

Standard Operating Procedure

STZ SOP: X3 CTR



Auteur STZ PWO-werkgroep SOP's

Distributielijst STZ

Datum 28-05-2025

Revisiedatum 28-05-2028

**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 03-08-2023			
Hoofdstuk	Soort aanpassing	Reden	Aanpassing
5	Inhoudelijk	Uitwerking over melden 'serious breach' ontbrak	Uitleg en wijze van melding is toegevoegd
7	Tekstueel	Overbodig. De SOPs die staan vermeld onder hoofdstuk 7 staan ook vermeld in de tekst van hoofdstuk 5.	Hoofdstuk 7 is vervallen
8	Tekstueel	Overbodig. In Inleiding Kwaliteitshandboek staat in het algemeen vermeld dat alle SOPs zijn gebaseerd op geldende wet- en regelgeving m.b.t. medisch wetenschappelijk onderzoek	Hoofdstuk 8 is vervallen
9	Tekstueel	Vervallen van hoofdstuk 7 en 8	Hoofdstuk 9 is hoofdstuk 7 geworden

1. Doel

Het doel van deze SOP is het beschrijven van de additionele en/of afwijkende procedures specifiek voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met (een) geneesmiddel(en) bij mensen dat onder de Clinical Trial Regulation (CTR) valt. STZ SOP X3 'CTR' is additioneel aan de overige SOP's.

2. Afkortingen, definities en termen

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

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP X3 'CTR' beschreven.

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Het verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier;
- Het indienen van de studie in de CTIS-portal;
- Het beantwoorden van vragen van de METC/centrale toetsingscommissie binnen de gestelde termijn;
- Het rapporteren van SUSAR's in de EudraVigilance database;
- Het tijdig maken van meldingen tijdens de studie in CTIS (zoals serious breaches);
- Het opstellen en indienen van de veiligheidsrapportage;
- Het archiveren van documenten in de Trial Master File (TMF).

(Lokale) hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- Het verkrijgen van een tijdige Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO) van diens instelling;
- Het aanleveren van benodigde documenten voor indiening in CTIS;
- Het doorgeven van gegevens aan de sponsor die gemeld moeten worden in CTIS (zoals startdatum, eerste bezoek eerste proefpersoon, wijzigingen van (lokale) hoofdonderzoeker, enz.);
- Het beschrijven van het proces rondom het opmerken van melden van serious breaches;
- Het tijdig melden van (S)AE's en serious breaches;
- Het archiveren van documenten in de Investigator Site File (ISF).

4. Stroomdiagram

N.v.t.

5. Werkwijze

Niet alle 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](#) van de CCMO

ontwikkeld. 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, is te vinden op de [website](#) van de CCMO. Verder geldt voor CTR onderzoek dat de ICH-GCP richtlijnen van toepassing zijn.

1) Voorbereiden indiening: Zie deze [website](#) van de CCMO voor uitgebreidere informatie.

Indien het een multinational onderzoek betreft treedt één 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.

- Verzamelen van documentatie voor het indieningsdossier, dit bestaat uit twee delen.
 - i. Deel 1 wordt door lidstaten gezamenlijk beoordeeld en is gelijk voor alle betrokken lidstaten;
 - ii. Deel 2 bevat lidstaat-specifieke documenten en bevat nationale zaken zoals de PIF, verzekering, VGO, etc.
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 \(CTCG\)](#):

- Vaststellen geschiktheid van de onderzoeksinstelling (zie STZ SOP VL1 'Beoordeling raad van bestuur (lokaal)').
- 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:

2) Indiening in CTIS-portal:

Het aanvraagdossier moet worden ingediend via CTIS, hoe dit werkt is terug te vinden op de [website](#) van de CCMO:

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 van de DCRF.

Inventariseer of er bij deelnemende centra nog aanvullende documentatie nodig is. Er vinden in deze fase contractonderhandelingen plaats en het clinical trial agreement (CTA) wordt getekend. Dit laatste kan gedaan worden ná de vragenronde van de METCcentrale toetsingscommissie op basis van de definitieve documenten. Hiermee kan in veel gevallen een amendement op het CTA worden voorkomen.

3) Uitvoering van het onderzoek (zie ook website van CCMO)

Zodra in een lidstaat het onderzoek is toegelaten, mag het onderzoek in deze lidstaat van start.

De sponsor maakt op verschillende momenten gedurende het onderzoek een melding in de CTIS-portal, zoals:

- iv. 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;
- v. Eerste bezoek van de eerste proefpersoon: binnen 15 dagen aan de betrokken lidstaat;
- vi. Einde werving proefpersonen: binnen 15 dagen vanaf het einde van de werving van proefpersonen;
- vii. Eventuele herstart werving: binnen 15 dagen na de herstart in elke betrokken lidstaat;

- viii. Tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging om veiligheidsredenen: < 15 dagen (vermeld de reden en specificeer de follow-up-maatregelen);
- ix. 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';
- x. 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;
- xi. 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.

Wijzigingen

Gedurende het onderzoek kunnen zich verschillende soorten wijzigingen voordoen.

- 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 TMF 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.
- Een substantiële wijziging kan pas worden ingediend in CTIS ná een besluit over de initiële indiening.
De validatiefase kan 6 dagen in beslag nemen. Eventuele 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 eventueel 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 1 en / of deel II.
Documenten die ingediend moeten worden zijn terug te vinden in [Annex 2 van de EU CTR wettekst](#).

Veiligheidsrapportage

- De opdrachtgever en onderzoeker hebben verschillende verplichtingen met betrekking tot het melden van (ernstige) ongewenste voorvallen, SUSAR's en de jaarlijkse veiligheidsrapportage.
- De opdrachtgever dient SUSAR's te melden in de EudraVigilance-databank en jaarlijkse veiligheidsrapporten in CTIS.

Melden van een Serious Breach (zie ook deze [website](#))

Een **Serious Breach** is 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.

Een Serious Breach moet in CTIS worden gemeld **zonder vertraging maar niet later dan 7 kalenderdagen** na kennisname van die breach. In Nederland ontvangt de CCMO de Serious Breaches via CTIS en afhankelijk van het soort Serious Breach wordt deze beoordeeld door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de METC die de studie heeft toegelaten of de CCMO.

Iedere breach van:

- The Regulation (EU) No 536/2014;
- Of
- De clinical trial protocol versie die op het moment van de breach van toepassing is en die effect heeft op:
 - o De veiligheid van de proefpersoon en/of
 - o De rechten van de proefpersoon en/of
 - o De betrouwbaarheid en robuustheid van de data.

Houd hierbij rekening met de volgende punten:

- Vermoedelijke Serious Breaches moeten onmiddellijk door de onderzoekers aan de sponsor worden gemeld;
- Na ontvangst moet een beoordeling van de breach worden uitgevoerd door het studieteam om vast te stellen of deze "ernstig" is;
- Er moet een analyse plaatsvinden naar wat de oorzaak van deze breach is door het studieteam;
- Breng in kaart hoe deze breach moet worden opgelost en welke preventieve maatregelen op moeten worden gesteld;

Van belang om te vermelden is dat de (lokale) hoofdonderzoeker verantwoordelijk is om een procedure te beschrijven waarin staat hoe er gezorgd wordt dat de research staf breaches opmerkt en dat deze tijdig gemeld worden aan sponsor.

Meer informatie is te vinden op de [website](#) van de CCMO.

4) Einde onderzoek:

- 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 TMF 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 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. Bijlage(n)

7.1 Handleiding CTIS

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

Bijlage 7.1 Handleiding CTIS

1. Introductie

1.1 Wat is de Clinical Trial Regulation (CTR)?

De CTR (Verordening nr. 536/2014) is de nieuwe Europese wetgeving voor geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie. Het vervangt en overstijgt de nationale wetgeving.

Met de invoering van de CTR zijn alle regels en processen voor de indiening, beoordeling en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek nu precies hetzelfde in alle EU-lidstaten. Hiermee wil de EU het aantrekkelijker maken om (multinationaal) onderzoek te doen binnen de EU. Het verschil tussen het indienen van een nationale of een multinationale studie is nu namelijk veel kleiner geworden.

De volledige tekst van de Verordening vind je [hier in het Nederlands](#) en [hier in het Engels](#).

1.2 Wat is het Clinical Trials Information System (CTIS)?

Het Clinical Trials Information System (CTIS) is het centrale platform dat door de EU is opgezet voor de indiening, het beheer, en de uitvoering van klinische onderzoeken. Het is een digitaal portaal en databank voor alle geneesmiddelenstudies in de EU.

CTIS is dus de website waar je als onderzoeker jouw klinische studies moet indienen, beheren en opvolgen. Omdat het één systeem voor alle studies in Europa is, hoef je voor een multinationaal onderzoek maar één aanvraag in te dienen via CTIS, ongeacht het aantal betrokken lidstaten. Naast het indienen van studies, kun je in CTIS in de toekomst waarschijnlijk alle lopende klinische studies in de EU terugvinden.

1.3 Overgangsperiode CTR

De CTR is van kracht sinds 31 januari 2022. Vanwege de complexiteit van het overzetten van lopende onderzoeken was er een overgangsperiode van drie jaar. Nu geldt het volgende:

- Alle nieuwe onderzoeken en amendementen moeten volgens de CTR-wetgeving. Daarnaast moeten alle studies die onder de CTD zijn getoetst en na 30 januari 2025 door lopen, overgezet zijn naar de CTR en dus ingediend zijn in CTIS.

1.4 Valt mijn studie onder de CTR?

Een onderzoek valt onder de CTR als het is ontworpen om een geneesmiddel te evalueren, en als deelnemers aan het onderzoek procedures moeten ondergaan of gedragsregels moeten volgen die afwijken van de normale klinische praktijk.

1.4.1 Specifieke studies die onder de CTR vallen zijn:

De CTR geeft een definitie van een 'klinische studie' (clinical study), een 'klinische proef' (clinical trial, geneesmiddelenstudie) en een 'klinische proef met beperkte interventie' (low-intervention clinical trial, geneesmiddelenstudie met beperkte interventie)(CTR artikel 2):

Klinische onderzoeken (clinical study): onderzoek dat is gericht op het ontdekken of verifiëren van klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een geneesmiddel; het identificeren van bijwerkingen; of het bestuderen van de absorptie, distributie, metabolisme en excretie van een geneesmiddel.

Klinische proeven (clinical trial): Dit is een subset van onderzoeken waarbij:

- De toewijzing van de proefpersoon aan een specifieke therapeutische strategie van tevoren wordt bepaald en niet volgens de normale klinische praktijk is;
- De beslissing om het geneesmiddel voor te schrijven samenvalt met de beslissing om de proefpersoon in de studie op te nemen;
- Er aanvullende diagnostische of monitoringprocedures worden toegepast.

Klinische proeven met beperkte interventie (low-intervention trial): onderzoeken met reeds goedgekeurde geneesmiddelen. Hiervoor gelden minder strenge monitoringsregelingen. De rest van de aanvraag verandert niet. Een low-interventional trial moet voldoen aan het volgende:

- De geneesmiddelen zijn goedgekeurd in de EU;
- De geneesmiddelen worden gebruikt volgens de voorwaarden van de marktvergunning of op basis van wetenschappelijk bewijs ondersteund door gepubliceerde wetenschappelijke gegevens;
- De aanvullende diagnostische of monitoringprocedures brengen minimale extra risico's of lasten met zich mee in vergelijking met de normale klinische praktijk.

Let op: Onderzoeken vallen dus **niet** meer onder de categorie niet-interventionele klinische proeven als ze afwijken van normale klinische praktijk; e.g. als een geneesmiddel wordt toegediend aan patiënten zonder klinische indicatie of medische noodzaak, of als er aanvullende (monitorings-)procedures worden uitgevoerd ten behoeve van de klinische studie.

1.4.2 Uitzonderingen

De volgende studies vallen **niet** onder de CTR:

Niet-interventionele klinische proeven: Dit zijn klinische studies die geen interventie bevatten. Een geneesmiddel wordt dan dus in de normale klinische praktijk onderzocht. Deelnemers hoeven geen additionele of andere procedures te ondergaan, en hoeven hun gedrag niet aan te passen als ze deelnemen aan de studie. In niet-interventionele klinische proeven wijken behandelingen, onderzoeken, en procedures niet significant af van de normale klinische praktijk.

Een voorbeeld hiervan is een retrospectief onderzoek naar het effect van postoperatief opiaat-gebruik op postoperatieve mobiliteit, waarin retrospectief wordt gekeken naar de hoeveelheid toegediende opiaten en mate van mobiliteit.

Klinische proeven m.b.t. fysiologie: Dit zijn klinische studies waarin *wel* een geneesmiddel wordt toegediend, maar er *alleen* onderzoek gedaan wordt naar de fysiologie van het lichaam, en niet naar het toegediende geneesmiddel.

Een voorbeeld hiervan is een onderzoek naar het effect van hartslagfrequentie op nierfunctie, waarin bètablokkers worden toegediend om de hartslagfrequentie te beïnvloeden.

1.4.3 Kom je er niet uit?

Mocht je niet zeker weten of jouw studie onder de CTR valt, dan kun je de **Clinical Trial Decision Tool** raadplegen. Deze is mede door de CCMO opgesteld. Het geeft advies over

of een studie wel of niet onder de CTR valt, en laat ook zien of er sprake is van een geneesmiddelenonderzoek met beperkte interventie.

