





Standaard onderzoeksdossier

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

A. Brieven

- A1: Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie
- A2: Machtiging van de verrichter als de indiener niet de verrichter is
- A3: Ontvangstbewijs Eudractnummer 







B. Formulieren

- B1: ABR-formulier en samenvatting: on-line via <https://toetsingonline.ccmo.nl> en op papier (ondertekend en gedateerd)
- B2: Lokaal addendum bij ABR-formulier (indien van toepassing)
- B3: EudraCT Aanvraagformulier: op papier (ondertekend en gedateerd) en in XML-format via <https://toetsingonline.ccmo.nl> 
- B4: Gentherapie/GGO-formulier (indien van toepassing)
- B5: EudraCT formulier kennisgeving wijziging 
- B6: CCMO-formulier melding beëindiging studie
- B7: EudraCT formulier einde onderzoek 

C. Protocol en eventuele amendementen

- C1: Onderzoeksprotocol
- C2: Protocol amendementen in chronologische volgorde

D. Productinformatie

- D1: Investigator's Brochure (datum uitgifte: < 1 jaar oud) en overzichtlijst SUSAR's nog niet vermeld in IB (inclusief samenvatting met beoordeling) 
- D2: IMPD (of SPC indien van toepassing), incl. lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek 
- D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands 
- D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen 
- D5: Productgegevens ziekenhuisapotheker (indien van toepassing) 
- D6: Aanvullende productgegevens, bijv bij gentherapie: nucleotidesequentie van de vector, in ASCII format (indien van toepassing) 

E. Informatie voor proefpersonen

- E1: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers
- E2: Toestemmingsformulier(en)
- E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal
- E4: Overig voorlichtingsmateriaal
- E5: Nieuwsbrieven of brieven met resultaten (ná goedkeuring van het onderzoek)

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

- F1: Vragenlijsten
- F2: Patiëntendagboek
- F3: Patiëntenkaart
- F4: Overig

G. Informatie over de verzekering

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

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

H. CVs

H1: CV onafhankelijke arts(en)

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

I. Informatie per deelnemend centrum in Nederland

I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

I2: Uitvoerbaarheidsverklaring van de Raad van Bestuur/Directie per centrum (bij externe toetsing/multicenteronderzoek)

I3: CV (inclusief publicatielijst) van hoofdonderzoeker per centrum

I4: Overige informatie per deelnemend centrum


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

J1: Aan proefpersonen

J2: Aan onderzoekers en centra

K: Overige relevante documenten:

K1: Kopie beoordeling door andere instanties, bijvoorbeeld van subsidiegever of wetenschapscommissies of advies van registratieautoriteiten)

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

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

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

K5: Data Safety Monitoring Board (samenstelling, charter)

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

L: Veiligheidsinformatie (ná goedkeuring van het onderzoek)

L1: SUSAR's 

L2: Periodieke overzichtslijsten SUSAR's 

L3: Jaarlijkse veiligheidsrapportage 

L4: SAE's


L5: Advies Data Safety Monitoring Board

L6: Overige relevante veiligheidsinformatie

M: Voortgangsrapportages en studieresultaten

M1: Voortgangsrapportage /interimanalyse

M2: Samenvatting studieresultaten/wetenschappelijke publicaties


M3: Klinisch studie rapport 

Toelichting bij standaard onderzoeksdossier

Achtergrond

Het standaard onderzoeksdossier geeft een overzicht van alle documenten die bij een METC of de CCMO ter beoordeling moeten worden ingediend. Indien het geneesmiddelenonderzoek betreft moet het onderzoeksdossier ook bij de bevoegde instantie (CCMO of Ministerie van VWS) worden ingediend. Het betreft zowel de documenten die bij een primaire indiening moeten worden ingediend, als documenten die na een positief oordeel en/of verklaring van geen bezwaar moeten worden ingediend bij de oordelende commissie en de bevoegde instantie (indien van toepassing).

Vanaf 1 januari 2008 is digitale indiening van het onderzoeksdossier bij de bevoegde instantie verplicht. Op de website van de CCMO staat een veelgestelde vragen document over digitale indiening bij de bevoegde instantie (www.ccmo.nl, zoek op 'digitale indiening').

Uitgangspunten bij het standaard onderzoeksdossier zijn de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* en de *Regeling Wetenschappelijk Onderzoek met Geneesmiddelen*. De documenten worden bij voorkeur in de aangegeven volgorde ingediend zodat de oordelende commissie snel en efficiënt kan controleren of het onderzoeksdossier volledig is. De beoordeling start als het ingediende onderzoeksdossier volledig is. Documenten die veelal alleen van toepassing zijn voor geneesmiddelenonderzoek zijn gemarkeerd met een .

