

Coördinatie van patiëntenparticipatie in klinisch wetenschappelijk onderzoek

DCRF notitie van de werkgroep Werving Proefpersonen

Opgesteld door dr. Eric Vermeulen en ir. Veronica van Nederveen. In samenwerking met de leden van de DCRF Patiëntengroep.

Eric werkt voor de VSOP en is lid van de DCRF werkgroep Werving Proefpersonen.

Veronica is voorzitter van de DCRF werkgroep Werving Proefpersonen en van de Patiëntengroep.

Voorjaar 2021

Samenvatting

Patiënten betrekken bij het plannen en uitvoeren van klinisch onderzoek wordt ook in Nederland gezien als nodig én mogelijk. Patiënten worden op verschillende manieren betrokken, veel organisaties dragen bij maar coördinatie ontbreekt. Patiëntenparticipatie (PP) is geen vanzelfsprekend integraal onderdeel van het onderzoeksproces en de voordelen van PP blijven zo veelal onderbenut.

Hier wordt een voorstel beschreven om tot coördinatie hiervan te komen. De DCRF kan een bepalende rol spelen bij het opstellen van een richtlijn voor PP in het standaard onderzoeksdossier dat de CCMO[1] nu hanteert. Een dergelijke richtlijn maakt PP vanzelfsprekend en zorgt ervoor dat er eenduidig en evalueerbaar patiënten worden betrokken in de diverse fasen van klinisch onderzoek.

Het is nu een goede tijd om PP structureel te organiseren. De European Clinical Trial Regulation (ECTR) [55] vraagt een verklaring over PP in het onderzoeksproces. Lidstaten worden verondersteld PP te faciliteren en invulling te geven. De DCRF kan hier haar verbindende rol inzetten en voor Nederland zorgen dat PP gecoördineerd wordt. Daarmee werkt de DCRF ook aan de eigen ambitie om Nederland koploper te laten worden in medisch wetenschappelijk onderzoek.

In het onderstaande document wordt informatie over PP gegeven en is een stappenplan opgenomen om tot coördinatie van PP te komen. Samengevat behelst dat de volgende stappen:

1. De Werkgroep Werving Proefpersonen en de Patiëntengroep stellen een voorstel op voor elementen van een standaardonderzoeksdossier en ze vragen CCMO om een reactie.
2. De DCRF organiseert een overleg met relevante partijen in Nederland over dit voorstel. Dit overleg kan plaatsvinden tijdens het DCRF jaarcongres in 2021.

Inleiding

In Nederland dragen veel patiënten en patiëntenorganisaties bij aan de opzet en uitvoering van medisch wetenschappelijk onderzoek. Dat kan op twee manieren namelijk door mee te denken en beslissen en door het onderzoek te ondergaan.

Met 'patiëntenparticipatie' (PP)[2] bedoelen wij hier de bijdrage aan wetenschappelijk onderzoek door het meedenken en meebeslissen door patiënten, naasten en verzorgenden. Patiënten kunnen inbreng hebben als individuele patiënt-ervaringsdeskundige door hun persoonlijke ervaring met een ziekte. En als individuele patiënt-ervaringsdeskundige expert als zij ook nog kennis hebben van klinisch onderzoek (bv. ontwikkeling van geneesmiddelen). Naasten/verzorgenden zijn de mensen die individuele patiënten ondersteunen zoals familieleden of verzorgenden.[3] Zij kunnen namens hun patiënten inbreng hebben. Patiënten kunnen ook vertegenwoordigd worden bijvoorbeeld door medewerkers van patiëntorganisaties van een specifiek ziekte. Deze vertegenwoordigers spreken op een meer collectief niveau over de ervaringen van patiënten.[4]

Patiënten die onderzoek ondergaan door deelname aan een (klinisch/wetenschappelijk) onderzoek en zo de wetenschap vooruit helpen heten proefpersonen. Proefpersonen kunnen overigens ook gezonde mensen zijn. Proefpersonen kunnen tijdens en na het onderzoek worden bevraagd over hun ervaring in het onderzoek.

Het 'bijdragen' kan op veel verschillende manieren in de verschillende fasen van het onderzoek. Concrete voorbeelden van PP zijn: meebepalen van de onderzoeksagenda, meedenken over de te meten uitkomsten/eindpunten in een onderzoek, helpen met het schrijven van informatie voor proefpersonen, verspreiden van onderzoeksresultaten of zelf initiëren van onderzoek.[5-7]

Veel organisaties in Nederland dragen bij aan het betrekken van patiënten bij onderzoek, ZonMw[8, 9], PGO support[10-12], de PF[10, 13-15]. Toch blijft PP vaak beperkt. De waarde van PP zit voor patiënten in interessantere/relevantere onderzoeksonderwerpen, betere onderzoeksopzet en betere resultaten doordat de inzichten van patiëntervaringen betrokken zijn. Het onderzoek zal daardoor sneller afgerond kunnen worden, ook omdat proefpersonen nauwer betrokken blijven. De opdrachtgever ziet eerder betere resultaten.

