

KWALITEITSHANDBOEK

Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek JBZ

Jeroen Bosch Ziekenhuis

's-Hertogenbosch

Inhoud

Afkortingen & Begrippen	3
Introductie	4
Hoofdstuk 1 Algemeen beleid	5
1.1 Wet en Regelgeving.....	5
1.2 Verantwoordelijkheden	6
1.3 Kwaliteitsborging.....	7
Hoofdstuk 2 Integriteit	9
Hoofdstuk 3 Wetenschapsbureau.....	11
3.1 Relatie met Raad van Bestuur.....	12
3.2 Taken en Verantwoordelijkheden	12
Hoofdstuk 4 Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek.....	14
4.1 Gesponsorde studies	14
4.2 Investigator-initiated studies.....	14
4.2.1 WMO-plichtig onderzoeker geïnitieerd onderzoek	14
4.2.2 Niet-WMO plichtig onderzoeker geïnitieerd onderzoek	14
Hoofdstuk 5 Uitvoering van wetenschappelijk onderzoek.....	16
5.1 Toetsing en goedkeuring	16
5.1.1. Centrale toetsing door METC voor JBZ WMO studies	16
5.1.2 Toetsing lokale haalbaarheid	16
5.1.3 Aanvraag niet-WMO verklaring	16
5.1.4 Contractuele toetsing:	17
5.2 Opstart en uitvoering.....	17
5.2.1 Trial Master File	17
5.2.2 Delegatie van onderzoekstaken	18
5.3 Monitoring van studies.....	18
5.4 Afsluiten en rapporteren	19
Hoofdstuk 6 Geldstromen binnen Klinisch Onderzoek	20
6.1 Financiering van de studie.....	20
6.2 Opstellen van de begroting.....	20
6.3 Facturering	21
6.4 Inzicht in de geldstromen.....	21
Hoofdstuk 7 Documentatie en archivering	22
Hoofdstuk 8 Procedures en formulieren.....	23
BIJLAGE 1 Uitvoeringsregeling GCP training	24
1. WMO-plichtig onderzoek	24
2. Niet-WMO plichtig onderzoek.....	24
BIJLAGE 2 SOPs en Formulieren JBZ	28
BIJLAGE 3 Economic Operators Registration and Identification (EORI)-nummer (en BREXIT)	33

Afkortingen & Begrippen

ABR (formulier)	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
DB	Dagelijks Bestuur
EDC	Electronic Data Capture
FAIR	Findable, Accessable, Interoperatable, Reusable of digital assets
(ICH) GCP	(International Conference on Harmonization) Good Clinical Practice
IIS SOP	Investigator – Initiated Studie SOP
ISF	Investigator Site File
KOP	Klinisch Onderzoek in de Praktijk
METC	Medisch Ethische Toetsing Commissie
CTMS	Clinical Trial Management System - Online toetsings- en registratiesysteem van het Wetenschapsbureau
Restmateriaal	Lichamelijk materiaal dat verkregen en overgebleven is tijdens behandeling of diagnostiek
RvB	Raad van Bestuur
RVE	Resultaat Verantwoordelijke Eenheid
SAE	Serious Adverse Event
SOP	Standard Operating Procedure
Sponsor	een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid neemt voor het initiëren, organiseren en/of financieren van een klinisch onderzoek (in WMO genoemd als verrichter)
SPS-SOP	Gesponsorde Klinisch Studies SOP
STZ	Samenwerkende Topklinische opleidings Ziekenhuizen
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TMF	Trial Master File
WAR	Wetenschappelijke Advies Raad
WB	Wetenschapsbureau
WMO	Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen

De volledige lijst van afkortingen en begrippen is te vinden in [SOP-ALL-01, Lijst van Afkortingen](#)

Introductie

Het (toegepaste) wetenschappelijke klinische onderzoek is een onmisbaar onderdeel van een opleidingsziekenhuis dat topklinische zorg levert. Als STZ-ziekenhuis heeft het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ) ervoor gekozen om het wetenschapsbeleid zo transparant en professioneel mogelijk in te richten. Dit heeft als gevolg dat er eenduidig en gestandaardiseerd moet worden omgegaan met alle facetten van wetenschappelijk onderzoek.

Het JBZ heeft ervoor gekozen om de JBZ specifieke processen omtrent het opzetten en uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek en de daarbij behorende kwaliteitsborging te beschrijven en vast te leggen in dit KWALITEITSHANDBOEK in lijn met de STZ Standard Operating Procedures (SOPs). De beschreven processen zijn verder gebaseerd op relevante wettelijke regelgeving en richtlijnen, zoals de AVG, ICH GCP, WMO en Coreon 2022. Dit geldt voor alle type studies, voor zowel WMO als niet-WMO-plichtige studies. In de diverse JBZ SOPs is dit nader uitgewerkt.

Het is van groot belang voor de bescherming van de proefpersonen, de integriteit en betrouwbaarheid van de verzamelde resultaten en voor de reputatie van het JBZ als STZ-ziekenhuis, dat elke onderzoeker zich hieraan houdt. Dit kwaliteitshandboek en de bijbehorende procedures zijn geaccordeerd door de Raad van Bestuur en dienen te worden nageleefd door eenieder binnen het JBZ.

Namens de Raad van Bestuur

's-Hertogenbosch,

R.J. Weil (voorzitter)

Hoofdstuk 1 Algemeen beleid

1.1 Wet en Regelgeving

Wetenschappelijk onderzoek met mensen moet veilig zijn en het welzijn van proefpersonen moet zijn beschermd. Ook is het belangrijk dat de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek betrouwbaar zijn. Daarom is er (nationale en internationale) wet- en regelgeving waar onderzoek met mensen aan dient te voldoen. Er gelden extra regels voor onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen.

Bij de uitvoering van klinisch wetenschappelijk onderzoek is het aan de (hoofd)onderzoeker zich te oriënteren op relevante wet- en regelgeving. Hieronder volgt een overzicht van wet- en regelgeving; meer informatie of relevante passages kunnen onder andere worden nageslagen op www.ccmo.nl. In geval van onduidelijkheid, kan het Wetenschapsbureau advies geven.

De belangrijkste wetgeving met betrekking tot uitvoering van klinisch onderzoek wordt hieronder aangegeven (N.B. de regelgeving voor medische zorg in het algemeen worden als bekend beschouwd).

- ICH GCP: Internationaal Richtsnoer voor Good Clinical Practice voor het Onderzoek met Geneesmiddelen (CPMP /ICH/135/95), E6 (R2)
- Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO), januari 2020
- Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) Verordening; mei 2018
- European Clinical Trial Regulation(CTR); december 2021
- 21 CFR part 11 (electronic records and electronicsignatures)
- GMP Annex 13; februari 2010
- Verordening (EU)2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek; mei 2022
- Verordening (EU) 2017/745 medische hulpmiddelen; mei 2021
- ISO 14155- Clinical investigation of medical devices for human subjects-Good clinical practice 2020

Niet voor alle studies is dezelfde regelgeving van kracht. Een uitleg over verschillende type studies met bijbehorende regelgeving is beschreven in de SOP's.

Onderzoek valt onder de WMO als aan tenminste een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
(1) Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek (met of zonder geneesmiddelen);
(2) De proefpersonen worden aan handelingen onderworpen en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

De WMO is tot stand gekomen om proefpersonen extra (rechts)bescherming te bieden. Om de veiligheid en kwaliteit te waarborgen voor alle onderzoek met mensen is dit vastgelegd in een pakket van voorschriften tijdens de International Conference on Harmonisation (ICH). Beter bekend als ICH-GCP of kortweg GCP. GCP is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsstandaard voor de opzet, uitvoering, rapportage en archivering van onderzoek waarbij proefpersonen zijn betrokken. Door deze richtlijnen te volgen wordt voldaan aan de standaard die gehanteerd wordt in de EU (Japan en de VS). Dit zorgt ervoor dat de onderzoeksresultaten betrouwbaarder worden en daardoor geaccepteerd worden. Deze richtlijnen zijn opgenomen in de wetgeving en moeten gevolgd worden voor geneesmiddelenonderzoek maar het is ook wenselijk dat al het andere onderzoek dat een impact heeft op de veiligheid en welbevinden van de deelnemers kwalitatief goed en veilig uitgevoerd wordt. In het JBZ moet al het WMO-plichtige onderzoek voldoen aan deze GCP-

standaard en de relevante JBZ SOP's.

Onderzoek valt niet onder de WMO (verder afgekort als nWMO), als aan bovenstaande voorwaarden niet is voldaan. Voor nWMO onderzoek is vooral de AVG van toepassing. Ook voor dit type studies zijn SOP's opgesteld, die waarborgen dat het onderzoek adequaat wordt uitgevoerd, de data betrouwbaar en herleidbaar zijn tot de brongegevens (Zie voor FAIR principes hoofdstuk 5.2).

1.2 Verantwoordelijkheden

Raad van Bestuur (RvB)

De Raad van Bestuur is wettelijk verantwoordelijk voor al het klinisch wetenschappelijk onderzoek dat plaatsvindt in het JBZ. Dit betekent dat zij op de hoogte moeten zijn van al het wetenschappelijk onderzoek dat plaatsvindt in het JBZ. Daarbij is de Raad van Bestuur, naast de verantwoordelijke onderzoeker, de juridische vertegenwoordiger als het gaat om het tekenen van contracten en moeten zij instaan voor de daaraan gekoppelde - juridische – gevolgen.

