



deel

Standard Operating Procedure

STZ SOP: VC12 Monitorplan

Auteur

STZ PWO werkgroep SOP's

Distributielijst : STZ

Datum : 03-08-2023

Revisiedatum : 03-08-2026

Veranderingen ten opzichte van versie 22-12-2021

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
Hele SOP	Tekstueel	Onduidelijk tekst en/of niet werkende hyperlink en/of taalfouten	Tekst verduidelijkt en/of gecorrigeerd
	Titel SOP aangepast	Benaming vanuit GCP aanhouden	Monitorplan i.p.v. monitoringplan

1. Doel

Het beschrijven van de procedure voor het opzetten van een monitorplan. Doel van een monitorplan is de mate en frequentie van de uitvoering van monitoring beschrijven.

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 VC12 'Monitorplan' benoemd.

Monitor is eindverantwoordelijk voor:

- Het uitvoeren van de activiteiten volgens het opgestelde monitorplan en signaleren of dit plan tijdens de uitvoering van het plan eventueel aangepast dient te worden.

Investigator is eindverantwoordelijk voor:

- Controle of monitoring volgens monitorplan plaatsvindt.

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 blindering en de omvang van het onderzoek);
- dat de onderzoek locaties op de hoogte zijn van de frequentie van monitoring

4. Stroomdiagram

-

5. Werkwijze

De sponsor van de studie stelt het monitorplan op (zie bijlage 9.2 Monitorplan STZ) of delegeert dit aan investigator of CRO. Dit gebeurt op basis van risicoclassificatie. Bij risicoclassificatie wordt er rekening gehouden met de kans en de mate van schade voor de proefpersoon bij deelname aan de studie. Aan de hand van deze inschatting wordt de hoogte van het risico bepaald en daarbij de frequentie en intensiteit van de monitoring.

Bij uitvoering van lokale uitvoerbaarheid kan het monitorplan worden opgevraagd ter indicatie van de kwaliteitsborging van de te monitoren studie.

6. Archivering

De volgende document dient gearchiveerd te worden in de Trial Master File van de sponsor (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (TMF/ISF)'):

- het monitorplan

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

7. Referenties

ICH-GCP Richtsnoer voor Good Clinical Practice (E6(R2))

Website van CCMO (www.ccmo.nl)

STZ SOP VC1: Ontwikkelen onderzoeksprotocol

STZ SOP VL3: Initiatie visite

STZ SOP VL4: Studiedossiers (TMF/ISF)

STZ SOP U9: Monitoren

STZ SOP A2: Archiveren studie

- 8. Literatuur**
ICH-GCP Richtsnoer voor Good Clinical Practice (E6(R2)), officiële Nederlandse vertaling
Website van CCMO (www.ccmo.nl)

- 9. Bijlage**
 - 9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP
 - 9.2 Monitorplan STZ

9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP

Alle MST-geïnitieerde WMO-plichtige onderzoeken dienen gemonitord te worden. Monitoring vindt plaats door een monitor van het wetenschapsbureau (of afgevaardigde). Het monitorplan is onderdeel van het onderzoeksdossier dat bij het wetenschapsbureau ingeleverd wordt om goedkeuring van de Raad van Bestuur MST te verkrijgen. Het plan 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 (monitoring@mst.nl). Indien gewenst kan de (hoofd)onderzoeker een afspraak maken met de monitor om het monitoringplan te bespreken.

Op de [website MST](#) staat nadere informatie over monitoring en een voor MST ontwikkeld template voor een monitorplan

9.2 Monitorplan STZ

Het STZ monitorplan volgt de richtlijn van de NFU, beschreven in het document "Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek, update december 2020". De mate van monitoring hangt hierbij af van de **risicoclassificatie** van de studie. Ieder ziekenhuis kan de percentages aanpassen naar eigen behoefte.

In het geval van een **multi-center onderzoek** wordt het monitorplan ingevuld voor alle deelnemende centra. De deelnemende centra moeten op de hoogte worden gebracht van de gemaakte monitoring afspraken.

A. Algemene informatie studie	
Studienummer	
Studienaam	
Hoofdonderzoeker	
Naam monitor	

B. Studie specifieke informatie	
Risicoclassificatie (volgens NFU richtlijnen, zie tabel 1)	<input type="checkbox"/> Verwaarloosbaar, overig onderzoek <input type="checkbox"/> Verwaarloosbaar Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voedingsonderzoek <input type="checkbox"/> Matig <input type="checkbox"/> Hoog
Startdatum studie	
Einddatum studie	
Totale studieduur	
Verwachte aantal gescreende proefpersonen	
Verwachte aantal geïncludeerde proefpersonen	
Betrokken studie sites	

Monitorfrequentie [^]
<input type="checkbox"/> begin en einde van de studie (na inclusie 1 ^e patiënt en bij database lock) <input type="checkbox"/> 1 on-site visite gedurende het onderzoek <input type="checkbox"/> 1 on-site visite per jaar per centrum <input type="checkbox"/> 1 of meer on-site visite in het coördinerend centrum gedurende het onderzoek + 1 keer centralized monitoring per deelnemend centrum gedurende het onderzoek <input type="checkbox"/> 2-3 visites/jaar, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties <input type="checkbox"/> 3 of meer visites/jaar per centrum, afhankelijk van de inclusiesnelheid en eerder geobserveerde deviaties

