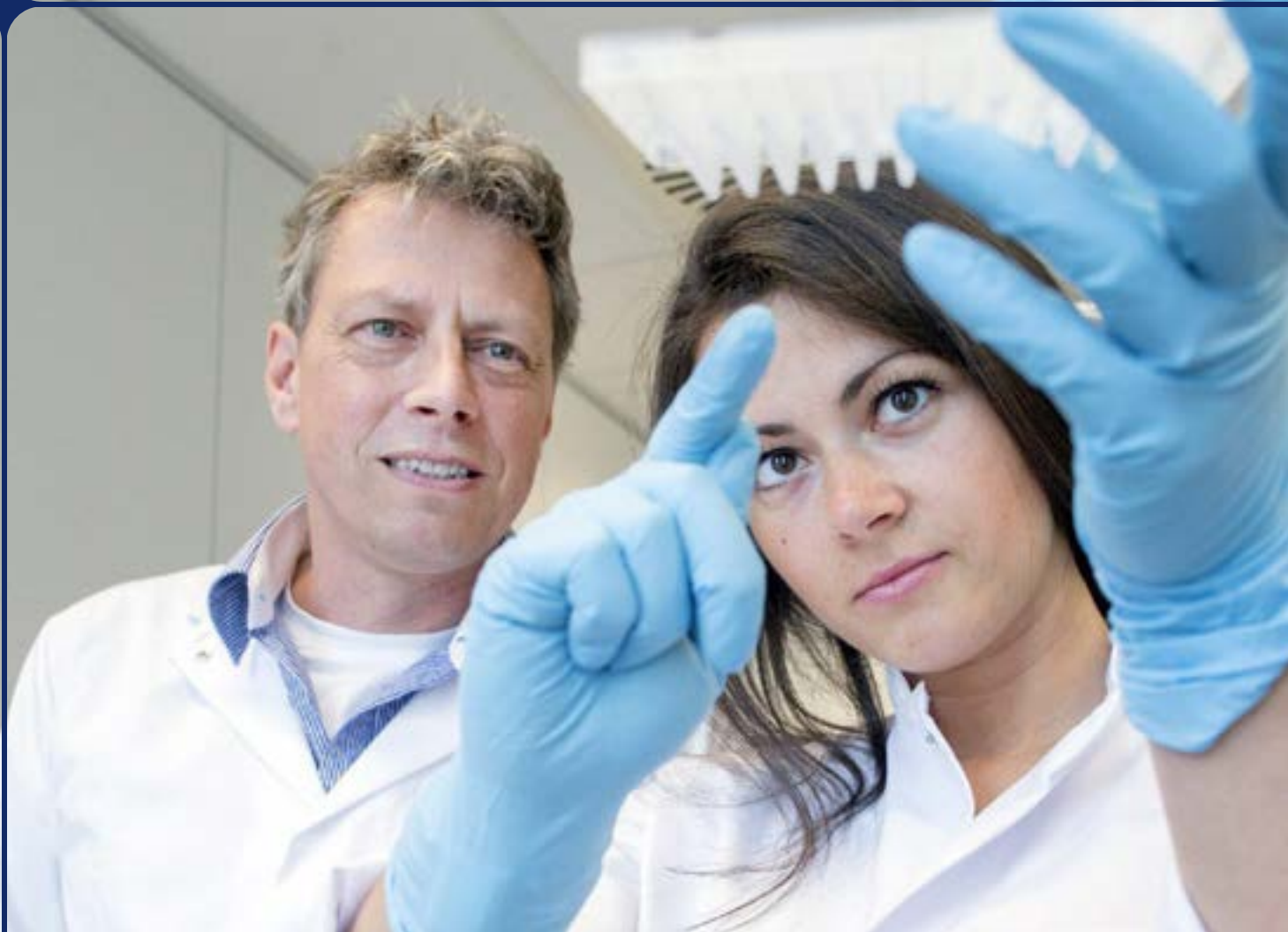


Addendum bij UMCNL-richtlijn Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek

januari 2026





1. Inleiding

In de UMCNL (voorheen NFU) richtlijn 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek' zijn de minimale eisen vastgelegd waaraan het mensgebonden onderzoek in de umc's moet voldoen. Deze eisen zijn afgeleid van geldende wet- en regelgeving en (inter)nationale richtlijnen, waaronder het internationale richtsnoer goede klinische praktijken/Good Clinical Practice (GCP) van de International Council for Harmonisation (ICH-GCP E6).