RVE management

Het RVE management is verantwoordelijk voor wat er binnen de RVE gebeurt, dus ook voor wetenschappelijk onderzoek. In de praktijk betekent dit dat zij toe moeten zien op de (financiële) uitvoerbaarheid van klinisch onderzoek. Zij hebben dan ook de taak al dan niet een onderzoeksverklaring af te geven bij multicenter onderzoek en een akkoord te geven of het onderzoek (financieel) uitgevoerd kan worden op de betreffende afdeling(en).

(Hoofd)onderzoeker en onderzoeksmedewerker

De hoofdonderzoeker is een (gepromoveerde) medisch specialist of een gespecialiseerde zorgverlener (paramedici, verpleegkundige) met bewezen onderzoekservaring die werkzaam is in het JBZ en (EMWO) geregistreerd GCP gecertificeerd is. Anderen, zoals AIOs, kunnen optreden als uitvoerend onderzoeker of onderzoeksmedewerker en zijn in die functie verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek en moeten daarom ook getraind worden op GCP in de praktijk. De hoofdonderzoeker is verantwoordelijk voor alle taken, zoals beschreven is in ICH GCP hoofdstuk 4, welke in de SOP's in detail worden beschreven. Alle door de hoofdonderzoeker gedelegeerde taken moeten zijn vastgelegd. Voor leerlingen die in het kader van een afstudeeronderzoek (MBO-HBO) in het JBZ een onderzoek willen uitvoeren gelden aparte afspraken (zie FRM-ALL-14, 14a en 15).

Onafhankelijk arts

Betrokkenheid van een onafhankelijk arts is een voorwaarde voor ethische goedkeuring en voor de uitvoering van WMO-plichtig onderzoek (WMO, artikel 9). Om te voorkómen dat er belangenverstrengeling plaats vindt, is de onafhankelijke arts niet betrokken bij de uitvoering van het onderzoek en is evenmin verbonden aan dezelfde vakgroep als de hoofdonderzoeker.

Hij/zij moet wel voldoende deskundig zijn op het gebied van het specifieke onderzoek, en goed bereikbaar zijn voor de proefpersonen.

Wetenschapsbureau

Het Wetenschapsbureau coördineert alle toetsingen die studies moeten doorlopen en is het eerste aanspreekpunt voor de indiening van elk wetenschappelijk onderzoek, inclusief het nWMO onderzoek.

Het Wetenschapsbureau is verantwoordelijk voor het ondersteunen en de kwaliteitsborging van alle klinisch wetenschappelijk onderzoek. De belangrijkste taken zijn, het begeleiden van het proces voor aanmelden en toetsen voor nieuwe studies, het regelen van patiënten verzekeringen indien nodig, het controleren van het bijhouden en bewaken van de voortgang in studies, het coördineren van het onafhankelijke monitoren van de studies en het toezien op correct verzamelen van studie documenten in een Trial Master File. Daarnaast is deze afdeling verantwoordelijk voor het stroomlijnen en controleren van de geldstromen voor klinisch wetenschappelijke studies, Hiervoor zal nauw worden samengewerkt met de financiële administratie van het JBZ. Zie ook hoofdstuk 3. Tot slot heeft de afdeling ook de verantwoordelijkheid de organisatie te informeren en trainen over nieuwe of gewijzigde regelgeving voor het uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

1.3 Kwaliteitsborging

Het Wetenschapsbureau vervult de door de Raad van Bestuur gedelegeerde taak voor kwaliteitsborging. Behalve door middel van het beschikbaar maken van SOP's en het verzorgen van relevante training, evenals het coördineren van de monitoring van studies, zullen er ook interne audits op verschillende processen worden uitgevoerd.

Audits

Audits worden uitgevoerd volgens de jaarplanning voor interne audits ter controle van de kwaliteitsborging van verschillende partijen die betrokken zijn bij de opzet en uitvoering van een onderzoek in het JBZ. De resultaten hiervan zullen met de Raad van Bestuur besproken worden en eventuele herstelactiviteiten evenals preventieve maatregelen zullen zo nodig worden genomen om herhaling zo veel mogelijk te voorkomen. Deze interne audits kunnen als onderwerp zowel de processen bij de onderzoeker als de processen bij het Wetenschapsbureau hebben.

SOP's

Bij het initiëren en uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek wordt er in het JBZ gebruik gemaakt van SOP's, formulieren en templates. De SOP's die binnen het JBZ gehanteerd worden zijn gebaseerd op o.a. ICH GCP en de WMO en afgestemd in STZ verband. Voor studies die niet aan deze eisen hoeven te voldoen zijn er vereenvoudigde procedures (werkprocessen of HiX hulpkaarten) gemaakt. Daarnaast is er een digitaal systeem voor studie- en databeheer (resp. CTMS: studymangement en EDC: datamanagement) beschikbaar zodat er op een standaard manier gewerkt kan worden. Alle documenten zijn digitaal beschikbaar via het Zenya documentbeheersysteem.

GCP Training

STZ heeft in de visitatie criteria opgenomen dat alle onderzoekers en ondersteunend personeel bij WMO-plichtig onderzoek GCP geschoold moeten zijn. Alle hoofdonderzoekers hebben daarbij succesvol een erkend examen (EMWO) afgelegd. De Raad van Bestuur van het JBZ heeft dit besluit overgenomen. Dat betekent dat, wanneer men onderzoek wil doen in het JBZ, men in het bezit moet zijn van een geaccrediteerd GCP-certificaat (behaald middels een GCP- training dan wel een BROK cursus), welke door STZ wordt geaccepteerd als de landelijke norm. De uitvoeringsregeling hieromtrent is als Bijlage 1 toegevoegd.

Als er in een studieprotocol wordt opgenomen dat er wordt gewerkt volgens GCP, dan is dat niet vrijblijvend, en geldt dat dus ook als het geen geneesmiddelenonderzoek betreft maar bijvoorbeeld onderzoek met voedingsmiddelen of medische hulpmiddelen.

Monitoring

GCP vereist monitoring van het klinisch wetenschappelijk onderzoek. Bij gesponsorde studies is dit vrijwel altijd geregeld door de sponsor. Echter, ook voor Investigator- initiated onderzoek, dat wordt uitgevoerd volgens GCP, dient monitoring plaats te vinden. Het Wetenschapsbureau coördineert een monitorsysteem, waarbij per studie wordt vastgesteld wat de frequentie en intensiteit van de monitoring moet zijn (dit geldt voor alle studies). De onafhankelijk monitors worden vanuit het Wetenschapsbureau aangestuurd en begeleid. Monitorrapporten zullen bij het Wetenschapsbureau (in CTMS) worden bewaard, tenzij dit anders wordt afgesproken. Zie ook hoofdstuk 5.3.

Hoofdstuk 2 Integriteit

Integriteit is een essentieel onderdeel van professionaliteit en kwaliteit. Daar waar de belangen groot zijn en kunnen conflicteren, kan de integriteit in het geding komen. In het geval van klinisch wetenschappelijk onderzoek moeten derhalve altijd de beginselen van onafhankelijkheid, transparantie van werken, handelen en toetsbaarheid in acht worden genomen. Belangenverstremgeling, of zelfs de schijn ervan, moet te allen tijde worden voorkomen. Vandaar dat er binnen het JBZ, in lijn met landelijke en internationale voorschriften en gedragsregels, een aantal uitgangspunten op het gebied van integriteit zijn vastgesteld die voor iedereen die zich bezig houdt met klinisch wetenschappelijk onderzoek in het JBZ gelden.

Profiel Onderzoeker

- Onderzoekers voeren uitsluitend onderzoek uit dat via een onafhankelijke analyse tot objectieve resultaten zal leiden, waarbij patiënten belang en onderzoeksvaliditeit de belangrijkste aandachtspunten zijn.
- De onderzoeker gaat steeds zorgvuldig en verantwoordelijk om met de gegevens van patiënten die als proefpersoon worden/zijn betrokken bij/in het onderzoek.
- De onderzoeker of JBZ-medewerker zal zijn/haar positie als vertrouwenspersoon nooit gebruiken om patiënten er, tegen hun zin, toch toe te bewegen te participeren in wetenschappelijk onderzoek.

Sfeer

- Onderzoekers en collega's stellen zich toetsbaar op en bewaken dat zij elkaar eerlijk kunnen aanspreken.
- Alle leden van het onderzoeksteam dragen gezamenlijk verantwoordelijkheid voor het welzijn van de proefpersoon en de correcte uitvoering van het onderzoeksprotocol en communiceren hierover ook actief naar de proefpersonen en andere betrokkenen.

Publiceren, fraude en plagiaat

- De resultaten van het, binnen het JBZ, verrichte wetenschappelijk onderzoek worden altijd (in een of andere vorm) bekend gemaakt. Ter voorkoming van een 'conflict of interest' worden in geval van samenwerking met externe partijen hiertoe voorafgaand aan het onderzoek afspraken gemaakt en in een overeenkomst vastgelegd.
- Publiceren gebeurt in overeenstemming met de (internationaal) geaccepteerde regels¹:
 1. bijdrage aan onderzoek is substantieel, en
 2. bijdrage aan idee/ontwerp, verzameling van data of analyse van data en
 3. bijdrage aan schrijven /reviseren, en
 4. finale goedkeuring van de te publiceren tekst.N.B.: fondsverwerving, dataverzameling of algemene supervisie van een onderzoeksgroep zijn op zich onvoldoende rechtvaardiging om als auteur te participeren.

