

# **RICHTSNOER VOOR GOOD CLINICAL PRACTICE (CPMP/ICH/135/95)**

**Stap 5, vastgesteld richtsnoer 1.5.96  
(inclusief errata na Stap 4)**

## **ICH Harmonised Tripartite Guideline**

### **INHOUDSOPGAVE**

<b>INHOUDSOPGAVE</b> .....	<b>i</b>
<b>INLEIDING</b> .....	<b>1</b>
<b>1. VERKLARENDE WOORDENLIJST</b> .....	<b>1</b>
<b>2. DE BEGINSELEN VAN ICH GCP</b> .....	<b>8</b>
<b>3. MEDISCH-ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE (METC)</b> .....	<b>9</b>
3.1 Verantwoordelijkheden .....	9
3.2 Samenstelling, functies en activiteiten .....	10
3.3 Procedures .....	11
3.4 Administratie .....	12
<b>4. ONDERZOEKER</b> .....	<b>12</b>
4.1 Kwalificaties van en afspraken met onderzoekers .....	12
4.2 Adequate middelen .....	13
4.3 Medische zorg voor proefpersonen .....	13
4.4 Communicatie met de METC .....	13
4.5 Naleving van het protocol .....	14
4.6 Onderzoeksproduct(en) .....	14
4.7 Randomisatieprocedures en het verbreken van de code .....	15
4.8 Informed consent van proefpersonen .....	15
4.9 Vastlegging en rapportage .....	18
4.10 Voortgangsrapportage .....	19
4.11 Veiligheidsrapportage .....	19
4.12 Voortijdig beëindigen of opschorten van een klinisch onderzoek .....	20
4.13 Eindrapport(en) door de onderzoeker .....	20
<b>5. SPONSOR</b> .....	<b>20</b>
5.1 Kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing .....	20
5.2 Contract research-organisatie (CRO) .....	21
5.3 Medische expertise .....	21
5.4 Opzet van het onderzoek .....	21

5.5 Onderzoeksbegeleiding, gegevensverwerking en documentenbeheer .....	22
5.6 Selectie van de onderzoeker .....	23
5.7 Toewijzing van verantwoordelijkheden en functies.....	24
5.8 Schadevergoeding aan proefpersonen en onderzoekers .....	24
5.9 Financiering.....	24
5.10 Aanmelden/Indienen bij de bevoegde autoriteit(en) .....	24
5.11 Bevestiging van beoordeling door een METC .....	24
5.12 Informatie over het/de onderzoeksproduct(en) .....	25
5.13 Het bereiden, verpakken, etiketteren en coderen van (een) onderzoeksproduct(en).....	25
5.14 Levering en hantering van (het) onderzoeksproduct(en).....	26
5.15 Inzage in dossiers .....	26
5.16 Informatie over veiligheid .....	27
5.17 Rapportage van bijwerkingen.....	27
5.18 Monitoren .....	27
5.18.1 Doel .....	27
5.18.2 Selectie en kwalificaties van monitors .....	27
5.18.3 De mate en aard van het monitoren .....	28
5.18.4 De verantwoordelijkheden van de monitor .....	28
5.18.5 Procedures voor het monitoren.....	30
5.18.6 Monitor-rapport .....	30
5.19 Audit.....	30
5.19.1 Doel .....	30
5.19.2 Selectie en kwalificatie van auditors .....	30
5.19.3 Audit-procedures .....	30
5.20 Niet-naleving.....	31
5.21 Voortijdig beëindigen of opschorten van een klinisch onderzoek .....	31
5.22 Klinische onderzoeksrapporten .....	31
5.23 Multicentre klinisch onderzoek.....	31
<b>6. KLINISCH ONDERZOEKSPROTOCOL EN PROTOCOL-AMENDEMENT(EN) .....</b>	<b>32</b>
6.1 Algemene informatie .....	32
6.2 Achtergrondinformatie .....	32
6.3 Doelstellingen van en reden voor het onderzoek .....	33
6.4 De opzet van het onderzoek .....	33
6.5 Selectie en uit het onderzoek halen van proefpersonen.....	34
6.6 Behandeling van proefpersonen .....	34
6.7 Beoordeling van de werkzaamheid .....	34

6.8 Beoordeling van de veiligheid.....	34
6.9 Statistiek .....	35
6.10 Inzage in brongegevens/brondocumenten .....	35
6.11 Kwaliteitsbeheersing en kwaliteitsborging .....	35
6.12 Ethische aspecten .....	35
6.13 Verwerking en vastlegging van gegevens .....	35
6.14 Financiering en verzekering .....	35
6.15 Publicatiebeleid .....	36
6.16 Bijlagen .....	36
<b>7. INVESTIGATOR'S BROCHURE .....</b>	<b>37</b>
7.1 Inleiding .....	37
7.2 Algemene overwegingen.....	38
7.2.1 Titelpagina.....	38
7.2.2 Verklaring van vertrouwelijkheid.....	38
7.3 Inhoud van de investigator's brochure .....	38
7.3.1 Inhoudsopgave.....	38
7.3.2 Samenvatting .....	38
7.3.3 Inleiding.....	38
7.3.4 Fysische, chemische en farmaceutische eigenschappen en formulering.....	38
7.3.5 Pre-klinisch onderzoek .....	39
7.3.6 Effecten bij de mens .....	40
7.3.7 Samenvatting van gegevens en aanwijzingen voor de onderzoeker.....	41
7.4 APPENDIX 1: .....	42
7.5 APPENDIX 2: .....	43
<b>8. ESSENTIËLE DOCUMENTEN VOOR HET UITVOEREN VAN EEN KLINISCH     ONDERZOEK .....</b>	<b>45</b>
8.1 Inleiding .....	45
8.2 Voorafgaand aan de klinische fase van het onderzoek.....	46
8.3 Tijdens de klinische uitvoering van het onderzoek .....	51
8.4 Na voltooiën of stopzetten van het onderzoek .....	56

# RICHTSNOER VOOR GOOD CLINICAL PRACTICE

## ICH Harmonised Tripartite Guideline

[EMEA Status per juni 1996]

### INLEIDING

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

Het doel van dit ICH Richtsnoer voor GCP is de Europese Unie (EU), Japan en de Verenigde Staten een uniforme standaard te verschaffen om de wederzijdse acceptatie van klinische gegevens door de bevoegde autoriteit(en) in deze rechtsgebieden te bevorderen.

Bij het ontwikkelen van het richtsnoer is rekening gehouden met de huidige regels voor Good Clinical Practice van de Europese Unie (EU), Japan en de Verenigde Staten, alsook van Australië, Canada, de Scandinavische landen en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Bij het genereren van klinische gegevens, met de bedoeling die aan de bevoegde autoriteit(en) voor te leggen, moet men dit richtsnoer in acht nemen.

De beginselen die in dit richtsnoer zijn vastgelegd kunnen ook worden toegepast op ander klinisch onderzoek dat de veiligheid en het welzijn van proefpersonen zou kunnen beïnvloeden.

## 1. VERKLARENDE WOORDENLIJST

### 1.1 Adverse drug reaction (ADR) / Bijwerking

Tijdens de klinische ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel of van een nieuwe toepassing daarvan, en in het bijzonder wanneer de therapeutische dosering(en) nog niet is/zijn vastgesteld: alle schadelijke en onbedoelde reacties op een geneesmiddel die in verband staan met een bepaalde dosis moeten worden beschouwd als bijwerkingen. De zinsnede 'reacties op een geneesmiddel' geeft aan dat er een redelijke mogelijkheid bestaat dat er een oorzakelijk verband is tussen een geneesmiddel en een adverse event, m.a.w. dat een verband niet kan worden uitgesloten.

Met betrekking tot geneesmiddelen die al op de markt zijn: een schadelijke en onbedoelde reactie op een geneesmiddel die optreedt bij doses die gewoonlijk bij mensen worden gebruikt voor profylaxe, diagnose of behandeling van ziekten of voor het wijzigen van een fysiologische functie (zie: het ICH-richtsnoer "Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting").

### 1.2 Adverse event (AE)/Ongewenst voorval

Elk ongewenst medisch voorval bij een patiënt of proefpersoon aan wie een farmaceutisch product is toegediend dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met deze behandeling. Een adverse event (AE) kan daarom zijn elk ongunstig en onbedoeld verschijnsel (waaronder ook abnormale laboratoriumwaarden), elk symptoom dat / elke ziekte die in tijdsverband gebracht

wordt met het gebruik van een (onderzoeks)product, al dan niet verband houdend met het (onderzoeks)product (zie: het ICH-richtsnoer “Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”).

### **1.3 Amendment (to the protocol) / Amendement (van het protocol)**

Zie protocolamendement.

### **1.4 Applicable regulatory requirements / Relevante wettelijke vereisten**

Alle wet- en regelgeving die van toepassing is op het uitvoeren van klinisch onderzoek met geneesmiddelen.

### **1.5 Approval (in relation to Institutional Review Board) / Goedkeuring (in relatie tot IRB's)<sup>1</sup>**

De goedkeuring van de IRB dat het klinisch onderzoek is beoordeeld en kan worden uitgevoerd in de instelling binnen de randvoorwaarden bepaald door de IRB, de instelling, Good Clinical Practice (GCP) en de relevante wettelijke vereisten.

### **1.6 Audit**

Een systematisch en onafhankelijk onderzoek van activiteiten en documenten in verband met een klinisch onderzoek om na te gaan of de activiteiten in verband met het geëvalueerde onderzoek werden uitgevoerd en de gegevens werden vastgelegd, geanalyseerd en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, Standard Operating Procedures (SOP's) van de sponsor, Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten.

### **1.7 Audit Certificate / Audit-certificaat**

Een verklaring van de auditor ter bevestiging dat de audit heeft plaatsgevonden.

### **1.8 Audit Report / Audit-rapport**

Een schriftelijke evaluatie door de auditor van de sponsor van diens bevindingen tijdens de audit.

### **1.9 Audit Trail / Audit-traject**

Documentatie die volledige reconstructie van het verloop van de gebeurtenissen mogelijk maakt.

### **1.10 Blinding, Masking / Blinderen**

Een procedure waarbij één of meer betrokken partijen niet op de hoogte wordt/worden gesteld van de toegewezen behandeling(en) in het onderzoek. Enkelblind geeft gewoonlijk aan dat de proefpersoon/proefpersonen niet op de hoogte is/zijn en dubbelblind betekent normaal gesproken dat de proefpersoon/proefpersonen, onderzoeker(s), monitor, en, in sommige gevallen, data-analisten niet weten welke behandeling(en) aan wie is/zijn toegewezen.

### **1.11 Case Report Form (CRF)**

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.

### **1.12 Clinical Trial, Study / Klinisch onderzoek**

Elk onderzoek bij de mens dat ten doel heeft vast te stellen of te verifiëren wat de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten zijn van een onderzoeksproduct, en/of om alle bijwerkingen van het onderzoeksproduct vast te stellen, en/of om opname, distributie, metabolisme en uitscheiding van een onderzoeksproduct te bestuderen met het doel de veiligheid en/of werkzaamheid ervan vast te stellen. De termen ‘klinisch onderzoek’ en ‘klinische studie’ zijn synoniem.

---

<sup>1</sup> Deze paragraaf is niet van toepassing op de Nederlandse situatie.

### **1.13 Clinical Trial, Study Report / Klinisch onderzoeksrapport**

Een beschrijving van een onderzoek/studie met een therapeutisch, profylactisch of diagnostisch middel dat is uitgevoerd bij de mens, waarin de klinische en statistische beschrijving, presentaties en analyses in één rapport volledig zijn geïntegreerd (zie: het ICH-richtsnoer “Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports”).

### **1.14 Comparator (Product) / Vergelijkingsproduct**

Een onderzoeksproduct of een product op de markt (d.w.z. actieve controle), of een placebo dat gebruikt wordt als referentie in een klinisch onderzoek.

### **1.15 Compliance (in relation to trials) / Naleving (met betrekking tot onderzoek)**

Naleving van alle voorschriften met betrekking tot het onderzoek, de voorschriften van Good Clinical Practice (GCP) en de relevante wettelijke vereisten.

### **1.16 Confidentiality / Vertrouwelijkheid**

Het voorkomen dat informatie die eigendom is van de sponsor of de identiteit van de proefpersoon aan anderen dan aan de bevoegde personen wordt vrijgegeven.

### **1.17 Contract**

Een schriftelijke, ondertekende, en van de datum voorziene overeenkomst tussen twee of meer betrokken partijen, waarin alle afspraken betreffende de overdracht en verdeling van taken en verplichtingen en, indien van toepassing, betreffende financiële aangelegenheden, zijn beschreven. Het protocol kan als basis voor een contract dienen.

### **1.18 Coordinating Committee / Coördinerende commissie**

Een commissie die door de sponsor kan worden ingesteld om de uitvoering van een multicentre klinisch onderzoek te coördineren.

### **1.19 Coordinating Investigator / Coördinerende onderzoeker**

Een onderzoeker die de verantwoordelijkheid draagt voor de coördinatie van de onderzoekers in verschillende centra die deelnemen aan een multicentre klinisch onderzoek.

### **1.20 Contract Research Organisation (CRO) / Contract research-organisatie (CRO)**

Een persoon of een organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die door de sponsor is gecontracteerd om een of meer van de verplichtingen en taken van de sponsor met betrekking tot het onderzoek uit te voeren.

### **1.21 Direct Access / Directe inzage**

Toestemming om alle vastleggingen en rapporten die belangrijk zijn voor de evaluatie van een klinisch onderzoek te bestuderen, analyseren, verifiëren en reproduceren. Iedere partij met directe inzage (bijv. binnen- en buitenlandse bevoegde autoriteiten, monitors en auditors van de sponsor) moet alle redelijke voorzorgsmaatregelen nemen binnen de wettelijke vereisten die van toepassing zijn om de vertrouwelijkheid met betrekking tot de identiteit van proefpersonen en informatie die eigendom is van de sponsor te handhaven.

### **1.22 Documentation / Verslaglegging**

Alle vastgelegde gegevens, in welke vorm dan ook (waaronder, maar niet uitsluitend, schriftelijke, elektronische, magnetische en optische data en scans, röntgenfoto's en electrocardiogrammen) waarin de methoden, de uitvoering en/of de resultaten van een onderzoek, de factoren die het onderzoek beïnvloeden en de genomen maatregelen worden beschreven.

### **1.23 Essential Documents / Essentiële documenten**

Documenten die het elk afzonderlijk en als geheel mogelijk maken de uitvoering van een klinisch onderzoek en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren (zie: 8. Essentiële Documenten voor het Uitvoeren van een Klinisch Onderzoek).

### **1.24 Good Clinical Practice (GCP)**

Een standaard voor het ontwerpen, opzetten, uitvoeren, monitoren, auditen, vastleggen, analyseren en rapporteren van klinisch onderzoek, die zeker stelt dat de gegevens en de gerapporteerde resultaten betrouwbaar en nauwkeurig zijn, en dat de rechten, integriteit en vertrouwelijkheid van proefpersonen beschermd worden.

### **1.25 Independent Data Monitoring Committee (IDMC) (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)**

Een onafhankelijke commissie voor het monitoren van gegevens, die kan worden ingesteld door de sponsor om regelmatig de voortgang van een klinisch onderzoek, de gegevens betreffende de veiligheid en de belangrijkste maat voor het gewenste effect te kunnen beoordelen, en de sponsor aanbevelingen te doen over het voortzetten, wijzigen dan wel stopzetten van een onderzoek.

### **1.26 Impartial Witness / Onpartijdige getuige**

Een persoon die onafhankelijk is van het klinisch onderzoek, die niet op oneigenlijke wijze kan worden beïnvloed door mensen die bij het onderzoek betrokken zijn, die het proces van informed consent begeleidt als de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon niet kan lezen, en die de informed consent en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon wordt verstrekt voorleest.

### **1.27 Independent Ethics Committee / Medisch-ethische toetsingscommissie (METC)**

Een onafhankelijk orgaan (een instellings-, regionale, nationale of supranationale beoordelingsraad of -commissie), bestaande uit medici, wetenschappers en niet-medici/wetenschappers, dat de verantwoordelijkheid heeft er voor te zorgen dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen in een onderzoek worden zekergesteld en dat deze bescherming openbaar wordt gewaarborgd door onder andere het beoordelen en een positief oordeel<sup>2</sup> te geven over het onderzoeksprotocol, de geschiktheid van de onderzoekers, de faciliteiten en de methoden en het materiaal dat zal worden gebruikt om de informed consent van de proefpersonen te verkrijgen en te documenteren.

De juridische status, de samenstelling, functie en werkwijze van en de wettelijke vereisten voor medisch-ethische toetsingscommissies kunnen per land verschillen, maar moeten de medisch-ethische toetsingscommissies de gelegenheid bieden om te handelen in overeenstemming met GCP, zoals beschreven in dit richtsnoer.

### **1.28 Informed consent**

Een werkwijze waarbij een proefpersoon zich vrijwillig bereid verklaart deel te nemen aan een bepaald onderzoek, na te zijn ingelicht over alle aspecten van het onderzoek die relevant zijn voor de beslissing van de proefpersoon om deel te nemen. Informed consent wordt gedocumenteerd door middel van een ingevuld, ondertekend en van de datum voorzien formulier voor informed consent.

### **1.29 Inspection / Inspectie**

---

<sup>2</sup> De oorspronkelijke ICH Guideline spreekt van 'goedkeuring/positief oordeel van de IRB/METC'. Om aan te sluiten bij de Nederlandse situatie wordt in dit document de term 'positief oordeel' gebruikt. Ook de IRB wordt weggelaten.

Het officiële onderzoek dat wordt verricht door (een) bevoegde autoriteit(en), van documenten, faciliteiten, dossiers en alle andere bronnen, die door de autoriteit(en) worden geacht in verband te staan met het klinisch onderzoek, en dat kan plaatsvinden op de onderzoekslocatie, bij de sponsor en/of bij de contract research-organisaties (CRO's), of op andere locaties naar goeddunken van de bevoegde autoriteit(en).

### **1.30 Institution (medical) / Instelling (medisch)**

Elke openbare of particuliere instelling of bureau of medische of tandheelkundige faciliteit waar klinisch onderzoek wordt gedaan.

### **1.31 Institutional Review Board (IRB) / Institutionele beoordelingscommissie<sup>3</sup>**

Een onafhankelijk orgaan bestaande uit medici, wetenschappers en niet-medici/wetenschappers, wiens verantwoordelijkheid het is de bescherming van de rechten, veiligheid en het welzijn van proefpersonen die bij een klinisch onderzoek zijn betrokken te waarborgen, door onder andere het (doorlopend) beoordelen en goedkeuren van het onderzoeksprotocol en amendementen en van de methoden en het materiaal dat zal worden gebruikt om de informed consent van de proefpersonen te verkrijgen en te documenteren.

### **1.32 Interim Clinical Trial, Study Report / Interim klinisch onderzoeksrapport**

Een rapport over de tussentijdse resultaten en de evaluatie daarvan, gebaseerd op analyses die tijdens een onderzoek zijn gedaan.

### **1.33 Investigational Product / Onderzoeksproduct**

Een farmaceutische vorm van een actief bestanddeel of van een placebo dat getest wordt of als referentie wordt gebruikt in een klinisch onderzoek, met inbegrip van een geregistreerd product, indien dit wordt gebruikt of samengesteld (bereid of verpakt) anders dan in de goedgekeurde vorm, of indien gebruikt voor een niet-geregistreerde indicatie, of indien gebruikt om meer informatie betreffende een goedgekeurde toepassing te verkrijgen.

### **1.34 Investigator / Onderzoeker**

Een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een klinisch onderzoek op een onderzoekslocatie. Als een klinisch onderzoek op een onderzoekslocatie door een team van personen wordt uitgevoerd, dan is de onderzoeker de verantwoordelijke teamleider en kan deze als hoofdonderzoeker worden aangeduid. Zie ook Subonderzoeker.

### **1.35 Investigator, Institution / Onderzoeker,instelling**

Een uitdrukking die betekent 'de onderzoeker en/of instelling, voor zover vereist door de relevante wettelijke vereisten'.

### **1.36 Investigator's Brochure / Brochure voor de onderzoeker**

Een samenvattend overzicht van klinische en pre-klinische gegevens betreffende het/de onderzoeksproduct(en) dat relevant is voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen (zie 7, investigator's brochure).

### **1.37 Legal Representative / Wettelijke vertegenwoordiger**

Een natuurlijke persoon of een rechtspersoon die, of een ander orgaan dat volgens de wet bevoegd is namens een beoogd proefpersoon in te stemmen met deelname van die proefpersoon aan een klinisch onderzoek.

### **1.38 Monitoring / Monitoren**

Het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, de Standaard Werkvoorschriften (SOP's), Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten.

---

<sup>3</sup> Deze paragraaf is niet van toepassing op de Nederlandse situatie.



### **1.39 Monitoring Report / Monitor-rapport**

Een schriftelijk verslag van de monitor aan de sponsor na elk bezoek aan de onderzoekslocatie, en/of een andere vorm van communicatie in verband met het onderzoek conform de SOP's van de sponsor.

### **1.40 Multicentre Trial / Multicentre klinisch onderzoek**

Een klinisch onderzoek dat volgens één en hetzelfde protocol, maar op meer dan één locatie en diens volgorde ook door meer dan één onderzoeker wordt uitgevoerd.

### **1.41 Nonclinical study / Pre-klinisch onderzoek**

Biomedisch onderzoek dat niet bij proefpersonen wordt uitgevoerd.

### **1.42 Opinion (in relation to Independent Ethics Committee) / Oordeel (in verband met medisch-ethische toetsingscommissie)**

Het oordeel en/of advies gegeven door een medisch-ethische toetsingscommissie.

### **1.43 Original Medical Record / Origineel medisch dossier**

Zie: 1.52 'Brondocumenten'.

### **1.44 Protocol**

Een document waarin de doelstelling(en), de opzet, methodologie, statistische overwegingen en de organisatie van een onderzoek staan beschreven. Het protocol beschrijft doorgaans ook de achtergrond van en de verantwoording voor het onderzoeksproject, maar deze kunnen ook in andere documenten, waarnaar in het protocol wordt verwezen, zijn opgenomen. In het ICH GCP-richtsnoer verwijst de term 'protocol' zowel naar 'protocol' als naar 'protocolamendementen'.

### **1.45 Protocol amendment / Protocolamendement**

Een schriftelijke beschrijving van een wijziging of een formele verduidelijking van een protocol.

### **1.46 Quality Assurance / Kwaliteitsborging**

Alle geplande en systematische handelingen die zijn ingesteld om te waarborgen dat het onderzoek wordt uitgevoerd en dat de gegevens worden gegenereerd, gedocumenteerd (vastgelegd) en gerapporteerd in overeenstemming met Good Clinical Practice (GCP) en met de relevante wettelijke vereisten.

### **1.47 Quality Control / 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.

### **1.48 Randomisation / Randomisatie**

Het proces van het indelen van proefpersonen in behandelings- of controlegroepen door middel van willekeurige toewijzing, om zo subjectieve beïnvloeding uit te sluiten.

### **1.49 Regulatory Authorities / Bevoegde autoriteit(en)**

Autoriteit(en) bekleed met bestuursbevoegdheden. In het ICH GCP-richtsnoer wordt met de term 'bevoegde autoriteit(en)' verwezen naar de autoriteit(en) die de ingediende klinische gegevens beoordeelt/beoordelen en de autoriteit(en) die inspecties uitvoert/uitvoeren (zie 1.29).

### **1.50 Serious adverse event (SAE) or Serious adverse drug reaction (Serious ADR) / Ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking**

Elk ongewenst medisch voorval dat bij ongeacht welke dosis:

- de dood tot gevolg heeft,

- levensbedreigend is,
  - ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt,
  - tot blijvende of ernstige invaliditeit/arbeidsongeschiktheid leidt,
- of
- een aangeboren afwijking/geboortefwijking is

(zie het ICH-richtsnoer “Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting”).

### **1.51 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. Brongegevens bevinden zich in brondocumenten (originele documenten of gewaarmerkte kopieën).

### **1.52 Source Documents / Brondocumenten**

Originele documenten, gegevens en registraties (bijvoorbeeld ziekenhuisdossiers, klinische en administratieve grafieken, laboratoriumaantekeningen, memoranda, dagboeken of evaluatielijsten van proefpersonen, de uitgiftereregistratie van de apotheek, vastgelegde gegevens van geautomatiseerde instrumenten, kopieën of afschriften die zijn gewaarmerkt nadat is vastgesteld dat het exacte kopieën zijn, microfiches, negatieven, microfilm of magnetische media, röntgenfoto's, dossiers van proefpersonen, en gegevens die worden bewaard in de apotheek, in de laboratoria en op medisch-technische afdelingen die bij het klinisch onderzoek zijn betrokken).

