

Standard Operating Procedure

STZ SOP: VL4 Studiedossiers (Trial Master File / Investigator Site File)



Auteur STZ PWO-werkgroep SOP's

Distributielijst STZ

Datum 08-09-2025

Revisiedatum 08-09-2028

**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 09-06-2022			
Hoofdstuk	Soort aanpassing	Reden	Aanpassing
5.1	Inhoudelijk	Verduidelijking	'Essentiele documenten' beschreven
5.2	Inhoudelijk	Aanvulling	Optie digitale files toegevoegd
9.1	Verwijderd	Vervanging	Template Inhoudsopgave vervangt tekst in 9.1
7 Referenties	Tekstueel	Overbodig. De SOPs die staan vermeld onder hoofdstuk 7 staan ook vermeld in de tekst van hoofdstuk 5.	Hoofdstuk 7 is vervallen
8 Literatuur	Tekstueel	Overbodig. In <i>Inleiding Kwaliteitshandboek</i> 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 Bijlage(n)	Tekstueel	Vervallen van hoofdstuk 7 en 8	Hoofdstuk 9 is hoofdstuk 7 geworden

1. Doel

Het beschrijven van de procedure om op uniforme wijze een dossier Trial Master File (TMF) en/of Investigator Site File (ISF) aan te leggen voor elk klinisch wetenschappelijk onderzoek. In deze dossiers dienen alle essentiële documenten, zoals in de ICH-GCP richtlijn benoemd, bewaard te worden. Op deze manier wordt de compleetheid en kwaliteit van het dossier bewaakt en gecontroleerd.

2. Afkortingen, definities en termen

Zie lijst met afkortingen, definities en termen in het STZ Kwaliteitshandboek SOPs.

3. Verantwoordelijkheden

Hieronder worden de verantwoordelijkheden van de verschillende partijen met betrekking tot deze STZ SOP VL4 'Studiedossiers (Trial Master File / Investigator Site File)' benoemd.

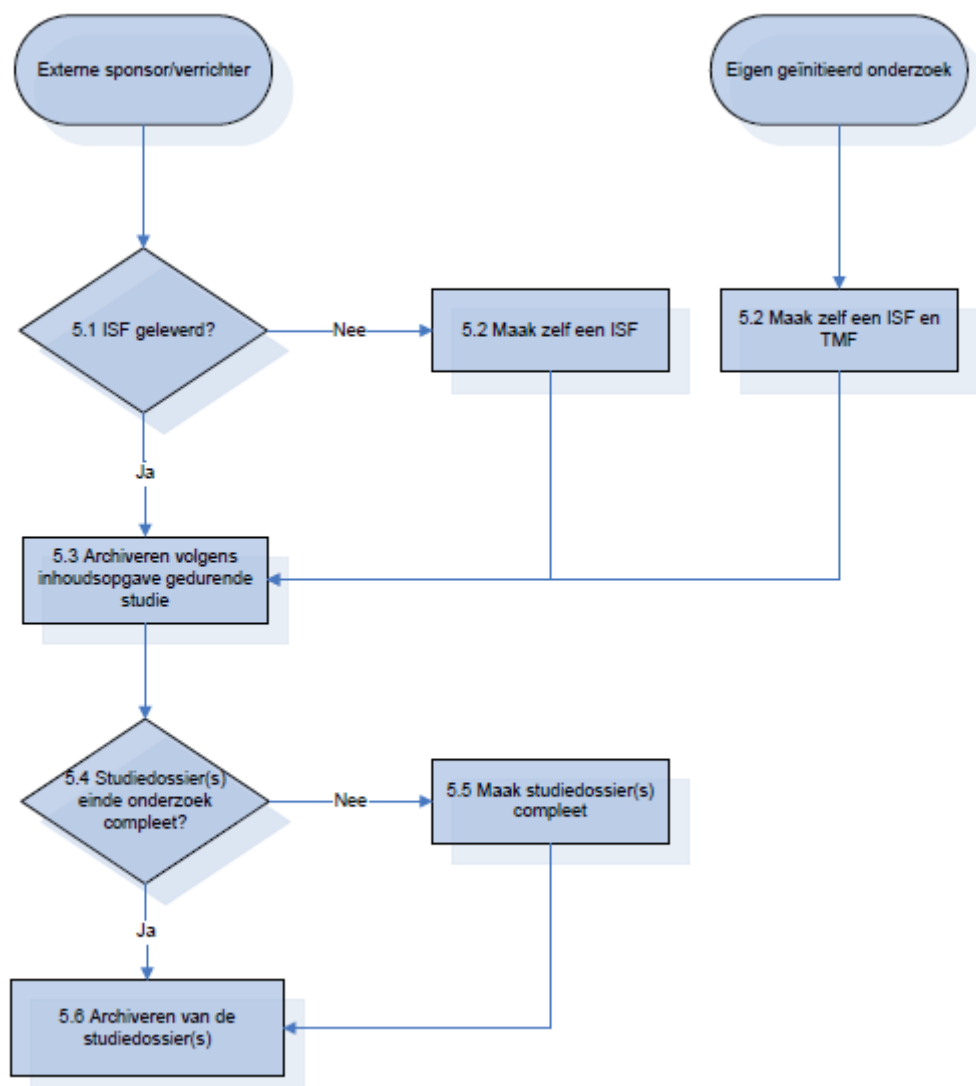
(Lokale) hoofdonderzoeker is eindverantwoordelijk voor:

