deze wetten	0%	
<p>Feedback: De WMO (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) is van toepassing, omdat radiotherapie een interventie is en de patiënten bovendien worden gerandomiseerd. De AVG (Algemene verordening gegevensverwerking) is van toepassing, omdat persoonsgegevens worden gebruikt. De WGBO (Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst) is van toepassing, omdat aan dit onderzoek zowel patiënten als proefpersonen deelnemen.</p>		

<p>Vraag 5: Een onderzoeksverpleegkundige ziet dat een van haar proefpersonen veel last heeft van de bijwerkingen van een nieuw geneesmiddel. In een gesprek merkt ze dat de proefpersoon het eigenlijk niet meer aankan. Ze adviseert de proefpersoon te stoppen. Mag dat?</p>		
Ja, dat is haar plicht, want de bescherming van de proefpersoon is de belangrijkste waarde binnen de onderzoeksethiek.	100%	
Nee, dat mag niet, want zo beïnvloedt zij de uitkomsten van het onderzoek.	0%	
Nee, dat mag niet, de proefpersoon mag alleen uit eigen beweging stoppen.	0%	
Ja, dat mag, mits de onderzoeker ook akkoord is.	0%	
<p>Feedback: In de verklaring van Helsinki staat genoemd dat iedere zorgverlener zal handelen in het belang van de patiënt, dit geldt dus ook in onderzoeksituaties zoals hierboven beschreven staat.</p>		

<p>Vraag 6: Wanneer geldt bij een onderzoek de WMO? Kies het beste antwoord.</p>		
Als er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek of personen aan handelingen worden onderworpen of hen	0%	NA

gedragsregels worden opgelegd		
Als er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek en personen aan handelingen worden onderworpen of hen gedragsregels worden opgelegd	100%	
Alleen als het een geneesmiddelenonderzoek betreft	0%	
Zodra er proefpersonen bij het onderzoek betrokken zijn	0%	
Feedback: De WMO geldt voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen die aan handelingen worden onderworpen of aan wie gedragsregels worden opgelegd.		

Vraag 7: matching

De MDR wetgeving maakt onderscheid in het type onderzoek en welke wet- en regelgeving er van toepassing zijn. Weet jij welk artikel van toepassing is op het onderzoek?

Sleep de juiste studie naar het juiste artikel.

Ten behoeve van het verkrijgen van een CE-markering gaat een bedrijf een onderzoek uitvoeren met een nieuwe stent. (art 62)

De stent heeft al een CE-markering en deze studie wordt uitgevoerd in het kader van de post marketing follow up van het hulpmiddel waarbij de proefpersoon aan aanvullende invasieve metingen wordt onderworpen. (art 74.1)

De CE-markering geldt voor beoogd medisch gebruik in de arteria carotis interna. De fabrikant wil de stent ook gaan gebruiken elders in het lichaam, en niet in een slagader maar in een ader. De fabrikant wil voor deze nieuwe toepassing natuurlijk ook een CE-markering hebben en wil deze nieuwe toepassing gaan onderzoeken bij mensen. (art 74.2)

Een medisch specialist is geïnteresseerd in de verschillen tussen twee verschillende CE-gemarkeerde stents die zij regelmatig gebruikt en besluit de stents gerandomiseerd te gaan vergelijken op veiligheid. (art. 82)

Een medisch specialist wil een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel binnen beoogd gebruik gebruiken om de doorbloeding van de arteria carotis interna te bepalen. (niet MDR)

Feedback:

Artikel 62: Algemene vereisten betreffende klinische onderzoeken, uitgevoerd om de conformiteit van hulpmiddelen aan te tonen, met het doel om te bepalen en verifiëren:

het beoogde gebruik zoals gespecificeerd door de fabrikant, en/of de klinische voordelen zoals gespecificeerd door de fabrikant, en/of de klinische veiligheid van het hulpmiddel en om enige onwenselijke bijwerkingen te bepalen en beoordelen of de risico's opwegen tegen de voordelen van het hulpmiddel.

Artikel 74.1: Klinisch onderzoek met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel (binnen beoogd gebruik) als onderdeel van een post-market clinical follow-up (PMCF), waarin deelnemers aanvullende invasieve of belastende procedures ondergaan. Onder een invasieve procedure wordt een medische procedure waarbij het lichaam wordt binnengegaan, meestal middels een incisie of gaatje in de huid of door het inbrengen van een instrument in het lichaam. Met een aanvullende belastende procedure wordt een procedure bedoeld, niet voorzien door de fabrikant in de gebruiksaanwijzingen en/of bij standaard gebruik. Dit wordt belastend wanneer er sprake is van risico op fysieke of mentale belasting en/of schade groter dan in het reguliere dagelijkse leven van een onderzoeksdeelnemer.

Artikel 74.2: Klinisch onderzoek met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel als onderdeel van een conformiteitsbeoordeling buiten beoogd gebruik.

Artikel 82: Klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen niet vallend onder artikelen 62 en 74. Dit beslaat bijvoorbeeld, het klinisch onderzoek van op maat gemaakte medische hulpmiddelen, medische hulpmiddelen waarbij het ziekenhuis zelf de fabrikant is of bij klinisch onderzoek waarbij 2 medische hulpmiddelen worden vergeleken (CE-gemarkeerd en conform markering gebruik).

2.2 Ontwerp en uitvoering van onderzoek

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen aan de test over de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek. De test bestaat uit zeven vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Een contract tussen de onderzoeker en de verrichter maakt deel uit van het dossier dat wordt aangeboden aan de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) voor toetsing aan de WMO.

Wat zijn voor de METC de *belangrijkste* elementen in het contract?

Bepalingen met betrekking tot voortijdige beëindiging van het onderzoek of de overeenkomst (contract) en de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens	100%	
Bepalingen met betrekking tot voortijdige beëindiging van het onderzoek en de eigendomsrechten van de onderzoeksgegevens	0%	
Bepalingen met betrekking tot publicatie van de onderzoeksgegevens en dat de juiste onderliggende wet- en regelgeving wordt genoemd	0%	
Bepalingen met betrekking tot voortijdige beëindiging van de overeenkomst (contract) en dat de juiste onderliggende wet- en regelgeving wordt genoemd	0%	
<p>Feedback: De beoordeling van het onderzoekscontract door de ethische commissie beperkt zich tot de bepalingen met betrekking tot de voortijdige beëindiging van het wetenschappelijk onderzoek of de overeenkomst en de bepalingen omtrent de openbaarmaking van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek.</p>		

Vraag 2: Welke van onderstaande beweringen met betrekking tot het verkrijgen van Informed Consent bij kinderen is juist?