De documenten

A1: Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie

In de aanbiedingsbrief moet duidelijk staan aan welke METC en/of bevoegde instantie het onderzoeksdossier wordt aangeboden en welke documenten, inclusief versienummer en/of datum, worden aangeboden. De aanbiedingsbrief dient door de indiener te zijn ondertekend. Als de indiener niet de projectleider/ afdelingshoofd/ coördinerend onderzoeker is, wordt aanbevolen om de aanbiedingsbrief mede door één van genoemde personen te laten ondertekenen.

Een voorbeeld van een aanbiedingsbrief aan de toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie staat op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'aanbiedingsbrief').

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

Als de indiener niet de verrichter is, moet een machtiging worden meegestuurd waaruit blijkt dat de indiener namens de verrichter gemachtigd is om het onderzoeksprotocol ter beoordeling in te dienen.

Voor geneesmiddelenonderzoek is tevens artikel 13d van de WMO van toepassing waarin gesteld wordt dat de verrichter of zijn wettelijk vertegenwoordiger op het grondgebied van de Europese Gemeenschap (EG) is gevestigd. De taken en verantwoordelijkheden van de wettelijk vertegenwoordiger moeten in detail zijn vastgelegd in een contract. Meer informatie over dit onderwerp is te vinden in hoofdstuk 1.10 van de Instruction Manual, welke te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'manual').

A3: Ontvangstbewijs Eudractnummer

Alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek. Het Eudractnummer is een uniek nummer dat aan een onderzoeksdossier wordt toegekend voor registratie in de Europese database voor geneesmiddelenonderzoek (EudraCT database). Een Eudractnummer kan worden verkregen op de portal van de EMEA <https://eudract.emea.europa.eu> en bestaat uit twee stappen:

1. Het aanvragen van een security code
2. het aanvragen van een Eudractnummer

De security code wordt gestuurd naar het e-mail adres dat bij de aanvraag wordt vermeld en blijft 24 uur geldig. Voor het aanvragen van een Eudractnummer moeten de volgende gegevens worden vermeld:

- NAW gegevens van de indiener en zijn organisatie (= naam, adres, woonplaats)
- Het onderzoeksprotocolnummer van de verrichter/sponsor
- De security code
- Het e-mail adres waar het Eudractnummer naar toegestuurd moet worden
- Het land waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

Het Eudractnummer wordt gestuurd naar het e-mail adres dat bij de aanvraag wordt vermeld. De e-mail waarin het toegewezen Eudractnummer wordt vermeld moet bij de oordelende METC en de bevoegde instantie worden ingediend.

B1: ABR-formulier en samenvatting: on-line via <https://toetsingonline.ccmo.nl> en op papier (ondertekend en gedateerd)

Het ABR-formulier is het algemeen beoordelings- en registratieformulier. Het ABR-formulier moet on-line worden ingevuld op de portal <https://toetsingonline.ccmo.nl>. Nadat het ABR-formulier is ingevuld en definitief is gemaakt moet het worden afgedrukt. De papieren ondertekende versie moet bij de oordelende METC worden ingediend. De bevoegde instantie moet het ABR-formulier digitaal (als pdf) ontvangen. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend.

B2: Lokaal addendum bij ABR-formulier (indien van toepassing)

Sommige METC's hebben een addendum bij het ABR-formulier waarin aanvullende vragen worden gesteld. Informeer bij de METC waar het onderzoek ter beoordeling wordt ingediend of er nog een addendum moet worden ingevuld.

B3: EudraCT aanvraagformulier: op papier (ondertekend en gedateerd) en in XML-format via <https://toetsingonline.ccmo.nl>

Alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek. Het EudraCT aanvraagformulier (in Engels: Clinical Trial Application Form) kan worden ingevuld op de portal <https://eudract.emea.europa.eu>. Hiervoor heeft u het toegewezen Eudractnummer nodig. Nadat het EudraCT aanvraagformulier is ingevuld moeten de gegevens worden opgeslagen als xml file en als pdf file op de eigen computer. Een ondertekende papieren versie van het EudraCT aanvraagformulier moet worden ingediend bij de oordelende METC.

De pdf file is voor de bevoegde instantie. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend.

De xml-file kan via de portal <https://toetsingonline.ccmo.nl> automatisch (vraag B1a van het

ABR-formulier) worden doorgestuurd naar het College ter Beoordeling van geneesmiddelen voor invoer in de EudraCT database en hoeft dus niet meegestuurd te worden bij het onderzoeksdossier.

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

Alleen van toepassing voor genterapie/GGO onderzoek. Het aanvraagformulier beoordeling van klinisch onderzoek met genterapeutica is te verkrijgen bij het loket genterapie en staat op de volgende website: <http://bggo.rivm.nl/paginas/loket.htm>.

