

Standard Operating Procedure

STZ SOP: **U9 Monitoren**

Auteur

STZ PWO werkgroep SOP's

Distributielijst : STZ

Datum : 09-06-2022

Revisiedatum : 09-06-2025

Veranderingen ten opzichte van versie 01-03-2020

Geen. Deze versie is gecontroleerd i.v.m. het verlopen van de revisiedatum, maar deze controle heeft niet geleid tot aanpassingen t.o.v. de vorige versie.

1. Doel

Het beschrijven van de procedure en voorbereidingen die vooraf gaan aan een monitor bezoek op de onderzoekslocatie. Een monitor bezoek gebeurt in opdracht van de sponsor. Een monitor bezoek is wettelijk gezien alleen verplicht bij geneesmiddelenstudies.

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

- de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd;
- de gegevens die uit het onderzoek worden gerapporteerd juist en volledig verifieerbaar zijn in de brondocumenten;
- de uitvoering van het onderzoek in overeenstemming is met het op dat moment goedgekeurde protocol/amendement(en), met GCP en met de relevante wettelijke vereisten.

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 U9 'Monitoren' benoemd.

Investigator is eindverantwoordelijk voor:

- de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en leesbaarheid van de gegevens in de CRF's (wordt vaak gedelegeerd aan de researchcoördinator) en in alle vereiste rapporten;
- het geven van directe inzage in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten op verzoek van de auditor, monitor, METC of andere bevoegde autoriteit;
- beschikbaarheid om eventuele vragen van de monitor te beantwoorden of bevindingen toe te lichten;
- controle identiteit monitor door ID bewijs te controleren;
- het faciliteren van training voor medewerkers en naleving van deze procedure;
- het bijhouden van de ISF en TMF;
- checken in de PIF of vermeld staat dat er toestemming gevraagd is voor monitoring;
- beantwoorden van vragen (queries);
- alle medische beslissingen en indien een niet-medisch geschoolde investigator dient dit gedelegeerd te worden aan een medisch geschoold persoon;
- trainingen op protocol (inclusief alle onderzoekshandelingen) en amendementen etc. op de onderzoekslocatie;
- werken volgens protocol.

Researchverpleegkundige/-coördinator is verantwoordelijk voor:

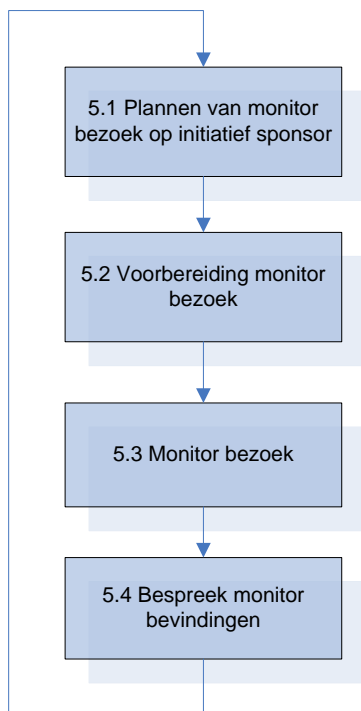
(Indien functie beschikbaar binnen specialisme, zo niet dan is investigator verantwoordelijk voor onderstaande, investigator blijft hoofdverantwoordelijk)

- assisteren bij het organiseren en afhandelen van het monitor bezoek;
- het ontvangen en begeleiden van de monitor;
- faciliteren van de juiste toegang van de monitor tot de brongegevens, zoals het EPD;
- de beschikbaarheid van alle relevante brondocumenten en CRF's tijdens het bezoek van de monitor (zoals tijdens de initiatie visite afgesproken, zie STZ SOP VL3 'Initiatie visite');
- het informeren van de monitor m.b.t. de afspraken en regels rond het monitor bezoek;
- het tijdens het monitor bezoek indien nodig beschikbaar zijn;
- beantwoorden van vragen (queries).

Sponsor / verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- schrijven van een monitorplan (wordt vaak gedelegeerd naar de investigator);
- adequaat monitoren van het onderzoek;
- aanstelling van monitors;
- het bepalen van de mate, aard en frequentie van het monitoren (dit wordt gebaseerd op overwegingen vaak aan de hand van de risicoclassificatie zoals het doel, de reden, de opzet, de complexiteit, de blinding en de omvang van het onderzoek);
- verificatie of de monitor een geheimhoudingsverklaring heeft getekend bij zijn/haar werkgever.

