

Standard Operating Procedure

STZ SOP: VC1 Ontwikkelen onderzoeksprotocol

Auteur

Naam: Drs. J. Doodeman
 Functie: Epidemioloog
 Instelling: Noordwest Ziekenhuisgroep
 Handtekening:



STZ werkgroep SOP's

Bekrachtigd

Naam: Drs. E.G.M. Pallast
 Functie: Voorzitter STZ werkgroep SOP's
 Instelling: Rijnstate Ziekenhuis
 Handtekening:



Distributielijst : STZ
 Datum : 31-12-2018
 Revisiedatum : 31-12-2020

Veranderingen ten opzichte van versie 01-06-2017			
<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
Nvt	Layout	Aanpassing aan nieuwe standaard SOPs	Aangepast
1	Inhoudelijk	Aangeven dat deze SOP alleen van toepassing is op WMO plichtig onderzoek	'WMO plichtig' toegevoegd
3	Inhoudelijk	Eindverantwoordelijkheid kan aan slechts één partij worden toegekend	Investigator verwijderd
5	Tekstueel	Nieuwe verwijzing naar model onderzoeksprotocol wegens aanpassingen in de CCMO website	Ga vervolgens naar Onderzoekers → Standaardonderzoeksdossier → C. Protocol → C1. Onderzoeksprotocol
5 en 9	Tekstueel	Er is een nieuwe versie van het model onderzoeksprotocol	Versie van september 2018 benoemd
6	Tekstueel	Een protocol dient niet alleen getekend te zijn maar ook goedgekeurd.	'Goedgekeurd' toegevoegd.

9	Tekstueel	In 9.1 stond toetsende ipv toetsende	Veranderd in toetsende
9	Tekstueel	In 12.1 werd nog gesproken over de WBP	Veranderd in AVG
3	Inhoudelijk	Alleen sponsor/verrichter of investigator/onderzoeker heeft verantwoordelijkheden	Verantwoordelijkheid wetenschapsbureau verwijderd

1. Doel

Het beschrijven van de vereiste inhoud van een WMO plichtig onderzoeksprotocol. Doel van een onderzoeksprotocol is gedetailleerd te beschrijven hoe de studie wordt uitgevoerd en uniformiteit te creëren bij het uitvoeren van de studie.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen STZ-Kwaliteitshandboek SOP's.

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP VC1 'Ontwikkelen onderzoeksprotocol' benoemd.

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Een duidelijk omschreven onderzoeksprotocol;
- Het tijdig betrekken van andere afdelingen, die, indien nodig, een bijdrage moeten leveren aan het schrijven van een protocol (bijvoorbeeld: apotheek, afdeling beeldvormende technieken, functieafdelingen, laboratorium). Zie hiervoor ook STZ SOP U6 'Studie medicatie' en STZ SOP U7 'Ondersteunende diensten'.

4. Stroomdiagram

-

5. Werkwijze

De CCMO heeft een model onderzoeksprotocol ontwikkeld in het Engels. Deze is te downloaden via de website www.ccmo.nl. Ga vervolgens naar Onderzoekers → Standaardonderzoeksdossier → C. Protocol → C1. Onderzoeksprotocol, of typ 'model onderzoeksprotocol' in de zoekbalk. Raadpleeg deze website voor de meest recente versie van het model.

In de bijlage is als voorbeeld een soortgelijk model weergegeven in het Nederlands, afgeleid van het CCMO model, versie september 2018 .

Het protocol dient, samen met overige relevante studiedocumentatie, ter beoordeling te worden voorgelegd aan een erkende METC. Deze procedure is beschreven in STZ SOP VC6 'Beoordeling toetsende commissie (centraal)'. Als een protocol in de loop van de studie gewijzigd wordt dan dient deze wijziging, in de vorm van een amendement, te worden beschreven en voorgelegd aan de erkende METC. Zie hiervoor ook STZ SOP VC8 'Beoordeling amendement toetsende commissie (centraal)' en STZ SOP VL5 'Amendement (lokaal)'.

6. Archivering

Het goedgekeurde getekende onderzoeksprotocol dient gearchiveerd te worden in de Investigator site file. Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'

7. Referenties

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), officiële Nederlandse vertaling

Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen
Website van de CCMO (www.ccmo.nl)
STZ SOP VC6: Beoordeling toetsende commissie (centraal)
STZ SOP VC7: Aanmelding trialregister
STZ SOP VC8: Beoordeling amendement toetsende commissie (centraal)
STZ SOP VC9: Proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal)
STZ SOP VC11: Datamanagement plan
STZ SOP VC12: Monitoringplan
STZ SOP U6: Studie medicatie
STZ SOP U7: Ondersteunende diensten
STZ SOP VL5: Amendement (lokaal)
STZ SOP A2: Archiveren studie

8. Literatuur

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), officiële Nederlandse vertaling
Website van de CCMO (www.ccmo.nl)

9. Bijlage

9.1 Model onderzoeksprotocol Nederlands (afgeleid van CCMO model, versie september 2018)

9.1 Model onderzoeksprotocol Nederlands

Dit model is afgeleid van het CCMO model, versie september 2018.

PROTOCOL TITEL <Geef de volledige titel>

< Op de titelpagina noem je de titel van het onderzoeksprotocol, identificatienummer (versienummer) en de datum. Ook moeten alle contactpersonen hier vermeld worden zoals sponsor, eventueel tekenbevoegde personen voor het protocol, en eventueel andere instellingen die meewerken aan het onderzoek. Bijvoorbeeld een centraal laboratorium, technische afdeling of universiteit. Elk amendement bij het onderzoeksprotocol moet ook deze informatie bevatten.>

Protocol ID	<i><identificatie van het protocol gegeven door de sponsor of onderzoeker></i>
Korte titel	<i>< geef de verkorte titel></i>
EudraCT nummer	<i>< alleen van toepassing bij studie met experimentele medicatie></i>
Versie	<i><geef het versienummer></i>
Datum	<i><geef de datum van het protocol></i>
Coördinerend onderzoeker/project leider	<p><i><indien van toepassing, naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>Opmerking: een coördinerend onderzoeker is verantwoordelijk voor de coördinatie tussen de deelnemende centra, bij multicenter studies. Het is niet verplicht een coördinerend onderzoeker aan te stellen bij multicenter onderzoek.</i></p> <p><i>Een projectleider is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van het research protocol, en voor het volgens protocol uitvoeren van de studie.</i></p>
Hoofdonderzoeker/uitvoerder	<p><i><naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>< Multicenter onderzoek: per ziekenhuis></i></p> <p><i>Opmerking: als alternatief bij multicenter onderzoek kunnen alleen de sites hier genoemd worden, de namen van de onderzoekers kunnen in een appendix worden vermeld.</i></p>
Sponsor (verrichter/opdrachtgever)	<p><i><naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>Opmerking: de sponsor geeft opdracht voor de organisatie en uitvoer van de studie, bijv. een farmaceutisch bedrijf, een universitair medisch centrum, een wetenschappelijke organisatie of een lokaal ziekenhuis. Een partij dat een studie financiert, maar niet de opdracht heeft gegeven wordt niet aangeduid als sponsor maar als subsidiegever.</i></p>
Subsidiegever	<i><indien van toepassing; naam en contact gegevens invullen></i>
Onafhankelijk expert	<p><i><naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>Opmerking: Er dient een onafhankelijk expert te worden aangesteld (WMO, sectie 9), waarnaar proefpersonen zich kunnen wenden voor vragen voorafgaand, tijdens en na afloop van de studie. Bji voorkeur heeft deze expert geen relatie met de sponsor en heeft deze geen betrokkenheid bij</i></p>

