

SOP: Voorlichtingsgesprek en uitgesteld informed consent CONTRAST trials

SOP: IC1	Versie Nr.: 1.1	Geldig m.i.v.: 29-03-2018
----------	-----------------	---------------------------

Auteur:

S.A. van den Berg, arts-onderzoeker AMC

Autorisator:

Dr. H.B. van der Worp, neuroloog UMC Utrecht

Vrijgegeven door:

S.A. van den Berg, dd 29-03-2018

Distributie:	Elektronisch	Papier
Wijze van distributie:	G:\divd\neu\	Trial Master File Investigator Site File

Inhoud

1.	DOEL.....	2
2.	REIKWIJDTE.....	2
3.	DEFINITIES EN AFKORTINGEN.....	3
4.	VERANTWOORDELIJKHEDEN.....	3
5.	PROCEDURES.....	4
5.1.	Algemeen.....	4
5.2.	Uitgestelde <i>informed consent</i> -procedure.....	4
5.3.	Vorbereiding.....	5
5.4.	Uitgestelde toestemmingsprocedure bij wilsbekwame en wilsonbekwame patiënt.....	5
5.5.	Procedure bij herstel wilsbekwaamheid.....	7
5.6.	Procedure bij géén toestemming.....	7
5.7.	Procedure bij overlijden van de proefpersoon voor verkrijgen toestemming.....	7
6.	SUGGESTIES VOOR HET VERKRIJGEN VAN UITGESTELDE TOESTEMMING.....	8
7.	STROOMSCHEMA STUDIEHANDELINGEN.....	10
8.	GERELATEERDE DOCUMENTEN.....	11
9.	REFERENTIES.....	11
10.	EVALUATIE.....	11

1. DOEL

Deze SOP beschrijft het volledige uitgestelde *informed consent* (IC) proces, ook wel *deferred consent* of uitgestelde toestemmingsprocedure genaamd, bestaande uit het geven van onderzoeksspecifieke informatie aan proefpersonen en/of wettelijke vertegenwoordigers door middel van een voorlichtingsgesprek, het overhandigen en bespreken van het proefpersoneninformatieformulier (PIF) en het uiteindelijke gezamenlijk tekenen van het *informed consent* formulier (ICF) volgens de geldende wet- en regelgeving.

2. REIKWIJDTE

Deze SOP is van toepassing op de lokale hoofdonderzoeker (PI) en zijn/haar gedelegeerden van onderzoeker-geïnitieerd WMO-plichtig onderzoek, die betrokken zijn bij de uitgestelde toestemmingsprocedure van één of meer van de volgende trials die worden uitgevoerd door de *Collaboration for New Treatments of Acute Stroke* (CONTRAST).

Deze trials van het CONTRAST-consortium zijn:

MR ASAP: Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch

MR CLEAN-NO IV: Intravenous treatment followed by intra-arterial treatment versus direct intra-arterial treatment for acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion

MR CLEAN-MED: Multicenter Randomized CLinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands. The effect of concomitant MEDication: heparin, antiplatelet agents, both or neither

MR CLEAN-LATE: Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular treatment of Acute Ischemic Stroke in The Netherlands for Late arrivals

3. DEFINITIES EN AFKORTINGEN

CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Co-I	Co-Investigator
CONTRAST	Collaboration for New Treatments of Acute Stroke
CT	Computer Tomografie
CTA	Computer Tomografie Angiografie
GCP	Good Clinical Practice
IAT	Intra-arteriele trombectomie
IC	Informed Consent
ICF	Informed Consent Formulier
ISF	Investigator Site File; bij deelnemend centrum multicenter onderzoek
ISSF	Investigator Subject Site File; bij Verrichter
IVT	Intraveneuze trombolysie
METC	Medisch-Ethische Toetsings Commissie
NTG	Nitroglycerine
PI	Principal Investigator, lokale hoofdonderzoeker
PIF	Proefpersonen Informatie Formulier
RN	Research Nurse (onderzoeksverpleegkundige)
SC	Studiecoördinator
SOP	Standard Operating Procedure, werkwijze
Sub-I	Sub-Investigator
TMF	Trial Master File
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

4. VERANTWOORDELIJKHEDEN

Het is de verantwoordelijkheid van de lokale PI dat de toestemmingsprocedure (dus de voorlichtingsgesprekken, het overhandigen en uitleggen van de PIF en het tekenen van het ICF), zorgvuldig wordt uitgevoerd, verloopt zoals beschreven in het studieprotocol (en eventuele amendementen) en voldoet aan de geldende wet- en regelgeving.