Indien een kind dat de leeftijd van 16 jaar nog niet bereikt heeft, wordt gevraagd mee te doen aan een onderzoek, moeten beide ouders of de voogd schriftelijke toestemming geven. Ook het kind, mits in staat tot redelijke waardering van eigen	100%	
---	------	--

belangen, geeft zelf toestemming.		
Een onderzoek mag pas starten indien de proefpersoon toestemming heeft gegeven. Er zijn geen uitzonderingen mogelijk.	0%	
Bij kinderen jonger dan 16 jaar geven de ouders in plaats van het kind toestemming.	0%	
Kinderen vanaf 12 jaar mogen zelf beslissen en zelfstandig het toestemmingsformulier tekenen, zonder betrokkenheid van de ouders/voogd.	0%	
<p>Feedback: Voor kinderen en jongeren onder de 16 jaar is toestemming nodig van beide ouders/wettelijk vertegenwoordigers of de voogd. De WMO vereist namelijk schriftelijke toestemming van 'de ouders die het gezag uitoefenen', of van de voogd (artikel 6, lid 1, onder b). Het onderzoek mag pas van start gaan nadat beiden of de voogd (mede) hebben getekend. Bij minderjarigen tussen de 12 en 16 jaar is dus zowel de schriftelijke instemming van de tiener (mits in staat tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake) als die van ouders of voogd verplicht.</p>		

<p>Vraag 3: Wanneer kan volgens het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer een onderzoeker afwijken van het protocol zonder voorafgaande goedkeuring door de medisch-ethische commissie?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nooit 2. Om een onmiddellijke gevaarlijke situatie voor de proefpersoon uit te schakelen 3. Wanneer het gaat om minimale logistieke of administratieve veranderingen 4. Op advies van de monitor 		
1	0%	
2	50%	
3	50%	
4	0%	
<p>Feedback: GCP 4.5.2: er mogen geen afwijkingen van of veranderingen in het protocol worden aangebracht zonder toestemming van de verrichter en een nader positief besluit van de medisch-ethische toetsingscommissie, behalve in gevallen waarbij proefpersonen direct gevaar lopen, of als de veranderingen slechts logistieke of administratieve</p>		

aspecten van het onderzoek betreffen (bijvoorbeeld wijziging van telefoonnummer, wijziging van monitor).

Vraag 4: Alle serious adverse events (SAE's) moeten direct gemeld worden bij de verrichter. Is deze stelling juist?

Ja, dit is zonder uitzonderingen juist.	0%	
Ja, met uitzondering van de SAE's waarvan in het protocol genoemd staat dat deze niet direct gerapporteerd hoeven te worden.	100%	
Nee, dit moet alleen indien er een (waarschijnlijke) relatie is met de interventie.	0%	
Nee, dit hoeft niet gerapporteerd te worden bij de verrichter maar wel in het (e)CRF.	0%	

Feedback:

WMO, artikel 10:

‘Degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen uitvoert, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van de ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoeks dossier geen onmiddellijke rapportage is vereist, onmiddellijk aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten, waarin de proefpersonen met een codenummer worden aangeduid.’

Vraag 5: Welke van onderstaande documenten moeten na afloop van een multicenter onderzoek bij de verrichter gearchiveerd worden?

1. Alle originele (e)CRF's
2. De brondocumenten van alle deelnemende centra
3. De originele documentatie van alle veranderingen in de data van alle deelnemende centra

Alleen 1 is juist	0%	
1 en 3 zijn juist	100%	
1, 2 en 3 zijn juist	0%	
2 en 3 zijn juist	0%	

Feedback:

Brondocumenten bevatten persoonsgegevens en blijven altijd in het centrum van de

lokale onderzoeker. Zie ook ICH-GCP Hoofdstuk 8 Essentiële documenten: dit hoofdstuk bevat een lijst met alle essentiële documenten die benodigd zijn voor het uitvoeren van klinisch onderzoek en waar deze gearchiveerd moeten worden, zodat achteraf een reconstructie van het volledige verloop van het onderzoek mogelijk is.

Vraag 6: Wat is juist?

1. Een (e)CRF is een gedrukt, optisch of elektronisch document dat ontworpen is om alle volgens het protocol vereiste informatie die per proefpersoon aan de verrichter moet worden gerapporteerd in vast te leggen.
2. Gegevens die in het (e)CRF worden vastgelegd en afkomstig zijn uit brondocumenten moeten in overeenstemming zijn met de brondocumenten of de discrepanties moeten worden verklaard.
3. Alle gegevens die in de Trial Master File worden gedocumenteerd, zijn onderdeel van het (e)CRF, moeten in overeenstemming zijn met de brondocumenten en worden vastgelegd in de database.

1 en 2 zijn juist	100%	
1 en 3 zijn juist		
2 en 3 zijn juist		
Alle uitspraken zijn juist		

Feedback:

Een Case Report Form ((e)CRF) is een gedrukt, optisch of elektronisch document dat ontworpen is om alle volgens het protocol vereiste informatie die per proefpersoon aan de sponsor moet worden gerapporteerd in vast te leggen. Gegevens die in het (e)CRF worden vastgelegd en afkomstig zijn uit brondocumenten, moeten in overeenstemming zijn met de brondocumenten of de discrepanties moeten worden verklaard. (e)CRF's vormen een onderdeel van de Trial Master file. Dus niet andersom.

2.3 Organisatie

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen aan de test over de module Organisatie. De test bestaat uit acht vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: Een DSMB geeft de verrichter advies om het onderzoek te stoppen vanwege gebleken futiliteit. Met futiliteit wordt bedoeld dat op grond van de tot dan toe

verzamelde onderzoeksgegevens al duidelijk is dat de verwachte uitkomst niet bereikt zal worden, bijvoorbeeld vanwege onvoldoende effectiviteit.

Wat moet de verrichter na ontvangst van dit advies doen?

De verrichter beoordeelt het advies van de DSMB en neemt een weloverwogen besluit om het onderzoek al dan niet stop te zetten. Bij het niet volgen van het advies is het informeren van de medisch-ethische toetsingscommissie hierover verplicht.	100%	
De verrichter stopt het onderzoek, omdat het advies van de DSMB bindend is.	0%	
De verrichter is verplicht het advies van de DSMB met de medisch-ethische toetsingscommissie te bespreken alvorens een besluit te nemen.	0%	
Geen van bovenstaande antwoorden is juist.	0%	

Vraag 2: Tot de verantwoordelijkheden van de *verrichter* behoren:

1. Opzetten van het onderzoek
2. Financieren van het onderzoek
3. Monitoren van het onderzoek
4. Werven van proefpersonen

Welk(e) antwoord(en) is/zijn juist?

1	33,3%	
2	33,3%	
3	33,3%	
4	0%	

Feedback:

Het werven van proefpersonen is de taak van de onderzoeker. De verrichter heeft nooit direct contact met proefpersonen, tenzij de uitvoerend onderzoeker ook verrichter is van het onderzoek.

Vraag 3: Bekijk de onderstaande vragen. Op welk van deze drie vragen is het juiste antwoord 'monitoring'?

1. Welk proces wordt gebruikt om te controleren of de rechten en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd?
2. Welk proces wordt gebruikt om te controleren of de onderzoeksgegevens juist, volledig en verifieerbaar zijn in brondocumenten?
3. Welk proces wordt gebruikt om te bepalen of de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol(len)/amendement(en), met GCP en met de relevante wettelijke vereisten?