	de studie.
Laboratorium	<p><i><indien van toepassing: naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>Opmerking: alleen de naam van een evt. centraal laboratorium hoeft hier vermeld te worden, geen lokale laboratoria.</i></p>
Apotheek	<p><i><indien van toepassing: naam en contact gegevens invullen></i></p> <p><i>Opmerking: alleen de naam van een centrale apotheek, welke bijv. de studiemediatie bereidt, hoeft hier vermeld te worden</i></p>

PROTOCOL HANDTEKENINGPAGINA

Naam	Handtekening	Datum
<p><u>Gesponsord onderzoek</u></p> <p>Sponsor of legal representative <i><naam en functie></i></p> <p><u>Niet-gesponsord onderzoek</u></p> <p>Hoofd van de afdeling of sponsor <i><naam en functie></i></p> <p>Coördinerend onderzoeker/projectleider /hoofdonderzoeker <i><naam en functie></i></p>	<p>Opmerking: bij monocenter studies tekent de hoofdonderzoeker</p>	

INHOUDSOPGAVE

<Maak een duidelijke inhoudsopgave.>

LIJST VAN AFKORTINGEN EN DEFINITIES

<Geef in een overzicht de afkortingen en definities die gebruikt worden in het protocol.>

SAMENVATTING

< De samenvatting moet een goede beschrijving geven van de centrale vraag die het onderzoek moet beantwoorden en de verantwoording daarvan. Het moet de hypothese beschrijven (indien van toepassing) en de doelstellingen. Daarnaast moet er een korte beschrijving gegeven worden van de opzet, populatie, methode en procedure van de studie. Tot slot moeten de lasten en risico's voor de proefpersonen aangegeven worden. De samenvatting behelst bij voorkeur niet meer dan 1 A4.

Rationale: <geef achtergrond en hypothese (indien van toepassing) van de studie>

Doelstellingen: <geef primaire en evt. secundaire doelen van de studie>

Studie opzet: <geef omschrijving van de studie opzet, bv. observationeel, dubbelblind placebo gecontroleerd, interventie studie, longitudinale studie>

Studie populatie: <geef een omschrijving van de studie populatie, bv. gezonde vrijwilligers, 18-55 jaar oud>

Interventie (indien van toepassing): <geef een omschrijving van de interventie, bv. 1 groep krijgt twee maal daags een tablet van 10 mg van product X en de andere groep krijgt twee maal daags een placebo tablet>

Studie parameters/eindpunten: <geef een omschrijving van de studieparameters, bv. procentuele verandering in het aantal 'events' van baseline tot eindpunt, of verschil in genetisch profiel tussen de patiënten en de controlegroep, of totaal aantal 'adverse reactions' of een bloedparameter>

Aard en de omvang van de lasten en risico's geassocieerd met deelname, voordelen en groepsgebondenheid: <geef een omschrijving van de lasten en risico's die deelname aan de studie met zich meebrengen, bv. aantal bloedafnames, aantal ziekenhuisbezoeken, lichamelijk onderzoek of andere testen, vragenlijsten of dagboekjes die ingevuld moeten worden, psychische belasting, fysiek ongemak gerelateerd aan deelname, productgebonden risico's (bv. bijwerkingen). Indien van toepassing kan een risico analyse gegeven worden. Als een niet-therapeutische studie gedaan wordt met minderjarigen of wilsonbekwamen, moet gespecificeerd worden of de risico's verwaarloosbaar zijn en de lasten minimaal en waarom die studie groepsgebonden is (bv. studie kan alleen gedaan worden met deze specifieke patiëntengroep.>

1. INTRODUCTIE

<In het protocol moet een introductie zijn opgenomen waarin beschreven wordt waarom het onderzoek wordt uitgevoerd. Zowel de wetenschappelijke als maatschappelijke relevantie moeten aan bod komen. Neem onderstaande op in de beschrijving:

- Bevindingen uit preklinisch onderzoek en klinische studies die van belang zijn voor het voorgestelde onderzoek.
- Verwijzing naar literatuur en overige achtergrondinformatie. Een volledige referentielijst kan gegeven worden in hoofdstuk 14 van het protocol.
- Geef overtuigende argumenten om duidelijk te maken dat er nog onvoldoende kennis is van het probleem of dat de bestaande kennis verder onderzocht moet worden.
- Geef duidelijk aan welke nieuwe informatie wordt toegevoegd aan de bestaande kennis.

- Beschrijf waarom het onderzoek alleen kan plaatsvinden bij een bepaalde populatie; bv. omdat het te onderzoeken probleem zich alleen voordoet in een bepaalde doelgroep. Dit is m.n. van belang wanneer het gaat om minderjarigen of wilsonbekwamen.>

2. DOELSTELLINGEN

<Doel van de studie is de vraag (vragen) die de studie moet beantwoorden. Deze is gebaseerd op de wetenschappelijke onderbouwing of de hypothese die geformuleerd is. Er is een onderscheid in primaire en secundaire doelstellingen. De primaire doelstelling is de hoofdvraag die beantwoord wordt door de resultaten van de studie en die de opzet van de studie en de steekproefgrootte bepaalt. Secundaire doelstellingen zijn additionele vragen die indien mogelijk door de studieresultaten beantwoord worden.>

Primaire doelstelling: <geef primaire doelstelling>

Secundaire doelstelling(en): <geef secundaire doelstellingen, indien van toepassing>

3. STUDIE OPZET

<Geef een omschrijving van de opzet van de studie (voorbeeld van interventie studies zijn: dubbel-blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, cross-over studie; voorbeelden van observationele studies zijn: (geneste) case-control studie, cohort studie), de duur en onderzoekssetting van de studie. Neem, indien relevant, ook een onderbouwing voor de opzet van je studie op (bijvoorbeeld voor de gekozen controlegroep, de duur van de behandeling of de keuze voor een cross-over studie of een parallel design). Neem indien mogelijk een 'flowchart' op zodat er een duidelijk (schematisch) overzicht is van alle procedures die de proefpersonen zullen ondergaan gedurende de studie. Bijvoorbeeld:

