Toetsingskader en -proces voor nWMO studies

Handleiding

FIGON Geneesmiddelendagen
oktober 2010

'...als we geen goed toetsingskader hebben, loopt het onderzoek uit Nederland weg als water uit een open sluis..'

Stuurgroep voor tot stand komen van
het toetsingskader nWMO studies

prof.dr. Herman Pieterse
drs. Pieter J. Kievit MA, MBA
dr. H.G.J. Eric Hoedemaker, arts
Tanja A.M. Hoffman
ir. Nellie A. Kraaijeveld

met speciale dank aan Arlette M. Horn, MSc

Inhoudsopgave

04 **Verantwoording**
05 **Inleiding**
08 **Aanleiding**
09 Belang Toetsingskader
- Financiers
- Onderzoekslocaties
- Onderzoekers

11 Huidige situatie
12 Initiatief
13 Resultaat
14 **Toetsingskader nWMO onderzoek (concept)**
14 Inleiding
15 Eerste beoordeling: WMO of niet?
17 Toetsingskader nWMO studies
- Relevantie van het onderzoeksvoorstel
- Kwaliteit van het onderzoek
- Haalbaarheid van het onderzoek
- Implementatiekans van het onderzoek

23 **Toetsingsprocedure van nWMO onderzoek**
27 **Pilotfase**
28 **Geraadpleegde experts en organisaties**
31 **Begrippen en afkortingen**
33 Bijlage 1 **Procedure beoordeling nWMO onderzoek**
34 Bijlage 2 **Wetenschappelijke beoordelingscriteria onderzoek** (niet finaal)
36 Bijlage 3 **Matrix kwaliteitscontrole**

Verantwoording

Het is niet eenvoudig in Nederland om een duidelijk onderscheid te maken tussen mensgebonden onderzoek dat aan de criteria en wettelijke vereisten van de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met Mensen (WMO) moet voldoen, en al het onderzoek dat als niet-WMOplichtig (hierna te noemen als nWMO studies) moet worden beschouwd. Voor de onderzoekers in het veld is en blijft dit een grijs gebied: "Moet ik nu wel of niet naar de lokale METC voor een verklaring? Kan ik mijn resultaten nog internationaal publiceren als ik geen METC verklaring heb? Daarnaast zien we het belang van deze studies toenemen: zowel beleidsmakers als registratie-autoriteiten willen weten wat de effecten zijn in de dagelijkse praktijk. Dit zijn de vragen die ons o.a. ter ore komen tijdens de vele cursussen over wet- en regelgeving rond klinisch onderzoek en de ervaringen in de dagelijkse praktijk. Alle betrokken partijen in Nederland zijn ervan overtuigd dat al dit onderzoek zorgvuldig moet worden opgezet met een relevante vraagstelling, met een adequate opzet en methodologie om maar enkele aspecten te noemen. Bovendien moet ook dit soort onderzoek kwalitatief goed worden uitgevoerd. Naar aanleiding van het symposium op de FIGON Geneesmiddelendagen (2009), heeft de hieruit onstane Stuurgroep het voortouw genomen en de taak op zich genomen om alle onduidelijkheden rond het onderzoek dat nWMO is, nu eens en voor altijd goed in kaart te brengen en waar mogelijk op te lossen. Kwaliteit van deze studies staat bovenaan en deze is alleen te realiseren als een bepaalde zorgvuldigheidstoets voor dergelijk onderzoek plaatsvindt. Hoe die toets moet worden opgezet, door wie, en hoe, is het onderwerp van een pilot studie die wij graag samen met een aantal uwer willen uitvoeren. Het adagium van onze Stuurgroep is en blijft om samen met de betrokken partijen het nWMO onderzoek in Nederland op een internationaal aanvaard niveau te krijgen en te behouden.

namens de Stuurgroep,
prof. Dr. Herman Pieterse, voorzitter

Inleiding

Net als de meeste Westerse landen definieert Nederland zichzelf graag als een postindustriële, kennisgedreven diensteneconomie (SEI 2010, p. 4-35). Deze economieën ontwikkelen zich in open, wereldwijde concurrentie met elkaar en zijn voor hun succes afhankelijk van permanente innovatie op basis van wetenschappelijk onderzoek en de toepassing van de uitkomsten daarvan in nieuwe onderzoeksvragen en marktproposities ("valorisatie").

Een belangrijk deel van het Nederlands wetenschappelijk onderzoek vindt plaats binnen de sector "life sciences and health" - onderzoek op het gebied van ziekte, zorg en gezondheid. In 2007 bijvoorbeeld was 35% van de Nederlandse artikelen in internationale peer-reviewed tijdschriften afkomstig van dit soort onderzoek (SEI 2010 p. 0-10). Daarbij komt dat kwaliteit van het onderzoek goed is - op de algemene citation impact index scoort Nederland met 1.22 bovengemiddeld hoog (WTI 2010, p. 156). Dit beeld wordt bevestigd in "Gezondheidsonderzoek, het investeren waard", rapport van de Raad voor Medische Wetenschappen, KNAW Amsterdam, 2007.

Overigens zegt dit nog niet dat Nederland ook succesvol is op andere gebieden van valorisatie. In de EIS 2009 (European Innovation Scoreboard) wordt Nederland qua innovatievermogen tot het tweede echelon gerekend en hetzelfde beeld wordt gegeven in de GCI 2009-2010 en in de WTI 2010 (p. 159-160) voor wat betreft de ontwikkeling van toepassingen met marktpotentie.

Er is nog geen deugdelijk onderzoek gedaan naar de systeemfactoren die bepalend zijn voor het succes van Nederlands wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de life sciences. Het ligt echter voor de hand dat een deel van de waarde van het onderzoek kan worden verklaard vanuit het kwaliteitssysteem dat wordt gehanteerd bij

de bepaling van de toelaatbaarheid van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Deze toelaatbaarheid is geregeld in de wet WMO uit 1998 waarbij in een toets in essentie wordt vastgesteld of het onderzoek zal kunnen leiden tot bruikbare nieuwe inzichten, of die inzichten niet ook op een andere manier verkregen kunnen worden en of de te verwachten uitkomsten van het onderzoek voor de populatie als geheel opwegen tegen "de bezwaren en risico's" waaraan de proefpersonen worden blootgesteld. Deze toets beoordeelt naast o.a. de vraagstelling en het design ook of de randvoorwaarden voor een correcte uitvoering van het onderzoek op een specifieke locatie ook feitelijk gegeven zijn. Op deze manier wordt voorkomen dat slecht opgezet onderzoek met weinig of geen toegevoegde waarde tot uitvoering komt – voorzover het onderzoek betreft dat onder het bereik van de WMO valt.