1 en 2 zijn juist	0%	
2 en 3 zijn juist	0%	
1, 2 en 3 zijn juist	100%	
Alleen 2 is juist	0%	

Feedback:

ICH GCP E6(R2) Richtsnoer 5.18.1 en ICH GCP E6(R2) Richtsnoer 5.19.1.

Onder monitoring vallen alle drie genoemde processen.

Opmerking hierbij is dat de derde optie ook plaatsvindt door het verrichten van 'audits'.

Vraag 4: Van welk proces is onderstaande tekst de definitie?

'Een systematisch en onafhankelijke verificatie van activiteiten en documenten die betrekking hebben op een WMO-plichtig onderzoek om na te gaan of de activiteiten worden uitgevoerd en de gegevens worden vastgelegd, geanalyseerd, gerapporteerd en gearchiveerd in overeenstemming met het protocol, SOP's en relevante wettelijke vereisten.'

Audit	100%	
Monitoring	0%	
Audit trail	0%	
WMO-certificering	0%	

Feedback:

Dit is de definitie van audit, genoemd in de richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek 2019 van de NFU en het ICH GCP E6(R2) Richtsnoer.

Monitoring

Het doel van monitoring van klinisch onderzoek is om te controleren of:

- De rechten en het welzijn van de proefpersoon worden beschermd.
- De gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten.

- De uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het/de op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

Audit trail

Een audit trail is de documentatie die volledige reconstructie van het verloop van de gebeurtenissen mogelijk maakt.

WMO-certificering

Goedkeuring vanuit de WMO leidt tot certificering, dan wel goedkeuring voor het starten van het onderzoek. Dit is een stap die al gezet wordt voordat het onderzoek start.

Vraag 5: Bij welke van onderstaande studies zal meestal een DSMB worden ingesteld?

1. Een studieprotocol met een relatief groot risico op ongewenste neveneffecten
2. Een onderzoek met een hoogrisicoclassificatie van de NFU
3. Een dubbelblinde studie waarbij op basis van eerder onderzoek verwacht wordt dat het onderzoeksmiddel een schadelijk effect heeft
4. Een dubbelblinde studie waarbij op basis van eerder onderzoek verwacht wordt dat het onderzoeksmiddel veel werkzaam is dan een bestaand middel

Bij studie 1 en 2		
Bij studie 3 en 4		
Alleen bij studie 3		
Bij alle vier studies	100%	

In gevallen waarin verwacht kan worden dat tijdens het onderzoek een besluit genomen moet worden over een groot verschil tussen de behandelingen (4) of een schadelijk effect van de nieuwe behandeling (3) is het instellen van een DSMB aan te bevelen. Bij kinderen en terminale patiënten is in veel gevallen het instellen van een DSMB ook aan te raden, omdat dit kwetsbare mensen zijn.

Vraag 6: Welke taak met betrekking tot de verzamelde onderzoeksgegevens valt *niet* onder de *directe* verantwoordelijkheid van de uitvoerend onderzoeker?

Het zorg dragen voor volledig en juist ingevuld (e)CRF met daarin alle onderzoeksdata, adverse events, comedicatie en ziekten	0%	
Het verantwoorden van ontbrekende gegevens, zoals	0%	

patiëntenbezoeken, tests en onderzoeken, in het (e)CRF		
<i>Maatregelen nemen om onbedoelde of voortijdige vernietiging van brondocumenten te voorkomen</i>	0%	
Het bevriezen van de database nadat alle onderzoeksgegevens zijn ingevoerd en gecontroleerd	100%	
<p>Feedback: De verrichter (initiator) van het onderzoek heeft belang bij de uitkomsten van het onderzoek en is meestal ook eigenaar van de verzamelde gegevens. De verrichter zet de onderzoeksdatabase op en voert de data-analyse uit, nadat alle onderzoeksgegevens zijn ingevoerd en gecontroleerd.</p>		

Vraag 7: De verrichter van het onderzoek is altijd verplicht om een Data Safety Monitoring Board (DSMB) aan te stellen.

Is deze stelling waar of niet waar?

Feedback:

Deze stelling is niet waar. Het is aan de verrichter om te bepalen of er een DSMB wordt aangesteld. Hierbij wordt gekeken naar het risico van het onderzoek, bijvoorbeeld:

- Onderzoek met sterfte of ernstig letsel als uitkomstmaat;
- Onderzoek in aandoeningen die onomkeerbare schade veroorzaken;
- Onderzoek waarbij de patiëntengroep moeilijk of niet zelf consent kan geven.

Een medisch-ethische commissie kan er ook op aansturen om een DSMB aan te stellen.

Vraag 8: Wie is primair verantwoordelijk voor het adequaat uitvoeren van een klinisch onderzoek op de afdeling?

- A. De hoofdonderzoeker
- B. De verrichter
- C. De medisch-ethische toetsingscommissie
- D. De behandelend arts

Feedback:

Een onderzoeker is primair verantwoordelijk voor de praktische uitvoering van een onderzoek en voor de persoonlijke integriteit, de gezondheid en het welzijn van

de proefpersonen tijdens het onderzoek.

2.4 Toetsing

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om te beginnen aan de test over de module Toetsing. De test bestaat uit dertien vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: De risicoclassificatie wordt bepaald door:

Er zijn meerdere antwoorden mogelijk.

Kans op schade	25%	
Complexiteit van het protocol	25%	
Kwetsbaarheid van de onderzoekspopulatie	25%	
Hoeveelheid kennis van en ervaring met interventie	25%	

Feedback:

De NFU heeft een hulplijst risicoclassificatie opgesteld, waarmee de onderzoeker het risico voor het onderzoek kan bepalen.

(Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2019, bijlage 2, pagina 40, NFU).

Vraag 2: Quality Assurance (QA, kwaliteitsborging) en Quality Control (QC, kwaliteitsbewaking/ kwaliteitsbeheersing) zijn essentieel in mensgebonden onderzoek. Welk van de onderstaande beweringen geeft het verschil tussen QA en QC het beste weer?

Kwaliteitsbewaking vindt met name door middel van monitoring plaats. Kwaliteitsborging door middel van SOP's en het uitvoeren van audits.	100%	
---	------	--

Er is geen verschil. Bij beide wordt gekeken of het onderzoek wordt uitgevoerd en de gegevens worden gegenereerd, gedocumenteerd en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, SOP, GCP en de relevante wettelijke vereisten.	0%	
Beide hebben een ander doel voor ogen; kwaliteitsbewaking is vooral gericht op de veiligheid van de proefpersoon, kwaliteitsborging op de kwaliteit van de data.	0%	
Beide hebben hetzelfde doel voor ogen, maar kwaliteitsbewaking is vooral gericht op de veiligheid van de proefpersoon, en kwaliteitsborging op de kwaliteit van de data.	0%	
<p>Quality Assurance (QA) / Kwaliteitsborging: Alle geplande en systematische handelingen die zijn ingesteld om te waarborgen dat het onderzoek wordt uitgevoerd en dat de gegevens worden gegenereerd, gedocumenteerd en gerapporteerd in overeenstemming met Good Clinical Practice (GCP) en met de relevante wettelijke vereisten.</p> <p>Quality Control (QC) / Kwaliteitsbeheersing: De bedrijfstechnieken en werkzaamheden die binnen het systeem van kwaliteitsborging worden gebruikt om na te gaan of aan de kwaliteitseisen voor aan het onderzoek gerelateerde werkzaamheden is voldaan.</p>		

