

Voor toetsing **Lokale Haalbaarheid** vul volgende onderdelen in:

* Risicoclassificatie
* Monitoringplan
* Monitoring Checklist

Voor informatie zie bijlage:

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

**RISICOCLASSIFICATIE**

Aan de hand van de Risicoclassificatie en hulplijst in deze bijlage, kan men in bijlage 3 de richtlijnen voor monitoring vinden. Neem daartoe voor elk geïdentificeerd toegevoegd risico (t.o.v. de standaardbehandeling) omtrent de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer onderstaande tabel ter hand. Soms kunnen bepaalde aspecten weggelaten worden en het is ook mogelijk dat een aspect juist heel zwaar weegt. Een voorbeeld is de kwetsbaarheid van de groep onderzoeksdeelnemers.

|  |  |
| --- | --- |
| **Frequentie en schade** | |
| Wat zijn bekende toegevoegde risico’s van de interventie / het geneesmiddel / voedingsmiddel / medisch hulpmiddel? | tekst |
| Hoe groot is de kans op extra schade voor de proefpersoon door de onderzoekshandeling(en) of het geneesmiddel? | Niet aanwezig  Klein  Matig  Groot |
| Waaruit bestaat die eventuele schade? | Tekst |

|  |  |
| --- | --- |
| **Risico onderzoeksproduct of interventie / handeling** | |
| Hoeveel kennis en ervaring met de interventie / het geneesmiddel / voedingsmiddel / medisch hulpmiddel is er (onderzoeker of algemeen)? | Geen kennis / ervaring  Geringe kennis / ervaring  Redelijke kennis / ervaring  Veel kennis / ervaring |
| Wat is de kans op het optreden van nog onbekende risico’s? | Niet aanwezig  Klein  Matig  Groot |
| Wat is de ernst van de mogelijke nadelige effecten / mate van schade? | Lichte schade  Matige schade  Ernstige schade |
| Toelichting: |
| Is er mogelijkheid om de ongewenste effecten te beheersen? | Geen mogelijkheid  Geringe mogelijkheid  Redelijke mogelijkheid  Grote mogelijkheid |
| Wat is de lichamelijke belasting door de onderzoekshandeling / het geneesmiddel? | Geen  Ongemak  Pijn  Overige, nl. …….. |
| Wat is de psychische belasting door de onderzoekshandeling / het geneesmiddel? | Geen  Stress  Angst  Overige, nl. ……… |

|  |  |
| --- | --- |
| **Kenmerken onderzoekspopulatie** | |
| Kwetsbaarheid: | Minderjarigen  Meerderjarige wilsonbekwamen  Kwetsbare ouderen  Zwangeren  Ernstig zieken  Patiënt in een acute situatie  Geen kwetsbare groep  Overig, nl. …….. |
| **Maatschappelijke risico’s** | |
| Wat zijn de maatschappelijke risico’s voor de proefpersoon? | Schending van privacy  Stigmatisering  Uitsluiting van verzekering  Geen maatschappelijk risico  Overig, nl. …... |
| Wat zijn de maatschappelijke risico’s voor het onderzoek? | Geen risico, er is algemeen  maatschappelijk draagvlak  Matig risico, er is beperkt  maatschappelijk draagvlak  Vergroot risico, er is nauwelijks tot  geen maatschappelijk draagvlak |

|  |  |
| --- | --- |
| **Risico’s samenhangend met onderzoeksopzet en -uitvoering** | |
| Hoe complex is het onderzoeksprotocol (haalbaarheid van de uitvoering van het onderzoek, mono- of multicenter, aantal te includeren onderzoeksdeelnemers)? | Niet complex  Enigszins complex  Complex |
| Hoe complex is het therapeutisch gebied? | Niet complex  Enigszins complex  Complex |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Mate van schade /  Grootte van kans | Lichte schade | Matige schade | Ernstige schade |
| Kleine kans | Verwaarloosbaar risico | Verwaarloosbaar risico | Matig risico |
| Matige kans | Verwaarloosbaar risico | Matig risico | Hoog risico |
| Grote kans | Matig risico | Hoog risico | Hoog risico |

|  |  |
| --- | --- |
| **Conclusie risico-classificatie** | |
| Maak aan de hand van uw antwoorden op voorgaande vragen middels bovenstaande tabel een keuze uit de opties: | Verwaarloosbaar risico  Matig risico  Hoog risico |
| Geef een toelichting op de gemaakte keuze | Toelichting: |