4. Stroomdiagram



5. Werkwijze

Taken Monitor:

- Controle op de correcte uitvoer en documentatie van het onderzoek, overeenkomstig de eisen van de sponsor, het protocol en zoals beschreven staat in het monitorplan van de studie volgens "Richtsnoer voor Good Clinical Practice", 5.18.4;
- Het identificeren van eventuele problemen en het meedenken in mogelijke oplossingen.
- De indiening van een schriftelijk verslag bij de sponsor na iedere monitor visite (remote of op de onderzoekslocatie);
- Het documenteren van alle bezoeken aan de onderzoekslocatie en overige contacten betreffende het onderzoek.

5.1 Planning visite: De monitor neemt op initiatief van de sponsor contact op met de onderzoeker of functionaris welke binnen de delegation of duties is afgesproken (b.v. datamanager/ researchverpleegkundige /apotheker /laborant) om een monitor bezoek te plannen. Ongeveer een week voor de visite bevestigt de monitor datum en tijd aan alle betrokkenen, geeft aan wat de reden van het bezoek is, wat voor type bezoek het is, hoeveel tijd er nodig zal zijn en welke gegevens beschikbaar moeten zijn.

Voorbereiding visite: Monitor bereidt visite voor aan de hand van laatste monitorrapport/FU brief (indien aanwezig), controleert op openstaande zaken (b.v. METC studie start meldingen/voortgang, SAE meldingen). Monitor controleert alvast in geval van e-CRF of het is ingevuld en verkrijgt beeld van inclusie op basis van e-CRF. Handig is om alvast enkele documenten klaar te hebben om mee te nemen naar de monitorvisite, te denken aan bijvoorbeeld template van monitor visite log, protocol deviatie formulier, note to file en lege SAE formulieren (zie bijlage).

5.2 Investigator of gedelegeerde functionaris (b.v. researchverpleegkundige) regelt een rustige ruimte voor het bezoek en zorgt dat alle benodigde (bron)documenten aanwezig zijn. Hierbij moet inzagerecht in het elektronisch patiënten dossier geregeld worden (alleen lezen functie). Indien er nog lopende zaken van een vorige monitor visite zijn (zie FU brief), dan dienen deze opgelost te worden.

5.3 Investigator is beschikbaar op de afgesproken tijd voor het beantwoorden van vragen e.d. en het tekenen van documenten.

5.4 Tijdens visite: De monitor bekijkt/besprekt de volgende zaken met de onderzoeker: 1) serious adverse event review – ook bespreken met onderzoeker, zijn er SAEs geweest, zijn ze gemeld; 2) Informed Consent review – procedure uitvragen en formulieren controleren (juiste versie, ook na amendement, datering, timing, volledigheid van invullen, juiste handtekeningen, juiste personen – volgens delegation log), documentatie van informed consent in patiëntendossier; 3) inclusie van patiënten – zijn er problemen met het onderzoek; 4) protocol opvolging – in- /exclusiecriteria juist gevolgd, zijn juiste onderzoeken gedaan, visitedata; 5) data privacy – zorgvuldigheid van omgaan met patiënten data; 6) CRF review en source data verification – aantallen volgens monitorplan, altijd starten met nieuwe patiënten, voor in-/exclusie criteria en 7) Investigator Site File / Trial Master File review – aan de hand van de nieuwste SOP, check op volledigheid.

Leg eventuele grote bevindingen vast in een protocol deviatie formulier (zie bijlage) en laat dat ondertekenen door de onderzoeker.

Monitor bezoek log wordt getekend. Eventueel wordt er een werkljstje gemaakt van punten die aangepast/verbeterd moeten worden.

Aan het eind van het bezoek worden bij voorkeur de bevindingen besproken met de direct betrokkenen en worden eventuele correcties in CRF e.d. doorgevoerd, gedateerd en geparafeerd. Indien van toepassing moet ook de investigator het CRF e.d. paraferen.

Na afloop visite: Na afloop van het bezoek kan een nieuw monitor bezoek of telefonisch overleg gepland worden. Dit proces kan zich herhalen tot het einde van de studie wanneer er een laatste monitor bezoek/telefonisch overleg gepland wordt. Als afsluiting zal een close out visite plaatsvinden.