- het op orde hebben en bijhouden van de trial administratie middels de ISF;

Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:

- Als aanwezig: het aanleveren van de ISF aan de onderzoekslocatie(s);
- het bijhouden van de TMF en ISF voor eigen locatie

4. Stroomdiagram



5. Werkwijze

- 5.1 Bij elke studie zijn er diverse documenten. ICH-GCP heeft een lijst opgesteld van documenten die 'essentieel' genoemd worden. Essentiële documenten zijn alle documenten die het mogelijk maken de uitvoering van een studie en de kwaliteit van de verkregen gegevens te evalueren. In de Guideline for good clinical practice (GCP) E6(R3) staat in Appendix C een opsomming van welke documenten 'essentieel' zijn.
- Alle essentiële documenten die voor, tijdens en na het onderzoek worden aangemaakt, moeten worden bewaard in een Trial Master File (TMF) en/of Investigator Site File (ISF). Het Trial Master File (TMF) is het studiedossier van de sponsor/verrichter met alle overkoepelende essentiële documenten van de studie/trial. Het Investigator Site File (ISF) is het studiedossier voor alle essentiële

centrum-specifieke documenten. Het hoofdcentrum (centrum behorend bij opdrachtgever) heeft dus zowel een TMF als een ISF (welke tot één dossier gecombineerd mogen worden). Ook bij eigen geïnitieerd mono-center onderzoek kunnen de TMF en ISF worden gecombineerd.

In bijgaande template worden alle essentiële documenten aangemerkt met onderscheidende letters en cijfers, zoals deze ook door toetsende commissies worden gebruikt. Let wel: bij geneesmiddelenstudies in CTIS worden soms afwijkende letters gebruikt.

- 5.2** Essentiële documenten kunnen zowel op papier als digitaal opgeslagen worden, zolang duidelijk vermeld wordt in de TMF/ISF waar het document zich bevindt en de toegankelijkheid gegarandeerd is. Documenten waarbij een handtekening vereist is, kunnen zowel digitaal als op papier bewaard worden. Voor meer informatie over de minimale eisen aan een volledig elektronische investigator site file zie het [aanbevelingsdocument](#) van de DCRF.
- 5.3** Indien er door de sponsor van een studie geen ISF wordt geleverd moet deze door de lokale hoofdonderzoeker zelf worden gemaakt. Bij eigen geïnitieerd onderzoek moeten zowel de TMF als ISF zelf worden gemaakt. De investigator is dan verantwoordelijk voor het ter beschikking stellen van een ISF aan de deelnemende centra.
- 5.4** Gedurende de looptijd van de studie wordt de TMF en ISF gevuld met alle benodigde documenten. Aan het eind van de studie moeten de essentiële documenten die voor de studie van toepassing zijn in de TMF en ISF aanwezig zijn. Het definitief afronden van een onderzoek kan alleen plaatsvinden als de eventuele monitor zowel de dossiers van de onderzoeker/instelling als die van de sponsor indien van toepassing heeft gecontroleerd en daarbij heeft bevestigd dat alle benodigde documenten in de juiste dossiers aanwezig zijn.
- 5.5** Indien aan het einde van de studie en voor het archiveren van de studie (zie STZ SOP A2 'Archiveren studie') de documenten niet aanwezig zijn, zorg dan dat dit eerst in orde komt. Er kan niet gearchiveerd worden voordat de TMF en ISF in orde zijn.
- 5.6** Alle documenten die in de ICH-GCP richtsnoer worden genoemd, kunnen in aanmerking komen voor een audit en voor inspectie door de bevoegde autoriteiten, en moeten ook gedurende de verplichte bewaartermijn beschikbaar blijven.
- 6. Archivering**
Voor de TMF en ISF gelden dezelfde regels als voor de overige studiedocumentatie. Zie STZ SOP A2 'Archiveren studie'. Let op: ISF blijft bij de instelling en gaat niet naar de sponsor/verrichter.