¹ Zie ook : Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship <http://www.icmje.org>

- Er wordt zorgvuldig omgegaan met het documenteren van alle stappen in het onderzoeksproces. Het onderzoek is dusdanig gedocumenteerd dat het kan worden gecontroleerd en gerepliceerd, ook na afronding van het onderzoek.
- Fraude of plagiaat wordt nimmer geaccepteerd. Bij vermoeden van fraude of plagiaat zal de betrokkene worden aangesproken en de vermoedens nauwgezet, eventueel met externe ondersteuning, worden uitgezocht.
- Er wordt zorgvuldig omgegaan met het vermelden van referenties. De auteur moet zelf op de hoogte zijn van de volledige inhoud van de bronartikelen.
- Peer review is te allen tijde gewenst om fraude en plagiaat te voorkomen en wordt in dat verband actief gestimuleerd.

Financiële belangen

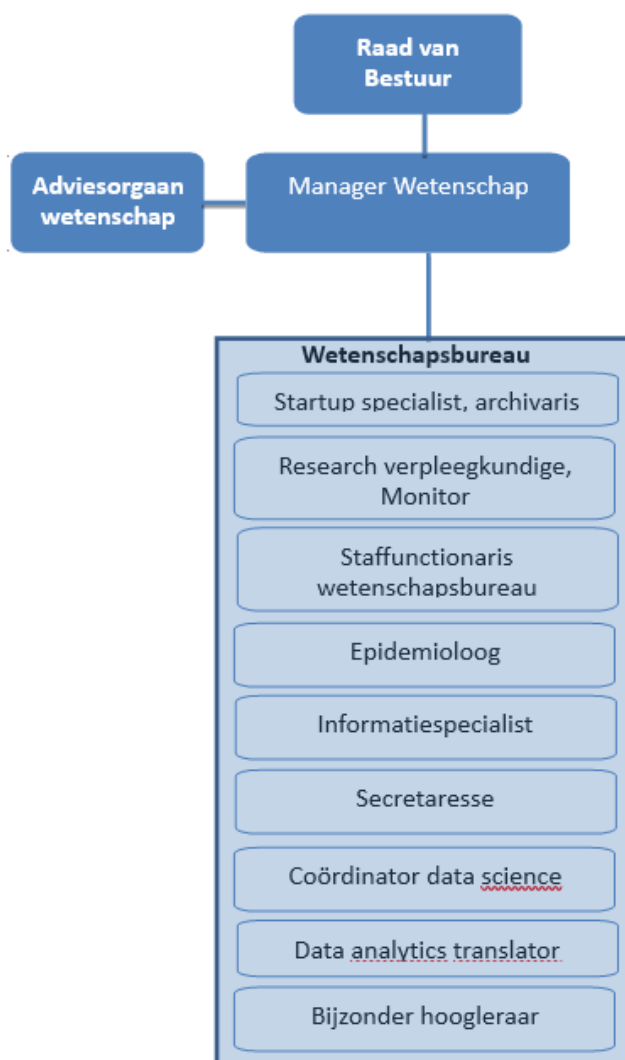
- Als de onderzoeker (afdeling) voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek een onkostenvergoeding ontvangt dient deze proportioneel te zijn aan de geleverde inspanningen en tijdsbelasting.
- Bij samenwerking met een externe partij worden de rechten en plichten van beide partijen altijd contractueel tevoren vastgelegd.
- Het aanvaarden van geschenken is onder voorwaarden toegestaan. Onderzoekers aanvaarden nimmer giften (in welke vorm dan ook) van commerciële instellingen. Het genieten van gastvrijheid is acceptabel zolang deze functioneel is (in het kader van samenwerking met deze industrie). Zie ook document [Gunstbetoon versie 2.0](#) in Zenya.
- Er wordt aan de proefpersonen in het JBZ geen vergoeding voor deelname aan een wetenschappelijk onderzoek verstrekt, behalve een eventuele reiskostenvergoeding. Tenzij met goedkeuring van de toetsende METC anders is beoordeeld.
- Een formulier melding belangenverstremeling (Conflict of Interest-COI) wordt per verrichter, per studie vastgelegd. Dit formulier wordt op verzoek van de verrichter door zowel de Raad van Bestuur als de onderzoeker van de betreffende studie ondertekend.

Geheimhouding en Privacy

- Onderzoekers beschermen de gegevens van proefpersonen zoals vereist door relevante wet- en regelgeving (AVG, WBGO, WMO) en gedragscodes ([Nederlandse gedragscode wetenschappelijk integriteit, gedragscode gezondheidsonderzoek](#)).
- Onderzoekers zullen aangeboden informatie (onderzoeksprotocollen) vertrouwelijk behandelen wanneer hiertoe aanleiding is (door wetgeving of contractuele verplichtingen).
- Een geheimhoudingsovereenkomst (Confidentiality agreement-CDA of non-disclosure agreement-NDA) wordt per verrichter, per studie vastgelegd. Dit formulier wordt op verzoek van de verrichter door zowel de Raad van Bestuur als de onderzoeker van de betreffende studie ondertekend.

Hoofdstuk 3 Wetenschapsbureau

Het Wetenschapsbureau maakt deel uit van de Jeroen Bosch Academie en staat onder leiding van de manager JBA Wetenschap. Zoals weergegeven in onderstaande organisatiestructuur. De manager JBA Wetenschap rapporteert aan de Raad van Bestuur.



3.1 Relatie met Raad van Bestuur

De taken uitgevoerd door het Wetenschapsbureau vallen onder de verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur, die deze taken heeft gedelegeerd. De volgende taken vallen daaronder:

- Bepalen van volledigheid van een indieningdossier voor externe toetsing
- Indienen en coördineren van studies ter toetsing door een geaccrediteerde METC
- Coördinatie proefpersoonverzekering (indien van toepassing)
- Adviseren van de Raad van Bestuur met betrekking tot interne haalbaarheid
- Coördineren van het monitor systeem
- Beoordeling van de studiebegroting (kostenplaatje)
- Controleren van de geldstromen voor klinische studies
- Kwaliteitsborging door middel van
 - een SOP systeem
 - GCP (-BROK) Training
 - Interne audits

De manager JBA Wetenschap rapporteert regelmatig (minimaal 1 maal per kwartaal, bij voorkeur tijdens een formele vergadering) aan de Raad van Bestuur over de voortgang van de klinische wetenschappelijke studies en de resultaten van de interne audits. Deze communicatie wordt schriftelijk vastgelegd. De processen met betrekking tot bovengenoemde gedelegeerde taken zijn vast gelegd in SOP's.

3.2 Taken en Verantwoordelijkheden

De organisatiestructuur van het Wetenschapsbureau is weergegeven in bovenstaande figuur. Voor alle weergegeven rollen is een taakomschrijving aanwezig, waarin alle taken en verantwoordelijkheden zijn weergegeven. Een korte samenvatting van de functies volgt hierna:

- Administratief Medewerker / Start-up Specialist / Archivarist is verantwoordelijk voor het uitvoeren van alle bij de functie behorende administratieve taken, waaronder het aanmelden van patiënten verzekeringen bij Centramed, het ondersteunen van het aanmeldings- en toetsingsproces voor klinische studies. Tevens zal de Start-up Specialist ondersteuning bieden bij het opstarten van studies. Daarnaast zal de medewerker verantwoordelijk zijn voor het correct archiveren van indiening en goedkeuringsdocumenten en contracten en het actueel houden van CTMS.
- Monitor: De CRA is verantwoordelijk voor het monitoren van lopende klinische studies, draagt bij aan het ontwikkelen en updaten van onderzoeksprotocollen en procedures, ziet toe op naleving van ontwikkelde protocollen en motiveert onderzoekers tot het werken volgens protocollen/SOP's.
- Research verpleegkundige: De researchcoördinator/-verpleegkundige is 'de spin in het web' bij het ondersteunen van proefpersonen, arts-onderzoekers, verpleegkundigen en anderen in alle fases van wetenschappelijk onderzoek: het voorbereiden en uitvoeren van onderzoek en kwaliteit en datamanagement.
- Staffunctionaris Wetenschapsbureau: verantwoordelijk voor het ontwikkelen en uitvoeren van het monitorsysteem, toetsingsproces intern en extern en zal erop toezien, dat de studies op de

juiste wijze worden ingevoerd in CTMS. De Staffunctionaris is daarnaast verantwoordelijk voor het maken van een jaarlijks auditplan en zorgen voor de uitvoering daarvan, ontwikkelen en beheren van SOP's en het opzetten en organiseren van interne trainingen met betrekking tot klinisch onderzoek samen met de monitor/research verpleegkundige. De staffunctionaris zal tevens adviseren en controleren.

- Epidemioloog: beschikbaar voor onderzoekers om hen te ondersteunen in het formuleren van de
- onderzoeksvraag, het analyseren van data en adviseren in overige zaken omtrent methodologie.
- Informatiespecialist: adviseert en informeert gebruikers voor het optimaal gebruik van
- informatieproducten gericht op het verkrijgen van de benodigde wetenschappelijke informatie. Zorgt voor het in kaart brengen van de JBZ publicaties. Is verantwoordelijk voor het beheer van de informatieproducten (digitale en hard copy informatiebronnen).
- Secretaresse: voor het bieden van secretariële managementondersteuning en het uitvoeren van administratieve, coördinerende en organisatorische werkzaamheden ter ondersteuning van de Manager JBA Wetenschap.