Hieronder volgt een pleidooi en een voorstel voor coördinatie waarmee PP een integraal en 'normaal' onderdeel wordt van het plannen, opzetten, uitvoeren en publiceren van klinisch onderzoek. Dat afstemming van PP nodig is onderschrijft bijvoorbeeld de CCMO (<https://www.ccmo.nl/over-de-ccmo/jaarverslagen/jaarverslag-2019/de-toekomst-van-toetsing/als-het-onderzoek-verandert-kunnen-de-toetsingscommissies-niet-stil-blijven-staan>) [3]

Patiëntenparticipatie

Burgers en patiënten willen in toenemende mate meedenken over medische vraagstukken, zoals onderzoeksagenda's, de opzet en uitvoering van studies en de manier van toetsen. Hoe ziet de CCMO deze ontwikkelingen? De Heer: 'Er is veel veranderd de afgelopen jaren, bijvoorbeeld in de manier waarop patiënten zich organiseren, maar ook in de daadwerkelijke betrokkenheid van patiënten bij de fondsen

die subsidies toekennen.’ Van Gerven vult aan: ‘Maar de betrokkenheid van patiënten bij de ontwikkeling van onderzoeksvoorstellen is beperkt gebleven. We toetsen er ook niet op, we stellen er geen vragen over, we betrekken de patiënten niet actief bij onze oordelen. Daar zijn altijd wel redenen voor geweest, maar tegelijkertijd zijn die redenen ook wel weer in beweging. De discussie daarover openen is een van de dingen die we dit jaar al moeten gaan doen.’

Op welke manier denkt Van Gerven deze rol vanuit de CCMO in te vullen? ‘Door veel meer aandacht te hebben voor hoe patiënten bij de studie betrokken kunnen worden tijdens het hele beloop van het onderzoek. Toetsing speelt hierbij maar een marginale rol. (Vertegenwoordigers van) patiënten kunnen nu ook al in de METC’s plaatsnemen. Mijns inziens moeten patiënten tijdens de hele ontwikkeling van het protocol, tijdens de uitvoering van het onderzoek en tijdens het openbaar maken van de resultaten een structurele rol vervullen, en de METC’s moeten daar op toezien. Dat raakt natuurlijk aan de manier waarop onderzoekers hun protocollen ontwikkelen.’

Het is nu een goede tijd om PP structureel te organiseren.

De European Clinical Trial Regulation (ECTR) [55] vraagt een verklaring over en van PP in het onderzoeksproces. Lidstaten worden verondersteld PP te faciliteren. (Annex 1 over het protocol: ‘The protocol shall at least include: where patients were involved in the design of the clinical trial, a description of their involvement’.) De ECTR laat de invulling van PP over aan de lidstaten.

De DCRF kan hier de regie nemen en haar verbindende rol vervullen en zo voor Nederland zorgen dat PP gecoördineerd wordt. Dit sluit aan bij de DCRF ambitie om Nederland koploper te laten worden in medisch wetenschappelijk onderzoek.

Andere redenen om tot afstemming te komen:

- Er is een groeiende overtuiging bij regelgevers, onderzoek financiers en onderzoekers dat PP nodig is [15-17] en ook mogelijk is [18-21]
- Patiëntenorganisaties organiseren PP met een panel van ervaringsdeskundigen of patiënt experts; bijvoorbeeld Harteraad,[22-24] Duchenne Parent Project[25-27]), Longfonds ervaringsdeskundigen (LED) en meer algemene panels van de Patiëntenfederatie Nederland (PF)
- Er zijn maatschappelijk/culturele afwegingen die PP meer en meer nodig maken (‘Nothing about us without us’),[28] (‘gezondheidsdata in eigen beheer’)[29])
- Er zijn wetenschappelijke [30, 31] en economische [32] redenen (het voorkomen van ‘research waste’. Met input van patiënten kan onderzoek aangepast worden aan wensen van patiënten waarmee snellere inclusie ontstaat)
- Medisch wetenschappelijke tijdschriften vereisen steeds vaker een verklaring van PP en een lekensamenvatting gemaakt samen met patiënten en gebruiken steeds vaker ‘patient reviewers’ voor artikelen, BMJ is daarin leidend [33]
- De ECTR schrijft voor dat elk klinisch geneesmiddelen onderzoek voorzien moet zijn van een lekensamenvatting van de resultaten. [34, 35]

De rol van de DCRF bij het coördineren van patiëntbetrokkenheid bij klinisch wetenschappelijk onderzoek

Coördinatie van PP draagt bij aan de ambitie van de DCRF om 'de aantrekkelijkheid van Nederland als klinisch onderzoeksland te optimaliseren'. De Werkgroep Werving Proefpersonen stelt de volgende stappen voor.