Voor onderzoek met mensen dat niet onder het bereik van de WMO valt geldt dit verplichte kwaliteitskader niet. Dit is onderzoek dat niet is gebaseerd op een interventie of niet voorziet in een afwijking van een standaard behandeling en/of dat van proefpersonen geen gedrag vraagt dat afwijkt van wat buiten de onderzoekscontext verwacht zou kunnen worden.

Dat wil overigens niet zeggen dat voor dit soort nMWO onderzoek in het geheel geen toetsing plaatsvindt. Voor zowel onderzoek dat met subsidie van rijksoverheid of van semi-publieke fondsen wordt uitgevoerd als voor studies uitgevoerd met sponsoring van farmaceutische bedrijven bestaat vrijwel altijd een selectie- en prioriteringsprocedure waarin een onderzoekvoorstel door externe referenten en/of programmacommissies onder anderen wordt beoordeeld op kwaliteitsaspecten. Deze toetsing is echter niet gestandaardiseerd en ontbeert het verplichtende karakter van een wettelijke basis.

Voor de studies die in opdracht van de farmaceutische bedrijven worden uitgevoerd is er sprake van zelfregulering, maar dan voornamelijk op het scheidsvlak reclame en onderzoek. De door Nefarma opgestelde Leidraad, geeft aan dat deze zelfregulering niet meer helemaal voldoet omdat deze geen uitsluitsel geeft over de medisch wetenschappelijke waarde van deze studies. Dit is vooral van belang als het om studies gaat die in het kader van de risk managementplannen (RMP's) door de EMA worden voorgeschreven.

EIS 2009
European Innovation Scoreboard 2009, comparative analysis of innovation performance, Pro Inno European paper, European Commission Enterprise and Industry, 2010.

WTI 2010
Wetenschaps- en technologie Indicatoren 2010, Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, Directie Onderzoek en Wetenschapsbeleid, Kamerstukken II 2009-2010, 27 406 nr. 153.

SEI 2010
National Science Board, Science and Engineering Indicators 2010, Arlington VA: National Science Foundation.

GCI 2009-2010
Global Competitiveness Index 2009-2010 of the World Economic Forum.

Aanleiding

In april 2009 publiceerde de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) het rapport "Fase IV onderzoek als marketing instrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen" met als ondertitel "Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen". In dit rapport wees de IGZ erop dat "niet WMO-plichtig fase IV onderzoek soms misbruikt wordt als instrument om een geneesmiddel "in de pen van de arts te krijgen" waarbij dus onder het mom van medisch wetenschappelijk onderzoek aan verkoopbevordering door gewenning en beloning wordt gedaan. In het rapport wordt een pleidooi gehouden voor "het opnemen van wettelijke regels betreffende (nWMO) fase IV onderzoek in wet of beleidsregels" (p. 4 en 15).

De praktijk leert, dat onder deze categorie zeer veel verschillende soorten onderzoek vallen die meestal niet eenduidig van elkaar te onderscheiden zijn. Zo vallen onder het onderzoek naar de langere termijn effecten van geneesmiddelen (uitkomstonderzoek) onderzoek naar gebruik van en ervaring met een middel in de dagelijkse klinische praktijk, Post Marketing Surveillance met het oog op het registreren van bijwerkingen en het verbeteren van het veiligheidsprofiel, studies opgelegd door de EMA, het onderzoeken van voorschrijfgedrag en "patient compliance" als onderdeel van studies naar effectiviteit en doelmatigheid, etc.

Daarnaast vindt in de eerst lijn (huisartsenpraktijk) en in algemene ziekenhuizen veel lokaal en ook wel multicenter kwaliteitsonderzoek en zorgonderzoek plaats met directe klinische relevantie dat nu evenzeer buiten de criteria van de WMO valt. Het gaat daarbij vaak om observationele studies gericht op de bestaande praktijk als basis voor latere verbetervoorstellen, om evaluatieonderzoek en om implementatiestudies. De verwachting is dat in de toekomst, zeker na invoering van het EPD, dit soort onderzoek zal toenemen.

Belang toetsingskader

Het invoeren van een wettelijke toetsingsplicht in het verlengde van de WMO voor op dit moment nWMO onderzoek met mensen zou betekenen dat elke vorm van onderzoek waar mensen bij betrokken zijn – patiënten of andere vrijwilligers – in dat geval onder een wettelijk regime gebracht zou worden dat bedoeld is om veiligheid van proefpersonen te garanderen die hier per definitie niet in het geding is.

Het bezwaar tegen een uitbreiding van de werkingssfeer van de WMO, betekent niet dat er geen behoefte zou zijn aan een kwaliteitskader voor nWMO studies. Een toets op de kwaliteit ook voor nWMO studies is niet alleen van belang voor de patiënt, maar ook voor bij voorbeeld de financiers van dit soort onderzoek, voor farmaceutische bedrijven, voor de instellingen waar het onderzoek plaatsvindt en voor de onderzoekers die zich ermee bezig houden.

Financiers

Voor zover nWMO onderzoek wordt uitgevoerd in de vorm van fase IV studies met sponsoring door farmaceutische bedrijven is een goede kwaliteitstoets belangrijk om marketing gemotiveerde studies uit te sluiten. Onder andere door de toenemende vraag naar veiligheid en het toenemend aantal chronische zieken, stijgt de betekenis van fase IV studies. Dit is ook te zien in de Jaarverslagen van de CCMO. Het is voor farmaceutische bedrijven primair van belang om aan de ene kant te zorgen voor serieus fase IV onderzoek met een toegevoegde waarde en aan de andere kant ook de waardering voor de studies te krijgen, ongeacht wie de initiator is.

Ook voor de publieke en semi-publieke subsidiënten van zorgonderzoek is het van belang dat er een breed gedragen toetsingskader komt voor

nWMO onderzoek. In het geval van WMOplichtig onderzoek fungeert de toets door een erkende METC als ultieme garantie dat het onderzoek voldoet aan hoge eisen rond (maatschappelijke) relevantie en kwaliteit van vraagstelling en design. In het geval van nWMO onderzoek dient deze kwaliteitstoets te worden uitgevoerd in het selectietraject op basis van een projectvoorstel. Hiervoor bestaat geen algemene standaard met alle problemen van dien voor vergelijkbaarheid, rechtszekerheid en gelijkheid.