Vraag 3: Wie is niet per se betrokken bij het goedkeuringsproces voor een WMO-plichtig onderzoek naar een nieuwe chirurgische techniek?		
Bevoegde instantie	100%	
Toetsingscommissie	0%	
Raad van Bestuur	0%	
Afdelingshoofd	0%	
<p>Feedback: Geneesmiddelenonderzoek moet, naast de beoordeling door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC of CCMO), nog een extra, marginale toets door de bevoegde instantie ondergaan. De bevoegde instantie (CCMO of VWS) kijkt of er 'gemotiveerde bezwaren' zijn tegen de studie. Zij checkt hiervoor de Europese bijwerkingen databank (EudraVigilance) op eerder gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel.</p>		

Ook onderzoek met niet-CE-gecertificeerde medische hulpmiddelen of medische hulpmiddelen buiten beoogd gebruik ondergaat een additionele melding, namelijk bij het CCMO

In het voorbeeld is geen sprake van een geneesmiddel of een medisch hulpmiddel en dus hebben de bevoegde instanties geen betrokkenheid bij de beoordeling van het onderzoek.

Let op, per 1 november 2021 is de Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) verplicht voor geneesmiddelenonderzoek. De VGO is onderdeel van de nieuwe procedure lokale haalbaarheid en vervangt de huidige onderzoeksverklaring. Het doel van de procedure is dat onderzoek sneller van start kan gaan na goedkeuring.

Vraag 4: Het onderzoeksdossier voor de primaire indiening bij een erkende METC of de CCMO bestaat uit een aantal basisdocumenten.

Welke van de volgende documenten moeten altijd, voor zover van toepassing, worden ingediend ter beoordeling?

- Advertentietekst voor de werving van de proefpersonen
- Productinformatie voor de studiemedicatie
- Voorbeeld huisartsenbrief
- De contactgegevens van de verrichter en/of onderzoeker

Alle	100%	
Alle, met uitzondering van de voorbeeld huisartsenbrief	0%	
Alle, met uitzondering van de productinformatie	0%	
Alle, met uitzondering van de contactgegevens	0%	

Op de CCMO-website vind je een overzicht (pdf) van de documenten die - voor zover van toepassing - in een standaard onderzoeksdossier thuishoren met een toelichting daarop.

Vraag 5: Wat is het/zijn de belangrijkste doel(en) van kwaliteitsbewaking en kwaliteitsborging in WMO-plichtig mensgebonden onderzoek?

1. Bescherming van de rechten en welzijn van de proefpersoon
2. Waarborgen van de kwaliteit en integriteit van de gerapporteerde onderzoeksgegevens

1 en 2	100%	
1	0%	
2	0%	

Anders	0%	
<p>Feedback: Optimale kwaliteit in mensgebonden onderzoek heeft twee componenten. Ten eerste de veiligheid van de proefpersoon: de risico's en belasting van wetenschappelijke studies moeten zo laag mogelijk zijn binnen de grenzen van de studie. Ten tweede de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Dit heeft betrekking op het ontwerp van het onderzoek, de wijze van uitvoering, de analyse van de resultaten en de rapportage.</p>		

<p>Vraag 6: Onderzoek met lichaamsmateriaal dat in het kader van de reguliere behandeling is afgenomen, mits de proefpersoon hier geen bezwaar tegen heeft gemaakt, is niet WMO-plichtig.</p> <p>Is deze stelling waar of niet waar?</p>		
Waar	100%	
Niet waar	0%	
<p>Feedback: Wanneer er geen sprake is van een handeling of het opleggen van een gedragwijze, is er geen sprake van WMO-plichtig onderzoek. Niet WMO-plichtig onderzoek uitvoeren betekent niet dat er geen toestemming nodig is van de proefpersoon.</p>		

<p>Vraag 7: Wat is het belangrijkste verschil tussen WMO-plichtig en niet WMO-plichtig onderzoek doen?</p>		
<p>A. Bij WMO-plichtig onderzoek staat voorop dat de proefpersoon zelf bij het onderzoek betrokken moet zijn</p> <p>B. Bij niet WMO-plichtig onderzoek is de privacy van de proefpersoon belangrijker</p> <p>C. Bij WMO-plichtig onderzoek is de verantwoordelijkheid van de onderzoekers kleiner omdat de METC ook betrokken is</p> <p>D. Bij niet WMO-plichtig onderzoek is nooit sprake van geneesmiddelenonderzoek</p>		
<p>Feedback: De eerste vraag die bij een uit te voeren onderzoeksvoorstel altijd moet worden gesteld is: betreft het een WMO-plichtig onderzoek of niet?</p> <p>Er zijn onderzoeken waarbij niet altijd duidelijk is of het onder de reikwijdte van de WMO valt. Bij twijfel dient de aanvrager altijd contact op te nemen met een erkende toetsingscommissie (METC) of de CCMO voor een advies.</p>		

<p>Vraag 8: De uitkomsten van een geneesmiddelenonderzoek zijn niet zoals verwacht. Het geneesmiddel zal hierdoor niet op de markt gebracht worden. Is het noodzakelijk dat de resultaten toch gepubliceerd worden?</p>		
--	--	--

Ja, door publicatie worden onderzoekers op de hoogte gebracht van de negatieve resultaten, en zodoende zullen proefpersonen in de toekomst niet onnodig aan een soortgelijk onderzoek onderworpen worden.	100%	
Nee, negatieve resultaten zijn lastig te publiceren en kosten veel tijd en energie die beter gebruikt kunnen worden voor nieuwe onderzoeksprojecten.	0%	
Ja, want het aantal publicaties per onderzoeksgroep is van groot belang voor het werven van toekomstige onderzoeksfinanciering.	0%	
Nee, want er is afgesproken met de leverancier van het geneesmiddel dat negatieve resultaten niet gepubliceerd zullen worden.	0%	
<p>Feedback: Het publiceren van onderzoeksresultaten, of deze nu positief of negatief zijn, is van groot belang om alle kennis over een bepaald geneesmiddel of bepaalde interventie beschikbaar te maken. Op deze wijze kunnen zorgverleners de juiste keuze maken om een geneesmiddel of interventie in de praktijk te implementeren.</p>		

<p>Vraag 9: Welke gegevens zijn in ieder geval vereist voor het reconstrueren van het verloop van een onderzoek?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De brondocumenten 2. De volledige audit trail (dat wil zeggen het bijhouden van elke invoer, verandering of verwijdering in de database) 3. De statistische analyse van de onderzoeksgegevens 4. Het onderzoeksprotocol 		
1, 2 en 4	100%	
2, 3 en 4	0%	
1, 3 en 4	0%	
1, 2 en 3	0%	
<p>Feedback: Essentiële documenten zijn de documenten die elk afzonderlijk en als geheel de</p>		

evaluatie mogelijk maken van de uitvoering van een onderzoek en van de kwaliteit van de geproduceerde gegevens.