1. De Werkgroep Werving Proefpersonen en de Patiëntengroep stellen een voorstel op voor in het standaardonderzoeksdossier op te nemen elementen voor PP (een aanzet op pagina 7).

Met de CCMO wordt overlegd om te bepalen hoe PP in het standaardonderzoeksdossier een plaats kan krijgen. Voor het huidige standaardonderzoeksdossier zie <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdossier> [1] (zie pagina 8)

2. De DCRF Werkgroep Werving Proefpersonen en Patiëntengroep beschrijven hoe de coördinatie van PP kan worden opgezet. Desgewenst kunnen ook andere DCRF werkgroepen aansluiten. Te bespreken onder meer: Wie is betrokken, wat moet er gebeuren, hoe te coördineren? In dit plan wordt beschreven hoe het standaardonderzoeksdossier er voor zorgt dat PP structureel geregeld wordt in Nederlands klinisch onderzoek.

3. De DCRF organiseert een overleg met relevante partijen in Nederland om het DCRF/CCMO plan uit stap 2 te bespreken/amenderen en afspraken te maken. Dit overleg kan onderdeel zijn van het jaarcongres 2021.

Opname van PP in een 'standaard' maakt PP 'gewoon', een normaal onderdeel van het onderzoeksproces. De standaard dient aangevuld te worden met een procedurevoorstel, een basishandleiding voor PP met methodologische voorstellen en een checklijst voor rapportage. PP vraagt, zoals te zien is in andere landen om landelijke coördinatie en stimulering. In Engeland is daarvoor bijvoorbeeld Involve [<https://www.invo.org.uk/>] opgericht (in de VS PCORI [<https://www.pcori.org/about-us>]).

Voor Nederland zijn CCMO en ZONMW centrale organisaties. Zij kunnen de rol van coördinator op zich nemen. Centraal in de afstemming van wat er in het standaard onderzoeksdossier moet komen staan ook ZIN, CBG en de FMS.

Bij de invulling van PP kan PGO support behulpzaam zijn door artsen en patiënten advies en training te geven. Dit gebeurt voor patiënten al door EUPATI NL. De DCRF Academie kan hierbij wellicht ook een rol vervullen. Het patiëntenperspectief wordt onder andere door de PF vertegenwoordigd en de SGF vertegenwoordigt de fondsen.

Patiëntenparticipatie in Nederland

Er is (theoretische) kennis [7, 36-43], ervaring [26, 44], er zijn richtlijnen [45], handleidingen [10-12, 18, 46], procedures en structuren [9], begeleiding (<https://www.tools2use.eu/>), artsen

zien het voordeel van PP [47]. PP is ook door de industrie erkend als belangrijk en zelfs kosteneffectief [32, 48, 49], de CCMO heeft het in de doelstellingen staan (Jaarverslag 2016)[16, 17] en in het Jaarverslag van 2019.[3]

Patiënten zijn soms medeauteur (Maarten de Wit, Elizabeth Vroom en Anke Lanser)[50]. De Harteraad heeft uitgebreide ervaring met participatie en die is goed gedocumenteerd.[23] In de kindergeneeskunde gebeurt er veel [51, 52]. De FMS organiseert voor specialismen de kennisagenda met patiënten: <https://www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut/kennisgebied/kennisagendas> De PF organiseert het panel en de website 'Ik zoek een patiënt': <https://www.ikzoekeenpatient.nl/>. Kortom, PP wordt gedragen en uitgevoerd, onderzoekers en patiënten kunnen elkaar vinden, coördinatie op deelgebieden – ziekte specifiek – is er, evenwel zal landelijke coördinatie grote voordelen bieden. Dan weet iedereen wat van hem verwacht wordt en kunnen anderen erom vragen.

Er zijn pragmatische argumenten voor PP; betere uitkomstmaten voor onderzoek, verhoogde inclusie van proefpersonen in de studie en kosteneffectiviteit [32, 53, 54].