Binnen 10 werkdagen stuurt de monitor een FU brief aan de hoofdonderzoeker en betrokken deelnemers aan de monitorvisite. Hierin worden de belangrijkste bevindingen en de openstaande actiepunten benoemd. De FU brief zal in de TMF en ISF opgeslagen worden. Ook stelt de monitor binnen 10 werkdagen een schriftelijk rapport op en stuurt deze aan de sponsor. In het rapport moeten bevindingen gedocumenteerd worden en wordt beschreven wat er precies gemonitord is. Het rapport wordt opgeslagen in de TMF.

5.5 Remote monitoring:

De monitoring van een studie kan in eerste instantie op afstand (remote) uitgevoerd. Hiervoor wordt het oningevulde monitortrapport met vragen over de voortgang en documentatie van het onderzoek opgestuurd. De site wordt gevraagd de remote monitoring voor te bereiden door het rapport binnen 14 dagen zover mogelijk in te vullen en retourneren naar de monitor. Daarnaast dient de site een kopie van de volgende documenten mee te sturen naar de monitor:

- Delegation log
- Trainingslog van alle personen die op het delegation log vermeld staan
- CV's van alle personen die op het delegation log staan

Na het insturen van dit rapport zal deze worden gecontroleerd door de monitor en wordt er een telefonische afspraak gepland om de antwoorden door te nemen.

6. Archivering

De volgende monitorgerelateerde documenten dienen gearhiveerd te worden in de Investigator site file (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)'):

- Monitor rapport (in TMF en eventuele FU brieven in (ISF en TMF));
- Monitor visite log (in ISF): lijst waarop wordt bijgehouden wanneer de monitor van een studie aanwezig is geweest in het onderzoekscentrum;
- Monitoringplan (in TMF);
- Eventueel contract met monitoring afspraken.

Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'.

7. Referenties

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

Website van CCMO (www.ccmo.nl)

STZ SOP VL3: 'Initiatie visite'

STZ SOP VL4: 'Studiedossiers (Investigator Site File / Trial Master File)'

STZ SOP VC12: 'Monitoringplan'

STZ SOP A2: 'Archiveren studie'

8. Literatuur

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

Website van CCMO (www.ccmo.nl)

9. Bijlage(n)

9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP

Op de MST website staan formulieren / templates voor o.a.:

- Monitorplan
- Checklist monitor visite
- Protocol deviatie formulier
- Note to file

- Monitor visite log
- Monitor visite rapport
- Richtlijnen NFU voor mate / aard monitoring en risicoclassificatie
- Essentiële documenten controlelijst

9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP

Procedure monitoring MST-geïnitieerd WMO-plichtig onderzoek

1. Verantwoordelijkheden

De verantwoordelijkheid voor monitoring ligt in handen van de sponsor, ook wel verrichter genoemd. Bij investigator-initiated onderzoek is de hoofdonderzoeker namens de instelling de verrichter en indirect verantwoordelijk voor het instellen van monitoring. De Raad van Bestuur van MST draagt de eindverantwoordelijkheid voor monitoring in het MST.

Hieronder worden de verantwoordelijkheden benoemd van de verschillende partijen met betrekking tot het monitoren van MST-geïnitieerd WMO-plichtig onderzoek. Indien MST deelnemend centrum is, ligt te verantwoordelijkheid voor monitoring bij de verrichter.

Verrichter / hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Adequaat (laten) monitoren van het onderzoek.
- Aanstelling van monitor.
- Schrijven van een monitorplan, waarin de mate, aard en frequentie van het monitoren beschreven wordt. Dit wordt gebaseerd op overwegingen vaak aan de hand van de risicoclassificatie zoals het doel, de reden, de opzet, de complexiteit, de blinding en de omvang van het onderzoek. Dit plan geldt voor alle deelnemende sites in geval van een multicenter studie.

(Hoofd)onderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het indienen van het monitorplan, samen met de overige formulieren voor lokale uitvoerbaarheid, bij het wetenschapsbureau MST.
- Het plannen van de monitorvisite in samenspraak met de monitor en conform het monitorplan en/of de voorgaande monitorvisite.
- De nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid van invoering en leesbaarheid van de gegevens in de CRF's (wordt vaak gedelegeerd aan researchverpleegkundige) en in alle vereiste rapporten.
- Controle van de identiteit van de monitor door ID bewijs te controleren.
- Het geven van directe inzage in alle aan het onderzoek gerelateerde documenten op verzoek van de auditor, monitor, METC of andere bevoegde autoriteit.
- Beschikbaarheid (op afspraak) om eventuele vragen van de monitor te beantwoorden of bevindingen toe te lichten.
- Het faciliteren van training voor medewerkers op protocol (inclusief alle onderzoekshandelingen) op de onderzoekslocatie.
- Werken volgens onderzoeksprotocol.
- Het bijhouden van de Investigator Site File (ISF) en Trial Master File (TMF, indien van toepassing). Bij een monocenter studie mogen beide gecombineerd worden.
- Beantwoorden van vragen (queries) en uitvoeren van corrigerende acties.
- Alle medische beslissingen; indien onderzoeker niet medisch geschoold is, dient dit gedelegeerd te worden aan een medisch geschoold persoon.