B5: EudraCT formulier kennisgeving wijziging

Alleen van toepassing voor substantiële amendementen bij geneesmiddelenonderzoek.

Bij een substantieel amendement moet een ondertekend en gedateerd EudraCT formulier kennisgeving wijziging (in Engels: EudraCT Amendment Form) worden ingediend bij de oordelende toetsingscommissie.

De bevoegde instantie moet het EudraCT formulier kennisgeving wijziging digitaal (als pdf) ontvangen. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend. Voor de verwerking door de bevoegde instantie in *ToetsingOnline* is het belangrijk dat sectie E1 van het formulier juist is ingevuld.

Het formulier kan opgehaald worden op de website van Eudract

(<https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do>).

Indien het substantiële amendement ook betrekking heeft op een wijziging in het EudraCT aanvraagformulier (B3) en het ABR-formulier (B1) dienen deze ook gewijzigd te worden en op dezelfde wijze als bij een primaire indiening bij de oordelende toetsingscommissie te worden ingediend. De bevoegde instantie hoeft alleen het wijzigingsformulier en eventueel het gewijzigde aanvraagformulier te ontvangen (digitaal), dus geen gewijzigd ABR-formulier.

B6: CCMO-formulier melding beëindiging studie

Voor al het WMO-onderzoek geldt een aantal verplichtingen die verbonden zijn aan het positieve oordeel dat is verkregen. Dit betreft onder andere het melden aan de oordelende toetsingscommissie dat het onderzoek is beëindigd. Indien het onderzoek voortijdig is beëindigd moet de reden hiervan worden opgegeven. Het CCMO-formulier melding beëindiging studie kan hiervoor gebruikt worden en is te vinden op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, onder 'Formulieren').

B7: EudraCT formulier einde onderzoek

Alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek.

Na (voortijdige) beëindiging van een studie moet het EudraCT formulier einde onderzoek (in Engels: Eudra CT End of Trial Form) op papier worden ingediend bij de oordelende toetsingscommissie en digitaal (als pdf) bij de bevoegde instantie. Het formulier kan opgehaald worden op de website van Eudract (<https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do>).

C1: Onderzoeksprotocol

Een model onderzoeksprotocol staat op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'model onderzoeksprotocol').

C2: Eventuele amendementen in chronologische volgorde

Bij amendementen moet duidelijk zijn wat de wijzigingen zijn ten opzichte van het oorspronkelijke onderzoeksprotocol, de reden van de wijzigingen en welke passages in het oorspronkelijke onderzoeksprotocol zijn gewijzigd.

D1 t/m D6 is veelal alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek. Dit sluit niet uit dat voor onderzoek met bijvoorbeeld medische hulpmiddelen of 'nieuwe voedingsmiddelen' productinformatie aangeleverd dient te worden.

D1: Investigator's Brochure

Een Investigator's Brochure is een samenvatting van de klinische en pre-klinische gegevens over het/de onderzoeksproduct(en) die van belang zijn voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen. In hoofdstuk 7 van de guideline voor Good Clinical Practice (CMPM/ICH135/95) staat beschreven waar een Investigator's Brochure aan moet voldoen. Zie: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. De IB moet tenminste jaarlijks worden geëvalueerd en indien nodig worden herzien. Een frequentere revisie kan passend zijn, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium en het beschikbaar komen van nieuwe informatie. Relevante nieuwe informatie kan echter ook zo belangrijk zijn dat die overeenkomstig GCP regels verstrekt moeten worden aan de oordelende WMO-toetsingscommissie en de bevoegde instantie, voordat één en ander in een herziene IB wordt opgenomen. De IB mag daarom niet ouder dan 1 jaar zijn tenzij uit de jaarlijkse evaluatie is gebleken dat herziening niet nodig was. Het moet dan wel duidelijk zijn dat de IB minder dan een jaar geleden geëvalueerd is.

Tevens moet alle relevante informatie over de veiligheid van het product die nog niet in het IB is opgenomen worden ingediend. Deze informatie is voornamelijk beperkt tot een overzichtslijst van de SUSAR's die zijn voorgevallen. Bij deze overzichtslijst moet een beoordeling van de verrichter worden bijgevoegd waarin duidelijk wordt aangegeven of deze informatie al dan niet consequenties heeft voor de veiligheid van de proefpersonen. Indien iedere SUSAR afzonderlijk door de verrichter is beoordeeld dan volstaat, in plaats van een samenvattende beoordeling, een verklaring in de aanbiedingsbrief waarin wordt aangegeven of deze SUSAR's gevolgen hebben voor de proefpersonen die deelnemen aan de betreffende studie.