<https://www.nfu.nl/sites/default/files/2021-01/21.00023_Richtlijn_Kwaliteitsborging_Mensgebonden_Onderzoek_2020.pdf>

**MONITORING PLAN**

|  |  |
| --- | --- |
| **Algemene gegevens** | |
| Acroniem |  |
| Titel studie |  |
| NL nummer |  |
| ABR-nummer |  |
| Plan ingevuld door |  |
| Datum invullen plan |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Betrokkenen bij monitoring** | |
| Verrichter |  |
| Projectmanager |  |
| Monitoring uitgevoerd door | ☐ eigen afdeling  ☐ andere afdeling, namelijk:  ☐ anders, namelijk: |
| Gekwalificeerde monitor |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiespecifieke informatie** | |
| Risicoclassificatie studie (zie bijlage 2) |  |
| Startdatum studie |  |
| Einddatum studie |  |
| Totale studieduur |  |
| Verwacht aantal geïncludeerde proefpersonen |  |
| Gevalideerde database |  |

Het monitoren dient te gebeuren volgens de richtlijn ‘monitoring’ van de NFU, welke te vinden zijn via de website van de NFU in het document ‘Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek 2020’. Dit zijn de minimale eisen waaraan monitoring van deze studie moet voldoen. De mate van monitoring hangt af van de risicoclassificatie van de studie (zie bijlage 2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mate van monitoring\*** | | |
| Onderdeel | Toelichting | |
| Inclusiestroom | Inclusiesnelheid en uitvalpercentage | |
| Trial Master File/ Investigator Site File | Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier | |
| Onderdeel | Percentage\*\* | Aantal proefpersonen |
| Informed consent aanwezigheid (10-100%) | % |  |
| Informed consent proces en verificatie op uitvoer (10-100%) | % |  |
| In- en exclusie criteria (5-50%) | % |  |
| Source Data Verification (2 onderzoeksdeelnemers-50%)\*\*\*  Primair eindpunt:  Overige variabelen: | %  =  = |  |
| SAEs/SADEs/SUSARs  (2 onderzoeksdeelnemers - 50%) \*\*\*\* | % |  |
| Onderdeel | Opgenomen in monitorvisite\*\*\*\* | |
| Studiemedicatie of onderzoeksproduct | ja  nee n.v.t. | |
| Randomisatie | ja  nee n.v.t. | |
| Privacy | ja  nee n.v.t. | |
| Datamanagement | ja  nee n.v.t. | |
| Apparatuur | ja  nee n.v.t. | |
| Studie specifieke aanvullingen:  bv. procedure ondersteunende afdeling | ja  nee n.v.t.  Toelichting: | |

\* De onderdelen die door de monitor gecontroleerd worden zijn verder gespecificeerd in bijlage 1.

\*\* De percentages zijn per ziekenhuis vrij in te vullen. De NFU richtlijn op basis van het geschatte risico staat in bijlage 3.

\*\*\* Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek.

\*\*\*\* Zie bijlage 3 voor meer informatie.

Studie-specifieke aanvullingen: …….. (bv. 100% SAEs monitoren)

|  |
| --- |
| **Monitorfrequentie\*** |
| begin en einde van de studie (na inclusie 1e patiënt en bij database lock)  1 visite per jaar per centrum  2-3 visites/jaar, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties  3 of meer visites/jaar per centrum, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde  deviaties |