[^]de frequentie kan tijdens de looptijd studie aangepast worden indien gewenst

Mate van monitoring (ook in het geval van centralized monitoring)		
Onderdeel	Toelichting	
Patiëntenstroom	Inclusiesnelheid en uitvalpercentage	
Trial Master File/ Investigator Site File	Aanwezigheid en volledigheid van het onderzoeksdossier	
Onderdeel	Percentage*	Aantal proefpersonen
Informed consent (1-100%)	%	
In- en exclusie criteria (1-100%)	Per centrum: eerste / Daarna ad random %	
Source Data Verification (1-100%)** Primair eindpunt: Overige variabelen:	% = =	
SAE's en SUSARs (1-100%)	%	
Onderdeel	Opgenomen in monitorvisite***	
Studiemedicatie of onderzoeksproduct	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> n.v.t.	
Studieprocedures, apparatuur en faciliteiten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> n.v.t.	
Lab en apotheek, indien van toepassing	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> n.v.t.	
Studie specifieke aanvullingen: <i>bv procedures met ondersteunende afdelingen</i>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> n.v.t. Toelichting:	

* De percentages zijn per ziekenhuis vrij in te vullen. De NFU richtlijn op basis van het geschatte risico staat in tabel 2.

** Op basis van tevoren gedefinieerde lijst van variabelen, inclusief primair eindpunt, die in duidelijke relatie staan tot de veiligheid en geldigheid van het onderzoek.

*** Zie tabel 2 voor meer informatie.

Risicoclassificatie en hulplijst

Tabel 1: Risicoclassificatie (verwaarloosbaar risico, matig risico, hoog risico) in relatie tot de kans op schade en de ernst van die schade.

Grootte van kans/ Mate van schade	Lichte schade	Matige schade	Ernstige schade
Kleine kans	Verwaarloosbaar risico	Verwaarloosbaar risico	Matig risico
Matige kans	Verwaarloosbaar risico	Matig risico	Hoog risico
Grote kans	Matig risico	Hoog risico	Hoog risico

Hulplijst voor het bepalen van de risicoclassificatie

Frequentie en schade

- Hoe groot is de kans op schade?

Risico van onderzoeksopzet en uitvoer

- Hoe complex is het onderzoeksprotocol (haalbaarheid van de uitvoering van het onderzoek, mono- of multicenter, aantal te includeren onderzoeksdeelnemers)?
- Is er een methodoloog/statisticus betrokken geweest tijdens de ontwikkeling van het protocol (protocolopzet, eindpunten goed gedefinieerd, sample size berekening etc.)?
- Hoe complex is het therapeutisch gebied?
- Kans op het optreden van protocol *deviations/ violations*?
- Hoe wordt de data verzameld en geanalyseerd ((e)CRF, ontwerp, privacy, validatie, export etc.)?
- Hoe ervaren en betrokken zijn de betrokken onderzoekers, deelnemende sites en andere vendors?
- Faciliteiten van de deelnemende onderzoekslocaties, apotheken en laboratoria.
- De technische hulpmiddelen die worden gebruikt in het onderzoek.

Risico van onderzoeksproduct of interventie/handeling

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie, het geneesmiddel, voedingsmiddel of medisch hulpmiddel bij mensen?
- Fase van geneesmiddelen onderzoek.
- Eerdere toepassing van de interventie (bij mensen).
- Klasse van het medisch hulpmiddel.
- CE markering en gebruik al dan niet binnen beoogd gebruik.
- Toxiciteit van interventie.
- Bekende risico's.
- Meer of ernstigere bijwerkingen t.o.v. standaard zorg (of t.o.v. geen deelname).
- Lichamelijke belasting (pijn, ongemak, bijwerkingen).
- Psychische belasting (angst, stress).
- Kans op het optreden van onbekende risico's, bv. bij vroege fase geneesmiddelen onderzoek.
- Ernst van mogelijke nadelige effecten.
- Voorspelbaarheid van nadelig effect.
- Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen.
- Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten.

Risico's onderzoekspopulatie

- Kwetsbaarheid (kinderen, wilsonbekwamen, acuut zieken, verslaafden, comateuze patiënten etc.).
- Uitwerking van de bijwerkingen en risico's bij de te onderzoeken populatie t.o.v. gezonde personen.

Sociale en maatschappelijke risico's

- Voor de onderzoeksdeelnemer: privacy, stigmatisering, uitsluiting van verzekering.
- Voor het onderzoek: maatschappelijk draagvlak, gevoeligheid van het onderzoek.

De hulplijst risicoclassificatie is niet zonder reden een hulplijst genoemd. Het doel is onderzoekers te helpen bij het onderbouwen van de risicoschatting. Soms kunnen bepaalde aspecten weggelaten



worden en het is ook mogelijk dat een aspect juist heel zwaar weegt. Een voorbeeld is de kwetsbaarheid van de groep onderzoeksdeelnemers.