Voor geregistreerde producten waarvan de farmacologische aspecten van het product bekend zijn bij de arts/onderzoekers, is een uitgebreide Investigator's Brochure niet altijd nodig. Eventueel kan worden volstaan met een SPC-tekst (SPC: summary of product characteristics) op voorwaarde dat deze wel alle informatie bevat die van belang is voor de onderzoeker. Voor geregistreerde producten die in een onderzoek gebruikt worden voor een andere indicatie of via een andere toedieningsroute dan waarvoor het middel geregistreerd is geldt deze uitzondering niet.

Zie verder hoofdstuk 2.2. van de Instruction Manual, welke te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'manual').

D2: IMPD (of SPC indien van toepassing), incl. lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek

In een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Dit betreft informatie over het actieve product, placebo en referentieproduct (indien van toepassing). Tevens bevat het een samenvatting van de gegevens van alle klinische en niet-klinische studies. Voor dit laatste kan ook worden verwezen naar de Investigator's Brochure.

Een voorbeeld van een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) is te vinden op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'impd').

Als een product geregistreerd is en bovendien in de geregistreerde vorm zal worden gebruikt kan worden volstaan met een SPC-tekst (SPC: summary of product characteristics) als deze beschikbaar is. Op de website van het CBG (www.cbg-meb.nl) staan van vele geneesmiddelen de SPC tekst (in Nederlands: samenvatting van de productkenmerken, IBI-tekst). Ook staat er een verwijzing voor de template van een SPC-tekst.

Zie verder hoofdstuk 2.2. van de Instruction Manual, welke te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'manual').

D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands

Een voorbeeld van het etiket op het geneesmiddel voor onderzoek moet ter beoordeling worden ingediend. Het etiket dient te voldoen aan de eisen zoals vastgelegd in annex 13 van de richtlijn Good Manufacturing Practice (2003/94/EG), te downloaden via http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/ann13final_24-02-05.pdf.

De volgende informatie (in het Nederlands) moet op het etiket staan, tenzij er goede redenen zijn om het niet te vermelden op het etiket:

1. Naam, adres en telefoonnummer van de sponsor, CRO of onderzoeker (het gaat om de contactgegevens die van belang zijn voor informatie over het product, het onderzoek en deblinding in geval van een noodsituatie)
2. Farmaceutische formulering (tabletten, capsules, etc), de wijze van toediening, het aantal doseringseenheden (in open onderzoek: naam en sterkte van het product)
3. De batch en/of codenummer (ivm herleiden inhoud en verpakkingsactiviteiten)
4. Een onderzoeksreferentie code, waardoor onderzoek, centrum, onderzoeker en sponsor geïdentificeerd kunnen worden (tenzij elders vermeld).
5. Een proefpersoon/behandelnummer en indien nodig, bezoeknummer
6. De naam van de onderzoeker (indien niet vermeld bij punt 1 of 4)
7. Instructies over het gebruik (kan middels een verwijzing naar bijgesloten informatie of de aanwijzing om het onderzoeksproduct te gebruiken volgens de instructies van de arts)
8. Uitsluitend bestemd voor klinisch onderzoek (of vergelijkbare tekst)

Standaard onderzoeksdossier, maart 2010

9. De opslag/bewaarcondities

10. Een houdbaarheidstermijn (uiterste gebruiksdatum, vervaldatum, of hertestdatum); te vermelden in maand/jaar en eenduidige uitleg.
11. Buiten bereik van kinderen houden (behalve wanneer het onderzoeksmiddel niet mee naar huis wordt genomen)

Ad 1: het adres en telefoonnummer kan achterwege worden gelaten, als de proefpersoon een kaart of anderszins heeft meegekregen waar deze informatie op staat en de proefpersoon de instructie heeft gekregen deze altijd bij zich te dragen.

Uitzonderingen:

- a. Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking samen met een buitenverpakking die bij elkaar horen te blijven. Op de buitenverpakking staat dan alle informatie (punt 1-11) en op de binnenverpakking staat dan alleen: 1 (alleen de naam), 2, 3, 4,5.
- b. Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking die te klein is om alle informatie te vermelden (bijv ampullen). Dan moet alle informatie (punt 1-11) op de buitenverpakking staan en op de binnenverpakking alleen: 1 (alleen de naam), 2 (alleen de wijze van toediening (uitzondering: orale vaste doseringsvormen), in open onderzoek naam en sterkte van het product), 3, 4, 5
- c. Onderzoeksmedicatie waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt; en die geregistreerd is en waarbij de deelnemende patiënten dezelfde kenmerken vertonen als de patiënten waarvoor het middel geregistreerd is. In dat geval moet aan het originele label worden toegevoegd(de originele tekst moet uiteraard nog leesbaar zijn): 1 (alleen de naam), 4.