Er zijn tools voor het betrekken van patiënten, [55], ook voor de Nederlandse situatie [18] (Patiëntenfederatie). Patiëntbetrokkenheid is vaker een vereiste voor onderzoekfinanciering [55]. ZonMw eist dat gebruikers en de doelgroep betrokken zijn bij de onderzoekaanvraag, maar deze betrokkenheid geldt vaak alleen het beoordelen van een onderzoeksprotocol zonder verdere betrokkenheid bij het onderzoeksproces. Steeds vaker wordt er ook vereist dat ervaringsdeskundigen/vertegenwoordigers lid zijn van de onderzoeksgroep en dat er ervaringsdeskundigen betrokken zijn bij het hele project als adviseurs. Er wordt steeds vaker verwacht dat er in het budget een vergoeding wordt opgenomen voor kosten en tijd voor de ervaringsdeskundigen.

PP is niet opgenomen in internationale standaardprotocollen (protocol templates) [56, 57] (bv. SPIRIT [58] of het CCMO template [1]). Wanneer PP wel als vereiste is opgenomen in het Nederlandse standaardonderzoeksdossier is betrokkenheid van patiënten in het onderzoeksproces verzekerd. Het maakt uniformiteit van PP mogelijk en het kan worden gemonitord. De European Patients Federation (EPF) is voorstander van uniformiteit [59] omdat een gebrek eraan evaluatie van betrokkenheid bemoeilijkt [55].

De farmaceutische industrie en de medical device industrie huren bij de medicijn- en de device ontwikkeling vanaf het eerste begin steeds vaker patiëntexperts in als consultants [60]:

https://www.efpia.eu/media/288506/efpia-health-collaboration-guide_2017_v13.pdf

<https://imi-paradigm.eu/petoolbox/>

<https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/putting-the-patient-at-the-heart-of-what-we-do/>

https://www.efpia.eu/media/413114/workingtogetherwithpatients_patient-remuneration-principles.pdf

<https://www.efpia.eu/relationships-code/patient-organisations/the-patient-think-tank/>

http://www.abpi.org.uk/media/6948/abpi_workingwithpatients_webbrochure_v5.pdf

<https://www.fda.gov/media/122893/download> medical devices.

Voorbeelden van het organiseren van PP buiten NL

In Groot Brittannië is gekozen voor één eigenaar: INVOLVE (zie hieronder). Het voordeel van één eigenaar is dat het voor iedereen duidelijk is waar de informatie te vinden is en dat eenduidigheid het streven is. Deze 'organisatie' kan een netwerkarakter hebben waarin de huidige stakeholders vertegenwoordigd zijn. De ervaring van de huidige spelers gaat dan niet verloren, het draagvlak blijft groot, de nieuwe 'organisatie' is klein maar kan de continuïteit borgen en zorgen voor verbetering van PP. Andere voorbeelden zijn PCORI (VS: <https://www.pcori.org/>)[61], SPOR (Canada: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/51036.html>), in Australië is naar voorbeeld van INVOLVE het 'Consumer & Community Health Research Network' opgezet (<https://cciprogram.org/>).

INVOLVE (UK)

INVOLVE is opgericht in 1996 en is sinds 2006 deel van het NIHR (National Institute for Health Research). "INVOLVE provides help, support and guidance to researchers, health professionals and public contributors, supports a regional public involvement network of collaborations in public involvement, and is currently leading work in the areas of diversity and inclusion, learning and development and co-production. For more information on INVOLVE (<http://www.invo.org.uk/>)." De organisatie bestaat uit 10 personen. Ze geven richtlijnen/hulp, monitoren studies (wat PP betreft) en geven best practices. Recent is PP geëvalueerd.[62]

Conclusie

Het onderzoeksveld is gebaat bij coördinatie van PP. Met de ECTR op komst is dit een goede tijd om die coördinatie te regelen. De DCRF is in NL de aangewezen partij dit te doen. De werkgroep Werving Proefpersonen en de Patientengroep kunnen het inhoudelijk werk op zich nemen.

Elementen voor het standaardonderzoeksdossier.

Gebaseerd op Staniszewska et al. (2017) [63]

[! Staniszewska geeft elementen voor het rapporteren van PP, de voorgestelde elementen hieronder zijn geherformuleerd]

1. Consult patients/patients representatives in the drafting stage of the research protocol.

Explore with them:

The goals of the study

The design of the study

Outcome measures

The patient group to be asked to participate

The way patients will participate

What should be mentioned in the PIF/IC documents

Determine how PI can be done throughout the project (see point 3)

Practical information: do's en don't's

2. Report about this consultation in the research protocol:

How did you consult the patients/patient representatives?