Onderzoekslocaties
Het is voor een instelling waar onderzoek wordt uitgevoerd (de facilitator) van belang dat er geen resources (tijd, geld en voorzieningen) worden onttrokken aan de zorg voor onderzoek dat niet bijdraagt aan vermeerdering van kennis en/of verbetering van deze zorg. In het geval van een WMO toets door een erkende METC is die basale garantie gegeven en behoeft de betreffende instelling alleen nog zelf te toetsen op de lokale uitvoerbaarheid, zodat geen onderzoek wordt gestart dat niet tot een goed einde kan worden gebracht.

In het bestaande toetsingskader voor lokale uitvoerbaarheid zoals dat is ontwikkeld als onderdeel van de WMO-toets zijn onder anderen de relevantie van de vraagstelling en de kwaliteit van het design uitdrukkelijk uitgesloten. Hiervoor dient in het geval van nWMO studies een aanvullend kader te worden aangeboden om de kwaliteit van de besluitvorming rond het al dan niet uitvoeren van een onderzoek en de voorwaarden waaronder binnen de instelling te garanderen. Overigens zal deze toets niet leiden tot verlenging van de procedure of verdere belasting van onderzoekers anders dan in het kader van goed kwaliteitsbeleid mag worden verwacht.

Onderzoekers
Ook onderzoekers hebben belang bij een expliciet kwaliteitskader voor onderzoek dat niet onder de werking van de WMO valt. Met een dergelijk kader wordt het duidelijk aan welke eisen onderzoeksvoorstellen moeten voldoen om in aanmerking te kunnen komen voor toestemming voor uitvoering en eventuele financiering en publicatie. Het is voor onderzoekers een leidraad voor het opstellen en op de juiste wijze uitvoeren van kwalitatief voldoende onderzoeksplannen.

De bestaande formulierenset (ABR formulier en bijlagen) voor de WMO toets door een METC biedt de onderzoeker voldoende houvast voor kwaliteit bij interventiestudies. Bij nWMO studies is behoefte aan een vergelijkbaar kader, zonder daarbij de omvang en de complexiteit van de METC-set te willen evenaren. Vanuit het belang van de onderzoeker dient het te gaan om een minimaal noodzakelijke basisset als een framework met checklist voor het opstellen van een kansrijk onderzoeksvoorstel en het voeren van een transparante discussie over de sterke en zwakke kanten van een voorstel.

Op deze manier wordt alle belanghebbende partijen transparantie geboden over de kwaliteit van het onderzoek dat binnen Nederlandse instellingen plaatsvindt. Tevens wordt zo ook een belangrijke randvoorwaarde vervuld voor internationale erkenning van ook nWMO studies in Nederland.

Huidige situatie
Op dit moment is er, ondanks de toename van het aantal nWMO onderzoeken, nog geen duidelijkheid over kwaliteit van bijvoorbeeld protocollen. Bovendien is niet elke deelnemer in het proces zich bewust van zijn taak tijdens het onderzoek.

Welke instrumenten zijn er op dit moment pubkliek beschikbaar?

- 'Kader voor toetsing van Fase IV-onderzoek' (METOPP);
- 'Toetsing op maat – een onderzoek naar de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek op de grens van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' (FEDERA);
- 'Leidraad voor Uitkomsten onderzoek – ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen' (CVZ);
- 'Richtsnoeren toetsing onderzoek' (CGR);
- 'Leidraad voor kwaliteitsverbetering observationele studies' (Nefarma);
- IGZ rapport – Fase IV onderzoek als marketinginstrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen – Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen' (IGZ).

Deze initiatieven kunnen een oplossing bieden op deelgebieden van het hele proces, maar de route van ontwerp van protocol naar toetsing tot implementatie van een nWMO studie is nog geen éénduidig proces. Dit leidt tot veel onduidelijkheden, misvattingen en vooral vertraging in het proces.

Initiatief

Tijdens de FIGON Geneesmiddelendagen van 2009 is op een symposium en aansluitend tijdens een rondetafel discussie over dit onderwerp door de relevante betrokken partijen geconcludeerd dat er behoefte is aan Adviezen en Handleidingen om nWMO onderzoek kwalitatief goed op te zetten, uit te voeren en te toetsen. Hiervoor is een stuurgroep ingesteld met als taak om in overleg met deskundigen en organisaties in het veld te komen tot een concept toetsingskader. Uitgangspunt daarbij is geweest een onderzoek naar de huidige situatie en een inventarisatie van de hiaten en de behoefte van de verschillende partijen. De stuurgroep werkt samen met overige stakeholders en rapporteert regelmatig over de voortgang en de bereikte resultaten.

Resultaat

Het eerste resultaat van deze Stuurgroep treft u in deze Handleiding. Het is een eerste aanzet om de kwaliteit, waardering en toepasbaarheid van nWMO onderzoek te vergroten. Veel processen in deze Handleiding zijn nieuw in de vorm zoals ze gebruikt worden. Er is daarom voor gekozen om in de pilotfase de praktische haalbaarheid te testen. Tevens zullen er periodieke evaluatiemomenten zijn waarbij processen en kaders aangepast kunnen worden aan de praktijk.

Deze Handleiding omvat een toetsingskader dat bestaat uit twee elementen: een set criteria waarop onderzoek kan worden getoetst en een beschrijving van het toetsingsproces waarin de rol van elke betrokken partij in het proces van nWMO onderzoek en hun verantwoordelijkheid voor het goed uitvoeren van dit onderzoek wordt beschreven.

Tevens doet zij een eerste poging om voor alle betrokken partijen, zoals bijvoorbeeld onderzoekers, Raden van Bestuur, patiënten, farmaceutische bedrijven, toetsingsorganen, financiers en overheid de processen en richtlijnen te harmoniseren. Hiermee hoopt en verwacht de Stuurgroep dat zij een impuls kan bieden aan de kwaliteit van het nWMO onderzoek in Nederland die kan leiden tot een beter gebruik van de uitkomsten van dit onderzoek in het vermeerderen van kennis en het verbeteren van de kwaliteit van de zorg.

Overigens: de Handleiding is en blijft een levend document dat in en door de praktijk zal worden getoetst. Voor de pilotfase waarin deze Handleiding in de praktijk wordt onderzocht, is een apart plan van aanpak in de bijlagen opgenomen.