Verder is het toegestaan om symbolen of pictogrammen te gebruiken.

In geval van herlabelen omdat de gebruiksdatum is gewijzigd moet een extra etiket op de verpakking worden geplakt waarop de nieuwe vervaldatum wordt vermeld en het batchnummer. De oorspronkelijke informatie, met name het batchnummer in casu de productiecode, moet zoveel mogelijk zichtbaar blijven.

ALGEMEEN VOORBEELD

Naam farmaceutisch bedrijf (Naam onderzoeksproduct) 30 tabletten van 500 mg, oraal Batchcode XXX Protocolnummer Centrum XXX Patiëntnummer XXX Te gebruiken volgens instructie arts Alleen voor gebruik in klinisch onderzoek Bewaren bij kamertemperatuur (max 30° C) Niet gebruiken na mm/yyyy Buiten bereik van kinderen houden
--

D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen

Op de website van de Inspectie voor de Gezondheidszorg vindt u FAQ sheet over de vergunningaanvraag voor de productie of invoer van onderzoeksgeneesmiddelen (www.igz.nl, zoek op 'vergunningen onderzoeksgeneesmiddelen'). Zie ook hoofdstuk 2.3 van de Instruction Manual, welke te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'manual').

Een vergunning voor de productie of invoer kan worden aangevraagd bij de unit Farmatec van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (CIBG). De vergunningaanvraag geschiedt met behulp van een formulier dat kan worden gedownload van de website van Farmatec (www.farmatec.nl). Het gaat om fabrikantenvergunningen en/of importeursvergunningen. Een fabrikantenvergunning is nodig voor het bereiden van geneesmiddelen in Nederland. Dit heeft betrekking op zowel de productie, de verpakking en de etikettering van het product. Ziekenhuisapotheken kunnen ook alleen op basis van een vergunning onderzoeksgeneesmiddelen bereiden. Onder bereiden valt niet het klaarmaken van een product om toegediend te worden.

Voor de aanvraag van een importeursvergunning wordt onderscheid gemaakt of het onderzoeksproduct wordt geïmporteerd uit een niet-EU land of een EU-land. In het laatste geval is geen importeursvergunning nodig.

Informatie over vergunningen voor onderzoek met genetische gemodificeerde organisme kan gevonden worden bij het Loket Gentherapie (<http://bggo.rivm.nl/paginas/loket.htm>). Zie tevens de Leidraad Gentherapie op dezelfde website.

Voor het verrichten van onderzoek met opiumwetmiddelen is een 'opium ontheffing wetenschappelijk onderzoek' nodig. Ook deze kan worden aangevraagd bij Farmatec, via het aanvraagformulier onder 'Vergunningen' op de website van Farmatec (www.farmatec.nl).

D5: Productgegevens ziekenhuisapothekers (indien van toepassing)

Het betreft documenten van de ziekenhuisapotheker mbt de uitvoering van het geneesmiddelenonderzoek, zoals de aanvraagformulieren recepten, uitgifte studiemedicatie, bereidingstechnische informatie indien de apotheker de medicatie zelf bereid, etc.

D6: Aanvullende productgegevens (indien van toepassing)

Bij gentherapie dient de nucleotidesequentie van de vector op diskette, in ASCII format ter beoordeling te worden ingediend. Andere aanvullende productgegevens kunnen bijvoorbeeld rapporten van pre-klinische/proefdierstudies zijn.

Ei: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers

Op de website van de CCMO staat een model informatiebrief (inclusief toestemmingsverklaringen). Tevens is er een schrijfwijzer en checklist proefpersoneninformatie die gebruikt kan worden ter controle (www.ccmo.nl, zoek op 'informatiebrief'). Ook is er door het ministerie van VWS een algemene informatiebrochure

voor proefpersonen ontwikkeld welke gratis besteld kan worden bij postbus 51 (0800-8051). Deze is ook te vinden op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'informatiebrief'). Daarnaast kunnen er andere instructiedocumenten zijn. Informeer bij de METC waar het onderzoek ter beoordeling wordt ingediend.

E2: Toestemmingsformulier(en)

Op de website van de CCMO staat een model informatiebrief (inclusief toestemmingsverklaringen). Tevens is er een checklist proefpersoneninformatie die gebruikt kan worden ter controle (www.ccmo.nl, zoek op 'informatiebrief').

E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal

Alle schriftelijke informatie die aan (mogelijke) deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt voorgelegd moet ter beoordeling bij de METC worden ingediend. Hieronder vallen ook teksten die worden gepubliceerd op een website waarin informatie wordt verschaft over mogelijke deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek voor zover deze zijn gerelateerd aan specifiek genoemde onderzoeksprotocollen.