Hoofdstuk 4 Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek

In dit hoofdstuk worden de verschillende typen onderzoek beschreven. Tevens is aangegeven onder welke regelgeving de studie valt. Voor alle in het JBZ uitgevoerde studies, inclusief de nWMO studies, is interne goedkeuring door de Raad van Bestuur vereist.

4.1 Gesponsorde studies

Deze studies worden door een externe sponsor, meestal een farmaceutisch of biotechnologiebedrijf, geïnitieerd en georganiseerd, inclusief de toetsing en de verzekering. Als deze studies met een geneesmiddel worden uitgevoerd, is uitvoering volgens de WMO en ICH GCP vereist. Het aanmelden en uitvoeren van deze studies is vastgelegd in de SOP's en gedocumenteerd in CTMS.

N.b. Compassionate Use Programmes of Early Access Programmes waarin geneesmiddelen ter beschikking worden gesteld aan een individuele patiënt totdat het middel verkrijgbaar is op de Nederlandse markt vallen niet binnen de procedures voor klinisch wetenschappelijk onderzoek (tenzij als follow up aan een studie verbonden). Voor deze programma's is naast de goedkeuring van het College Bescherming Geneesmiddelen, en melding aan de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd, een akkoord van de Geneesmiddelencommissie van het JBZ nodig. Raadpleeg hiervoor intranet of Zenya voor de betreffende procedure.

4.2 Investigator-initiated studies

Deze studies kunnen geïnitieerd worden door artsen, ziekenhuizen, patienten-organisaties etc en worden soms met een subsidie uitgevoerd of er is wetenschapsgeld voor vrijgemaakt. Onder deze studies vallen de volgende studies:

4.2.1 WMO-plichtig JBZ geïnitieerd onderzoek

Bij dit onderzoek vinden interventies plaats en/of er wordt een geneesmiddel getest. Er is zowel METC-toetsing als interne goedkeuring door de Raad van Bestuur vereist. De studie wordt volledig volgens o.a. de WMO en GCP-criteria uitgevoerd.

4.2.2 Niet-WMO plichtig JBZ geïnitieerd onderzoek

Onder deze categorie vallen alle studies die niet door een sponsor zijn geïnitieerd en die ook niet voldoen aan de voorwaarden van de WMO. Voor deze studies is wel altijd interne goedkeuring door de Raad van Bestuur nodig. In de meeste gevallen zal er een nWMO verklaring nodig zijn om de resultaten te kunnen publiceren in een bepaald tijdschrift. Deze dient voor aanvang van de studie aangevraagd te worden. Er zijn verschillende studies die onder deze categorie vallen. Veel voorkomende type studies zijn (zie SOP-nWMO-02):

- Onderzoek met vragenlijsten
- Statusonderzoek
- Doorverwijsstudies
- Registratiestudies
- Case reports (SOP-nWMO-01)

Biobank/restmateriaal Onderzoek

Het beheer van de Biobank JBZ is ondergebracht bij het Wetenschapsbureau. De Biobank bestaat uit alle decentraal opgeslagen beschikbare verzameling lichaamsmaterialen die worden opgebouwd binnen het JBZ door verschillende afdelingen. Elke decentrale opslag/afdeling heeft een biobank contactpersoon. Er zijn twee soorten biobanken te onderscheiden.

Een verzameling van materiaal die specifiek voor het doel van wetenschappelijk onderzoek worden verzameld maar waarvoor op het moment van verzamelen de onderzoeksvraag nog niet geformuleerd is, dan is dat een 'de novo' biobank. Vaak is dit in combinatie met vastleggen van data over (of verkrijgen van data uit het dossier van) de donor. Voor deze verzameling is altijd expliciete toestemming van de donor nodig.

Betreft het een verzameling van lichaamsmateriaal dat is overgebleven na afname voor de reguliere zorg (diagnostiek of behandeling) dan is dat een 'nader gebruik' biobank (ook wel bekend als restmateriaal). Dit materiaal mag onder bepaalde voorwaarden ook gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek (bezwaar regeling, zie SOP-ALL-21).

Collecties van lichaamsmateriaal dat is overgebleven na obductie of dat ter beschikking wordt gesteld aan de wetenschap vallen onder andere wet- en regelgeving. Er dient in beide gevallen toestemming te zijn van de donor voor het gebruik van het materiaal voor wetenschappelijk onderzoek.

Overig Onderzoek

In deze categorie vallen de studies die niet in bovenstaande categorieën vallen, zoals niet wetenschappelijke scriptie- of afstudeeronderzoeken en niet-klinisch onderzoek. Studies in deze categorie worden per geval met het Wetenschapsbureau besproken en zullen met name op wet- en regelgeving omtrent privacy getoetst worden. Niet-klinische studies in het kader van onderwijs en kwaliteitsprojecten (bv op afdelingen als sociale zaken of kwaliteit&veiligheid) hoeven niet te worden gemeld bij het Wetenschapsbureau. De verantwoordelijkheid van dergelijke projecten ligt bij het betreffende RVE management. Wel kan het Wetenschapsbureau om advies gevraagd worden.

Het aanmelden en uitvoeren van deze studies is vastgelegd in de SOP's en wordt gedocumenteerd in CTMS.

Hoofdstuk 5 Uitvoering van wetenschappelijk onderzoek

5.1 Toetsing en goedkeuring

5.1.1. Centrale toetsing door METC voor JBZ WMO studies:

Indien een studie WMO-plichtig is en JBZ de initiërende/enige partij, dient het Wetenschapsbureau de studie in bij de METC waarmee het JBZ een overeenkomst heeft. Welke documenten hiervoor moeten worden aangeleverd is terug te vinden in de betreffende SOP.

De huidige toetsingscommissie is METC Brabant. De METC komt elke twee weken bij elkaar. Het vergaderschema, ledenlijst en de toetsingsprocedure staan op de website gepubliceerd. Notulen van

de vergaderingen worden niet gepubliceerd. Er volgt een schriftelijke bevestiging van het oordeel (goedkeuring of afkeuring en/of vragen) met motivatie. Contact met de METC verloopt voor JBZ onderzoekers via het Wetenschapsbureau. <http://metcbrabant.nl>.

In uitzonderlijke gevallen zal de CCMO optreden als toetsende instantie (METC). De CCMO vergadert in principe 1x per maand. Het reglement is beschikbaar op de website en procedures zijn verwerkt in website tekst. Notulen van de vergaderingen worden niet gepubliceerd. Besluitvorming is mondeling. Er volgt een schriftelijke bevestiging van het oordeel (goedkeuring of afkeuring en/of vragen) met motivatie. Contact met de CCMO verloopt voor JBZ onderzoekers via het Wetenschapsbureau. <https://www.ccmo.nl>.

5.1.2 Toetsing lokale haalbaarheid:

Op basis van de beoordeling lokale haalbaarheid adviseert het wetenschapsbureau de RvB met betrekking tot goedkeuring van een studie binnen het JBZ. Er wordt gekeken of er goede afspraken gemaakt zijn met andere afdelingen, of alle kosten zijn gedekt, de proefpersoon verzekering voor het JBZ is geregeld, of er is voldaan aan de eisen m.b.t. informeren van de deelnemers en de bescherming van de privacy van de deelnemers (codering en databeveiliging). De onderzoeker is zelf verantwoordelijk voor de nodige afspraken met andere afdelingen. In het geval van multicenter onderzoek dient de RVE manager een onderzoeksverklaring te ondertekenen waarmee verantwoordelijkheid voor deze afspraken wordt genomen. Met deze onderzoeksverklaring kan de METC de centrale toetsing starten voordat er goedkeuring is van de RvB. De onderzoeksverklaring is een intentieverklaring en kan niet worden gezien als vervanging van andere goedkeuringsdocumenten. De VGO is onderdeel van de voorwaardelijke toestemming van de RvB in geval van een ECTR indiening en kan dus ook alleen door de RvB getekend worden. Onderdeel van de beoordeling lokale haalbaarheid is de financiële verantwoording. Daartoe moet een begroting worden opgesteld en meegeleverd met de indiening. Indien er in het contract een begroting is opgenomen dan kan deze volstaan mits daarin de benodigde informatie is gespecificeerd. De epidemioloog kan, indien gewenst, de onderzoeker van advies voorzien betreffende de methodologie. Daarnaast wordt altijd de informed consent procedure beoordeeld indien dit van toepassing is.

5.1.3 Aanvraag niet-WMO verklaring

Een niet-WMO verklaring kan aangevraagd worden bij een erkende METC (door het Wetenschapsbureau) om vast te stellen of het onderzoeksvoorstel binnen de reikwijdte van de WMO valt of niet. Daarnaast is het in sommige gevallen een essentieel document om een artikel geaccepteerd te krijgen voor publicatie in een vaktijdschrift. Deze verklaring kan niet achteraf worden verstrekt, en moet dus vóór de start van de studie worden verkregen. Het Wetenschapsbureau kan hierbij helpen.

Alle aangemelde studies worden volgens onderstaand schema getoetst.