\*de frequentie kan tijdens de looptijd studie aangepast worden indien gewenst

Studie-specifieke aanvullingen: ………

**MONITORING CHECKLIST**

Hierin wordt afgesproken welke onderdelen de monitor zal controleren gedurende de monitorvisites. Deze checklist wordt ingevuld tijdens het opstellen van dit monitoringplan en niet gedurende de monitorvisites.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Algemeen** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Rekrutering van proefpersonen (inclusiesnelheid, uitvalpercentage) |  |  |  |
| Opslag en beschikbaarheid brondocumenten |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trial Master File / Investigator Site File** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Volledigheid, accuratesse en juiste opslag TMF/ISF |  |  |  |
| Correspondentie met METC (veiligheidsrapportages en goedkeuring over o.a. protocol, proefpersoneninformatie en –toestemmings-formulieren, (niet-)substantiële amendementen) |  |  |  |
| Handtekeningenlijst (delegation log) waarmee de PIN taken aan het studieteam delegeert |  |  |  |
| CV’s en training (studieprocedures en GCP) van personeel |  |  |  |
| Patiënten screeninglog en patiënten identificatielijst |  |  |  |
| Faciliteiten en diagnostische instrumenten (gebruik en wijzigingen) |  |  |  |
| Instructies studieprocedures |  |  |  |
| Financiële zaken |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Proefpersonen** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Getekende toestemmingsformulieren |  |  |  |
| In- en exclusiecriteria |  |  |  |
| Volgorde van behandeling volgens protocol (incl. tijdlijn / visit window) |  |  |  |
| Dagboekjes of vragenlijsten |  |  |  |
| Volledigheid en accuratesse van ingevulde (e)CRFs |  |  |  |
| (S)AEs en SUSARs in CRFs en brondocumenten |  |  |  |
| Opvolgen van queries |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Deblindering** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Opslag en status noodenveloppen voor deblindering |  |  |  |
| Deblinderingsprocedure |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Biologische monsters** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Van toepassing op deze studie? |  |  |  |
| Verzameling, labeling en opslag biologische monsters (tot shipment) |  |  |  |
| Temperatuurlijsten voor vriezers en koelkasten (indien opslag niet op centraal laboratorium) |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Onderzoeksproduct** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Van toepassing op deze studie? |  |  |  |
| Bezoek aan apotheek / faciliteit |  |  |  |
| GLP/GMP certificatie en accreditatie apotheek |  |  |  |
| Opslag studiegeneesmiddelen / hulpmiddel / voedingsmiddel |  |  |  |
| Vervaldatum van studiegeneesmiddelen / hulpmiddel / voedingsmiddel |  |  |  |
| Accountability log (binnenkomst, uitgifte, teruggave (aan apotheek) en destructie van studiegeneesmiddelen) |  |  |  |
| Verstrekking van studiegeneesmiddelen / hulpmiddel / voedingsmiddel aan patiënt (dosering en instructies) |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Laboratorium** | **Ja** | **Nee** | **n.v.t.** |
| Van toepassing op deze studie? |  |  |  |
| Bezoek aan lokaal laboratorium |  |  |  |
| GLP/GMP certificatie en accreditatie laboratorium |  |  |  |
| Referentiewaarden lokaal laboratorium |  |  |  |
| Laboratoriumkits (pipetten, buizen etc.) |  |  |  |
| Gebruik, onderhoud en kalibratie van laboratoriumapparatuur en documentatie |  |  |  |

Studie-specifieke aanvullingen: ……..

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

<https://www.nfu.nl/sites/default/files/2021-01/21.00023_Richtlijn_Kwaliteitsborging_Mensgebonden_Onderzoek_2020.pdf>