In de praktijk zullen de onderzoeksmedewerkers (bijv. de betrokken Co-I/Sub-I of RN/SC) deze taak meestal uitvoeren. In deze SOP worden deze medewerkers aangeduid als de gedelegeerden. Het wordt aanbevolen dat een arts bij alle onderdelen van de toestemmingsprocedure betrokken is of in ieder geval beschikbaar is voor het beantwoorden van eventuele medisch-inhoudelijke vragen.

Het is ook de verantwoordelijkheid van de PI om ervoor te zorgen dat alle onderzoeksmedewerkers die betrokken zijn bij de toestemmingsprocedure getraind zijn in deze SOP.

Gedelegeerden dienen vermeld te worden op het "*Site Signature and Delegation Log*". Verwacht wordt dat alle betrokkenen bij de toestemmingsprocedure aantoonbaar op de hoogte zijn van de voor hun onderzoeksactiviteiten relevante onderdelen van de wet- en regelgeving (WMO/GCP), *Declaration of Helsinki* en studieprotocol.

5. PROCEDURES

5.1. Algemeen

Elke proefpersoon die gevraagd wordt om aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek deel te nemen (of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger), moet volledig worden geïnformeerd over alle aspecten die deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met zich meebrengt. Dit betekent dat er, naast de mondelinge voorlichting, ook schriftelijke informatie dient te worden gegeven die in een begrijpelijke vorm en taal wordt aangeboden.

Ook wanneer er tijdens of mogelijk zelfs na afloop van het onderzoek belangrijke nieuwe informatie beschikbaar komt die relevant is voor de proefpersoon, dient hij/zij of de vertegenwoordiger hierover te worden geïnformeerd.

De CONTRAST-trials onderzoeken een behandeling bij patiënten met een acuut herseninfarct of acute hersenbloeding. Door deze ernstige hersenaandoening zullen de meeste patiënten in het acute stadium wilsonbekwaam zijn. Volgens de WMO (art 6, lid 4) is het toegestaan om handelingen ter uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek te laten plaatsvinden als in de noodsituatie de vereiste toestemming niet kan worden gegeven en de studiebehandeling ten goede kan komen aan de persoon die in de noodsituatie verkeert. Dit betekent dat **ná** het starten van de interventie toestemming zal worden gevraagd aan de proefpersoon of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger. De METC heeft dit onder speciale voorwaarden toegestaan.

5.2 Uitgestelde *informed consent*-procedure

De toestemmingsprocedure van deze trials is wezenlijk anders dan de gebruikelijke toestemmingsprocedure.

- De proefpersoon is reeds geïncludeerd in de studie en heeft (afhankelijk van het randomisatieresultaat) mogelijk studiehandelingen ondergaan.
- Er wordt toestemming gevraagd voor *verdere deelname* aan de trial én het *gebruik van de gegevens* die tot op dat moment zijn verzameld in het kader van de studie.
- De onderzoeker dient uitleg te geven over de redenen waarom voor deze studies een uitgestelde toestemmingsprocedure wordt gebruikt.
 - De patiënt bevond zich in een acute, levensbedreigende *noodsituatie*.
 - In deze noodsituatie was *geen tijd* om toestemming te vragen.
 - In deze noodsituatie is patiënt of wettelijk vertegenwoordiger onvoldoende in staat om de situatie te overzien en de voor het onderzoek relevante informatie tot zich nemen en om daar een *weloverwogen beslissing* over te maken.
 - Daar komt bij dat de patiënt in bijna alle gevallen vanwege de hersenaandoening de informatie niet voldoende tot zich kan nemen om daar een weloverwogen beslissing over te nemen.
- De onderzoeker dient te vertellen dat de uitgestelde toestemmingsprocedure door de METC is goedgekeurd.
- Aan het eind van dit document zijn enkele suggesties te vinden voor het uitgestelde informed consent gesprek.