Een nieuwe versie van dit richtsnoer, versie R3 (ICH-GCP R3) is op 23 juli 2025 in werking getreden. Deze versie leidt tot een beperkt aantal wijzigingen en aanvullingen ten opzichte van de eisen zoals opgenomen in de huidige UMCNL-richtlijn kwaliteitsborging (versie september 2023). Dit addendum biedt een overzicht van de belangrijkste wijzigingen en aanvullingen.

2. Scholing

De vereisten voor scholing blijven overeind met de inwerkingtreding van ICH-GCP R3. Daarnaast is aanvullende ICH-GCP R3-training verplicht voor onderzoekers en onderzoekspersoneel die betrokken zijn bij geneesmiddelenonderzoek, of wanneer in het onderzoeksprotocol is aangegeven dat het onderzoek volgens GCP wordt uitgevoerd. De verrichter kan daarnaast eisen dat een ICH-GCP R3-training wordt gevolgd.

In de huidige richtlijn is een verouderde link opgenomen naar het Opleidings- en Examenreglement (OER) van de BROK. De actuele link is <https://www.umcmedewerkers.nl/kennisbank/brok/>

3. Kwaliteitsmanagement

Er zijn geen substantiële wijzigingen naar aanleiding van ICH-GCP R3. Volg instellingsbeleid en -procedures voor kwaliteitsmanagement.

4. Risicomanagement

ICH-GCP R3 beschrijft een aantal aanvullende aandachtspunten en introduceert nieuwe terminologie voor het risicomanagement van onderzoek. De volgende aspecten zijn het meest relevant:

- **Risico-identificatie**

Bij de risico-identificatie dienen ook de risico's te worden meegenomen die samenhangen met het gebruik van computerised systems (elektronische systemen of elektronische gegevensverzamelingen). Dit betreft onder andere systemen die worden gebruikt voor onderzoeksopzet, selectie van deelnemers, het informed consent-proces, randomisatie, blinding, toediening van het onderzoeksproduct en datamanagement.

- **Risicocommunicatie**

De verrichter dient de geïdentificeerde risico's en de bijbehorende mitigerende maatregelen te communiceren aan alle betrokken partijen, indien van toepassing. Dit kan door het delen van de resultaten van eventuele risico-evaluaties, zoals vastgelegd in bijvoorbeeld een Risk Management Plan (RMP).

- **Risicorapportage**

De verrichter dient belangrijke kwaliteitsissues en ondernomen acties samen te vatten en na afloop van het onderzoek te rapporteren aan de beoordelende ethische commissie in de eindrapportage, voor zover van toepassing.



5. Monitoren

In ICH-GCP R3 is meer aandacht en ruimte gecreëerd voor de inzet van centralised monitoring, zoals beschreven in de tweede alinea van paragraaf 5.2.2.

“Overigens kan de uitvoer ook geverifieerd worden door de verzamelde data te analyseren op trends, missende data, outliers en/of inliers. Aan de hand van deze analyse kan monitoren gerichter worden ingezet, bijvoorbeeld bij het maken van de keuze van de te monitoren onderzoekslocatie en/of voor welke brondocumentatie verificatie noodzakelijk is. Hiervoor is tijdige invoer van data in een eCRF een voorwaarde.”