Verrichter	WMO / nWMO	Toetsing door:	Type beoordeling:
JBZ	WMO	METC Brabant: Wetenschapsbureau:	Ethische beoordeling Lokale haalbaarheid

JBZ	nWMO	<i>METC Brabant:</i> Wetenschapsbureau:	<i>Evt. nWMO verklaring*</i> Lokale haalbaarheid
Niet JBZ	WMO	<i>METC elders:</i> Wetenschapsbureau:	Ethische beoordeling Lokale haalbaarheid
Niet JBZ	nWMO	<i>METC elders:</i> Wetenschapsbureau:	<i>Evt. nWMO verklaring*</i> Lokale haalbaarheid

**Aanvraag van een nWMO verklaring is niet verplicht.*

In gevallen waarbij het JBZ verrichter is van een studie en waarbij het Wetenschapsbureau de enige beoordeling uitvoert kan de beoordelaar van het Wetenschapsbureau voorstellen een tweede beoordelaar vanuit het Wetenschapsbureau mee te laten beoordelen. Daarmee wordt geborgd dat in geval van twijfel in ieder geval twee beoordelaars de studie bekijken.

5.1.4 Contractuele toetsing:

Indien het gaat om Investigator-initiated onderzoek is de eerste keus voor gebruik de landelijke standaard (CTA) of het standaard JBZ contract te gebruiken, die door de afdeling Juridische Zaken is geaccordeerd. Deze contracten hoeven daarom niet nogmaals juridisch te worden getoetst als er geen wijzigingen in de juridische tekst zijn aangebracht; er zal dan alleen worden gekeken naar de afspraken die zijn gemaakt over patiënten aantallen, verantwoordelijkheden en het financiële overzicht. In het geval van contracten met sponsors die een eigen format hanteren wordt zowel de juridische inhoud beoordeeld door de afdeling Juridische Zaken als de gemaakte afspraken over verantwoordelijkheden en het financiële overzicht.

5.2 Opstart en uitvoering

Na goedkeuring van de studie door de RvB, kan de studie worden uitgevoerd. Voor alle Investigator-initiated studies moet een Trial Master File (TMF) worden bijgehouden, waarvoor de benodigde zaken via het Wetenschapsbureau verkregen kunnen worden. Voor gesponsorde studies wordt door de sponsor een Investigator Site File (ISF) verstrekt en bijgehouden. Indien de sponsor geen ISF verstrekt, heeft het Wetenschapsbureau deze beschikbaar. Alle benodigde formulieren, zoals aangegeven in de relevante SOP's, worden in de TMF/ISF bewaard. Dit mag ook het digitale TMF/ISF in CTSM zijn. Uitzondering zijn: de getekende Patiënten Informatie Folder (PIF)/Toestemmingsformulieren, Contract, Handtekeningen en delegatielijst onderzoeksteam. Deze documenten dienen als hard copy met originele handtekening bewaard te blijven.

De Raad van Bestuur JBZ gebruikt (nog) geen digitale onderteken software voor contracten. Het JBZ accepteert wel de digitale ondertekening van andere partijen (zie SOP-ALL-03).

Studies moeten conform het studieprotocol worden uitgevoerd. De gedetailleerde processen staan beschreven in de betreffende SOP's (o.a. SOP-ALL-03).

Indien bij de uitvoering van de studie sprake is van im-/export van materialen met partijen buiten de EU heb je een Economic Operators Registration and Identification (EORI)-nummer nodig. Onder deze im-/export regels vallen ook de export van bloedmonsters en andere mogelijke studie gerelateerde materialen, zoals labkits. Zie bijlage 3.

Indien de dataverzameling in de studie door het JBZ wordt gedaan dan moet dit gedaan worden

volgens de FAIR principes. FAIR is het Engelse acroniem voor Findable (vindbaar), Accessible (toegankelijk), Interoperable (uitwisselbaar) en Reusable (herbruikbaar). De principes leggen de nadruk op de machineleesbaarheid van de bestaande databestanden, dus het vermogen van computersystemen om gegevens te vinden, toegankelijk en uitwisselbaar te maken en te hergebruiken zonder of met minimale menselijke tussenkomst. Daarnaast hebben ze betrekking op drie soorten entiteiten: data (digitale objecten), metadata (informatie over digitale objecten) en infrastructuur. Cruciaal onderdeel van het FAIR principe is een goed wetenschappelijk datamanagement en een goed datamanagementplan. Om hieraan te kunnen voldoen zijn de software programma's CTcue, SPSS en R beschikbaar in het JBZ. Het Wetenschapsbureau kan ondersteuning bieden bij het aanvragen van een account of het gebruik hiervan.

5.2.1 Trial Master File

De Trial Master File (TMF) is een verzameling van documenten met betrekking tot de studie, die het mogelijk maakt om de studie te reconstrueren. Het opzetten en bijhouden van deze verplichte documentatie is een verantwoordelijkheid van de hoofdonderzoeker. Voor WMO-studies die onder GCP worden uitgevoerd, moeten alle documenten zoals beschreven in ICH GCP hoofdstuk 8, aanwezig zijn. Voor studies die niet aan de WMO eisen hoeven te voldoen wordt ook de TMF met inhoud aangeleverd, waarbij de documenten die niet van toepassing zijn kunnen worden weggelaten. Op deze manier kunnen ook dit type studies gereconstrueerd worden. Tevens zorgt deze documentatie voor de bevestiging dat de resultaten van de studie op een correcte manier zijn verkregen. Zie ook Hoofdstuk 7.

De TMF dient vanaf het opstarten van de studie tot het afsluiten te worden bijgehouden door de hoofdonderzoeker of degene aan wie deze taak door hem/haar is gedelegeerd, bv. de research medewerker, die betrokken is bij de studie. Voor documenten die elektronisch zijn opgeslagen, op een andere locatie dan in Study Management, moet een file note worden toegevoegd met de elektronische locatie, zodat deze naderhand terug te vinden zijn.

5.2.2 Delegatie van onderzoekstaken (ondersteunende afdelingen).

Wanneer er bij een studie ondersteunende afdelingen zijn betrokken kan de afdeling er voor kiezen om alleen van het afdelingshoofd (of manager) een recent CV (met indien van toepassing voor de studie een vermelding van behalen van GCP certificaat) te verstrekken. In dat geval zal dan ook alleen het afdelingshoofd worden toegevoegd op de handtekening en delegatielijst. Van alle andere medewerkers van de betreffende ondersteunende afdeling wordt dan geen CV toegevoegd en ook geen handtekening op de delegatielijst toegevoegd. De medewerkers vallen onder de verantwoordelijkheid van het betreffen de afdelingshoofd. In een notitie (note to file) die wordt toegevoegd aan het TMF wordt bevestigd dat personeel van het JBZ in alle gevallen gekwalificeerd is om routine handelingen die plaatsvinden binnen de werkzaamheden van de afdeling en de functie van de medewerker uit te voeren (geen CV en vermelding op handtekening en delegatielijst nodig). Indien er specifieke handelingen gevraagd worden voor de uitvoering van de studie die buiten deze scope vallen, dan moet er een aparte training van de medewerker(s) gevraagd worden. Documentatie van deze training wordt opgenomen in de TMF en er wordt in dit geval ook een CV en vermelding op handtekening en delegatielijst gevraagd.

5.3 Monitoring van studies

Gesponsorde studies worden gemonitord door een monitor van de sponsor. Deze monitor voert de taken uit zoals beschreven in ICH GCP 5.18. Deze monitorbezoeken hebben tot doel de veiligheid van de proefpersonen en de integriteit van de studie data te waarborgen. De documentatie van de studie, verzameld in een Investigator Site File zorgt voor de mogelijkheid om de studie na afloop te kunnen reconstrueren. Voor Investigator-initiated studies heeft het JBZ een monitorsysteem, wat ervoor zorgt dat Investigator-initiated studies worden gemonitord op een manier die past bij de aard en het risico van de studie (NFU richtlijn).

Het Wetenschapsbureau van het JBZ heeft eigen monitors in dienst. Er is een standaard training voor deze monitors, zodat er op eenzelfde manier gemonitord wordt. De manager van het Wetenschapsbureau stuurt het monitor team aan. De monitor maakt na iedere monitorvisite een monitor rapport. Deze rapporten worden door een collega monitor of staffunctionaris Wetenschapsbureau geaccordeerd. Het Wetenschapsbureau bewaart de rapporten. Een samenvatting van het rapport en eventuele follow-up acties zullen door de monitor aan de hoofdonderzoeker worden verstrekt en besproken.

5.4 Afsluiten en rapporteren

Bij studies waar meer dan één monitorvisite plaatsvindt, zal zodra de laatste patiënt de studie heeft verlaten, de monitor de laatste visite uitvoeren en controleren of alle documentatie in de TMF compleet is. Tevens zal de laatste controle van de studiedata plaatsvinden. De onderzoeker zal ervoor zorgen dat het afsluiten van de studie in CTMS wordt gedocumenteerd. Van iedere studie wordt een rapport gemaakt waarvan de finale versie wordt bewaard in de TMF (dit mag ook in de digitale TMF).