5.3 Voorbereiding

1. Zorg ervoor dat u bekend bent met de achtergrond van de studie en de relevantie studie-activiteiten. Lees de door de METC goedgekeurde PIF en ICF nogmaals goed door.
2. Indien het gesprek niet met de patiënt gevoerd kan worden, zal het gesprek met de wettelijk vertegenwoordiger gevoerd worden. Voer het gesprek met maximaal 2 personen.
3. Zoek indien van toepassing iemand die als onpartijdige getuige kan fungeren als degene die om toestemming wordt gevraagd niet kan schrijven en/of lezen.
4. Regel een tolk als degene die om toestemming wordt gevraagd de Nederlandse taal niet machtig is, behalve als de persoon die de toestemmingsprocedure voert de taal van die persoon machtig is.

5.4 Uitgestelde toestemmingsprocedure bij wilsbekwame en wilsonbekwame patiënt

Benodigde documenten:

- Bij een wilsbekwame proefpersoon: Gebruik formulier “Informatiebrief en toestemmingsformulier patiënt”.
- Bij een wilsonbekwame proefpersoon: Gebruik formulier “Informatiebrief en toestemmingsformulier wettelijk vertegenwoordiger”.

Als de proefpersoon geen wettelijke vertegenwoordiger heeft dan tekent (in deze hiërarchische volgorde):

- de persoon die daartoe door de proefpersoon schriftelijk is gemachtigd. Indien deze ontbreekt dan:
 - de echtgenoot, geregistreerde partner of ander levensgezel. Indien deze ook ontbreekt dan:
 - de ouders van de proefpersoon. Indien ook dezen ontbreken:
 - de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen. Indien deze ook ontbreken:
 - de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen van de proefpersoon.
- Geef in de medische status aan als er bepaalde vertegenwoordigers ontbreken zodat duidelijk is waarom bijvoorbeeld een broer in plaats van meerderjarig kind toestemming heeft gegeven.

- Bij herstel wilsbekwaamheid van de patiënt, nadat in eerdere instantie een wettelijk vertegenwoordiger toestemming heeft gegeven: Gebruik formulier “Informatiebrief en toestemmingsformulier patiënt in tweede instantie”.
- Bij geen toestemming van patiënt of wettelijk vertegenwoordiger: Gebruik het extra formulier “Gebruik klinische gegevens bij geen toestemming” *achter* de desbetreffende informatiebrieven. Hierop kan de patiënt of wettelijk vertegenwoordiger bezwaar aantekenen tegen het gebruik van reeds verzamelende gegevens, in gecodeerde (niet tot de persoon herleidbare) vorm. Zie ook hoofdstuk 5.6.
- Bij overlijden van de patiënt, voordat toestemming kon worden verkregen van patiënt of wettelijk vertegenwoordiger: gebruik formulier “Informatiebrief en opt-out formulier voor vertegenwoordiger na overlijden”. Zie hoofdstuk 5.7.

Activiteiten:

1. Informeer de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) mondeling, schriftelijk en in begrijpelijke taal over het onderzoek en de toestemmingsprocedure. Geef de PIF/ICF en de brochure 'Medisch Wetenschappelijk Onderzoek Algemene informatie voor de proefpersoon' van VWS mee.
2. Geef de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) ruim de tijd* en de gelegenheid om de PIF/ICF te lezen, om naar de details van het onderzoek te informeren, vragen te stellen en om te beslissen over deelname aan het onderzoek.

** N.B.: Binnen uiterlijk 72 uur na randomisatie dient toestemming te worden verkregen, echter het streven is om binnen 24 uur toestemming te verkrijgen. Indien dit niet mogelijk is, beschrijf de redenen voor het ontbreken van toestemming en welke acties zijn getroffen om een wettelijk vertegenwoordiger te spreken in de brondocumenten (medische status) en probeer zo spoedig mogelijk hierna toch toestemming te krijgen.*

3. Neem alle onderdelen door waarin wordt beschreven waarvoor de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) toestemming geeft.
4. Informeer of de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) alle aspecten van het onderzoek heeft begrepen en/of er nog vragen zijn en zo ja, beantwoord alle vragen.
5. Teken samen met de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) het ICF en laat indien de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) niet kan schrijven en/of lezen, na mondelinge toestemming van de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger), de onafhankelijke getuige tekenen.
6. De hoofdonderzoeker of gedelegeerde die het gesprek over het onderzoek met de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) heeft gevoerd dient het ICF als laatste te tekenen.

In hoofdstuk **5.8** staat beschreven welke studiehandelingen mogen worden uitgevoerd vóór het tekenen van het toestemmingsformulier.