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Actie | Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring | | Matig risico  = Matig intensieve monitoring  WMO-plichtig onderzoek | Hoog risico  = Intensieve monitoring  WMO-plichtig onderzoek |
| Verwaarloosbaar risico:  Overig WMO-plichtig  onderzoek | Verwaarloosbaar risico:  Geneesmiddelen,  Medische hulpmiddelen  en voeding onderzoek |
| In-/exclusie criteria[[3]](#footnote-3) | Verificatie van minimaal  5% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  (per on-site gemonitord  centrum), indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  10% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  25% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  50% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. |
| Source Data Review en Source Data  Verification[[4]](#footnote-4) | Verificatie van minimaal  2 geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  (SDV en SDR), indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  10% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  25% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. | Verificatie van minimaal  50% van het totaal  aantal geïncludeerde  onderzoeksdeelnemers  per centrum, indien  mogelijk. |
| SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs[[5]](#footnote-5) | De  onderzoeksdeelnemers  bij wie de steekproef  voor de SDV/SDR wordt  uitgevoerd worden ook  gecontroleerd op niet  gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle  van 5% van de  gerapporteerde SAEs. | De  onderzoeksdeelnemers  bij wie de steekproef  voor de SDV wordt  uitgevoerd worden ook  gecontroleerd op niet  gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle  van 10% van de  gerapporteerde SAEs/  SADEs/SUSARs/  USADEs. | De  onderzoeksdeelnemers  bij wie de steekproef  voor de SDV wordt  uitgevoerd worden ook  gecontroleerd op niet  gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle  van 25% van de  gerapporteerde SAEs/  SADEs/SUSARs /  USADEs. | De onderzoeksdeelnemers  bij wie de steekproef voor de SDV wordt uit-gevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle  van 50% van de  gerapporteerde SAEs/  SADEs/SUSARs/USADEs. |
| Onderzoeksproduct[[6]](#footnote-6) | Niet van toepassing | Controleer product  accountability van  onderzoeksdeelnemers  die geselecteerd  zijn voor de SDV en  welke instructies  onderzoeksdeelnemers  mee krijgen. | Controleer product  accountability van  onderzoeksdeelnemers  die geselecteerd  zijn voor de SDV en  welke instructies  onderzoeksdeelnemers  mee krijgen. | Controleer product  accountability van  onderzoeksdeelnemers  die geselecteerd  zijn voor de SDV en  welke instructies  onderzoeksdeelnemers  mee krijgen. |
| Onderzoeksprocedures (randomisatie, deblindering, data-management, privacy). | Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoekspersoneel getraind is in het uitvoeren van onderzoeksprocedures. | | | |
| Onderzoeksdata | Controleer of onderzoeksdata verzameld wordt in een gevalideerde database | | | |
| Apparatuur | Verifieer of gebruikte apparatuur mits deze een functie hebben bij het bepalen van het primair eindpunt  opgenomen zijn in het kwaliteitsborgingssysteem/programma. | | | |
| Lab & Apotheek | Controleer of  laboratorium  gecertificeerd is. | Controleer of  laboratorium/apotheek  gecertificeerd zijn. | Controleer of  laboratorium/apotheek  gecertificeerd zijn. | Controleer of  laboratorium/apotheek  gecertificeerd zijn. |

1. Het monitoren van de inclusiestroom dient ongeacht de risicoclassificatie bij al het onderzoek plaats te vinden. Een te lage

   inclusiesnelheid kan een succesvolle voltooiing van het onderzoek bedreigen. [↑](#footnote-ref-1)
2. Indien toestemmingsformulieren worden gemist of wanneer fouten worden geïdentificeerd in het IC proces wordt de

   steekproef naar inzicht uitgebreid, ongeacht de mate van intensiteit van monitoring. [↑](#footnote-ref-2)
3. Indien fout-geïncludeerde onderzoeksdeelnemers in het onderzoek zijn opgenomen (het schenden van exclusiecriteria in

   relatie tot veiligheid is hier vooral van belang) wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid, ongeacht de mate van intensiteit

   van monitoring. [↑](#footnote-ref-3)
4. Source data verification (SDV) is vergelijking van brongegevens met (e)CRF gegevens. Source data review (SDR) is een

   beoordeling van brondocumentatie om de kwaliteit van de bron te controleren, compliance van protocollen te controleren en

   kritieke processen te waarborgen (bron: TransCelerate) en of voor verzamelde data een bron aanwezig is (medische status). [↑](#footnote-ref-4)
5. Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen of ernstig ongewenste voorvallen onvolledig of

   incorrect is, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring. Indien deze

   onregelmatigheden SUSARs of USADEs betreffen dient de steekproef uitgebreid te worden naar 100%. [↑](#footnote-ref-5)
6. Product accountability controleren op onderzoeksdeelnemer, afdeling en/of apotheek niveau. (opslag van producten,

   vervaldatum, binnenkomst aantal apotheek, uitgifte apotheek/uitgifte proefpersoon, doseringen, teruggave/vernietiging etc.) [↑](#footnote-ref-6)