

### Bijlage 3: Richtlijn NFU voor monitoring visites in relatie tot het ingeschatte risico van WMO-plichtig onderzoek

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsonderzoek		
Monitoring frequentie	<p>Monocenter onderzoek: Minimaal 1 on-site visite gedurende het onderzoek<sup>13</sup>.</p> <p>Multicenter onderzoek: Minimaal 1 on-site visite in het coördinerend centrum gedurende het onderzoek + 1 keer centralized<sup>14</sup> monitoring per deelnemend centrum gedurende het onderzoek<sup>13</sup>.</p> <p>N.a.v. bevindingen kunnen ook on-site visites bij de andere centra gepland worden.</p>	Per centrum jaarlijks minimaal 1 on-site visite <sup>13</sup> .	Per centrum jaarlijks minimaal 2 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 1 on-site visite per centrum) <sup>13</sup> .	Per centrum jaarlijks minimaal 3 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 2 on-site visites per centrum) <sup>13</sup> .
Inclusiestroom	Inclusiesnelheid en uitval percentage, ongeacht de risicoclassificatie.			
Trial Master File / Investigator Site File	Controle op juistheid en volledigheid van essentiële documenten (bij on-site gemonitorde centra).			
Informed consent formulier (ICF) aanwezigheid <sup>15</sup>	Controle op aanwezigheid van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum).	Controle op aanwezigheid van minimaal 25%, (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.	Controle op aanwezigheid van minimaal 50%, (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.	Controle op aanwezigheid van 100% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.
Informed consent proces en verificatie op uitvoer	<p>Navragen informed consent proces (kan ook via centralized<sup>14</sup> monitoring).</p> <p>Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 2 van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum).</p>	<p>Navragen informed consent proces.</p> <p>Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.</p>	<p>Navragen informed consent proces.</p> <p>Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.</p>	<p>Navragen informed consent proces.</p> <p>Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum.</p>

\* geïncludeerde onderzoeksdeelnemers = Informed Consent getekend.

<sup>13</sup> Afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties.

<sup>14</sup> Monitoring van deelnemende centra bij overig WMO-plichtig onderzoek met verwaarloosbaar risico kan remote of on-site uitgevoerd worden. Keuze voor remote of on-site is afhankelijk van meerdere factoren en is mogelijk per instelling verschillend. Minimale eis is dat het coördinerend centrum minimaal 1 keer on-site bezocht wordt en deelnemende centra minimaal 1 keer (remote).

<sup>15</sup> Indien toestemmingsformulieren worden gemist of wanneer fouten worden geïdentificeerd in het IC proces wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring. Voor het beschreven percentage geldt dat de monitor er naar streeft dit aan te houden, het kan zijn dat op het moment van de visite het percentage niet mogelijk is doordat de inclusie nog niet behaald is. Daarom geldt bij deze percentages de toevoeging "indien mogelijk".

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsonderzoek		
In-/exclusie criteria <sup>16</sup>	Verificatie van minimaal 2 van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum)	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum
Source Data Review en Source Data Verification <sup>17</sup>	Verificatie van minimaal 2 geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum). (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)	Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde* onderzoeksdeelnemers per centrum. (Op basis van gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek)
SAEs/SADEs/ SUSARs/ USADEs <sup>18</sup>	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs. (per on-site gemonitord centrum)  Daarnaast controle van 5% van de gerapporteerde SAEs (of navraag 5% van gerapporteerde SAE's via centralized <sup>14</sup> monitoring).	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 10% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 25% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs.	De onderzoeksdeelnemers bij wie de steekproef voor de SDV/SDR wordt uitgevoerd worden ook gecontroleerd op niet gerapporteerde SAEs.  Daarnaast controle van 50% van de gerapporteerde SAEs/SADEs/SUSARs/ USADEs.
Onderzoeksproduct <sup>19</sup>	Niet van toepassing	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.	Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.
Onderzoeksprocedures (bv. randomisatie, deblinding, data-management en privacy).	Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoeks personeel getraind is in het uitvoeren van onderzoeksprocedures.			
Onderzoeksdata	Controleer of onderzoeksdata verzameld wordt in een gevalideerde database.			

<sup>16</sup> Indien fout-geïncludeerde onderzoeksdeelnemers in het onderzoek zijn opgenomen (het schenden van in- en exclusiecriteria in relatie tot veiligheid is hier vooral van belang) wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring.

<sup>17</sup> Source data verification (SDV) is vergelijking van brongegevens met (e)CRF gegevens. Source data review (SDR) is een beoordeling van brondocumentatie om de kwaliteit van de bron te controleren, compliance van protocollen te controleren en kritieke processen te waarborgen (bron: TransCelerate) en of voor verzamelde data een bron aanwezig is (medische status).

<sup>18</sup> Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen of ernstig ongewenste voorvallen onvolledig of incorrect is, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van monitoring. Indien deze onregelmatigheden SUSARs of USADEs betreffen dient de steekproef uitgebreid te worden naar 100%.

<sup>19</sup> Product accountability controleren op onderzoeksdeelnemer, afdeling en/of apotheek niveau (opslag van producten, vervaldatum, binnenkomst apotheek, uitgifte apotheek/uitgifte aan onderzoeksdeelnemer, doseringen, teruggave/vernietiging etc.).

Actie	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen-, Medische hulpmiddelen- en Voedingsonderzoek		
Apparatuur	Verifieer of gebruikte apparatuur mits deze een functie hebben bij het bepalen van het primair eindpunt opgenomen zijn in het kwaliteitsborgingssysteem/programma.			
Laboratorium & Apotheek	Controleer of laboratorium/apotheek gecertificeerd zijn voor de taken die ze uitvoeren voor het betreffende onderzoek. Bij geneesmiddelenonderzoek wordt de apotheek één of meer keer gedurende het onderzoek bezocht. Indien laboratorium onderdeel is van het primair eindpunt dan verificatie op laboratorium procedures (o.a. opslag, temperatuur en dergelijke)			

Tabel 4: Monitoring in relatie tot risico van het onderzoek