

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-plichtigonderzoek | Verwaarloosbaar risico:Geneesmiddelen,Medische hulpmiddelenen voeding onderzoek | WMO-plichtig onderzoek | WMO-plichtig onderzoek |
| Monitor frequentie | Monocenter onderzoek:minimaal 1 on-sitevisite. Multicenteronderzoek: minimaal2 on-site visites inhet coördinerendcentrum. Afhankelijkvan de inclusiesnelheid, duur vanhet onderzoek, aantalonderzoeksdeelnemersen eerdergeobserveerdedeviaties kunnen ermeer visites (evt.in meerdere centra)gepland worden. | 1 of meer visites perjaar per centrum(waarvan in iedergeval 1 on-sitevisite); afhankelijkvan de inclusiesnelheid, duur vanhet onderzoek, aantalonderzoeksdeelnemersen eerdergeobserveerdedeviaties. | 2 of meer visites perjaar per centrum(waarvan in iedergeval 1 on-sitevisite); afhankelijkvan de inclusiesnelheid, duur vanhet onderzoek, aantalonderzoeksdeelnemersen eerdergeobserveerdedeviaties. | 3 of meer visites per jaarper centrum (waarvanin ieder geval 2 on-sitevisites); afhankelijk vande inclusie snelheid, duurvan het onderzoek, aantalonderzoeksdeelnemersen eerder geobserveerdedeviaties. |
| 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 opaanwezigheid vanminimaal 10% vanhet totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemers(per on-site gemonitordcentrum), indienmogelijk. | Controle opaanwezigheid vanminimaal 25% (indienmogelijk 100%) vanhet totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Controle opaanwezigheid vanminimaal 50% (indienmogelijk 100%) vanhet totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | 100% controle opaanwezigheid, indienmogelijk. |
| Informed consentproces en verificatie op uitvoer | Navragen informedconsent procesVerificatie van hetvolledige IC procesvan minimaal 5%van het totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemers(per on-site gemonitordcentrum), indienmogelijk. | Navragen informedconsent procesVerificatie van hetvolledige IC procesvan minimaal 10%van het totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Navragen informedconsent procesVerificatie van hetvolledige IC procesvan minimaal 25%van het totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Navragen informedconsent procesVerificatie van hetvolledige IC procesvan minimaal 50%van het totaal aantalgeïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Actie | Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring | Matig risico = Matig intensieve monitoringWMO-plichtig onderzoek | Hoog risico = Intensieve monitoringWMO-plichtig onderzoek |
| Verwaarloosbaar risico:Overig WMO-plichtigonderzoek | Verwaarloosbaar risico:Geneesmiddelen,Medische hulpmiddelenen voeding onderzoek |
| In-/exclusie criteria[[3]](#footnote-3)  | Verificatie van minimaal5% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemers(per on-site gemonitordcentrum), indienmogelijk. | Verificatie van minimaal10% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Verificatie van minimaal25% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Verificatie van minimaal50% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. |
| Source Data Review en Source DataVerification[[4]](#footnote-4) | Verificatie van minimaal2 geïncludeerdeonderzoeksdeelnemers(SDV en SDR), indienmogelijk. | Verificatie van minimaal10% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Verificatie van minimaal25% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. | Verificatie van minimaal50% van het totaalaantal geïncludeerdeonderzoeksdeelnemersper centrum, indienmogelijk. |
| SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs[[5]](#footnote-5) | Deonderzoeksdeelnemersbij wie de steekproefvoor de SDV/SDR wordtuitgevoerd worden ookgecontroleerd op nietgerapporteerde SAEs.Daarnaast controlevan 5% van degerapporteerde SAEs. | Deonderzoeksdeelnemersbij wie de steekproefvoor de SDV wordtuitgevoerd worden ookgecontroleerd op nietgerapporteerde SAEs.Daarnaast controlevan 10% van degerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/USADEs. | Deonderzoeksdeelnemersbij wie de steekproefvoor de SDV wordtuitgevoerd worden ookgecontroleerd op nietgerapporteerde SAEs.Daarnaast controlevan 25% van degerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs /USADEs. | De onderzoeksdeelnemersbij wie de steekproef voor de SDV wordt uit-gevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.Daarnaast controlevan 50% van degerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/USADEs. |
| Onderzoeksproduct[[6]](#footnote-6) | Niet van toepassing | Controleer productaccountability vanonderzoeksdeelnemersdie geselecteerdzijn voor de SDV enwelke instructiesonderzoeksdeelnemersmee krijgen. | Controleer productaccountability vanonderzoeksdeelnemersdie geselecteerdzijn voor de SDV enwelke instructiesonderzoeksdeelnemersmee krijgen. | Controleer productaccountability vanonderzoeksdeelnemersdie geselecteerdzijn voor de SDV enwelke instructiesonderzoeksdeelnemersmee 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 eindpuntopgenomen zijn in het kwaliteitsborgingssysteem/programma. |
| Lab & Apotheek | Controleer oflaboratoriumgecertificeerd is. | Controleer oflaboratorium/apotheekgecertificeerd zijn. | Controleer oflaboratorium/apotheekgecertificeerd zijn. | Controleer oflaboratorium/apotheekgecertificeerd 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)