Source data / Brongegevens: alle informatie in originele vastleggingen en gewaarmerkte kopieën van originele registratiedocumenten met betrekking tot klinische bevindingen, waarnemingen en andere activiteiten bij een klinisch onderzoek die noodzakelijk is voor de reconstructie en evaluatie van het onderzoek.

Audit trail / Audit-traject: documentatie die volledige reconstructie van het verloop van de gebeurtenissen mogelijk maakt.

Vraag 10: Geef aan welk type onderzoek in alle gevallen primair getoetst moet worden door de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek).

Onderzoek met een geregistreerd vaccin	0%	
Onderzoek met een nog niet geregistreerd vaccin	100%	
Therapeutisch onderzoek bij kinderen	0%	
Onderzoek bij wilsonbekwamen	0%	

Feedback:

Alleen niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen moet worden getoetst door de CCMO; therapeutisch onderzoek bij deze groepen kan worden getoetst door een erkende METC. Onderzoek met geregistreerde vaccins wordt door een erkende METC getoetst (zie CCMO-website).

Vraag 11: Geef aan welke bewering met betrekking tot de beoordelingstermijn voor overig WMO-plichtig onderzoek (niet zijnde geneesmiddelenonderzoek) van de toetsende medisch-ethische toetsingscommissie juist is.

De medisch-ethische toetsingscommissie mag de beoordelingstermijn met gegronde redenen onbeperkt verlengen.	0%	
Indien de medisch-ethische toetsingscommissie vragen heeft over het onderzoeksdossier of om aanvullende informatie	100%	

verzoekt, stopt de beoordelingstermijn tijdelijk.		
De beoordelingstermijn start op de dag van de vergadering van de medisch-ethische toetsingscommissie waarin het dossier voor het eerst wordt behandeld.	0%	
De beoordelingstermijn voor de medisch-ethische toetsingscommissie is nooit langer dan acht weken.	0%	
<p>Feedback: De beoordelingstermijn begint te lopen op de dag nadat de erkende METC of de CCMO de complete aanvraag heeft ontvangen. Voor 'normaal' medisch-wetenschappelijk onderzoek, niet zijnde geneesmiddelenonderzoek, geldt een termijn van acht weken, tenzij de METC of de CCMO binnen die termijn heeft laten weten meer tijd nodig te hebben. De verlenging mag maximaal acht weken bedragen. Bij vragen/opmerkingen van de METC of de CCMO wordt de termijn tussentijds voor een bepaalde periode stopgezet (klokstop) tot men de reactie van de indiener binnen heeft. Voor geneesmiddelenonderzoek geldt een afwijkende termijn: zestig dagen. De oordelende commissie mag eenmalig om nadere aanvullende informatie vragen en een klokstop instellen. Voor bepaalde typen onderzoek mag de beslistermijn worden verlengd met maximaal dertig dagen.</p>		

<i>nieuwe vraag</i>
<p><i>Je wilt starten met een geneesmiddelenonderzoek in Nederland.</i></p> <p><i>Wat is de maximale beoordelingstermijn van een dergelijk geneesmiddelenonderzoek bij de beoordelende instanties vallend onder de CTR?</i></p> <p><i>60 dagen</i> <i>56 dagen</i> <i>90 dagen</i> <i>50 dagen</i></p> <p><i>Feedback: aanvullen</i></p>

Vraag 12: Wat is een Data and Safety Monitoring Board (DSMB)?		
Een onafhankelijke commissie die de gegevens van het lopend onderzoek regelmatig evalueert op vooraf vastgelegde punten.	100%	
Een onafhankelijke commissie die de gegevens van een afgerond	0%	

onderzoek evalueert op de veiligheid van de proefpersoon voordat een vervolgonderzoek wordt gestart.		
Een commissie bestaande uit minimaal een datamanager en een statisticus, werkzaam bij de onderzoeksgroep, die de gegevens van het lopend onderzoek eenmalig evalueert op vooraf vastgelegde punten.	0%	
Een commissie bestaande uit minimaal een datamanager en een statisticus, werkzaam bij de onderzoeksgroep, die de gegevens van het lopend onderzoek regelmatig evalueert op de veiligheid van de proefpersoon.	0%	
<p>Feedback: De verrichter kan overwegen om een DSMB in te stellen om regelmatig de voortgang van het klinisch onderzoek, met inbegrip van de veiligheidsgegevens en de belangrijkste maat voor het gewenste effect, te beoordelen. Ook kan het DSMB aanbevelingen doen aan de verrichter of het onderzoek moet doorgaan, moet worden gewijzigd of moet worden stopgezet. De leden van de DSMB moeten onafhankelijk zijn, dus zonder enig concurrerend belang voor een van de interventies.</p>		

<p>Vraag 13: Het onderzoeksdossier voor de primaire indiening bij een erkende METC of de CCMO bestaat uit een aantal basisdocumenten. Welke van de volgende documenten hoeft/hoeven <i>niet</i> te worden ingediend ter beoordeling?</p>		
Werkbladen die als brondocument voor het noteren van onderzoeksgegevens worden gebruikt tijdens de studie	100%	
Voorlichtingsmateriaal voor de proefpersonen		
Vragenlijsten die proefpersonen moeten invullen tijdens het onderzoek		
Curriculum vitae van de onafhankelijk deskundige		
<p>Feedback: Op de CCMO-website vind je een overzicht (pdf) van de documenten die - voor</p>		

zover van toepassing - in een standaard onderzoeksdossier thuishoren met een toelichting daarop.

3. Voorbeeld casus

3.1 Introductie

Er komt een hoop kijken bij het opzetten en uitvoeren van onderzoek. Om je meer handvatten te geven in deze en de komende activiteiten, willen wij je graag kennis laten maken met een specifieke casus. Aan de hand van deze casus kun jij de theoretische kennis die je hebt opgedaan in de modules gaan toepassen. De volgende activiteiten beginnen steeds met het geven van aanvullende informatie. Vervolgens volgt er een oefening, waarbij vragen over de casus worden gesteld. Op die manier krijg je meer gevoel voor de toepassing van alle opgedane kennis.

Instructies voor de test

- Klik op [Start de test nu] om de casus te lezen en de vragen te beantwoorden. De casus bestaat uit twee open vragen. We nodigen je uit om over deze vragen na te denken. Aan het eind van deze opdracht ontvang je feedback met een mogelijk goed antwoord. Je kunt jouw antwoorden daarmee vergelijken.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Introductie van de casus

Lucas is een klinisch onderzoeker. Hij doet onderzoek naar chronisch obstructieve longziekten, ook wel bekend als COPD. COPD wordt geassocieerd met een afname in kwaliteit van leven, de longfunctie en de levensverwachting. Daarbij zijn de medische kosten gerelateerd aan COPD erg groot. Zelfmanagement zou daar een grote rol in kunnen spelen.