T0: inclusie na diagnostiek en toestemming van de proefpersoon

Tx: bloedafname van de proefpersoon

Tx: interview en lichamelijk onderzoek van de proefpersonen

Tx: controle visite

Tx: afsluitende visite/gesprek met bespreking van de resultaten>

4. STUDIE POPULATIE

4.1 Populatie

<De onderzoekspopulatie moet duidelijk geformuleerd zijn. Uit welke basispopulatie zijn de proefpersonen afkomstig? Met welke zekerheid wordt het beoogde aantal proefpersonen uit deze basispopulatie gerekruteerd? Indien van toepassing moeten hier ook de prevalentie en indexcijfers vermeld worden. Geef een beschrijving van de karakteristieken van de studie populatie (leeftijd, geslacht, etnische achtergrond (indien van toepassing), etc.)>

4.2 Inclusiecriteria

<Geef hier de specifieke kenmerken waaraan de proefpersoon moet voldoen; bv. leeftijd 18-88, matige hypertensie, etc.>

4.3 Exclusiecriteria

<Geef hier de specifieke kenmerken die zich niet bij een proefpersoon aan het onderzoek mogen voordoen; bv. roken, gebruik van medicatie X, etc.>

4.4 Steekproefgrootte

<Het aantal proefpersonen dat nodig is voor de studie moet onderbouwd zijn. Het aantal proefpersonen moet altijd groot genoeg zijn om een betrouwbaar antwoord te kunnen geven op de

gestelde onderzoeksvragen. Hierbij moet het aan te tonen verschil/relatie waarop de steekproefgrootte op wordt gebaseerd klinische relevantie hebben. De primaire doelstelling bepaalt uiteindelijk de grootte van de steekproef. Indien de steekproefgrootte op andere wijze tot stand komt, moet dit duidelijk onderbouwd worden. In geval van meerdere primaire doelstellingen dan moet er voor elke doelstelling apart een steekproefgrootte worden bepaald, waarbij de alpha gecorrigeerd wordt voor multipel testing. Er zijn verschillende manieren om de steekproefgrootte te berekenen. Het moet duidelijk zijn welke methode is gekozen en waarom voor deze methode is gekozen. Ook moet de berekening zelf gegeven worden met vooraf vastgestelde p-waarde (meestal 5%) en 'power'. De 'power' van de studie is de waarschijnlijkheid dat de studie een significant (positief) resultaat zal laten zien. Indien nodig roep dan de hulp in van een statisticus.>

5. BEHANDELING VAN PROEFPERSONEN

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor interventiestudies.>

Interventiestudies zijn studies waarbij de bestaande situatie door de onderzoeker met opzet wordt gewijzigd om het effect van de interventie te bestuderen. Voorbeeld van een interventiestudie is: het effect van een lumbaalpunctie op de behandelingsstrategie bij patiënten verdacht van meningitis, de helft van de groep ondergaat de lumbaal punctie en de andere helft niet.>

5.1 Onderzoeksproduct/behandeling

<Geef een beschrijving van de interventie (medicatie, medisch hulpmiddel, voedingssupplement, radioactieve straling, operatie, gedragsinterventies, etc.). Indien er een product ter referentie of placebo wordt gebruikt moet dit ook beschreven worden.>

5.2 Gebruik van co-interventie (indien van toepassing)

<Geef aan welke co-interventie bij de proefpersonen toegestaan en welke verboden is (gebruik van co-medicatie, dieet). Als co-medicatie of andere interventie geen probleem of juist verplicht is moet vooraf duidelijk zijn voor welke co-interventie dit toegestaan/verplicht is, indien het wel een probleem is moet ook duidelijk zijn welke co-interventies niet zijn toegestaan. Een voorbeeld van verplichte co-interventie kan zijn: gebruik van orale anticonceptiva, een voorbeeld van verboden co-interventie kan het gebruik van bepaalde medicatie of dieet zijn dat van invloed is op het te onderzoeken product.>

5.3 'Escape' medicatie (indien van toepassing)

<Geef een beschrijving van type, dosering per eenheid en maximale dosering die is toegestaan voor gebruik van 'escape' medicatie gedurende de studie. 'Escape' medicatie is medicatie die in geval van nood, bij acute attacks, pijn of andere klachten, naast het onderzoeksproduct gebruikt mag worden zonder dat dit consequenties heeft voor deelname aan de studie.>

6. ONDERZOEKSPRODUCT

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor studies met onderzoeksmedicatie, voedingsproduct, medisch hulpmiddel of anders.>

Volgens de definitie van de EU clinical trial directive 2001/20/EC, is onderzoeksmedicatie een farmaceutische vorm van een actieve substantie of placebo die getest wordt of als referentie gebruikt wordt in klinisch onderzoek. Dit geldt ook voor producten die al geregistreerd zijn, maar die afwijkend van de geautoriseerde vorm gebruikt of samengesteld worden, of wanneer het product voor een ongeregistreerde indicatie wordt gebruikt, of wanneer het product gebruikt wordt om aanvullende informatie over de geautoriseerde vorm te verkrijgen. Dus hier moet ook de informatie van de referentie medicatie of placebo gegeven worden. Indien een placebo gebruikt wordt, dient hiervoor een verantwoording gegeven te worden. Kan de studie niet gedaan worden zonder placebo?>

6.1 Naam en beschrijving van het onderzoeksproduct

6.2 Samenvatting van resultaten uit eerdere niet-klinische studies

<Men kan hier verwijzen naar relevante pagina's van de IB, IMPD, SPC of een vergelijkbaar document (indien van toepassing). Zorg dat de data up-to-date is en dat referenties worden gegeven waar dat van toepassing is. Indien niet relevant, geef kort aan waarom niet.>

6.3 Samenvatting van resultaten uit klinische studies

<zie tekst 6.2>

6.4 Samenvatting van bekende en mogelijke risico's en voordelen

<zie tekst 6.2. Een gestructureerde risicoanalyse moet in hoofdstuk 13 worden gegeven. >

6.5 Beschrijvingen en onderbouwing van toedieningsroute en dosering

6.6 Dosering, dosisaanpassingen en toedieningsmethode

6.7 Bereiding en labelen van de onderzoeksmedicatie

<Bereiding en labelen van de onderzoeksmedicatie moet gedaan worden volgens de relevante GMP richtlijnen. Zie annex 13 van de guideline Good Manufacturing Practice (2003/94/EG, via http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf). Voorbeelden van labels staan op de website van de CCMO: www.ccmo.nl.>

6.8 Drug accountability

<Beschrijf de procedures voor verzenden, ontvangst, verplaatsen, retour en vernietigen van de onderzoeksmedicatie.>