Hoofdstuk 6 Geldstromen binnen Klinisch Onderzoek

6.1 Financiering van de studie

Voor de opzet en uitvoer van klinische studies zijn verschillende mogelijkheden tot financiering. Commerciële bedrijven, zoals farmaceutisch bedrijven, stellen geld ter beschikking om studies te financieren. Dit zijn de zogenaamde “gesponsorde” studies. Ook is het mogelijk om met behulp van subsidies van bijvoorbeeld ZonMW, speciale fondsen e.d., studies uit te voeren. Als derde mogelijkheid kan er door de Raad van Bestuur geld ter beschikking worden gesteld voor de uitvoer van studies die voor het ziekenhuis en de gezondheidszorg in het algemeen belangrijk zijn.

Voor alle type studies moet een begroting worden gemaakt en worden ingediend (samen met de informatie over de studie) bij het Wetenschapsbureau, als onderdeel van de interne goedkeuringsprocedure.

6.2 Opstellen van de begroting

De onderzoeker vraagt bij alle betrokken afdelingen offertes (kostenplaatjes) op. De onderzoeker kan daarnaast de personeelskosten in uren uitdrukken (indien gewenst kan dit vervolgens worden omgezet in een prijs per visite). Op de website nwmostudies.nl is een [guidance](#) beschikbaar die gebruikt kan worden om deze tarieven te bepalen. Het ziekenhuis berekent 16% opslag om indirecte kosten zoals administratie en faciliteiten ook te dekken.

Bij het opstellen van het financiële overzicht houdt de onderzoeker rekening met de volgende aspecten:

- Welke verrichtingen worden er extra gedaan naast standard of care? (dus buiten Diagnose-behandelcombinatie (DBC)
- Wat zijn de kosten van deze verrichtingen?
- Wat zijn de kosten van personele inzet?
- Zijn er overige bedrijfskosten?
- Wat zijn uiteindelijk alle kosten per visite/patiënt inclusief 16% overhead?
- Is er sprake van BTW (21%) of niet?

Daarnaast zijn er nog andere kosten die nog moeten worden opgenomen, afhankelijk van het type onderzoek:

- Opstartkosten
- Verzekeringskosten (€ 17,50 per proefpersoon voor de duur van de studie)
- Kosten van centrale beoordeling; indien er wordt ingediend bij de METC zal het Wetenschapsbureau de beoordelingskosten doorbelasten naar de externe partij(en) / subsidie.
- Kosten van de beoordeling lokale haalbaarheid; het Wetenschapsbureau rekent een vergoeding voor het toetsen van de lokale haalbaarheid van commerciële (door industrie/bedrijf geïnitieerde) studies en voor onderzoeken met een overige sponsor. Over deze kosten wordt **geen** 16% overhead berekend.

Gezien de verschillende aard van werkzaamheden voor toetsing van lokale haalbaarheid en contractbeoordeling wordt onderscheid gemaakt in de verschillende type studies.

Onderstaande tarieven gelden bij gebruik van een ongewijzigde landelijke template van de

CTA. Indien een afwijkende template gebruikt wordt zal een opslag van het tarief worden gehanteerd.*

Tarieven:

- Toetsen van de lokale haalbaarheid commerciële (door industrie/bedrijf) geïnitieerde studies:

WMO plichtig: €1500 (excl. 21% BTW);

nWMO plichtig: €1000 (excl. 21% BTW);

biobank/overig nWMO onderzoek: €750 (excl. 21% BTW);

* opslag bij gewijzigde CTA: €350 (excl. 21% BTW);

- Toetsen van de lokale haalbaarheid niet-commerciële (overige sponsor) studies: €0-500 (excl. 21% BTW);

Voor dit type onderzoek geldt een inspanningsverplichting van €500 als deze onderzoeken (deels) externe financiering ontvangen.

Er is een mogelijkheid ontheffing aan te vragen indien het budget niet toereikend is. Dit kan via een aanvraag in de aanbiedingsbrief of een verzoek om ontheffing (met motivatie) op te nemen in de begroting.

- Toetsen van de lokale haalbaarheid JBZ geïnitieerde studies: geen vergoeding.

Indien er geen sprake is van een samenwerking met een externe partij en er dus geen contract is moet er wel een begroting worden aangeleverd waar de personele kosten en de kosten van extra medische verrichtingen en bepalingen in het kader van het onderzoek in beeld worden gebracht. Het moet duidelijk zijn hoe de kosten worden gedekt; er kan een aanvraag zijn ingediend bij de RvB of er wordt aangegeven hoe de kosten op andere wijze worden vergoed.

6.3 Facturering

De afdeling Finance en Control draagt zorg voor de facturering richting sponsor of subsidiërende instantie op basis van contractafspraken of, in geval van niet gesponsord onderzoek, richting onderzoeker op basis van een goedgekeurde begroting.

6.4 Inzicht in de geldstromen

Om inzicht te krijgen in de financiële procedures en de afwikkeling daarvan is Finance en Control betrokken bij de facturering. Zij zullen bijhouden of alle kosten correct zijn gefactureerd en de bijbehorende betalingen zijn verricht. De details voor de financiële processen zijn vastgelegd in de betreffende JBZ SOPs.

6.5 Bijzonderheden

6.5.1 EORI nummer

Als er in het kader van een studie goederen van buiten de EU in- of uitgevoerd moeten worden, denk aan bloedmonsters, labkits etc, dan kunnen aanvullende administratieve handelingen nodig zijn vanwege douane verplichtingen.

Je hebt dan een Economic Operators Registration and Identification (EORI)-nummer nodig. Dit is een Kwaliteitshandboek Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek JBZ

identificatienummer dat is afgeleid van het BTW-nummer en zorgt voor een snellere gegevensuitwisseling. Het is verplicht het EORI-nummer bij alle douanehandelingen te (laten) gebruiken. (zie bijlage 3)

EORI-nummers worden afgegeven aan een juridische eenheid.

Filialen of afdelingen (bedrijfsonderdelen van een juridische eenheid) krijgen niet apart een EORI-nummer. Voor in-/uitvoer van studie gerelateerde materialen moet dus gebruik gemaakt worden van het EORI-nummer van het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis beschikt over een EORI-nummer: **NL800831561**.

6.5.2 DUNS nummer

Een DUNS-nummer is een unieke, uit negen cijfers bestaande ID die wordt uitgegeven door Dun & Bradstreet, Inc. (D&B). DUNS-nummers worden gebruikt om bedrijven te herkennen en nauwkeurige en actuele gegevens te beheren. Met dit nummer kunnen subsidieverstrekkers, kredietinstellingen, bedrijven en de federale kredietoverheid controles uitvoeren.

Je kunt dit nummer bijvoorbeeld nodig hebben bij het aangaan van overheidscontracten of subsidietoekenningen in de VS.

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis beschikt over een DUNS-nummer: **40-946-6992**.

Stichting Jeroen Bosch Ziekenhuis

Tradestyle(s): -

ACTIVE

HEADQUARTERS

Address: Henri Dunantstraat 1, 5223 GZ, 's-Hertogenbosch, Noord-Brabant,
Netherlands

Phone: 073 553 2000

D-U-N-S: 40-946-6992

KVK Number: 41084046

In Portfolio: No

Hoofdstuk 7 Documentatie en archivering

Om studies te kunnen reconstrueren is voldoende documentatie nodig om correcte uitvoering van de studie te kunnen onderbouwen. Het is daarom van belang dat voor gesponsorde studies de Investigator Site File, inclusief de getekende Informed Consent Formulieren (toestemmingsformulieren), beschikbaar blijft. De medische dossiers van de betrokken patiënten moeten ter inzage beschikbaar blijven. Voor Investigator-initiated studies moet de Trial Master File, inclusief de getekende Informed Consent Formulieren (toestemmingsformulieren), bewaard worden evenals alle vragenlijsten, complete CRF's (elektronisch of papier). De medische dossiers van de betrokken patiënten moeten ter inzage beschikbaar blijven. Een groot gedeelte van de medische data is elektronisch beschikbaar. Het is van belang om in de ISF of TMF aan te geven waar deze informatie gevonden kan worden, bij voorkeur door middel van een file note met de exacte locatie. De processen met betrekking tot documentatie en archiveren zijn beschreven in de betreffende JBZ SOP's.

Hoofdstuk 8 Procedures en formulieren (SOP's en FRM's)

Het JBZ heeft een set van Procedures opgesteld, die de processen van klinisch onderzoek beschrijven. Deze procedures (SOP's) zijn gecontroleerde documenten en worden beheerd door het Wetenschapsbureau. Het doel van deze procedures is om duidelijkheid te geven aan alle onderzoekers en hun medewerkers op welke manier de klinische studies moeten worden uitgevoerd. Tevens zorgen de procedures ervoor dat alle klinisch onderzoek binnen het JBZ op een standaard manier wordt uitgevoerd. Niet alle SOP's zijn relevant voor alle onderzoekers en onderzoeksmedewerkers. Dit is afhankelijk van het type studie waar je bij betrokken bent. De kennis van de inhoud van de relevante SOP's moet worden vastgelegd, zodat bij een interne audit of overheidsinspectie kan worden aangetoond dat de kennis van de inhoud van de SOP's aanwezig is. Naast de procedures zijn er ook formulieren (FRM), templates en checklijsten die onder de naam formulieren zijn samengevat. De complete set van SOP's en Formulieren is digitaal beschikbaar voor alle onderzoekers en onderzoeksmedewerkers van het JBZ via Zenya. In bijlage 2 een overzicht van de beschikbare procedures en bijbehorende formulieren.