### **1.53 Sponsor**

Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid neemt voor het initiëren, organiseren en/of financieren van een klinisch onderzoek.

### **1.54 Sponsor-Investigator / Sponsor-onderzoeker**

Een persoon die een klinisch onderzoek initieert en het eveneens, alleen of met anderen, uitvoert en onder wiens directe toezicht het onderzoeksproduct wordt toegediend aan, uitgereikt aan of gebruikt door een proefpersoon. De term verwijst alleen naar een natuurlijk persoon (het doelt bijvoorbeeld niet op een bedrijf of een bureau). Een sponsor-onderzoeker heeft zowel de verplichtingen van een sponsor als die van een onderzoeker.

### **1.55 Standard Operating Procedures; SOP's / Standaard werkvoorschriften**

Gedetailleerde schriftelijke instructies om uniformiteit te bereiken in de uitvoering van een bepaalde taak.

### **1.56 Subinvestigator / Subonderzoeker**

Elke medewerker van een klinisch onderzoeksteam die is aangewezen door en werkt onder toezicht van de onderzoeker op een onderzoekslocatie om belangrijke procedures met betrekking tot het onderzoek uit te voeren en/of belangrijke beslissingen te nemen met betrekking tot het onderzoek (bijvoorbeeld leden van een maatschap, artsen in opleiding, onderzoeksassistenten). Zie ook Onderzoeker.

### **1.57 Subject, Trial Subject / Proefpersoon**

Een persoon die deelneemt aan een klinisch onderzoek, ofwel als gebruiker van het onderzoeksproduct ofwel als controlepersoon.

### **1.58 Subject Identification Code / Identificatiecode van de proefpersoon**

Een unieke identificatiecode die door de onderzoeker aan elke proefpersoon wordt toegekend om de identiteit van die proefpersoon te beschermen en die gebruikt wordt in plaats van de naam van

de proefpersoon als de onderzoeker adverse events of andere gegevens uit het onderzoek rapporteert.

#### **1.59 Trial Site / Onderzoekslocatie**

De locatie(s) waar onderzoeksactiviteiten plaatsvinden.

#### **1.60 Unexpected Adverse Drug Reaction / Onverwachte bijwerking**

Een bijwerking die in aard en hevigheid niet overeenstemt met de van toepassing zijnde productinformatie (bijvoorbeeld investigator's brochure voor een niet-geregistreerd product of bijsluiter/samenvatting van productkenmerken van een geregistreerd product) (zie het ICH-richtsnoer "Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting").

#### **1.61 Vulnerable Subjects / Kwetsbare proefpersonen**

Personen wier bereidheid om als vrijwilliger aan een klinisch onderzoek deel te nemen oneigenlijk beïnvloed kan worden door de al dan niet gerechtvaardigde verwachting dat aan deelname voordelen verbonden zijn, of door de vrees voor represailles door superieuren in geval van weigering van deelname aan het onderzoek. Voorbeelden zijn leden van een hiërarchisch gestructureerde groep, zoals studenten geneeskunde, farmacie, tandheelkunde en verpleegkunde, ondergeschikt ziekenhuis- en laboratoriumpersoneel, werknemers van de farmaceutische industrie, militairen en gedetineerden. Andere kwetsbare proefpersonen zijn ongeneeslijk zieke patiënten, bewoners van verpleeghuizen, werklozen en minder draagkrachtigen, patiënten in noodsituaties, leden van etnische minderheidsgroepen, daklozen, zwervers, vluchtelingen, minderjarigen en wilsonbekwamen.

#### **1.62 Well-being (of the Subjects) / Welzijn (van de proefpersonen)**

De lichamelijke en geestelijke integriteit van de proefpersonen die aan een klinisch onderzoek deelnemen.

## **2. DE BEGINSELEN VAN ICH GCP**

**2.1** Klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de ethische beginselen die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki en die overeenstemmen met GCP en de relevante wettelijke vereisten.

**2.2** Vóór de aanvang van een klinisch onderzoek moeten de te verwachten risico's en ongemakken worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersoon en de samenleving. Een klinisch onderzoek mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico's rechtvaardigen.

**2.3** De rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen vormen de belangrijkste overwegingen en moeten prevaleren boven de belangen van wetenschap en samenleving.

**2.4** De beschikbare pre-klinische en klinische informatie betreffende een onderzoeksproduct moet toereikend zijn om het onderzoeksvoorstel te onderbouwen.

**2.5** Klinisch onderzoek moet wetenschappelijk verantwoord zijn en moet worden beschreven in een duidelijk en gedetailleerd protocol.

**2.6** Een klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd overeenkomstig het protocol waarop vooraf een positief oordeel is verkregen van een medisch-ethische toetsingscommissie (METC).

**2.7** De medische zorg voor en de medische beslissingen ten behoeve van proefpersonen moeten altijd vallen onder de verantwoordelijkheid van een bevoegd arts of, indien van toepassing, een bevoegd tandarts.

**2.8** Elke persoon die betrokken is bij de uitvoering van een klinisch onderzoek moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren.

**2.9** Voorafgaand aan deelname aan een klinisch onderzoek moet van elke proefpersoon een informed consent worden verkregen, die geheel vrijwillig is gegeven.

**2.10** Alle informatie betreffende een klinisch onderzoek moet op zodanige wijze worden vastgelegd, behandeld en opgeborgen dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportage, interpretatie en verificatie.

**2.11** De vertrouwelijkheid van de documenten waarmee proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd moet worden beschermd, waarbij de regels voor privacy en vertrouwelijke behandeling moeten worden nageleefd in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.

**2.12** Onderzoeksproducten moeten worden gefabriceerd, gehanteerd en opgeslagen in overeenstemming met de relevante Good Manufacturing Practice (GMP). Zij moeten worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol.

**2.13** Er moeten systemen worden ingevoerd met procedures die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.

### **3. MEDISCH-ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE (METC)**

#### **3.1 Verantwoordelijkheden**

3.1.1 Een METC moet de rechten, de veiligheid en het welzijn van alle proefpersonen die deelnemen aan klinische onderzoeken waarborgen. Speciale aandacht moet worden besteed aan onderzoek waaraan kwetsbare proefpersonen kunnen deelnemen.

3.1.2 De METC moet de volgende documenten verkrijgen:

onderzoeksprotocol(len)/protocolamendement(en), informed consent-formulier(en) inclusief aanpassingen in deze informed consent-formulieren, die de onderzoeker bij het onderzoek wil gaan gebruiken, procedures om proefpersonen te werven (bijvoorbeeld advertenties), schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, investigator's brochure (IB), alle informatie die beschikbaar is over de veiligheid van het onderzoeksproduct, informatie omtrent betalingen en vergoedingen die aan proefpersonen wordt gegeven, een recent curriculum vitae van de onderzoeker en/of andere documentatie waaruit de kwalificaties van de onderzoeker blijken, en andere documenten die de METC nodig acht om haar taken te kunnen uitvoeren.

De METC moet een voorstel voor een klinisch onderzoek binnen een redelijke termijn beoordelen en moet haar oordeel schriftelijk vastleggen en daarbij duidelijk aangeven welk onderzoek het betreft, welke documenten zijn beoordeeld en de data van:

- positief oordeel;
- wijzigingen die moeten worden aangebracht voordat een positief oordeel wordt gegeven;
- negatief oordeel; en
- beëindiging/opschorting van een eerder gegeven positief oordeel.

3.1.3 De METC moet de kwalificaties van de onderzoeker voor het voorgestelde onderzoek beoordelen, zoals die zijn vastgelegd in een recent curriculum vitae en/of elk ander relevant document dat de METC verlangt.

3.1.4 De METC moet zich regelmatig op de hoogte stellen van de voortgang van ieder lopend klinisch onderzoek met een frequentie die in verhouding staat tot het risico voor proefpersonen, doch tenminste eenmaal per jaar.

3.1.5 De METC kan verzoeken dat er meer informatie aan de proefpersonen wordt verstrekt dan is beschreven in paragraaf 4.8.10 als, naar het oordeel van de METC, deze aanvullende informatie wezenlijk bijdraagt tot de bescherming van de rechten, de veiligheid en/of het welzijn van de proefpersonen.

3.1.6 Als een niet-therapeutisch onderzoek wordt uitgevoerd met toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon (zie 4.8.12, 4.8.14), dan moet de METC bepalen of het voorgestelde protocol en/of andere documenten adequaat ingaan op relevante ethische aspecten, en of aan relevante wettelijke vereisten voor dergelijke onderzoeken wordt voldaan.

3.1.7 Als het protocol aangeeft dat voorafgaande toestemming van de proefpersoon of diens wettelijke vertegenwoordiger niet mogelijk is (zie 4.8.15), dan moet de METC bepalen of het voorgestelde protocol en/of andere documenten adequaat ingaan op relevante ethische aspecten, en of aan relevante wettelijke vereisten voor dergelijke onderzoeken wordt voldaan (bijvoorbeeld in noodsituaties).

3.1.8 De METC moet zowel het bedrag als de wijze van betaling aan proefpersonen beoordelen om zich ervan te vergewissen dat er geen sprake is van enige dwang of buitensporige beïnvloeding van de proefpersonen. Betalingen aan een proefpersoon moeten naar rato zijn en mogen niet geheel afhankelijk zijn van het wel of niet voltooiën van het onderzoek door de proefpersoon.

3.1.9 De METC moet ervoor zorgen dat informatie over betalingen aan proefpersonen, inclusief de wijze van betaling, de hoogte van het bedrag en het betalingsschema wordt uiteengezet in het informed consent-formulier en in alle andere schriftelijke informatie die aan proefpersonen wordt verstrekt. De manier waarop de betaling wordt afgehandeld moet worden gespecificeerd.

## **3.2 Samenstelling, functies en activiteiten**

3.2.1 De METC moet zijn samengesteld uit een redelijk aantal leden, die gezamenlijk over de kwalificaties en ervaring beschikken om de wetenschappelijke, medische en ethische aspecten van het onderzoeksvoorstel te kunnen beoordelen en evalueren. De METC moet bij voorkeur bestaan uit:

- a) Tenminste vijf leden.
- b) Tenminste één lid wiens primaire aandachtsgebied op een niet-wetenschappelijk gebied ligt.
- c) Tenminste één lid dat onafhankelijk is van de instelling/onderzoekslocatie.

Slechts die METC-leden die onafhankelijk zijn van de onderzoeker en de sponsor van het klinisch onderzoek mogen stemmen of een oordeel geven over zaken betreffende het onderzoek. Er moet een lijst van METC-leden met hun kwalificaties worden bijgehouden.

3.2.2 De METC moet functioneren volgens schriftelijk vastgelegde werkvoorschriften, moet haar activiteiten schriftelijk vastleggen, moet notulen maken van haar vergaderingen en moet werken in overeenstemming met GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

3.2.3 Een METC moet haar besluiten nemen op van tevoren aangekondigde vergaderingen waarbij tenminste het quorum, zoals beschreven in de werkvoorschriften, aanwezig is.

3.2.4 Alleen leden die deelnemen aan de beoordeling en de discussie van de METC mogen stemmen of hun oordeel geven en/of advies uitbrengen.

3.2.5 De onderzoeker kan informatie verschaffen over ieder aspect van het onderzoek, maar mag niet deelnemen aan de beraadslagingen van of de stemming/beoordeling in de METC.

3.2.6 Een METC kan niet-leden met expertise op een bepaald gebied uitnodigen om de commissie bij te staan.

### **3.3 Procedures**

De METC moet procedures opstellen en deze schriftelijk vastleggen en volgen. Deze procedures moeten omvatten:

3.3.1 De wijze waarop de commissie wordt samengesteld (namen en kwalificaties van de leden) en onder welk gezag de commissie is ingesteld.

3.3.2 Het inplannen, aankondigen aan haar leden en houden van vergaderingen.

3.3.3 Het uitvoeren van de eerste en daarna doorlopende beoordeling van klinisch onderzoek.

3.3.4 Indien van toepassing, bepalen met welke frequentie een doorlopende beoordeling zal plaatsvinden.

3.3.5 Hoe, binnen de relevante wettelijke vereisten, een versnelde beoordeling kan plaatsvinden en een positief oordeel kan worden gegeven inzake (een) verandering(en) van gering belang binnen lopend onderzoek dat al een positief oordeel van de METC heeft verkregen.

3.3.6 De regel dat geen proefpersonen tot een klinisch onderzoek mogen worden toegelaten voordat het schriftelijk positief oordeel is gegeven door de METC.

3.3.7 De bepaling dat er geen afwijkingen van of veranderingen in het protocol aangebracht mogen worden zonder dat vooraf een schriftelijk positief oordeel over een geschikt amendement door de METC is gegeven, behalve in die gevallen waarbij direct gevaar voor de proefpersonen hiertoe noopt of als de veranderingen slechts logistieke of administratieve aspecten van het onderzoek betreffen (bijvoorbeeld verandering van monitor(s), telefoonnummer(s)) (zie 4.5.2).

3.3.8 De bepaling dat de onderzoeker de volgende gevallen onmiddellijk moet rapporteren aan de METC:

- a) Afwijkingen van of veranderingen in het protocol om onmiddellijk gevaar voor de proefpersonen weg te nemen (zie 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- b) Veranderingen die het risico voor de proefpersonen vergroten en/of het verloop van het klinisch onderzoek significant beïnvloeden (zie 4.10.2).
- c) Alle bijwerkingen die zowel ernstig als onverwacht zijn.
- d) Nieuwe informatie die ongunstige consequenties heeft voor de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het klinisch onderzoek.

3.3.9 Het zeker stellen dat de METC de onderzoeker/instelling direct schriftelijk op de hoogte stelt betreffende:

- a) Haar oordelen betreffende het onderzoek.
- b) De overwegingen voor haar oordelen/beslissingen.
- c) Beroepsprocedures inzake haar oordelen/beslissingen.

## **3.4 Administratie**

De METC moet alle relevante documenten (bijvoorbeeld schriftelijke procedures, ledenlijsten, lijsten van beroepen en affiliaties van leden, ingediende documenten, notulen van vergaderingen, en correspondentie) bewaren voor een periode van tenminste drie jaar nadat het onderzoek is afgerond en moet die op verzoek beschikbaar stellen aan de bevoegde autoriteit(en).

De METC kan door onderzoekers, sponsors of bevoegde autoriteit(en) worden gevraagd om haar schriftelijke procedures en ledenlijsten beschikbaar te stellen.

## **4. ONDERZOEKER**

### **4.1 Kwalificaties van en afspraken met onderzoekers**

4.1.1 Om de verantwoordelijkheid te kunnen nemen voor de juiste uitvoering van het klinisch onderzoek moet(en) de onderzoeker(s) gekwalificeerd zijn door opleiding, training en ervaring, beschikken over de kwalificaties die door de relevante wettelijke vereisten worden vereist en bewijs overleggen van die kwalificaties door middel van een bijgewerkt curriculum vitae en/of andere relevante documentatie die door de sponsor, de METC en/of de bevoegde autoriteit(en) wordt vereist.

4.1.2 De onderzoeker moet volledig op de hoogte zijn van het juiste gebruik van de onderzoeksproducten, zoals beschreven in het protocol, in de actuele investigator's brochure, in de productinformatie en in andere informatiebronnen die door de sponsor worden aangeleverd.

4.1.3 De onderzoeker moet op de hoogte zijn van en werken in overeenstemming met GCP en de relevante wettelijke vereisten.

4.1.4 De onderzoeker/instelling moet het monitoren en auditen door de sponsor en inspectie door de aangewezen bevoegde autoriteit(en) toestaan.

4.1.5 De onderzoeker moet een lijst bijhouden van personen met relevante kwalificaties aan wie de onderzoeker belangrijke aan het onderzoek gerelateerde verplichtingen heeft gedelegeerd.

## **4.2 Adequate middelen**

4.2.1 De onderzoeker moet kunnen aantonen (bijvoorbeeld, op basis van eerder verkregen gegevens) dat hij in staat is om het vereiste aantal geschikte proefpersonen binnen de overeengekomen periode te rekruteren.

4.2.2 De onderzoeker moet over voldoende tijd beschikken om het onderzoek naar behoren uit te voeren en af te ronden binnen de overeengekomen onderzoeksperiode.

4.2.3 De onderzoeker moet voldoende bekwaam personeel en adequate faciliteiten tot zijn beschikking hebben voor de geplande duur van het onderzoek zodat het onderzoek naar behoren en veilig kan worden uitgevoerd.

4.2.4 De onderzoeker moet zorgen dat alle personen die meewerken aan het onderzoek voldoende geïnformeerd zijn over het protocol, de onderzoeksproducten en over hun verplichtingen en taken met betrekking tot het onderzoek.

## **4.3 Medische zorg voor proefpersonen**

4.3.1 Een bevoegd arts (of tandarts, indien van toepassing) die onderzoeker of subonderzoeker is voor het onderzoek, heeft de verantwoordelijkheid voor alle aan het onderzoek gerelateerde medische (of tandheelkundige) beslissingen.

4.3.2 Tijdens en volgend op de deelname van een proefpersoon aan een klinisch onderzoek moet de onderzoeker/instelling zorgen dat de juiste medische zorg wordt verleend aan een proefpersoon in geval van adverse events, inclusief klinisch significante afwijkingen van laboratoriumwaarden, die met het onderzoek samenhangen. De onderzoeker/instelling moet een proefpersoon informeren als medische zorg nodig is voor (een) ziekte(n) die zich voordoet/voordoen en die de onderzoeker constateert.

4.3.3 Het wordt aanbevolen dat de onderzoeker de huisarts van de proefpersoon op de hoogte stelt van de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek, indien de proefpersoon een huisarts heeft en instemt met melding aan de huisarts.

4.3.4 Hoewel een proefpersoon niet verplicht is om zijn/haar reden(en) voor vroegtijdig terugtrekken uit het klinisch onderzoek te geven, moet de onderzoeker een poging ondernemen om deze reden(en) vast te stellen, waarbij de rechten van de proefpersoon volledig moeten worden gerespecteerd.

## **4.4 Communicatie met de METC**

4.4.1 Voor de aanvang van een klinisch onderzoek moet de onderzoeker/instelling een op schrift gesteld en van de datum voorzien positief oordeel hebben van de METC over het onderzoeksprotocol, het formulier voor informed consent, de aangepaste versie(s) daarvan, wervingsmethoden voor proefpersonen (bijvoorbeeld advertenties) en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt.



4.4.2 Als onderdeel van de schriftelijke aanvraag van de onderzoeker/de instelling aan de METC moet de onderzoeker/instelling een kopie van de actuele investigator's brochure indienen. Indien de investigator's brochure wordt aangepast tijdens het onderzoek, dan moet de onderzoeker/instelling een kopie van de aangepaste versie naar de METC sturen.

4.4.3 Tijdens het onderzoek moet de onderzoeker/instelling de METC voorzien van alle documenten waarvoor beoordeling nodig is.

## **4.5 Naleving van het protocol**

4.5.1 De onderzoeker/instelling moet het onderzoek uitvoeren overeenkomstig het met de sponsor en, indien vereist, met de bevoegde autoriteit(en) overeengekomen protocol, waarover een positief oordeel was gegeven door de METC. De onderzoeker/instelling en de sponsor moeten het protocol, of een vergelijkbaar contract, ondertekenen om de overeenkomst te bevestigen.

4.5.2 De onderzoeker mag geen afwijkingen van of wijzigingen in het protocol aanbrengen zonder toestemming van de sponsor en zonder dat van tevoren door de METC schriftelijk een positief oordeel is verkregen voor een amendement, behalve indien dit noodzakelijk is om een direct risico voor de proefpersonen weg te nemen, of wanneer deze wijzigingen slechts logistieke of administratieve aspecten van het onderzoek betreffen (bijvoorbeeld verandering van de monitor(s), verandering van telefoonnummer(s)).

4.5.3 Elke afwijking van het goedgekeurde protocol moet door de onderzoeker, of een persoon die door de onderzoeker is aangesteld, vastgelegd en toegelicht worden.

4.5.4 De onderzoeker mag een afwijking of een verandering van het protocol aanbrengen om direct risico voor de proefpersonen weg te nemen zonder voorafgaand positief oordeel van de METC. De geïmplementeerde afwijking of verandering, de redenen ervoor en, indien van toepassing, de voorgestelde amendement(en) moeten zo spoedig mogelijk worden ingediend:

- a) bij de METC voor een beoordeling en positief oordeel,
- b) bij de sponsor om goedkeuring te verkrijgen en, indien vereist,
- c) bij de bevoegde autoriteit(en).

## **4.6 Onderzoeksproduct(en)**

4.6.1 De verantwoordelijkheid voor het beheer van het/de onderzoeksproduct(en) op de onderzoekslocatie(s) berust bij de onderzoeker/instelling.

4.6.2 Indien toegestaan/vereist mag/moet de onderzoeker/instelling enige of alle taken met betrekking tot het beheer van het onderzoeksproduct op de onderzoekslocatie delegeren aan een bevoegde apotheker of een ander bevoegd persoon die onder supervisie staat van de onderzoeker/instelling.

4.6.3 De onderzoeker/instelling en/of een apotheker of ander bevoegd persoon die is aangesteld door de onderzoeker/instelling moet een administratie bijhouden van de aflevering van het product op de onderzoekslocatie, de voorraad ervan op de locatie, het gebruik door elke proefpersoon en de teruggave aan de sponsor of van hetgeen er anders gebeurt met niet-gebruikte producten. Deze administratie moet data, hoeveelheden, batch- en serienummers en houdbaarheidstermijn (indien van toepassing) bevatten, alsook de unieke codenummers die aan de onderzoeksproducten en proefpersonen zijn toegekend. Onderzoekers moeten een administratie bijhouden waarin afdoende is

vastgelegd dat aan de proefpersonen de doseringen zijn gegeven zoals gespecificeerd in het protocol en dat die overeenstemmen met de onderzoeksproducten die van de sponsor zijn ontvangen.

4.6.4 De onderzoeksproducten moeten worden opgeslagen zoals omschreven door de sponsor (zie 5.13.2 and 5.14.3) en in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.

4.6.5 De onderzoeker moet ervoor zorgen dat de onderzoeksproducten alleen worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol.

4.6.6 De onderzoeker of een persoon die door de onderzoeker/instelling is aangesteld moet het juiste gebruik van de onderzoeksproducten aan iedere proefpersoon uitleggen en moet met een bij het onderzoek passende frequentie controleren of iedere proefpersoon de instructies naar behoren opvolgt.

#### **4.7 Randomisatieprocedures en het verbreken van de code**

De onderzoeker moet zich houden aan de randomisatieprocedures voor het onderzoek, als die er zijn, en moet ervoor zorgen dat de code slechts wordt verbroken in overeenstemming met het protocol. Als het een geblindeerd onderzoek betreft, dan moet de onderzoeker elke voortijdige verbreking van de code van het/de onderzoeksproduct(en) direct vastleggen en verklaren aan de sponsor (bijvoorbeeld onopzettelijk verbreken van de code, verbreken van de code in verband met een serious adverse event).

#### **4.8 Informed consent van proefpersonen**

4.8.1 Om informed consent te verkrijgen en vast te leggen moet de onderzoeker zich houden aan de relevante wettelijke vereisten, aan GCP en aan de ethische beginselen, die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki. Voor aanvang van het onderzoek moet de onderzoeker over het positief oordeel van de METC met betrekking tot het informed consent-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, beschikken.

4.8.2 Het informed consent-formulier 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 toestemming van de proefpersoon. De METC moet over elk gewijzigd informed consent-formulier en andere schriftelijke informatie een positief oordeel geven voordat dit gebruikt kan worden. De proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon moet op tijd worden geïnformeerd als er 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.

4.8.3 Noch de onderzoeker, noch het onderzoekspersoneel mag een proefpersoon dwingen of onrechtmatig beïnvloeden om deelname aan een onderzoek te bewerkstelligen of te continueren.

4.8.4 De mondelinge of schriftelijke informatie betreffende het onderzoek, inclusief het informed consent-formulier, mogen geen bewoordingen bevatten die er de oorzaak van kunnen zijn dat de proefpersoon, of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon, afstand doet of afstand lijkt te doen van welke rechten dan ook, of die de onderzoeker, de instelling of de sponsor, of hun vertegenwoordigers, vrijwaart of lijkt te vrijwaren van aansprakelijkheid bij nalatigheid.