7. NIET-ONDERZOEKSPRODUCT

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing als er niet-onderzoeksproducten worden gebruikt in de studie, bijvoorbeeld voor het beoordelen van de eindpunten in het onderzoek. Voor voorbeelden zie Annex 1 van de 'Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs) – Eudralex Volume 10 chapter III. Dit kan een geneesmiddel of voedingsproduct of een chemische verbinding of stabiele isotoop of ander product zijn. Dit hoofdstuk omvat niet de co-medicatie of 'escape' medicatie, deze zijn reeds in hoofdstuk 5 genoemd. Voor producten die worden gebruikt in de dagelijkse klinische praktijk kan de informatie worden beperkt tot de hoofdstukken 7.1, 7.6 en 7.7>

7.1 Naam en beschrijving van het onderzoeksproduct

7.2 Samenvatting van resultaten uit eerdere niet-klinische studies

<Men kan hier verwijzen naar relevante pagina's van de IB, IMPD, SPC of een vergelijkbaar document (indien van toepassing). Zorg dat de data up-to-date is en dat referenties worden gegeven waar dat van toepassing is. Indien niet relevant, geef kort aan waarom niet. >

7.3 Samenvatting van resultaten uit klinische studies

<zie tekst 7.2>

7.4 Samenvatting van bekende en mogelijke risico's en voordelen

<zie tekst 7.2>

7.5 Beschrijvingen en onderbouwing van toedieningsroute en dosering

7.6 Dosering, dosisaanpassingen en toedieningsmethode

7.7 Bereiding en labelen van de onderzoeksmedicatie

<Bereiding en labelen van de onderzoeksmedicatie moet gedaan worden volgens de relevante GMP richtlijnen.>

7.8 Drug accountability

<Beschrijf de procedures voor verzenden, ontvangst, verplaatsen, retour en vernietigen van de onderzoeksmedicatie.>

8. METHODE

8.1 Studieparameters/eindpunten

8.1.1. Primair eindpunt

<Geef een beschrijving van de primaire studieparameter/eindpunt, bijvoorbeeld aantal 'events', bloedspiegelwaardes, etc.>

8.1.2. Secundair eindpunt (indien van toepassing)

<Geef een beschrijving van de secundaire parameter(s)/eindpunt(en), bijvoorbeeld aantal 'adverse events' en 'serious adverse events', etc.>

8.1.3. Andere studieparameters/eindpunten (indien van toepassing)

< Eventueel kunnen ook nog andere studieparameters beschreven worden, bijvoorbeeld, uitgangswaarden (baseline values), of parameters die van invloed zijn op de primaire studieparameter (confounders) zoals lichaamsgewicht, roken, etc.>

8.2 Randomisatie, blinding en toewijzing behandeling

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor interventiestudies en moet ook de voorwaarden voor deblinderen van de randomisatie code beschrijven. Hoe en door wie worden de codes toegewezen? Wie beheert de codes? In welke gevallen mogen/moeten de codes gebroken worden? Welke maatregelen zijn getroffen welke blinding van de toewijzing van behandeling garanderen?>

8.3 Studie procedures

<Geef een beschrijving van de procedures, technieken, methodes en/of testen die gedaan worden om de gedefinieerde studieparameters/eindpunten na te gaan. Alle procedures die de proefpersonen ondergaan moeten worden beschreven. In het protocol moet een gedetailleerde omschrijving van deze procedures staan. Daarbij moet duidelijk gemaakt worden welke procedures onderdeel zijn van de reguliere diagnostiek/behandeling en welke procedures extra voor de studie gedaan worden en of standaard diagnostische procedures of behandelingen uitgesteld worden. Geef ook aan wat er met toevallig gevonden afwijkingen gedaan wordt. Geef aan of en hoe deze aan de proefpersoon en/of diens huisarts gemeld worden.

Ten minste van de volgende aspecten moet worden nagegaan (indien van toepassing) of deze uitgevoerd worden:

- Psychologisch/psychiatrisch onderzoek;
- Klinische test (bv. HIV, zwangerschap);
- Invasieve procedures (injecties, venapuncties, arteriële puncties, liquor verzameling, scopisch onderzoek, biopsie, katheterisatie, gebruik van isotopen, radioactieve straling of stoffen);
- Vragenlijsten (bv. kwaliteit van leven vragenlijst);
- Laboratoriumtesten;
- Etc.

Vermeldt voor de procedures ook de bijzonderheden of logistieke zaken waar rekening mee gehouden moet worden. Bijvoorbeeld dat een bloedmonster na afname moet worden gecentrifugeerd en daarna bij -70°C bewaard/verstuurd moet worden. Beschrijf ook de verzendingsprocedure of maak een aparte bijlage daarvoor.

8.4 'Terugtrekken' van individuele proefpersonen

<Proefpersonen mogen te allen tijde zonder opgaaf van reden stoppen met deelname aan de studie en dus de toestemming intrekken zonder dat dit consequenties heeft voor de behandeling. De

onderzoeker kan beslissen om een proefpersoon uit de studie te halen omwille van urgente medische redenen.>

8.4.1 Speciale criteria voor 'terugtrekken' proefpersonen (indien van toepassing)

<Geef hier aan of er specifieke criteria zijn waarom een proefpersoon niet langer zou kunnen meedoen aan de studie.>

8.5 Vervangen van individuele proefpersonen na 'terugtrekken'

8.6 Follow-up van proefpersonen na 'terugtrekken'

8.7 Vroegtijdige beëindiging van de studie

<Geef een beschrijving van de criteria die vroegtijdige beëindiging van de studie noodzakelijk maken en de procedures welke in dat geval gevolgd moeten worden.>

9. VEILIGHEID EN RAPPORTAGE

9.1 Tijdelijk opschorten studie vanwege risico proefpersoon

In overeenstemming met sectie 10, subsectie 4 van de WMO, zal de sponsor de studie opschorten indien er gegronde aanwijzingen zijn dat continueren van de studie gevaar oplevert voor de gezondheid en veiligheid van de proefpersoon. De sponsor informeert direct de centraal toetsende METC over de opschorting en vermeldt daarbij de onderliggende reden. De studie zal opgeschort worden tot de centraal toetsende METC de studie heeft herbeoordeeld en een positief besluit heeft genomen. De onderzoeker draagt er zorg voor dat alle proefpersonen geïnformeerd blijven.

9.2 Adverse events (AE's), Serious adverse events (SAE's) en Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR's)

<Beschrijf de procedures voor het omgaan met AE's, SAE's en SUSAR's. Indien er SAE's zijn die geen onmiddellijke actie vereisen graag specificeren.

Per 1 januari 2010 moeten indieners van investigated-initiated onderzoek SAE's en SUSAR's melden via *ToetsingOnline*.