Het JBZ documentenbeheersysteem is Zenya. Alle in Zenya gepubliceerde documenten (inclusief verwijderde/ niet actieve documenten) worden bewaard in het archief van Zenya. Deze blijven dus beschikbaar en alleen toegankelijk voor centraal content beheer en functioneel beheer. De standaard reviewperiode van 2 jaar is van toepassing en wordt door het systeem zelf bewaakt.

Extra informatie buiten de JBZ site om kan worden verkregen via ['ELSI service desk'](#) een site waar je informatie vindt betreffende Ethische, Juridische en Maatschappelijke vraagstukken over gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal in gezondheidsonderzoek.

BIJLAGE 1 Uitvoeringsregeling GCP training

Gebaseerd op de STZ criteria voor de GCP of BROK certificering van onderzoekers en onderzoeksmedewerkers is de volgende uitvoeringsregeling vastgesteld in samenspraak met de Raad van Bestuur (RvB). NB: verandering van de STZ criteria kunnen leiden tot bijstelling van onderstaand beleid.

1. WMO-plichtig onderzoek

A: Hoofdonderzoeker

Iedere JBZ-hoofdonderzoeker die WMO-plichtig onderzoek uitvoert, moet GCP of BROK gecertificeerd zijn. Daartoe volgt de onderzoeker vóór aanvang van het onderzoek:

- Een GCP training, succesvol afgesloten met EMWO-certificaat (Examenbureau Medisch-Wetenschappelijk Onderzoeker).
- BROK-cursus succesvol afgesloten met BROK-certificaat (via een UMC).

De GCP -training wordt online aangeboden in het JBZ en kan op elk moment worden gevolgd. Aanmelding voor de training kan met behulp van een email naar Wetenschap@JBZ.nl waarna er een link naar het trainingsprogramma wordt verkregen.

NB: Eerder (elders) verkregen GCP-certificaten met minimaal 2 accreditatiepunten worden geaccepteerd; deze onderzoekers worden geacht na het verlopen van de geldigheidstermijn van 3 jaar, zich te hercertificeren middels hierboven beschreven punt 1 of 2.

Hoofdonderzoekers die géén GCP examencertificaat kunnen overleggen bij het aanmelden van een WMO-plichtige studie bij het Wetenschapsbureau, krijgen geen toestemming van de Raad van Bestuur om het onderzoek uit te voeren.

B: Onderzoeksmedewerkers

(sub-investigators, (research)verpleegkundigen en ander researchpersoneel)

Iedere JBZ-onderzoeksmedewerker, betrokken bij een WMO-plichtig onderzoek dient een online GCP-cursus te volgen in het JBZ of via een andere geaccrediteerde aanbieder. Afsluitend examen is niet verplicht. (<http://www.emwo.nl/opleiding/gcp-wmo/>)

2. Niet-WMO plichtig onderzoek

Voor niet WMO-plichtig onderzoek heeft STZ vastgesteld dat onderzoekspersoneel GCP geschoold moet zijn. Het is echter (nog) geen verplichting om in bezit te zijn van een erkend GCP of BROK certificaat. Het JBZ stelt echter wel de zgn. KOP-training verplicht (zie onderstaand).

Hoofdonderzoekers die géén KOP deelnamecertificaat of GCP training kunnen overleggen bij het aanmelden van een nWMO-plichtige studie bij het Wetenschapsbureau, krijgen geen toestemming van de RvB om het onderzoek uit te voeren.

3. Training GCP (of BROK)

In het JBZ wordt de GCP training on line aangeboden in de vorm van een e-learning module.. Inschrijven voor het examen zonder deelname aan de training is toegestaan. Bespreek de verschillende mogelijkheden met het Wetenschapsbureau.

Voor deelname aan een BROK training moet contact worden opgenomen met de BROK coordinator van de betreffende universiteit waarbij de training gevolgd gaat worden. Het centrumspecifieke deel van de BROK training dient in het UMC gevolgd te worden.

4. Training “Klinisch Onderzoek in de Praktijk” (KOP)

Deze training moeten **alle onderzoekers en onderzoekmedewerkers** volgen die een WMO-plichtig dan wel niet-WMO plichtig onderzoek uitvoeren. Hier wordt de opzet en uitvoering van klinisch onderzoek in het JBZ uitgelegd met veel praktische tips. Deze training vormt de operationele vertaling van GCP-regels in de dagelijkse onderzoekspraktijk in het JBZ. Informeer bij wetenschap@JBZ.nl naar de eerst volgende mogelijkheid om de training te volgen.

5. GCP-Examen

Het GCP-examen voor onderzoekers is een erkend landelijk examen. Het examen wordt online afgenomen via proctorin. Om voor het examen te slagen dient men een score van minimaal 75% te behalen.

6. Certificaten

GCP-Certificaat

De certificaten worden per email aan de cursist gezonden. De cursist dient zelf het certificaat te uploaden in een persoonlijk portfolio . Het Wetenschapsbureau zorgt ervoor dat het certificaat als PDF-file in het Study Management profiel wordt geüpload en administratief wordt verwerkt. Indien het certificaat elders is behaald, dan dient dit in PDF-file naar het Wetenschapsbureau gezonden te worden. Het uploaden dient te gebeuren zoals hierboven beschreven.

KOP-Certificaat

Er wordt na deelname een certificaat uitgereikt ter bevestiging van deelname aan de training. De cursist dient zelf het certificaat te uploaden in een persoonlijk portfolio. Het Wetenschapsbureau zorgt ervoor dat het certificaat als PDF-file in het Study Management profiel wordt geüpload en administratief wordt verwerkt.

Extra certificaat ‘TransCelerate proof’

Een cursist kan, indien gewenst, een extra certificaat ontvangen van de organisatie die de online GCP- training van het JBZ verzorgt. Hierbij wordt aangegeven dat de GCP-training ‘TransCelerate proof’ is. Er hoeft dan geen extra training worden gevolgd indien een onderzoek wordt gestart in samenwerking met een van de (bio)farmaceutische bedrijven die bij TransCelerate zijn aangesloten. Dit geldt voor zowel examen als niet-examen kandidaten.

7. Hercertificering

Het GCP-certificaat (met of zonder examen) is vanaf 1/1/2020 nog maar 3 jaar geldig. De verloop datum is aangegeven op het certificaat zelf. Een hercertificering moet plaatsvinden voor de exacte

datum is verlopen. Certificaten behaald voor 1/1/2020 blijven 4 jaar geldig. Deze certificaten verlopen op de datum zoals aangegeven op het certificaat.

De gecertificeerde is zelf verantwoordelijk voor het verzorgen van een tijdige herregistratie, het wetenschapsbureau zal wel een tijdige herinnering versturen om de herregistratie onder de aandacht te brengen.

Bij een verlopen verlopen registratie in het GCP-WMO-register kan de GCP-WMO-commissie bij zwaarwegende redenen besluiten kandidaten respijt te verlenen. Hiervoor is onderstaande respijtregering opgesteld. (<http://emwo.nl/respijtregering-gcp-wmo-register/>)

Binnen 3jaar dient de onderzoeker/onderzoeksmidewerker een erkende GCP-herregistratiecursus te volgen. Het bewijs van deelname aan de herregistratiecursus geldt als verlenging van het erkende GCP certificaat.

Herregistratie van een eerder behaald BROK- certificaat is mogelijk door je te abonneren via de NFU website <https://nfu-ebrok.nl/>.

Relevante wijzigingen in wet- en regelgeving zullen aan bod komen in de eerstvolgende herregistratiecursus (of via de website in geval van BROK). In bijzondere gevallen, waarbij grote en/of belangrijke wijzigingen m.b.t. de verantwoordelijkheden van de onderzoeker aan de orde zijn, kan hier van afgeweken worden.

De gecertificeerden zullen van het wetenschapsbureau een melding ontvangen dat herregistratie nodig is. Bij inschrijving voor de cursus via wetenschap@JBZ.nl ontvangen zij een link om zich voor de online training aan te melden.

8.Accreditatiepunten

Voor de door het JBZ aangeboden cursussen wordt standaard accreditatie aangevraagd voor de volgende beroepsverenigingen via PE online:

- KNMG-GAIA (ABAN) voor medisch specialisten
- Accreditatiebureau Verpleegkundig Specialist Register (VSR)
- Nederlandse Associatie van Physician Assistants (NAPA)
- Accreditatiebureau Kwaliteitsregister V&V en Register Zorgprofessionals

Indien deelnemer aangesloten is bij een van bovenstaande beroepsverenigingen zal bijschrijving in PE online door het Wetenschapsbureau verzorgd worden. Degenen die hierbij niet aangesloten zijn moeten zelf een kopie van het verkregen certificaat opsturen naar hun eigen accreditatieorgaan.

9.Kosten en annulering

Kosten voor online GCP training

GCP training: € 95

(her)examen: €152.50

Herregistratiecursus: € 95

JBZ medewerkers overleggen met hun leidinggevenden over de inschrijving en vergoeding volgens

het beschreven P&O beleid. Voor alle medewerkers niet in loondienst komen de kosten voor eigen rekening.