Tabel 2: Richtlijn NFU voor monitoring visits in relatie tot het ingeschatte risico van WMO plichtig onderzoek				
	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
Actie	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek ¹	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voedingsonderzoek		
Monitoring frequentie	<i>Monocenter onderzoek: minimaal 1 on-site visite gedurende het onderzoek ¹</i> <i>Multicenter onderzoek: minimaal 1 on-site visite in het coördinerend centrum gedurende het onderzoek + 1 keer centralized ² monitoring per deelnemend centrum gedurende het onderzoek ¹</i> <i>N.a.v. bevindingen kunnen ook on-site visites bij de andere centra gepland worden.</i>	<i>Per centrum jaarlijks minimaal 1 on-site visite ¹.</i>	<i>Per centrum jaarlijks minimaal 2 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 1 on-site visite per centrum) ¹</i>	<i>Per centrum jaarlijks minimaal 3 visites (waarvan jaarlijks in ieder geval 2 on-site visites per centrum) ¹</i>
Inclusiestroom	<i>Inclusiesnelheid en uitval percentage, ongeacht de risicoclassificatie</i>			
Trial Master File / Investigator File	<i>Controle op juistheid en volledigheid van essentiële documenten (bij on-site centra).</i>			
Informed consent (IC) aanwezigheid ³	<i>Controle op aanwezigheid van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum), i.</i>	<i>Controle op aanwezigheid van minimaal 25% (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Controle op aanwezigheid van minimaal 50% (bij voorkeur 100%) van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Controle op aanwezigheid van 100% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>
Informed consent proces en verificatie op uitvoer	<i>Navragen informed consent proces (kan ook vis centralized ² monitoring Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 2an het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum).</i>	<i>Navragen informed consent proces Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Navragen informed consent proces Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Navragen informed consent proces Verificatie van het volledige IC proces van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>

	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
Actie	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voedingsonderzoek		
In-/exclusie criteria ⁴	<i>Verificatie van minimaal 2 van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers (per on-site gemonitord centrum).</i>	<i>Verificatie van minimaal 10% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Verificatie van minimaal 25% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>	<i>Verificatie van minimaal 50% van het totaal aantal geïncludeerde onderzoeksdeelnemers per centrum.</i>
Source Data Review en Source Data Verification ⁵	<i>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).</i>	<i>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)</i>	<i>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)</i>	<i>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)</i>
SAEs/SADEs/SUS ARs/ USADEs ⁶	<i>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 centralized² monitoring).</i>	<i>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.</i>	<i>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.</i>	<i>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.</i>

	Verwaarloosbaar risico = Minimale monitoring		Matig risico = Matig intensieve monitoring	Hoog risico = Intensieve monitoring
Actie	Verwaarloosbaar risico: Overig onderzoek	Verwaarloosbaar risico: Geneesmiddelen, Medische hulpmiddelen en voedingsonderzoek		
Onderzoeksproduct ⁷	<i>Niet van toepassing</i>	<i>Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.</i>	<i>Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.</i>	<i>Controleer product accountability van onderzoeksdeelnemers die geselecteerd zijn voor de SDV en welke instructies onderzoeksdeelnemers mee krijgen.</i>
Onderzoeksprocedures (bv. randomisatie, deblinding, datamanagement en privacy).	<i>Controleer of instructies voor uitvoer van onderzoeksprocedures aanwezig zijn en of onderzoek personeel getraind is in het uitvoeren van onderzoeksprocedures.</i>			
Onderzoeksdata	<i>Controleer of onderzoeksdata verzameld wordt in een gevalideerde database.</i>			
Lab & apotheek (indien van toepassing)	<i>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)</i>			

¹ Afhankelijk van de inclusie snelheid, duur van het onderzoek, aantal onderzoeksdeelnemers en eerder geobserveerde deviaties.

² 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).

³ Indien toestemmingsformulieren worden gemist of wanneer er fouten worden geïdentificeerd in het IC proces wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ongeacht de mate van intensiteit van de 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".

⁴ Indien fout-geïncludeerd 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 de monitoring.

⁵ 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).



⁶ Indien de rapportage en/of geëigende melding van ernstige bijwerkingen of ernstige ongewenste voorvallen onvolledig of incorrect is, wordt de steekproef naar inzicht uitgebreid ingedachte de mate van intensiteit van monitoring. Indien deze onregelmatigheden SUSARs of USADEs betreffen dient de steekproef uitgebreid te worden naar 100%. Product accountability controleren op onderzoeksdeelnemer, afdeling en/of apotheek niveau. (opslag van producten, vervaldatum, binnenkomst aantal apotheek, uitgifte apotheek/uitgifte aan onderzoeksdeelnemer, doseringen, teruggave/vernietiging etc.)

⁷ 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.).

'Bron Hulplijst risicoclassificatie (inclusief tabel 1) en tabel 2:

https://www.nfu.nl/sites/default/files/2021-01/21.00023_Richtlijn_Kwaliteitsborging_Mensgebonden_Onderzoek_2020.pdf