What were the responses to the protocol (topics 1) of the patients/patient representatives?

What, if anything, did you consequently change about the initial (draft) protocol?

3. Draft an agreement on further patient participation in the study (or declare why this is not planned in this study).

Determine the roles of patients/patient representatives in the different phases of the research. These roles may differ in different phases of the research and they can range from:

Contact person (for the patients and/or patient organization)

Advisory

Part of the team

4. Advise for the researchers. Procedure leads/advice/suggestions/references:

Contact with patients/patient representatives can be arranged via/through the specific patient organization if you are not in contact with patients. A good method to consult patients is to have a small 'focus group', a face to face meeting. See for example these papers[20, 64, 65]. Some examples and or theoretical account of patient involvement in early phases or research[63, 66-69]. The NIHR has a pre-submitting funding scheme to pay for the work with patients/patient representatives[70]. How important it is to consult patients about research plans; it enhances the quality and relevance of research[30, 31]. Work with patient organisations: for example PF initiatieve 'vind een patient'. Work with industry Holland Bio has Patient Engagement Guide[71]). Important: PI means two paradigm shifts: patient role and 'Delivering a positive experience. Research participation means enduring relationship. Dewulf et al. (2015)[48]

CCMO Standaardonderzoeksdossier: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdossier/c-protocol/c1-onderzoeksprotocol>

Voor de indiening van een onderzoeksvoorstel bij een WMO-toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie

A. Brieven

A1: Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie

A2: Machtiging van de verrichter als de indiener niet de verrichter is

A3: Ontvangstbewijs EudraCT-nummer

B. Formulieren

B1: ABR-formulier en samenvatting (online, met datum en handtekening)

B2: Lokaal addendum bij ABR-formulier (indien vereist door oordelende erkende METC)

B3: EudraCT-aanvraagformulier: (online, met datum en handtekening)

B4: Genterapie/GGO-formulier (indien van toepassing)

B5: EudraCT-formulier kennisgeving wijziging

B6: CCMO-formulier melding beëindiging studie

B7: EudraCT-formulier einde onderzoek

C. Protocol en eventuele amendementen

C1: Onderzoeksprotocol

C2: Protocolamendementen, in chronologische volgorde

D. Productinformatie

D1: Investigator's Brochure (datum uitgifte: < 1 jaar oud) en overzichtlijst SUSARs nog niet vermeld in IB

D2: IMPD, (of SPC indien van toepassing), inclusief lijst met relevante trials met het geneesmiddel

D2: IMDD (indien van toepassing)

D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands

D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen

D5: Productgegevens ziekenhuisapotheker (indien van toepassing)

D6: Aanvullende productgegevens, bijvoorbeeld bij genterapie: digitale nucleotidesequentie van de vector

E. Informatie voor proefpersonen

E1/E2: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers inclusief toestemmingsformulier(en)

E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal

E4: Overig voorlichtingsmateriaal

E5: Nieuwsbrieven of brieven met resultaten (nà goedkeuring van het onderzoek)

F. Te gebruiken vragenlijsten, patiëntendagboekje, patiëntenkaartje, et cetera (indien van toepassing)

F1: Vragenlijsten

F2: Patiëntendagboek

F3: Patiëntenkaart

F4: Overig

G. Informatie over de verzekering

G1: Verzekeringscertificaat WMO-proefpersonenverzekering of schriftelijk verzoek tot vrijstelling verzekeringsplicht

G1. Verklaring proefpersonenverzekering

G2: Bewijs dekking aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter, bijvoorbeeld aansprakelijkheidsverzekering

H. cv's

H1: cv onafhankelijke deskundige (arts of andere onafhankelijke deskundige(n))

H2: cv coördinerend onderzoeker bij multicenteronderzoek (indien van toepassing)

I. Informatie per deelnemend centrum in Nederland

I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

I2: Onderzoeksverklaringen van afdelingshoofd/zorggroepmanager (of equivalent) bij Multicenteronderzoek

I2: Onderzoeksverklaringen van afdelingshoofd/zorggroepmanager (of equivalent) bij Multicenteronderzoek

I3: cv van hoofdonderzoeker per centrum

I4: Overige informatie per deelnemend centrum

J. Aanvullende informatie over financiële vergoedingen (indien niet vermeld in ABR-formulier)

J1: Aan proefpersonen

J2: Aan onderzoekers en centra

K. Overige relevante documenten:

K1: Kopie beoordeling door andere instanties, bv van subsidiegever of wetenschapscommissie of advies van registratieautoriteiten