2. Vóóordat je start met een indiening

Door de invoering van de CTR zijn er een aantal zaken veranderd. Om onaangename verrassingen te voorkomen, is het handig om vóór de start van een indiening een globaal idee te hebben van de verschillende stappen die je moet doorlopen. Hieronder volgen een aantal punten die je scherp moet hebben voordat je start met het indienen van het protocol.

2.1 Controleren of de studie onder de CTR valt

Ga na of jouw studie onder de CTR valt, de voorwaarden en definities staan [hier](#) beschreven. Twijfel je of je studie onder de CTR valt dan kun je de [Clinical Trial Decision Tool](#) raadplegen.

2.2 Benodigheden voor het indienen van een nieuwe studie onder CTR

2.2.1 Kosten voor initiële indieningen en amendementen

Vóór de invoering van de CTR waren vaak geen kosten verbonden aan de beoordeling door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). Onderzoekers konden destijds zelf kiezen bij welke METC zij hun aanvraag indienden.

Onder de CTR moeten aanvragen via CTIS worden ingediend. De CCMO wijst deze aanvragen vervolgens toe aan een METC in Nederland. Hoewel onderzoekers een voorkeur kunnen aangeven, kan de aanvraag bij elke METC terechtkomen. Hierdoor gelden nu nationale tarieven voor beoordelingen, die worden geïnd door de CCMO. Ook als de aanvraag wordt beoordeeld door een ziekenhuis-geaffilieerde METC of de onderzoeksaanvraag wordt afgewezen, geldt toch het nationale tarief.

De nationale tarieven worden bepaald door het ministerie van VWS en veranderen elk jaar. Ze zijn [hier](#) te vinden.

2.2.2 Bij multicenter onderzoek: check of deelnemende centra een functioneel CTIS-account hebben

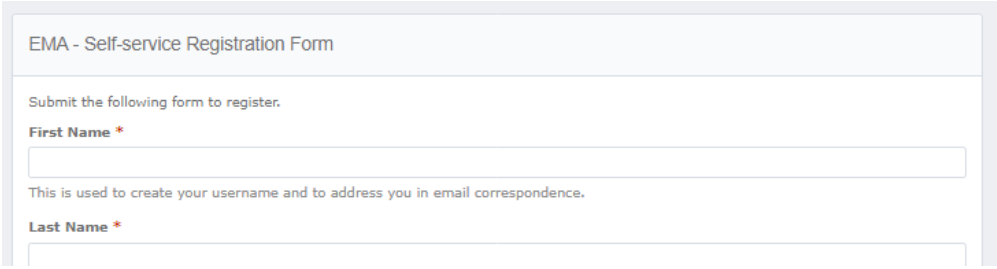
Onder de CTR is het indieningsproces voor multicenteronderzoek aanzienlijk vereenvoudigd. Het verschil tussen het indienen van een monocenter of een multicenteronderzoek is minimaal geworden.

Hiernaast moet de sponsor van de studie de training voor SUSAR-meldingen hebben gevolgd, en hiervoor ook geregistreerd staan in Eudravigilance. Eudravigilance is het Europese systeem voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen van gebruik van geneesmiddelen. De sponsor is verantwoordelijk voor het melden van een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) in het EudraVigilance systeem. Ga bij het wetenschapsbureau van je eigen ziekenhuis na hoe deze melding moet plaatsvinden.

2.2.3 Accounts

Er zijn veel verschillende systemen betrokken bij een indiening van een nieuwe studie. Doorgaans moet er voor elk systeem een account worden aangemaakt. Gezien er soms tijd overheen gaat voordat een account actief is, wordt aangeraden dit [aan de start](#) al te doen.

[Een EMA-account](#) is nodig om toegang te krijgen tot de CTIS-omgeving. Onderzoekers die al andere EMA-toepassingen (e.g. Eudralink) gebruiken, kunnen hetzelfde EMA-account gebruiken voor CTIS. Gebruikers die nog geen EMA-account hebben, moeten er een aanmaken. Dit kan [hier](#), via een zelfregistratieproces. Het kan 1-2 dagen duren voordat dit account is geactiveerd.



EMA - Self-service Registration Form

Submit the following form to register.

First Name *

This is used to create your username and to address you in email correspondence.

Last Name *

Als het EMA account is geactiveerd, kun je dezelfde inloggegevens (EMA email en zelfgekozen wachtwoord) gebruiken om toegang te krijgen tot de landingspagina van CTIS. Inloggen kan [hier](#).

3. Aanvraag onder de CTR van begin tot eind

Hieronder volgt een overzicht van een aanvraag onder de CTR van begin tot eind.

1. Schrijven van het protocol
2. Opstellen Form en MSC, en Onderzoeksdossier deel I en II
3. Indiening in CTIS
4. Beantwoorden RFI's en opstellen CTA
5. Start van studie

3.1 Structuur Form en MSC, en Onderzoeksdossier deel I en II

Elke CTIS-indiening begint met een sectie Form en MSC (Formulieren en Member State Concerned). Hierin staat vooral administratieve informatie over de indiening, zoals de aanbestedingsbrief.

Het echte onderzoeksdossier is opgedeeld in twee delen. Deel I bevat de documenten die hetzelfde zijn in alle EU-lidstaten. Dit omvat algemene informatie en documenten die door alle betrokken lidstaten worden gedeeld en geaccepteerd. Deel II bestaat uit lidstaat-specifieke documenten die uniek zijn voor elke betrokken lidstaat. Dit deel bevat informatie die specifiek is voor de regelgeving, wensen, en eisen van de betreffende lidstaat.

Bij multinationale aanvragen geldt dat er één Deel I is dat geldig is in alle betrokken lidstaten, en per betrokken lidstaat een andere versie van deel II.

Hieronder staat de volledige inhoud van een aanvraagdossier. Toelichting per sectie is te vinden in **hoofdstuk 4** (indiening in CTIS):

Form (Formulieren) en MSC (Member State Concerned):

- Aanbestedingsbrief
- Bewijs van betaling van tarief beoordeling: in Nederland volstaan factuurgegevens
- Naleving van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) 2016/679
- Overzicht van de betrokken lidstaten, inclusief voorgestelde rapporterende lidstaat en, indien van toepassing, een overzicht van deelnemende landen buiten de EU

Onderzoeksdossier deel I: hetzelfde voor alle betrokken lidstaten.

- Protocol
- Investigator's Brochure (IB)
- Documentatie ter naleving van Good Manufacturing Practice (GMP) voor de vervaardiging en invoer van onderzoeksgeneesmiddelen
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD): Quality-deel, en Safety en Efficacy-deel
- *Indien toepasbaar:* Auxiliary Medicinal Product Dossier (AxMPD)
- *Indien toepasbaar:* Wetenschappelijk advies en Paediatric Investigational Plan (PIP)
- Labels

Onderzoeksdossier deel II: afhankelijk van de betrokken lidstaat.

- Wervingsregelingen
- Informatie voor proefpersonen, geïnformeerde toestemming en formulier voor geïnformeerde toestemming
- Geschiktheid van de onderzoeker
- Geschiktheid van de faciliteiten
- Bewijs van dekking door een verzekering of waarborg
- Financiële en andere regelingen

- Naleving van de nationale voorschriften inzake gegevensbescherming
- Naleving van de voorschriften voor het gebruik van biologische monsters

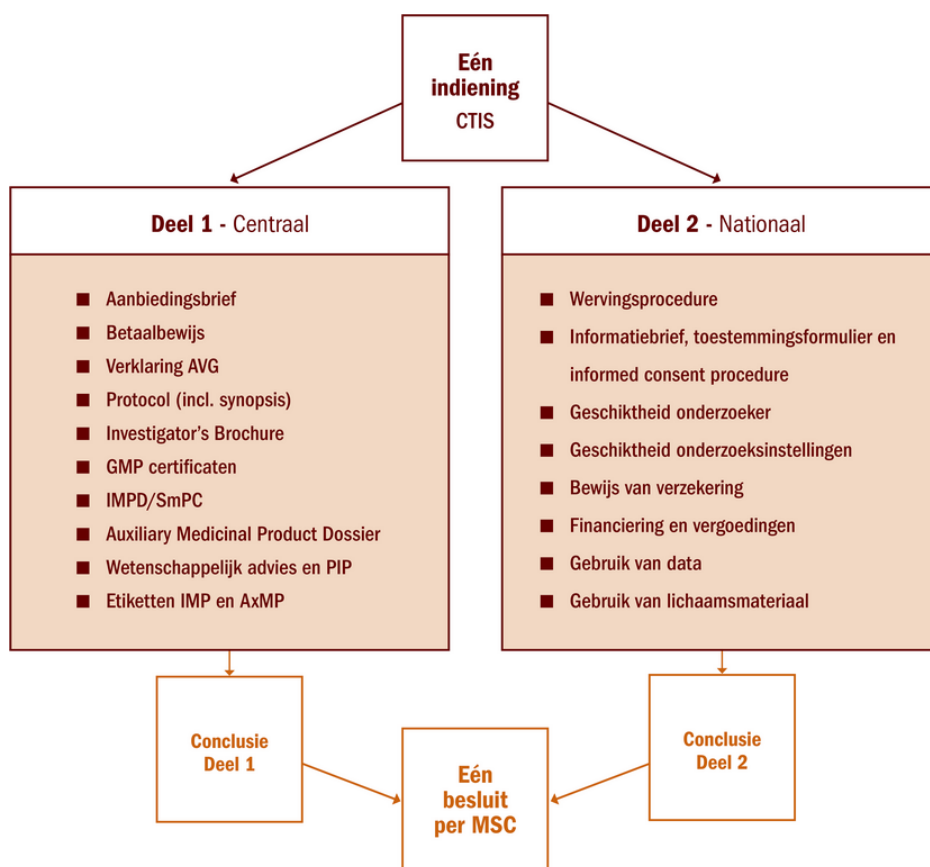
3.1.1 Nationaal vs. Multinationaal onderzoek

Onder de CTR is het verschil tussen het indienen van een nationaal of multinationaal onderzoek veel kleiner geworden. Wel zijn er nog enkele verschillen. Bij een nationaal onderzoek wordt de aanvraag beoordeeld door de bevoegde autoriteit van die betrokken lidstaat. De volledige aanvraag wordt dus door een autoriteit beoordeeld.

Bij een multinationaal onderzoek is het proces iets complexer. De beoordeling verloopt in twee fases:

- Onderzoeksdossier Deel I wordt gezamenlijk beoordeeld door alle betrokken lidstaten. Eén lidstaat wordt aangewezen als rapporterend lidstaat en is verantwoordelijk voor de coördinatie en consolidatie van de gezamenlijke beoordeling. Dit resulteert in één gezamenlijke conclusie over Deel I, die door alle lidstaten wordt geaccepteerd.
- Onderzoeksdossier Deel II verschilt per lidstaat en wordt afzonderlijk beoordeeld door de bevoegde autoriteit van elke betrokken lidstaat. Elke lidstaat trekt hierbij een eigen conclusie op basis van de specifieke nationale eisen en regelgeving.

Na de beoordeling van beide delen komt elke betrokken lidstaat tot een besluit dat gebaseerd is op de gezamenlijke conclusie van Deel I en de nationale conclusies van Deel II.



3.2 Schrijven van het protocol

De CTR heeft een nieuwe regelgeving opgesteld die bepaalt welke elementen minimaal in een onderzoeksprotocol moeten worden opgenomen. Deze vereisten verschillen van de eerdere eisen die aan een protocol werden gesteld.

Hieronder volgt een korte samenvatting van de eisen die de CTR aan elke sectie van een protocol stelt. Er wordt per protocol-sectie aangegeven op welke wet- en regelgeving dit is gebaseerd.

Kijk hier voor [het nieuwe template protocol](#).

3.2.1 Clinical trial title

Protocol ID = het eigen protocolcodenummer dat hetzelfde blijft voor alle versies. Mag achterwege gelaten worden; kan toegevoegd worden indien relevant.

EU-proefnummer = het EU-identificatie nummer dat toegekend is aan het onderzoek in CTIS, nadat de aanvraag in CTIS is aangemeld via het Wetenschapsbureau.

Continuous Wound Infiltration versus placebo following elective minimally invasive colorectal surger...

Under evaluation: 2024-512107-39-00 RM: Netherlands

3.2.2 Protocol signature sheet – o.b.v. CTR Annex I, D-15

In CTIS dient enkel een ongetekende versie van het protocol te worden ingeleverd. Wel moet een getekende versie van het protocol worden bewaard in de Trial Master File!

3.2.3 1. Abbreviations

-

3.2.4 2. Synopsis

-

3.2.5 3. Introduction and rationale – o.b.v. CTR Artikel 2 en Annex I, D17-c, D17-i, D17-j

Deze sectie behoort een bespreking van de relevantie van het onderzoek te bevatten, op basis van resultaten uit relevante niet-klinische en klinische onderzoeken.

Als het onderzoek geclassificeerd is als een low-intervention trial, moet dit hier gerechtvaardigd worden. Een low-intervention trial moet voldoen aan de volgende voorwaarden:

- De geneesmiddelen voor onderzoek zijn goedgekeurd in de EU.
- De geneesmiddelen worden gebruikt volgens de voorwaarden van de marktvergunning of op basis van wetenschappelijk bewijs ondersteund door gepubliceerde wetenschappelijke gegevens.
- De aanvullende diagnostische of monitoringprocedures brengen minimale extra risico's of lasten met zich mee in vergelijking met de normale klinische praktijk.

