

Standard Operating Procedure

STZ SOP: X3 CTR



Auteur STZ PWO-werkgroep SOP's

Distributielijst STZ

Datum 03-08-2023

Revisiedatum 03-08-2026

**Samenwerkende
Topklinische
Ziekenhuizen**

Adres

Secoya, gebouw D
Papendorpseweg 93
3528 BJ Utrecht

Contact

030 – 273 94 14
info@stz.nl
www.stz.nl

Veranderingen ten opzichte van versie 22-12-2022			
Hoofdstuk	Soort aanpassing	Reden	Aanpassing
1	Inhoudelijk	Onvoldoende duidelijk dat deze SOP additioneel is aan de andere SOP's	Doel verduidelijkt
3	Inhoudelijk	Sponsor beoordeelt of sprake is van een SUSAR	Verwijdering SUSAR bij verantwoordelijkheden onderzoeker
5	Inhoudelijk	Term 'ernstige inbreuk' niet in lijst afkortingen, definities en termen	Term uitgelegd

1. Doel

Het doel van deze SOP is het beschrijven van de additionele en/of afwijkende procedures specifiek voor medische wetenschappelijk wmo-plichtig onderzoek met (een) geneesmiddel(en) bij mensen. SOP X3 is additioneel aan de overige SOP's en is gebaseerd op de Clinical Trial Regulation.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen STZ-Kwaliteitshandboek SOP's.

3. Verantwoordelijkheden

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier
- Indiening van de studie in de CTIS-portal
- Beantwoorden van vragen METC binnen de gestelde termijn
- Rapportage van SUSAR's in EudraVigilance database
- Tijdig meldingen maken tijdens de studie in CTIS
- Melden veiligheidsrapportage
- Archiveren van documenten in TMF

Investigator/onderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het verkrijgen van een tijdige Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) van zijn instelling
- Aanleveren benodigde documenten voor indiening in CTIS
- Doorgeven van gegevens aan de sponsor die gemeld moeten worden in CTIS (zoals startdatum, eerste bezoek eerste proefpersoon, wijzigingen van (lokale) hoofdonderzoeker, enz.)
- Tijdig melden van (S)AE's
- Archiveren van documenten in ISF

4. Stroomdiagram

5. Werkwijze

Niet alle WMO-plichtige onderzoeken met geneesmiddelen vallen binnen de reikwijdte van de CTR. De studie valt onder de CTR wanneer een of meer geneesmiddelen worden onderzocht en de deelnemers bepaalde gedragsregels krijgen opgelegd of procedures moeten ondergaan die afwijkend zijn van de normale klinische praktijk.

Om dit beoordelen is een Clinical Trial Decision Tool ontwikkeld:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/wettelijk-kader-ctr/reikwijdte-van-de-ctr>.

Met deze tool wordt tevens zichtbaar of het een geneesmiddelenonderzoek met beperkte interventie (zgn low-intervention clinical trial) betreft. Voor dit type onderzoek gelden aangepaste regels. Een beschrijving van de definitie en voorwaarden waaraan voldaan moet worden, zijn te vinden op:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/wettelijk->

[kader-ctr/definitie-van-klinische-studie-geneesmiddelenstudie-en-geneesmiddelenstudie-met-beperkte-interventie](#)

1) Voorbereiden indiening:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/voorbereiding-ctr>

- Verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier, dit bestaat uit twee delen.

Dit dossier bestaat uit 2 delen:

- i. Deel 1 wordt door lidstaten gezamenlijk beoordeeld en is gelijk voor alle betrokken lidstaten:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/voorbereiding-ctr/onderzoeksdossier-deel-i>
- ii. Deel 2 bevat lidstaat-specifieke documenten en bevat nationale zaken zoals de pif/ptf, verzekering, vgo, etc.:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/voorbereiding-ctr/onderzoeksdossier-deel-ii>
Wat betreft het nationale gedeelte voor Nederland: het is verplicht om gebruik te maken van de templates van de CCMO, m.u.v. de template voor de CV van de onderzoeker.