In paragraaf 5.2.3 worden verschillende typen monitorvisites beschreven. In ICH-GCP R3 is de site-selectie explicieter opgenomen als een activiteit die bijv. door een monitor kan worden uitgevoerd. Dit kan worden ingezet tijdens de selectie van deelnemende onderzoekslocaties om de haalbaarheid van de studie beter te beoordelen. De selectie kan ook worden uitgevoerd en/of ondersteund door het gebruik van studie-specifieke site-selectievragenlijsten.

Deze aanvullingen sluiten aan bij de risicogestuurde benadering van monitoring zoals bedoeld in ICH-GCP R3.

6. Auditen

Volgens ICH-GCP R3 dienen audits risicogestuurd (risk-based) en volgens gedocumenteerde procedures te worden uitgevoerd door een gekwalificeerde auditor. Audits kunnen zowel op locatie als op afstand (remote) plaatsvinden.

7. Contracten en aansprakelijkheid

Binnen ICH-GCP R3 wordt met betrekking tot externe partijen onderscheid gemaakt tussen deelnemende centra en dienstverleners (service providers).

De verrichter dient op proportionele (risicogestuurde) wijze overzicht te houden over alle dienstverleners binnen de studie. Dit houdt in dat:

- De verrichter ten minste beschikt over de volgende documentatie: het contract met de dienstverlener en informatie over de standaardprocedures en de kwaliteitsborging van de dienstverlener;
- Er een proces is ingericht voor het rapporteren van afwijkingen en/of incidenten van de dienstverlener aan de verrichter met betrekking tot de overeengekomen werkwijzen of procedures;
- Er een proces is om gedurende de studie toezicht te houden op de kwaliteit van de gedelegeerde werkzaamheden.

Deze bepalingen sluiten aan bij de bredere nadruk in ICH-GCP R3 op transparantie en kwaliteitsborging in samenwerking met externe partijen.

8. Data and Safety Monitoring Board

In ICH-GCP R3 wordt uitsluitend nog de term Independent Data Monitoring Committee (IDMC) gebruikt. Binnen de Clinical Trials Regulation (CTR) blijft echter de term Data Safety Monitoring Board (DSMB) van toepassing. Beide termen verwijzen naar een onafhankelijk comité dat de veiligheid van deelnemers en de integriteit van onderzoeksdata bewaakt.



9. Datamanagement

ICH-GCP R3 benadrukt dat onderzoek betrouwbare resultaten moet opleveren. Processen en elektronische systemen dienen hierop met een risico-gebaseerde en proportionele aanpak afgestemd te zijn.

ICH-GCP R3 stimuleert een verantwoord gebruik van innovatieve elektronische systemen, waaronder ‘data acquisition tools’, mits deze gevalideerd en passend voor het doel (‘fit-for-purpose’) zijn.

Een nieuwe sectie in ICH-GCP R3 legt meer nadruk op ‘data governance’. Dit betekent dat de verrichter en hoofdonderzoeker de integriteit, traceerbaarheid en beveiliging van alle onderzoeksgegevens moeten waarborgen gedurende de volledige ‘data life cycle’. Dit omvat onder andere:

- Het beheer van elektronische systemen;
- De borging van kritieke processen (zoals randomisatie en blinding);
- Het vastleggen van metadata bij de dataverzameling.

10. Beheer en Archivering

Er zijn geen substantiële wijzigingen naar aanleiding van ICH-GCP R3.



Bijlagen

Bijlage 2 – UMCNL-richtlijn voor het risicogestuurd monitoren van WMO-plichtig onderzoek.

Er wordt een aanvulling gemaakt op de tekst over ondersteunende afdelingen: Verificatie van de procedures (bijv. training, manuals, opslag, temperatuur en dergelijke) van in- of externe dienstverleners betrokken bij primaire of belangrijke secundaire eindpunten dient meegenomen te worden in het studie-specifieke monitorplan, behalve in het geval van geaccrediteerde dienstverleners die routine-handelingen uitvoeren.

Voor de rest geen wijzigingen in de tabel.