Dit kan bijvoorbeeld als volgt worden beschreven:

The investigational product has a well-documented and well-established safety-profile, the use of which is routine clinical practice.²³ This study fulfils all necessary conditions to be classified as a low-intervention clinical trial set out by the EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (CTR).²⁵

- *All investigational medicinal products are authorized (see Chapter 6);*
- *All investigational medicinal products will be used in authorised form for the authorised indication, and the use of the investigational medicinal product is supported by previous research demonstrating safety and efficacy (see Chapter 3 and 8).*
- *The additional diagnostic procedure, the completion of brief daily questionnaires (see addendum), pose minimal additional burden and risk to the safety of the participating patients as compared to normal clinical practice (see Chapter 4).*

3.2.6 4. Structured risk analysis – o.b.v. CTR Artikel 6, en Annex I, D17-d

Een overzicht en evaluatie van bekende/mogelijke risico's en voordelen van deelname aan het onderzoek.

Bij beoordeling door de rapporterende lidstaat wordt het volgende overwogen:

1. De verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, op basis van:
 - a. De bestaande kennis over de geneesmiddelen in het onderzoek
 - b. De relevantie van het onderzoek
 - c. De betrouwbaarheid en robuustheid van de resultaten uit het onderzoek
2. De risico's en ongemakken voor de proefpersoon, op basis van:
 - a. De bestaande kennis over de geneesmiddelen in het onderzoek
 - b. De kenmerken van de interventie ten opzichte van de normale klinische praktijk
 - c. De veiligheidsmaatregelen, o.a. risicobeperkende maatregelen, monitoring, veiligheidsrapportage en het veiligheidsplan
 - d. Het gezondheidsrisico voor de proefpersoon als gevolg van de medische aandoening waarvoor het geneesmiddel wordt onderzocht

3.2.7 5. Objectives and endpoints – o.b.v. CTR Annex I, D17-L

Primaire en secundaire eindpunten die tijdens het onderzoek worden gemeten.

3.2.8 6. Study plan and design – o.b.v. CTR Annex I, D17-e, D17-k, D17-n

Een beschrijving van het type onderzoek dat wordt uitgevoerd, inclusief een schema van de opzet, procedures en stadia van het onderzoek, indien relevant.

Een beschrijving van de verwachte duur van deelname en de opeenvolging en duur van alle onderzoeksperioden, inclusief de follow-up, indien van toepassing.

Als patiënten betrokken waren bij de opzet van het onderzoek: een beschrijving van hun betrokkenheid.

3.2.9 7. Study population – o.b.v. CTR Artikel 31 t/m 35, en Annex I, D17-h, D17-v, D17-y, D17-x

7.1 Population

Beschrijving van de groepen en subgroepen van proefpersonen, inclusief groepen met specifieke behoeften, deelname van gezonde vrijwilligers, en deelnemers met zeldzame aandoeningen.

7.2 Inclusion criteria + 7.3 Exclusion criteria

Een beschrijving van de criteria voor het includeren of excluderen van proefpersonen, inclusief de voorwaarden voor het terugtrekken van individuele proefpersonen.

Als een bepaald geslacht of een specifieke leeftijdsgroep is uitgesloten of ondervertegenwoordigd, de redenen en motivering voor deze uitsluiting.

7.4 Vulnerable populations

Motivering voor het includeren van deelnemers die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven, of andere bijzondere populaties, zoals minderjarigen.

Regelgeving per gespecificeerde populatie:

- CTR Artikel 31 – wilsonbekwame proefpersonen
- CTR Artikel 32 – minderjarigen
- CTR Artikel 33 – zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
- CTR Artikel 34 – aanvullende nationale maatregelen voor dienstplichtigen, gedetineerden, en bewoners van woonzorginstellingen
- CTR Artikel 35 – noodsituaties

3.2.10 8. Study treatments – o.b.v. CTR Hoofdstuk X, en Annex I, D18, D17-f, D17-g, en Annex VI

8.1 Investigational Medicinal product / 8.2 Comparator IMP(s) / 8.3 Placebo / 8.4 Auxiliary Medicinal Product (AxMP(s))

- Investigational Medicinal Product = een geneesmiddel dat onderzocht wordt, of als referentie wordt gebruikt, inclusief placebo's
- Auxiliary Medicinal Product = een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor een onderzoek, maar niet zelf onderzocht wordt (e.g. rescue medication).

8.1.2 Status and development of the IMP

Hier kan worden verwezen naar een ander document, zoals de Summary of Product Characteristics (CTR Annex I D17-f). Dit is vooral van toepassing bij low-interventional trials. Het kan e.g. als volgt worden omschreven:

Given the extensive experience with bupivacaine in human beings, clinical studies are not discussed in this protocol. The Summary of Product Characteristics can be found [here](#).²³

8.1 tot 8.4

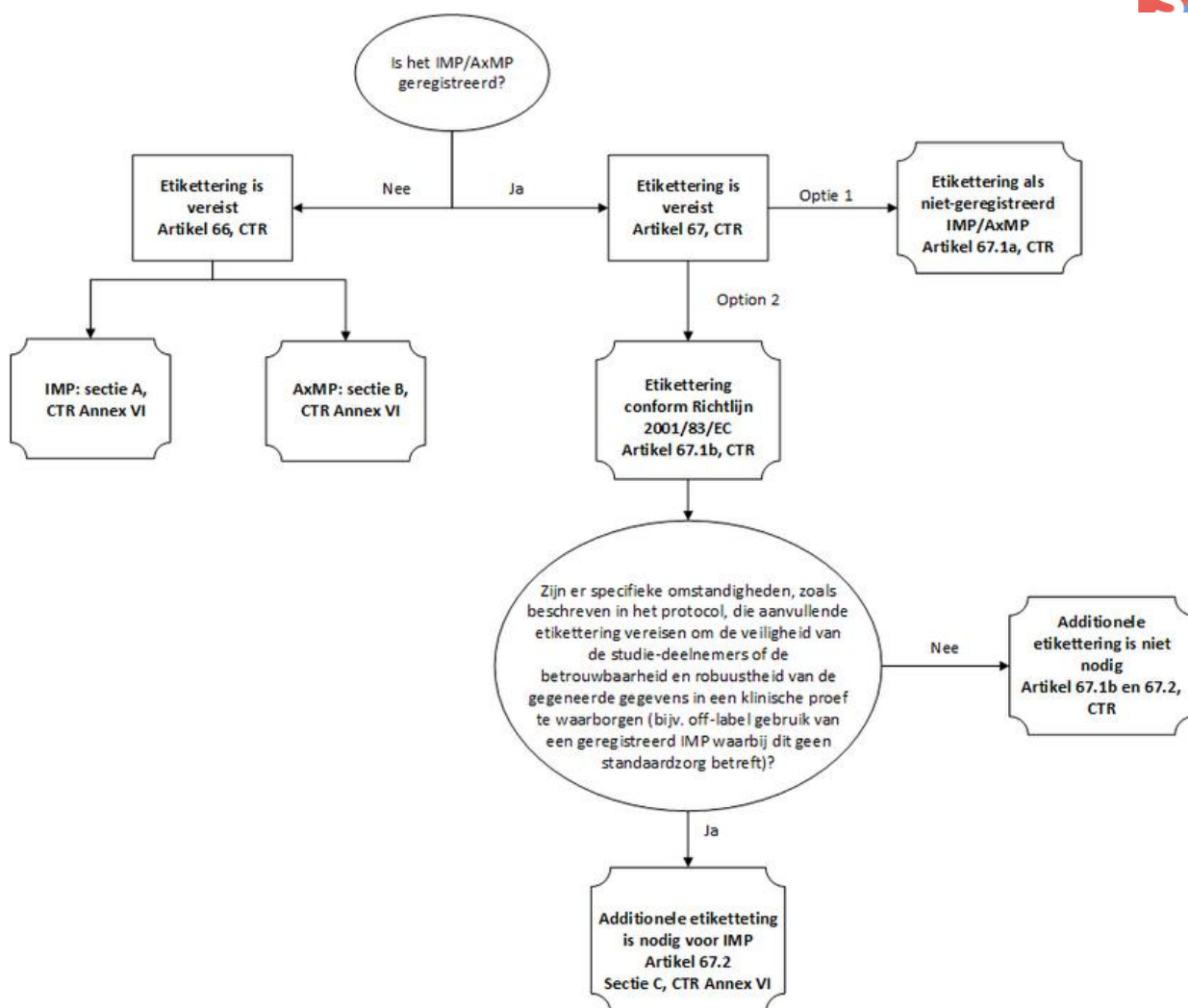
Hier staat een overzicht van de geneesmiddelen die in het onderzoek worden getest of als referentie dienen (ook placebo's), of op een andere manier worden gebruikt. Sectie 8.1 tot 8.4 moet ten minste het volgende omvatten:

- Naam van het geneesmiddel, werkzame stof, handelsnaam, en farmaceutische vorm
- Beschrijving van en motivering voor de dosering, het doseringsschema, de wijze van toediening, en de behandelingsperiode.
- Of er een vergunning is afgegeven voor de onderzoeksgeneesmiddelen; zo ja, dat de geneesmiddelen volgens de vergunningsvoorwaarden worden gebruikt. Als er geen vergunning is, of de geneesmiddelen niet volgens een bestaande vergunning worden gebruikt, een uitgebreide motivatie hiervoor.

8.7 Preparation and labelling of the study treatment(s)

Onderzoeksgeneesmiddelen en hulpmiddelen moeten correct geëtiketteerd worden. Een onderzoeksaanvraag moet de geplande etikettering beschrijven. Het is niet nodig een model van het etiket in te dienen; alleen de tekst die op het etiket komt, moet in het aanvraagdossier staan.

De etiketteringseisen hangen af van het type onderzoek, hieronder volgt een stroomdiagram.



Geregistreerde IMP/AxMP: aanvullende etikettering op de primaire verpakking en de buitenverpakking:

- Naam van belangrijkste aanspreekpunt
- Referentiecode van het onderzoek voor identificatie van de locatie, onderzoeker, opdrachtgever en proefpersoon
- De vermelding “alleen voor gebruik in onderzoek”

Niet-geregistreerde IMP: algemene voorschriften (zie CTR Annex VI voor alle voorschriften):

- Naam, adres en telefoonnummer van het belangrijkste aanspreekpunt voor informatie over het middel, het onderzoek en opheffing van de blinding in noodgevallen
- Naam van onderzoeker
- Naam van werkzame stof en sterkte; bij blinding gegevens van zowel het onderzoeksmiddel als de comparator of placebo
- Farmaceutische vorm, toedieningswijze, hoeveelheid van doseringseenheden
- Charge- of codenummer voor identificatie van inhoud en verpakkingshandeling
- Referentiecode van het onderzoek voor identificatie van de locatie, onderzoeker en proefpersoon
- Gebruiksaanwijzing (er kan worden verwezen naar een bijsluiter of andere schriftelijke toelichting voor de proefpersoon of degene die het middel toedient)
- De vermelding “alleen voor gebruik in klinische proeven”

- De bewaaromstandigheden
- Gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle)

3.2.11 9. Other treatments and restrictions – o.b.v. CTR Annex I D17, en D17-aa

Een overzicht van de behandelingen en geneesmiddelen die wel of niet zijn toegestaan voor of tijdens het onderzoek.

3.2.12 10. Traceability, storage, accountability, and compliance – o.b.v. CTR Annex I, D17-t, D17-ab, D17-ac, en Artikel 51)

Een beschrijving van de regelingen voor het traceren, vernietigen en teruggeven van het onderzoeksgeneesmiddel. Dit omvat ook de procedures voor de levering en toediening van geneesmiddelen, en het controleren van de naleving door proefpersonen.

Onderzoeksgeneesmiddelen moeten traceerbaar zijn en op een passende en evenredige manier worden bewaard, teruggegeven en/of vernietigd om de veiligheid van proefpersonen en de betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens te waarborgen.

- Bij een low-intervention trial kan e.g. het bijhouden van apotheekdocumentatie over ontvangst, opslag en hantering voldoende zijn.
- Bij een onderzoek met niet-geregistreerde middelen zijn uitgebreidere maatregelen nodig. Neem hiervoor tijdig contact op met de trialapotheek.

3.2.13 11. Study assessments and procedures – o.b.v. CTR Annex I D17-m, D17-af, D20-d, D22

11.2 Randomisation, blinding, and treatment allocation

Een beschrijving van de genomen maatregelen om bias tot een minimum te beperken. Indien een onderzoek geblindeerd en/of gerandomiseerd is, omschrijf hier de regelingen daarvoor, inclusief de regelingen voor etikettering, het beheer van randomiseringscodes, en de procedures voor het breken van codes, indien relevant.

11.3 Study procedures and assessments

Een beschrijving van alle onderzoeken, procedures en technieken in het onderzoek. Geef een overzicht van alle studiebezoeken, uit te voeren procedures, follow-up na de studie en het laatste bezoek. Maak duidelijk welke procedures deel uitmaken van de medische behandeling en welke specifiek voor dit onderzoek zijn, en of diagnostische procedures of behandelingen worden uitgesteld. Vermeld in ieder geval:

- Invasieve procedures (e.g. injecties, bloedafname, katheterisatie)
- Psychologische/psychiatrische onderzoeken
- Vragenlijsten
- Klinische laboratoriumtesten
- Zwangerschapstesten (houd rekening met de richtlijn CTFG recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials)
- Efficacy and safety assessments

3.2.14 12. Study discontinuation and completion – o.b.v. CTR Annex I, D17-p, D17-v, D17-w, D17-ae

12.1 Definition End of Trial

Een duidelijke definitie van het einde van het onderzoek. In principe is dit het laatste bezoek van de laatste proefpersoon. Als dit niet het geval is, geef een specificatie van de geschatte einddatum met een motivering.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

In accordance with Article 37, Chapter VI, of the CTR, the sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal. That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last of the Member States concerned and third countries in which the clinical trial has been conducted.

Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial, the content of which is set out in CTR Annex IV. It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons.

12.2 Criteria for temporary halt and early termination of the clinical trial

Een beschrijving van de criteria om (gedeelten van) het onderzoek stop te zetten; en de vervolgstappen na een temporary halt of early termination.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

In accordance to section 10, subsection 4, of the WMO, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be notified to the Member States concerned through the EU portal. That notification shall be made without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures. The study will be suspended pending a further positive decision by the concerned member state. The investigator will take care that all subjects are kept informed. The restart of the clinical trial following a temporary halt for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in CTR Chapter III.

12.3 Discontinuation/withdrawal of individual subjects

Een beschrijving van de procedures voor proefpersonen die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef, inclusief procedures voor de verzameling van gegevens over teruggetrokken proefpersonen, procedures voor de vervanging van proefpersonen en de follow-up van proefpersonen die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef.

Additionele vereiste onder CTR, reeds in standaard tekst geformuleerd:

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. Any subject, or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, may, without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent. The withdrawal of the informed consent shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

12.4 Arrangements for subjects after their participation in the clinical trial ended

Een beschrijving van de regelingen voor de nazorg aan proefpersonen na afloop van hun deelname aan de klinische proef, indien dergelijke nazorg vanwege die deelname

noodzakelijk is en verschilt van de verwachte normale nazorg voor de medische aandoening in kwestie.

3.2.15 13. Safety reporting

Zie het bijgevoegde voorbeeldprotocol voor de volledige standaard tekst. De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de CTD zijn:

- SAE-meldingen: Deze dienen nu in het jaarlijkse veiligheidsrapport (Annual Safety Report – ASR) te worden gemeld via CTIS. SAE's moeten *wel* nog steeds binnen 24 uur aan de sponsor worden gemeld. De sponsor voegt vervolgens een geaggregeerde tabel van SAE's toe aan het jaarlijkse veiligheidsrapport, dat via CTIS moet worden ingediend.
- SUSAR meldingen: De sponsor is verantwoordelijk voor het melden van een SUSAR in het EudraVigilance systeem. Indien er een SUSAR heeft plaatsgevonden dient deze zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 7 dagen nadat de sponsor kennis heeft gekregen van de reactie te worden gemeld. Ga in je eigen ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na hoe het proces rondom SUSAR meldingen is geregeld.

3.2.16 14. Statistical analyses – o.b.v. CTR Annex I, D17-u

Een beschrijving van de te gebruiken statistische methoden. Voor elk eindpunt: een algemene presentatie van de data, hoe omgegaan wordt met ontbrekende data, en de statistische analyse van de data. De beschrijvingen moeten duidelijk laten zien hoe de primaire en secundaire doelstellingen van het onderzoek worden beantwoord.

Verder:

- Redenen voor de gekozen steekproefomvang
- Berekeningen van de impact en klinische relevantie van het onderzoek
- Het te gebruiken significantieniveau
- Procedures voor ontbrekende, ongebruikte en onjuiste gegevens, en het melden van afwijkingen van het oorspronkelijke statistische plan
- De selectie van deelnemers die in de analyses worden opgenomen
- Indien toepasselijk: de interim analyse (timing, aantal verworpen proefpersonen, mogelijke uitkomsten, en wie verantwoordelijk is voor het uitvoeren hiervan)

3.2.17 15. Ethical considerations – o.b.v. CTR Artikel 5, Artikel 29, en Annex I, D17-d en D17-z

15.1 Declaration of Helsinki

Vereiste onder CTR (in eigen standaard tekst geformuleerd, deze exacte formulering niet verplicht):

The study is conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013) and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO), the Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines and the General Data Protection Regulation (in Dutch AVG).

15.2 Recruitment and informed consent procedures

Een uitvoerige beschrijving van de procedures voor de werving en informed consent, met name als proefpersonen zelf geen informed consent kunnen geven. Regelgeving per gespecificeerde populatie:

- CTR Artikel 31 – wilsonbekwame proefpersonen

- CTR Artikel 32 – minderjarigen
- CTR Artikel 33 – zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
- CTR Artikel 34 –aanvullende nationale maatregelen voor dienstplichtigen, gedetineerden, en bewoners van woonzorginstellingen
- CTR Artikel 35 – noodsituaties

Vereisten aan informed consent procedures:

- Moet schriftelijk worden vastgelegd door de persoon die het interview afneemt en de proefpersoon (of diens wettelijke vertegenwoordiger).
- De proefpersoon ontvangt een schriftelijk kopie van de toestemmingsdocumentatie
- De proefpersoon krijgt voldoende tijd om na te denken over deelname aan het onderzoek
- Er moet voldoende inzicht zijn gegeven in:
 - De aard, doelstellingen, voordelen, risico's en ongemakken van het onderzoek.
 - De rechten en garanties van de proefpersoon, inclusief het recht om te weigeren of zich terug te trekken zonder nadelige gevolgen.
 - De voorwaarden van het onderzoek, inclusief de verwachte duur van deelname.
 - Mogelijke alternatieve behandelingen en opvolging na beëindiging van deelname
- Moet in leekentaal zijn geschreven
- Moet worden verstrekt door een gekwalificeerd lid van het onderzoeksteam
- Moet informatie bevatten over schadevergoedingsregelingen en het EU-proefnummer
- Proefpersonen worden geïnformeerd dat de samenvatting van de resultaten van het onderzoek beschikbaar zal zijn in de EU-databank, ongeacht de uitkomst van het onderzoek

3.2.18 16. Administrative aspects, monitoring, and confidentiality

Voeg een verklaring toe dat het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met het protocol, met de Verordening klinische proeven nr. 536/2014 en met de beginselen van goede klinische praktijk (o.b.v. Annex I, D17-a)

16.1 Approval initial application and substantial modifications

Vereiste onder CTR (in eigen standaard tekst geformuleerd, deze exacte formulering niet verplicht):

The trial protocol, informed consent form, subject information leaflet, investigational medicinal product dossier, investigators brochure and any other documents required by the Regulation will be submitted for the regulatory approval before the clinical trial is started via CTIS.

The sponsor will also submit and obtain approval for substantial modifications to the original approved documents via CTIS.

A 'substantial modification' is defined in the CTR as any change to any aspect of the clinical trial which is made after notification of a decision referred to in Articles 8, 14, 19, 20 or 23 and which is likely to have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

3.2.19 16.2 Monitoring (o.b.v. CTR Annex I, D17-a, D17-d)

Beschrijf de geplande monitoring van de uitvoering van de klinische proef. De omvang en aard van de monitoring worden bepaald door de sponsor op basis van een beoordeling die rekening houdt met alle kenmerken van de klinische proef. Voor details kan worden verwezen naar een monitoringplan.

3.2.20 16.3 Recording, handling and storage of information

16.3.1 Handling of data and data protection (o.b.v. CTR Annex I D17-a, D17-k)

Hier moet worden verklaard dat gegevens worden verzameld en verwerkt in overeenstemming met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (EU) 2016/679 (naleving van nationale vereisten inzake gegevensbescherming wordt verder beoordeeld tijdens deel II van de aanvraag).

Tevens moeten de regelingen voor de bescherming van persoonsgegevens worden omschreven, evenals welke maatregelen worden geïmplementeerd om de vertrouwelijkheid van persoonsgegevens van de proefpersonen te waarborgen

- Organisatorische en technische regelingen om ongeautoriseerde toegang, openbaarmaking, verspreiding, wijziging of verlies van informatie en persoonsgegevens te voorkomen;
- Procedures voor het omgaan met gegevens, hoe gegevens worden gecodeerd, door wie de sleutel tot de code wordt beschermd, wie toegang heeft tot de gegevens en waar deze worden opgeslagen, welke stappen worden genomen om de gegevensbeveiliging te waarborgen;
- Het gebruik van studie-specifieke proefpersonennummers en/of codes in de database.

Mogelijke standaardtekst, indien toepasbaar:

Individual patient information obtained as a result of this study is considered confidential and is handled conform the Dutch Personal Data Protection Act (AVG) and the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679. Patients' confidentiality will be ensured by using study numbers. Every randomised patient is assigned a study number. Communication occurs only with this number. A subject identification code list is safeguarded by the coordinating investigator. Disclosure to third parties is prohibited, except for authorities involved with monitoring and quality control of the study.

All data required to answer the primary and secondary objectives will be collected using only study numbers in an ISO 27001 certified study database with an electronic case report form (eCRF). Data management is performed by the local investigator. All source documents should be completed in a neat, legible manner to ensure accurate interpretation of data.

16.3.2 Source documents and case report forms (CRF)

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Source documents for this study will include hospital records and procedure reports and data collection forms. These documents will be used to enter data on the CRFs. Data reported on the CRF that are derived from source documents must be consistent with the source documents or the discrepancies must be explained.

All documents will be stored safely in confidential conditions. On all study-specific documents other than the signed consent, the subject will be referred to by the study subject identification code.

16.3.3 Clinical trial master file and data archiving

Vereiste onder CTR (deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to the clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated.

The sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial, unless other EU law requires archiving for a longer period. The medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

Archiving of documents will be continued until the project has finished. These documents will be stored for a maximum duration of 25 years after completion of the study. These data will be accessible to the current and future members of the research team. Patients who do not agree with these terms, are excluded from participation.

3.2.21 16.4 Audits and inspections and direct access to source data/documents

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

This trial may be subject to internal or external monitoring, auditing or inspections procedure to ensure adherence to GCP. Access to all trial-related documents including direct access to source data will be given at that time.

3.2.22 16.5 Reporting of serious breaches

Een **Serious Breach** is 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.

Een serious breach moet in CTIS worden gemeld **zonder vertraging maar niet later dan 7 kalenderdagen** na kennisname van die breach. In Nederland ontvangt de CCMO de serious breaches via CTIS en afhankelijk van het soort serious breach wordt deze beoordeeld door de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de METC die de studie heeft toegelaten of de CCMO.

Iedere breach van:

- The Regulation (EU) No 536/2014;

Of

- De clinical trial protocol versie die op het moment van de breach van toepassing is en die effect heeft op:
 - o De veiligheid van de proefpersoon en/of
 - o De rechten van de proefpersoon en/of
 - o De betrouwbaarheid en robuustheid van de data.

Is ernstig en moet worden gemeld bij CTIS door de indiener van de trial.

Houd hierbij rekening met de volgende punten:

- Vermoedelijke ernstige breaches moeten onmiddellijk door de onderzoekers aan de sponsor worden gemeld;
- Na ontvangst moet een beoordeling van de breach worden uitgevoerd door het studieteam om vast te stellen of deze "ernstig" is;
- Er moet een analyse plaatsvinden naar wat de oorzaak van deze breach is door het studieteam;
- Breng in kaart hoe deze breach moet worden opgelost en welke preventieve maatregelen op moeten worden gesteld;

- Rapportage van de serious breach via het CTIS moet worden gedaan binnen 7 kalenderdagen nadat de sponsor zich bewust is geworden van een serious breach.

Meer informatie is te vinden op de website van de CCMO: [Ernstige inbreuken | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)

Bij vragen kun je terecht bij het Wetenschapsbureau.

3.2.23 16.6 Data breach response procedures

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

In the event of a data security breach, the sponsor will implement a series of measures to prevent or reduce further impact. These measures will at minimum include:

- *The sponsor will prioritise immediate containment, i.e. will stop the data breach if it is ongoing. Additionally, the sponsor will take efforts to mitigate and limit the damage as applicable, for example through remotely wiping or encrypting compromised devices, or removing published files from online platforms.*
- *The sponsor will assess the breach to determine the cause and scope. This may include identifying what type of data was involved, the number of affected individuals, and whether the data has been accessed by unauthorized parties.*
- *The sponsor will promptly notify and report the incident to the Dutch Data Protection Authority within 72 hours of detection. This will be accomplished via the designated national data leak reporting desk. In the event of a serious breach, the sponsor will additionally notify the Member States affected by the breach. This will be done through the Clinical Trials Information System (CTIS) in accordance with section 16.5 of the study protocol.*
- *Should the data breach present a high risk to the individuals participating in the study, the affected subjects will also be informed without delay. This notification will include detailed information about the nature of the breach, potential consequences, and recommended protective measures, ensuring that study subjects are fully aware and can take appropriate actions to safeguard their personal information.*
- *The sponsor will record all breaches in a data breach register, documenting the cause, affected data, consequences, and remedial actions taken, to learn from past incidents and improve future data security measures.*

3.2.24 16.7 Notification of the start and the end of the recruitment

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the start of a clinical trial in relation to that Member State through CTIS. The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the first visit of the first subject in relation to that Member State through CTIS.

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of the recruitment of subjects for a clinical trial in that Member State through the EU.

3.2.25 16.8 Temporary halt/(early) termination

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through CTIS. The sponsor will notify within 15 days each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned and in all third countries in which the clinical trial has been conducted through CTIS.