4.8.5 De onderzoeker, of een persoon die door de onderzoeker is aangesteld, moet de proefpersoon of, indien de proefpersoon niet in staat is om toestemming te verlenen, de wettelijke

vertegenwoordiger van de proefpersoon, volledig informeren over alle relevante aspecten van het klinisch onderzoek, waaronder begrepen de schriftelijke informatie waarover de METC haar positief oordeel heeft gegeven.

4.8.6 De taal die gebruikt wordt in de mondelinge en schriftelijke informatie over het onderzoek, waaronder begrepen het informed consent-formulier, moet zo weinig mogelijk technisch zijn en moet begrijpelijk zijn voor de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon en de onpartijdige getuige, indien van toepassing.

4.8.7 Voordat informed consent kan worden verkregen, moet de onderzoeker of een persoon die door de onderzoeker is aangesteld de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon ruim de tijd en de gelegenheid geven om naar details van het onderzoek te informeren en om te beslissen over deelname aan het klinisch onderzoek. Alle vragen over het onderzoek moeten worden beantwoord naar tevredenheid van de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon.

4.8.8 Voordat een proefpersoon deelneemt aan een klinisch onderzoek, moet het informed consent-formulier persoonlijk door de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon getekend en van een datum voorzien zijn, evenals door de persoon die het gesprek over de toestemming heeft gevoerd.

4.8.9 Als een proefpersoon niet kan lezen of als een wettelijke vertegenwoordiger niet kan lezen, dan moet er een onpartijdige getuige tijdens het hele gesprek over de toestemming aanwezig zijn. Nadat het schriftelijke informed consent-formulier en andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon wordt verstrekt is voorgelezen en uitgelegd aan de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon, en nadat de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon mondeling toestemming heeft verleend inzake de deelname aan het onderzoek en, indien hij daartoe in staat is, de informed consent heeft getekend en persoonlijk van de datum heeft voorzien, moet de getuige het formulier tekenen en persoonlijk van de datum voorzien. Door het formulier te tekenen verklaart de getuige dat de informatie in het informed consent-formulier en alle andere schriftelijke informatie nauwgezet is uitgelegd aan, en blijkbaar is begrepen door de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon, en dat de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon zijn toestemming uit vrije wil heeft verleend.

4.8.10 Zowel het gesprek over de toestemming als het informed consent-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt moeten een uitleg geven van het volgende:

- a) Dat het een klinisch onderzoek betreft.
- b) Het doel van het onderzoek.
- c) De behandelingen binnen het onderzoek en de willekeurige toewijzing aan een van de behandelingen.
- d) De procedures die gevolgd moeten worden, waaronder begrepen alle invasieve procedures.
- e) De verantwoordelijkheden van de proefpersoon.
- f) Die aspecten van het klinisch onderzoek die experimenteel zijn.
- g) De risico's of ongemakken voor de proefpersoon en, indien van toepassing, voor een embryo, foetus of zuigeling die redelijkerwijs te voorzien zijn.

- h) De redelijkerwijs te verwachten voordelen. Als er geen klinisch voordeel voor de proefpersoon wordt bedoeld, moet de proefpersoon hiervan op de hoogte worden gesteld.
- i) De alternatieve procedures of behandelingen die eventueel beschikbaar zijn voor de proefpersoon, en de belangrijke potentiële voordelen en risico's.
- j) De vergoeding en/of behandeling die beschikbaar is voor de proefpersoon als er sprake is van aan het onderzoek gerelateerd letsel.
- k) De verwachte betaling aan de proefpersoon naar rato van deelname aan het onderzoek, indien van toepassing.
- l) De verwachte kosten die voor de proefpersoon zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek, indien van toepassing.
- m) Dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat de proefpersoon te allen tijde verdere deelname kan weigeren of zich kan terugtrekken uit het onderzoek zonder boete of zonder de voordelen te verliezen waarop de proefpersoon anders aanspraak zou kunnen maken.
- n) Dat de monitor(s), auditor(en), de METC en de bevoegde autoriteit(en) rechtstreeks inzage kunnen krijgen in de oorspronkelijke medische dossiers van de proefpersoon om onderzoeksprocedures en/of -gegevens te verifiëren, zonder inbreuk te maken op de vertrouwelijkheid van de proefpersoon en voor zover dat door de relevante wettelijke vereisten is toegestaan en dat, door het informed consent-formulier te tekenen, de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger instemt met deze inzage.
- o) Dat de documenten die de identiteit van de proefpersoon aangeven vertrouwelijk worden behandeld en niet openbaar toegankelijk zijn, voor zover toegestaan door de relevante wetten en bepalingen. Bij publicatie van de onderzoeksresultaten zal de identiteit van de proefpersoon vertrouwelijk blijven.
- p) Dat de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon tijdig wordt geïnformeerd als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn inzake de bereidheid van de proefpersoon om deelname aan het onderzoek voort te zetten.
- q) De persoon/personen met wie contact kan worden opgenomen om nadere informatie over het onderzoek en over de rechten van proefpersonen te verkrijgen en met wie contact moet worden opgenomen als er sprake is van letsel dat samenhangt met het onderzoek.
- r) De te voorziene omstandigheden waarin en/of redenen waarom de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek kan worden beëindigd.
- s) De te verwachten duur van deelname van de proefpersoon aan het onderzoek.
- t) Het geschatte aantal deelnemers aan het onderzoek.

4.8.11 Vóór deelname aan een klinisch onderzoek moet de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon een kopie ontvangen van het getekende en van de datum voorziene informed consent-formulier en van alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen is verstrekt. Tijdens de deelname aan het onderzoek, moet de proefpersoon of de

wettelijke vertegenwoordiger een getekende en van de datum voorziene kopie ontvangen van bijgewerkte versies van het informed consent-formulier, alsmede een kopie van elke wijziging van de overige schriftelijke informatie die aan proefpersonen is verstrekt.

4.8.12 Als in een klinisch onderzoek (therapeutisch of niet-therapeutisch) proefpersonen worden opgenomen die slechts kunnen deelnemen met toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon (bijvoorbeeld minderjarigen of ernstig demente patiënten) dan moet de proefpersoon over het onderzoek geïnformeerd worden op een wijze die overeenstemt met zijn/haar begripsvermogen en, indien mogelijk, moet de proefpersoon het informed consent-formulier tekenen en persoonlijk dateren.

4.8.13 Met uitzondering van wat in 4.8.14 is beschreven, moet een niet-therapeutisch onderzoek (een onderzoek waarbij geen direct klinisch voordeel voor de proefpersoon te verwachten is) worden uitgevoerd bij proefpersonen die persoonlijk toestemming verlenen en die het informed consent-formulier zelf tekenen en dateren.

4.8.14 Niet-therapeutische onderzoeken mogen worden uitgevoerd bij proefpersonen van wie de wettelijke vertegenwoordiger toestemming heeft gegeven, indien aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- a) De doelstellingen van het klinisch onderzoek kunnen niet worden bereikt door middel van een onderzoek met proefpersonen die zelf informed consent kunnen geven.
- b) De te voorziene risico's voor de proefpersonen zijn gering.
- c) De negatieve invloed op het welzijn van de proefpersoon is tot een minimum beperkt en gering.
- d) Het onderzoek is niet bij wet verboden.
- e) Er is aan de METC nadrukkelijk een positief oordeel gevraagd voor het insluiten van deze proefpersonen, en de schriftelijke bevestiging van het positief oordeel maakt expliciet melding van dit aspect.

Dergelijk onderzoek, tenzij een uitzondering gerechtvaardigd is, moet worden uitgevoerd in patiënten die een ziekte of aandoening hebben waarvoor het onderzoeksproduct bestemd is. Proefpersonen die deelnemen aan dergelijk onderzoek moeten bijzonder nauwgezet geobserveerd worden en moeten uit het onderzoek worden gehaald als er sprake is van overmatige belasting.

4.8.15 In noodsituaties, als toestemming vooraf van de proefpersoon niet mogelijk is, moet de toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon, indien die aanwezig is, worden gevraagd. Als toestemming vooraf van de proefpersoon niet mogelijk is, en de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon is niet beschikbaar, moeten de maatregelen voor het opnemen van de proefpersoon in het onderzoek in het protocol en/of elders beschreven zijn en moet een positief oordeel van de METC gedocumenteerd zijn, om de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersoon te beschermen in overeenstemming met relevante wettelijke vereisten. De proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon moet zo spoedig mogelijk geïnformeerd worden over het onderzoek en er moet toestemming gevraagd worden om het onderzoek te continueren, en eveneens toestemming zoals beschreven in 4.8.10, indien nodig.

## **4.9 Vastlegging en rapportage**

4.9.1 De onderzoeker moet ervoor zorgen dat de gegevens in de CRF's en in alle vereiste rapporten nauwkeurig, volledig, leesbaar en tijdig aan de sponsor worden gerapporteerd.

4.9.2 Gegevens die in het CRF worden vastgelegd en afkomstig zijn uit brondocumenten, moeten in overeenstemming zijn met de brondocumenten of de discrepanties moeten worden verklaard.

4.9.3 Elke verandering of correctie in een CRF moet van de datum voorzien, geparafeerd en (indien nodig) verklaard worden en mag de oorspronkelijke tekst niet onleesbaar maken (d.w.z. een audit-traject moet gehandhaafd blijven); dit heeft betrekking op zowel handmatige als elektronische veranderingen of correcties (zie 5.18.4 (n)). Sponsors moeten onderzoekers en/of de door de onderzoeker aangestelde vertegenwoordigers begeleiden bij het aanbrengen van dergelijke correcties. Sponsors moeten beschikken over op schrift gestelde procedures om ervoor te zorgen dat veranderingen of correcties in CRF's, gemaakt door de vertegenwoordigers die door de sponsor zijn aangesteld, vastgelegd zijn, noodzakelijk zijn en worden onderschreven door de onderzoeker. De onderzoeker moet de vastlegging van de veranderingen en correcties bewaren.

4.9.4 De onderzoeker/instelling moet de onderzoeksdocumenten zoals gespecificeerd in Essentiële documenten voor het uitvoeren van klinisch onderzoek (zie 8.) en zoals vereist door de relevante wettelijke vereisten, bijhouden. De onderzoeker/instelling moet maatregelen treffen om te voorkomen dat deze documenten onopzettelijk of voortijdig worden vernietigd.

4.9.5 Essentiële documenten moeten tenminste tot twee jaar na de laatste toewijzing van een handelsvergunning in een ICH-regio bewaard worden en tot er geen lopende of geplande aanvragen voor een handelsvergunning in een ICH-regio zijn, of tot tenminste twee jaar zijn verstreken sinds de formele stopzetting van de klinische ontwikkeling van het onderzoeksproduct. Deze documenten moeten echter langer worden bewaard als relevante wettelijke vereisten dit vereisen of als daarover afspraken met de sponsor zijn gemaakt. Het is de verantwoordelijkheid van de sponsor om de onderzoeker/instelling op de hoogte te stellen als deze documenten niet langer hoeven te worden bewaard (zie 5.5.12).

4.9.6 De financiële aspecten van het klinisch onderzoek moeten worden vastgelegd in een overeenkomst tussen de sponsor en de onderzoeker/instelling.

4.9.7 Op verzoek van de monitor, auditor, METC of de bevoegde autoriteit(en) moet de onderzoeker/instelling directe inzage geven in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten.

#### **4.10 Voortgangsrapportage**

4.10.1 De onderzoeker moet een samenvatting van de voortgang van het klinisch onderzoek op schrift stellen en jaarlijks, of vaker als de METC dit wenst, bij de METC indienen.

4.10.2 De onderzoeker moet alle veranderingen die het verloop van het onderzoek significant beïnvloeden en/of het risico voor de proefpersonen verhogen direct schriftelijk rapporteren aan de sponsor, de METC (zie 3.3.8) en, indien van toepassing, de instelling.

#### **4.11 Veiligheidsrapportage**

4.11.1 Alle serious adverse events (SAE's) moeten onmiddellijk aan de sponsor worden gemeld, behalve die SAE's waarvan in het protocol of een ander document (bijvoorbeeld de investigator's brochure) wordt beschreven dat deze niet onmiddellijk hoeven te worden gerapporteerd. Deze directe meldingen moeten snel worden gevolgd door gedetailleerde, schriftelijke rapporten. De directe meldingen en vervolgrapporten moeten de proefpersonen met een uniek codenummer aanduiden in plaats van met de namen, persoonlijke identificatienummers en/of adressen van de proefpersonen. De onderzoeker moet zich ook houden aan de relevante wettelijke vereisten die

betrekking hebben op het rapporteren van onverwachte ernstige bijwerkingen aan de bevoegde autoriteit(en) en aan de METC.

4.11.2 Adverse events en/of afwijkingen in laboratoriumwaarden die in het protocol als zodanig worden aangemerkt met betrekking tot beoordeling van de veiligheid moeten in overeenstemming met de rapportagevoorschriften en binnen het door de sponsor in het protocol gespecificeerde tijdsbestek aan de sponsor worden gerapporteerd.

4.11.3 Wanneer een sterfgeval wordt gerapporteerd, moet de onderzoeker de sponsor en de METC voorzien van alle gevraagde aanvullende informatie (bijvoorbeeld autopsierapporten en overlijdensverklaringen).

## **4.12 Voortijdig beëindigen of opschorten van een klinisch onderzoek**

Als een klinisch onderzoek om wat voor reden dan ook voortijdig wordt beëindigd of opgeschort, dan moet de onderzoeker/instelling direct de proefpersonen informeren, zorg dragen voor de juiste behandeling en nazorg voor de proefpersonen en moet hij de bevoegde autoriteit(en) informeren indien dit volgens de relevante wettelijke vereisten is vereist. Bovendien:

4.12.1 Als de onderzoeker een onderzoek beëindigt of opschort zonder daarover vooraf overeenstemming te hebben bereikt met de sponsor, dan moet de onderzoeker de instelling informeren, indien van toepassing, en de onderzoeker/instelling moet direct de sponsor en de METC informeren en moet daarbij een gedetailleerde schriftelijke verklaring van de beëindiging of opschorting overleggen.

4.12.2 Als de sponsor een onderzoek beëindigt of opschort (zie 5.21), dan moet de onderzoeker direct de instelling informeren, indien van toepassing, en de onderzoeker/instelling moet direct de METC informeren en moet daarbij een gedetailleerde schriftelijke verklaring van de beëindiging of opschorting aan de METC overleggen.

4.12.3 Als de METC haar positief oordeel over een onderzoek beëindigt of opschort (zie 3.1.2 en 3.3.9), dan moet de onderzoeker de instelling, indien van toepassing, informeren en de onderzoeker/instelling moet de sponsor dit direct melden, vergezeld van een gedetailleerde schriftelijke verklaring van de beëindiging of opschorting.

## **4.13 Eindrapport(en) door de onderzoeker**

Als het onderzoek is afgerond, moet de onderzoeker, indien van toepassing, de instelling informeren; de onderzoeker/instelling moet een samenvatting van de resultaten van het onderzoek verstrekken aan de METC, en moet aan de bevoegde autoriteit(en) elk ander rapport dat wordt vereist verstrekken.

# **5. SPONSOR**

## **5.1 Kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing**

5.1.1 De sponsor is verantwoordelijk voor het implementeren en onderhouden van systemen voor kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing met behulp van schriftelijke SOP's om te zorgen dat onderzoeken worden uitgevoerd en gegevens worden verkregen, gedocumenteerd (vastgelegd) en gerapporteerd in overeenstemming met het protocol, GCP en de relevante wettelijke vereisten.

5.1.2 Het is de verantwoordelijkheid van de sponsor om ervoor te zorgen dat alle partijen overeenstemming bereiken over directe inzage (zie 1.21) in alle aan het onderzoek verbonden onderzoekscentra, de brongegevens/-documenten en rapporten ten behoeve van het monitoren en auditen door de sponsor en voor inspectie door binnen- en buitenlandse bevoegde autoriteiten.

5.1.3 Kwaliteitsbeheersing moet toegepast worden in elk stadium van de verwerking van gegevens om te waarborgen dat alle gegevens betrouwbaar zijn en correct zijn verwerkt.

5.1.4 Overeenkomsten, gemaakt door de sponsor met de onderzoeker/instelling en alle andere partijen die betrokken zijn bij het klinisch onderzoek, moeten op schrift staan als onderdeel van het protocol of in een aparte overeenkomst.

## **5.2 Contract research-organisatie (CRO)**

5.2.1 Een sponsor kan enkele of al haar verplichtingen en functies met betrekking tot het klinisch onderzoek overdragen aan een CRO, maar de uiteindelijke verantwoordelijkheid voor de kwaliteit en integriteit van het onderzoek berust altijd bij de sponsor. De CRO moet kwaliteitsborging en kwaliteitsbeheersing implementeren.

5.2.2 Elke verplichting en functie met betrekking tot het onderzoek die is overgedragen aan en aangenomen door een CRO moet schriftelijk gespecificeerd worden.

5.2.3 Elke verplichting en functie met betrekking tot het onderzoek die niet specifiek is overgedragen aan en aangenomen door een CRO blijft bij de sponsor.

5.2.4 Alle verwijzingen in dit richtsnoer naar een sponsor gelden ook voor een CRO, voor zover een CRO de verplichtingen en functies met betrekking tot het onderzoek heeft aangenomen van de sponsor.

## **5.3 Medische expertise**

De sponsor moet personeel met de juiste medische kwalificaties aanstellen dat dadelijk beschikbaar is om te adviseren inzake met het onderzoek samenhangende medische vragen of problemen. Indien noodzakelijk kunnen voor dit doel externe adviseurs worden aangesteld.

## **5.4 Opzet van het onderzoek**

5.4.1 De sponsor moet, waar van toepassing, gebruik maken van gekwalificeerde personen (bijv. biostatistici, klinisch farmacologen en artsen) voor alle stadia van het onderzoeksproces, vanaf het ontwerp van het protocol en de CRF's en planning van de analyses tot aan het analyseren en het schrijven van het interim en eindrapport van het klinisch onderzoek.

5.4.2 Voor nadere aanwijzingen: Onderzoeksprotocol en protocolamendement(en) (zie 6.), het ICH-richtsnoer "Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports, en andere relevante ICH-richtsnoeren over de opzet van het onderzoek, het protocol en de uitvoering.



## **5.5 Onderzoeksbegeleiding, gegevensverwerking en documentenbeheer**

5.5.1 De sponsor moet gebruik maken van afdoende gekwalificeerde personen om de totale uitvoering van het onderzoek te begeleiden, de gegevens te verwerken, de gegevens te verifiëren, de statistische analyses uit te voeren en de onderzoeksrapporten te schrijven.

5.5.2 De sponsor kan overwegen om een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) 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, en om aanbevelingen te kunnen doen aan de sponsor of het onderzoek moet doorgaan, moet worden gewijzigd of moet worden stopgezet. Deze IDMC moet werken volgens SOP's en moet een schriftelijk verslag bijhouden van al haar vergaderingen.

5.5.3 Indien gebruik gemaakt wordt van elektronische verwerking van onderzoeksgegevens en/of elektronische systemen voor invoer van onderzoeksgegevens op afstand, dan moet de sponsor:

- a) er voor zorgen en documenteren dat het systeem voor elektronische gegevensverwerking overeenstemt met de door de sponsor opgestelde eisen voor volledigheid, nauwgezetheid, betrouwbaarheid en consistent functioneren zoals bedoeld (d.w.z. validatie).
- b) SOP's voor het gebruik van deze systemen bijhouden.
- c) er voor zorgen dat de systemen zijn ontworpen om het veranderen van gegevens mogelijk te maken op een dusdanige wijze dat deze verandering van gegevens wordt gedocumenteerd en dat de oorspronkelijk ingevoerde gegevens niet worden gewist (het onderhouden van een audit-traject (audit trail), gegevenstraject (data trail), mutatie-traject (edit trail)).
- d) een beveiligingssysteem bijhouden waardoor inzage in de gegevens door onbevoegden wordt voorkomen.
- e) een lijst bijhouden met personen die bevoegd zijn veranderingen in de gegevens aan te brengen (zie 4.1.5 en 4.9.3).
- f) een adequaat reservebestand van de gegevens handhaven.
- g) de blinding garanderen, als die er is (bijv. handhaven van de blinding tijdens gegevensinvoer en -verwerking).

5.5.4 Als gegevens worden bewerkt tijdens het verwerken, dan moet het altijd mogelijk zijn de oorspronkelijke gegevens en waarnemingen te vergelijken met de bewerkte gegevens.

5.5.5 De sponsor moet een ondubbelzinnige identificatiecode voor de proefpersonen gebruiken (zie 1.58) waardoor alle gegevens voor iedere proefpersoon geïdentificeerd kunnen worden.

5.5.6 De sponsor, of andere eigenaren van de gegevens, moet alle sponsor-specifieke essentiële documenten die behoren tot het onderzoek bewaren (zie 8. Essentiële documenten voor het uitvoeren van een klinisch onderzoek).

5.5.7 De sponsor moet alle sponsor-specifieke essentiële documenten bewaren in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten van het/de land(en) waar het product is

goedgekeurd en/of waar de sponsor van plan is een aanvraag voor een handelsvergunning in te dienen.

5.5.8 Als de sponsor de klinische ontwikkeling van een onderzoeksproduct stopzet (voor een enkele of alle indicaties, toedieningswegen of doseringsvormen), dan moet de sponsor alle sponsor-specifieke essentiële documenten bewaren tot tenminste twee jaar na het officieel stopzetten of in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.

5.5.9 Als de sponsor de klinische ontwikkeling van een onderzoeksproduct stopzet, dan moet de sponsor alle onderzoekers/instellingen die bij het onderzoek betrokken zijn en de bevoegde autoriteit(en) hiervan op de hoogte brengen.

5.5.10 Als de gegevens van eigenaar veranderen moet dit gerapporteerd worden aan de bevoegde autoriteit(en), conform de relevante wettelijke vereisten.

5.5.11 De sponsor-specifieke essentiële documenten moeten bewaard worden tot tenminste twee jaar nadat een handelsvergunning in een ICH-regio is verkregen en totdat er geen lopende of geplande aanvragen voor een handelsvergunning in een ICH-regio meer zijn of tot tenminste twee jaar zijn verstreken sinds het officieel stopzetten van de klinische ontwikkeling van het onderzoeksproduct. Deze documenten moeten echter langer worden bewaard als de relevante wettelijke vereisten dit vereisen of als de sponsor dit wenst.

5.5.12 De sponsor moet de onderzoeker(s)/instelling(en) schriftelijk op de hoogte stellen van het feit dat het bewaren van de documenten noodzakelijk is en moet de onderzoeker(s)/instelling(en) schriftelijk melden wanneer de onderzoeksdocumenten niet langer nodig zijn.

## **5.6 Selectie van de onderzoeker**

5.6.1 De sponsor is verantwoordelijk voor het selecteren van de onderzoeker(s)/instelling(en). Elke onderzoeker moet door opleiding en ervaring gekwalificeerd zijn en moet over voldoende middelen (zie 4.1, 4.2) beschikken om het onderzoek waarvoor hij is geselecteerd naar behoren uit te voeren. Als het oprichten van een coördinerende commissie en/of de selectie van (een) coördinerend onderzoeker(s) nodig is bij multicentre klinisch onderzoek, dan behoren het organiseren en/of de selectie daarvan tot de verantwoordelijkheid van de sponsor.

5.6.2 Voordat een overeenkomst met een onderzoeker/instelling wordt aangegaan om een onderzoek uit te voeren, moet de sponsor de onderzoeker/instelling voorzien van een protocol en een bijgewerkte investigator's brochure en moet de sponsor de onderzoeker/instelling voldoende tijd geven om het protocol en de verstrekte informatie te bestuderen.

5.6.3 De sponsor moet overeenstemming verkrijgen met de onderzoeker/instelling over:

- a) het uitvoeren van het onderzoek in overeenstemming met GCP, met de relevante wettelijke vereisten (zie 4.1.3) en met het protocol waarmee de sponsor heeft ingestemd en dat positief is beoordeeld door de METC (zie 4.5.1)
- b) de naleving van de procedure voor het vastleggen/rapporteren van gegevens
- c) het toestaan van monitoren, auditen en inspecteren (zie 4.1.4) en
- d) het bewaren van de aan het onderzoek verbonden essentiële documenten totdat de sponsor de onderzoeker/instelling informeert dat deze documenten niet langer

noodzakelijk zijn (zie 4.9.5 en 5.5.12).<sup>4</sup> De sponsor en de onderzoeker/instelling moeten het protocol, of een vergelijkbaar document, ondertekenen om deze overeenkomst te bevestigen.

