

## Monitoren: Internationale richtsnoer voor good clinical practice

### 5.18 Monitoren

#### 5.18.1 Doel

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

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

#### 5.18.2 Selectie en kwalificaties van monitors

- a) Monitors moeten worden aangesteld door de sponsor.
- b) Monitors moeten een relevante opleiding hebben en beschikken over de wetenschappelijke en/of medische kennis die nodig is om het onderzoek adequaat te monitoren. De kwalificaties van de monitor moeten worden gedocumenteerd.
- c) Monitors moeten zeer goed bekend zijn met het/de onderzoeksproduct(en), het protocol, het informed consent formulier en alle andere schriftelijke informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt, de SOP's van de sponsor, GCP en de relevante wettelijke vereisten.

#### 5.18.3 De mate en aard van het monitoren

De sponsor moet ervoor zorgen dat de onderzoeken adequaat worden gemonitord. De sponsor moet de juiste mate en aard van het monitoren bepalen. Het bepalen van de mate en aard van het monitoren moet worden gebaseerd op overwegingen zoals het doel, de reden, opzet, complexiteit, blinding, omvang van het onderzoek en de maat voor het gewenste effect. In het algemeen is monitoren op de onderzoekslocatie nodig voor, tijdens en na afloop van het onderzoek; echter in uitzonderlijke omstandigheden kan de sponsor besluiten dat centraal monitoren, in samenhang met procedures als training en bijeenkomsten van onderzoekers en uitgebreide schriftelijke begeleiding, de juiste uitvoering van het onderzoek kan verzekeren, in overeenstemming met GCP. Een statistisch onderbouwde steekproef kan een aanvaardbare methode zijn om de te verifiëren gegevens te selecteren.

#### 5.18.4 De verantwoordelijkheden van de monitor

De monitor(s) moet(en) overeenkomstig de eisen van de sponsor ervoor zorgen dat het onderzoek correct uitgevoerd en gedocumenteerd wordt door de volgende activiteiten uit te voeren, indien relevant en noodzakelijk voor het onderzoek en de onderzoekslocatie:

- a) Fungeren als belangrijkste communicatielijn tussen de sponsor en de onderzoeker.
- b) Verifiëren of de onderzoeker over voldoende kwalificaties en middelen beschikt (zie 4.1, 4.2, 5.6), of de faciliteiten waaronder de laboratoria, apparatuur en staf geschikt zijn om het onderzoek veilig en naar behoren uit te voeren, en of dit alles gedurende het onderzoek ook zo blijft.
- c) Verifiëren wat betreft het/de onderzoeksproduct(en) of:
  - i) de opslagtijden en -omstandigheden acceptabel zijn, en of de voorraden gedurende het onderzoek voldoende zijn