K2: Overzichtslijst van de bevoegde instanties in het buitenland waar het protocol is ingediend, samen met kopie van beoordeling door de buitenlandse METC's/EC's of bevoegde autoriteiten, bijvoorbeeld VHP

K3: Getekend onderzoekscontract van verrichter (sponsor) of financier met de onderzoeker en/of instelling

K4: Wetenschappelijke publicaties (over eerder/vergelijkbaar onderzoek aangeleverd door de indiener)

K5: DSMB: Data Safety Monitoring Board (samenstelling, charter)

K6: Overige documenten (bijvoorbeeld brief aan huisarts/behandelend specialist, advies stralingscommissie)

L. Veiligheidsinformatie (na goedkeuring van het onderzoek)

- L1: SUSARs
- L2: Periodieke overzichtslijsten SUSARs
- L3: Jaarlijkse veiligheidsrapportage
- L4: SAE's
- L5: Advies DSMB (Data Safety Monitoring Board)
- L6: Overige relevante veiligheidsinformatie

M. Voortgangsrapportages en studieresultaten

- M1: Voortgangsrapportage
- M2: Samenvatting studieresultaten/wetenschappelijke publicaties
- M3: Klinisch studierapport

Literatuur

1. CCMO. *Standaardonderzoeksdossier*. 2020; Available from: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/standaardonderzoeksdossier>.
2. PatiëntenFederatie Nederland, *Wat & hoe. Wat is patiëntenparticipatie?* 2020; Available from: <https://www.patiëntenfederatie.nl/themas/patiëntenparticipatie/>.
3. CCMO. *Jaarverslag 2019*. 2019; Available from: <https://www.ccmo.nl/over-de-ccmo/jaarverslagen/jaarverslag-2019/de-toekomst-van-toetsing/als-het-onderzoek-verandert-kunnen-de-toetsingscommissies-niet-stil-blijven-staan>.
4. Eupati. *Guidance on patient involvement*. 2020; Available from: EUPATI guidances <https://www.eupati.eu/guidance-patient-involvement/>.
5. Alsem, M.W., *Family needs and the role of information in paediatric rehabilitation care*. 2018, Utrecht: Utrecht University.
6. UMCU. *Participation matrix*. 2018; Available from: <https://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Hersencentrum/Specialismen/Revalidatiegeneeskunde/Participatiematrix>.
7. Scholvink, A.M., *Towards meaningful and sustainable patient involvement in health research decision-making*. 2018, Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam.
8. ZonMw. *Een 10 voor patiëntenparticipatie*. 2020; Available from: https://www.zonmw.nl/uploads/tx_vipublicaties/Een_10_voor_patiëntenparticipatie.pdf.
9. ZonMw, PGO-support, and Hart&Vaatgroep, *Patiëntenparticipatie in onderzoek*. 2017.
10. Participatiekompas. *Beoordeling onderzoeksvoorstel vanuit patiëntenperspectief*. Available from: <http://www.participatiekompas.nl/methoden-en-tools/beoordeling-onderzoeksvoorstel-vanuit-pati%C3%ABntenperspectief>.
11. Participatiekompas. *Tool: Criteriawaaijer: houvast bij inbreng patiëntenperspectief*. Available from: <http://participatiekompas.nl/methoden-en-tools/tool-criteriawaaijer-houvast-bij-inbreng-pati%C3%ABntenperspectief>.
12. PGO support, P. *Aanbevelingen patiëntenparticipatie bij geneesmiddelenonderzoek*. 2017; Available from: http://www.participatiekompas.nl/sites/default/files/Aanbevelingen%20artikel_compleet%20dfn%20versie%203.pdf.
13. Patiëntenfederatie. *Patiëntenparticipatie in onderzoek*. 2017; Available from: <https://www.patiëntenfederatie.nl/over-ons/projecten#patiëntenparticipatie-in-onderzoek>.
14. Patiëntenfederatie. *Ik zoek een patiënt*. 2018; Available from: <http://www.ikzoekeenpatient.nl/>.
15. ZonMw. *Aan de slag: Werkwijzer voor aanvragers*. 2018; Available from: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/participatie/aan-de-slag-werkwijzer-voor-aanvragers/>.
16. CCMO, *Jaarverslag 2016*. 2016.
17. DCRF. *Joop van Gerven (CCMO): 'Patiënt gaat voordelen merken'*. 2017; Available from: <https://dcrfonline.nl/nieuws/interview-joop-gerven-voorzitter-ccmo>.
18. de Wit, M., D. Bloemkolk, T. Teunissen, A. van Rensen *Voorwaarden voor succesvolle betrokkenheid van patiënten/cliënten bij medisch wetenschappelijk onderzoek*. TSG, 2016. **94**(3): p. 91-100.