## **5.7 Toewijzing van verantwoordelijkheden en functies**

Vóór de aanvang van een onderzoek moet de sponsor alle aan het onderzoek verbonden verantwoordelijkheden en functies definiëren, vaststellen en toewijzen.

## **5.8 Schadevergoeding aan proefpersonen en onderzoekers**

5.8.1 Indien vereist door relevante wettelijke vereisten, moet de sponsor een verzekering afsluiten of de onderzoeker/instelling vrijwaren (wettelijke en financiële dekking) tegen claims die voortkomen uit het onderzoek, behalve voor die claims die voortkomen uit wanprestatie en nalatigheid.

5.8.2 In de beleidslijnen en procedures van de sponsor moeten de kosten voor de behandeling van proefpersonen in het geval van uit het onderzoek voortvloeiend letsel aan de orde komen, in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten.

5.8.3 Als proefpersonen een schadevergoeding ontvangen, dan moet de methode en wijze van vergoeding in overeenstemming zijn met de relevante wettelijke vereisten.

## **5.9 Financiering**

De financiële aspecten van het onderzoek moeten worden vastgelegd in een overeenkomst tussen de sponsor en de onderzoeker/instelling.

## **5.10 Aanmelden/Indienen bij de bevoegde autoriteit(en)**

Voor de aanvang van het/de klinisch onderzoek(en) moet de sponsor (of de sponsor en de onderzoeker indien de relevante wettelijke vereisten dit vereisen) het onderzoek bij de METC indienen ter beoordeling, acceptatie en/of toestemming (zoals vereist door de relevante wettelijke vereisten). Elke aanmelding/indiening moet gedateerd zijn en moet voldoende informatie bevatten om het protocol te kunnen identificeren.

## **5.11 Bevestiging van beoordeling door een METC**

5.11.1 De sponsor moet het volgende van de onderzoeker/instelling verkrijgen:

- a) De naam en het adres van de METC van de onderzoeker/instelling
- b) Een verklaring van de METC dat de commissie is georganiseerd en werkt volgens GCP en de relevante wetten en bepalingen
- c) Een vastgelegd positief oordeel van de METC en, indien daarom wordt gevraagd door de sponsor, actuele kopieën van protocol, formulier(en) voor informed consent en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, de procedures voor het werven van proefpersonen en documenten inzake de betalingen en

---

<sup>4</sup> De verwijzing in de oorspronkelijke tekst is foutief, nl. 4.9.4.

compensatie waarvoor proefpersonen in aanmerking komen, alsmede elk ander document waar de METC om heeft gevraagd.

5.11.2 Als de METC aan haar positief oordeel voorwaarden verbindt wat betreft veranderingen in enig aspect van het onderzoek, zoals (een) wijziging(en) in het protocol, in het formulier voor informed consent en elk ander schriftelijk document dat aan de proefpersonen wordt verstrekt en/of andere procedures, dan moet de sponsor van de onderzoeker/instelling een exemplaar krijgen van de aangebrachte wijziging(en) en moet hem worden medegedeeld op welke datum de METC haar positief oordeel heeft gegeven.

5.11.3 De sponsor moet van de onderzoeker/instelling de documentatie en de data krijgen van ieder door de METC opnieuw verleend positief oordeel en van iedere herziening of opschorting van een eerder gegeven positief oordeel.

## **5.12 Informatie over het/de onderzoeksproduct(en)**

5.12.1 Bij het plannen van een klinisch onderzoek moet de sponsor ervoor zorgen dat er voldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid beschikbaar zijn uit pre-klinische en/of klinische onderzoeken om toediening aan de mens te rechtvaardigen wat betreft de toedieningsweg, de doseringen, de duur en de onderzoekspopulatie die zullen worden bestudeerd.

5.12.2 De sponsor moet de investigator's brochure herzien zodra belangrijke nieuwe informatie beschikbaar komt (zie 7. Investigator's brochure).

## **5.13 Het bereiden, verpakken, etiketteren en coderen van (een) onderzoeksproduct(en)**

5.13.1 De sponsor moet ervoor zorgen dat het/de onderzoeksproduct(en) (daarbij inbegrepen de actieve controle(s) en placebo, indien van toepassing) aangeduid wordt/worden in overeenstemming met het ontwikkelingsstadium van het/de product(en), geproduceerd wordt volgens de relevante GMP en gecodeerd en geëtiketteerd op een wijze waardoor de blindering, indien van toepassing, gehandhaafd blijft. Daarnaast moet de etikettering conform de relevante wettelijke vereisten zijn.

5.13.2 De sponsor moet voor het/de onderzoeksproduct(en) de acceptabele opslagtemperaturen, opslagomstandigheden (bijv. afgeschermd van licht), opslagtermijnen, oplosvloeistoffen en -procedures, en eventuele hulpmiddelen om het product als infuus te kunnen toedienen bepalen. De sponsor moet alle betrokken partijen (bijv. monitors, onderzoekers, apothekers, verantwoordelijken voor de opslag) van deze bepalingen op de hoogte stellen.

5.13.3 Het/de onderzoeksproduct(en) moet(en) dusdanig zijn verpakt dat besmetting en onaanvaardbaar kwaliteitsverlies tijdens vervoer en opslag worden voorkomen.

5.13.4 In geblindeerde onderzoeken moet het coderingssysteem voor het/de onderzoeksproduct(en) zo opgezet zijn dat producten snel kunnen worden geïdentificeerd in medische noodgevallen, maar dat onzichtbaar verbreken van de blindering niet mogelijk is.

5.13.5 Als er tijdens de klinische ontwikkeling belangrijke veranderingen worden aangebracht in de formulering van het onderzoeksproduct of in een vergelijkingsproduct, dan moeten de resultaten van alle bijkomende onderzoeken met het gewijzigde product (bijv. stabiliteit, oplosbaarheid, biologische beschikbaarheid) die nodig zijn om te beoordelen of deze veranderingen het farmacokinetisch profiel van het product wezenlijk veranderen, beschikbaar zijn voordat de nieuwe formulering in klinische onderzoeken wordt gebruikt.

## **5.14 Levering en hantering van (het) onderzoeksproduct(en)**

5.14.1 De sponsor is verantwoordelijk voor de levering van het/de onderzoeksproduct(en) aan de onderzoeker(s)/instelling(en).

5.14.2 De sponsor mag een onderzoeker/instelling geen onderzoeksproducten leveren voordat de sponsor alle vereiste documentatie heeft verkregen (bijv. positief oordeel van de METC en bevoegde autoriteit(en)).

5.14.3 De sponsor moet ervoor zorgen dat de schriftelijke procedures instructies bevatten die de onderzoeker moet volgen bij het hanteren en opslaan van het/de onderzoeksproduct(en) in het onderzoek en bij de documentatie ervan. De procedures moeten de correcte en veilige ontvangst, hantering, opslag, verstrekking, terugzending van ongebruikte producten aan de sponsor (of hoe er anders met ongebruikte producten wordt omgegaan met instemming van de sponsor en in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten), beschrijven.

5.14.4 De sponsor moet:

- a) zorgen dat het/de onderzoeksproduct(en) op tijd aan de onderzoeker(s) wordt/worden afgeleverd
- b) een administratie bijhouden waarin het transport, de ontvangst, de verspreiding, de teruggave en de vernietiging van het/de onderzoeksproduct(en) worden vastgelegd (zie 8. Essentiële documenten voor het uitvoeren van een klinisch onderzoek).
- c) een systeem bijhouden om onderzoeksproducten terug te ontvangen en om dit vast te leggen (bijv. het terughalen van een gebrekkig product, het terugvorderen na beëindiging van het onderzoek, het terugvorderen van producten met overschreden houdbaarheid).
- d) in een systeem bijhouden en vastleggen wat er gebeurt met ongebruikte producten.

5.14.5 De sponsor moet:

- a) maatregelen nemen om ervoor te zorgen dat het/de onderzoeksproduct(en) stabiel is/zijn gedurende de gebruikperiode
- b) voldoende voorraad van in de klinische onderzoeken gebruikte producten aanhouden om de specificaties opnieuw te kunnen bepalen, mocht dit nodig zijn, en een registratie bijhouden van monsteranalyses en bijzonderheden van elke batch. Voor zover de stabiliteit dit toelaat, moeten monsters worden bewaard tot alle analyses van de onderzoeksgegevens zijn uitgevoerd of zo lang als vereist wordt door de relevante wettelijke vereisten, afhankelijk van welke periode de langere is.

## **5.15 Inzage in dossiers**

5.15.1 De sponsor moet ervoor zorgen dat in het protocol of enig andere schriftelijke overeenkomst is opgenomen dat de onderzoeker/instelling directe inzage moet verschaffen in brongegevens/-documenten ten behoeve van aan het onderzoek verbonden monitoren, auditen, beoordeling door de METC en inspectie door de bevoegde autoriteiten.

5.15.2 De sponsor moet zich ervan vergewissen dat iedere proefpersoon schriftelijk toestemming heeft gegeven voor directe inzage in zijn/haar medische dossier ten behoeve van aan het

onderzoek verbonden monitoren, auditen, beoordeling door de METC en inspectie door de bevoegde autoriteiten.

## **5.16 Informatie over veiligheid**

5.16.1 De sponsor is verantwoordelijk voor de voortgaande evaluatie van de veiligheid van het/de onderzoeksproduct(en).

5.16.2 De sponsor moet alle betrokken onderzoekers/instituten en de bevoegde autoriteit(en) onmiddellijk op de hoogte brengen van bevindingen die de veiligheid van de proefpersonen of de uitvoering van het onderzoek nadelig kunnen beïnvloeden, of die het oorspronkelijk positieve oordeel van de METC over de voortzetting van het onderzoek kunnen wijzigen.

## **5.17 Rapportage van bijwerkingen**

5.17.1 De sponsor moet bijwerkingen die zowel ernstig als onverwacht zijn versneld rapporteren aan alle betrokken onderzoekers/instituten, aan de METC('s), indien vereist, en aan de bevoegde autoriteit(en).

5.17.2 Dergelijke versnelde rapporten moeten in overeenstemming zijn met de relevante wettelijke vereisten en met het ICH-richtsnoer "Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting".

5.17.3 De sponsor moet alle bijgewerkte veiligheidsgegevens en periodieke rapporten bij de bevoegde autoriteit(en) indienen, zoals vereist door de relevante wettelijke vereisten.

## **5.18 Monitoren**

### **5.18.1 Doel**

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

- a) de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd
- b) de gegevens uit het onderzoek die worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in brondocumenten
- c) 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.

### **5.18.2 Selectie en kwalificaties van monitors**

- a) Monitors moeten worden aangesteld door de sponsor.
- b) Monitors moeten een relevante opleiding hebben en beschikken over de wetenschappelijke en/of medische kennis die nodig is om het onderzoek adequaat te monitoren. De kwalificaties van de monitor moeten worden gedocumenteerd.
- c) Monitors moeten zeer goed bekend zijn met het/de onderzoeksproduct(en), het protocol, het informed consent-formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, de SOP's van de sponsor, GCP en de relevante wettelijke vereisten.

### **5.18.3 De mate en aard van het monitoren**

De sponsor moet ervoor zorgen dat de onderzoeken adequaat worden gemonitord. De sponsor moet de juiste mate en aard van het monitoren bepalen. Het bepalen van de mate en aard van het monitoren moet worden gebaseerd op overwegingen zoals het doel, de reden, opzet, complexiteit, blinding, omvang van het onderzoek en de maat voor het gewenste effect. In het algemeen is er monitoren op de onderzoekslocatie nodig voor, tijdens en na afloop van het onderzoek; echter in uitzonderlijke omstandigheden kan de sponsor besluiten dat centraal monitoren, in samenhang met procedures als training en bijeenkomsten van onderzoekers en uitgebreide schriftelijke begeleiding, de juiste uitvoering van het onderzoek kan verzekeren, in overeenstemming met GCP. Een statistisch onderbouwde steekproef kan een aanvaardbare methode zijn om de te verifiëren gegevens te selecteren.

### **5.18.4 De verantwoordelijkheden van de monitor**

De monitor(s) moet(en) overeenkomstig de eisen van de sponsor ervoor zorgen dat het onderzoek correct uitgevoerd en gedocumenteerd wordt door de volgende activiteiten uit te voeren, indien relevant en noodzakelijk voor het onderzoek en de onderzoekslocatie:

- a) Fungeren als belangrijkste communicatielijn tussen de sponsor en de onderzoeker.
- b) Verifiëren of de onderzoeker over voldoende kwalificaties en middelen beschikt (zie 4.1, 4.2, 5.6), of de faciliteiten, waaronder de laboratoria, apparatuur en staf geschikt zijn om het onderzoek veilig en naar behoren uit te voeren, en of dit alles gedurende het onderzoek ook zo blijft.
- c) Verifiëren wat betreft het/de onderzoeksproduct(en) of:
  - i) de opslagtijden en -omstandigheden acceptabel zijn, en of de voorraden gedurende het onderzoek voldoende zijn
  - ii) het/de onderzoeksproduct(en) alleen wordt/worden verstrekt aan proefpersonen die daarvoor in aanmerking komen en in de in het protocol gespecificeerde dosering(en)
  - iii) de proefpersonen de nodige instructies krijgen over het juiste gebruik, hanteren, bewaren en terugzenden van het/de onderzoeksproduct(en)
  - iv) er toezicht wordt gehouden op de ontvangst, het gebruik en de teruggave van het/de onderzoeksproduct(en) op de onderzoekslocatie(s) en of dit afdoende wordt vastgelegd
  - v) het hanteren van ongebruikte onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie(s) overeenkomstig de relevante wettelijke vereisten en in samenspraak met de sponsor gebeurt.
- d) Verifiëren of de onderzoeker zich houdt aan het goedgekeurde protocol en alle goedgekeurde amendementen, indien van toepassing.
- e) Verifiëren of schriftelijke informed consent is verkregen vóór deelname van elke proefpersoon aan het onderzoek.
- f) Ervoor zorgen dat de onderzoeker de actuele investigator's brochure, alle documenten en alle onderzoeksmaterialen ontvangt die nodig zijn om het onderzoek correct en volgens de relevante wettelijke vereisten uit te voeren.

- g) Ervoor zorgen dat de onderzoeker en de bij het onderzoek betrokken staf van de onderzoeker naar behoren over het onderzoek zijn geïnformeerd.
- h) Verifiëren of de onderzoeker en de bij het onderzoek betrokken staf van de onderzoeker de beschreven onderzoeksfuncties uitvoeren volgens het protocol en elke andere schriftelijke overeenkomst tussen de sponsor en de onderzoeker/instelling en dat ze deze functies niet hebben gedelegeerd aan onbevoegde personen.
- i) Verifiëren of de onderzoeker alleen proefpersonen tot het onderzoek toelaat die daarvoor in aanmerking komen.
- j) De rekruteringsnelheid van proefpersonen rapporteren.
- k) Verifiëren of brondocumenten en andere aan het onderzoek gerelateerde documenten juist, volledig en bijgewerkt zijn en blijven.
- l) Verifiëren of de onderzoeker alle vereiste verslagen, meldingen, aanvragen en indieningen verstrekt en of deze documenten juist, volledig, tijdig, leesbaar en van datum voorzien zijn en of ze het onderzoek identificeren.
- m) Controleren of hetgeen op de CRF's is ingevuld juist en volledig is, vergeleken met de brondocumenten en andere documenten die op het onderzoek betrekking hebben. De monitor moet specifiek controleren of:
  - i) de gegevens die volgens het protocol zijn vereist juist op de CRF's zijn vermeld en of ze overeenkomen met de brondocumenten
  - ii) elke wijziging in dosis en/of therapie voor iedere proefpersoon goed is gedocumenteerd
  - iii) adverse events, co-medicatie en ziekten die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan conform het protocol op het CRF worden vermeld
  - iv) alle bezoeken die de proefpersonen hebben gemist, en tests en onderzoeken die niet zijn uitgevoerd, als zodanig duidelijk op het CRF worden vermeld
  - v) alle gevallen waar toegelaten proefpersonen zijn teruggetrokken of zich hebben teruggetrokken uit het onderzoek op de CRF's worden vermeld en verklaard
- n) De onderzoeker informeren over iedere verkeerde, weggelaten of onleesbare vermelding op het CRF. De monitor moet ervoor zorgen dat de juiste correcties, toevoegingen of doorhalingen worden gemaakt en van de datum voorzien, verklaard (indien nodig) en geparafeerd worden door de onderzoeker of door een lid van de onderzoeksstaf die bevoegd is veranderingen in de CRF voor de onderzoeker te paraferen. Deze autorisatie moet worden vastgelegd.
- o) Bepalen of alle adverse events (AE's) zijn gerapporteerd binnen het tijdsbestek vereist door GCP, het protocol, de METC, de sponsor en de relevante wettelijke vereisten.
- p) Bepalen of de onderzoeker de essentiële documenten (zie 8. Essentiële documenten voor het uitvoeren van een klinisch onderzoek) bijhoudt.



- q) Afwijkingen van het protocol, SOP's, GCP en de relevante wettelijke vereisten melden aan de onderzoeker en passende maatregelen nemen om herhaling van de waargenomen afwijkingen te voorkomen.

#### **5.18.5 Procedures voor het monitoren**

De monitor moet zowel de door de sponsor opgestelde schriftelijke SOP's als de specifieke procedures die door de sponsor zijn opgesteld voor het monitoren van een bepaald onderzoek volgen.

#### **5.18.6 Monitor-rapport**

- a) De monitor moet een schriftelijk verslag bij de sponsor indienen na ieder bezoek aan een onderzoekslocatie of na ieder ander contact betreffende het onderzoek.
- b) Rapporten moeten de datum, locatie, naam van de monitor en naam van de onderzoeker of andere personen waarmee contact is geweest vermelden.
- c) Rapporten moeten een samenvatting bevatten van hetgeen de monitor heeft beoordeeld en verklaringen van de monitor over belangrijke bevindingen/feiten, afwijkingen en tekortkomingen, conclusies, de genomen of te nemen maatregelen en/of aanbevelingen om naleving van het protocol te garanderen.
- d) De beoordeling en de follow-up van het monitor-rapport aan de zijde van de sponsor moet worden vastgelegd door de door de sponsor aangewezen vertegenwoordiger.

### **5.19 Audit**

Als en wanneer sponsors als onderdeel van de kwaliteitsborging audits uitvoeren, dan moeten ze de volgende zaken in aanmerking nemen:

#### **5.19.1 Doel**

Het doel van een audit door de sponsor, onafhankelijk en gescheiden van het routinematig monitoren of de kwaliteitsbeheersingsfuncties, is het evalueren van de uitvoering van het onderzoek en de naleving van het protocol, SOP's, GCP en de relevante wettelijke vereisten.

#### **5.19.2 Selectie en kwalificatie van auditors**

- a) De sponsor moet voor het uitvoeren van audits personen aanstellen die onafhankelijk zijn van klinische onderzoeken/systemen
- b) De sponsor moet ervoor zorgen dat de auditors door opleiding en ervaring gekwalificeerd zijn om audits correct uit te voeren. De kwalificaties van een auditor moeten vastgelegd zijn.

#### **5.19.3 Audit-procedures**

- a) De sponsor moet ervoor zorgen dat het auditen van klinische onderzoeken/systemen wordt uitgevoerd in overeenstemming met de schriftelijke procedures van de sponsor over wat en hoe er moet worden geaudit, de frequentie van de audits en de vorm en inhoud van audit-rapporten.
- b) Het audit-plan van de sponsor en de procedures voor het auditen van een onderzoek moeten worden bepaald door het belang van het onderzoek voor aanvragen voor een handelsvergunning bij bevoegde autoriteit(en), het aantal proefpersonen in het onderzoek, het type en de complexiteit van het onderzoek, het risiconiveau voor proefpersonen en mogelijke problemen die worden voorzien.

- c) De waarnemingen en bevindingen van de auditor moeten worden vastgelegd.
- d) Om de onafhankelijkheid en de waarde van de audit-functie te bewaren moet(en) de bevoegde autoriteit(en) de audit-rapporten niet routinematig opvragen. De bevoegde autoriteit(en) kan/kunnen in individuele gevallen inzage eisen in een audit-rapport als er bewijs voorhanden is van ernstige afwijking van GCP of tijdens een gerechtelijk proces.
- e) De sponsor moet een audit-certificaat overleggen, indien dit vereist wordt door een relevante wet of bepaling.

## **5.20 Niet-naleving**

5.20.1 Het niet naleven van het protocol, SOP's, GCP en/of de relevante wettelijke vereisten door een onderzoeker/instelling, of door leden van de staf van de sponsor, moet worden gevolgd door onmiddellijke maatregelen van de kant van de sponsor om naleving te verzekeren.

5.20.2 Als bij het monitoren en/of auditen ernstige en aanhoudende niet-naleving van de kant van de onderzoeker/instelling wordt gesignaleerd, dan moet de sponsor de deelname van de onderzoeker/instelling aan het onderzoek beëindigen. Wanneer deelname van een onderzoeker/instelling aan een onderzoek wordt beëindigd vanwege niet-naleving, dan moet de sponsor de bevoegde autoriteit(en) direct informeren.

## **5.21 Voortijdig beëindigen of opschorten van een klinisch onderzoek**

Als een onderzoek voortijdig wordt beëindigd of opgeschort, dan moet de sponsor de onderzoekers/instellingen en de bevoegde autoriteit(en) daarover direct informeren, met opgave van reden(en) voor beëindiging of opschorting. Ook de METC moet direct worden geïnformeerd, met redenen omkleed, over beëindiging of opschorting door de sponsor of de onderzoeker/instelling, conform de relevante wettelijke vereisten.

## **5.22 Klinische onderzoeksrapporten**

Of een klinisch onderzoek nu wordt afgerond of voortijdig wordt afgebroken, de sponsor moet ervoor zorgen dat klinische onderzoeksrapporten worden opgesteld en aan de bevoegde autoriteit(en) worden verstrekt zoals vereist door de relevante wettelijke vereisten. De sponsor moet er eveneens voor zorgen dat de klinische onderzoeksrapporten bij de aanvraag voor een handelsvergunning voldoen aan de standaarden van het ICH-richtsnoer "Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports". (Opm. Het ICH-richtsnoer "Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports" stelt dat in sommige gevallen verkorte onderzoeksrapporten eventueel aanvaardbaar zijn.)

## **5.23 Multicentre klinisch onderzoek**

Bij multicentre klinisch onderzoek moet de sponsor ervoor zorgen dat:

5.23.1 Alle onderzoekers het onderzoek uitvoeren in strikte overeenstemming met het protocol waarover overeenstemming is bereikt met de sponsor en, indien vereist, met de bevoegde autoriteit(en), en waarover een positief oordeel is gegeven door de METC.

5.23.2 De CRF's zijn ontworpen om de vereiste gegevens op alle onderzoekslocaties vast te leggen. Aan onderzoekers die aanvullende gegevens verzamelen moeten ook aanvullende CRF's worden verstrekt, ontworpen om die aanvullende gegevens in vast te leggen.

5.23.3 De verantwoordelijkheden van de coördinerende onderzoeker(s) en andere deelnemende onderzoekers zijn vastgelegd vóór de aanvang van het onderzoek.

5.23.4 Aan alle onderzoekers instructies zijn gegeven over hoe het protocol na te leven, hoe te voldoen aan een uniforme set standaarden voor het beoordelen van klinische en laboratoriumgegevens en hoe de CRF's in te vullen.

5.23.5 Communicatie tussen de onderzoekers wordt bevorderd.

## **6. KLINISCH ONDERZOEKSPROTOCOL EN PROTOCOLAMENDEMENT(EN)**

Een onderzoeksprotocol moet in het algemeen de volgende onderwerpen bevatten. Echter, informatie die betrekking heeft op een onderzoekslocatie kan op (een) aparte protocolpagina('s) worden gegeven, of worden vermeld in een aparte overeenkomst, en een deel van de informatie zoals hieronder beschreven kan ook in andere documenten staan waarnaar in het protocol verwezen wordt, zoals een investigator's brochure.

### **6.1 Algemene informatie**

6.1.1 Titel van het protocol, identificatienummer van het protocol, en datum. Elk amendement moet tevens worden voorzien van een nummer van het amendement en een datum.