Researchverpleegkundige/-coördinator is verantwoordelijk voor:

(Indien functie beschikbaar binnen specialisme, zo niet dan is onderzoeker verantwoordelijk voor onderstaande, onderzoeker blijft hoofdverantwoordelijk)

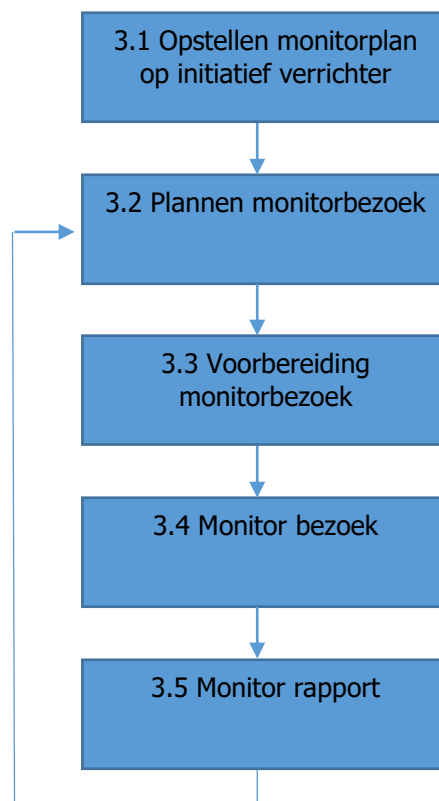
- Assisteren bij het organiseren en afhandelen van het monitor bezoek.
- Het ontvangen en begeleiden van de monitor.
- Het faciliteren van de juiste toegang van de monitor tot de brongegevens, zoals het EPD (indien van toepassing).

- Het faciliteren van de toegang van de monitor tot het e-CRF (indien van toepassing).
- De beschikbaarheid van alle relevante brondocumenten en CRF's tijdens het bezoek van de monitor (zoals tijdens de initiatie visite afgesproken of tijdens ander overleg met de monitor).
- Het informeren van de monitor m.b.t. de afspraken en regels rond het monitor bezoek.
- Het tijdens het monitor bezoek op afroep beschikbaar zijn.
- Beantwoorden van vragen (queries) en uitvoeren van corrigerende acties.

Wetenschapsbureau MST is verantwoordelijk voor:

- Het documenteren van uitgevoerde monitorbezoeken.
- De archivering van monitorplannen en monitorverslagen.
- Het identificeren van terugkerende en/of kritieke bevindingen binnen onderzoeken en onderzoeksgroepen op basis waarvan follow-up acties opgesteld worden.

2. Stroomdiagram



3 Werkwijze

Taken monitor:

- Review en goedkeuring van monitorplan.
- De controle op de correcte uitvoering en documentatie van het onderzoek, overeenkomstig de eisen van de verrichter, het onderzoeksprotocol en zoals beschreven staat in "Richtsnoer voor Good Clinical Practice", 5.18.4.
- Het identificeren van eventuele problemen en het aanreiken van mogelijke oplossingen.
- Het schrijven van een schriftelijk rapport met actiepunten na iedere monitorvisite. Dit rapport wordt verstuurd naar de verrichter / hoofdonderzoeker, evt. lokale onderzoekers bij multicenter onderzoek en het wetenschapsbureau.
- Het documenteren van alle bezoeken aan de onderzoekslocatie en overige formele contacten betreffende het onderzoek.