7. Geef aan de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) een kopie van het getekende PIF/ICF mee of laat 2 exemplaren tekenen. Het originele getekende PIF/ICF moet bewaard worden in de Investigator Subject Site File (ISSF; bij Verrichter) of in de ISF (deelnemend centrum aan multicenter onderzoek).
8. Vermeld in de in de brondocumenten (medische status) van de proefpersoon dat eventuele vragen beantwoord zijn en dat hij/zij (of wettelijk vertegenwoordiger) schriftelijk toestemming heeft gegeven voor deelname aan het onderzoek, en dat er een kopie van het getekende PIF/ICF (of 2e getekende origineel) is meegegeven met vermelding van datum. Denk ook aan het informeren van de huisarts en de behandelend arts van de proefpersoon.

Indien geen toestemming wordt verkregen, noteer dit in de brondocumenten en volg de procedure onder hoofdstuk **5.6** Procedure bij géén toestemming.

Voorbeeldtekst medische status: "PIF en ICF overhandigd en toegelicht op DD-MM-JJJJ. ICF getekend op DD-MM-JJJJ en één kopie PIF en ICF meegegeven aan proefpersoon/patiënt (of

wettelijk vertegenwoordiger). De proefpersoon/patiënt (of wettelijk vertegenwoordiger) is volledig geïnformeerd en alle vragen over het onderzoek zijn naar tevredenheid beantwoord.”

5.5 Procedure bij herstel wilsbekwaamheid

1. Wanneer de tijdelijk wilsbekwame proefpersoon weer wilsbekwaam is geworden moet hij/zij zo spoedig mogelijk, d.w.z. bij het eerstvolgende contact, over zijn/haar deelname aan het onderzoek worden ingelicht.
2. De proefpersoon moet de mogelijkheid krijgen om te beslissen over verdere deelname indien er onderzoeksactiviteiten (zoals de beoordeling na 90 dagen) gaan plaatsvinden. Gebruik hiervoor ‘Informatiebrief en toestemmingsformulier patiënt in tweede instantie’.
3. Dezelfde regels ten aanzien van het tekenen en bewaren van het PIF en ICF zijn van toepassing als hierboven beschreven. Vermeld bovenstaande in de medische status.

5.6 Procedure bij géén toestemming

1. Achter elke informatiebrief zit een extra bijlage ‘Gebruik klinische gegevens bij geen toestemming’.
2. Wanneer de proefpersoon (of wettelijk vertegenwoordiger) geen toestemming geeft voor verdere deelname in de trial, moet hij/zij apart in deze extra bijlage aangeven of hij/zij bezwaar heeft tegen het gebruik van de tot op dat moment verzamelde gegevens, in gecodeerde (niet direct tot de persoon herleidbare) vorm.
3. Dezelfde regels ten aanzien van het tekenen en bewaren van het PIF en ICF zijn van toepassing als hierboven beschreven. Vermeld bovenstaande in de medische status.

5.7 Procedure bij overlijden van de proefpersoon voor verkrijgen toestemming

1. In het geval dat de patiënt overlijdt voordat toestemming is gevraagd dient de wettelijk vertegenwoordiger **geïnformeerd** te worden over het feit dat de patiënt aan een studie heeft deelgenomen. Indien dit gesprek het toelaat, dient de wettelijk vertegenwoordiger ook geïnformeerd te worden over de mogelijk gekregen studiebehandeling, de procedures van de trial en het gebruik van de verzamelde data.
Indien de patiënt op korte termijn zeer waarschijnlijk zal overlijden of besloten is een absterend beleid in te zetten, waarbij (bijvoorbeeld ethisch gezien) nog geen mogelijkheid is geweest het informed consent gesprek met de patiënt en/of wettelijk vertegenwoordiger te voeren, dient de wettelijk vertegenwoordiger ingelicht te worden over deelname aan een studie (en indien dit gesprek het toelaat over de mogelijk gekregen studiebehandeling, de procedures van de trial en het gebruik van de verzamelde data). Indien dit gesprek plaatsvindt binnen 72 uur na inclusie en de patiënt nog niet is overleden, zal gevraagd worden of de wettelijk vertegenwoordiger uitgebreid geïnformeerd wil worden over het onderzoek (informed consent gesprek). De optie tot het toesturen van een separate informatiebrief zal ook genoemd worden. De keuze voor één van de opties zal bij de wettelijk vertegenwoordiger gelegd worden.
2. Een **separate informatiebrief** zal 2-3 weken na overlijden van de patiënt verzonden worden naar de wettelijk vertegenwoordiger door het ziekenhuis waar de patiënt het laatste verbleef. Met de ‘Informatiebrief en opt-out procedure vertegenwoordiger na overlijden’ krijgen