6.1.2 Naam en adres van de sponsor en de monitor (indien niet dezelfde persoon).

6.1.3 Naam en titel van de persoon/personen die gemachtigd is/zijn het protocol en de protocolamendementen namens de sponsor te tekenen.

6.1.4 Naam, titel, adres en telefoonnummer(s) van de medische expert (of tandarts, indien van toepassing) van de sponsor voor het onderzoek.

6.1.5 Naam en titel van de onderzoeker(s) die verantwoordelijk is/zijn voor de uitvoering van het onderzoek, en het adres en het/de telefoonnummer(s) van de onderzoekslocatie(s).

6.1.6 Naam, titel, adres en telefoonnummer(s) van de bevoegde arts (of tandarts, indien van toepassing) die verantwoordelijk is voor alle medische (of tandheelkundige) beslissingen die worden genomen met betrekking tot de onderzoekslocatie (als dit een andere persoon is dan de onderzoeker).

6.1.7 Naam/namen en adres(sen) van de klinische laboratoria en andere medische en/of technische afdeling(en) en/of instituten die betrokken zijn bij het onderzoek.

### **6.2 Achtergrondinformatie**

6.2.1 Naam en beschrijving van het/de onderzoeksproduct(en).

6.2.2 Een samenvatting van de bevindingen uit pre-klinische onderzoeken met een potentiële klinische betekenis en van klinische onderzoeken die relevant zijn voor het onderzoek.

6.2.3 Samenvatting van de bekende en mogelijke risico's en voordelen, zo die er zijn, voor de proefpersonen.

6.2.4 Beschrijving en onderbouwing van de toedieningsweg, de dosering, het doseringsschema, en de behandelingsperiode(s).

6.2.5 Een verklaring dat het onderzoek uitgevoerd zal worden in overeenstemming met het protocol, de regels van GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

6.2.6 Beschrijving van de te bestuderen populatie.

6.2.7 Verwijzingen naar de literatuur en verdere gegevens die relevant zijn voor het onderzoek en die achtergrondinformatie omtrent het onderzoek verschaffen.

### **6.3 Doelstellingen van en reden voor het onderzoek**

Een gedetailleerde beschrijving van de doelstellingen van en de reden voor het onderzoek.

### **6.4 De opzet van het onderzoek**

De wetenschappelijke integriteit van het onderzoek en de geloofwaardigheid van de gegevens uit het onderzoek hangen in belangrijke mate af van de opzet van het onderzoek. Een beschrijving van de opzet van het onderzoek moet bevatten:

6.4.1 Een specifieke vermelding van de primaire eindpunten en eventuele secundaire eindpunten die gemeten zullen worden tijdens het onderzoek.

6.4.2 Een beschrijving van het type/de opzet van het uit te voeren onderzoek (bijv. dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallelle opzet) en een schematisch diagram van de opzet van het onderzoek, de procedures en de stadia.

6.4.3 Een beschrijving van de maatregelen die genomen zijn om subjectieve beïnvloeding te minimaliseren/te vermijden, zoals:

a) Randomisatie.

b) Blindering.

6.4.4 Een beschrijving van de onderzoeksbehandeling(en), de dosering en het doseringsschema van het/de onderzoeksproduct(en). Ook moet de doseringsvorm, de verpakking en de etikettering van het/de onderzoeksproduct(en) worden beschreven.

6.4.5 De te verwachten duur van de deelname van een proefpersoon, en een beschrijving van de volgorde en duur van alle onderzoeksperiodes, waaronder begrepen de nazorg, indien van toepassing.

6.4.6 Een beschrijving van de "regels voor het stopzetten" van het onderzoek of "criteria voor het uit het onderzoek halen" van individuele proefpersonen, voor delen van het onderzoek en voor het gehele onderzoek.

6.4.7 De procedures voor de verantwoording van het/de onderzoeksproduct(en), waaronder begrepen de placebo's en de vergelijkingsproducten, indien van toepassing.

6.4.8 Handhaving van de randomisatiecodes van de onderzoeksbehandelingen en de procedures voor het verbreken van de codes.

6.4.9 De identificatie van alle gegevens die rechtstreeks op de CRF's moeten worden vastgelegd (d.w.z. waarvan geen eerdere geschreven of elektronisch vastgelegde gegevens bestaan) en die beschouwd moeten worden als brongegevens.

## **6.5 Selectie en uit het onderzoek halen van proefpersonen**

6.5.1 De inclusiecriteria voor proefpersonen.

6.5.2 De exclusiecriteria voor proefpersonen.

6.5.3 De criteria die gelden voor het uit het onderzoek halen van een proefpersoon (zoals het beëindigen van de behandeling met het onderzoeksproduct/van de onderzoeksbehandeling) en procedures voor het volgende:

- a) Wanneer en hoe men proefpersonen uit het onderzoek haalt of de toediening van het onderzoeksproduct staakt.
- b) Het soort gegevens en het tijdschema volgens hetwelk de gegevens moeten worden verzameld van proefpersonen die uit het onderzoek zijn gehaald.
- c) Of en hoe de proefpersonen vervangen moeten worden.
- d) De nazorg voor proefpersonen waarvan de behandeling met het onderzoeksproduct is gestaakt of die uit het onderzoek zijn gehaald.

## **6.6 Behandeling van proefpersonen**

6.6.1 De medicatie die wordt toegediend, waaronder begrepen de naam of namen van elk/alle product(en), de doseringen, het/de doseringsschema('s), de toedieningsweg/wijze, en de behandelingsperiode(s), waaronder begrepen de periode(s) van nazorg voor proefpersonen voor elke behandeling met het onderzoeksproduct/de behandelingsgroep/de arm van het onderzoek.

6.6.2 Toegestane en niet toegestane medicatie(s)/behandeling(en) (waaronder begrepen noodmedicatie) voor en/of tijdens het onderzoek.

6.6.3 Procedures om toezicht te houden op de naleving door de proefpersonen.

## **6.7 Beoordeling van de werkzaamheid**

6.7.1 Specificatie van de werkzaamheidsparameters.

6.7.2 De methoden waarmee en tijdstippen waarop de werkzaamheidsparameters worden bepaald, vastgelegd en geanalyseerd.

## **6.8 Beoordeling van de veiligheid**

6.8.1 Specificatie van de veiligheidsparameters.

6.8.2 De methoden waarmee en tijdstippen waarop de veiligheidsparameters worden bepaald, vastgelegd en geanalyseerd.

6.8.3 Procedures om rapportage te verkrijgen van, en om adverse events en ziekten die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan vast te leggen en te rapporteren.

6.8.4 Het type en de duur van de nazorg aan proefpersonen na adverse events.

## **6.9 Statistiek**

6.9.1 Een beschrijving van de statistische methoden die zullen worden gebruikt, inclusief de tijdstippen van alle geplande interimanalyses.

6.9.2 Het aantal proefpersonen dat volgens de planning wordt opgenomen in het onderzoek. In een multicentre klinisch onderzoek moet het aantal proefpersonen dat voor elke onderzoekslocatie wordt opgenomen gespecificeerd worden. De reden voor de keuze van de groepsgrootte, inclusief beschouwingen over (of berekeningen van) het onderscheidend vermogen van het onderzoek en de klinische rechtvaardiging ervan.

6.9.3 Het niveau van significantie dat zal worden gebruikt.

6.9.4 Criteria voor het beëindigen van het onderzoek.

6.9.5 Procedures voor het verantwoorden van ontbrekende, ongebruikte en twijfelachtige gegevens.

6.9.6 Procedures voor het rapporteren van afwijkingen van het oorspronkelijke statistisch ontwerp (elke afwijking van het oorspronkelijke statistisch ontwerp moet worden beschreven en gerechtvaardigd, in het protocol en/of in het eindrapport, indien van toepassing).

6.9.7 De selectie van proefpersonen die zullen worden opgenomen in de analyses (bijv. alle gerandomiseerde proefpersonen, alle proefpersonen die de onderzoeksmedicatie hebben gekregen, alle proefpersonen die in aanmerking zouden komen voor het onderzoek, evalueerbare proefpersonen).

## **6.10 Inzage in brongegevens/brondocumenten**

De sponsor moet ervoor zorgen dat in het protocol of in een andere schriftelijke overeenkomst staat beschreven dat de onderzoeker(s)/instelling(en) zowel monitoren, auditen, beoordeling door een METC en inspectie door de bevoegde autoriteiten van het onderzoek zal/zullen toestaan, waarbij inzage in brongegevens/brondocumenten wordt gegeven.

## **6.11 Kwaliteitsbeheersing en kwaliteitsborging**

### **6.12 Ethische aspecten**

Beschrijving van de ethische overwegingen met betrekking tot het onderzoek.

### **6.13 Verwerking en vastlegging van gegevens**

### **6.14 Financiering en verzekering**

Financiering en verzekering, indien niet beschreven in een aparte overeenkomst.

### **6.15 Publicatiebeleid**

Publicatiebeleid, indien niet beschreven in een aparte overeenkomst.

### **6.16 Bijlagen**

(Opmerking: Daar het protocol en het klinisch onderzoeksrapport nauw verwant zijn, kan verdere relevante informatie gevonden worden in het ICH-richtsnoer “Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports”).

## **7. INVESTIGATOR'S BROCHURE**

### **7.1 Inleiding**

De investigator's brochure (IB) is een compilatie van de klinische en pre-klinische gegevens over het/de onderzoeksproduct(en), die van belang zijn voor de bestudering van het/de product(en) bij proefpersonen. Het doel ervan is de onderzoekers en anderen die bij het onderzoek betrokken zijn inzicht te verschaffen in de basis voor het onderzoek en het belang te benadrukken van hun naleving van de voornaamste elementen van het protocol, zoals de dosis, de doseringsfrequentie/intervallen, de toedieningswijzen en de procedures voor het bewaken van de veiligheid. Tevens verschaft de IB het inzicht om de proefpersonen tijdens het verloop van het klinisch onderzoek te kunnen begeleiden. De informatie moet worden gepresenteerd in een bondige, eenvoudige, objectieve, goed afgewogen en niet-wervende vorm, zodat een clinicus, of potentiële onderzoeker, in staat is die te begrijpen en zijn/haar eigen, onbeïnvloede afweging van de risico's en voordelen van het voorgestelde onderzoek kan maken. Om die reden moet in het algemeen een gekwalificeerd medicus deelnemen aan het samenstellen van de IB, maar de inhoud van de IB moet worden goedgekeurd door de disciplines die de beschreven gegevens hebben aangeleverd.

Dit richtsnoer beschrijft de minimumhoeveelheid informatie die een IB moet bevatten en geeft aanwijzingen voor de structuur ervan. Het valt te verwachten dat het type en de hoeveelheid informatie die beschikbaar is, zal variëren al naar gelang het ontwikkelingsstadium van het onderzoeksproduct. Als het onderzoeksproduct al op de markt is en de farmacologie alom bekend is bij beoefenaars van de medische professie, dan kan het zijn dat een uitgebreide IB niet nodig is. Daar waar de bevoegde autoriteiten het toestaan, kan een basale productinformatiebrochure, bijsluiter, of goedgekeurde productinformatie een geschikt alternatief zijn, op voorwaarde dat deze recente, uitvoerige en gedetailleerde informatie bevat over alle aspecten van het onderzoeksproduct die voor de onderzoeker van belang kunnen zijn. Als een product dat al in de handel is bestudeerd wordt voor een nieuwe toepassing (dat wil zeggen een nieuwe indicatie), dan moet een specifieke IB voor dat nieuwe gebruik worden samengesteld. De IB moet tenminste jaarlijks worden geëvalueerd en indien nodig herzien in overeenstemming met de schriftelijke procedures van de sponsor. Een frequentere revisie kan passend zijn, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium en het beschikbaar komen van relevante nieuwe informatie. Relevante nieuwe informatie kan echter ook zo belangrijk zijn dat die overeenkomstig de GCP-regels verstrekt moet worden aan de onderzoekers, en mogelijk ook aan de METC's en/of bevoegde autoriteit(en), voordat één en ander in een herziene IB wordt opgenomen.

In het algemeen is het de verantwoordelijkheid van de sponsor ervoor te zorgen dat een bijgewerkte IB beschikbaar is voor de onderzoeker(s), en de onderzoekers zijn er verantwoordelijk voor dat de bijgewerkte IB voor de verantwoordelijke METC's beschikbaar is. In het geval dat een onderzoek door de onderzoeker zelf wordt gesponsord moet de sponsor-onderzoeker nagaan of er een IB beschikbaar is bij de commerciële fabrikant. Als het onderzoeksproduct afkomstig is van de sponsor-onderzoeker zelf, dan moet hij of zij de nodige informatie verschaffen aan het personeel dat aan het onderzoek meewerkt. In die gevallen waar het samenstellen van een formele IB niet haalbaar is, moet de sponsor-onderzoeker, ter vervanging, in het onderzoeksprotocol een uitgebreid gedeelte met achtergrondinformatie opnemen, dat de minimaal vereiste actuele informatie bevat die in dit richtsnoer staat beschreven.



## **7.2 Algemene overwegingen**

De IB moet bevatten:

### **7.2.1 Titelpagina**

Deze moet de naam van de sponsor, de identiteit van elk onderzoeksproduct (het researchnummer, de chemische of de goedgekeurde generieke naam, en de handelsnaam/namen daar waar dit wettelijk is toegestaan en door de sponsor wordt verlangd), en de datum van vrijgifte vermelden. Een versienummer en een verwijzing naar het nummer en de datum van de versie die wordt vervangen, is ook aan te bevelen. Een voorbeeld wordt gegeven in Appendix 1.

### **7.2.2 Verklaring van vertrouwelijkheid**

De sponsor kan een verklaring willen opnemen als instructie voor de onderzoeker/ontvangers van de IB om die als een vertrouwelijk document te behandelen, louter en alleen ter informatie van en gebruik door het onderzoeksteam en de METC.

## **7.3 Inhoud van de investigator's brochure**

De IB moet de volgende onderdelen bevatten, elk met literatuurreferenties, indien van toepassing:

### **7.3.1 Inhoudsopgave**

Een voorbeeld van een inhoudsopgave wordt gegeven in Appendix 2.

### **7.3.2 Samenvatting**

Een korte samenvatting (van bij voorkeur niet meer dan twee pagina's) moet worden gegeven, waarin de belangrijkste beschikbare fysische, chemische, farmaceutische, farmacologische, toxicologische, farmacokinetische, metabole en klinische informatie wordt belicht die van belang is voor het klinisch ontwikkelingsstadium van het onderzoeksproduct.

### **7.3.3 Inleiding**

Een korte inleidende verklaring moet worden verstrekt die de chemische naam (en de generieke en merkna(a)m(en), indien goedgekeurd) van het/de onderzoeksproduct(en) bevat, alle werkzame bestanddelen, de farmacologische groep van het onderzoeksproduct en de te verwachten positie binnen deze groep (bijv. voordelen), de basis voor uitvoering van het onderzoek met het/de onderzoeksproduct(en), en de te verwachten profylactische, therapeutische, of diagnostische indicatie(s). Tenslotte moet in de inleidende verklaring de algemene aanpak worden geschetst die gevolgd zal worden bij de evaluatie van het onderzoeksproduct.

### **7.3.4 Fysische, chemische en farmaceutische eigenschappen en formulering**

Er moet een beschrijving worden gegeven van de werkzame stoffen van het onderzoeksproduct (waaronder begrepen de chemische en/of structuurformule(s)) en een korte samenvatting van de relevante fysische, chemische en farmaceutische eigenschappen.

Om passende veiligheidsmaatregelen te kunnen nemen tijdens het verloop van het onderzoek moet een beschrijving van de te gebruiken formulering(en), waaronder begrepen de hulpstoffen, worden verstrekt en verantwoord, indien dit van klinisch belang is. Ook moeten instructies voor de opslag en het beheer van de doseringsvorm(en) worden gegeven.

Elke structurele gelijkenis met andere bekende verbindingen moet worden vermeld.

### 7.3.5 Pre-klinisch onderzoek

Inleiding :

De resultaten van alle relevante pre-klinische farmacologie-, toxicologie-, farmacokinetiek- en metabolisme-onderzoeken met het onderzoeksproduct moeten in een samenvatting worden verstrekt. Deze samenvatting moet de gebruikte methodologie, de resultaten, en een discussie over de relevantie van de bevindingen voor het onderzochte middel en de mogelijke ongunstige en onbedoelde effecten bij mensen behandelen.

De informatie die wordt verstrekt kan de volgende gegevens bevatten, al naar gelang van toepassing en indien bekend/beschikbaar:

- Geteste diersoorten
- Aantal en geslacht van de dieren in elke groep
- Doseringseenheid (bijv. milligram/kilogram (mg/kg))
- Doseringsinterval
- Toedieningsweg
- Duur van de toediening
- Informatie over de systemische verdeling
- Duur van de nazorg na toediening
- Resultaten, waaronder begrepen de volgende aspecten:
  - Aard en frequentie van de farmacologische of toxische effecten
  - Hevigheid of intensiteit van de farmacologische of toxische effecten
  - Tijd voor de aanvang van effect
  - Reversibiliteit van de effecten
  - Duur van de effecten
  - Dosis-werkingsrelatie

Een tabel of puntsgewijze opsomming moet daar waar mogelijk worden gebruikt om de duidelijkheid van de presentatie te verhogen.

De volgende onderdelen moeten de belangrijkste bevindingen uit de onderzoeken behandelen, inclusief de dosis-werkingsrelatie voor de waargenomen effecten, de relevantie voor de mens, en enig ander aspect dat bij de mens bestudeerd moet worden. De effectieve en niet-toxische doseringen zoals bepaald in dezelfde diersoort moeten vergeleken worden, indien van toepassing (d.w.z. de therapeutische index moet worden besproken). De relevantie van deze informatie voor de voorgestelde dosering bij de mens moet aan de orde komen. Waar mogelijk moeten vergelijkingen worden gemaakt in termen van concentraties in bloed en weefsel, in plaats van op basis van mg/kg.

#### a. Pre-klinische farmacologie

Een samenvatting van de farmacologische aspecten van het onderzoeksproduct en, indien van toepassing, van de belangrijkste metaboliëten zoals bestudeerd in proefdieren moet worden opgenomen. Een dergelijke samenvatting moet onderzoeken bevatten naar de mogelijke therapeutische activiteit (bijv. werkzaamheidsmodellen, receptorbinding, en specificiteit) als ook onderzoeken naar de veiligheid (bijv. speciale onderzoeken naar de farmacologische werking anders dan het/de bedoelde therapeutische effect(en)).

#### b. Farmacokinetiek en metabolisme in dieren

Er moet een samenvatting van de farmacokinetiek en biologische omzetting en overige verdeling in het lichaam van het onderzoeksproduct in alle bestudeerde soorten gegeven worden. In de discussie over de bevindingen moet de absorptie en de lokale en systemische biologische beschikbaarheid van het onderzoeksproduct en de metaboliëten

aan de orde komen, en de relatie met de farmacologische en toxicologische bevindingen in proefdieren.

**c. Toxicologie**

Een samenvatting van de toxicologische effecten die in relevante onderzoeken gevonden zijn, uitgevoerd in verschillende diersoorten, moet beschreven worden met de volgende indeling, indien van toepassing:

- Enkelvoudige dosering
- Meervoudige dosering
- Carcinogeniteit
- Speciale onderzoeken (bijv. naar irriterende en sensibiliserende eigenschappen)
- Reproductie toxicologie
- Genotoxiciteit (mutageniteit)

**7.3.6 Effecten bij de mens**

Inleiding:

Een grondige discussie over de bekende effecten van het/de onderzoeksproduct(en) bij de mens moet worden gegeven, inclusief informatie over farmacokinetiek, metabolisme, farmacodynamiek, dosis-werkingsrelatie, veiligheid, werkzaamheid, en andere farmacologische effecten. Waar mogelijk moet een samenvatting van elk afgesloten klinisch onderzoek worden gegeven.

Ook moet informatie worden verschaft betreffende resultaten van elke toepassing van het/de onderzoeksproduct(en) anders dan die uit klinisch onderzoek, zoals uit ervaringen tijdens de fase na toelating tot de markt.

**a) Farmacokinetiek en metabolisme bij de mens**

- Een samenvatting van de informatie over de farmacokinetiek van het/de onderzoeksproduct(en) moet worden gegeven, met inbegrip van de volgende gegevens, indien beschikbaar:
- Farmacokinetiek (inclusief metabolisme, indien van toepassing, en absorptie, plasma-eiwitbinding, verdeling en uitscheiding).
- Biologische beschikbaarheid van het onderzoeksproduct (absoluut, waar mogelijk, en/of relatief) waarbij gebruik wordt gemaakt van een referentie- doseringsvorm.
- Subpopulatie (bijv. geslacht, leeftijd, en verstoorde orgaanfunctie).
- Interacties (bijv. interacties met geneesmiddelen en het effect van voedsel).
- Andere farmacokinetische gegevens (bijv. resultaten van populatieonderzoeken die zijn uitgevoerd binnen klinische onderzoeken).

**b) Veiligheid en werkzaamheid**

Er moet een samenvatting worden gegeven van de informatie over de veiligheid van het/de onderzoeksproduct(en) (inclusief de metabolieten, indien van toepassing), de farmacodynamiek, werkzaamheid en dosis-werkingsrelatie die zijn verkregen uit voorafgaand klinisch onderzoek (in gezonde vrijwilligers en/of patiënten). De implicaties van deze informatie moeten worden besproken. In de gevallen waar een aantal klinische onderzoeken is afgerond kan een samenvatting van de veiligheid en werkzaamheid uit meerdere onderzoeken, gerangschikt per indicatie in subgroepen, een duidelijke presentatie van de gegevens opleveren. Samenvattingen in tabelvorm van bijwerkingen voor alle klinische onderzoeken (voor alle bestudeerde indicaties) kunnen nuttig zijn. Belangrijke verschillen in het patroon/de incidentie van de bijwerkingen bij vergelijking van indicaties en subgroepen moeten worden besproken.

De IB moet een beschrijving geven van de mogelijke risico's en bijwerkingen die verwacht kunnen worden op basis van voorafgaande ervaringen met het onderzoeksproduct en met verwante producten. Er moet tevens een beschrijving gegeven worden van de

voorzorgsmaatregelen of speciale observatie die moet worden uitgevoerd als onderdeel van het experimentele gebruik van het/de product(en).

c) Ervaring na toelating tot de markt

In de IB moeten de landen worden vermeld waar een handelsvergunning voor het onderzoeksproduct is verleend, of waar het al op de markt is. Alle significante informatie afkomstig van het gebruik nadat het op de markt is gebracht, moet worden samengevat (bijv. formuleringen, doseringen, toedieningswegen en bijwerkingen). De IB moet ook een opsomming geven van alle landen waar een handelsvergunning is verleend voor het onderzoeksproduct of waar het uit de markt is genomen of uit de procedure voor het verlenen van een handelsvergunning is teruggetrokken.

### **7.3.7 Samenvatting van gegevens en aanwijzingen voor de onderzoeker**

Dit onderdeel moet een algemene discussie van de pre-klinische en klinische gegevens bevatten en moet, waar mogelijk, de informatie samenvatten uit verschillende bronnen inzake de verschillende aspecten van het/de onderzoeksproduct(en). Op deze wijze wordt de onderzoeker voorzien van de meest informatieve interpretatie van de beschikbare gegevens en van een beoordeling van de implicaties van de informatie ten behoeve van toekomstig klinisch onderzoek. Waar van toepassing moeten de gepubliceerde rapporten over verwante producten worden besproken. Dit kan de onderzoeker helpen te anticiperen op bijwerkingen of andere problemen in klinische onderzoeken.

Het voornaamste doel van dit onderdeel is de onderzoeker een duidelijk begrip te verschaffen van de mogelijke risico's en bijwerkingen en van de specifieke tests, waarnemingen en voorzorgsmaatregelen die nodig kunnen zijn voor een klinisch onderzoek. Dit begrip moet gebaseerd zijn op de beschikbare fysische, chemische, farmaceutische, farmacologische, toxicologische en klinische informatie over het/de onderzoeksproduct(en). Ook moeten aan de klinisch onderzoeker aanwijzingen worden gegeven voor het herkennen en behandelen van een mogelijke overdosis en bijwerkingen, die gebaseerd zijn op eerdere ervaringen bij de mens en op de farmacologie van het onderzoeksproduct.