9.2.1 Adverse events (AE's)

AE's zijn ongewenste voorvallen die een proefpersoon overkomen gedurende de studie, ongeacht of deze voorvallen gerelateerd zijn aan de studiemedicatie/procedure of experimentele interventie. Bijvoorbeeld: een AE kan ook gerelateerd zijn aan een diagnostische procedure of een eerder bestaande conditie. Alle AE's die spontaan gerapporteerd worden door de proefpersonen en de AE's die geobserveerd worden door de onderzoeker en zijn medewerkers moeten genoteerd worden.

9.2.2 Serious adverse events (SAE's)

<Per 1 oktober 2015 dienen onderzoekers en sponsors SAE's documenteren en rapporteren aan de centraal toetsende METC. Dit geldt voor alle WMO-plichtige studies. Uitzonderingen hierop dienen te worden beschreven in het protocol. De beschrijving van de procedure welke gevolgd moet worden in geval van een SAE wordt beoordeeld door de centraal toetsende METC. Een leidraad over de meldingsprocedure is te vinden op de CCMO site (www.ccmo.nl).

Een SAE is een onverwachte medische gebeurtenis of effect met potentieel risico op:

- Overlijden;
- Levensbedreiging (op het moment van de gebeurtenis);
- Ziekenhuisopname of verlenging van bestaande ziekenhuisopname;
- Blijvende invaliditeit;
- Congenitale afwijkingen en geboorte defecten.
- Of andere belangrijke medische voorvallen die de patiënt in gevaar kunnen brengen of een interventie vereisen om één van bovengenoemde voorvallen te voorkomen.

Een geplande ziekenhuisopname wordt niet als SAE gezien.

<Beschrijf de meldingsprocedure. Indien bepaalde SAE's geen melding door de onderzoeker aan de sponsor behoeven, graag hier specificeren>

De onderzoeker rapporteert alle SAE's zonder uitstel aan de sponsor/verrichter zodra deze op de hoogte is van de ongewenste reactie, behalve in geval van de volgende SAE's: <specificeer welke SAE's geen onmiddellijke melding behoeven (indien van toepassing).>

De sponsor rapporteert alle SAE's via *ToetsingOnline* aan de METC die het protocol heeft goedgekeurd, binnen 15 dagen nadat de sponsor/verrichter op de hoogte is van de ongewenste reactie. Voor fatale of levensbedreigende gevallen geldt een termijn van maximaal 7 dagen voor het eerste rapport met nog 8 dagen verlenging voor een aanvullend rapport.

9.2.3 Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor studies waarbij onderzoeksmedicatie wordt gebruikt.> SUSAR's zijn onaangename en onbedoelde reacties op een onderzoeksproduct ongeacht de dosering. Onverwachte AR's zijn SUSAR's indien aan drie condities is voldaan:

- het event moet ernstig zijn (zie Paragraaf 9.2.2);
- er moet een bepaalde mate van waarschijnlijkheid zijn dat het event een schadelijke en ongewenste reactie is op de studiemedicatie, ongeacht de dosering;
- de ongewenste reactie moet onverwacht optreden, niet overeenkomstig met de beschrijving van de van toepassing zijnde product informatie (zoals IB voor ongeregistreeerde medicatie of een SPC voor geregistreeerde medicatie).

De sponsor/verrichter rapporteert de volgende SUSAR's via *ToetsingOnline* versneld aan de METC (<rapportage van SUSAR's via *ToetsingOnline* is alleen van toepassing bij onderzoeker geïnitieerd onderzoek>:

- SUSAR's die zich voordoen in de studie die door de desbetreffende METC is beoordeeld;
- SUSAR's die zich voordoen in een andere studie van dezelfde sponsor/verrichter met hetzelfde onderzoeksproduct, en die consequenties kunnen hebben voor de veiligheid van de proefpersonen in de studie die door de METC is beoordeeld.

Overige SUSAR's worden genoteerd in een overzicht (line-listing) die elke half jaar naar de METC wordt gestuurd. Dit geeft een overzicht van alle SUSAR's betreffende de studiemedicatie met een korte rapportage van de belangrijke aandachtspunten.

Rapportage van SUSAR's via de webportal Eudravigilance of *ToetsingOnline* is voldoende als kennisgeving aan de competent authorities.

De sponsor/verrichter rapporteert de SUSAR's aan de andere deelnemende landen conform de richtlijnen van die landen.

Versnelde rapportage moet plaatsvinden binnen 15 dagen nadat de sponsor/verrichter op de hoogte is van de ongewenste reactie. Voor fatale of levensbedreigende gevallen geldt een termijn van maximaal 7 dagen voor het eerste rapport met nog 8 dagen verlenging voor een aanvullend rapport.

<Voor multicenter studies dienen de verantwoordelijkheden van de coördinerend onderzoeker en de onderzoekers in de verschillende deelnemende centra helder beschreven te worden.

<Geef ook de beschrijving van de procedure voor deblinding van de code in geval van SUSAR rapportage.>

9.3 Jaarlijkse veiligheidsrapportage

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor studies waarbij onderzoeksmedicatie wordt gebruikt. De jaarlijkse veiligheidsrapportage mag gecombineerd worden met de jaarlijkse voortgangsrapportage. Zie hoofdstuk 12.4.>

Naast de versnelde rapportage van SUSAR's moet de sponsor/verrichter jaarlijks gedurende de hele studie een veiligheidsrapportage versturen aan de METC, de competent authority, de MEB, en de competent authorities van andere deelnemende landen. Dit rapport omvat:

- Een lijst van alle 'suspected (onverwacht of verwacht) serious adverse reactions' tegelijk met een samenvatting van alle gerapporteerde 'serious adverse reactions' gesorteerd op orgaansysteem per studie;
- Een rapport over de veiligheid van de proefpersonen met daarin de volledige veiligheidsanalyse en evaluatie van de balans tussen effectiviteit en risico's van de onderzoeksmedicatie.

9.4 Opvolgen van Adverse Events

Alle AE's moeten opgevolgd worden totdat de klachten verdwenen zijn of totdat een stabiele situatie is bereikt. Afhankelijk van de gebeurtenis kunnen extra testen of procedures of doorverwijzing naar de huisarts of medisch specialist nodig zijn. SAE's worden gerapporteerd tot einde studie in Nederland, zoals in het protocol wordt beschreven.

9.5 Data Safety Monitoring Board (DSMB) / Veiligheidscommissie

<Indien een DSMB wordt geïnstalleerd om aanhoudende veiligheidscontrole en interim analyses te verrichten, moet dit een onafhankelijke commissie zijn. De samenstelling van deze commissie moet beschreven worden en het moet duidelijk zijn dat geen van de leden enige belangen heeft bij de sponsor/verrichter of het bedrijf dat de studie uitvoert. De taken en bevoegdheden van een DSMB moeten beschreven worden (zie paragraaf 10.4 Interim analyse. De DAMOCLES Study Group heeft een template gemaakt voor DSMB's, welke handig kan zijn voor de beschrijving van de structuur en organisatie ervan: Lancet 2005;365:711-722 en CCMO website: www.ccmo.nl). Ook de criteria op basis waarvan de DSMB kan beslissen de studie vroegtijdig te stoppen moeten duidelijk beschreven zijn voordat de studie van start gaat. De noodzaak van een DSMB kan volgen uit hoofdstuk 13 uit het protocol.>

Het advies van de DSMB wordt naar de sponsor gestuurd. Indien de sponsor het advies niet (volledig) wil implementeren dan stuurt de sponsor het advies naar de METC, samen met een uitleg waarom (een deel van) het advies niet wordt gevolgd.