7. Bijlage(n)

- 7.1 Template Inhoudsopgave TMF en ISF (kan in zijn geheel geprint worden om te gebruiken als tabbladen).
- 7.2 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP (indien van toepassing)



Inhoudsopgave		 : bv. portaal Lokale Haalbaarheid ISF: Investigator Site File TMF: Trial Master File Dig.: Op netwerkschijf Nvt: Niet van toepassing				
Naam locatie/netwerkschijf (digitale) ISF/TMF:			ISF	TMF	Dig	nvt
A.	Correspondentie					
A1	<i>Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie*</i>					
A2	<i>Machtiging van de verrichter</i>					
A4	Centrale Goedkeuring					
A5	Lokale goedkeuring					
A6	Overig					
B.	Formulieren					
B1a	<i>ABR-formulier</i>					
B1b	<i>Formulier Status voortgang</i>					
B2	<i>Lokaal addendum</i>					
B4	Gentherapie / GGO-formulier					
B6	CCMO- formulier melding beëindiging studie					
B8	Overig					
C.	Protocol					
C1	<i>Onderzoeksprotocol, getekend</i>					
C2	<i>Protocolamendementen</i>					
D.	Productinformatie					
D1	Investigator's Brochure (IB)					
D2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)					
D3	Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD)					
D4	Voorbeeldetiketten					
D5	Verklaringen en vergunningen					
D6	<i>Aanvullende Productgegevens</i>					
D8	Accountability					
D9	Overig					

* *Schuinedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO*

			ISF	TMF	Dig	nvt
E.	Informatie proefpersonen					
E1/E2	<i>Informatiebrief en toestemmingsformulier onderzoeksdeelnemers</i>					
E3	<i>Wervingsmateriaal onderzoeksdeelnemers</i>					
E4	<i>Overig voorlichtingsmateriaal</i>					
E5	<i>Nieuwsbrieven/brieven resultaten</i>					
E6	Screening en inclusie onderzoeksdeelnemers					
E7	Identificatie onderzoeksdeelnemers					
F.	Vragenlijsten e.d.					
F1	<i>Vragenlijsten</i>					
F2	<i>Deelnemersdagboeken</i>					
F3	<i>Deelnemerskaarten</i>					
F4	<i>Overig</i>					
G.	Verzekeringen					
G1	<i>WMO-onderzoeksdeelnemersverzekeringen</i>					
G2	<i>Aansprakelijkheidsverzekeringen</i>					
H.	CV's en certificaten					
H1	<i>CV onafhankelijke deskundige</i>					
H2	<i>CV coördinerend onderzoeker</i>					
H3	CV en GCP certificaten studie personeel					
H5	Training log studie personeel					
H6	Delegation of authority					
H7	Overig (locale lab certificaat, locale lab apotheek..)					
I.	Deelnemende centra					
I1	Lijst deelnemende centra en onderzoekers					
I2	<i>Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) of</i> <i>Onderzoeksverklaringen</i>					
I3	<i>CV hoofdonderzoekers</i>					
I4	<i>Overige centruminformatie</i>					
J.	Financiële vergoedingen					
J1	<i>Vergoedingen onderzoeksdeelnemers</i>					
J2	<i>Vergoedingen onderzoekers en centra</i>					
J3	Overig					

* Schuinedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO

			ISF	TMF	Dig	nvt
K.	Overige documenten					
K1	<i>Beoordelingen andere instanties</i>					
K2	Overzichtslijst bevoegde instanties buitenland					
K3	<i>Onderzoekscontracten</i>					
K4	<i>Wetenschappelijke publicaties</i>					
K5	<i>Data Safety Monitoring Board (DSMB)</i>					
K6	<i>Overige informatie</i>					
K7	Datamanagement					
L.	Veiligheidsinformatie					
L1	SUSARs					
L2	Overzichtslijsten SUSARs					
L3	Jaarlijkse veiligheidsrapportage					
L4	<i>SAE</i>					
L5	<i>Overzichtslijsten SAE</i>					
L6	<i>Overige veiligheidsinformatie</i>					
L7	AE					
L8	Risicoclassificatie					
M.	Voortgang en resultaten					
M1	<i>Voortgangsrapportages</i>					
M2	<i>Resultaten en publicaties</i>					
N.	Monitoring, audit en inspectie					
N1	Monitoringplan					
N2	Initiatie visite e.d.					
N3	Monitoring visit log					
N4	Monitoring visite rapporten					
N5	Close-out visite rapport					
N6	Notes to file					
N7	Protocol Deviaties					
N8	Correspondentie					
N9	Overige Monitoring, audit en inspectie					

* *Schuingedrukt = Documentcategorieën gebruikt door CCMO*

A.	Correspondentie
A1	Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie
A2	Machtiging van de verrichter
A4	Centrale Goedkeuring
A5	Lokale goedkeuring
A6	Overig

B.	Formulieren
B1a	ABR-formulier
B1b	Formulier Status voortgang
B2	Lokaal addendum
B4	Gentherapie / GGO-formulier
B6	CCMO- formulier melding beëindiging studie
B8	Overig

C.	Protocol
C1	Onderzoeksprotocol
C2	Protocolamendementen

D.	Productinformatie
D1	Investigator's Brochure(IB)
D2	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
D3	Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD)
D4	Voorbeeldetiketten
D5	Verklaringen en vergunningen
D6	Aanvullende productgegevens
D8	Accountability
D9	Overig

E.	Informatie proefpersonen
E1/E2	Informatiebrief en toestemmingsformulier onderzoeksdeelnemers
E3	Wervingsmateriaal onderzoeksdeelnemers
E4	Overig voorlichtingsmateriaal
E5	Nieuwsbrieven/brieven resultaten
E6	Screening en inclusie onderzoeksdeelnemers
E7	Identificatie onderzoeksdeelnemers

F.	Vragenlijsten e.d.
F1	Vragenlijsten
F2	Deelnemersdagboeken
F3	Deelnemerskaarten
F4	Overig

G.	Verzekeringen
G1	WMO-onderzoeksdeelnemersverzekeringen
G2	Aansprakelijkheidsverzekeringen

H.	CV's en certificaten
H1	CV onafhankelijke deskundige
H2	CV coördinerend onderzoeker
H3	CV en GCP certificaten studie personeel
H5	Training log studie personeel
H6	Delegation of authority
H7	Overig (locale lab certificaat, locale lab apotheek..)

I.	Deelnemende centra
I1	Lijst deelnemende centra en onderzoekers
I2	Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) of Onderzoeksverklaringen
I3	CV hoofdonderzoekers
I4	Overige centruminformatie

J.	Financiële vergoedingen
J1	Vergoedingen onderzoeksdeelnemers
J2	Vergoedingen onderzoekers en centra
J3	Overig

K.	Overige documenten
K1	Beoordelingen andere instanties
K2	Overzichtslijst bevoegde instanties buitenland
K3	Onderzoekscontracten
K4	Wetenschappelijke publicaties
K5	Data Safety Monitoring Board (DSMB)
K6	Overige informatie
K7	Datamanagement

L.	Veiligheidsinformatie
L1	SUSARs
L2	Overzichtslijsten SUSARs
L3	Jaarlijkse veiligheidsrapportage
L4	SAE
L5	Overzichtslijsten SAE
L6	Overige veiligheidsinformatie
L7	AE
L8	Risicoclassificatie

M.	Voortgang en resultaten
M1	Voortgangsrapportages
M2	Resultaten en publicaties

N.	Monitoring, audit en inspectie
N1	Monitoringplan
N2	Initiatie visite e.d.
N3	Monitoring visit log
N4	Monitoring visite rapporten
N5	Close-out visite rapport
N6	Notes to file
N7	Protocol Deviaties
N8	Correspondentie
N9	Monitoring, audit en inspectie overig