Toetsingskader nWMO onderzoek (concept)

Inleiding

Patiëntgebonden, klinisch relevant onderzoek is van groot belang voor patiënten, instellingen voor zorg en onderzoek zoals academische medische centra en algemene ziekenhuizen, voor onderzoekers maar ook bijvoorbeeld voor farmaceutische bedrijven, CBG en overheid. Het vormt de basis voor kwaliteitsverbetering en innovatie in de zorg en voor verbeteringen in de kwaliteit van leven van grote groepen patiënten. Een omgeving waar onderzoeksvragen kunnen worden gesteld en beantwoord is een aantrekkelijke omgeving voor professionals. Dit geldt voor onderzoek dat gesponsord wordt door de industrie (onderzoek naar nieuwe medicijnen en medische technologie) maar ook voor investigator-initiated onderzoek dat grotendeels afhankelijk is van (externe of interne) subsidiëring en eigen bijdragen.

Wanneer het onderzoek gebruik maakt van onderzoekspopulaties of van bestaande gegevens danwel afgenomen lichaamsmaterialen van onderzoekspopulaties dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt tussen de te verwachten positieve waarde van de uitkomst van het onderzoek en de overlast en risico's waaraan de onderzoekspopulatie zal worden blootgesteld. Deze medisch ethische afweging is in Nederland bij wet geregeld in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) uit 1998.

Daarnaast wordt er in onderzoeksinstituten, zorginstellingen en huisartspraktijken veel onderzoek uitgevoerd waar mensen bij betrokken zijn maar dat buiten de werking van de WMO valt. Dit onderzoek doet een beroep op de infrastructuur en de middelen, onder andere van de betreffende instelling maar ook van subsidiegevers, sponsoren en andere partijen. Van dit soort onderzoek moet bepaald worden of het doel opweegt tegen de benodigde investeringen en bestedingen. Het gaat daarbij om een zogenaamde "zorgvuldigheidstoets". Bij dit soort onderzoek kan gedacht worden aan uitkomststudies (onder anderen naar lange termijn gebruik en veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen), veel soorten zorgonderzoek, epidemiologische studies, implementatieonderzoek etcetera. Bij deze studies dient principieel de vraag beantwoord te worden of de te leveren inspanningen in geld en menskracht opwegen tegen de te verwachten bijdrage aan de stand van de kennis en/of de kwaliteit van de patiëntenzorg.

Eerste beoordeling: WMO of niet?

De eerste vraag die bij een uit te voeren onderzoeksvoorstel altijd moet worden gesteld is: betreft het een WMO-plichtig onderzoek of niet?

Daartoe kunnen de volgende vragen als leidraad dienen.

N.B. Als één van de vragen in het overzicht met JA wordt beantwoord, dan is het onderzoek WMO-plichtig en dient de aanvrager de instructies die op de CCMO website staan nauwkeurig te volgen. Bij twijfel dient de aanvrager altijd contact op te nemen met een erkende toetsingscommissie (METC) of de CCMO zelf voor een bindend advies.

Vraag ▼	Ja ▼	Nee ▼	Opmerking ▼
Wordt het onderzoek uitgevoerd met een geneesmiddel dat nog niet geregistreerd is in Nederland?	☐	☐	
Wordt het onderzoek uitgevoerd met een medisch hulpmiddel dat nog niet gecertificeerd is in Europa?	☐	☐	
Bepaalt het onderzoeksdesign door middel van loting of een lid van de onderzoekspopulatie een bepaalde behandeling krijgt (randomisatie)?	☐	☐	
Worden meer testen c.q. procedures uitgevoerd bij de patiënt dan gebruikelijk is in het kader van de standaard zorg?	☐	☐	
Worden andere testen c.q. procedures uitgevoerd bij de patiënt dan gebruikelijk is in het kader van de standaard zorg?	☐	☐	
Worden van het lid van de onderzoekspopulatie handelingen en/of gedrag gevraagd die afwijken van normaal te verwachten gedrag of handelingen?	☐	☐	
Is er door deelname aan dit onderzoek naar de mening van de onderzoeker op enigerlei wijze een additioneel risico voor één of meerdere leden van de onderzoekspopulatie?	☐	☐	

Het onderzoek dat onder de WMO valt noemen we gemakshalve WMO-plichtig onderzoek. Het onderzoek dat niet onder de WMO valt noemen we in het kader van deze Handleiding niet-WMOplichtig onderzoek ("nWMO onderzoek"). Dit onderzoek wordt naar de gehanteerde onderzoeksmethoden ook wel observationeel onderzoek genoemd, maar door het woord observationeel te gebruiken wordt het onderscheid niet eenvoudiger.

Voor het toetsingskader van WMO-plichtig onderzoek verwijzen wij naar de CCMO website. Het toetsingskader van nWMO onderzoek en de toetsingsprocedure worden in deze Handleiding nader uiteengezet.

Toetsingskader nWMO studies

Ook het onderzoek dat niet onder de werking van de WMO valt, heeft te maken met wettelijke kaders en regelingen. Welke dit zijn, hangt af van het betreffende onderzoek, de doelstelling en de manier waarop het wordt uitgevoerd. Het is aan de onderzoeker om zich te oriënteren op relevante wet- en regelgeving en zich daaraan te houden. Een aantal voorbeelden zijn:

- Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
- Wet Bescherming Persoonsgegevens
- Wet Beroepen Individuele Gezondheidszorg
- Kwaliteitswet Zorginstellingen
- Het Privacyreglement van de zorginstelling
- Code Goed Gedrag (gebruik van medische gegevens voor wetenschappelijk onderzoek)
- Code Goed Gebruik (gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek)
- Specifieke regelingen met betrekking tot restweefsel, indien van toepassing in de instelling
- Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (CGR)

Met betrekking tot het gebruik van gegevens en materialen van onderzoekspopulaties wordt ook nieuwe wetgeving verwacht (i.e. Wet zeggenschap lichaamsmateriaal). Hiermee is in deze Handleiding nog geen rekening gehouden.

De instelling waar onderzoek plaatsvindt zal altijd toestemming moeten verlenen voor de uitvoering van dat onderzoek wanneer er middelen,

voorzieningen, een onderzoekspopulatie en/of medewerkers van de instelling bij het onderzoek betrokken zijn. Ook in het geval van nWMO onderzoek zal een dergelijke verklaring nodig zijn om betrokkenheid van de instelling te kunnen verantwoorden. De verklaring omtrent de lokale uitvoerbaarheid zal integraal in de zorgvuldigheidstoets worden meegenomen, zodat geen extra procedure wordt gecreëerd.