< In geval een DSMB niet nodig is en een veiligheidsanalyse is voldoende, dan moet er informatie worden gegeven over de commissie die zich daarmee bezig gaat houden. Deze informatie moet bestaan uit de samenstelling, de (on)afhankelijkheid van de leden, de reden waarom de commissie is aangesteld, welke gegevens worden beoordeeld en het moment waarop de analyse plaatsvindt.>

Op de website van de CCMO (www.ccmo.nl) staat een template voor een DSMB charter.

10. STATISTISCHE ANALYSE

<Beschrijf voor elke studieparameter (zoals genoemd in paragraaf 8.1) in algemene termen hoe de data (categorische en/of continue variabelen) weergegeven zullen worden (kwantitatief en/of kwalitatief) en hoe afgeleide variabelen worden berekend (indien van toepassing). Geef aan wat er wordt er gedaan met onvolledige/onbruikbare gegevens en hoe de data statistisch worden geanalyseerd (zoals univariate en/of multivariate analyses etc.). Maak daarbij duidelijk welke groepen patiënten worden meegenomen in de verschillende analyses (bijv. intention-to-treat of per protocol analyse).

Uit de beschrijving moet duidelijk blijken hoe de primaire en eventueel secundaire vraagstelling(en) beantwoord worden.>

10.1 Primaire uitkomstvariabele(n)

<Beschrijf gedetailleerd hoe de primaire uitkomstvariabele zal worden geanalyseerd (hierop is de primaire doelstelling en zal de hoofdconclusie worden gebaseerd). Door dit voorafgaand aan de start

van de analyse te beschrijven worden subjectieve keuzes tijdens analyses voorkomen. Bespreek hoe gecontroleerd wordt voor type I fouten (in geval van meerdere primaire eindpunten, meerdere armen of herhaalde evaluatiemetingen) en welke impact een voor multipel testing gecorrigeerde alpha (bijv. Bonferroni correctie) heeft op de power. Indien de primaire uitkomstvariabele, naast de primaire/hoofd analyse, ook in andere analyses wordt gebruikt dan moeten deze analyses apart worden beschreven.

Bij multivariaat toetsen (bijv. ANOVA of Cox regressie) moeten de covariaten worden geschreven.>

10.2 Secundaire uitkomstvariabele(n)

10.3 Andere studieparameters

10.4 Interim analyse (indien van toepassing)

<Geef aan wanneer er een interim analyse gedaan wordt, welke statistische methode daarvoor gebruikt wordt, wie deze analyse zal doen en wat de criteria zijn op basis waarvan de studie stopgezet wordt. Refereer ook naar de DSMB paragraaf indien een DSMB wordt aangesteld (zie paragraaf 9.5).>

11. ETHISCHE OVERWEGINGEN

11.1 Regulation statement

<Hier kan men aangeven dat de studie wordt uitgevoerd volgens de declaratie van Helsinki (geef de versie en datum; voor de meest recente versie zie: www.wma.net) en volgens de WMO en eventuele andere richtlijnen of wetgeving (indien van toepassing, dan specificeren).>

11.2 Rekrutering en toestemming

<Geef een beschrijving van de procedure voor het rekruteren van de proefpersonen en de procedure voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming (informed consent). Hoe en door wie (de onderzoeker, begeleidend arts, andere personen) worden de proefpersonen geïnformeerd over de studie en gevraagd om hun toestemming? Hoeveel tijd krijgen de proefpersonen om na te denken over deze beslissing? De proefpersoneninformatie en het toestemmingsformulier moeten apart van het protocol bijgevoegd worden.>

11.3 Verzet bij minderjarigen en wilsonbekwamen (indien van toepassing)

<Geef aan volgens welke gedragscodes of richtlijnen wordt gewerkt als het onderzoek wordt gedaan bij minderjarigen of wilsonbekwamen. Dit moet ook in de proefpersoneninformatie staan. In sectie 4, subsectie 2 van de WMO staat dat een minderjarige of een wilsonbekwame volwassene niet gedwongen een behandeling of interventie opgelegd mag worden in de context van niet-therapeutisch onderzoek tegen zijn wil. Indien het nodig is dat minderjarigen en wilsonbekwamen proefpersonen zijn van een niet-therapeutisch onderzoek moet in het protocol en de proefpersoneninformatie duidelijk beschreven staan wat de gronden zijn om aan te nemen dat de proefpersoon zich verzet. Er zijn drie gedragscodes (geriatrische patiënten, minderjarigen en verstandelijk gehandicapten) beschreven die te vinden zijn op de website van de CCMO: www.ccmo.nl.>

11.4 Voordelen en risico analyse, groepsgebondenheid

<Geef een rechtvaardiging voor het voorgestelde onderzoek door de voordelen en de risico's tegen elkaar af te wegen en aan te geven waarom het onderzoek (eventueel) alleen bij een bepaalde groep proefpersonen uitgevoerd kan worden.

Voor studies met wilsonbekwame volwassenen en therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen moet uitgelegd worden waarom het risico en de lasten van de proefpersonen in verhouding staat tot de potentiële waarde van het onderzoek en, indien van toepassing, in welke mate het onderzoek een voordeel kan zijn voor de proefpersoon. In geval van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen moet duidelijk zijn waarom de risico's die gepaard gaan met deelname aan het onderzoek verwaarloosbaar zijn en de lasten als minimaal beschouwd

kunnen worden. Indien de studiepopulatie minderjarigen en/of wilsonbekwamen of afhankelijke proefpersonen betreft voor een niet-therapeutische studie, moet uitgelegd worden waarom het onderzoek beschouwd wordt als groepsgebonden onderzoek. Een studie kan als groepsgebonden beschouwd worden als duidelijk is dat het onderzoek niet kan plaatsvinden zonder de proefpersonen van de groep in kwestie.>

11.5 Verzekering

De sponsor/verrichter moet een aansprakelijkheidsverzekering hebben afgesloten in overeenstemming met artikel 7 van de WMO.

Voor proefpersonen aan medisch onderzoek dat valt binnen de reikwijdte van de WMO moet door de sponsor/verrichter een verzekering zijn afgesloten volgens de wettelijke eisen van artikel 7 van de WMO. Deze verzekering keert uit voor schade die de proefpersonen oplopen of overlijden van de proefpersonen voortkomend uit deelname aan de studie en die zich heeft geopenbaard tijdens de studie of binnen 4 jaar na afloop van de studie.