19. de Wit, M., et al., *Development of a standard form for assessing research grant applications from the perspective of patients*. Res Involv Engagem, 2018. **4**: p. 27.
20. de Wit, M.P., T.K. Kvien, and L. Gossec, *Patient participation as an integral part of patient-reported outcomes development ensures the representation of the patient voice: a case study from the field of rheumatology*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000129.
21. Teunissen, T., *Values and criteria of people with a chronic illness or disability. Strengthening the voice of their representatives in the health debate and decision making process*. 2013, Amsterdam: Amsterdam University Medical Center.
22. Hart&Vaatgroep, *Impact evaluatie patiëntenparticipatie in hart- en vaatonderzoek*. 2017.
23. Vroonland, E., *Patient participation in cardiovascular research*. 2017.
24. Harteraad, *Patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek naar hart- en vaatziekten*. 2017.
25. Klingels, K., et al., *Development of a patient-reported outcome measure for upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: DMD Upper Limb PROM*. Dev Med Child Neurol, 2017. **59**(2): p. 224-231.
26. Straub, V., et al., *Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy*. Lancet Neurol, 2016. **15**(8): p. 882-90.
27. van den Bergen, J.C., et al., *Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands*. J Neuromuscul Dis, 2014. **1**(1): p. 99-109.
28. Chu, L.F., et al., *"Nothing about us without us"-patient partnership in medical conferences*. BMJ, 2016. **354**: p. i3883.
29. Holland Data Coöperatie, *Jouw data*. 2018; Available from: <http://hhdc.nl/>.
30. Chalmers, I., et al., *How to increase value and reduce waste when research priorities are set*. Lancet, 2014. **383**(9912): p. 156-65.
31. Ioannidis, J.P., *Why Most Clinical Research Is Not Useful*. PLoS Med, 2016. **13**(6): p. e1002049.
32. Levitan, B., et al., *Assessing the Financial Value of Patient Engagement: A Quantitative Approach from CTTI's Patient Groups and Clinical Trials Project*. Ther Innov Regul Sci, 2018. **52**(2): p. 220-229.
33. BMJ, *Patient involvement. Patient Partnership Strategy*. BMJ, 2017.
34. ECTR. ECTR. 2020; Available from: <https://dcrfonline.nl/clinical-trial-regulation/>.
35. European Commission, *Summaries of Clinical Trial Results for Laypersons*. 2017.
36. Abma, T.A., C.J. Nierse, and G.A. Widdershoven, *Patients as partners in responsive research: methodological notions for collaborations in mixed research teams*. Qual Health Res, 2009. **19**(3): p. 401-15.
37. Broerse, J., A. Schölvinc, D. Essink, C. Pittens, *Zicht op onderzoek. Een onderzoeksagenda vanuit cliëntenperspectief* 2015, Athena Instituut.
38. de Wit, M., et al., *Involving patient research partners has a significant impact on outcomes research: a responsive evaluation of the international OMERACT conferences*. BMJ Open, 2013. **3**(5).
39. de Wit, M., et al., *Facilitating and inhibiting factors for long-term involvement of patients at outcome conferences-lessons learnt from a decade of collaboration in OMERACT: a qualitative study*. BMJ Open, 2013. **3**(8): p. e003311.
40. de Wit, M.P., et al., *What has been the effect on trial outcome assessments of a decade of patient participation in OMERACT?* J Rheumatol, 2014. **41**(1): p. 177-84.
41. Nederland, N.V. *Patient Role in Research*. 2014.
42. Nierse, C.J., et al., *Research priorities of patients with neuromuscular disease*. Disabil Rehabil, 2013. **35**(5): p. 405-12.
43. Teunissen, T., et al., *Patient issues in health research and quality of care: an inventory and data synthesis*. Health Expect, 2013. **16**(4): p. 308-22.
44. Lynn, S., et al., *Measuring clinical effectiveness of medicinal products for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord, 2015. **25**(1): p. 96-105.
45. Gaasterland, C.M.W., et al., *The POWER-tool: Recommendations for involving patient representatives in choosing relevant outcome measures during rare disease clinical trial design*. Health Policy, 2018.
46. PGO support, *Patient involvement*. 2017.
47. van Tuyl, L.H., et al., *The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient-perceived remission*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(5): p. 855-861.
48. Dewulf, L., *Patient Engagement by Pharma—Why and How? A Framework for Compliant Patient Engagement*. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2014.
49. Amedicum, *The patient engagement guide*. 2018.
50. Abel, E., et al., *Experiences with bariatric surgery in patients with facioscapulohumeral dystrophy and myotonic dystrophy type 1: A qualitative study*. Neuromuscul Disord, 2018. **28**(11): p. 938-946.
51. Dedding, C., et al., *Revealing the hidden agency of children in a clinical setting*. Health Expect, 2015. **18**(6): p. 2121-8.
52. Dedding, C.M.S.r., *De rafels van participatie in de gezondheidszorg. Van participerende patient naar participerende omgeving*. 2013, Den Haag: Boom/Lemma.
53. Vermeulen, E., V. van Nederveen, *Kosteneffectiviteit van patiëntenparticipatie in wetenschappelijk onderzoek. Het betrekken van patiënten beperkt de onderzoekskosten*. NTvG, 2019.
54. Vermeulen, E., et al., *Involve Children and Parents in Clinical Studies*. Clin Transl Sci, 2020. **13**(1): p. 11-13.