#### **7.4 APPENDIX 1:**

**TITELPAGINA** (Voorbeeld)

**NAAM VAN DE SPONSOR**

**Product:**

**Researchnummer:**

**Naam/namen:** Chemische, Generieke (indien goedgekeurd)

Handelsnaam/-namen (indien wettelijk toegestaan en door de sponsor  
gewenst)

#### **INVESTIGATOR'S BROCHURE**

Versienummer:

Datum van uitgifte:

Vervangt vorig versienummer:

Datum:

## 7.5 APPENDIX 2:

### INHOUDSOPGAVE VAN DE INVESTIGATOR'S BROCHURE (Voorbeeld)

- Geheimhoudingsverklaring (facultatief)

- Handtekeningenpagina (facultatief)

1.	Inhoudsopgave .....
2.	Samenvatting.....
3.	Inleiding .....
4.	Fysische, chemische en farmaceutische eigenschappen en formulering .....
5.	Pre-klinische onderzoeken .....
5.1	Pre-klinische farmacologie .....
5.2	Farmacokinetiek en productmetabolisme in dieren .....
5.3	Toxicologie .....
6.	Effecten bij de mens.....
6.1	Farmacokinetiek en productmetabolisme bij de mens.....
6.2	Veiligheid en werkzaamheid .....
6.3	Ervaring na toelating tot de markt .....
7.	Samenvatting van gegevens en aanwijzingen voor de onderzoeker .....

NB. Verwijzingen naar

1.	Publicaties
2.	Rapporten

Deze verwijzingen moeten aan het einde van elk hoofdstuk vermeld worden.

Appendices (zo die er zijn).

## **8. ESSENTIËLE DOCUMENTEN VOOR HET UITVOEREN VAN EEN KLINISCH ONDERZOEK**

### **8.1 Inleiding**

Essentiële documenten zijn de documenten die elk afzonderlijk en als geheel de evaluatie mogelijk maken van de uitvoering van een onderzoek en van de kwaliteit van de geproduceerde gegevens. Deze documenten dienen om aan te tonen dat de onderzoeker, de sponsor en de monitor werken in overeenstemming met de maatstaven van Good Clinical Practice en met alle relevante wettelijke vereisten.

Essentiële documenten dienen ook een aantal andere belangrijke doelen. Het tijdig archiveren van essentiële documenten op de locaties van de onderzoeker/instelling en van de sponsor kan een belangrijke bijdrage leveren aan een geslaagde uitvoering van een onderzoek door de onderzoeker, de sponsor en de monitor. Dit zijn ook de documenten die gewoonlijk worden geaudit door de onafhankelijke auditor van de sponsor en die worden geïnspecteerd door de bevoegde autoriteit(en) als onderdeel van het proces om de betrouwbaarheid van de uitvoering van het onderzoek en de integriteit van de verzamelde gegevens te bevestigen.

Hieronder volgt een opsomming van de documenten die tenminste als essentiële documenten beschouwd worden. De verschillende documenten zijn in drie groepen onderverdeeld, overeenkomstig de fase van het onderzoek waarin ze normaal gesproken worden aangemaakt: 1) Voor de aanvang van de klinische fase van het onderzoek, 2) tijdens de klinische uitvoering van het onderzoek, en 3) na het voltooien of stopzetten van het onderzoek. Het doel van elk document wordt beschreven en of het moet worden gearchiveerd in de archieven van de onderzoeker/instelling, van de sponsor, of van beide. Het is aanvaardbaar om enkele documenten te combineren, op voorwaarde dat de individuele elementen gemakkelijk te identificeren zijn.

Er moet een hoofddossier aangelegd worden aan het begin van het onderzoek, zowel op de locatie van de onderzoeker/instelling als ten kantore van de sponsor. Het definitief afronden van een onderzoek kan alleen plaatsvinden als de monitor zowel de dossiers van de onderzoeker/instelling als die van de sponsor heeft gecontroleerd en daarbij heeft bevestigd dat alle benodigde documenten in de juiste dossiers aanwezig zijn.

Alle documenten die in dit richtsnoer worden genoemd kunnen in aanmerking komen voor een audit door een auditor van de sponsor en voor inspectie door de bevoegde autoriteit(en), en moeten daarvoor beschikbaar zijn.

## 8.2 Voorafgaand aan de klinische fase van het onderzoek

Tijdens deze voorbereidingsfase moeten de volgende documenten worden aangemaakt en in de archieven aanwezig zijn voordat het onderzoek formeel kan beginnen.

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.2.1	<b>INVESTIGATOR'S BROCHURE</b>	Om vast te leggen dat relevante en bijgewerkte wetenschappelijke informatie betreffende het onderzoeksproduct aan de onderzoeker is verstrekt	X	X
8.2.2	<b>GETEKEND PROTOCOL EN PROTOCOL-AMENDEMENTEN, INDIEN AANWEZIG, EN VOORBEELD CASE REPORT FORM (CRF)</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeker en de sponsor overeenstemming hebben bereikt over het protocol, het/de amendement(en) en het Case Report Form (CRF)	X	X
8.2.3	<b>INFORMATIE DIE IS GEGEVEN AAN DE PROEFPERSOON</b>		X	X
	<b>INFORMED CONSENT-FORMULIER</b> (inclusief alle van toepassing zijnde vertalingen)	Om de informed consent vast te leggen		
	<b>ALLE ANDERE SCHRIFTELIJKE INFORMATIE</b>	Om vast te leggen dat de proefpersonen relevante schriftelijke informatie (inhoud en formulering) zullen krijgen om hen in staat te stellen een volledige informed consent te geven	X	X
	<b>WERVINGSADVERTENTIE</b> (indien gebruikt)	Om vast te leggen dat wervingsmethoden passend en niet dwingend zijn	X	
8.2.4	<b>FINANCIËLE ASPECTEN VAN HET ONDERZOEK</b>	Om de financiële overeenkomst tussen de onderzoeker/instelling en de sponsor van het onderzoek vast te leggen	X	X



	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.2.5	<b>VERZEKERINGSVERKLARING</b> (waar vereist)	Om vast te leggen dat er schadevergoeding beschikbaar is voor (de) proefpersoon/ proefpersonen in geval van letsel in verband met het onderzoek	X	X
8.2.6	<b>GETEKENDE OVEREENKOMST TUSSEN BETROKKEN PARTIJEN, BIJV.</b> – onderzoeker/instelling en sponsor – onderzoeker/instelling en CRO  – sponsor en CRO – onderzoeker/instelling en autoriteit(en) (waar vereist)	Om afspraken vast te leggen	X X  X	X X  X X (waar vereist)
8.2.7	<b>GEDAGTEKEND, SCHRIFTELIJK POSITIEF OORDEEL VAN DE METC OVER HET VOLGENDE:</b> – protocol en eventuele protocolamendement(en) – case report forms (indien van toepassing) – informed consent-formulier(en) – alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon/-personen wordt verstrekt – advertentie voor werving van proefpersonen (indien gebruikt) – vergoeding aan proefpersonen (indien van toepassing) – alle andere documenten die een positief oordeel hebben gekregen	Om vast te leggen dat het klinisch onderzoek positief is beoordeeld door de METC. Om het versienummer en de datum van het/de document(en) vast te leggen	X	X

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.2.8	<b>SAMENSTELLING VAN DE METC</b>	Om vast te leggen dat de samenstelling van de METC in overeenstemming is met GCP	X	X (waar vereist)
8.2.9	<b>TOESTEMMING/GOEDKEURING/ AANMELDING VAN PROTOCOL BIJ BEVOEGDE AUTORITEITEN</b> (waar vereist)	Om vast te leggen dat toestemming/goedkeuring door, of aanmelding bij de bevoegde autoriteit(en) heeft plaatsgevonden voordat het klinisch onderzoek is begonnen, in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten	X (waar vereist)	X (waar vereist)
8.2.10	<b>CURRICULUM VITAE EN/OF ANDERE RELEVANTE DOCUMENTEN OM DE KWALIFICATIES VAN DE ONDERZOEKER(S) EN SUB-ONDERZOEKER(S) AAN TE TONEN</b>	Om bevoegdheden en bekwaamheden vast te leggen, waaruit de geschiktheid blijkt om onderzoek uit te voeren en/of medische supervisie uit te oefenen over proefpersonen	X	X
8.2.11	<b>NORMAALWAARDEN/REFERENTIE- INTERVALLEN VOOR MEDISCHE/ LABORATORIUM/TECHNISCHE PROCEDURES EN/OF BEPALINGEN ZOALS BESCHREVEN IN HET PROTOCOL</b>	Om de normaalwaarden en referentie-intervallen van de bepalingen vast te leggen	X	X
8.2.12	<b>MEDISCHE/LABORATORIUM/TECHNISCHE PROCEDURES/BEPALINGEN</b> – certificatie of – accreditatie of – vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteitsbeoordeling of – andere validatie (waar vereist)	Om de geschiktheid van de faciliteiten ter uitvoering van de vereiste bepalingen en de betrouwbaarheid van de resultaten te ondersteunen	X (waar vereist)	X

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.2.13	<b>VOORBEELDEN VAN ETIKETTEN VOOR DE VERPAKKING VAN HET ONDERZOEKS-PRODUCT</b>	Om de naleving van relevante regels voor etikettering en de geschiktheid van de instructies verstrekt aan de proefpersonen vast te leggen		X
8.2.14	<b>INSTRUCTIES VOOR HET HANTEREN VAN HET/DE ONDERZOEKSPRODUCT(EN) EN ONDERZOEKSMATERIALEN</b> (indien niet in het protocol of in de IB beschreven)	Om de instructies vast te leggen die nodig zijn om te zorgen voor het adequaat opslaan, verpakken, verstrekken en gebruik van de onderzoeksproducten en ander onderzoeksmateriaal	X	X
8.2.15	<b>VRACHTBRIEVEN VOOR ONDERZOEKS-PRODUCT(EN) EN ONDERZOEKSMATERIAAL</b>	Om de verzenddatum, de batchnummers en wijze van verzending van (het) onderzoeksproduct(en) en onderzoeksmateriaal vast te leggen. Hierdoor is het mogelijk om het batchnummer, de omstandigheden bij het vervoer en het beheer van deze producten te controleren	X	X
8.2.16	<b>ANALYSECERTIFICATEN VAN VERZONDEN ONDERZOEKSPRODUCT(EN)</b>	Om de identiteit, zuiverheid en de sterkte van de onderzoeksgeneesmiddelen die tijdens het onderzoek gebruikt zullen worden vast te leggen		X
8.2.17	<b>PROCEDURES VOOR HET VERBREKEN VAN DE CODE BIJ GEBLINDEERDE ONDERZOEKEN</b>	Om vast te leggen hoe, in noodgevallen, de identiteit van een geblindeerd geneesmiddel in onderzoek kan worden onthuld zonder de blinding van het onderzoek voor de overige proefpersonen te verbreken	X	X (bij derden indien van toepassing)

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.2.18	MASTER RANDOMISATIELIJST	Om de methode van randomisering van de onderzoekspopulatie vast te leggen		X (door derden indien van toepassing)
8.2.19	RAPPORTAGE VAN MONITORBEZOEK VÓÓR AANVANG VAN HET ONDERZOEK	Om vast te leggen dat de onderzoekslocatie geschikt is voor het klinisch onderzoek (mag gecombineerd worden met 8.2.20)		X
8.2.20	RAPPORTAGE VAN DE AANVANG VAN HET KLINISCH ONDERZOEK	Om vast te leggen dat de procedures inzake het klinisch onderzoek doorgenomen zijn met de onderzoeker en met het betrokken onderzoeksteam (mag gecombineerd worden met 8.2.19)	X	X

### 8.3 Tijdens de klinische uitvoering van het onderzoek

Behalve dat bovengenoemde documenten in de archieven aanwezig moeten zijn, moet gedurende het onderzoek het volgende aan de archieven worden toegevoegd als bewijs dat alle nieuwe relevante informatie wordt vastgelegd zodra die beschikbaar komt.

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ Instelling	Sponsor
8.3.1	<b>BIJGEWERKTE VERSIES VAN DE INVESTIGATOR'S BROCHURE</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeker tijdig van nieuwe relevante informatie op de hoogte wordt gesteld	X	X
8.3.2	<b>ALLE WIJZIGINGEN VAN:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– protocol/amendement(en) en CRF's</li><li>– informed consent-formulier</li><li>– alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt</li><li>– wervingsadvertentie (indien gebruikt)</li></ul>	Om wijzigingen tijdens het onderzoek van deze aan het onderzoek gerelateerde documenten vast te leggen	X	X
8.3.3	<b>VASTGELEGD EN VAN EEN DATUM VOORZIEN POSITIEF OORDEEL VAN DE METC OVER HET VOLGENDE:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– protocolamendement(en)</li><li>– wijziging(en) in<ul style="list-style-type: none"><li>– informed consent-formulier</li><li>– alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersoon wordt verstrekt</li><li>– wervingsadvertentie (indien gebruikt)</li></ul></li><li>– alle andere documenten waarvoor een positief oordeel is gegeven</li><li>– doorlopende beoordeling van het onderzoek (waar noodzakelijk)</li></ul>	Om vast te leggen dat het/de amendement(en) en/of de wijziging(en) aan de METC zijn voorgelegd en een positief oordeel hebben gekregen. Om het versienummer en de datum van het/de document(en) vast te leggen	X	X
8.3.4	<b>AUTORISATIES/GOEDKEURINGEN/AANMELDINGEN BIJ BEVOEGDE AUTORITEITEN WAAR VEREIST VAN:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– protocolamendement(en) en andere documenten</li></ul>	Om vast te leggen dat de relevante regelgeving wordt nageleefd	X (waar vereist)	X

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.3.5	<b>CURRICULUM VITAE VAN NIEUWE ONDERZOEKERS EN/OF SUB-ONDERZOEKERS</b>	(zie 8.2.10)	X	X
8.3.6	<b>BIJGEWERKTE VERSIE(S) VAN NORMAALWAARDEN/REFERENTIE-INTERVALLEN VOOR MEDISCHE/LABORATORIUM/ TECHNISCHE PROCEDURE(S)/BEPALINGEN DIE IN HET PROTOCOL STAAN BESCHREVEN</b>	Om de normaalwaarden en de referentie-intervallen die gedurende het onderzoek worden gewijzigd vast te leggen	X	X
8.3.7	<b>NIEUWE VERSIES VAN MEDISCHE/LABORATORIUM/TECHNISCHE PROCEDURES/BEPALINGEN</b> – certificatie of – accreditatie of – vastgestelde kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteitsbeoordeling of andere validatie (waar vereist)	Om vast te leggen dat de bepalingen gedurende de gehele onderzoeksperiode toereikend zijn	X (waar vereist)	X
8.3.8	<b>DOCUMENTATIE VAN VERZENDING VAN HET/DE ONDERZOEKSPRODUCT(EN) EN ANDERE AAN HET ONDERZOEK GERELATEERDE MATERIALEN</b>	(zie 8.2.15)	X	X
8.3.9	<b>ANALYSECERTIFICAAT/-CERTIFICATEN VOOR NIEUWE BATCHES VAN DE ONDERZOEKSPRODUCTEN</b>	(zie 8.2.16)		X
8.3.10	<b>RAPPORTEN VAN MONITORBEZOEKEN</b>	Om de bezoeken van de monitor aan de onderzoekslocatie en zijn/haar bevindingen daarbij vast te leggen		X

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.3.11	<b>RELEVANTE CONTACTEN ANDERS DAN BEZOEKEN AAN DE ONDERZOEKSLOCATIE</b> - brieven - vergadernotities - telefoonnotities	Om alle overeenkomsten en belangrijke discussies met betrekking tot de administratie van het klinisch onderzoek, afwijkingen van het protocol, de uitvoering van het klinisch onderzoek en de rapportage van adverse events vast te leggen	X	X
8.3.12	<b>GETEKENDE INFORMED CONSENT-FORMULIEREN</b>	Om vast te leggen dat van elke proefpersoon de toestemming is verkregen in overeenstemming met GCP en met het protocol, en wel op een datum die voorafgaat aan de deelname aan het onderzoek. Tevens om de toestemming voor directe inzage vast te leggen (zie 8.2.3)	X	
8.3.13	<b>BRONDOCUMENTEN</b>	Om vast te leggen dat de proefpersoon inderdaad bestaat en om de integriteit van de verzamelde onderzoeksgegevens te onderbouwen. Dit omvat oorspronkelijke documenten die gerelateerd zijn aan het klinisch onderzoek, de medische behandeling en de ziektegeschiedenis van de proefpersoon	X	
8.3.14	<b>INGEVULDE, GETEKENDE EN VAN EEN DATUM VOORZIENE CASE REPORT FORMS (CRF'S)</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeker of een daartoe gemachtigd staflid van de onderzoeker de vastgelegde waarnemingen bevestigt	X (kopie)	X (origineel)
8.3.15	<b>DOCUMENTATIE VAN CORRECTIES IN HET CRF</b>	Om alle veranderingen/ toevoegingen of verbeteringen in het CRF, die zijn aangebracht nadat de oorspronkelijke gegevens waren ingevoerd, vast te leggen	X (kopie)	X (origineel)

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.3.16	<b>MELDING DOOR DE ONDERZOEKER AAN DE SPONSOR VAN SERIOUS ADVERSE EVENTS EN DE BIJBEHORENDE RAPPORTEN</b>	Melding van onderzoeker aan de sponsor van serious adverse events en de bijbehorende rapporten in overeenstemming met 4.11	X	X
8.3.17	<b>MELDING DOOR DE SPONSOR EN/OF ONDERZOEKER, INDIEN VAN TOEPASSING, AAN DE BEVOEGDE AUTORITEIT(EN) EN METC(S) VAN ONVERWACHTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN EN VAN ANDERE VEILIGHEIDSINFORMATIE</b>	Melding door de sponsor en/of onderzoeker, waar van toepassing, aan de bevoegde autoriteit(en) en METC(s) van onverwachte ernstige bijwerkingen in overeenstemming met 5.17 en 4.11.1 en van andere veiligheidsinformatie in overeenstemming met 5.16.2	X (waar vereist)	X
8.3.18	<b>MELDING VAN VEILIGHEIDSINFORMATIE DOOR DE SPONSOR AAN ONDERZOEKERS</b>	Melding van veiligheidsinformatie door de sponsor aan onderzoekers in overeenstemming met 5.16.2	X	X
8.3.19	<b>INTERIM- OF JAARLIJKSE RAPPORTEN AAN DE METC EN AUTORITEIT(EN)</b>	Tussentijdse of jaarlijkse rapporten aan de METC in overeenstemming met 4.10 en aan de autoriteit(en) in overeenstemming met 5.17.3	X	X (waar vereist)
8.3.20	<b>SCREENINGLIJST VAN PROEFPERSONEN VOOR HET KLINISCH ONDERZOEK</b>	Lijst van proefpersonen die gescreend zijn in de fase voorafgaand aan het onderzoek	X	X (waar vereist)



	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.3.21	<b>CODELIJST PROEFPERSOON-IDENTIFICATIE</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeker/ instelling beschikt over een vertrouwelijke lijst van namen van alle proefpersonen aan wie een klinisch onderzoeksnummer is toegewezen bij toelating tot het onderzoek. Stelt de onderzoeker/instelling in staat elke proefpersoon te identificeren	X	
8.3.22	<b>INCLUSIELIJST PROEFPERSONEN</b>	Om de chronologische inclusie van proefpersonen vast te leggen door middel van een klinisch onderzoeksnummer	X	
8.3.23	<b>VERANTWOORDING ONDERZOEKS-PRODUCTEN OP DE ONDERZOEKSLOCATIE</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeksproducten zijn gebruikt in overeenstemming met het protocol	X	X
8.3.24	<b>HANDTEKENINGENLIJST</b>	Om de handtekeningen en parafen vast te leggen van alle personeelsleden die gemachtigd zijn om CRF's in te vullen en/of te corrigeren	X	X
8.3.25	<b>LIJST VAN BEWAARDE MONSTERS VAN LICHAAMSVLOEISTOFFEN OF WEEFSELS</b> (indien van toepassing)	Om locatie en identificatie van bewaarde monsters vast te leggen als heranalyse nodig is	X	X

#### 8.4 Na voltooiën of stopzetten van het onderzoek

Na het voltooiën of stopzetten van het onderzoek moeten alle documenten die genoemd zijn onder 8.2 en 8.3 gearchiveerd zijn, samen met de volgende documenten:

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.4.1.	<b>VERANTWOORDING ONDERZOEKSPRODUCT OP DE ONDERZOEKSLOCATIE</b>	Om vast te leggen dat de onderzoeksproducten zijn gebruikt volgens het protocol. Om volledige verantwoording af te leggen voor geneesmiddelen die op de onderzoekslocatie zijn ontvangen, aan de proefpersonen verstrekt, van de proefpersonen terugontvangen en aan de sponsor teruggezonden	X	X
8.4.2	<b>DOCUMENTATIE BETREFFENDE DE Vernietiging van het onderzoeksproduct</b>	Om de vernietiging van niet-gebruikte onderzoeksproducten door de sponsor of op de onderzoekslocatie vast te leggen	X (indien ter plekke vernietigd)	X
8.4.3	<b>GECOMpleteerde codelijst proefpersoon-identificatie</b>	Om alle proefpersonen die meegedaan hebben aan het onderzoek te kunnen identificeren, als nazorg nodig is. Deze lijst moet als vertrouwelijk worden behandeld en gedurende een overeengekomen periode bewaard worden	X	
8.4.4	<b>Audit-certificaat</b> (indien beschikbaar)	Om vast te leggen dat een audit is uitgevoerd		X
8.4.5	<b>Afsluitend monitor-rapport van het onderzoek</b>	Om vast te leggen dat alle vereiste activiteiten voor het afsluiten van het onderzoek zijn voltooid en dat kopieën van essentiële documenten in de juiste dossiers zijn gearchiveerd		X
8.4.6	<b>Randomisatiecode en documentatie betreffende verbreking van de onderzoekscode</b>	Aan sponsor geretourneerd om eventuele verbreking van codes vast te leggen		X

	Titel document	Doel	Te vinden in archief van	
			Onderzoeker/ instelling	Sponsor
8.4.7	<b>DEFINITIEF RAPPORT VAN DE ONDERZOEKER AAN DE METC WAAR NODIG EN, INDIEN VAN TOEPASSING, AAN DE BEVOEGDE AUTORITEIT(EN)</b>	Om vast te leggen dat het onderzoek afgerond is	X	
8.4.8	<b>KLINISCH ONDERZOEKSRAPPORT</b>	Om de resultaten en de interpretatie van het onderzoek vast te leggen	X (indien van toepassing)	X

# **Draaiboek**

**voor het uitvoeren van klinisch onderzoek  
in het ziekenhuis**

**GCP in het Ziekenhuis**

Auteur : Drs. W. Ezerman  
Redactie : Drs. H. Pieterse  
Omslagontwerp : Profess Medical Consultancy B.V.  
Druk- en bindwerk : Profess Medical Consultancy B.V.  
Uitgave : Profess Medical Consultancy B.V.  
Uitgever : Profess Medical Consultancy B.V.

Eerste druk juni 2000

Tweede druk december 2000

Derde druk juni 2001

CIP gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag

Draaiboek klinisch onderzoek

Draaiboek voor het uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek in het ziekenhuis opgesteld door drs. W. Ezerman onder redactie van drs. H. Pieterse – Amsterdam.

ISBN 90-804771-1-7 gen

NUGI 743

Trefw.: klinisch wetenschappelijk onderzoek

**Profess Medical Consultancy B.V.**

**Paradijsvogel 31**

**1704 WP Heerhugowaard**

**T +31 72 574 56 69**

**F +31 72 547 50 61**

**E [info@profess.nl](mailto:info@profess.nl)**

**I [www.profess.nl](http://www.profess.nl)**

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opname of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever, met uitzondering van bijlage 3, het standaard CV.*

*No part of this work may be reproduced in any form by print, photo print, microfilm or any other means without the prior written permission of the publisher.*

*Voor zover het maken van kopieën is toegestaan op grond van art. 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351 zoals gewijzigd bij Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en art. 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in readers en andere compilatiewerken (art. 16 Auteurswet) dient men zich tot de uitgever te wenden.*

## **Inhoudopgave**

<b>Inhoudsopgave.....</b>	<b>p. 03</b>
<b>Introductie .....</b>	<b>p. 04</b>
<b>Eerste contact .....</b>	<b>p. 05</b>
<b>Overweging tot deelname .....</b>	<b>p. 05</b>
<b>Initiëren van het onderzoek.....</b>	<b>p. 08</b>
<b>De start van het onderzoek.....</b>	<b>p. 12</b>
<b>Gedurende het onderzoek.....</b>	<b>p. 14</b>
<b>De afronding van het onderzoek .....</b>	<b>p. 15</b>

### **Bijlagen:**

1. Taken van de Onderzoeker
2. Taken van de Monitor
3. Standaard Curriculum Vitae
4. Beoordelingslijst voor de Ethiekcommissie
5. Informed Consent
6. Serious Adverse Events (SAE's): definitie en procedure
7. Inhoudsopgave van het onderzoeksdoosier (ISF)
8. Handtekeningenlijst
9. Screeningslijst
10. Inclusielijst (codelijst)
11. Afkortingen

# Draaiboek voor het uitvoeren van klinisch onderzoek in het ziekenhuis

## Introductie

Dit draaiboek is ontstaan om tegemoet te komen aan de behoefte van veel onderzoeker en researchverpleegkundigen die aangeven graag met onderzoek bezig te zijn, maar door de bomen het bos niet meer zien. Daarnaast blijkt uit onze audits en trainingen dat er nogal eens iets schort aan de documentatie van essentiële gegevens aangaande klinisch onderzoek.