Binnen het toetsingskader worden de volgende criteria nader uitgewerkt om de zorgvuldigheid van een nWMO onderzoek te kunnen beoordelen:

1. Relevantie van het onderzoeksvoorstel

Hierbij is sprake van algemene relevantie: voegt de doelstelling van het onderzoek iets toe aan de stand van de kennis op het betreffende onderzoeksgebied, aan de kwaliteit van de zorg, de maatschappelijke en/of wetenschappelijke ontwikkeling van de zorg in het algemeen of specifieke (patiënten)zorg in het bijzonder? Daarnaast is er de lokale relevantie: past het onderzoek binnen het zorgbeleid en het wetenschapsbeleid van de instelling? Draagt het bij aan de oplossing van een lokaal probleem? Algemene relevantie dient te worden aangetoond middels een literatuuroverzicht.

2. Kwaliteit van het onderzoek

Is het doel van het onderzoek te bereiken met de geformuleerde vraagsteling en de gekozen onderzoeksmethode? Wordt voor de onderzoeksmethode een valide design toegepast? Voldoet het studieprotocol aan alle eisen van zorgvuldigheid voor wat betreft de beschrijving van vele aspecten zoals onderzoekspopulatie die worden geëist door redacteuren van wetenschappelijke tijdschriften om nWMO onderzoek te kunnen publiceren (STROBE statements)? Is er geen kans op vermenging van valide onderzoek met studies met marketing doelstellingen? Zijn de vraagstelling, het design en het werkplan voldoende op elkaar afgestemd? In bijlage II is een overzicht met wetenschappelijke beoordelingscriteria voor dit onderzoek opgenomen.

Naast de initiële toets op de kwaliteit van het onderzoek vindt gedurende de looptijd in-process kwaliteitscontrole plaats. Bij WMO-studies is dit aspect geformaliseerd, maar ook voor nWMO onderzoek is procesbewaking een instrument voor kwaliteitsgarantie. Deze procesbewaking kan verschillende aspecten betreffen, zoals:

- Is de voortgang van de studie in overeenstemming met het budgetverloop?
- Hoe is het data beheer ingericht?
- Is de inzet van personeel en andere resources in overeenstemming met de planning?
- Is de inhoudelijke voortgang van de studie in lijn met de planning?
- Wordt het protocol nageleefd (protocol compliance)?
- Wordt er afgeweken van het ontwerp van de studie?
- Wordt de monitoring door gekwalificeerde personen uitgevoerd? Wie voert de monitoring uit?

Een matrix waarin de intensiteit van de kwaliteitscontrole aan de hand van basiskenmerken van de studie door de betrokken onderzoekers kan worden gekozen is als bijlage toegevoegd (zie bijlage III).

3. Haalbaarheid van het onderzoek

Hierbij gaat het om de vraag of het geschetste werkplan op de locatie ook feitelijk kan worden uitgevoerd. Er wordt daarbij gekeken naar de vijf beoordelingscriteria die ook een rol spelen bij de lokale uitvoerbaarheidsverklaring die deel is van het toetsingskader voor

WMO-plichtige studies en er wordt additioneel gekeken naar de kwaliteit van de projectorganisatie. Dat leidt tot het volgende overzicht:

- Bevoegdheid en bekwaamheid van de onderzoeker
- Beschikbaarheid van de benodigde voorzieningen
- Informeren van professioneel betrokkenen: sluitende begroting
- Verenigbaarheid zorgbeleid en onderzoeksbeleid in de instelling
- Solide projectorganisatie

Toelichting
Is de verantwoordelijke onderzoeker evenals het uitvoerend en ondersteunend personeel bevoegd en bekwaam om het onderzoek naar behoren te kunnen uitvoeren? De bevoegdheid moet deels blijken uit de relevante beroepskwalificatie en relevante registraties zoals die in het kader van de wet BIG. De bekwaamheid van de lokale onderzoeker tot het doen van onderzoek blijkt uit het certificaat van de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers (BROK cursus) danwel een certificaat van een recente geaccrediteerde Good Clinical Practice cursus. De bekwaamheid van het ondersteunend personeel blijkt uit documenten van het interne kwaliteitssysteem en wordt voor het project vastgelegd in een zogenaamd "delegatie logboek".

De voor het onderzoek benodigde infrastructuur en faciliteiten dienen beschikbaar te zijn. Doet het voorgestelde onderzoek afbreuk aan de beschikbaarheid voor de patiëntenzorg?

Zijn alle personen die een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek beroepsmatig geïnformeerd over het protocol. Dit betreft vooral de medisch ondersteunende afdelingen zoals de apotheek, radiologie, laboratoria en de financiële administratie. Dit is tevens de check op de interne verrekening van kosten en opbrengsten.

De beschikbaarheid van de onderzoekspopulatie is van cruciaal belang. Het aantal binnen de onderzoeksperiode te includeren patiënten of andere vrijwilligers dient naar verwachting beschikbaar te zijn.

Instellingen voor patiëntenzorg hebben een primair belang bij de zorg voor hun patiënten. Deze zorg vindt in sommige gevallen plaats op basis van een lokaal dan wel elders ontwikkeld zorgbeleid. Van dit beleid kan in het geval van nWMO studies niet worden afgeweken. Tevens hebben zorginstellingen een verantwoordelijkheid voor kwaliteitsverbetering in de zorg op basis van wetenschappelijk onderzoek (evidence based zorginnovatie). Ten aanzien van dit onderzoek wordt vaak beleid gevoerd waarbij individuele projecten in principe dienen te passen binnen dit beleid.

Een belangrijk afbreukrisico bij onderzoeksprojecten wordt gevormd door onvoldoende projectinrichting en -management. Onderzoeksvoorstellen zullen een paragraaf moeten bevatten waarin duidelijk wordt hoe de projectorganisatie is ingericht en met welke sturingsinstrumenten wordt gewerkt op de cruciale projectonderdelen.

4. Implementatiekans van het onderzoek
Hierbij gaat het om de bepaling van de toepassingswaarde van het onderzoek. Er zijn twee soorten toepassingswaarde - ofwel impactfactoren: enerzijds de toegevoegde waarde voor de stand van de kennis. De maatstaf hier is in het algemeen de Journal Impact Factor bij internationale publicaties. Bij onderzoek van lokaal belang is hiervoor geen standaard. Van de onderzoeker kan echter worden geëist dat hij bijdraagt aan de disseminatie van de uitkomsten.