E4: Overig voorlichtingsmateriaal (indien van toepassing)

Bijvoorbeeld algemene brochures over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, IVF behandeling, etc.

E5: Nieuwsbrieven of brieven met resultaten aan deelnemers (ná goedkeuring van het onderzoek)

Alle schriftelijke informatie die aan deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt voorgelegd nadat deelnemers aan een onderzoek zijn begonnen, anders dan aanpassingen van onder E1 t/m E4 genoemde documenten. Ook deze documenten dienen voor akkoord aan de oordelende METC te worden voorgelegd.

F1. Vragenlijsten

Alle vragenlijsten die door de deelnemers aan het onderzoek moeten worden ingevuld dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling te worden voorgelegd, tenzij het om algemeen gebruikte en gevalideerde vragenlijsten gaat.

F2. Patiëntendagboek

Dagboeken die door de proefpersonen moeten worden ingevuld dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling te worden ingediend.

F3. Patiëntenkaart

Een patiëntenkaart is een kaart die deelnemers aan een onderzoek bij zich dragen waarop staat vermeld aan welk onderzoek men deelneemt samen met contactgegevens van de verrichter en/of onderzoeker om in geval van nood te waarschuwen. Dit wordt vaak gebruikt bij klinisch geneesmiddelenonderzoek.

F4. Overig

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

Personen die deelnemen aan onderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), moeten verzekerd zijn voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade. Bij de medisch-ethische toets wordt dit nagegaan, meestal aan de hand van het verzekeringscertificaat.

Onder bepaalde voorwaarden is ontheffing van de verzekering mogelijk. Zie artikel 4 van het Verzekeringsbesluit, welke te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'verzekeringsbesluit'). Voor een mogelijke ontheffing moet een verzoek daartoe bij de aanvraag worden gevoegd.

G2: Bewijs dekking aansprakelijkheid van de onderzoeker of de verrichter

In de nieuwe WMO, welke op 1 maart 2006 van kracht is, zijn in artikel 7, lid 5 t/m 8, regels vastgelegd ten aanzien van de aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze regels gelden voor alle onderzoeken die onder de WMO vallen.

Dit betekent dat er naast een WMO-proefpersonenverzekering (G1) een waarborg moet zijn dat de verrichter of de uitvoerder verplichtingen die voortvloeien uit aansprakelijkheid kan nakomen. Deze waarborg kan blijken uit een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter of van de uitvoerder. Aan de aansprakelijkheidsverzekering worden in de WMO geen speciale voorwaarden gesteld. Een gangbare aansprakelijkheidsverzekering voldoet in het algemeen. De verzekering moet wel het gehele onderzoek dekken. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de aansprakelijkheid van de verrichter of uitvoerder niet door een verzekering wordt gedekt, maar dat op andere wijze wordt gewaarborgd dat zij hun verplichtingen ter zake nakomen. Hierbij kan worden gedacht aan een bankgarantie, een geblokkeerde derdenrekening of aan een andere vorm van financiële zekerheid. Tevens brengt dit mee dat een voldoende solvente verrichter of uitvoerder, waarbij voldoende gewaarborgd is dat deze zijn verplichtingen kan nakomen, geen verzekering of andere financiële zekerheid nodig heeft. Dit geldt ook voor een dienst, instelling of bedrijf van de rijksoverheid, die, mits zij door de minister zijn aangewezen, ook niet verplicht zijn om een verzekering ter zake te sluiten.

Bij multicenteronderzoek kan worden volstaan met een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter. Als gekozen wordt om de verzekering(en) van de uitvoerder(s) te tonen, betekent dit dat van alle verschillende uitvoerders de verzekering moet worden getoond. Voor mensen in dienst van het ziekenhuis geldt dan de polis van het ziekenhuis, en zal voor elk ziekenhuis een bewijs van het bestaan van de polis moeten worden getoond. Bij huisartsenonderzoek kan een bewijs van de beroepsaansprakelijkheid van de huisarts worden getoond.

H1: CV Onafhankelijke arts(en)

Een recent CV van iedere onafhankelijk arts moet ter beoordeling worden ingediend.

H2: CV coördinerend onderzoeker

Een coördinerend onderzoeker is een onderzoeker die de verantwoordelijkheid draagt voor de coördinatie van de onderzoekers in verschillende centra die deelnemen aan een multicenter onderzoek. Niet altijd zal er een coördinerend onderzoeker zijn bij multicenter onderzoek. Het is geen verplichting om er één aan te wijzen.

I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

Een overzichtslijst van alle potentiële deelnemende centra moet worden ingediend. Op deze lijst moeten ook de adresgegevens en de naam van de hoofdonderzoeker per centrum staan vermeld.