55. Bagley, H.J., Hannah Short, Nicola L. Harman, Helen R. Hickey, Carrol L. Gamble, Kerry Woolfall, Bridget Young and Paula R. Williamson, *A patient and public involvement (PPI) toolkit for meaningful and flexible involvement in clinical trials – a work in progress*. Research Involvement and Engagement, 2016. **2**(15).
56. Tetzlaff, J.M., et al., *Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review*. Syst Rev, 2012. **1**: p. 43.
57. Tetzlaff, J.M., D. Moher, and A.W. Chan, *Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey*. Trials, 2012. **13**: p. 176.
58. SPIRIT. *Standard Protocol Items: Recommendations for Intervention Trials*. 2013; Available from: <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>.
59. European Patient Forum, *European Commission proposal for a Regulation on Clinical Trials (COM(2012) 369 final) EPF Position Statement February 2013*. 2013; Available from: http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/clinicaltrials/epf-position-statement_ctr_feb-2013.pdf.
60. Bloom, D., et al., *The Rules of Engagement: CTTI Recommendations for Successful Collaborations Between Sponsors and Patient Groups Around Clinical Trials*. Ther Innov Regul Sci, 2018. **52**(2): p. 206-213.
61. PCPConsortium, *Patient-powered research networks: building capacity for conducting patient-centered clinical outcomes research*. J Am Med Inform Assoc, 2014. **21**(4): p. 583-6.
62. Staniszewska, S., et al., *Reviewing progress in public involvement in NIHR research: developing and implementing a new vision for the future*. BMJ Open, 2018. **8**(7): p. e017124.
63. Staniszewska, S., et al., *GRIPP2 reporting checklists: tools to improve reporting of patient and public involvement in research*. BMJ, 2017. **358**: p. j3453.
64. Cheung, P.P., et al., *Recommendations for the Involvement of Patient Research Partners (PRP) in OMERACT Working Groups. A Report from the OMERACT 2014 Working Group on PRP*. J Rheumatol, 2016. **43**(1): p. 187-93.
65. Tausch, A.P., N. Menold, *Methodological aspects of focus groups in health research: Results of qualitative interviews with focus group moderators*. Global Qualitative Nursing Research, 2016. **3**: p. 1-12.
66. Mullins, C.D., et al., *Patient-centeredness in the design of clinical trials*. Value Health, 2014. **17**(4): p. 471-5.
67. Fleurence, R.L., et al., *Engaging patients and stakeholders in research proposal review: the patient-centered outcomes research institute*. Ann Intern Med, 2014. **161**(2): p. 122-30.
68. Kearney, A., et al., *Priorities for methodological research on patient and public involvement in clinical trials: A modified Delphi process*. Health Expect, 2017.
69. Wilson, P., Elspeth Mathie, Julia Keenan, Elaine McNeilly,, A.H. Claire Goodman, Fiona Poland, Sophie Staniszewska,, and D.M. Sally Kendall, Marion Cowe and Stephen Peckham, *ReseArch with Patient and Public involvement: a RealisT evaluation – the RAPPORT study*, H.S.A.D. RESEARCH, V.I.S. 2015, and I. 2050-4349, Editors. 2015.
70. NIHR. *Research Design Service (RDS)*. 2018; Available from: <https://www.nihr.ac.uk/about-us/how-we-are-managed/our-structure/research/research-design-service/>.
71. Holland Bio, *Patient Engagement Handbook*. 2017; Available from: https://www.hollandbio.nl/nieuwsberichten/gezamenlijk-kansen-verzilveren-door-pati-ntbetrokkenheid-in-de-industrie?utm_medium=Email&utm_source=HollandBIO+Weekly+2017+-+no.+46&#.