Ook kan worden overwogen om centralised monitoring als aanvullende monitorvorm te benutten, indien dit een toegevoegde waarde heeft voor het onderzoek. Deze monitorvorm kan worden beschreven en verantwoord in het studie-specifieke monitorplan. Daarbij dient rekening te worden gehouden met eventueel instellingsbeleid over de toepassing van centralised monitoring.

Afkortingen en Begrippen

Essentiële documenten

Overall waar in de UMCNL Richtlijn kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek wordt verwezen naar essentiële documenten, kan worden gelezen: essentiële documenten en gegevens.

Essentiële documenten en gegevens kunnen zowel op papier als digitaal worden bewaard. Documenten en data die oorspronkelijk digitaal zijn, mogen digitaal worden opgeslagen.

Indien voor een document een handtekening vereist is, mag dit ook een gevalideerde 'elektronische handtekening' zijn, mits dit is toegestaan volgens het lokale beleid en, indien van toepassing, het onderzoeksprotocol.

Data Acquisition Tool (Hulpmiddel voor gegevensverzameling)

Een papieren of elektronisch hulpmiddel dat is ontworpen om gegevens en bijbehorende metadata van een databron in een klinisch onderzoek te verzamelen volgens het protocol en die gegevens aan de verrichter te rapporteren. De oorspronkelijke bron van de gegevens kan een mens zijn (bijv. de deelnemer of het onderzoekspersoneel), een machine (bijv. wearables en sensoren), of een computersysteem waaruit elektronische overdracht van gegevens van het ene naar het andere systeem heeft plaatsgevonden (bijv. het extraheren van gegevens uit een elektronisch patiëntendossier of laboratoriumsysteem).

Data integrity (Data integriteit)

Data integriteit omvat de mate waarin gegevens voldoen aan de belangrijkste criteria: toerekenbaar, leesbaar, gelijktijdig vastgelegd, origineel, nauwkeurig, volledig, veilig en betrouwbaar, zodat de gegevens geschikt zijn voor het beoogde doel.

Metadata

De contextuele informatie die nodig is om een bepaald gegevenselement te begrijpen. Metadata is gestructureerde informatie die gegevens beschrijft, uitlegt of anderszins het terugvinden, gebruiken of beheren van gegevens vergemakkelijkt. Voor de toepassing van deze richtlijn zijn relevante metadata die welke nodig zijn om het verloop van het onderzoek op passende wijze te kunnen beoordelen.



Data integrity (Data integriteit)

Data integriteit omvat de mate waarin gegevens voldoen aan de belangrijkste criteria: toerekenbaar, leesbaar, gelijktijdig vastgelegd, origineel, nauwkeurig, volledig, veilig en betrouwbaar, zodat de gegevens geschikt zijn voor het beoogde doel.

Metadata

De contextuele informatie die nodig is om een bepaald gegevenselement te begrijpen. Metadata is gestructureerde informatie die gegevens beschrijft, uitlegt of anderszins het terugvinden, gebruiken of beheren van gegevens vergemakkelijkt. Voor de toepassing van deze richtlijn zijn relevante metadata die welke nodig zijn om het verloop van het onderzoek op passende wijze te kunnen beoordelen.

Reference Safety Information (Referentie veiligheidsinformatie)

Bevat een cumulatieve lijst van bijwerkingen (ADRs) die verwacht worden voor het onderzoeksproduct dat aan deelnemers van een klinische studie wordt toegediend. De Reference Safety Information (RSI) is opgenomen in de Investigator's Brochure of in alternatieve documenten, overeenkomstig de geldende regelgevende vereisten. Zie ICH E2F Development Safety Update Report voor meer informatie over de RSI.

Adverse Drug Reaction (ADR) (Bijwerking van een geneesmiddel)

Tijdens de pre-approval klinische ervaring met een nieuw onderzoeksproduct of een nieuwe toepassing daarvan (met name omdat de therapeutische dosis(sen) mogelijk nog niet zijn vastgesteld):

Een ongunstige en onbedoelde reactie — zoals een teken (bijv. laboratoriumuitslagen), symptoom of ziekte — gerelateerd aan elke dosis van een geneesmiddel, waarbij een causaal verband tussen het geneesmiddel en een adverse event redelijkerwijs mogelijk is.