Daarnaast is er de impact op de praktijk. Ook voor het bepalen van de praktijkimpact bestaan geen standaarden. Over het algemeen wordt bij nWMO onderzoek gekeken naar factoren als invloed op (lokaal) beleid, effecten op de kwaliteit van leven danwel de ervaren kwaliteit van zorg (maatschappelijke impact) en markteffecten. Van de onderzoeker wordt verwacht dat hij of zij indicatoren aangeeft voor het door het onderzoek te verwachten effect. Tevens dient hij of zij aan te geven welke inspanningen worden verricht om het beoogde effect te bereiken.

Toetsingsprocedure van nWMO onderzoek

Zoals eerder gesteld, bestaat er op dit moment nog geen algemeen aanvaarde procedure voor de toetsing van nMWO onderzoek. Tijdens de pilot fase van de implementatie van deze Handleiding zal meer duidelijk worden over b.v. de functieverdeling binnen de procedure en de effectiviteit van het kader. Voor het toetsen van nWMO onderzoek wordt het volgende stappenplan voorgesteld (zie ook bijlage 1).

Stap 1

De onderzoeker dient het dossier in bij de "gemachtigde". De gemachtigde is de persoon die namens een instelling of organisatie is belast met de uitvoering van de toets en die adviseert over al dan niet uitvoeren en onder welke voorwaarden. Dit kan zijn de secretaris van een lokale MEC of een medewerker van het wetenschapsbureau, maar ook een andere functionaris. Het in te dienen dossier bestaat uit de volgende onderdelen:

- De aanbiedingsbrief met het verzoek om een zorgvuldigheids-verklaring te verkrijgen;
- Akkoordverklaring hoofdonderzoeker en afdelingshoofd(en). Door ondertekening van deze verklaring wordt toestemming gegeven om de vergoeding voor de beoordeling ten laste te brengen van het desbetreffende afdelingsbudget, danwel bij een externe partij. Het beoordelingstraject kan niet eerder worden afgerond dan na ontvangst van de ondertekende akkoordverklaring;
- Een standaardformulier waarin de relevantie van het onder-zoeksvoorstel, de kwaliteit van het project, de haalbaarheid en de implementatiekans goed worden onderbouwd. Aspecten als de beschikbaarheid van de faciliteiten, beschrijving van de onderzoekspopulatie en vergoedingen,

beschikbaarheid van de onderzoekspopulatie en conformiteit met het te voeren medische beleid zijn allemaal in het aanvraagformulier beantwoord;

- Projectplan inclusief budget, financiering, personele inzet, mijlpaalplanning en inzet faciliteiten die benodigd zijn voor het onderzoek;
- Studieprotocol en eventuele amendementen waarbij als basis het sjabloon studieprotocol nWMO onderzoek is gebruikt. In het studieprotocol wordt een verantwoording voor het onderzoek beschreven, alsmede een onderbouwing van het studieontwerp, de methodologie, de statistische onderbouwing, veiligheidsaspecten en aspecten van in proces kwaliteits-controle, indien van toepassing. Verwijzingen naar de literatuur betreffende o.a. onderzoeksmethodologie;
- Informatie aan de onderzoekspopulatie, waaronder (waar relevant) een toestemmingsformulier. De informatie moet in begrijpelijke taal worden geschreven, eventuele aangevuld met bijvoorbeeld poster, folder, brochure en/of advertentie;
- Curriculum vitae van de hoofdonderzoeker(s), inclusief publicatieoverzicht;
- Lijst met deelnemende centra in Nederland, waarbij per centrum is aangegeven wie de hoofdonderzoeker is en hoeveel mensen er geïncludeerd worden.

Stap 2 (doorlooptijd: binnen 5 werkdagen)

De door het Bestuur van de instelling "gemachtigde" valideert het dossier op tijdigheid, volledigheid en juistheid. Dit kan de gemachtigde in samenwerking doen met anderen die door het bestuur zijn belast met dit soort taken. De standaard doorlooptijd voor deze taak wordt gesteld op maximaal vijf werkdagen.

Stap 3

De gemachtigde registreert het onderzoeksvoorstel in de centrale database (i.e. Specifieke nWMO module van ToetsingOnline). In deze database zullen alle nWMO onderzoeken worden opgenomen.

Stap 4 en 5 (doorlooptijd: 2 weken indien geen extra ronde vanwege een verzoek om nadere informatie te verstrekken)

De gemachtigde overweegt de noodzaak om het expert netwerk te vragen om bepaalde aspecten te beoordelen. De indiener mag ook een voorstel doen voor een expert. De experts zijn bekend in een referentendatabase. Het expert netwerk werkt volgens een kwaliteitssysteem conform nWMO standaard. Het expert netwerk bestaat uit een pool van epidemiologen, deskundigen op het gebied van de onderzoeksvraag en andere deskundigen die de methodologische aspecten zullen beoordelen.

Stap 6

De expert(s) brengen advies uit. Indien er nadere informatie van de onderzoeker wordt verlangd, dan wordt de onderzoeker hiertoe uitgenodigd. Dit contact verloopt via de gemachtigde.

Stap 7

De onderzoeker beantwoordt de vragen en stuurt de antwoorden naar de gemachtigde. De gemachtigde overlegt waar nodig met de expert.

Stap 8

Als het onderzoeksvoorstel voldoet aan de daaraan te stellen eisen binnen het Toetsingskader, wordt de nWMO goedkeuring afgegeven. Indien het besluit negatief zou zijn of voorwaardelijk zal de indiener worden uitgenodigd om de bezwaren te weerleggen.

Stap 9
De gemachtigde informeert de Raad van Bestuur en de onderzoeker.

Stap 10
De onderzoeker informeert alle relevante betrokkenen.

Stap 11
De gemachtigde muteert de database op basis van de meest recente informatie.

Pilotfase

Dit voorstel voor een toetsingskader is een eerste aanzet voor een werkbaar document voor alle relevante partijen. Deskundigen hebben aangegeven dat een toetsing in de praktijk essentieel is om tot een werkbaar kader te komen. Er start dus een pilot met een aantal vertegenwoordigers van de relevante partijen. Dit zal op een transparante en objectieve manier worden uitgevoerd en vastgelegd zodat ieder geïnteresseerde de ontwikkeling kan volgen. Op deze manier ontwikkelt zich een Toetsingskader dat afgestemd is op de praktijk en waar u als relevante partij onderdeel van heeft uitgemaakt: dit kader is namelijk voor en van ons allemaal omdat we de kwaliteit van nWMO studies willen verbeteren.

Op de FIGON Geneesmiddelendagen 2011 worden de ervaringen uit deze pilot met u gedeeld.