16.8.1 Temporary halt/early termination for reasons not affecting the benefit-risk balance

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

The sponsor will notify with 15 days each Member State concerned of a temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned for reasons not affecting the benefit-risk balance through CTIS.

When a temporarily halted clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance is resumed the sponsor will notify each Member State concerned through CTIS.

The sponsor will notify to the EU portal CTIS of early termination of the clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance through CTIS. The reasons for such action and, when appropriate, follow-up measures for the subjects will be provided as well.

16.8.2 Temporary halt/early termination for reasons of subject safety

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

In accordance to article 38 of the CTR, the sponsor will suspend the study if there is sufficient ground that continuation of the study will jeopardise subject health or safety. The temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance will be notified to the Member States concerned through the EU portal CTIS without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures. The restart of the clinical trial following a temporary halt as referred to in paragraph 1 shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in Chapter III of the CTR.

3.2.26 16.9 Summary of the results

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, a summary of the results of the clinical trial will be submitted to the EU database CTIS. The content of the summary of the results is set out in CTR Annex IV. It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons. The content of the summary is set out in CTR Annex V.

3.2.27 16.10 Public disclosure and publication policy

Vereiste onder CTR (eigen standaard tekst, deze exacte formulering niet verplicht):

Within one year after the primary endpoint has been reached, final results of the study will be submitted to an international peer-reviewed journal. The coordinating and participating investigators will prepare the manuscript together with those who substantially contributed to the study. Any publication, abstract or presentation based on patients included in this study must be approved by the coordinating and participating investigators.

4. Indiening in CTIS

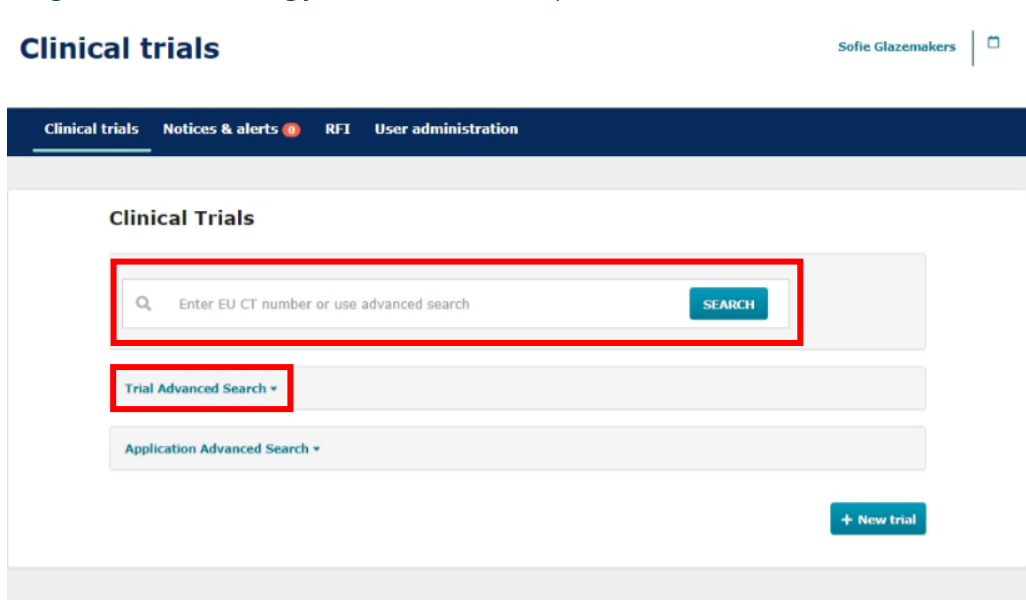
Hieronder volgt uitleg over het gebruik van de website van het CTIS systeem. Ter illustratie zijn screenshots toegevoegd. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van een nieuwe (nog lege) studie, die is aangemaakt voor deze handleiding, en van een bestaande, reeds goedgekeurde studie (CIMICS).

4.1 Aanmaken van studie in CTIS

Ga in je ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na of er een trial door hen moet worden aangemaakt in CTIS. Het is van belang dat de juiste gebruikersrollen worden toegekend (namelijk CT Admin en ASR Submitter).

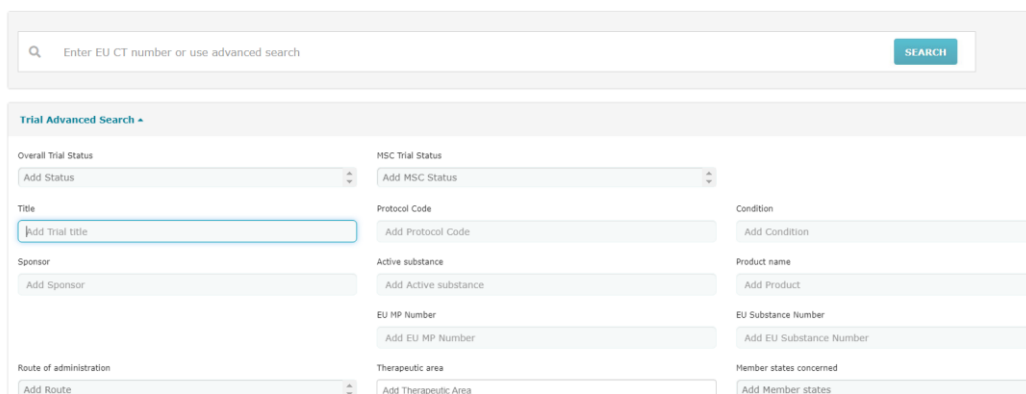
4.2 Toegang krijgen tot studie in CTIS

Nadat je in CTIS inlogt zie je het onderstaande scherm. Jouw studie kan worden gevonden door te zoeken op het EU CT nummer. Deze wordt toegewezen als de studie in CTIS wordt aangemaakt, en ontvang je van het wetenschapsbureau.



Heb je geen toegang tot het EU CT-nummer? Dan kun je via advanced search aanvullende zoekopdrachten geven.

Clinical Trials



Als je jouw studie hebt gevonden, kun je toegang krijgen tot het voorblad van de studie door op het blauwgedrukte EU CT nummer te klikken.

[Trial Advanced Search](#)

[Application Advanced Search](#)

Search Results

Showing 1 - 1 of 1 items 1 of 1 pages < 1 >

Sort by: Submitted Download Trials

2024-517929-11-00	RMS	MSCs	Condition	Sponsor/Co-sponsors	Product	Submission date
Trial title: Voorbeeld Pending		NL (Pending)		Catharina Ziekenhuis Stichting		

Het voorblad van een lege studie ziet er als volgt uit. Het voorblad dient enkel als overzicht van de studiegegevens. Via de tabbladen krijg je gemakkelijk overzicht over de belangrijkste aspecten van de studie.

In het voorblad kunnen geen wijzingen worden gemaakt. Selecteer de blauwgedrukte IN om aan de slag te gaan met de studie.

Voorbeeld

Pending 2024-517929-11-00 Proposed RMS: Netherlands

[Summary](#)
[Full Trial Informat](#)
[Notifications](#)
[Trial results](#)
[Corrective measuAd Hoc assessmei](#)
[Users](#)

TRIAL INFORMATION

Sponsor	Catharina Ziekenhuis Stichting	Member states concerned	NL
Trial phase		Medical conditions	
Therapeutic area		Low intervention study	No
Medical device	No	Population type	
		Transitioned Trial	No

MSC TRIAL STATUS

Member State	MSC Trial Status	First decision date	Start of trial	End of trial	Recruitment start date
NL	Pending				

APPLICATION AND NON-SUBSTANTIAL MODIFICATION

Type	ID	Parts	MSCs	Submission date	Decision date
Initial	IN	Part I	NL(Draft)		

Je komt dan in de volgende omgeving. Hier kun je wijzigingen aanbrengen, documenten toevoegen, en de studie uiteindelijk indienen.

Maak gebruik van het tabblad aan de linkerkant om naar de verschillende secties/onderdelen van de indiening te gaan. Let op: Part II wordt pas zichtbaar als de deelnemende landen zijn ingevuld bij de sectie Form.

Clinical trials
Notices & alerts
RFI
User administration

Please note that, in accordance with Regulation (EU) No 536/2014, all data and documents provided in the EU database are subject to publication rules, aiming amongst other things at protecting personal data and commercially confidential information. It is the responsibility of each user to ensure compliance with Regulation (EU) 2016/679 and Regulation (EU) 2018/1725 when uploading documents and processing personal data in CTIS.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN Draft

Form
MSCs
Part I
Part II
Evaluation
Timetable

Trial specific information (Part I)

Trial details

Trial identifiers

Trial information

Protocol information

Scientific advice and Paediatric Investigation Plan (PIP)

Associated clinical trials

References

Countries outside the European Economic Area

Sponsors

Name	Organisation type	Country	Type	Status	Legal representative	Scientific contact point	Public contact point	Third parties
Cetharina Ziekenhuis Stichting	Hospital/Clinic/Other health care facility	Netherlands		Active			0	

Products

Sort by: No sorting

All documents

Part 1

No document available

Product

Content labeling

No document available

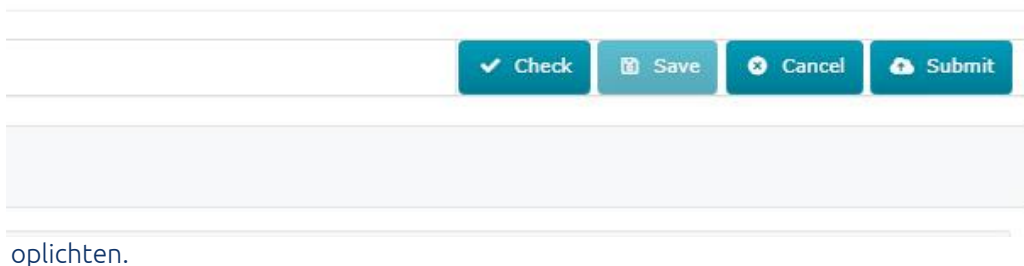
4.3 Informatie toevoegen in CTIS

Het toevoegen/wijzigen van informatie in CTIS gaat via de volgende knoppen:

- **Slotjes:** velden kunnen pas bewerkt/ingevuld worden wanneer de sectie is vastgezet (slotje dicht). Ze staan automatisch open als je inlogt – dan kunnen de velden dus niet bewerkt worden. Klik op het slotje om het te sluiten en te beginnen. Door het slot te openen na het doorvoeren van wijzigingen sla je automatisch alle wijzigingen in de betreffende sectie op.
- **Opslaan:** sla wijzigingen tussentijds op zonder het slotje te openen via de *save* knop. Bij inactiviteit word je automatisch uitgelogd en gaan niet opgeslagen gegevens verloren.
- **Cancel:** met de *cancel* knop wordt de volledige indiening verwijderd, niet enkel de wijzigingen die je hebt gemaakt sinds de laatste *save*. Gebruik deze knop dus enkel als je de studie niet meer wilt indienen, of elders al hebt ingediend.



- **Check:** hiermee controleer je of alle verplichte informatie is ingevuld en de benodigde documenten zijn toegevoegd. Mogelijk missende informatie zal rood



oplichten.



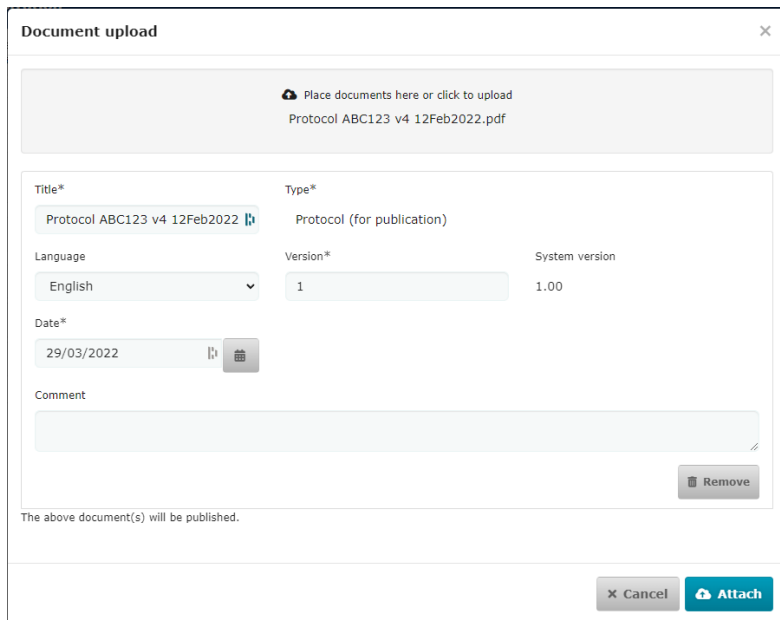
Het uploaden/wijzigen van documenten in CTIS gaat via de volgende knoppen:

1. **Add document:** hiermee voeg je een nieuw document toe. Geüploade documenten worden automatisch *For publication*. Dit betekent dat dit document na de uiteindelijke goedkeuring van de studie publiekelijk in te zien is in het CTIS-systeem.

Dan verschijnt de volgende pop-up:

Titel: hier wordt automatisch de PDF titel ingevuld. Let op: hier hoort de juiste benaming volgens CTIS (zie addendum I).

Version: het versienummer van het document.



Document upload

Place documents here or click to upload
Protocol ABC123 v4 12Feb2022.pdf

Title* Protocol ABC123 v4 12Feb2022 Type* Protocol (for publication)

Language English Version* 1 System version 1.00

Date* 29/03/2022

Comment

The above document(s) will be published.