3.1 Monitorplan

- Alle MST-geïnitieerde WMO-plichtige onderzoeken dienen gemonitord te worden. Monitoring vindt plaats door een monitor van het wetenschapsbureau (of afgevaardigde).
- Bij het onderzoeksdossier, dat ingeleverd wordt bij het wetenschapsbureau, dient een monitorplan (zie MST website voor meest actuele versie van template) gevoegd te worden. Dit is een voorwaarde om goedkeuring voor lokale uitvoerbaarheid van de RvB te verkrijgen.
- Het monitorplan dient vóór de start van het onderzoek goedgekeurd en ondertekend te zijn door de monitor. Het is van belang dat de (hoofd)onderzoeker hiervoor tijdig contact opneemt met de monitor. Indien gewenst kan de (hoofd)onderzoeker een afspraak maken met de monitor om het monitorplan te bespreken.
- Het monitorplan volgt de richtlijn van de NFU, waarbij de mate en aard van monitoring afhangt van de risicoclassificatie van de studie (zie website MST).
- In het monitorplan staat beschreven of wel / geen initiatievisite met de monitor gewenst is. Tijdens een initiatievisite kunnen protocol / procedures / CRF / site file etc. besproken worden. Doel is te ondersteunen bij een goede start van het onderzoek. De initiatievisite dient plaats te vinden vóórdát er gestart wordt met de inclusie van proefpersonen. Deze visite vindt plaats met de onderzoeker en/of onderzoeksverpleegkundige en duurt ongeveer één tot twee uur.

3.2 Plannen monitorbezoek

- De (hoofd)onderzoeker of gedelegeerde dient contact op te nemen met de monitor om een afspraak te plannen voor een monitorvisite. In het monitorplan en/of het monitorrapport van de voorgaande visite is omschreven wanneer dit monitorbezoek dient plaats te vinden. De monitor bevestigt datum en tijd aan alle betrokkenen per e-mail en geeft aan wat de reden van het bezoek is, hoeveel tijd er nodig zal zijn en welke gegevens beschikbaar moeten zijn.

3.3 Voorbereiding monitorbezoek

- De monitor bereidt de visite voor aan de hand van het laatste monitorrapport (indien aanwezig) en het monitorplan, controleert op openstaande zaken (bijv. METC studie start meldingen/voortgang, SAE meldingen). In geval van e-CRF controleert de monitor alvast of dit is ingevuld en verkrijgt hij/zij een beeld van de inclusie (indien mogelijk).
- Onderzoeker of gedelegeerde functionaris (bijv. researchverpleegkundige) regelt een rustige ruimte voor het bezoek (die voldoet aan de afgesproken eisen) en zorgt dat alle benodigde (bron)documenten aanwezig zijn. Indien er nog lopende zaken van een vorige monitor visite zijn (zie monitor visite rapport), dan dienen deze opgelost te worden.

3.4 Monitorbezoek

- De inhoud van de monitorvisite is afhankelijk van de gemaakte afspraken zoals vastgelegd in het monitorplan. In de checklist monitor visite worden de zaken genoemd die besproken en/of gecontroleerd kunnen worden. Deze checklist kan door de monitor als hulpmiddel gebruikt worden tijdens de visite.
- De onderzoeker is beschikbaar op de afgesproken tijd voor het beantwoorden van vragen e.d. en het tekenen van documenten.
- Grote afwijkingen van het protocol worden vastgelegd in een protocol deviatie formulier dat ondertekend wordt door de onderzoeker. Een (digitale) kopie van het protocoldeviatieformulier dient opgestuurd te worden naar het wetenschapsbureau. Het origineel dient bewaard te worden in de ISF / TMF.
- De monitor visite log wordt getekend. Eventueel wordt er een werklijst gemaakt van punten die aangepast/verbeterd moeten worden.
- Aan het eind van het bezoek worden bij voorkeur de bevindingen besproken met de direct betrokkenen en worden eventuele correcties in CRF e.d. doorgevoerd, gedateerd en geparafeerd. Indien van toepassing moet ook de investigator het CRF e.d. paraferen. De monitorbezoeken gaan door tot en met het einde van de studie, met een frequentie zoals beschreven in het monitorplan.

3.5 Monitor rapport

- Binnen 10 werkdagen stelt de monitor een schriftelijk rapport op en stuurt deze aan de verrichter / hoofdonderzoeker en het wetenschapsbureau. In het rapport wordt beschreven wat er gemonitord is, wat de bevindingen zijn en wat openstaande actiepunten zijn. In geval van een multicenter studie, ontvangen de lokale onderzoekers van de deelnemende sites een samenvatting van het rapport met de actiepunten (tenzij anders overeengekomen met de verrichter / hoofdonderzoeker).
- Het monitor visite rapport wordt opgeslagen in de TMF, ISF en bij het wetenschapsbureau.