I2: Uitvoerbaarheidsverklaring van de Raad van Bestuur/Directie per centrum (bij externe toetsing/multicenteronderzoek)

Voor de beoordeling van protocollen van multicenter onderzoek en externe toetsing voor monocenter onderzoek in Nederland wordt de CCMO Richtlijn Externe Toetsing gevolgd. De richtlijn staat op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'RET'). Een model verklaring lokale uitvoerbaarheid staat eveneens op de website van de CCMO (zoek op 'uitvoerbaarheid').

I3: CV van hoofdonderzoeker per centrum

Een recent CV van de hoofdonderzoeker per deelnemend centrum moet ter beoordeling worden ingediend. Een publicatielijst hoort deel uit te maken van het CV.

I4: Overige informatie per deelnemend centrum**J1. Aanvullende informatie over financiële vergoedingen aan proefpersonen**

Is alleen van toepassing als de informatie in het ABR-formulier niet voldoende is.

J2: Aanvullende informatie over financiële vergoedingen aan onderzoekers en centra

Is alleen van toepassing als de informatie in het ABR-formulier niet voldoende is. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het financiële deel van het contract tussen sponsor, onderzoeker en onderzoeksinstelling.

K1: Kopie beoordeling door andere instanties

Voorbeelden zijn beoordelingen van een subsidiegever of een wetenschapscommissie van de instelling. Ook een advies van een registratieautoriteit, zoals de FDA, EMEA of CBG, valt onder deze categorie documenten.

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

Dit is alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek. Indien het onderzoek ook in andere landen van de Europese Unie wordt uitgevoerd moet een overzichtlijst van de

bevoegde instanties waar het protocol is ingediend worden bijgevoegd. Tevens moet er een kopie van het besluit van buitenlandse METC en/of bevoegde instanties worden meegestuurd indien deze beschikbaar zijn.

K3: getekend onderzoekscontract van verrichter (sponsor) met de onderzoeker en/of instelling.

Vanaf 1 januari 2009 is de beoordeling van de onderzoekscontracten door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's en CCMO) verplicht, zoals vastgelegd in de CCMO-richtlijn beoordeling onderzoekscontracten, dd 13-11-2008. Deze regeling geldt voor de onderzoeksdoSSIERS die vanaf 1 januari 2009 worden ingediend bij de erkende METC's of de CCMO.

Wanneer een onderzoekscontract deel uit maakt van het onderzoeksdoSSIERS kan de oordelende METC slechts goedkeuring geven wanneer zij een onderzoekscontract heeft ontvangen dat getekend is door de betrokken partijen. Het staat de METC echter vrij om te bepalen of zij bij aanvang van de beoordeling reeds een getekende versie wil ontvangen, of dat in eerste instantie een ongetekend onderzoekscontract in de beoordeling wordt meegenomen en een getekend exemplaar wordt nagezonden voordat de definitieve beoordeling door de METC is afgerond.

Het is van belang dat de indiener in de aanbiedingsbrief bij de indiening van het onderzoeksdoSSIERS bij de erkende METC vermeldt wanneer er géén onderzoekscontract zal worden afgesloten. Zonder een dergelijke passage in de aanbiedingsbrief zal de oordelende METC er vanuit moeten gaan dat een onderzoekscontract onderdeel is van het onderzoeksdoSSIERS en bij afwezigheid van het contract het onderzoeksdoSSIERS als onvolledig moeten beschouwen.

Voor multicenter onderzoek geldt dat slechts een positief oordeel kan volgen wanneer ten minste één ondertekend onderzoekscontract bij de beoordeling is betrokken en is goedgekeurd. De onderzoekscontracten voor de overige deelnemende centra kunnen tezamen met de lokale uitvoerbaarheidverklaringen middels een amendement bij de oordelende METC worden ingediend.

De beoordeling beperkt zich tot twee aspecten uit het onderzoekscontract:

1. de regels voor de voortijdige beëindiging van het onderzoek
2. de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens.

Een model onderzoekscontract staat op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'contract')

K4: Wetenschappelijke publicaties

Wetenschappelijke publicaties over eerder en/of vergelijkbaar onderzoek dat verband houdt met onderzoek dat ter beoordeling wordt ingediend. Deze publicaties zijn aangeleverd door degene die ook het onderzoeksdoSSIERS ter beoordeling heeft ingediend.

K5: Data Safety Monitoring Board (samenstelling, charter)

Voor een onderzoek kan een veiligheidscommissie worden ingesteld om lopende het onderzoek de veiligheid van de proefpersonen te monitoren. Dit kan ook zinvol of aangewezen zijn wanneer **geen** sprake is van geneesmiddelenonderzoek. De EMEA richtlijn betreffende Data Monitoring Committees (EMEA/CHMP/EWP/5872/03) gaat in op het bepalen van de noodzaak van een veiligheidscommissie en geeft informatie over het instellen en de procedures van zo'n commissie. Zie:

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>.