Remove

Cancel Attach

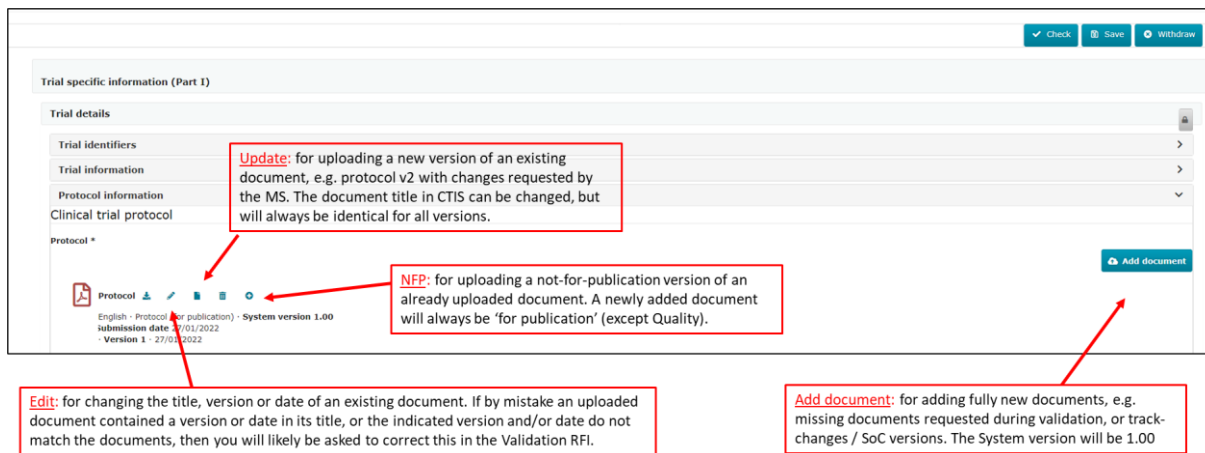
System version: hiermee wordt bijgehouden hoe vaak de *Update* knop is gebruikt voor een document. Dit wordt door CTIS automatisch ingevuld, en is niet aanpasbaar. Omdat CTIS zelf deze versienummers maakt, is het belangrijk goed

in de gaten te houden hoe je deze versie zelf benoemt in je eigen documenten.

Date: hier hoort de datum van het document, niet de datum waarop het document wordt geüpload.

2. **NFP:** hiermee voeg je een *Not for publication* versie toe aan een reeds geüpload *For publication* document. Deze versie van het document zal niet in te zien zijn na de uiteindelijke goedkeuring van de studie.

3. **Edit:** hiermee kun je de titel, het versienummer, en de datum van een geüpload document veranderen. De taal van een document kan niet worden gewijzigd; als dit verkeerd is ingevuld, moet een nieuw document worden geüpload.
4. **Update:** hier kun je een nieuwe versie van het geüpload document toevoegen.



Het toevoegen van een document in CTIS gaat daarom dus als volgt:

1. Zet de sectie vast door het slotje te sluiten. Nu kunnen er wijzigingen worden gemaakt.
2. Voeg het document via Add document.
3. Vul alle benodigde informatie in via de pop-up en klik op *Attach*.
4. Sla het document op door het slotje te openen, of door op *Save* te klikken.

4.3.1 Aandachtspunten voor documenten in CTIS

Alle documenten die worden geüpload in CTIS behoren:

- De juiste benaming te hebben (zie addendum I);
- Een PDF te zijn;
- Geen auteur te hebben (verwijder een auteur via PDF > file > properties)
- Doorzoekbaar te zijn (maak een document doorzoekbaar via PDF > Scan&OCR (rechter balk) > recognize tekst)

Tips

- Houdt een tabel bij met versienummers, datums en titels van een document zodat je bij uploaden niet alle bestanden hoeft te openen om te kijken welke het is.
- Alle documenten voor de indiening kun je beter buiten CTIS houden totdat je alle stukken definitief en compleet hebt. Indien de documenten in CTIS worden bijgehouden en er meerdere aanpassingen worden gedaan, loop je het risico dat versies mogelijk niet meer kloppen met hoe ze in CTIS staan.

4.4 Form in CTIS

In Form moeten de volgende documenten worden geüpload:

- Aanbiedingsbrief
- Proof of payment of fee
- Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Ook vul je onder *Trial category* de categorie van het onderzoek in.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN **Draft**

Check Save Cancel Submit

Form
MSCs
Part I
Part II
Evaluation
Timetable

Form details

Initial Application details

Cover letter

Cover letter *

No document available

Transition Trial

☐ Transition Trial

Proof of payment of fee

Compliance with regulation

Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Compliance with Regulation (EU) 2016/679 *

No document available

Trial category

Publish dates of trial information

Trial category *

Justification for trial category *

4.4.1 Aanbiedingsbrief

De informatie uit de aanbiedingsbrief wordt gebruikt voor de toewijzing van de onderzoeksaanvraag door de CCMO aan een METC. Daarom bevat een begeleidende brief:

- Het EU-trialnummer en het versienummer van het protocol; indien relevant, het eigen protocol-ID/Universele nummer.
- Bijzondere kenmerken van het onderzoek
- Waar de Reference Safety Information te vinden is
- Een eigen voorstel voor toewijzing aan een METC in Nederland

De brief hoeft niet ondertekend te worden. Zie [hier voor een template aanbiedingsbrief](#), en zie [hier voor meer uitleg](#).

4.4.2 Proof of payment of fee

Bij elke initiële indiening en substantiële wijziging moet een document met factuurgegevens worden ingediend. Dit document fungeert als intentieverklaring voor de betaling van de toetsingskosten na de indiening in CTIS. De CCMO stuurt na de indiening van de onderzoeksaanvraag in CTIS een online factuur, die binnen 30 dagen betaald moet worden.

Let op bij multinationale studies! In sommige landen moet de indieningskosten al vóór de indiening in CTIS worden betaald. In dit geval moet er een betalingsbewijs worden ingediend in plaats van een document met factuurgegevens.

Zie [hier voor een model factuurgegevens](#), zie [hier voor meer uitleg](#), en zie [hier voor tarieven](#).

4.4.3 Compliance with Regulation (EU) 2016/679

Hier moet een verklaring worden ingediend waarin staat dat de gegevens verzameld en verwerkt zullen worden volgens de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). Het hoeft niet ondertekend te zijn.

Zie [hier voor een template verklaring](#), en zie [hier voor meer uitleg](#).

4.4.4 Trial category

Categorie 1 geneesmiddelenonderzoek (clinical trials voor farmaceutische ontwikkeling)

- Fase 0 geneesmiddelenonderzoek;
- Fase I geneesmiddelenonderzoek;

Categorie 2 geneesmiddelenonderzoek (therapeutische verkennende en bevestigende geneesmiddelenstudies)

- Fase II geneesmiddelenonderzoek;
- Fase III geneesmiddelenonderzoek.

Categorie 3 geneesmiddelenonderzoek (geneesmiddelenstudies met therapeutische toepassing)

- Fase IV geneesmiddelenonderzoek;
- Low-intervention clinical trials.

Zie [hier](#) voor uitgebreidere uitleg m.b.t. de verschillende categorieën.

4.5 MSCs in CTIS

MSCs staat voor *Member States Concerned*. Hier geef je aan in welke landen bij het onderzoek betrokken zijn, inclusief voorgestelde rapporterende lidstaat en, indien van toepassing, een overzicht van deelnemende landen buiten de EU. Ook geef je aan hoeveel patiënten naar verwachting geïnccludeerd zullen worden (binnen en buiten de EU). Je kunt landen toevoegen via de knop *Add member states*.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN Draft

✓ Check
💾 Save
✕ Cancel
📤 Submit

Form

MSCs

Part I

Part II

Evaluation

Timetable

Member states concerned

Member states concerned	RMS	First submissions date	Subjects	Actions
Countries outside the European Economic Area				
Rest of the world subjects*				
0				

Estimated total population for the trial

EEA subjects

0

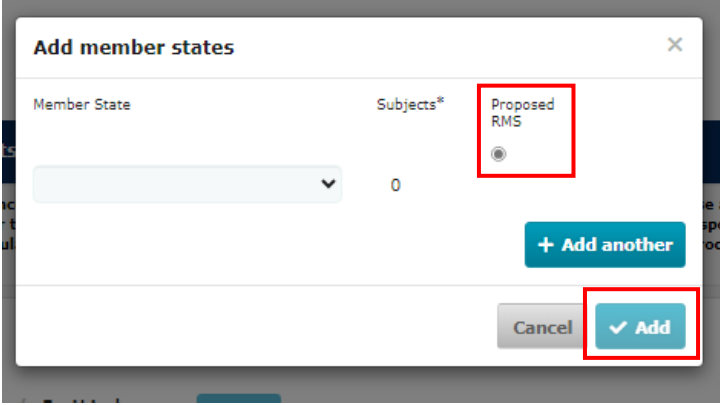
Rest of the world subjects*

0

Total subjects

0

+ Add member states



Let op: bij het eerste land dat wordt toegevoegd staat deze lidstaat automatisch aangegeven als voorgestelde rapporterende lidstaat. Wijzig dit via het knopje *Proposed RMS* (*Proposed Reporting Member State*).

4.6 Onderzoeksdoossier deel I (Part I) in CTIS

4.6.1 Trial Identifiers

Hier vul je het volgende in:

- Volledige titel in het Engels, alsmede een verplichte vertaling hiervan voor ten minste de rapporterende lidstaat, en bij voorkeur voor elke deelnemende lidstaat toe te voegen;
- Indien van toepassing: eventuele andere identificerende informatie onder *Secondary identifying numbers*. Dit is met name relevant voor transitiestudies.

4.6.2 Trial Information

De vragen onder de sectie Trial Information vul je in m.b.v. het opgestelde protocol. Indien er ruimte is vrijgehouden voor een vertaling, is het verplicht een vertaling voor ten minste de rapporterende lidstaat toe te voegen.

Trial information

Trial category

☐ Low intervention trial

Attachment of justification of low interventional clinical trial

No document available

Trial phase*

Medical condition *

Medical condition (English)

Medical condition (Languages)

Is the medical condition considered to be a rare disease

Therapeutic area

Medical condition MedDRA information

Version	Level	Classification code	Term name	System organ class

Main objective

Trial scope *

Main objective (English) *

Main objective Languages

Translation

Secondary objective

New ID	Secondary objective (English)	Secondary objective (Languages)

Eligibility criteria

Principal inclusion criteria *

New ID	Principal inclusion criteria (English)	Principal inclusion criteria (Languages)

Principal exclusion criteria *

New ID	Principal exclusion criteria (English)	Principal exclusion criteria (Languages)

End points

Primary end points*

New ID	Primary end points (English)	Primary end points (Languages)

Secondary end points

New ID	Secondary end points (English)	Secondary end points (Languages)

Trial duration *

Estimated recruitment start date in EEA	Estimated end of trial date in EEA

Trial identifiers

Full title (English) *

Voorbeeld

Full title Languages

Translation

Public title (English) *

Public title Languages

Translation

Protocol code

Secondary identifying numbers

WHO universal trial number (UTN)	ClinicalTrials.gov identifier (NCT number)	ISRCTN number
UXXXX-XXXX-XXXX	NCTXXXXXXXX	ISRCTNXXXXXXXX

Additional registries

Registry name	Registry identifier

4.6.3 Protocol

Raadpleeg [hoofdstuk 3](#) van deze handleiding voor een gedetailleerde uitleg. Voeg naast het protocol ook twee samenvattingen toe (maximaal 2 A4, in het Engels en Nederlands). Het wordt aanbevolen de Nederlandse samenvatting in lektentaal op te stellen.

Zie [hier voor een template protocol](#), zie [hier voor een template protocol samenvatting \(Engels\)](#), en zie [hier voor een template protocol samenvatting \(Nederlands\)](#).

Clinical trial protocol							
Protocol *							
No document available							
Synopsis of the protocol							
No document available							
Data safety monitoring committee charter							
No document available							
Study design							
Study design							
No document available							
Period details							
New ID	Title	Description	Allocation method	Blinding used	Roles blinded	Blinding implementation details	Arm details

4.6.4 Scientific advice and Paediatric Investigational Plan (PIP)

Als het onderzoek onderdeel is van een Paediatric Investigation Plan (PIP) moet een kopie van de samenvatting van het wetenschappelijk advies van de EMA, een EU-lidstaat of een derde land worden ingediend (indien beschikbaar).

Als het onderzoek deel uitmaakt van een goedgekeurde PIP, moet een kopie van het goedkeuringsbesluit van de EMA en het advies van het Comité pediatrie worden ingediend, tenzij deze documenten volledig online beschikbaar zijn zoals aangegeven in de aanbiedingsbrief.

Sponsors

Voeg hier de correcte informatie m.b.t. contactpersonen en vertegenwoordigers toe.

Catharina Ziekenhuis Stichting
Sponsor

Name	Sponsor type
Catharina Ziekenhuis Stichting	
Address	Town/City
Michelangelolaan 2	Eindhoven
Post code	Country
5623 EJ	Netherlands
Phone	Email
Organisation Id	
ORG-100021670	

+ Add contacts -

Scientific/public contact point*

Products

Hier kun je via *Add* onderzoeksgeneesmiddelen toevoegen.

Products

Sort by: No sorting

+ Add Register

Selecteer de rol van het middel (e.g. test voor het onderzoeksgeneesmiddel).