Geraadpleegde organisaties en experts

Bij verschillende fases van het tot stand komen van deze Handleiding zijn onder andere de onderstaande organisaties en/of experts geraadpleegd:

Academisch Medisch Centrum (AMC)
prof. dr. J.P.G. Tijssen

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)
prof. dr. G.H. Koëter
dr. M.J.H. Kenter

Chronisch zieken en Gehandicapten Raad Nederland (CG-raad)
drs. P.T. Calkoen

College Voor Zorgverzekeringen (CVZ)
dr. M. van der Graaff

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
drs. M.A.C. Lagendijk
M.L. de Bruin

Danone
M.J. van der Mooren

Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF)
prof. dr. N.S. Klazinga

Erasmus Medisch Centrum - Institute for Medical Technology Assessment (iMTA)
prof. dr. C.A. Uyl - de Groot

Erasmus Medisch Centrum (EMC)
dr. T. Nijsten

Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (Federa)
prof. dr. J.W.W. Coebergh

Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)
prof. P.C. Huijgens

Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)
H. Kenkel

Janssen-Cilag
dr. M. van Agthoven

Julius Centrum
prof.dr. A.J.P. Schrijvers

Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG)
drs M. Babovic-Dosljak

Linnaeus Instituut / Loc. Spaarne Ziekenhuis
dr. R.H. Veenhoven

Medisch - Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)
dr. J.H.M. Lockefeer

Medisch Ethische Toetsings Commissie Erasmus Medisch Centrum
(METC Erasmus MC)
M. Bosschaart - Castermans

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)
L.J.A. Verweij

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
dr. A.C. van Grootheest

Nederlands Kanker Instituut (NKI)
prof.dr. J.H.M. Schellens

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
dr. T. van Gelder

Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw)
B. Vingerhoed - van Aken

Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische toetsingscommissies (NVMETC)
dr. J.F.F. Lekkerkerker

Nederlandse Vereniging voor Farmaceutische Geneeskunde (NVFG)
dr. R. van Olden

PHARMO Instituut
dr. R.M.C. Herings

Schering Plough
L.G. van der Lelie

Schutjens - de Bruin
prof.mr. M.H. Schutjens

Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR)
mr. J. Janssen

Unilever
C. Blonk

Universitair Medisch Centrum St Radboud
prof. dr. G. Zielhuis

Werkgroep Cardiologische Centra Nederland (WCN)
M. van der Heijden

Zambon Nederland BV
drs. R. Kuypers

Begrippen en afkortingen

Afkortingen

ABR formulier	Algemeen Beoordelings- en Registratie formulier
BIG-wet	Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CGR	Stichting Code Geneesmiddelenreclame
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
DB	Dagelijks Bestuur van de Zorginstelling
EIS	European Innovation Scoreboard
EMA	European Medicines Agency
EPD	Elektronisch patiëntendossier
Federa	Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen
FIGON	Federatie voor Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland
GCI	Global Competitiveness Index
IGZ	Inspectie voor de GezondheidsZorg
KNAVV	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Lareb	Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
METOPP	Medisch - Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen
METC	Medisch Ethische Toetsings Commissie
nWMO	Niet-WMO-plichtig Onderzoek
RMP	Risk Management Plan
RvB	Raad van Bestuur van de zorginstelling
SEI	National Science Board, Science and Engineering Indicators
WMO	Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
WTI	Wetenschaps- en Technologie Indicatoren

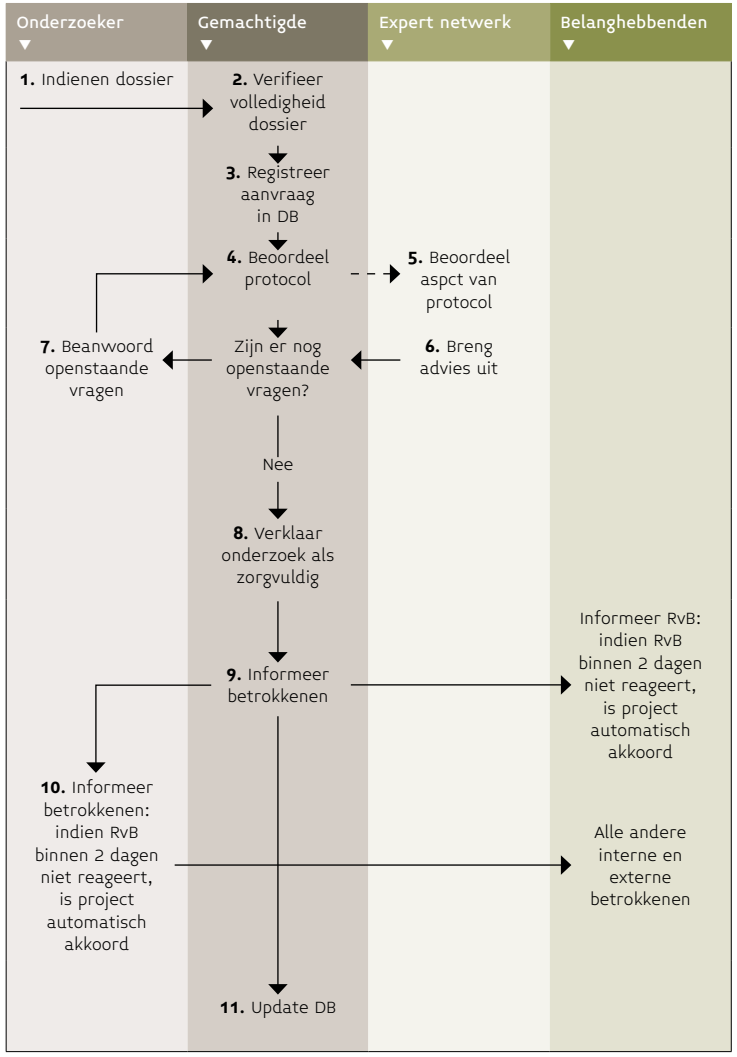
Begrippen

Delegatie logboek	Overzicht waarin de bekwaamheid van het ondersteunend personeel door middel van documenten van het interne kwaliteitssysteem is vastgelegd.
Facilitator	De organisatie die het onderzoek mogelijk maakt. Meestal zal het daarbij gaan om (een onderdeel van) de onderzoekslocatie.
Financiers	**Subsidiënt**: organisatie die financiële ondersteuning in de vorm van subsidie, fellowships, ed. verleent aan investigator initiated onderzoek. Meestal een overheidsinstantie of een collectebusfonds. Soms een (farmaceutisch) bedrijf. **Kapitaalverschaffer**: bron van inkomsten voor subsidiënten: belastingbetalers, donateurs, bedrijven die middelen ter beschikking stellen voor subsidiëring.
Gemachtigde	De persoon die namens een instelling of organisatie is