Indien de sponsor/verrichter dispensatie aan wil vragen van deze verplichting omdat deelname aan de studie geen risico met zich meebrengt, kan dat alleen door een onderbouwd verzoek te doen aan de METC. Dispensatie moet hier in het protocol worden vermeld.

<Geef de informatie van de aansprakelijkheidsverzekering en de proefpersoonverzekering. Zie ook STZ SOP VC9 'Proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering (centraal)'.>

11.6 Vergoeding (indien van toepassing)

<Geef aan of de proefpersonen een beloning, compensatie of vergoeding ontvangen voor hun deelname aan de studie.>

12. ADMINISTRATIE, MONITORING EN PUBLICATIE

12.1 Verwerking en bewaren van data en documenten

<Geef een beschrijving van de procedures voor de omgang met data. Hoe wordt deze gecodeerd? Wie heeft er toegang tot de brondocumentatie? Wat wordt beschouwd als brondocumentatie? Wie heeft de sleutel van de gecodeerde data? Hoe lang wordt data en/of menselijk materiaal bewaard? Welke stappen zijn ondernomen om de privacy van de proefpersoon te beschermen?

Data moeten vertrouwelijk en indien mogelijk anoniem behandeld worden. Indien het nodig is om data te kunnen herleiden tot een individuele proefpersoon, moet een identificatie lijst gemaakt worden. Deze lijst kan gebruikt worden om de data te herleiden. De code die daarvoor gebruikt wordt mag (bij voorkeur) niet bestaan uit de geboortedatum en initialen van de proefpersoon, wel kan gebruik gemaakt worden van fictieve initialen. De sleutel van deze code moet beschermd worden door de onderzoeker of een onafhankelijk persoon/commissie in geval dat data of menselijk materiaal voor langere periode wordt bewaard (zie code voor correct gebruik: www.fmwv.nl). Alle studiedocumentatie moet aan het einde van de studie minimaal 15 jaar bewaard worden, dit geldt ook voor het medisch dossier van de proefpersoon. Omgaan met persoonsgegevens moet volgens de AVG plaatsvinden.>

Geef duidelijk aan hoe het datamanagement plan van de studie eruit ziet, of verwijst hiervoor naar een apart hoofdstuk in het onderzoeksdossier (zie hiervoor ook SOP VC11 'Datamanagement plan').

12.2 Monitoring en kwaliteit

<Als er monitoring van de studie plaatsvindt dan moet er beschreven worden wie de monitoring uitvoert, wat gemonitord wordt, hoe vaak etc. Er kan verwezen worden naar een gedetailleerd plan voor monitoring.>

Geef duidelijk aan hoe het monitoringplan van de studie eruit ziet, of verwijst hiervoor naar een apart hoofdstuk in het onderzoeksdossier (zie hiervoor ook SOP VC12 'Monitoringplan').

12.3 Amendementen

<De volgende tekst is alleen van toepassing voor studies waarbij geen onderzoeksmedicatie wordt gebruikt.>

Amendementen zijn veranderingen aan het onderzoek die gemaakt worden nadat een METC goedkeuring heeft gegeven. Alle amendementen die gemaakt worden moeten naar deze METC worden gestuurd. Documentatie die wordt verstuurd met de indiening moet het volgende omvatten:

- Begeleidend schrijven met daarin de reden voor de wijziging, een korte beschrijving van de veranderingen en de namen van de gewijzigde documenten;
- Een exemplaar van de gewijzigde documenten, indien van toepassing, met de wijzigingen t.o.v. de eerder situatie gemarkeerd;
- Een exemplaar van de nieuwe versie van de gewijzigde documentatie, indien van toepassing, voorzien van nieuw versienummer en datum.

<De volgende tekst is alleen van toepassing voor studies waarbij wel onderzoeksmedicatie wordt gebruikt.>

Een 'substantieel (substantial)' amendement is gedefinieerd als een wijziging op de indiening bij de METC, van het protocol of andere ondersteunende documentatie die hoogstwaarschijnlijk een significant effect heeft op:

- de veiligheid of de lichamelijke of psychische integriteit van de proefpersonen in de studie;
- de wetenschappelijke waarde van de studie;
- de uitvoering of het beheer van de studie;
- de kwaliteit of veiligheid van een van de interventies in de studie.

Alle 'substantiële' amendementen moeten naar de METC en de competent authority worden gestuurd.

Een 'niet-substantieel' amendement hoeft niet naar de METC en de competent authority te worden gestuurd, maar wordt wel genoteerd en gearchiveerd door de sponsor/verrichter. <Voorbeelden van een 'niet-substantieel' amendement zijn typefouten en administratieve veranderingen in namen, telefoonnummers en overige contactgegevens van personen die genoemd zijn in de ingediende studiedocumentatie.>

12.4 Jaarlijkse voortgangsrapportage

<De sponsor/verrichter dient elk jaar een samenvatting van de voortgang van de studie in bij de METC. Er moet informatie gegeven worden over de inclusiedatum van de eerste proefpersoon, aantal geïncludeerde proefpersonen, aantal proefpersonen dat de studie volledig heeft doorlopen, SAE's, overige problemen en amendementen.>

12.5 Tijdelijk opschorten en (voortijdige) eindrapportage

<De volgende tekst is alleen van toepassing voor studies waarbij geen onderzoeksmedicatie wordt gebruikt.>

De onderzoeker brengt de METC op de hoogte van het einde van de studie binnen 8 weken na afloop van de studie. Het einde van de studie wordt gedefinieerd als de laatste visite van de laatste patiënt. Indien het einde van de studie anders gedefinieerd is, moet hier de gehanteerde definitie gegeven worden.

De sponsor informeert de METC direct indien er sprake is van het tijdelijk opschorten van de studie, inclusief een beschrijving van de reden hiervan.

In geval dat de studie vroegtijdig eindigt zal de onderzoeker de METC binnen 15 dagen op de hoogte brengen inclusief beschrijving van de reden voor vroegtijdige beëindiging.

Binnen een jaar na het einde van de studie dient de onderzoeker/sponsor/verrichter een finaal studie rapport met de resultaten van de studie, inclusief publicaties/abstracts te sturen naar de METC.

<De volgende tekst is alleen van toepassing voor studies waarbij wel onderzoeksmedicatie wordt gebruikt.>

De sponsor/verrichter brengt de METC en de competent authority op de hoogte van het einde van de studie binnen 90 dagen na afloop van de studie. Het einde van de studie wordt gedefinieerd als de

laatste visite van de laatste patiënt. Indien het einde van de studie anders gedefinieerd is, moet hier de gehanteerde definitie gegeven worden.