- ii) het/de onderzoeksproduct(en) alleen wordt/worden verstrekt aan proefpersonen die daarvoor in aanmerking komen en in de in het protocol gespecificeerde dosering(en)
  - iii) de proefpersonen de nodige instructies krijgen over het juiste gebruik, hanteren, bewaren en terugzenden van het/de (onderzoeks)product(en) iv) er toezicht wordt gehouden op de ontvangst, het gebruik en de teruggave van het/de onderzoeks)product(en) op de onderzoekslocatie(s) en of dit afdoende wordt vastgelegd
  - v) het hanteren van ongebruikte onderzoeksproducten op de onderzoekslocatie(s) overeenkomstig de relevante wettelijke vereisten en in samenspraak met de sponsor gebeurt.
- d) Verifiëren of de onderzoeker zich houdt aan het goedgekeurde protocol en alle goedgekeurde amendementen, indien van toepassing.
  - e) Verifiëren of schriftelijke informed consent is verkregen vóór deelname van elke proefpersoon aan het onderzoek.
  - f) Ervoor zorgen dat de onderzoeker de actuele investigator's brochure, alle documenten en alle onderzoeksmaterialen ontvangt die nodig zijn om het onderzoek correct en volgens de relevante wettelijke vereisten uit te voeren.
  - g) Ervoor zorgen dat de onderzoeker en de bij het onderzoek betrokken staf van de onderzoeker naar behoren over het onderzoek zijn geïnformeerd.
  - h) Verifiëren of de onderzoeker en de bij het onderzoek betrokken staf van de onderzoeker de beschreven onderzoeksfuncties uitvoeren volgens het protocol en elke andere schriftelijke overeenkomst tussen de sponsor en de onderzoeker/instelling en dat ze deze functies niet hebben gedelegeerd aan onbevoegde personen.
  - i) Verifiëren of de onderzoeker alleen proefpersonen tot het onderzoek toelaat die daarvoor in aanmerking komen.
  - j) De rekruteringsnelheid van proefpersonen rapporteren.
  - k) Verifiëren of brondocumenten en andere aan het onderzoek gerelateerde documenten juist, volledig en bijgewerkt zijn en blijven.
  - l) Verifiëren of de onderzoeker alle vereiste verslagen, aanmeldingen, aanvragen en indieningen verstrekt en of deze documenten juist, volledig, tijdig, leesbaar en van datum voorzien zijn en of ze het onderzoek identificeren.
  - m) Controleren of hetgeen op de CRF's is ingevuld juist en volledig is, vergeleken met de brondocumenten en andere documenten die op het onderzoek betrekking hebben. De monitor moet specifiek controleren of:
    - i) de gegevens die volgens het protocol zijn vereist juist op de CRF's zijn vermeld en of ze overeenkomen met de brondocumenten
    - ii) elke wijziging in dosis en/of therapie voor iedere proefpersoon goed is gedocumenteerd
    - iii) adverse events, co-medicatie en ziekten die zich tijdens het onderzoek hebben voorgedaan conform het protocol op het CRF worden vermeld
    - iv) alle bezoeken die de proefpersonen hebben gemist, en tests en onderzoeken die niet zijn uitgevoerd, als zodanig duidelijk op het CRF worden vermeld
    - v) alle gevallen waar toegelaten proefpersonen zijn teruggetrokken of zich hebben teruggetrokken uit het onderzoek op de CRF's worden vermeld en verklaard
  - n) De onderzoeker informeren over iedere verkeerde, weggelaten of onleesbare vermelding op het CRF. De monitor moet ervoor zorgen dat de juiste correcties, toevoegingen of doorhalingen worden gemaakt en van de datum voorzien, verklaard (indien nodig) en geparafeerd worden

door de onderzoeker of door een lid van de onderzoeksstaf die bevoegd is veranderingen in de CRF voor de onderzoeker te paraferen. Deze autorisatie moet worden vastgelegd.

- o) Bepalen of alle adverse events (AE's) zijn gerapporteerd binnen het tijdsbestek vereist door GCP, het protocol, de METC, de sponsor en de relevante wettelijke vereisten.
- p) Bepalen of de onderzoeker de essentiële documenten (zie 8. Essentiële documenten voor het uitvoeren van een klinisch onderzoek) bijhoudt.
- q) Afwijkingen van het protocol, SOP's, GCP en de relevante wettelijke vereisten melden aan de onderzoeker en passende maatregelen nemen om herhaling van de waargenomen afwijkingen te voorkomen.

#### *5.18.5 Procedures voor het monitoren*

De monitor moet zowel de door de sponsor opgestelde schriftelijke SOP's als de specifieke procedures die door de sponsor zijn opgesteld voor het monitoren van een bepaald onderzoek volgen.

#### *5.18.6 Monitor-rapport*

- a) De monitor moet een schriftelijk verslag bij de sponsor indienen na ieder bezoek aan een onderzoekslocatie of na ieder ander contact betreffende het onderzoek.
- b) Rapporten moeten de datum, locatie, naam van de monitor en naam van de onderzoeker of andere personen waarmee contact is geweest vermelden.
- c) Rapporten moeten een samenvatting bevatten van hetgeen de monitor heeft beoordeeld en verklaringen van de monitor over belangrijke bevindingen/ feiten, afwijkingen en tekortkomingen, conclusies, de genomen of te nemen maatregelen en/of aanbevelingen om naleving van het protocol te garanderen.
- d) De beoordeling en de follow-up van het monitor-rapport aan de zijde van de sponsor moet worden vastgelegd door de door de sponsor aangewezen vertegenwoordiger.