Vaak schort het niet aan de wil om de administratie bij te houden, maar zijn zoveel zaken zo vanzelfsprekend voor degenen die het onderzoek uitvoeren, dat men er niet eens aan denkt om ze te documenteren. Het is echter zo bij klinisch wetenschappelijk onderzoek dat iets dat niet op papier staat, niet is gebeurd. Het gehele proces moet transparant zijn, van begin tot eind, ook nog 15 jaar nadat het onderzoek is afgerond.

En dit is niet iets dat ons wordt opgedrongen door de farmaceutische industrie. Het is de overheid die hiermee wil bereiken dat we zorgvuldig met patiënten en klinische gegevens omgaan, en dat er te allen tijde terug kan worden gegaan naar de bron – het onderzoeksdossier (ISF) - als er bijwerkingen optreden bij een product dat al enige tijd op de markt is.

Het draaiboek is een handig instrument waarmee het onderzoeksteam - het onderzoeker en zijn medewerkers - alle belangrijke gegevens van een klinisch wetenschappelijk in een handig overzicht bijeen hebben. Tegelijkertijd voldoet U aan de eisen die ICH GCP en de WMO aan de administratie van klinisch wetenschappelijk onderzoek stellen.

## Gebruik van het draaiboek

U kunt dit draaiboek gebruiken als handleiding voor het uitvoeren van een klinisch wetenschappelijk onderzoek. U kunt het gebruiken voor zowel GCP onderzoek dat wordt geïnitieerd door een farmaceutisch bedrijf als klinisch wetenschappelijk onderzoek dat U zelf opzet.

Gebruik het draaiboek slechts voor één onderzoek, en bewaar het draaiboek in het onderzoeksdossier (ISF).

## Sponsor en Onderzoeker

Er wordt in dit draaiboek over twee partijen gesproken. Volgens ICH GCP is de **sponsor** de partij die het onderzoek initieert en begeleidt, en de **onderzoeker** de partij die het onderzoek uitvoert. De WMO heeft het niet over sponsor en onderzoeker maar over verrichter en uitvoerder, waarbij de verrichter degene is die opdracht heeft gegeven voor de organisatie of uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek (art. 1 lid 1 onder f, WMO). Voor ieder klinisch-wetenschappelijk onderzoek zijn deze partijen noodzakelijk en hebben ze hun eigen verantwoordelijkheden. Ook bij die onderzoeken waarbij de sponsor en de onderzoeker een partij zijn (Investigator Initiated Trials) zullen alle taken door verschillende medewerkers uitgevoerd moeten worden, om de kwaliteit van de verzamelde gegevens te waarborgen. Bij onderzoek waarvoor de apotheker medicatie importeert uit het buitenland die niet is geregistreerd in Nederland, is de apotheker GCP verantwoordelijk (Wet op de Geneesmiddelenvoorziening, art. 55 BBA) en dient daardoor te fungeren als sponsor. Overigens wordt onder “onderzoeker“ verstaan degene onder wiens verantwoording het onderzoek wordt uitgevoerd in het onderzoekscentrum en het personeel dat hem/haar hierbij ondersteunt, zoals researchverpleegkundigen, subonderzoekers, de apotheker en de laboratoriummanager.

## Volledigheid

Wij pretenderen niet dat dit draaiboek volledig is, noch dat het in alle onderzoekssituaties van toepassing is. Wij weten tenslotte ook niet alles. Wij staan daarom open voor suggesties van gebruikers. Mocht u bij het gebruik van dit draaiboek tijdens uw onderzoek op zaken stuiten waarvan u vindt dat deze in dit draaiboek opgenomen zouden moeten worden, laat het ons dan weten. Wij breiden dit draaiboek graag uit met zinvolle en praktische zaken. Daar heeft iedereen namelijk wat aan. U vindt achterin een faxformulier voor uw feedback.

## Tenslotte

Profess Medical Consultancy hoopt door middel van dit draaiboek bij te dragen aan een overzichtelijker, transparanter, en daardoor plezieriger en professioneler onderzoeksproces.

Amsterdam, juni 2001

## EERSTE CONTACT

### TUSSEN ARTS EN VERTEGENWOORDIGER VAN DE SPONSOR OVER NIEUW MEDISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

1. Datum eerste contact met vertegenwoordiger: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Doel afspraak: .....
- Naam vertegenwoordiger/contactpersoon: .....
- Samenvatting protocol (*protocol outline*) aanwezig
- Samenvatting bijgewerkte *Investigator's Brochure* aanwezig
- Protocol en *Investigator's Brochure* aanwezig
- Afspraak gemaakt voor pre-study visite: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- Wie is er aanwezig tijdens het gesprek?.....
- Hoe lang duurt het gesprek?
- Wat is het doel van het gesprek?
- Wil de monitor andere afdelingen zien / medewerkers spreken?

## OVERWEGING TOT DEELNAME

2. Hoofdonderzoeker: leest protocol en overige documentatie

- Protocolnummer en versie: .....
- Indicatiegebied: .....
- Aandachtspunten:
  - Duidelijke procedures?
  - Haalbare procedures (zoals in uw praktijk normaal zijn)?
  - Realistische inclusie- en exclusiecriteria?
  - Realistische inclusieperiode?
- Zijn de patiënten die worden gezocht volgens het protocol aanwezig in de praktijk of kunnen ze worden doorverwezen via andere afdelingen/bronnen?
  - Controleer patiëntendossiers van eigen afdeling op mogelijke proefpersonen
- Recruiteringsperiode: \_\_\_\_\_ weken / maanden
- Experimentele aard van onderzoek (vernieuwend middel) ?
- Minimum aantal patiënten te leveren: .....
- Vergoeding voor onderzoek (voorstel): .....
- Betaling
  - ρ per volledig ingevulde CRF visite
  - ρ per vastgestelde periode
  - ρ na afloop van het onderzoek
  - ρ omvat ook bedragen voor apotheek en laboratorium
- Onderzoeker betrokken bij publicatie?
- Geldende kwaliteitseisen: ICH GCP / Verklaring van Helsinki / WMO
  - o.a.: krijgt de monitor zonder meer directe toegang tot de patiëntengegevens?



- Haalbaarheidscriteria
  - Voldoende tijd om onderzoek te doen?
  - Voldoende ondersteunend personeel beschikbaar?
  - Voldoende ruimte / bedden / middelen beschikbaar?
  - Voldoende patiënten die voldoen aan inclusie- en exclusiecriteria?
  - Aantoonbaar bewijs aanwezig dat deze patiënten voorhanden zijn?
- ..... Aantal  
 lopende onderzoeken in onderzoekslocatie met dezelfde indicatie: .....
- ..... Opmerkinge  
 n: .....
- .....
- .....

- **Overige documenten:**

- Onderzoekersbrochure: melding van alle onderzoeken met het product en de resultaten (inclusief bijwerkingen)?
- Case Report Form
  - overzichtelijk, volledig en makkelijk in te vullen?
  - Welke delen van het CRF zijn te beschouwen als brondocument?
- Informed Consent: voldoet het aan ICH GCP en eisen van de onderzoekslocatie?

**3. Afspraak gemaakt voor pre-study visite:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Wie is er aanwezig tijdens het gesprek?
- Hoe lang duurt het gesprek?
- Wat is het doel van het gesprek?
  - Wil de monitor andere afdelingen zien / medewerkers spreken?

**4. Deelname NEE**

- Reden(en): .....
- Aanbeveling voor ander onderzoekscentrum: .....
- Informeer contactpersoon sponsor
- Berg het draaiboek op in uw algemene onderzoeksdossier (ISF)

**5. Deelname JA**

- **Vraag bij multicenter onderzoek na bij de monitor welke commissie zal optreden als eerstbeoordelende commissie (METC)**
  - Naam beoordelende METC: .....
  - Contactpersoon: .....
  - Onderzoekscoördinator: .....
- **Informeer ethiekcommissie en directie van eigen onderzoekslocatie:**
  - vraag om beoordelingsprocedure
  - vraag vergaderrooster van lokale ethiekcommissie

- vraag welke zaken zij beoordelen op lokale uitvoerbaarheid en zorg dat ze de juiste documenten aangeleverd krijgen vóór de volgende vergadering
- contactpersoon van de lokale ethiekcommissie: .....
- moet het onderzoeker uitleg geven over het protocol tijdens de vergadering?
- informeer directie / vertegenwoordigingsorgaan
- andere aanmeldingsprocedure (financiën) ?
- verkrijg schriftelijke goedkeuring voor het uitvoeren van het onderzoek van de directie en de lokale ethiekcommissie
- fax schriftelijke goedkeuring door naar de onderzoekscoördinator en de monitor
- **Informeer monitor/CRA over goedkeuring van de ethiekcommissie en spreek datum initiatievisite af**

Naam monitor: .....

Telefoonnummer monitor: .....

E-mailadres monitor: .....

Datum initiatievisite: .....

- Berg gegevens en documentatie omtrent de initiatievisite op in het onderzoeksdossier (ISF)
- Zorg voor een onderzoeksdossier (ISF) en houd dit bij
  - Zie punt 6, bijlage 7 en hoofdstuk 8.2 en 8.3 van het ICH GCP Richtsnoer.

# INITIËREN VAN HET ONDERZOEK

PROTOCOL NUMMER : .....

PROTOCOL CODE : .....

SPONSOR: .....

**6. Zet een onderzoeksdossier (ISF) op aan de hand van bijlage 7 of ICH GCP hoofdstuk 8 (Essentiële Documenten)**

- Gebruik één of twee grote ordners
  - Zet het protocolnummer op de rug (niet de sponsornaam!)
  - Voeg inhoudsopgave toe (bijlage 7)
  - Voeg tabbladen toe met kopjes die verwijzen naar de inhoudsopgave

p N.v.t.: sponsor levert onderzoeksdossier (ISF) aan

- Controleer dossier aan de hand van bijlage 7

**7. Stel medewerkers aan voor het onderzoek**

- Let op kwalificaties (BIG registratie waar nodig), training (bekend en vastgelegd)
- Laat alle medewerkers een CV invullen (**bijlage 3**) en berg deze op in onderzoeksdossier (ISF)
- Laat alle medewerkers de Handtekeningenlijst (**bijlage 5**) invullen, geef aan welke taken iedereen gaat uitvoeren, teken de lijst af en berg de lijst op in het onderzoeksdossier (ISF)

**8. Informeer de eigen afdeling over het onderzoek d.m.v.:**

- interne memo
- bijeenkomst (datum: \_\_\_ | \_\_\_ | \_\_\_)
- Berg de memo en/of de notulen van de bijeenkomst op in het onderzoeksdossier (ISF)

**9. Overige afdelingen binnen onderzoekslocatie die betrokken zijn bij het onderzoek**

Afdeling	Contactpersoon (+ telefoonnummer)	Rol in het onderzoek

**10. Interne logistiek**

- Informeer de hoofdreceptie:
  - Geef de naam en indicatiegebied van onderzoek door
  - Geef door wie contactpersoon is (+ tel nummer)
  - Geef door waar en bij wie patiënten zich kunnen melden voor het onderzoek
- Intern faxnummer: .....
- Intern postadres: .....
- Algemeen contactpersoon voor het onderzoek: .....

**11. Informeer laboratorium over het onderzoek en vraag de volgende documenten:**

- ρ Normaalwaarden (getekend en gedateerd door laboratorium manager)
- ρ Laboratorium certificaat (of enige andere vorm van accreditatie)
- ρ CV van het hoofd van het laboratorium (gebruik evt. bijlage 3)
- ρ *Confidentiality agreement* van het hoofd van het laboratorium
- Bespreek taken van laboratorium
- Regel procedures:
  - aanleveren van samples / laboratoriummateriaal
  - ontvangst van uitslagen
- Berg alle documenten en vastgelegde afspraken op in het onderzoeksdossier (ISF)

**12. Informeer apotheek over het onderzoek en vraag om de volgende documenten:**

- ρ CV van apotheker (gebruik evt. bijlage 3)
- ρ *Confidentiality agreement* van apotheker
- Bespreek taken van apotheker
- Maak afspraken over afhandeling van de onderzoeksproducten en documenteer dit
- Laat sponsor contract opstellen met apotheker (indien nodig)
- Berg alle documenten en vastgelegde afspraken op in het onderzoeksdossier (ISF)

**13. Ontvang van de monitor / onderzoekscoördinator voor lokale beoordeling door ethiekcommissie:**

- ρ Definitief protocol
- ρ Case Report Form
- ρ Schriftelijke informatie voor de proefpersoon en informed-consentformulier
- ρ Advertentiemateriaal
- ρ *Patient alert cards*
- ρ Onderzoekersbrochure
- ρ Onderzoeksdossier (ISF)
- ρ Laboratoriumprotocol
- ρ Overige: .....
- Berg de begeleidende brieven / transportformulieren op in het onderzoeksdossier (ISF)

#### 14. Teken het protocol en ga hierdoor akkoord met

- directe inzage in de relevante medische gegevens van de proefpersonen (ICH GCP 4.1.4) door de sponsor, auditors, de inspectie voor de Volksgezondheid, de beoordelende METC en de ethiekcommissie van de eigen onderzoekslocatie
- het uitvoeren van het protocol
  
- de sponsor krijgt een exemplaar van het getekende protocol. Berg uw exemplaar op in het onderzoeksdossier (ISF) en verwijder oudere versies

#### 15. Teken de volgende documenten

- ρ Geheimhoudingsverklaring (*confidentiality agreement*)
- ρ GCP Verklaring van de onderzoeker/ FDA 1572
- ρ FDA *financial disclosure* formulier (waar nodig)

- de sponsor krijgt een exemplaar van deze getekende documenten. Berg een exemplaar op in het onderzoeksdossier (ISF)

#### 16. Start goedkeuringsprocedure van de lokale ethiekcommissie:

- Stel contactpersoon aan binnen team voor contact met de ethiekcommissie
- Volgende vergadering ethiekcommissie: \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_
- Verwachte goedkeuring ethiekcommissie: \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_
- Is er een wachtlijst?
- Wat is de precieze procedure van de ethiekcommissie?
- Geef door aan de ethiekcommissie welke items in de goedkeuringsbrief moeten staan (**zie bijlage 4**)
- Vraag aan de ethiekcommissie van welke aspecten van het onderzoek zij op de hoogte willen worden gesteld tijdens het onderzoek en hoe.
- Stuur vereiste documenten naar ethiekcommissie met begeleidende brief
  - Bewaar kopie van begeleidende brief aan de ethiekcommissie in het onderzoeksdossier (ISF)
- Wanneer de ethiekcommissie het onderzoek heeft goedgekeurd op lokale uitvoerbaarheid:
  - Controleer de beoordelingsbrief van de ethiekcommissie op juistheid, volledigheid en ondertekening
  - Fax kopie van de beoordelingsbrief naar de monitor en maak afspraak voor initiatievisite (zie verder punt 22)
  - Berg de originele beoordelingsbrief op in het onderzoeksdossier (ISF)

#### 17. Maak met sponsor afspraak over reiskostenvergoeding voor proefpersonen

- Hoogte van de vergoeding: .....
- Declaratieprocedure: .....
- Intern contactpersoon (incl. tel. no.): .....
- Bewaar notitie van afspraak in het onderzoeksdossier (ISF)

#### 18. Begin screening van mogelijke proefpersonen

- Gebruik hierbij de screeningslijst (**bijlage 9**)
- **Let op:** onderzoeksspecifieke handelingen mogen alleen worden uitgevoerd als er schriftelijke goedkeuring voor het onderzoek is ontvangen van de eerstbeoordelende METC en de lokale ethiekcommissie, en de proefpersoon (patiënt/vrijwilliger) schriftelijk informed consent heeft gegeven voor deelname aan het onderzoek

#### 19. Deelname aan onderzoekersbijeenkomst

- Wie gaat er heen: .....

- Wanneer is de bijeenkomst: \_\_\_\_ | \_\_\_\_ | \_\_\_\_
- Waar is de bijeenkomst: .....
- Hoe laat begint de bijeenkomst: .....
- Wat moet worden voorbereid / meegenomen: .....
- Overleg met monitor
- Bewaar documentatie over onderzoekersbijeenkomst in onderzoeksdossier (ISF)

**20. Maak een onderzoeksoverzicht en hang dit op een afgesproken plaats op. Gebruik de study flowchart en de visite-overzichten uit het protocol om dit overzicht samen te stellen.**

Inhoud onderzoeksoverzicht:

- Onderzoekstitel en -nummer
- Aantal visites in het onderzoek
- Benodigde faciliteiten per visite
- Procedures per visite
- Aantal proefpersonen in het onderzoek
- Geplande visitedata (per proefpersoon)
- Patiëntennamen en –onderzoeksnummers
- Laboratorium procedures
- Aantal visites dat iedere proefpersoon heeft gehad

**21. laboratorium procedures**

Procedure	Tijdstip	Uitvoering door:	Controle door:

**Goedkeuring van laboratoriumprocedures**

Naam Onderzoeker	Datum	Handtekening

Naam Laboratoriummanager	Datum	Handtekening

## START VAN HET ONDERZOEK

22. **Schriftelijke goedkeuring van de eerstbeoordelende ethiekcommissie (METC) en het advies van de lokale ethiekcommissie zijn binnen en opgeborgen in onderzoeksdossier (ISF)**

23. **Getekende documenten beschikbaar in onderzoeksdossier (ISF):**

- $\rho$  Protocol  $\pi$  GCP Verklaring van het onderzoeker / FDA 1572
- $\rho$  Geheimhoudingsverklaring  $\pi$  Contract met sponsor
- $\rho$  FDA Financial Disclosure Formulier

24. **Initiatiebezoek i.s.m. monitor van de sponsor**

- Feitelijke datum: .....
- Agenda ontvangen / bekend
- Aanwezigen: .....
- Ontvangst onderzoeksproducten en materialen

25. **Onderzoeksproducten zijn aanwezig bij de apotheek**

- Uitgifteprocedure bekend:
  - $\rho$  Handvoorraad bij onderzoeker
  - $\rho$  Deelnemende patiënten halen zelf onderzoeksproducten op bij apotheek
  - $\rho$  Onderzoeker vraagt onderzoeksproducten aan m.b.v. telefonisch randomisatiesysteem
  - $\rho$  Anders, nl.: .....
- Locatie van code-enveloppen van geblindeerde onderzoeksproducten: .....
- Is deze locatie 24 uur bereikbaar?
- Wie is de contactpersoon (heeft toegang tot code-enveloppen)? .....
- Wie mag de code-enveloppen openen in noodgevallen? .....
- Er zijn geen code-enveloppen, bij SAE dient het volgende nummer te worden gebeld (telefonische SAE melding en decoderingssysteem): .....

26. **Studiemateriaal en Case Report Forms zijn aanwezig**

- Locatie: .....
- $\rho$  bij research nurse
- $\rho$  bij hoofdonderzoeker
- $\rho$  bij co-onderzoeker
- $\rho$  bij datamanager
- $\rho$  bij \_\_\_\_\_

27. **Formulieren aanwezig:**

- $\rho$  door METC goedgekeurde Informed Consent formulieren
- $\rho$  door METC goedgekeurde schriftelijke informatie voor de proefpersonen
- $\rho$  *Patient Alert Cards*
- $\rho$  Dagboeken voor de proefpersonen
- $\rho$  Overige: \_\_\_\_\_

28. **Laboratorium is geïnformeerd; de volgende documenten zijn aanwezig in het onderzoeksdossier (ISF):**

- $\rho$  Normaalwaarden  $\pi$  Certificaat / accreditatie  $\pi$  CV van hoofd laboratorium
- $\rho$  Geheimhoudingsverklaring van hoofd laboratorium

**29. Apotheek is geïnformeerd en**

- ρ CV en geheimhoudingsverklaring van de apotheker en het contract (met sponsor/onderzoeker) zijn aanwezig in het onderzoeksdossier (ISF), evenals gedocumenteerde afspraken over het beheer van de onderzoeksproducten.

**30. Training door monitor en/of onderzoeker (maak hier duidelijke afspraken over):**

- ρ Training van onderzoeksteam
  - Protocol & onderzoeksprocedures
  - Beheer van het onderzoeksproduct
  - Informeren van proefpersonen over het onderzoek
  - Insluiten van proefpersonen in het onderzoek (zie bijlagen 9 en 10)
  - CRF's invullen en corrigeren
  - Laboratoriumprocedures
  - Datamanagement procedures
  - Administratie
  
- ρ Training van hoofd laboratorium
  - Laboratoriumprocedures voor dit onderzoek
  - Administratie
  
- ρ Training van de apotheker (of verantwoordelijke gedelegeerde)
  - Beheer onderzoeksproduct voor dit onderzoek (uitgifte aan proefpersonen, inname van onderzoeksproducten die over zijn, en documentatie hiervan)
  - Administratie

**31. Taakverdeling binnen researchteam. Vul de Handtekeningenlijst in (bijlage 8)**

**32. Gegevens van de monitor:**

- Naam: .....
- Adres: .....
- Telefoon: .....
- GSM: .....
- E-mail: .....
- Best bereikbaar op dag / tijd: .....

- ρ Receptie en andere afdelingen zijn op de hoogte van (naam van) het onderzoek, de contactpersoon, en telefoon/faxnummer



## **GEDURENDE HET ONDERZOEK**

33. Voer het onderzoek uit volgens het protocol
34. Sluit proefpersonen in volgens de gestelde inclusie- en exclusiecriteria
  - Gebruik hierbij de screeningslijst en de inclusielijst (**bijlagen 9, 10**)
35. Houd het onderzoeksdossier (ISF) bij
36. Houd de handtekeningenlijst bij
37. Houd toezicht op (gebruik en administratie van) de onderzoeksproducten
38. Vul de CRF's tijdig, leesbaar en correct in binnen de afgesproken tijdlijnen
39. Voer een goede medische administratie (dossiervoering)
40. Informeer de METC volgens afspraak schriftelijk over status van het onderzoek:
  - Screening / Inclusie / drop-outs / withdrawals
  - AE's / SAE's
  - Amendementen
  - Overige: .....

(Berg van alle brieven een kopie op in het onderzoeksdossier (ISF))

39. Houd de monitor (schriftelijk) op de hoogte van screening en inclusie, en uitval van proefpersonen (bijvoorbeeld d.m.v. een standaard faxformulier) (zie ook bijlage 9, de screeningslijst)
40. Houd de monitor (schriftelijk) op de hoogte van uitval (*drop-out*) of terugtrekking (*withdrawal*) van proefpersonen
41. Leg afwijkende afspraken vast en berg ze op in het onderzoeksdossier (ISF)
42. Meld ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) direct aan de sponsor, de eerstbeoordelende METC en de eigen ethiekcommissie. (Zie bijlage 6, )

## **AFRONDING VAN HET ONDERZOEK**

- 43. Archiveer kopieën van de medische gegevens die van belang zijn voor het onderzoek, de ingevulde CRF's en het onderzoeksdoosier (ISF):**
  - intern volgens afspraak met medische administratie en sponsor
  - extern volgens afspraak met sponsor
  - zorg ervoor dat het onderzoeksdoosier (ISF) in dozen wordt gearcheveerd die zijn voorzien van stickers waarop duidelijk staat aangegeven om welk onderzoek het gaat, wie de onderzoeker is, wie de contactpersoon van de sponsor is en tot welke datum het onderzoeksdoosier (ISF) bewaard moet worden.
  - De medische administratie van de eigen onderzoekslocatie is ervan op de hoogte dat de (onderzoeks) statussen en het onderzoeksdoosier (ISF) 15 jaar gearcheveerd moeten worden na afronding van het onderzoek in het onderzoekscentrum.
  