De sponsor informeert de METC direct indien er sprake is van het tijdelijk opschorten van de studie, inclusief een beschrijving van de reden hiervan.

In het geval van vroegtijdige beëindiging van de studie dienen de METC en de competent authority binnen 15 dagen na afloop van de studie op de hoogte gebracht te worden inclusief beschrijving van de reden van de vroegtijdige beëindiging.

Binnen een jaar na het einde van de studie dient de sponsor/verrichter een finaal studie rapport met de resultaten van de studie, inclusief publicaties/abstracts naar de METC en de competent authority.

<Indien het finale studierapport niet binnen 1 jaar beschikbaar is moet een andere termijn gedefinieerd worden, onderbouw met de reden waarom.>

12.6 Publicatiebeleid

< Geef de afspraken die gemaakt zijn met de sponsor/verrichter en onderzoeker en overige betrokken afdelingen (zoals laboratorium, röntgenafdeling etc) aangaande de bekendmaking en publicatie van de resultaten van het onderzoek.

Op de website van de CCMO (www.ccmo.nl) staat het statement van de CCMO m.b.t. publicatiebeleid. Deze verklaring bevat de basisprincipes van de positie van de CCMO t.o.v. bekendmaking/publicatie van de studieresultaten van mensgebonden wetenschappelijk onderzoek. Het is de mening van de CCMO dat de resultaten van wetenschappelijk onderzoek bij mensen te allen tijde bekendgemaakt moeten worden. Het International Committee of Medical Journal Editors vereist, als voorwaarde voor overweging tot publicatie dat de studie is geregistreerd in een openbaar register (N Engl J Med 2004; 351(12): 1250-1). Zie ook STZ SOP VC7 'Aanmelding trialregister'.>

13. GESTRUCTUREERDE RISICO ANALYSE

<Dit hoofdstuk is alleen van toepassing voor studies met onderzoeksmedicatie, voedingsproduct, medisch hulpmiddel of anders, zoals beschreven in hoofdstuk 6 en 7 (indien het meerdere producten betreft, maak aparte paragrafen per product).>

13.1 Mogelijke 'issues of concern'

<In deze laatste paragraaf van het onderzoeksprotocol is een gestructureerde risicoanalyse die bestaat uit een aantal stappen nodig. De analyse moet resulteren in een overall synthese van de directe risico's voor de proefpersonen in deze studie in hoofdstuk 13.2. De risico-overwegingen over de verschillende thema's die hieronder vermeld worden moeten ondersteund worden door actuele informatie en duidelijk beschreven worden om een grondige review door de METC mogelijk te maken. Voor gedetailleerdere informatie kan men verwijzen naar voorgaande hoofdstukken, de Investigator's Brochure (IB) of een soortgelijk document (indien van toepassing), peer reviewed papers in (biomedische / wetenschappelijke) tijdschriften. De onderstaande punten zijn bedoeld om uw overwegingen te structureren en maakt een efficiënte communicatie met de METC wanneer er vragen ontstaan als gevolg van de herziening van het onderzoeksprotocol mogelijk. De opmerkingen per stuk worden geleverd als richtlijn voor het beschrijven van uw overwegingen. Indien zaken niet van toepassing zijn, geef dat dan ook aan.

Voor geregistreerde producten die worden gebruikt binnen de indicatie en niet in combinatie met andere producten kan hoofdstuk 13.1 worden overgeslagen; leg in hoofdstuk 13.2 uit waarom 13.1 wordt overgeslagen.

a. Niveau van kennis over het werkingsmechanisme

Is er een plausibel mechanisme? Is er voldoende klinische en pathofysiologische kennis over het mechanisme? In het bijzonder kijken naar de potentiële activering van zelf-versterkende mechanismen (immunologische, psychiatrische, coagulatie).

b. Eerdere blootstelling van de mens aan het testproduct (s) en / of producten met een vergelijkbaar biologisch mechanisme

Onderzoek direct mechanisme, beoordelen gerelateerde mechanismen en analoge ziekte toestanden, onderzoek primaire en secundaire farmacologie

c. Kan het primaire of secundaire mechanisme geïnduceerd worden in dieren en / of in ex-vivo menselijke cel materiaal?

Receptor homologie? Post-receptor mechanisme gelijk? Meetsysteem van toepassing? Menselijke ex-vivo testen beschikbaar?

d. Selectiviteit van het mechanisme om weefsel te bereiken in dieren en / of mensen

Receptor distributie in weefsels; algemene farmacologische studies; toxicologisch onderzoek

e. Analyse van potentieel effect

Voorspellingen van veiligheid venster (verwachte concentraties geneesmiddel voor nuttige versus potentieel schadelijke effecten); dosis-of concentratie-effect relatie, aard en ernst van mogelijk negatieve effecten (vitale orgaansystemen aangetast)

f. Farmacokinetische overwegingen

Halfwaardetijd in relevant effect compartiment; farmacokinetische dynamische relaties; actieve of toxische metabolieten

g. Onderzoekspopulatie

Bijvoorbeeld zijn proefpersonen gezonde vrijwilligers of patiënten die lijden aan een levensbedreigende ziekte? Zijn de proefpersonen patiënten op een Intensive Care? Is de toestand van de patiënten die deelnemen aan deze studie stabiel? Worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd opgenomen in de studie?

h. Interactie met andere producten

Voor studies waar een combinatie van producten wordt gegeven, of proefpersonen is toegestaan bepaalde producten / medicijnen te gebruiken: systematisch kijken naar de potentiële farmacokinetische interacties (CYP450, P-gp) en farmacodynamische interacties (farmacologisch / fysiologisch)

i. Voorspelbaarheid van effect

Biomarkers voor het effect in dier en mens; precisie en nauwkeurigheid van de meting; relatie van marker tot het klinisch effect

j. Kunnen de effecten worden beheerd?

Antidota of antagonisten; andere tegenmaatregelen, bijvoorbeeld garantie voor toegang tot adequate medische hulp in geval van nood (neem daarbij ook mee het aantal gelijktijdige deelnemers en het risico van de interventie)>

13.2 Synthese

<Hier onzekerheden aangeven en het onbekende en het totale risico:

Maak duidelijk welke maatregelen zijn genomen om welke risico's te verminderen (voorbeelden kunnen zijn: type studiepopulatie, bepaalde in- of exclusiecriteria, extra veiligheidsmetingen, langdurige begeleiding van de deelnemers, de oprichting van een DSMB of veiligheidscommissie) Maak duidelijk waarom volgens u de resterende risico's aanvaardbaar zijn voor de proefpersonen die deelnemen aan de studie.>

14. REFERENTIES

<Geef alle belangrijkste referenties die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften die relevant zijn voor de studie en die worden bediscussieerd in het protocol. Zorg ervoor dat de meest recente referenties gegeven worden.>