Lucas ontdekt in zijn literatuuronderzoek dat zelfmanagementprogramma's geassocieerd zijn met een verbeterde patiënttevredenheid. Echter, alle studies die Lucas vindt, zijn in relatief kleine cohorten uitgevoerd, hebben een korte follow-upduur en/of zijn variabel in het type interventie.

Lucas vraagt zich af of additionele scholing omtrent COPD bij de patiënten het risico op COPD-gerelateerde ziekenhuisopnamen zou kunnen verminderen. Hij zet daartoe een klinische trial op in zijn eigen instituut om dat uit te zoeken.

Vraag 1: Lucas heeft voor zijn onderzoek een specifieke studiepopulatie voor ogen. Zijn beoogde deelnemers zijn patiënten met ernstige COPD, met een

hoog risico op ziekenhuisopnamen. Andere inclusiecriteria omvatten de leeftijd (ouder dan 40 jaar), en een klinisch verslechterde longfunctie.

Dit onderzoek betreft een kwetsbare groep, namelijk patiënten met zware COPD die regelmatig opgenomen worden.

Wat zijn je mogelijke ethische overwegingen en vragen bij de opzet van een dergelijke studie?

Feedback:

Er zijn verschillende condities waaraan dit onderzoek moet voldoen om ethisch verantwoord te zijn. Zo moeten bijvoorbeeld de deelnemende proefpersonen begeleid worden door een superviserend arts en door een onderzoeksverpleegkundige, hebben zij zowel geschreven als mondelinge toelichting ontvangen en hebben zij voldoende bedenktijd gekregen alvorens toestemming te geven voor deelname. Ook moeten de beoogde voordelen van de studie groter zijn dan de verwachte risico's.

Verder zijn er eerdere studies uitgevoerd, waarin dergelijke zelfmanagementprogramma's zijn onderzocht, waarbij geen complicaties zijn waargenomen. In het literatuuronderzoek zijn tevens positieve resultaten gevonden, weliswaar binnen kleinere studies. Deze factoren maken dat dit onderzoek, na toetsing door een medisch-ethische toetsingscommissie, is goedgekeurd.

Vraag 2: Lucas probeert zijn onderzoek methodologisch goed op te zetten en randomiseert zodoende de patiënten in twee groepen. De interventiegroep volgt een onderwijsprogramma, waardoor het gedrag van de patiënt moet worden beïnvloed. De tweede groep volgt niet het onderwijsprogramma, maar krijgt de reguliere behandeling en verder geen extra begeleiding. Beide groepen krijgen vervolgens de standaardbehandeling van hun behandelend arts.

Waar moet Lucas de inhoud van de interventie concreet toelichten? Licht je antwoord toe.

Feedback:

De concrete inhoud van de interventie moet Lucas op meerdere plekken toelichten. Allereerst moet hij een specifieke toelichting van de interventie opnemen in het onderzoeksprotocol dat hij bij de medisch-ethische toetsingscommissie indient. Daarnaast moet hij in de proefpersoneninformatie de interventie en het verschil met de reguliere behandeling goed beschrijven. Het is voor proefpersonen belangrijk dat zij een goede afweging kunnen maken tussen de potentiële baten en risico's die het onderzoek met zich meebrengt. Lucas moet de interventie dan ook goed toelichten.

3.2 Wet- en regelgeving

Het onderzoek van Lucas is een voorbeeld van een onderzoeker-geïnitieerd klinisch interventieonderzoek. En niet zomaar een interventieonderzoek, het

gaat om een monocenter gerandomiseerde interventieonderzoek met een controlegroep.

Er is specifieke wet- en regelgeving van toepassing op het door Lucas beoogde onderzoek. Er zijn diverse instanties bij een dergelijk onderzoek betrokken.

Weet jij welke wet- en regelgeving en instanties een rol speelt/spelen bij het COPD-onderzoek van Lucas? Selecteer de juiste opties.

Klik op [>] om naar de tweede vraag te navigeren en klik op [Controleer] om je antwoord(en) na te kijken. Er zijn meerdere antwoorden mogelijk.

Vraag 1: Met welke wet- en regelgeving heeft het COPD-onderzoek van Lucas bij het ontwerp en de start van het onderzoek te maken gehad?

- ICH GCP E6(R2) Richtsnoer
- ISO 14155
- WBO
- Geneesmiddelenwet
- Clinical Trials Regulation
- **WGBO**
- Embryowet
- **AVG**
- **WMO**
- Wet op medische hulpmiddelen
- Besluit actieve implantaten
- Besluit GGO

Vraag 2: Bij welke instantie(s) moet Lucas zijn onderzoek voorleggen ter beoordeling?

- **METC**
- CCMO
- Lareb
- CBG

Feedback:

Het onderzoek van Lucas is een WMO-plichtig interventieonderzoek. Lucas hoeft dit onderzoek alleen bij de METC in te dienen ter beoordeling. Er is geen sprake van een geneesmiddelenonderzoek of onderzoek naar medische hulpmiddelen.

3.3 Ontwerp en uitvoering van onderzoek

Lucas gaat verder met de precieze invulling van zijn COPD-onderzoek. Hij staat bij het ontwerp van zijn onderzoek uitgebreid stil bij de inrichting van het datamanagementplan en eventuele onverwachte voorvallen die kunnen optreden (de AE's en SAE's). Zijn belangrijkste uitkomstmaat is een ziekenhuisopname door COPD. Het is belangrijk dat Lucas goed nadenkt over voorvallen die hij verwacht en welke hij moet opnemen in zijn onderzoeksprotocol.

Wanneer er zich onverwachte ernstige voorvallen voordoen in je onderzoek, moet dit in ToetsingOnline gemeld worden bij de medisch-ethische toetsingscommissie. Wat er precies wanneer gemeld moet worden, is afhankelijk van je onderzoek en hoe je dit in je protocol hebt opgenomen.

Je hebt in de module Ontwerp en uitvoering van onderzoek onder andere kennisgemaakt met de veiligheidsrapportages. Beantwoord de volgende vragen omtrent het ontwerp en de uitvoering van het onderzoek. Houd de flowcharts van de CCMO erbij als naslagwerk.

Instructies voor de test

- Klik op [Start] om te beginnen. De zelftest heeft vier vragen.
- Klik na het beantwoorden van een vraag op [Controleer] om het antwoord na te kijken. Open vragen kunnen pas na het voltooien van de hele test worden nagekeken.
- Klik op [Volgende pagina] of [Vorige pagina] om tussen de vragen te navigeren.
- Klik na het beantwoorden van de laatste vraag op [Einde poging] en vervolgens op [Bewaar alles en beëindig test] om de test na te kijken.

Vraag 1: In het onderzoek van Lucas is ziekenhuisopname vanwege COPD een belangrijke uitkomstmaat. Dit betekent dat iedere ziekenhuisopname in de studie behoort tot deze uitkomstmaat. Is dit waar of niet waar? (niet waar)

Feedback:

Dit is niet waar. De ziekenhuisopname als gevolg van COPD betreft een SAE en is als belangrijke uitkomstmaat opgenomen in het protocol. Andere ziekenhuisopname of verlenging van de opname (SAE's) behoren daarmee niet tot de uitkomstmaat.