Products

Sort by: No sorting

+ Add Register

Test
Comparator
Auxiliary
Placebo

All documents

Er verschijnt dan een aparte sectie; hierin kun je via *Add* het specifieke middel toevoegen.

Role: Test

+ Add

EU MP number	Marketing authorisation number	Product authorisation	Product name	Pharmaceutical form	Strength	Sponsors product code	Active substance name	EU substance number	ATC Name
Investigator brochure for the medicinal product									
Compliance with (GMP) for the Medicinal Product									
IMPD Quality									
IMPD - Safety and Efficacy									

Je kunt het middel op de volgende wijze identificeren:

Notices & alerts 00 REI User administration

Select Product

EU MP number starts with ▼ Pharmaceutical form

Marketing authorisation number starts with ▼ Strength starts with ▼

Name of product starts with ▼ Active Substance Name starts with ▼

EU substance number starts with ▼ ATC Code starts with ▼

XNNXXNN

Weet je niet zeker welke identificatienummers van toepassing zijn op jouw onderzoeksgeneesmiddel. Raadpleeg dan de samenvatting van de productkenmerken (SmPC). Hier staat o.a. het Marketing Authorisation Number (= Register Verpakte Geneesmiddelen (RVG)).

Role: Comparator Name: Natriumchloride Noridem 0,9%, oplossing voor injectie en oplosmiddel voor p... ▼

EU MP number	Marketing authorisation number	Product authorisation	Product name	Pharmaceutical form	Strength	Sponsors product code	Active substance name	EU substance number
PRD392240	RVG 100029	Authorised	Natriumchloride noridem 0,9%, oplossing voor injectie en oplosmiddel voor parenteraal gebruik 9 mg/ml	Solution for injection	Sodium chloride 9mg	-	Sodium chloride	SUB12581

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100029

4.6.5 Investigator's Brochure (IB)

Een Investigator's Brochure (IB) bevat alle klinische en niet-klinische gegevens over het onderzoeksgeneesmiddel die relevant zijn voor de studie van dat geneesmiddel bij mensen. Als de IB geen samenvatting van de productkenmerken (SmPC) is, moet deze een duidelijk te onderscheiden rubriek bevatten met de titel Reference Safety Information (RSI). De RSI dient de productinformatie over het onderzoeksgeneesmiddel en informatie over hoe te bepalen welke bijwerkingen als verwacht worden beschouwd, evenals de frequentie en aard van die bijwerkingen.

De IB wordt bijgewerkt als er nieuwe en relevante veiligheidsinformatie beschikbaar komt, en moet ten minste een keer per jaar worden herzien (artikel 55, lid 2, CTR).

4.6.6 Documentation relating to compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) for Investigational Medicinal Product and Auxiliary Medicinal Product

De productie en invoer van onderzoeksgeneesmiddelen moet voldoen aan de vereisten voor Good Manufacturing Practice (GMP) of gelijkwaardige standaarden. De documentatie die nodig is om GMP-naleving aan te tonen is als volgt:

- Voor geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten: is geen documentatie vereist.
- Voor niet-toegelaten of niet-geregistreerde geneesmiddelen: een fabrikantenvergunning en een QP-verklaring van GMP-equivalentie. Deze QP-verklaring is niet nodig als er een Mutual Recognition Agreement (MRA) is die deze equivalentie al voorziet.
- In alle andere gevallen is een fabrikantenvergunning nodig.

Een fabrikantenvergunning is niet nodig voor de volgende processen, mits uitgevoerd in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken die aan onderzoek deelnemen (CTR artikel 61):

- Bereiding van een onderzoeksgeneesmiddel in een apotheek volgens een medisch voorschrift voor een individuele patiënt (magistrale bereiding).
- Bereiding van een onderzoeksgeneesmiddel in een apotheek volgens de farmacopeevoorschriften voor rechtstreekse levering aan patiënten (officinale bereiding).
- Bereiding van radiofarmaceutica voor diagnostisch onderzoek.
- Heretikettering of herverpakking van onderzoeksgeneesmiddelen.

Deze processen moeten uitgevoerd worden door apothekers of andere wettelijk bevoegde personen.

4.6.7 Investigational Medicinal Product Dossier

Een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) bevat gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het onderzoeksgeneesmiddel. Het IMPD bestaat uit 2 delen:

- Quality deel: Informatie over het werkzame geneesmiddel, de placebo of het referentiemiddel. Zie [hier voor een template IMPD Quality](#).
- Safety en Efficacy deel: Samenvatting van alle klinische en niet-klinische onderzoeken, met een algemene beoordeling van risico's en voordelen. Dit deel kan ook verwijzen naar de Investigator's Brochure (IB). Zie [hier voor een template IMPD Safety and Efficacy](#).

Als het onderzoeksgeneesmiddel is goedgekeurd in de EU of een vergunning heeft in een ICH-land, kan een geldige samenvatting van de productkenmerken (SmPC) volstaan (zie tabel hieronder). Zie [hier voor meer informatie](#).

Table 1: Content of the simplified IMPD

Types of previous assessment	Quality data	Non-clinical data	Clinical data
The investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and is used in the clinical trial:			
— within the conditions of the SmPC	SmPC		
— outside the conditions of the SmPC	SmPC	If appropriate	If appropriate
— after modification (for example blinding)	P+A	SmPC	SmPC
Another pharmaceutical form or strength of the investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and the investigational medicinal product is supplied by the marketing authorisation holder	SmPC+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product is not authorised and has no marketing authorisation in an ICH country but the active substance is contained in an authorised medicinal product, and			
— is supplied by the same manufacturer	SmPC+P+A	Yes	Yes
— is supplied by another manufacturer	SmPC+S+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product was subject to a previous clinical trial application and authorised in the Member State concerned and has not been modified, and			
— no new data are available since last amendment to the clinical trial application,	Reference to previous submission		
— new data are available since last amendment to the clinical trial application,	New data	New data	New data
— is used under different conditions	If appropriate	If appropriate	If appropriate

(S: Data relating to the active substance; P: Data relating to the investigational medicinal product; A: Additional information on Facilities and Equipment, Adjuvants Agents Safety Evaluation, Novel Excipients, and Solvents for Reconstitution and Diluents)

4.6.8 Auxiliary Medicinal Product Dossier (AxMPD)

Voor geregistreerde AxMPD's is alleen een geldige SPmC vereist.

Voor niet-geregistreerde AxMPD's: zie Documentation relating to compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) for Investigational Medicinal Product and Auxiliary Medicinal Product.

4.6.9 Labelling IMP and AxMP

In het protocol wordt omschreven hoe labelling plaats vindt. Hier wordt het werkelijke geplande etiket ingediend. Het is niet nodig om een model van het etiket in te dienen. Alleen de tekst die vermeld wordt op het onderzoeksgeneesmiddel overeenkomstig hoofdstuk X van de CTR en bijlage VI bij de CTR, moet in het aanvraagdossier worden opgenomen. De taal van de informatie op het etiket moet in het Nederlands zijn voor studies die in Nederland worden uitgevoerd. Het is toegestaan om meer talen op het etiket te vermelden. Een lijst van de op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden informatie is opgenomen in bijlage VI.

4.7 Onderzoeksdeel II (Part II) in CTIS

Let op: Part II wordt pas toegankelijk als een rapporterende lidstaat is ingevuld bij MSCs.

Voorbeeld 2024-517929-11-00 / Initial ID: IN **Draft**

✓ Check 💾 Save ❌ Cancel 📤 Submit

Form
MSCs
Part I
Part II
- NL
Evaluation
Timetable

Country specific details (Part II - Netherlands)

Trial sites
▼

Trial sites
+ Add site

Organisation ID	Organisation name	Site location	Site street address	Site city	Site post code	Site country	Title	First name	Last name	Department	Phone	Ema

Documents
▼

Recruitment Arrangements
▼

Recruitment arrangements *:

Document must be provided

+ Add document

Subject information and informed consent form
▼

Subject information and informed consent form *:

Document must be provided

+ Add document

Suitability of the investigator
▼

Investigator CV *:

Document must be provided

+ Add document

Suitability of the investigator:

+ Add document

Suitability of the facilities
▼

Suitability of the facilities *:

Document must be provided

+ Add document

Proof of insurance cover or indemnification
▼

Proof of insurance cover or indemnification *:

Document must be provided

+ Add document

Financial and other arrangements
▼

Financial and other arrangements *:

Document must be provided

+ Add document

Compliance with national requirements on Data Protection
▼

Compliance with national requirements on Data Protection :

+ Add document

Compliance with use of Biological samples
▼

Compliance with use of Biological samples :

+ Add document

4.7.1 Recruitment arrangements

Tenzij beschreven in het protocol, zal een afzonderlijk document in detail de procedures beschrijven voor inclusie van proefpersonen.

Als de werving van proefpersonen door middel van advertenties geschiedt, moeten kopieën van het advertentiemateriaal, zoals drukwerk en beeld- en geluidsopnamen, worden verstrekt.

Zie [hier voor een template wervingsprocedure](#), en zie [hier voor meer informatie](#)

4.7.2 Subject information, informed consent, and informed consent procedure

Alle informatie die voorafgaand aan de beslissing om al dan niet deel te nemen wordt verstrekt aan proefpersonen (of, in voorkomend geval, aan hun wettelijke

vertegenwoordiger), wordt samen met toestemmingsverklaring, of andere alternatieve middelen voor het vastleggen van geïnformeerde toestemming (informed consent) ingediend.

De toetsende commissie (METC of CCMO) voor Nederland beoordeelt alleen de Nederlandstalige informatiebrief en toestemmingsverklaring. In CTIS moet per deel II dan ook alleen de versie van de proefpersoneninformatie worden ingediend in de taal van het land waarvoor deel II wordt ingediend.

Zie [hier voor een template informed consent](#), zie [hier voor een Engelse vertaling](#), en zie [hier voor meer informatie](#).

4.7.3 Suitability of the investigator

Een recente CV en een verklaring van belangen van de hoofdonderzoeker per studiecentrum moeten ter beoordeling worden ingediend. Houd rekening met de herziene transparantieregels en de standaardtekst die moet worden geüpload bij het onderdeel “for publication” in CTIS.

In de Trial Master File van de geneesmiddelenstudie moet een ondertekend CV en verklaring van belangen zijn opgenomen. Voor de aanvraag is een ondertekend CV en verklaring van belangen echter niet noodzakelijk.

Zie [hier voor een template CV](#), zie [hier voor een template verklaring van belangen](#), zie [hier voor meer informatie](#).

4.7.4 Suitability of the facilities

Er moet van iedere deelnemende instelling één getekend Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstituut (VGO) ingediend worden. Voor een monocenter onderzoek moet dus één VGO worden ingediend bij aanvraag.

Hiervoor heb je het volgende nodig: het protocol, een aansprakelijkheidsverzekering, het minimale globale budget, en een ingevuld VGO.

Een VGO bestaat uit:

- Een voorblad dat ondertekend moet worden door de Raad van Bestuur
 - Een bijlageblad met gegevens van het onderzoek, de lokale hoofdonderzoeker, en trialcoördinator; globaal budget per proefpersoon; en een overzichtstabel van betrokken afdelingen en diensten met diens contactpersonen en verantwoordelijkheden.
 - Bijlages voor elke mogelijke ondersteunende afdeling. Hierin wordt vastgelegd wat er van deelnemende afdelingen wordt verwacht; de diensten die worden geleverd, en de lokale prijsafspraken.
- Deze pagina's moeten worden ondertekend door de lokale hoofdonderzoeker. Ze hoeven niet ondertekend te worden door de betrokken afdeling, maar het akkoord van de betrokken afdeling moet wel lokaal (in Research Manager) vastgelegd worden.

Elk VGO moet ondertekend worden door de Raad van Bestuur. Hiermee bevestigt de Raad van Bestuur de geschiktheid van het onderzoekscentrum. Dit verplicht het centrum niet om mee te doen aan het onderzoek; na ondertekening van een VGO kan een centrum er altijd voor kiezen zich terug te trekken. Hiernaast is een VGO altijd voorwaardelijk aan het succesvol onderhandelen en opstellen van een CTA, en voorwaardelijk aan goedkeuring van de onderzoeksaanvraag in CTIS.

In een VGO wordt o.a. een minimaal globaal budget opgegeven. Dit wordt na het ondertekenen van het VGO en na het indienen van de aanvraag verder onderhandeld tot

een CTA. Het budget dat wordt opgegeven in een VGO is minimaal: een onderzoekscentrum kan nooit worden verplicht om het onderzoek tegen een lagere vergoeding uit te voeren.