Annulering

Indien een deelnemer de training annuleert, is het annuleringsbeleid van de Jeroen Bosch Academie van toepassing. Zie: <http://jbznet/Publicaties/108603/Annuleringsbeleid-Jeroen-Bosch-Academie->

BIJLAGE 2 SOPs en Formulieren JBZ

SOPs

1. ALL - Alle klinische studies

SOP-ALL-01 Lijst van afkortingen

SOP-ALL-02 Training van onderzoekers en medewerkers

SOP-ALL-03 Contracten

SOP-ALL-04 Archiveren van studiedocumenten en data

SOP-ALL-05 Gebruik van Research Manager

SOP-ALL-06 Begroting Klinische studies JBZ

SOP-ALL-07 Interne en externe toetsing, inclusief VGO + aanvragen nWMO verklaring

SOP-ALL-07a Interne en externe (centrale)toetsing amendementen incl. VGO studies

SOP-ALL-08 Studies met (medische) apparaten, hulpmiddelen , in vitro

SOP-ALL-09 Aanmelden in trialregister en publiceren (rapporteren) van Investigator-Initiated studies

SOP-ALL-10 Ontwikkelen van een onderzoeksprotocol

SOP-ALL-11 Schrijven van Patienteninformatie en Informed Consent

SOP-ALL-12 eConsent, eCRF(Case Report Form) en Vragenlijsten

SOP-ALL-13 Proefpersonenverzekering en aansprakelijkheidsverzekering JBZ

SOP-ALL-14 Studiedossier (Trial Master File-TMF of Investigator Master File-ISF)

SOP-ALL-15 Datamanagement, ontwikkelen van Datamanagementplan, Dataverzamelen en verwerken

SOP-ALL-16 Initiatie en uitvoering Investigator Initiated studies

SOP-ALL-17 Screening, inclusie en randomisatie van de proefpersoon

SOP-ALL-18 Melden van (Serious) Adverse Events

SOP-ALL-19 Voortgang en afsluiten van studies

SOP-ALL-20 Inclusielijst en sleutelbestand

SOP-ALL-21 Bezwaarregeling medische gegevens en restmateriaal

SOP-ALL-21b Opvragen en anonimiseren van beeldmateriaal

SOP-ALL-21c Opvragen en verwerken restmateriaal

SOP-ALL-22 Toegang tot zorgdata in HiX

2. nWMO - niet WMO studies

SOP-nWMO-01 Registratiestudies en JBZ D@t@studies

SOP-nWMO-02 Verschillende typen nWMO onderzoek, wet en regelgeving

SOP-nWMO-03 Casereport

3. WB - Wetenschapsbureau

SOP-WB-01 Ontwikkelen, implementeren en beheren van SOP's

SOP-WB-02 Beoordelen aanvragen lokale haalbaarheid, inclusief VGO

SOP-WB-04 Monitoren

SOP-WB-07 Kwaliteitsbewaking

Formulieren

1. ALL - Alle klinische studies

FRM-ALL-01 Trainingscertificaat

FRM-ALL-02 Aanwezigheidslijst / registratie training

FRM-ALL-03 Onderzoeksverklaring

FRM-ALL-04 Delegatie en Handtekeningen lijst onderzoeksteam

FRM-ALL-05 Screening-/inclusie-/identificatielijst

FRM-ALL-07 Archief etiketten

FRM-ALL-07a Groot format label archiefdoos

FRM-ALL-08 CMA Ontvangstbevestiging

FRM-ALL-09 Voorblad Contracten

FRM-ALL-09a Clinical Trial Agreement STZ-VIG (SPS)

FRM-ALL-09b Clinical Trial Agreement STZ-NFU (IIS)

FRM-ALL-09c CTA nl standaard NWMO prospectief

FRM-ALL-10a JBZ Data Transfer Agreement (JBZ Verstrekker/JBZ Ontvanger)

FRM-ALL-10b JBZ Material Transfer Agreement

FRM-ALL-10c JBZ combinatie van Data & Material Transfer Agreement

FRM-ALL-11 Note To File

FRM-ALL-12 Begroting Klinische studie

FRM-ALL-13 Opdrachtbrief monitoren klinische studie

FRM-ALL-14 Checklijst afstudeeronderzoek in het JBZ

FRM-ALL-14a Folder afstudeeronderzoek in JBZ

FRM-ALL-15 Geheimhoudings-, en bewustwordingsverklaring wetenschappelijk onderzoek in het JBZ

FRM-ALL-16 CV template JBZ

2. IIS - Investigator-initiated studies

FRM-IIS-01 JBZ studieovereenkomst IIS

FRM-IIS-03a.NL Template onderzoeksprotocol IIS

FRM-IIS-03a.EN Template onderzoeksprotocol CTR

FRM-IIS-03b Template protocol NWMO onderzoek

FRM-IIS-03c EN Template protocol samenvatting WORD versie

FRM-IIS-04 Template protocol amendement

FRM-IIS-05a.NL Template PIF en Toestemmingsverklaring VOLW

FRM-IIS-05a.EN Template PIF en Toestemmingsverklaring VOLW

FRM-IIS-05b Template PIF en Toestemmingsverklaring 12-16

FRM-IIS-05c Template bespreekblad kinderen tot 12 jaar

FRM-IIS-05d Handleiding model PIF proefpersonen jonger dan 16 jaar

FRM-IIS-05e Handleiding model PIF nWMO met geneesmiddel

FRM-IIS-06 Overzicht te verzekeren patiënten

FRM-IIS-07b Formulier eindrapportage melden einde studie

FRM-IIS-08a AE formulier

FRM-IIS-08b SAE formulier

FRM-IIS-09a Accountability lijst onderzoeksproduct per studie

FRM-IIS-09b Accountability lijst onderzoeksproduct per patiënt

FRM-IIS-10A 10a Trial Master File, inhoudsopgave

FRM-IIS-10bB Trial Master File, tabbladen

FRM-IIS-10Cc Trial Master File, rugetiket

FRM-IIS-11 Structuur en inhoud van Klinische Studie Rapporten

FRM-IIS-12 Overzicht gebruikte versies van Patiënteninformatie en toestemmingsformulier

FRM-IIS-13 Device Accountability Lijst

FRM-IIS-14 Aanvraagformulier SPSS

FRM-IIS-14a Aanvraag autorisatie inzien persoon-identificerende gegevens CTcue

FRM-IIS-15a Datamanagementplan

FRM-IIS-16a Aanbiedingsbrief METC

FRM-IIS-16b Aanvraag nWMO-verklaring

FRM-IIS-16c Aanmeldformulier aangesloten instellingen

3. WB - Wetenschapsbureau

FRM-WB-01 SOP template

FRM-WB-02 Checklijst voor beoordeling van studie aanvraag

FRM-WB-03 Initiatie Visite Rapport

FRM-WB-04 Monitorvisite Rapport

FRM-WB-05 MEMO bij Contract

FRM-WB-06a Brief aan onderzoeker toestemming RvB

FRM-WB-06b Brief aan onderzoeker toestemming RvB - amendement

FRM-WB-07 Jaarplanning voor interne audits JBZ

FRM-WB-08 Monitorvisite werkdocument

FRM-WB-09 Monitorvisite log

FRM-WB-10a Auditrapport studie

FRM-WB-10b Auditrapport proces

FRM-WB-11 Procescheck Rapport

FRM-WB-12 Procescheck Rapport Verkorte Versie

BIJLAGE 3 Economic Operators Registration and Identification (EORI)-nummer (en BREXIT)

In verband met de BREXIT zijn met ingang van 1 januari 2020 aanvullende (administratieve) handelingen nodig voor de handel met het Verenigd Koninkrijk (VK). Hieronder vallen ook de uitvoer van bloedmonsters en andere mogelijke in/uitvoer van studie gerelateerde materialen, zoals labkits.

Eén van deze administratieve handelingen is het verstrekken van het Economic Operators Registration and Identification (EORI)-nummer. Dit is een identificatienummer dat je nodig hebt als je zaken doet over de grens, en dan met de Douane te maken krijgt². Het EORI-nummer zorgt ervoor dat gegevens sneller worden uitgewisseld. Het is afgeleid van het BTW-nummer. Het is verplicht het EORI-nummer bij alle douanehandelingen te (laten) gebruiken³. EORI-nummers worden afgegeven aan een juridische eenheid. Filialen of afdelingen (bedrijfsonderdelen van een juridische eenheid) krijgen niet apart een EORI-nummer. Voor in-/uitvoer van studie gerelateerde materialen kan dus gebruik gemaakt worden van het EORI-nummer van het Jeroen Bosch Ziekenhuis.

Over het algemeen kan het volgende worden gesteld: als er sprake is van in-/uitvoer van spullen en/of materialen moet er gebruik gemaakt worden van het EORI-nummer van de afzender en ontvanger. Dit geldt niet alleen voor in-/uitvoer naar het VK, maar voor elke in-/uitvoer buiten de EU. Dit zal met name voorkomen bij gesponsord onderzoek, met bijvoorbeeld het centraal laboratorium in het VK.

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis beschikt over een EORI-nummer: NL800831561.

¹Rijksoverheid
<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/brexit/brexit-stand-van-zaken>

²Belastingdienst https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/nl/douane_voor_bedrijven/content/wat-is-een-eori-nummer

³Belastingdienst
https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/douane_voor_bedrijven/naslagwerken_en_overige_informatie/eori_nummer/eori_nummer_gevolgen_voor_de_douaneprocessen/eori_overzicht_wettelijke_plicht_gebruik_eori_nummer