vertegenwoordigers de mogelijkheid om **binnen een maand** bezwaar te maken tegen het (gedeeltelijke dan wel volledige) gebruik van de verzamelde data en eventueel verzamelde lichaamsmaterialen.

3. Als geen bezwaar wordt gemaakt zullen alle gegevens gebruikt worden alsof volledige toestemming verkregen is.
4. Als er wel bezwaar wordt gemaakt, dienen de gegevens en eventueel verzamelde lichaamsmaterialen te worden verwijderd resp. vernietigd. De onderzoeker tekent ook de opt-out procedure en stuurt een kopie terug naar de wettelijk vertegenwoordiger.
5. Vermeld bovenstaande in de medische status. Bewaar het origineel van het opt-out formulier in het ISSF/ISF.

6. SUGGESTIES VOOR HET VERKRIJGEN VAN UITGESTELDE TOESTEMMING

Bespreek diagnose, behandeling en eventuele studiebehandeling, die de patiënt heeft ondergaan.

- Er wordt toestemming gevraagd voor:
 - verdere deelname aan de trial én;
 - het gebruik van de gegevens die tot op dat moment zijn verzameld in het kader van de studie.
- Leg uit waarom een uitgestelde toestemmingsprocedure wordt gebruikt.
 - De patiënt bevond zich in een acute, levensbedreigende **noodsituatie**.
 - In deze noodsituatie was **geen tijd** om toestemming te vragen.
 - In deze noodsituatie is patiënt of wettelijk vertegenwoordiger onvoldoende in staat om de situatie te overzien en de voor het onderzoek relevante informatie tot zich nemen en om daar een **weloverwogen beslissing** over te nemen.
 - De patiënt kan vanwege de hersenaandoening de informatie niet voldoende tot zich kan nemen om daar een weloverwogen beslissing over te maken.
 - Nu kunnen we rustig de tijd nemen en al uw vragen beantwoorden.
- Vertel dat de uitgestelde toestemmingsprocedure in de wet staat beschreven en door de **METC** is goedgekeurd.

Leg uit wat de studie inhoudt:

- Doel van het onderzoek / hypothese
- Randomisatie en randomisatieresultaat
- Studiehandelingen (welke gehad, welke volgen nog, follow-up)
- Voor- en nadelen
- Vrijwillige deelname
- Alle informatie staat ook in informatiebrief
- Binnen 72 uur toestemming