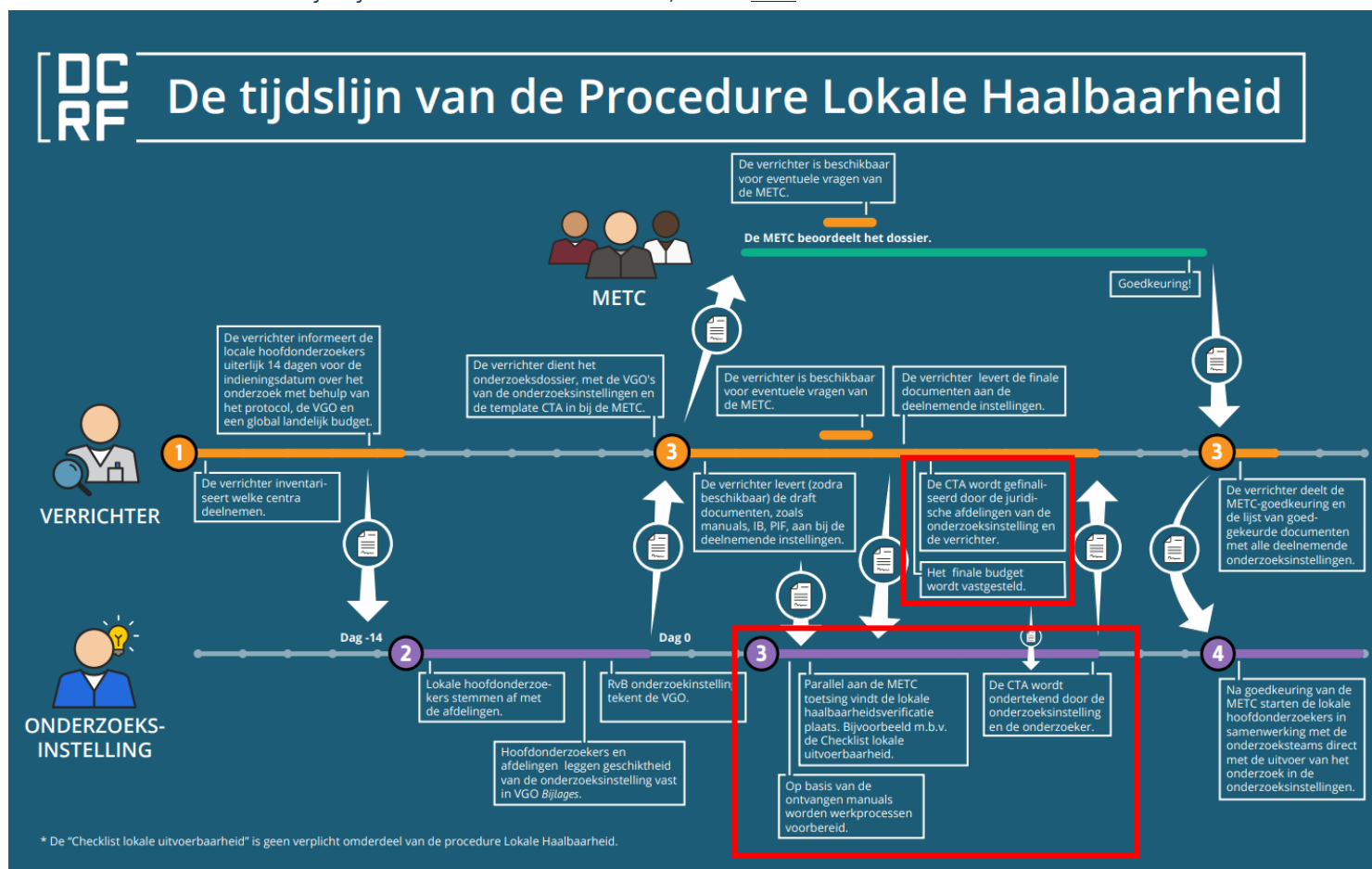
- VGO – Geschiktheid onderzoeksinstelling: *we kunnen het doen*
- Centrale goedkeuring studie: *we mogen het doen*
- CTA: Clinical Trial Agreement: *we gaan het doen*

Ga bij je ziekenhuis bij het wetenschapsbureau na hoe het proces rondom ondertekening van het VGO is geregeld. **Belangrijk hierbij is tijdig te schakelen met de betrokken afdelingen om zo onvoorziene problemen te voorkomen en het verkrijgen van een ondertekend VGO te bespoedigen.**

Een template VGO kun je [hier vinden](#).

Let op: wacht niet tot de studie is goedgekeurd om een CTA op te stellen en de juiste afdelingen te betrekken! De centrale goedkeuring van de studie en het opstellen van een CTA horen parallel/tegelijktijd plaats te vinden. Er wordt aangeraden om met de CTA te beginnen nadat de eerste feedback op de indiening is ontvangen. Het opstellen van een CTA kan tijdrovend zijn, en een tijdig begin maakt een groot verschil.

Zie hieronder de tijdslijn van de DCRF ter illustratie, en zie [hier](#) voor meer informatie.



4.7.5 Proof of insurance cover of indemnification

Voor het uitvoeren van een geneesmiddelenstudie dienen twee soorten verzekering afgesloten te zijn, namelijk de proefpersonenverzekering en de aansprakelijkheidsverzekering. Voor de proefpersonenverzekering kan in bepaalde

gevallen ontheffing verleend worden. Dekking door een aansprakelijkheidsverzekering dient altijd geborgd te zijn.

4.7.6 Financial and other arrangements

Er moeten een beschrijving van de financiering van de studie, van financiële transacties en de vergoeding voor proefpersonen en onderzoeker/studiecentrum voor deelname aan de studie en eventuele andere regelingen worden ingediend.

Zie [hier voor een template vetaling/vergoeding/financiering](#).

4.7.7 Compliance with national requirements on data protection

Zie [hier voor een template naleving regels dataprotectie](#).

4.7.8 Compliance with use of biological samples

Zie [hier voor een template naleving regels gebruik lichaamsmateriaal](#).

5. Beloop na indiening

Na het indienen van een trial in CTIS zijn er diverse stappen en procedures die plaatsvinden. Hieronder wordt een overzicht gegeven van wat je kunt verwachten en welke acties mogelijk nodig zijn.

5.1 Beoordeling door de bevoegde autoriteiten

Beoordeling Deel I: Rapporterende lidstaat (RMS)

Na de indiening zal de voorgestelde rapporterende lidstaat (RMS) de coördinatie van de beoordeling van Deel I van de aanvraag op zich nemen. Dit proces verloopt volgens de volgende tijdslijnen:

- Dag 0-10: De RMS bevestigt of de aanvraag volledig is. Bij onvolledigheid wordt een Request for Information (RFI) verstuurd.
- Dag 11-45: De RMS voert de wetenschappelijke beoordeling uit en stelt een beoordelingsrapport op.
- Dag 46-60: De RMS deelt het beoordelingsrapport met de betrokken lidstaten (MSCs). Andere lidstaten kunnen hun opmerkingen indienen.
- Dag 61-76: De RMS verwerkt de opmerkingen en stelt een geconsolideerd beoordelingsrapport op.

Beoordeling Deel II: elke betrokken lidstaat

De beoordeling van Deel II vindt plaats door de bevoegde autoriteit van elke betrokken lidstaat. De lidstaten hebben 45 dagen na afronding van Deel I om Deel II af te ronden.

Eindbesluit

Elke betrokken lidstaat neemt een eindbesluit op basis van de gezamenlijke conclusie over Deel I en de nationale beoordeling van Deel II. Dit eindbesluit wordt gecommuniceerd via CTIS.

5.2 Beantwoorden van Request for Information (RFI)

Tijdens de beoordeling kunnen zowel de RMS als de MSC's een RFI indienen. Dit is een verzoek om aanvullende informatie of verduidelijking. Binnen één RFI kunnen meerdere vragen worden gesteld.

Belangrijk: er wordt geen actieve melding voor RFI's verzonden. Log actief in om te checken voor RFI's. Advies: 2x/dag.

Clinical trials

Sofie Glazemakers



Wijs iemand in je onderzoeksteam aan die altijd bereikbaar is. Je hebt maximaal 12 kalenderdagen om te reageren op een RFI. Zorg ervoor dat je het verzoek tijdig en volledig afhandelt. Per land kunnen de vragen op andere momenten binnenkomen, de 10-12 kalenderdagen (weekend en feestdagen tellen gewoon mee in die dagen, behalve kerst) gaan in op het moment dat de vraag binnenkomt. Dit kan per land dus verschillen afhankelijk van wanneer zij de vraag hebben gesteld, bij iedere vraag gaat 'de teller' opnieuw lopen. Boven je RFI staat een due date, met kleurcode. In geval van vakanties o.i.d. denk aan een back-up. Klik ter controle altijd op check. Upload de benodigde documenten of aanvullende informatie via CTIS en dien de RFI tijdig in.

Let op: Het niet tijdig beantwoorden van een RFI kan leiden tot afwijzing van de aanvraag.

Tip: houd een apart document bij waarin je alle vragen voor jezelf structureert.

5.3 Substantiële wijzigingen

Na goedkeuring van de trial kunnen substantiële wijzigingen (Substantial Modifications, SMs) nodig zijn. Deze moeten opnieuw worden ingediend en beoordeeld via CTIS als nieuwe aanvragen binnen de oorspronkelijke trial in CTIS. Hierop volgen dezelfde beoordelingsprocedures als bij een initiële aanvraag.

Voorbeelden van SMs: Wijzigingen in het protocol, wijzigingen in de onderzoeksgeneesmiddelen, of significante wijzigingen in de proefpersoneninformatie.

5.4 Start van de studie

Na goedkeuring door alle betrokken lidstaten kan de studie van start gaan. Hierbij gelden de volgende verplichtingen:

- Melding van startdatum: Meld de startdatum van de studie in elk land via CTIS binnen 15 dagen na de eerste inclusie.
- Vervolgmeldingen: Meld ook de eerste inclusie van een proefpersoon in elk betrokken land.

5.5 Monitoring en voortgang

Gedurende de looptijd van de studie moeten voortgangsrapportages en veiligheidsmeldingen ingediend worden:

- Voortgangsrapportages: Minimaal jaarlijks via CTIS. Dit omvat updates over inclusie, lopende procedures, en eventuele problemen.
- SUSAR-meldingen: Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR's) moeten door de sponsor worden gemeld via EudraVigilance. De Wetenschapsbureau kan hierbij ondersteunen.
- Veiligheidsrapportages: Een Annual Safety Report (ASR) moet worden ingediend via CTIS.

5.6 Einde van de studie

Wanneer de studie is afgerond, gelden de volgende verplichtingen:

- Melding einde studie: Meld het einde van de studie binnen 15 dagen via CTIS. Dit geldt voor zowel de laatste inclusie als de laatste dataverzameling.
- Samenvatting van resultaten: Dien binnen een jaar na het einde van de studie een samenvatting van de resultaten in, inclusief een versie begrijpelijk voor leken. Gebruik hiervoor de richtlijnen van Annex IV en V van de CTR.

5.7 Publicatie van gegevens

Na goedkeuring van de studie worden bepaalde documenten en gegevens publiekelijk toegankelijk via de EU-databank. De publicatie omvat:

- Niet-vertrouwelijke documenten: Zoals de samenvatting van de resultaten.
- Gevoelige informatie: Vertrouwelijke bedrijfsinformatie (Commercially Confidential Information, CCI) en persoonsgegevens worden beschermd en niet openbaar gemaakt.

5.8 Aandachtspunten

- Houd de tijdslijnen in de gaten: Het niet voldoen aan de deadlines kan leiden tot vertragingen of afwijzing.

- Werk samen met het Wetenschapsbureau: Voor ondersteuning bij het beantwoorden van RFI's, melden van SUSAR's, en andere verplichtingen.
- Documenteer alles: Zorg voor een volledig en up-to-date dossier in CTIS.



6. Addendum I. Codes en documenttitels voor CTIS indiening

De ondergenoemde structuur dient te worden aangehouden bij het benoemen van documenten, zoals beschreven in bijlage I CTR. De benodigde gegevens dienen te worden ingevuld in de gemarkeerde [velden] van de bestandsnaam. Documenten dienen unieke titels te hebben; identieke titels mogen niet worden gebruikt. Versienummers en datums dienen niet te worden opgenomen in de bestandsnaam.

B. Cover letter

B1. Cover letter [EU CT number]

D. Protocol

D1. Protocol [EU CT number]

D1. Protocol synopsis_ENG [EU CT number]

D1. Protocol synopsis_NL [EU CT number]

D2. Protocol_modification no [number] [EU CT number]

D3. DSMB Charter [EU CT number]

D4. Patient facing documents [questionnaire, diary]

E. Investigator's Brochure

E1. IB [product name]

F. Documents GMP compliance (if applicable)

F1. GMP declaration

F2. QP declaration

F3. Other statements/licences (e.g. import license)

G. Investigational Medicinal Product Dossier

G1. IMPD_Q [product name]

G1. IMPD_E-S [product name]

G2. SmPC [product name]

H. Auxiliary Medicinal Product Dossier

H1. AxMPD [product name]

I. Scientific advice and paediatric investigational plan (PIP)

I1. Scientific advice [name organization]

I2. PedCo opinion

I3. PIP decision [name agency]

J. Labeling

J1. Label IMP_NL [product name]

J1. Label IMP_ENG [product name]

J2. Label AxMP_NL [product name]

J2. Label AxMP_ENG [product name]

K. Recruitment arrangement

K1. Template recruitment arrangements NL

K2. Recruitment material [description]

L. Subject information sheet, informed consent form, other subject information material

L1. SIS and ICF [description]

L2. Other subject information material [description]

M. Suitability investigator

M1. CV Investigator [name investigator]



M2. DoI Investigator [name investigator]

N. Suitability facilities

N1. VGO [name investigational site]

O. Proof of Insurance or idemnification

O1. WMO trial participant insurance certificate

O2. Proof of coverage sponsor or investigator [name sponsor/trial site]

P. Financial and other arrangements

P1. Template compensation trial participants, investigator, funding and other arrangements

R. Compliance GDPR

R1. Template on the collection and use personal data NL

S. Biological samples

S1. Template on the collection, use and storage of biological samples NL