De mate van zekerheid over de relatie tussen de bijwerking en het onderzoeksproduct kan variëren. Wanneer wordt vermoed dat de ADR met hoge mate van zekerheid gerelateerd is aan het geneesmiddel, moet deze worden opgenomen in de RSI en/of de Investigator's Brochure (IB).

Voor geregistreerde/markttoegelaten geneesmiddelen:

Een reactie op een geneesmiddel die schadelijk en onbedoeld is en optreedt bij doses die normaal worden gebruikt bij mensen voor profylaxe, diagnose of behandeling van ziekten, of voor het wijzigen van een fysiologische functie.

Service Provider (Dienstverlener)

Een persoon of organisatie (commercieel, academisch of anderszins) die een dienst levert die door de opdrachtgever (verrichter) of de onderzoeker wordt gebruikt om onderzoekgerelateerde activiteiten uit te voeren. Deze term werd in eerdere versies van richtlijnen en in de praktijk vaak aangeduid als “vendor”.

Source records (Brondocumentatie / bronregistraties)

Originele documenten of gegevens (inclusief relevante metadata) of gecertificeerde kopieën van de originele documenten of gegevens, ongeacht het gebruikte medium.

Computerised systems validation (Validatie van geautomatiseerde systemen)

Een proces waarbij wordt vastgesteld en gedocumenteerd dat aan de gespecificeerde vereisten van een geautomatiseerd systeem consequent kan worden voldaan — vanaf het ontwerp tot aan de bui-



tengebruikstelling van het systeem of de overgang naar een nieuw systeem. De aanpak van validatie moet gebaseerd zijn op een risicoanalyse die rekening houdt met het beoogde gebruik van het systeem en met de mogelijke invloed van het systeem op de bescherming van de proefdeelnemers en de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten.

Sponsor-Investigator (Onderzoeker-Verrichter)

Een persoon die zowel een klinisch onderzoek initieert als uitvoert, alleen of samen met anderen, en onder wiens directe verantwoordelijkheid het onderzoeksproduct wordt toegediend aan, verstrekt aan of gebruikt door een deelnemer. De term omvat uitsluitend een individu en niet een rechtspersoon (bijv. geen organisatie of instantie). De verplichtingen van een onderzoeker-verrichter omvatten zowel die van een verrichter als die van een onderzoeker.



Colofon Addendum

Deze richtlijn is uitgegeven door UMCNL. Voor meer informatie kunt u terecht bij de UMCNL via umcnl@umcnl.nl.

Met bijdragen van: UMCNL-werkgroep Kwaliteitsborging:

- Soumia Aammari, Beleidsadviseur Onderzoek (Erasmus MC),
- Dr. Jacqueline van Dalen, Senior Clinical Research Associate (clinical monitoring center, Amsterdam UMC),
- Marian Janson, Adviseur Kwaliteit van Onderzoek (LUMC),
- Irene Jonkers, MSc, Stafmedewerker Research Office (UMC Utrecht),
- Denise Mailly, MSc, Senior Research Consultant, Service Desk Clinical Research Office (UMCG),
- Dr. Arjan Nooteboom, Research Consultant (Radboudumc),
- Ramon Pikaart, MSc, Manager Research Project Support (MUMC+/CTCM),
- Engelen Septer-Bijleveld, BSc, Senior Project Manager (Julius Clinical).

Review en input:

- UMCNL-platform Mensgebonden Onderzoek,
- UMCNL-werkgroep Datamanagement.

Dit is een addendum (januari 2026) op de vierde versie van de Richtlijn Kwaliteitsborging Mensgebonden Onderzoek. We willen alle voormalige auteurs, co-auteurs en oud-werkgroep leden bedanken voor hun bijdragen aan de vorige versies.