In verband met de doorzoekbaarheid in CTIS is het aanbevolen om voor het dossier gebruik te maken van de codes en documentnamen zoals aangegeven in het document van de Clinical Trial Coordinating Group (CTCG):

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/voorbereiding-ctr/onderzoeksdossier-samenstellen-algemene-informatie>

- Vaststellen geschiktheid van de onderzoeksinstelling (zie STZ SOP VL1 Beoordeling onderzoeksdossier Raad van Bestuur)
- Indien een onderzoek wordt opgezet met kwetsbare proefpersonen, zoals wilsonbekwame proefpersonen, minderjarigen (< 16 jaar), zwangere en borstvoeding gevende vrouwen, dan zal rekening moeten worden gehouden met specifieke regels in de CTR. Dit geldt ook voor geneesmiddelenonderzoek in noodsituaties. Specifieke regelgeving is hier terug te vinden:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/wettelijk-kader-ctr/kwetsbare-proefpersonen>
- Indien het een multinationaal onderzoek betreft treedt 1 van de lidstaten als rapporterend lidstaat op. De opdrachtgever mag hier een voorkeur voor aangeven. Bij nationaal onderzoek treedt het eigen land automatisch als rapporterend lidstaat op.

2) Indiening in CTIS portal:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/indiening-en-beoordeling-ctr>

- Het aanvraagdossier moet worden ingediend via CTIS, hoe dit werkt is terug te vinden op de website van de CCMO:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/indiening-en-beoordeling-ctr/indiening>

Validatiefase

Na indiening start de validatiefase door de rapporterende lidstaat. In deze fase wordt gekeken of het dossier compleet is. Hier staan 10 werkdagen voor.

Indien het dossier niet compleet is, ontvangt de opdrachtgever een Request For Information (RFI). De opdrachtgever heeft dan 10 dagen de tijd om het aan te vullen.

Beoordelingsfase

De beoordelingsfase start vanaf de validatiedatum. In deze fase wordt het dossier inhoudelijk beoordeeld. De maximale tijd die dit in beslag neemt is 45 dagen met een mogelijke verlenging van 31 dagen wanneer er een RFI wordt gedaan door de rapporterende lidstaat.

In het geval van een RFI heeft de opdrachtgever 12 dagen de tijd om te reageren. Indien de opdrachtgever hier niet aan voldoet, dan komt de aanvraag te vervallen.

Binnen 5 dagen vanaf de rapporteringsdatum of vanaf de laatste dag van beoordeling van deel II volgt een Besluit. Dit kan luiden:

- i. de geneesmiddelenstudie wordt toegelaten;
 - ii. de geneesmiddelenstudie wordt toegelaten onder voorwaarden;
 - iii. de geneesmiddelenstudie wordt niet toegelaten.
- Parallel aan deze indiening worden verdere voorbereidingen getroffen voor het onderzoek bij deelnemende centra. Dit doet de opdrachtgever aan de hand van de Checklist Lokale Uitvoerbaarheid: https://dcrfonline.nl/wp-content/uploads/sites/12/2022/03/Checklist-Lokale-Uitvoerbaarheid_25Maart2022-final.pdf
Inventariseer of er bij deelnemende centra nog aanvullende documentatie nodig is. Er vinden in deze fase contractonderhandelingen plaats en het CTA wordt getekend. Dit laatste kan gedaan worden ná de vragenronde van de METC op basis van de definitieve documenten. Hiermee kan in veel gevallen een amendement op het CTA worden voorkomen.

3) Uitvoering van het onderzoek:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr>

- Zodra in een lidstaat het onderzoek is toegelaten, mag het onderzoek in dit lidstaat van start.
- De sponsor maakt op verschillende momenten gedurende het onderzoek een melding in de CTIS-portal, zoals:
 - i. Start van het onderzoek: binnen 15 dagen aan de betrokken lidstaat. Dit is de datum van de eerste handeling om een potentiële proefpersoon te werven voor een specifieke studie, tenzij dit anders gedefinieerd is in het protocol;
 - ii. Eerste bezoek van de eerste proefpersoon: binnen 15 dagen aan de betrokken lidstaat;
 - iii. Einde werving proefpersonen: binnen 15 dagen vanaf het einde van de werving van proefpersonen;
 - iv. Eventuele herstart werving: binnen 15 dagen na de herstart in elke betrokken lidstaat;
 - v. Tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging om veiligheidsredenen: < 15 dagen (vermeld de reden en specificeer de follow-up-maatregelen)

- vi. Ernstige inbreuk: zonder vertraging maar niet later dan 7 dagen na kennisname van die inbreuk. Een ernstige inbreuk wordt in de CTR gedefinieerd als 'een inbreuk die aanzienlijke invloed kan hebben op de veiligheid en de rechten van een proefpersoon of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens'.
- vii. Onverwachte voorvallen, niet zijnde SUSAR's, die van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's: zonder vertraging maar niet later dan 15 dagen na kennisname van dit voorval.
- viii. Dringende veiligheidsmaatregelen (urgent safety measures): Zonder onnodig uitstel maar niet later dan 7 dagen nadat de maatregelen genomen zijn. Een uitgebreid overzicht van alle notificaties die gemeld dienen te worden is hier te vinden: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr/notificaties>