Vraag 2: Een van Lucas zijn proefpersonen wordt onverhoopt in het ziekenhuis opgenomen met een levensbedreigende hartaanval. Binnen welke termijn moet de verrichter deze SAE melden bij de medisch-ethische toetsingscommissie via ToetsingOnline?

- binnen één dag na kennisneming
 - binnen vijf dagen na kennisneming
 - **binnen zeven dagen na kennisneming**
 - binnen tien dagen na kennisneming
-

Wanneer er sprake is van een letaal of levensbedreigende SAE:

- Eerste melding < zeven dagen na kennisneming door verrichter;
- Melding volledige informatie < vijftien dagen na kennisneming door verrichter.

Wanneer er sprake is van een niet-letaal of niet-levensbedreigende SAE:

- Eerste melding < vijftien dagen na kennisneming door verrichter.

1. Lucas beschrijft in zijn datamanagementplan het Electronic data capture (EDC)-systeem dat hij wil gebruiken. Aan welke voorwaarden moet het EDC-systeem voldoen voor onderzoeksdata die vallen onder de reikwijdte van de WMO? Welke van onderstaande antwoorden is/zijn juist?

1. Het systeem moet beschikken over een audit trail.
2. Het moet mogelijk zijn om toegangsminimalisatie toe te passen.
3. Er moeten regelmatige en adequate back-ups mogelijk zijn.
4. Er moet beveiliging van de blinding mogelijk zijn.

- a. 1 en 3 zijn juist
- b. 1, 2 en 3 zijn juist
- c. 1, 2 en 4 zijn juist
- d. 1, 2, 3 en 4 zijn juist**

Onderzoeksdata die onder de reikwijdte van de WMO vallen, moeten worden vastgelegd in een EDC-systeem met:

- Een audit trail die wijzigingen in de data automatisch vastlegt (wie, wat, wanneer), waarbij oorspronkelijk ingevoerde gegevens niet worden gewist;
- Een audit trail die bij veranderen van gegevens ook de reden van wijziging documenteert;
- Mogelijkheden om toegangsminimalisatie toe te passen. Door middel van beveiligde toegang wordt inzage in de gegevens door onbevoegden voorkomen en met persoonlijke accounts wordt de toegang per persoon beperkt tot dat wat nodig is;
- Regelmatige en adequate back-ups;
- Beveiliging van de blinding.

2. Stel dat Lucas zijn onderzoek uitbreidt naar een multicenter onderzoek. Welke van onderstaande documenten zitten er dan bij Lucas in de Trial Master File (TMF) tijdens de uitvoering van het onderzoek?

1. Monitoringrapporten
2. De volledig ingevulde, afgeronde CRF's
3. De getekende informed-consent formulieren
4. De voortgangsrapportage voor de medisch-ethische toetsingscommissie

- a. 1 en 4 zijn juist
 - b. 2 en 3 zijn juist
 - c. 3 en 4 zijn juist
 - d. 1, 2, 3 en 4 zijn juist
-

De TMF bevat een verzameling van de essentiële documenten die inzage verschaffen in het proces van opzet, uitvoer en afronding van het onderzoek en bestaat uit files bij de verrichter (Trial Master File, TMF) en onderzoeker (Investigator Site File, ISF. Hieronder vallen de monitoringinformatie, de volledig ingevulde en afgeronde CRF formulieren en de voortgangsrapportage voor de medisch-ethische toetsingscommissie. De Investigator Site File bevat alleen de documentatie die relevant is voor het desbetreffende centrum waarin het onderzoek wordt uitgevoerd, in dit geval de getekende informed-consent formulieren. Zie ook hoofdstuk 8 van het ICH GCP E6(R2) richtsnoer voor een gedetailleerd overzicht van essentiële documenten en welke file (TMF en/of ISF) de originele en kopieën van de documenten zijn terug te vinden.

3.4 Organisatie - verantwoordelijkheden

Lucas dient zijn onderzoeksdossier in bij de medisch-ethische toetsingscommissie. Die geeft goedkeuring voor de start van het onderzoek, mits Lucas een DSMB instelt. Enkele andere betrokken partijen zijn een monitor, een onafhankelijk deskundige en een onafhankelijke statisticus die de rapporten voor de DSMB verzorgt, en ten slotte onderzoekers en artsen in alle deelnemende centra.

Lucas realiseert zich dat de organisatie van een dergelijk onderzoek een complexe onderneming is.

Beantwoord nu de onderstaande vragen.

Klik op [>] om naar de volgende vraag te gaan en klik telkens op [Controleer] om je antwoord na te kijken.

1. Wie is de formele verrichter in het onderzoeker-geïnitieerde onderzoek van Lucas?

- a. De medisch-ethische toetsingscommissie
 - b. De afdeling waar Lucas werkzaam is
 - c. De hoofdonderzoeker van het onderzoek
 - d. De Raad van Bestuur van het instituut waar Lucas werkt**
-

De Raad van Bestuur is juridisch de verrichter van het onderzoek van Lucas. Lucas voert echter als hoofdonderzoeker een groot gedeelte van de verrichter-taken in de praktijk uit.

2. Wie is er formeel verantwoordelijk voor het aanstellen van een monitor?

a. De verrichter

b. De hoofdonderzoeker

c. De uitvoerend PhD-student

d. De medisch-ethische toetsingscommissie

De verrichter is verantwoordelijk voor het aanstellen van een monitor. Praktisch gezien wordt in onderzoeker-geïnitieerd onderzoek een monitor vaak aangesteld door de hoofdonderzoeker. De monitor moet deskundig en onafhankelijk zijn.

3. Er wordt in het onderzoek van Lucas een DSMB ingesteld. Aan wie brengt de DSMB formeel advies uit over het onderzoek?

a. De onderzoeksverpleegkundige

b. De hoofdonderzoeker

c. De verrichter

d. De medisch-ethische toetsingscommissie

Het advies wordt formeel uitgebracht aan de verrichter. Binnen onderzoeker-geïnitieerd onderzoek wordt het advies praktisch gezien vaak aan de hoofdonderzoeker gegeven. Een ingrijpend advies wordt niet alleen aan de hoofdonderzoeker medegedeeld, maar ook aan zijn afdelingshoofd en de verantwoordelijke RvB.

4. Welke van onderstaande beweringen betreffende de aspecten waar de DSMB op let, is/zijn juist?

1. De DSMB let op de veiligheid van de proefpersonen.

2. De DSMB let erop of de brongegevens overeenkomen met de gegevens in het (e)CRF.

3. De DSMB let erop of de rekrutering van proefpersonen adequaat verloopt (inclusief eventuele achterstand in rekrutering).

4. De DSMB let erop of de SOP's gebruikt in het onderzoek worden nageleefd.

- a. 1 en 2 zijn juist
- b. 3 en 4 zijn juist
- c. **1 en 3 zijn juist**
- d. 2 en 4 zijn juist
- d. 1, 2, 3 en 4 zijn juist

De DSMB let op: de mate waarin (er al) zicht is op effectiviteit, ook om eventuele veiligheidssignalen tegen af te zetten; de uitvoering van het onderzoek, met name waar dit impact kan hebben op kwaliteit en integriteit van verzamelde gegevens.