- 44. Informeer de eerstbeoordelende METC en de eigen lokale ethiekcommissie schriftelijk dat het onderzoek in uw onderzoekslocatie is afgelopen**
  - Zodra de laatste proefpersoon in uw centrum het onderzoek heeft afgerond en de monitor u heeft bezocht voor de afronding van het onderzoek.
  
- 45. Vraag van de sponsor een overzicht van de behandelingen die de proefpersonen in uw centrum hebben gekregen (beschikbaar zodra blinding is opgeheven (door de statisticus van de sponsor))**
  - Informeer de proefpersonen welke behandeling zij hebben gekregen tijdens het onderzoek
  
- 46. Bespreek met de sponsor de mogelijkheden van publicatie van het onderzoeksgegevens van uw onderzoekslocatie**
  
- 47. Controleer of er nog betalingen open staan aan onderzoeksteam/ laboratorium/ apotheek / anderen**
  
- 48. Informeer bij de sponsor of er nog aanvullend of nieuw klinisch wetenschappelijk onderzoek komt waarbij u / uw onderzoekslocatie betrokken kunt worden**

## Bijlage 1

### Taken van de Onderzoeker<sup>5</sup> tijdens het onderzoek

- ρ Geïnformeerde toestemmingsverklaring verkrijgen voordat deelnemers worden onderworpen aan onderzoeksgerelateerde handelingen
- ρ Deelnemende patiënten mondeling en schriftelijk informeren over het onderzoek:
- ρ Na toestemming van de deelnemende patiënt de huisarts informeren dat patiënt deelneemt aan klinisch onderzoek
- ρ CRF's leesbaar, volledig en tijdig invullen aan de hand van de patiëntendossiers en aan de hand van testuitslagen (laboratorium, ECG's, röntgenfoto's, etc.)
- ρ Afspraken maken voor deelnemende proefpersonen (vermelden op flowchart)
- ρ Visite data controleren (conform protocol?)
- ρ Studie flowchart bijhouden
- ρ De screeningslijst en de inclusielijst bijhouden (in onderzoeksdossier (ISF))
- ρ Alert zijn op (S)AE's
- ρ SAE's na optreden / bekend worden direct (binnen 24 uur) melden aan sponsor en METC (zie **bijlage 6**)
- ρ Verwachte bijwerkingen (zoals vermeld in protocol of Investigator's Brochure) in CRF's rapporteren
- ρ Deelnemende patiënten tijdens het onderzoek zien en behandelen (visites)
- ρ De onderzoeksproducten verstrekken aan deelnemende patiënten, overgebleven onderzoeksproducten en lege verpakkingen terugnemen van deelnemende patiënten
- ρ Teruggebrachte onderzoeksproducten tellen en rapporteren in het CRF en op het drug accountability log
- ρ Overleggen met team: onderzoeker - monitor/CRA - research nurse
- ρ Overleggen met apotheek - laboratorium - ethiekcommissie
- ρ Overleggen met overige afdelingen
- ρ Patiëntendossiers bijhouden
- ρ Monitorvisites voorbereiden en begeleiden door:
  - ρ Verzamelen van CRF's en patiëntendossiers
  - ρ Inlichten van relevante afdelingen
  - ρ Ruimte beschikbaar te maken voor de monitor om te werken
  - ρ Zorgen voor thee / koffie voor de monitor tijdens de visite
  - ρ Tijd te maken tijdens de visite van de monitor om het onderzoek te kunnen bespreken
- ρ Het draaiboek voor het onderzoek bijhouden
- ρ Het onderzoeksdossier (ISF) bijhouden
- ρ Zorgen voor juiste opslag na het onderzoek (in overleg met medische administratie en/of sponsor):
  - Patiënten Identificatielijst: 15 jaar
  - Patiëntendossiers (CRF): 15 jaar
  - Onderzoeksdossier (ISF): 15 jaar

---

<sup>5</sup> Onder "onderzoeker" wordt verstaan degene onder wiens verantwoording het onderzoek wordt uitgevoerd in het onderzoekscentrum en het personeel dat hem/haar hierbij ondersteunt, zoals researchverpleegkundigen, subonderzoekers, de apotheker en de laboratoriummanager.

## Bijlage 2

### Taken van de Monitor tijdens het onderzoek

- ρ Regelmatig op het onderzoekslocatie aanwezig zijn
- ρ Het onderzoeker en de medewerkers ondersteunen bij het uitvoeren van het onderzoek
- ρ Aanleveren van onderzoeksdocumenten en –formulieren
- ρ Controleren of het onderzoek wordt uitgevoerd volgens het protocol, ICH GCP en de geldende wet- en regelgeving
- ρ De CRF's controleren op volledigheid en interne coherentie
- ρ De gegevens in de CRF's controleren aan de hand van de gegevens in patiëntendossiers en (test)uitslagen
- ρ Controleren of de informed consent formulieren correct (getekend) zijn door de proefpersoon en de (gedelegeerde van de) onderzoeker
- ρ Alert zijn op ernstige ongewenste voorvallen (SAE's)
- ρ Het onderzoeks dossier (ISF) controleren op volledigheid
- ρ De onderzoeksproducten controleren (ontvangst , distributie, hantering door onderzoekspersoneel en gebruik door proefpersonen)
- ρ De laboratoriumprocedures controleren
- ρ Overleggen met onderzoeker en onderzoekspersoneel (ook telefonisch)
- ρ Vragen van datamanagement over gegevens uit de CRF's (data query's) bespreken met het onderzoeker
- ρ Rapporteren aan studiemanager:
  - Screening
  - Inclusiesnelheid
  - Aantal drop-outs / withdrawals
  - Aantal (S)AE's (inclusief details)
  - Kwaliteit van CRF's en brongegevens
  - Overige eisen ICH GCP
- ρ Verzamelen van essentiële documenten voor het onderzoeks dossier (ISF) van de sponsor (ICH GCP H8)

**STANDAARD CURRICULUM VITAE  
VOOR ONDERZOEKSPERSONEEL**

SPONSOR	ONDERZOEKSPRODUCT			PROTOCOL N <sup>o</sup>
Achternaam:	Voorna(a)m(en):			
Geboortedatum: ____   ____   ____ dd        mmm        jjj	Nationaliteit:		Registratienummer (b.v. BIG register):	
Huidige positie:				
Werkadres:				
Diploma's:				
Toegekend door (instituut):				
Datum:				
Overige opleidingen en werkgevers. (data, plaats, specialisme)				
Recente relevante ervaring met klinisch onderzoek:	Aantal onderzoeken	Looptijd	Fase	Indicatie
Aantal publicaties:	_____ (voeg overzicht van afgelopen jaar toe waar nodig)			
Handtekening: _____  Datum: ____   ____   ____ dd        mmm        jjj	Stempel:			

# BEOORDELINGSLIJST ETHIEKCOMMISSIE

Overzicht van beoordeling en goedkeuring van mensgebonden onderzoek

GEGEVENS VAN HET ONDERZOEK				
Naam en adres van de ETHIEKCOMMISSIE:				
Titel van het onderzoek (inclusief protocolnummer):				
Naam en adres van de SPONSOR :				
Naam en adres van de ONDERZOEKER:				
EVALUATIE (in te vullen door de Ethiekcommissie)				
Document	Versienummer	Datum	Goedgekeurd	
			JA	NEE
Protocol (θ amendement)			θ	θ
Patiënteninformatie			θ	θ
Informed Consent			θ	θ
Investigator's Brochure			θ	θ
Verzekering voor het onderzoek			θ	θ
Vrijwaringsverklaring van de onderzoekslocatie			θ	θ
Overige, namelijk:			θ	θ
Overige, namelijk:			θ	θ

  

	JA	NEE
Werkt deze Ethiekcommissie volgens ICH GCP <sup>1</sup> en de WMO <sup>2</sup> ?	θ	θ
Is deze Ethiekcommissie erkend door de CCMO?	θ	θ
Heeft het onderzoeker tijdens de vergadering uitleg gegeven over de bovengenoemde documenten?	θ	θ
Heeft het onderzoeker gestemd over de bovengenoemde documenten?	θ	θ
Voeg a.u.b. een lijst toe van de leden die hebben gestemd inzake bovengenoemd onderzoek ter informatie van de sponsor en belanghebbende derden.		
<b>Algemeen commentaar:</b>		
<b>Datum van Volledige Goedkeuring:</b>		
HANDTEKENING van voorzitter /secretaris METC	NAAM (in drukletters)	
Deze goedkeuring is geldig voor de duur van het onderzoek tenzij anders aangegeven bij het algemeen commentaar.		

1. ICH guideline for Good Clinical Practice (ICH E6), Section 3: Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC) , 1996

2. Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen, WMO, 1999

## Bijlage 5

### Informed Consent

De onderzoeker dient volgens de WMO schriftelijke toestemming van de proefpersoon te hebben voordat een proefpersoon kan worden ingesloten in een klinisch wetenschappelijk onderzoek. Het ICH GCP richtsnoer stelt dat de onderzoeker verantwoordelijk is voor het verkrijgen van informed consent en dat de onderzoeker zowel in het gesprek over de toestemming als in het informed consent-formulier en alle andere schriftelijk informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt een uitleg moet geven van het volgende:

- (a) Dat het een klinisch onderzoek betreft
- (b) Het doel van het onderzoek
- (c) De behandelingen binnen het onderzoek en de willekeurige toewijzing aan een van de behandelingen
- (d) De procedures die gevolgd moeten worden, waaronder begrepen alle invasieve procedures
- (e) De verantwoordelijkheden van de proefpersoon
- (f) Die aspecten van het klinisch onderzoek die experimenteel zijn
- (g) De risico's en ongemakken voor de proefpersoon en, indien van toepassing, voor een embryo, foetus of zuigeling die redelijkerwijs te voorzien zijn.
- (h) De redelijkerwijs te verwachten voordelen. Als er geen klinisch voordeel voor de proefpersoon wordt bedoeld, moet de proefpersoon hiervan op de hoogte worden gesteld
- (i) De alternatieve procedures of behandelingen die eventueel beschikbaar zijn voor de proefpersoon, en de belangrijkste potentiële voordelen en risico's
- (j) De vergoeding en/of behandeling die beschikbaar is voor de proefpersoon als er sprake is van aan het onderzoek gerelateerd letsel
- (k) De verwachte betaling aan de proefpersoon naar rato van deelname aan het onderzoek, indien van toepassing
- (l) De verwachte kosten die voor de proefpersoon zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek, indien van toepassing
- (m) Dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is en dat de proefpersoon te allen tijde verdere deelname kan weigeren of zich kan terugtrekken uit het onderzoek zonder boete of zonder de voordelen te verliezen waarop de proefpersoon anders aanspraak zou kunnen maken
- (n) Dat de monitor(s), auditor(en), de METC en de bevoegde autoriteiten rechtstreeks inzage kunnen krijgen in de oorspronkelijke medische dossiers van de proefpersoon om onderzoeksprocedures en/of –gegevens te verifiëren, zonder inbreuk te maken op de vertrouwelijkheid van de proefpersoon en voor zover dat door de relevante wettelijke vereisten is toegestaan en dat, door het informed consent-formulier te tekenen, de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger instemt met inzage
- (o) Dat de documenten die de identiteit van de proefpersoon aangeven vertrouwelijk worden behandeld en niet openbaar toegankelijk zijn, voor zover toegestaan door de relevante wetten en bepalingen. Bij publicatie van de onderzoeksresultaten zal de identiteit van de proefpersoon vertrouwelijk blijven
- (p) Dat de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon tijdig wordt geïnformeerd als er nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant kan zijn inzake de bereidheid van de proefpersoon om deelname aan het onderzoek voort te zetten
- (q) De persoon/personen met wie contact kan worden opgenomen om nadere informatie over het onderzoek en over de rechten van de proefpersonen te verkrijgen en met wie contact moet worden opgenomen als er sprake is van letsel dat samenhangt met het onderzoek
- (r) De te voorziene omstandigheden waarin en/of redenen waarom de deelname van een proefpersoon aan het onderzoek kan worden beëindigd
- (s) De te verwachten duur van de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek
- (t) Het geschatte aantal deelnemers aan het onderzoek



## Bijlage 6

### Serious Adverse Events (Ernstige Ongewenste Voorvallen)

#### Definitie

Een SAE is elk ongewenst medisch voorval dat bij elke dosering:

- De dood tot gevolg heeft;
- Levensbedreigend is;
- Ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt;
- Tot blijvende of ernstige invaliditeit / arbeidsongeschiktheid leidt;
- Een aangeboren afwijking / geboortefwijking is;
- *Of andere belangrijke medische voorvallen die niet hierboven worden genoemd maar die de patiënt in gevaar kunnen brengen of interventie vereisen om één van bovengenoemde voorvallen te voorkomen*

#### Melden van SAE's aan de sponsor (4.11.1)

De Onderzoeker meldt SAE's direct (binnen 24 uur na optreden of ontdekking) aan de sponsor. Deze directe rapportage dient te worden gevolgd door gedetailleerde, schriftelijke rapporten. Melding geldt volgens ICH GCP voor alle **onverwachte** SAE's, niet de SAE's die in het protocol staan vermeld als verwachte SAE's. Eén van de GBV (gezond boerenverstand) richtlijnen echter stelt dat ook de verwachte SAE's direct – binnen 24 uur na ontdekking/optreden – gemeld dienen te worden.

Sponsors hebben vaak een standaardrapport beschikbaar dat de volgende elementen bevat:

- Eerste melding / follow-up rapport
- Gegevens over de proefpersoon:
- Demografische gegevens van de proefpersoon
- Medische voorgeschiedenis van de proefpersoon
- Gegevens over de trial en het onderzoeksproduct
- Beschrijving van de SAE
- Gebruik van het onderzoeksproduct tijdens de SAE
- Causaliteit SAE – onderzoeksproduct
- Gevolgen voor de proefpersoon
- Gegevens van de rapporteur (onderzoeker of gedelegeerde)

Vraag om het standaard SAE meldingsformulier van de sponsor als dit niet aangeleverd wordt. Vraag meteen aan wie U dit formulier en de bijbehorende gegevens moet sturen als u een SAE wilt melden.

#### Melden van SAE's aan de eerstbeoordelende METC en de eigen ethiekcommissie

Zowel de eerstbeoordelende METC als de ethiekcommissie van uw onderzoekslocatie dient voor aanvang van het onderzoek aan te geven of en hoe zij geïnformeerd willen worden over SAE's. Als hierover geen informatie wordt gegeven door (een van) beide partijen, dient de onderzoeker uit voorzorg alle SAE's direct schriftelijk te melden aan beide partijen (afschriften bewaren in onderzoeksdoos (ISF)). Van sterfgevallen dienen beide direct op de hoogte te worden gebracht (ICH GCP 4.11.3).

#### Melden van SAE's aan de overheid (ICH GCP 5.17)

De sponsor dient een SAE te melden aan de overheid als er minimaal een mogelijke relatie is tussen de SAE en het middel dat wordt onderzocht. Deze relatie wordt bepaald door de Drug Safety Officer van de sponsor, en gebeurt mede op basis van de gegevens die de onderzoeker meldt in het SAE rapport en de bijbehorende medische gegevens. Zodra een SAE wordt gemeld aan de overheid wordt de SAE een ernstige onverwachte bijwerking (ADR). De sponsor dient deze ook te melden aan alle betrokken onderzoekers en ethiekcommissies.

**N.B.:** Een SAE is dus geen bijwerking, totdat de sponsor een relatie vaststelt tussen het voorval en het onderzoeksproduct

## **Bijlage 7**

### **Inhoudopgave van het onderzoeksdossier (ISF)**

1. **Huidige versie van de onderzoekersbrochure**
2. **Protocol**
  - Getekend Protocol (laatste versie)
  - Getekende Protocol Amendementen
  - Handleiding Onderzoeksprocedures
3. **Informatie voor de proefpersonen**
  - Informatieformulier en toestemmingsformulier (Informed Consent)
  - Amendementen van het informed consent formulier
  - Advertentiemateriaal gebruikt voor rekrutering van proefpersonen
  - Getekende informed consent-formulieren
4. **Getekende (financiële) overeenkomsten**
  - Verzekeringsverklaring
  - Tussen onderzoeker & sponsor
  - Tussen onderzoeker & contract research organisatie (CRO)
  - Tussen onderzoeker & overheid (waar nodig)
  - Tussen onderzoeker en apotheek
  - Tussen onderzoeker en laboratorium
5. **Ethiekgoedkeuring**
  - Goedkeuring van het onderzoek door eerstbeoordelende commissie
  - Lokale beoordeling voor het uitvoeren van het onderzoek
  - Goedkeuring van de directie van de instelling
  - Lijst van beoordelende METC leden
  - Lijst van leden van de lokale ethiekcommissie
  - Overige goedkeuringen:
    - Amendementen/ Herzieningen
    - Interim- / jaarrapporten
  - Schriftelijke communicatie van en naar de beoordelende METC en lokale ethiekcommissie
  - Eindrapport van de onderzoeker aan de beoordelende METC en de lokale ethiekcommissie
6. **Overheidsdocumentatie** (waar van toepassing)
  - Eerste Notificatie/Goedkeuring
  - Volgende Notificatie/Goedkeuring
  - Interim- / jaarrapporten
  - Geheimhoudingsverklaring / FDA formulier 1572
  - Verklaring van de onderzoeker / FDA formulier 1572
  - FDA Financial Disclosure formulier
7. **Curriculum Vitae**
  - Getekende en gedateerde CV's van alle teamleden (inclusief apotheker en hoofd laboratorium)
  - Getekende en gedateerde CV's van nieuwe (sub-) onderzoekers
  - Handtekeningenlijst van leden van het onderzoeksteam in het onderzoekscentrum
8. **Laboratoriumdocumentatie**
  - Normaalwaarden
  - Certificatie / Accreditatie

- Vastgestelde kwaliteitsbeheersing en/of externe kwaliteitsbeoordeling of andere validatie (waar vereist)
  - Lijst van bewaarde monsters van lichaamsvloeistoffen of weefsels
  - Hanteren van laboratorium monsters
9. **Verantwoording van onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie**
- Ontvangst en transportformulieren
    - Site Accountability Records
    - Drug Return To Sponsor Forms
  - Decoderingsprocedures
  - Instructies voor gebruik en beheer
  - Randomisatie-enveloppen
  - Verantwoording van onderzoeksproduct op de onderzoekslocatie
  - Documentatie betreffende de vernietiging van het onderzoeksproduct
  - Documentatie betreffende de verschepping van het onderzoeksproduct naar de sponsor
10. **Het visiteoverzicht** (te tekenen door de monitor en andere bezoekers die in het kader van het onderzoek gegevens betreffende het onderzoek inzien; verificatie door een lid van het onderzoeksteam)
11. **Relevante Contacten**
- Pre-Study/Initiatie berichtgeving
  - Brieven / e-mails gestuurd/ontvangen gedurende het onderzoek
    - onderzoeker < > sponsor
    - onderzoeker < > ethiekcommissie
    - onderzoeker < > centraal laboratorium
    - onderzoeker < > andere partijen
  - Overeenkomsten gestuurd / ontvangen gedurende het onderzoek
12. **Het CRF**
- Documentatie van correcties / veranderingen in het CRF
  - Voorbeeld CRF
  - Ingevulde, getekende en van datum voorziene CRF's
  - Locatie van ingevulde CRF's
  - Documentatie van ontvangst / verzending van lege en ingevulde (onderdelen van) CRF's
13. **Brondocumenten**
- Betreffende alle proefpersonen met betrekking tot de gegevens die in het CRF zijn verzameld en die relevant zijn voor het includeren van de proefpersonen in het onderzoek.
  - Waar nodig dienen brondocumenten ter verificatie getekend en gedateerd door de onderzoeker (of een gedelegeerde van de onderzoeker).
14. **Serious Adverse Events/ Veiligheid**
- Melding aan CRO/Sponsor
  - Melding aan METC
  - Melding van sponsor aan onderzoeker
15. **Proefpersonen**
- Overzicht van gescreende patiënten / vrijwilligers (screeningslijst)
  - Overzicht van ingesloten proefpersonen (inclusielijst / codelijst)
16. **Klinisch Onderzoeksrapport (ICH E3)**

**HANDTEKENINGENLIJST EN OVERZICHT VAN TAAKVERDELING  
ONDERZOEKSCENTRUM**

SPONSOR:	PROTOCOL NUMMER:
ONDERZOEKSPRODUCT:	MONITOR:
ONDERZOEKER:	CENTRUMNUMMER:

Naam	Titel <small>(onderzoeker, co- onderzoeker, research nurse, etc.)</small>	Handtekening	Initialen	Startdatum	Einddatum	Handtekening Hoofdonderzoeker	Taken* <small>(gebruik codes)</small>

\* Codes:

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Informed consent procedure uitvoeren</li> <li>3. inclusie /exclusie criteria controleren</li> <li>5. Adverse events beoordelen</li> <li>7. CRF's invullen en corrigeren / data query's oplossen</li> <li>9. Medische gegevens in het CRF invullen/corrigeren</li> <li>11. onderzoeksproduct uitgeven / innemen en uitgifteoverzicht bijhouden</li> <li>13. CRF visites aftekenen</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>2. Lichamelijk onderzoek uitvoeren</li> <li>4. Andere klinische beoordelingen doen (specificatie vereist)</li> <li>6. Randomisatie-enveloppen openmaken</li> <li>8. Data query's aftekenen</li> <li>10. Medische dossiers bijhouden</li> <li>12. medische beslissingen nemen aangaande het onderzoek</li> <li>14. CRF eindpagina aftekenen en dateren</li> </ul> |
|---|---|

## SCREENINGSLIJST

<b>SPONSOR:</b>	<b>NAAM ONDERZOEKER:</b>
<b>ONDERZOEKSPRODUCT:</b>	<b>ADRES en NUMMER ONDERZOEKSLOCATIE:</b>
<b>PROTOCOL CODE:</b>	

Initialen patiënt / vrijwilliger	Geslacht (M/V)	Geboortedatum	Screeningsdatum	Screenings- nummer	Patiënt / Vrijwilliger ingesloten (Ja/Nee)	Inclusie- nummer	Indien NIET ingesloten, vermeld hier dan de reden

Handtekening van de Onderzoeker: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## INCLUSIELIJST (CODE LIJST)

<b>SPONSOR:</b>	<b>NAAM ONDERZOEKER:</b>
<b>ONDERZOEKSPRODUCT:</b>	<b>ADRES en NUMMER ONDERZOEKSLOCATIE:</b>
<b>PROTOCOL CODE:</b>	

Screenings- nummer	Randomisatie- nummer	Datum van Informed Consent	Voornaam, achterna(a)m(en) en adresgegevens van de Proefpersoon	Initialen <small>(zoals gebruikt in het CRF en op andere brongegevens)</small>	Geboorted atum	Ziekenhuisnummer / Identificatie

Handtekening van de Onderzoeker (zodra inclusie klaar is): \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Bladzijde \_\_\_\_ van \_\_\_\_

## Bijlage 11

### Gebruikelijke afkortingen in klinisch wetenschappelijk onderzoek

AMV	-	algemene maatregel van bestuur
AWB	-	algemene wet bestuursrecht
BBA	-	besluit bereiding en aflevering van niet-geregistreerde geneesmiddelen
CCMO	-	centrale commissie mensgebonden onderzoek (Nederland)
CRA	-	clinical research associate
CRF	-	case report form
GBV	-	gezond boeren verstand
GCP	-	good clinical practice
ICH	-	international conference on harmonisation
ICON	-	informed consent
ISF	-	investigator site file / onderzoeksdoosier (ISF)
KWZ	-	kwaliteitswet zorginstellingen
METC	-	medisch ethische toetsingscommissie (erkend door de CCMO)
RVB	-	raad van bestuur
(S)AE	-	(serious/severe) adverse event / (ernstig) ongewenst voorval
SDV	-	source document verification
SOP	-	standard operating procedure
TMF	-	trial master file / onderzoeksdoosier (ISF) van het sponsor
WBIG	-	wet bescherming individuele beroepen gezondheidszorg
WBP	-	wet bescherming persoonsgegevens
WGBO	-	wet geneeskundige behandelingsovereenkomst
WMO	-	wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOG	-	wet op de geneesmiddelenvoorziening
WPR	-	wet persoonsregistratie (wordt op 01-SEP-2001 vervangen door de WBP)