Wijzigingen

- Gedurende het onderzoek kunnen zich verschillende soorten wijzigingen voordoen: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr/wijzigingen/soorten-wijzigingen>
- Niet-substantiële wijzigingen dienen te worden gerapporteerd bij de eerstvolgende substantiële wijziging door deze als zodanig te vermelden in de begeleidende brief bij de indiening van een substantieel amendement. Daarnaast dienen deze wijzigingen te worden opgenomen in de Trial Master File van de studie. Informatie over wijzigingen die wel van belang zijn voor het toezicht op de geneesmiddelenstudie door betrokken lidstaten, maar waar het geen substantiële wijziging betreft, dient door de opdrachtgever voortdurend te worden bijgewerkt in CTIS: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr/wijzigingen/soorten-wijzigingen>
- Een substantiële wijziging kan pas worden ingediend in CTIS ná een besluit over de initiële indiening: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr/wijzigingen/indiening-van-een-substantiele-wijziging>
De validatiefase kan 6 dagen in beslag nemen. Evt. vragen van de rapporterende lidstaat dienen door de opdrachtgever binnen maximaal 10 dagen beantwoord te worden.
Na validatie vindt de beoordeling plaats, deze duurt 38 dagen, en kan evt. verlengd worden met maximaal 31 dagen, vanaf de validatiedatum. Bij vragen heeft de opdrachtgever 12 dagen om aan het verzoek te voldoen. Indien de aanvullende informatie niet tijdig verstrekt wordt, zal de aanvraag vervallen.

Er kan sprake zijn van een substantiële wijziging in deel I, deel I en II en alleen in deel II. Documenten die ingediend moeten worden zijn terug te vinden Annex 2 van de EU CTR wettekst: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32014R0536&from=EN%23d1e32%2D64%2D1>

Veiligheidsrapportage

- De opdrachtgever en onderzoeker hebben verschillende verplichtingen met betrekking tot het melden van (ernstige) ongewenste voorvallen, SUSAR's en de jaarlijkse veiligheidsrapportage:
<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/uitvoering-van-de-studie-ctr/veiligheidsrapportage>
- De opdrachtgever dient SUSAR's te melden in de EudraVigilance-databank en jaarlijkse veiligheidsrapporten in CTIS.

4) Einde onderzoek:

<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/geneesmiddelenonderzoek-ctr/einde-van-de-studie-ctr>

- De opdrachtgever dient binnen één jaar na het eind van de studie in alle betrokken lidstaten een samenvatting van uitkomsten van de geneesmiddelenstudie in CTIS in, ongeacht de uitkomst van het onderzoek. Daarnaast wordt een samenvatting voor leken ingediend. De einddatum van het onderzoek is de dag dat de laatste proefpersoon in het kader van het onderzoek de onderzoekslocatie heeft bezocht, of dat het laatste thuisbezoek in het kader van het onderzoek heeft plaatsgevonden.
- De inhoud van de Trial Master File dient na afronding van het onderzoek minimaal 25 jaar te worden bewaard door onderzoeker en opdrachtgever. Wanneer het data betreft verzameld voor een onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, dan geldt een minimale bewaartermijn van 30 jaar. Medische dossiers van proefpersonen dienen, volgens het nationale recht, minimaal 20 jaar te worden bewaard.

6. Archivering

De volgende documenten dienen gearchiveerd te worden in de Investigator site file en/of Trial Master File van de sponsor (zie STZ SOP VL4 'Studiedossiers (TMF/ISF')):

- Alle ingediende en geaccordeerde documenten
 - Correspondentie
 - Getekend CTA
 - Positief oordeel van de METC
 - Getekend VGO
 - Wijzigingen, (niet-) substantiële amendementen, rapportages
- Zie verder voor archivering STZ SOP A2 'Archiveren studie'.

7. Referenties

Richtlijn voor Good Clinical Practice (E6(R2))

Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

EU Verordening geneesmiddelenonderzoek 536/2014

Website van de CCMO: www.ccmo.nl

Website van de DCRF: www.dcrfonline.nl

STZ SOP VL1 Beoordeling onderzoeksdossier Raad van Bestuur

STZ SOP VL4: Studiedossiers (TMF/ISF)

STZ SOP A2: Archiveren studie



8. Literatuur

Richtsnoer voor Good Clinical Practice (E6(R2))

Website van de CCMO: www.ccmo.nl

Website van de DCRF: www.dcrfonline.nl

9. Bijlage

9.1 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP (indien van toepassing)