Situatie bij geen toestemming of overlijden patiënt

- Zie hoofdstuk 5.6 en 5.7

Inclusie in twee trials

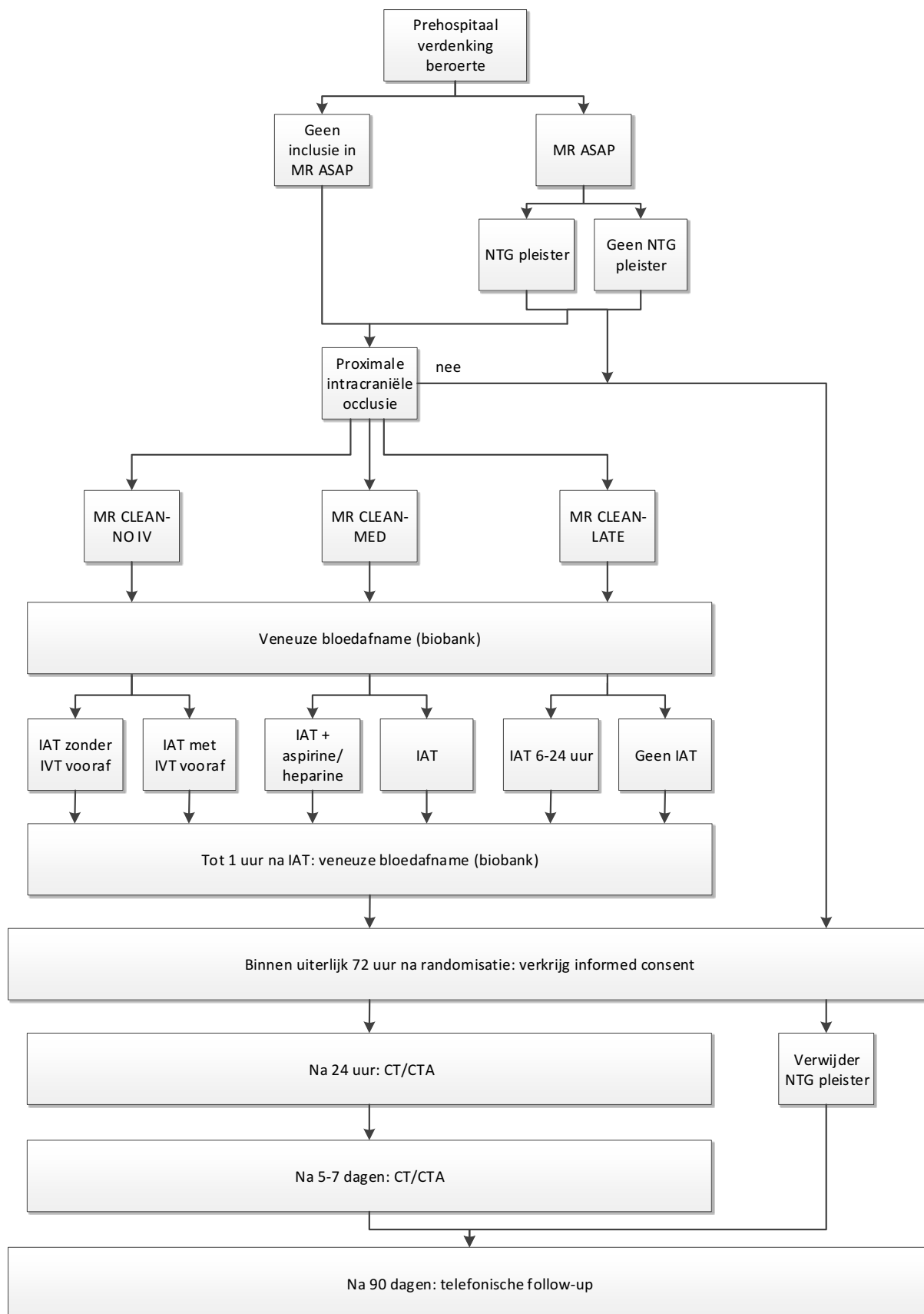
Patiënten kunnen worden geïncludeerd in MR ASAP én één van de MR CLEAN trials.

Indien een patiënt in beide trials geïncludeerd is, betekent dit dat er voor beide trials uitgestelde informed consent verkregen moet worden. In het gesprek met patiënt of familie kan worden gekozen om het inclusie in 'CONTRAST' te noemen, waarbij de patiënt in aanmerking kwam en geloot is voor twee behandelingen.

Specifieke info per studieMR ASAP

- Geen herseninfarct, hersenbloeding of TIA → Vraag wel toestemming voor gebruik gegevens en follow-up na 3 maanden. Pleister wordt <24 uur verwijderd.
- Pleister < 24 uur verwijderd vanwege herkennen exclusiecriteria of bijwerking → Vraag wel toestemming voor gebruik gegevens en follow-up na 3 maanden.
- Controlegroep MR ASAP → In de controlegroep krijgen patiënten standaard zorg. Er wordt dus alléén toestemming gevraagd voor het gebruik van gegevens en follow-up na 3 maanden.

7. STROOMSCHEMA STUDIEHANDELINGEN



8. GERELATEERDE DOCUMENTEN

Informatiebrief en toestemmingsformulier patiënt

Informatiebrief en toestemmingsformulier wettelijk vertegenwoordiger

Informatiebrief en toestemmingsformulier patiënt in tweede instantie

Informatiebrief en opt-out formulier voor vertegenwoordiger na overlijden

9. REFERENTIES

- Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
- Europese Directive (Clinical Trials) (2001/20/EC)
- CCMO website: www.ccmo.nl
- Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (o.a. artikel 6 lid 4)

10. EVALUATIE

Versie	Datum	Geldig m.i.v.	Evaluatie
1.1	29-03-2018	29-03-2018	01-02-2021