3.5 Toetsing

Lucas besluit terwijl zijn COPD-onderzoek reeds gestart is met de eerste inclusie, dat hij wil uitbreiden naar een multicenter studie. Dat houdt in dat er meerdere onderzoekscentra betrokken worden bij het onderzoek. Dit heeft allerlei formele en juridische consequenties.

In de module Toetsing passeren de onderwerpen toetsing, contracten en afspraken en multicenter onderzoek de revue. Om je een overzicht te geven van deze zaken, ga je in deze opdracht zelf een lijstje samenstellen. Wat verandert er nu allemaal als je van monocenter onderzoek naar multicenter onderzoek gaat?

Selecteer telkens de bewering die geldt voor multicenter onderzoek.

Bewering 1: Er is geen rol voor de lokale (medisch-ethische) commissies verbonden aan de deelnemende centra.

Er is een rol voor de lokale (medisch-ethische) commissie bij een lokaal centrum.

Bewering 2: Het toevoegen van een nieuw centrum aan een multicenter onderzoek is een substantieel amendement.

Het toevoegen van een nieuw centrum aan een multicenter onderzoek hoeft niet gemeld te worden bij de medisch-ethische toetsingscommissie.

Bewering 3: Om deel te nemen aan dit multicenter onderzoek, heb je een onderzoeksverklaring nodig van de Raad van Bestuur, het hoofd van de afdeling, de zorggroepmanager of een persoon in een gelijke positie binnen je instelling.

Om deel te nemen aan dit multicenter onderzoek heb je enkel een onderzoeksverklaring van je direct leidinggevende nodig.

Bewering 4: Voor goedkeuring voor deelname aan dit multicenter onderzoek heb je het curriculum vitae van de lokale hoofdonderzoeker nodig.

Voor goedkeuring voor deelname aan dit multicenter onderzoek heb je alleen de ondertekende onderzoeksverklaring nodig.

Bewering 5: De proefpersoneninformatie is voor alle centra (exclusief de administratieve gegevens) in multicenter onderzoek gelijk.

De proefpersoneninformatie mag voor ieder centrum in multicenter onderzoek individueel worden ingevuld, voor een betere aansluiting bij de proefpersonen in het desbetreffende centrum.

Als het goed is, heb je nu een lijstje met de belangrijkste aspecten van multicenter onderzoek en de Richtlijn Externe Toetsing. Mocht je hier nog moeite mee hebben, dan kun je in activiteit 4.1, 4.2 en 4.3 de juiste stappen terugvinden.

3.6 Afsluiting

We zijn inmiddels enkele maanden verder. Lucas heeft, in samenwerking met de andere centra, zes maanden na de start 206 proefpersonen geïncludeerd, die gerandomiseerd zijn over de interventiegroep (n = 101) en de controlegroep (n = 105).

Op dat moment is de betrokken onafhankelijke statisticus Martine bezig met een tussentijdse analyse voor de DSMB. Zij doet daar een bijzondere bevinding. In de interventiegroep zijn vijftien patiënten overleden (waarvan tien door COPD) en in de controlegroep vijf patiënten (waarvan drie aan COPD). Zij legt deze getallen voor aan de DSMB.

Stel, jij zit in de DSMB van dit onderzoek. Welk advies zou je Lucas en zijn instituut dan geven en waarom?

Voorbeeldantwoord

Het feit dat in Lucas zijn onderzoek meer proefpersonen sterven in de interventiegroep dan in de controlegroep, is onverwacht. Op basis van de eerdere onderzoeken had Lucas juist verwacht dat het interventieprogramma zou bijdragen aan minder COPD-gerelateerde ziekenhuisopnamen, laat staan sterfte. Dit leidt ertoe dat er juist sprake lijkt te zijn van schade. Het advies dat hier dan ook het meest voor de hand liggend is, is stoppen met het onderzoek vanwege schade, zeker als er een reden voor te bedenken is.

4. Afronding

4.1 Waar vind ik het terug?

Nu je alle modules hebt doorlopen en de oefenvragen hebt gemaakt, is alle leerstof voor het examen aan bod gekomen. Wil je toch nog graag wat meer weten of iets opzoeken dat je nodig hebt in de praktijk? Dat kan.

Onder 'Bronnen' vind je een pdf-bestand, waarin alle websites en artikelen die aan bod zijn gekomen in deze cursus zijn beschreven. *Let op: klik op je rechtermuisknop om een website in een nieuw tabblad te openen.*

In deze cursus komen veel afkortingen voor. In de module Introductie vind je een overzicht van alle afkortingen die voorbijkomen. Als je het prettig vindt, kun je dit overzicht downloaden.

Ben je benieuwd naar de mening van je medeonderzoekers? Gebruik dan het forum om jouw vragen te stellen.

4.2 Afsluiting

Gefeliciteerd, je hebt het online gedeelte van de BROK doorlopen. In deze cursus heb je geleerd welke essentiële kennis en kunde je moet bezitten als je een wetenschappelijk onderzoek met mensen gaat uitvoeren.

Vergeet niet dat je nu nog niet gecertificeerd bent, hiervoor moet je eerst een centrum specifieke bijeenkomst bijwonen en vervolgens het examen behalen. Bij 'Essentiële data' vind je een overzicht van de bijeenkomsten en examens bij jou in de buurt.

Wil je graag nog extra leren voor het examen en vind je het fijn dit op papier te doen? Dat kan! Onder 'bronnen' vind je een bestand met alle teksten die in deze cursus zijn aangeboden.

4.3 Evaluatie

We willen je vragen om jouw mening over het online gedeelte van de BROK-cursus met ons te delen. Zo kunnen we de cursus verder verbeteren. De vragenlijst bestaat uit de volgende onderdelen:

- De informatie, inschrijving en hulp
- Algemene beoordeling
- De leeromgeving
- De inhoud
- De activiteiten
- Tot slot

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Natuurlijk wordt de informatie die je met ons deelt anoniem verwerkt. Jouw eerlijke mening is het meest waardevol voor ons. Klaar met invullen? Klik dan op [Voltooi] om de activiteit af te sluiten.

4.4 Hoeveel tijd heb je besteed?

Zou je ons willen laten weten hoeveel tijd je aan de module Praktijk hebt besteed? Het beantwoorden van de drie vragen duurt slechts enkele minuten. Op basis van jouw antwoorden kunnen wij de eBROK verder verbeteren.

Klik op [Beantwoord de vragen] om te beginnen. Klik op [Stuur enquête in] na het beantwoorden van de vragen. Let op: de antwoorden worden niet opgeslagen, beantwoord dus direct alle vragen en stuur ze in.

- Hoeveel tijd heb je aan deze module besteed?
- Zijn er activiteiten in deze module die je veel meer of minder tijd hebben gekost dan de aangegeven geschatte tijd?
- Hier kun je het antwoord op de vorige vraag toelichten.