	belast met de uitvoering van de toets en die adviseert over al dan niet en onder welke voorwaarden uitvoeren van het ingediende onderzoeksprotocol. Dit kan zijn de secretaris van een lokale METC of een medewerker van het wetenschapsbureau.
Initiator	De initiatiefnemer van het onderzoek. Meestal zal het daarbij gaan om de onderzoeker (in het geval van investigator initiated onderzoek), maar het kan ook gaan om een programmaleider of om een organisatie, of een farmaceutisch bedrijf die belang heeft bij de uitvoering van een onderzoek en daartoe het initiatief neemt. De initiator is verantwoordelijk voor het verkrijgen van de goedkeuring.
Lokale uitvoerbaarheid toets	Toets om te bepalen of onderzoek mag worden uitgevoerd in een instelling wanneer er middelen, voorzieningen, een onderzoekspopulatie en/of medewerkers van de instelling bij het onderzoek betrokken zijn
nWMO	Onderzoek dat niet valt onder de regelgeving van de wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen. Dit zijn bijv. observationele studies, database onderzoek, veld onderzoek.
Observationale studies	Dit zijn studies die niet WMO-plichtig zijn, ervan uitgaande dat er geen studie-gerelateerde interventie zal plaatsvinden.
Onderzoekspopulaties	Voor nWMO zijn dit mensen die deelnemen aan onderzoek, waarbij zij niet aan handelingen worden onderworpen, en/of een bepaalde gedragswijze krijgen opgelegd.
Valorisatie	Het tot maatschappelijke waarde brengen van wetenschappelijke en technologische kennis uit het publieke domein
WMO	Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (1998). Medisch wetenschapplijk onderzoek met mensen valt onder de WMO wanneer aan de volgende voorwaarden is voldaan: - er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek; - de proefpersonen worden aan handelingen onderworpen en/of bepaalde gedragswijzen opgelegd.
Zorgvuldigheidstoets	Toets om te bepalen of het doel van het onderzoek opweegt tegen de benodigde investeringen en bestedingen.

Bijlage 1

Procedure beoordeling nWMO onderzoek



Bijlage 2

Wetenschappelijke beoordelingscriteria onderzoek (niet finaal)

Aspect ▼	Ja ▼	Nee ▼	Opmerking en specificaties ▼
Algemeen			
Is het protocol mede beoordeeld door een epidemioloog c.q. statisticus? Zo ja, door wie?	☐	☐	Naam epidemioloog:
Doel, ontwerp en achtergrond			
Staat het ontwerp van de studie in de titel van het protocol beschreven? Of is er een samenvatting van het protocol beschikbaar waarin het ontwerp van de studie afdoende staat beschreven? Worden de belangrijkste elementen van het studieontwerp genoemd?	☐	☐	
Wordt de wetenschappelijke achtergrond en de rationale van het onderzoeksvoorstel voldoende beschreven?	☐	☐	
Worden de doelstellingen specifiek genoeg in het protocol beschreven? Dit betreft ook de hypotheses die van te voren moeten zijn gespecificeerd.	☐	☐	
Methoden			
Wordt de onderzoekssetting, locaties en relevante datums beschreven zoals de recruteringsperiode, de studie periode en hoelang de proefpersonen worden vervolgd (follow up) alsmede hoe de data worden verzameld?	☐	☐	
Worden de in- en uitsluitingscriteria voldoende beschreven?	☐	☐	
Worden de bronnen en methoden van selecteren van de proefpersonen adequaat beschreven?	☐	☐	

Aspect ▼	Ja ▼	Nee ▼	Opmerking en specificaties ▼
Methoden (vervolg)			
Wordt de methode van follow up voldoende beschreven?	☐	☐	
Zijn alle outcome parameters beschreven, exposures, predictors, en potentiële confounders en effect modifiers. Staan diagnostische criteria beschreven, indien van toepassing.	☐	☐	
Zijn de gegevensbronnen bekend voor alle relevante variabelen?	☐	☐	
Worden details van de methoden van beoordeling beschreven?	☐	☐	
Wordt beschreven, hoe de beoordelingsmethoden met elkaar kunnen worden vergeleken?	☐	☐	
Worden bronnen van bias beschreven?	☐	☐	
Wordt beschreven hoe de sample size is berekend?	☐	☐	
Wordt beschreven hoe kwantitatieve variabelen worden geanalyseerd? Wordt beschreven in welke groepen de proefpersonen zullen worden ingedeeld?	☐	☐	
Worden de statistische methoden, inclusief de methoden om confounders te controleren?	☐	☐	
Worden de methoden beschreven die gebruikt worden om subgroepen en internacties te onderzoeken?	☐	☐	
Wordt beschreven hoe men omgaat met gegevens die ontbreken?	☐	☐	
Wordt beschreven hoe men omgaat met `lost to follow up`?	☐	☐	

Bijlage 3

Matrix kwaliteitscontrole

De volgende matrix zal kunnen gelden als de leidraad waaraan de intensiteit van de in-process kwaliteitscontrole kan worden gekozen door de betrokken onderzoekers.

Aspect ▼	Mate van kwaliteitscontrole ▼					
	Minimaal		**Matig**		**Hoog**	
Check van budget door gemachtigde	1x (Budget < € 5.000)	☐	2x (Budget tussen € 5.000 – 50.000	☐	3x (Budget > € 50.000	☐
Triggered monitoring *, afhankelijk van objectives en complexiteit studie *	1–10 %	☐	10–25 %	☐	10–100 %	☐
Check inzet personeel	1x (minder dan 3 man personeel)	☐	2x (3–10 man personeel)	☐	3x (meer dan 10 man personeel)	☐
Check protocol compliance (incl. afwij-kingen van het design)	1x (studieduur < 0,5 jaar	☐	2x (studieduur tussen 0,5 en 1 jaar)	☐	3x (studieduur > 1 jaar)	☐
Check voort-gang studie	1x (studieduur < 0,5 jaar	☐	2x (studieduur tussen 0,5 en 1 jaar)	☐	3x (studieduur > 1 jaar)	☐

* Triggers zijn bijv. Informed consent procedure, aantal SADRs, aantal patiënten per onderzoeker, aantal queries, bereiken van eindpunten.

Notities

Notities