Wanneer een veiligheidscommissie wordt ingesteld dient de samenstelling en charter van deze commissie onderdeel uit te maken van het onderzoeksdossier en te worden beoordeeld door de oordelende METC. De METC kan ook vragen om de instelling van een veiligheidscommissie wanneer zij dit aangewezen acht.

De DAMOCLES studie groep heeft een template voor een charter gepubliceerd (Lancet 2005;365:711-722) welke ook te vinden is op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'dsmb'). In eerste instantie kan een ongetekende charter worden ingediend. Er dient echter een getekende versie te worden ingediend voordat de definitieve beoordeling door de METC is afgerond.

Eventueel al uitgebrachte adviezen van een veiligheidscommissie op het moment van indienen van het dossier of lopende het beoordelingsproces door de METC kunnen ook worden opgenomen in het onderzoeksdossier onder K5 (adviezen lopende het onderzoek vallen onder L5).

K6: Overige relevante documenten

Voorbeelden van overige relevante documenten zijn de brief aan huisarts/behandelend specialist of een advies van een stralingscommissie.

L1 t/m L3 is alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek

L1: SUSAR's

SUSAR is de afkorting van Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction. In het Nederlands betekent dit een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking.

Als er in een onderzoek een ongewenst voorval bij de patiënt/proefpersoon optreedt is er sprake van een SUSAR als aan de volgende drie voorwaarden is voldaan:

1. het voorval moet ernstig zijn, dwz dat het voorval ongeacht de dosis:
 - dodelijk is, en/of
 - levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of
 - opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
 - blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
 - zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming.
2. er moet een zekere mate van waarschijnlijkheid zijn dat het voorval een schadelijke en niet gewenste reactie is op het geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis, maw er is sprake van een bijwerking.

Standaard onderzoeksdossier, maart 2010

3. de bijwerking moet onverwacht zijn, dwz dat de aard en de ernst van de bijwerking niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in:
- voor een geregistreerd geneesmiddel: de SPC-tekst (Summary of Product Characteristics ; in Nederland: IB1-tekst). In geval van een internationale multicenter onderzoek met een geregistreerd product mag de sponsor zelf een SPC kiezen. Indien sprake is van een ten opzichte van de registratie afwijkende toedieningsvorm, indicatie, patiëntengroep of dosering wordt de samenvatting van de productinformatie aangevuld met de voor het desbetreffende onderzoek relevante aanvullende informatie.
 - voor een niet-geregistreerd geneesmiddel: de Investigator's Brochure.

SUSAR's moeten gemeld worden bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO), de bevoegde instantie (CCMO of Minister van VWS), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de bevoegde instanties van de ander betrokken lidstaten. De oordelende toetsingscommissie ontvangt alleen de volgende SUSAR's versneld, dwz binnen de wettelijke termijnen van 7 of 15 dagen:

- SUSAR's die zijn opgetreden in het onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld;
- SUSAR's die zijn opgetreden in andere studies van dezelfde verrichter en met hetzelfde geneesmiddel die gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid van de proefpersonen die deelnemen aan onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld.

Alle overige SUSAR's hoeven niet versneld gemeld te worden aan de oordelende toetsingscommissie. Deze worden opgenomen in een overzichtslijst (line-listing) die éénmaal per half jaar bij de oordelende toetsingscommissie moet worden ingediend. Deze overzichtslijst geeft een overzicht van alle SUSAR's van het onderzoeksgeneesmiddel.

De bevoegde instantie en het CBG moeten alle SUSAR's versneld ontvangen. SUSAR's die al gemeld zijn bij de EMEA Eudravigilance databank hoeven niet nogmaals bij de bevoegde instantie en het CBG gemeld te worden omdat zij rechtstreeks toegang hebben tot de Eudravigilance databank.

SUSAR's van studies met een NL-nummer (dossiernummer in ToetsingOnline, voor studies ingediend op of na 1 maart 2006) kunnen worden gemeld via de webportal *ToetsingOnline* (zie handleiding gebruikers ToetsingOnline). Bij melden via *ToetsingOnline* wordt de SUSAR automatisch doorgestuurd naar alle in Nederland betrokken instanties: de oordelende toetsingscommissie (METC of CCMO), de bevoegde instantie (CCMO of Ministerie van VWS) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Zie verder de veelgestelde vragen (FAQ) 'Geneesmiddelenonderzoek: hoe meld ik bijwerkingen/voorvallen?' op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, veelgestelde vragen, categorie 'WMO en geneesmiddelenonderzoek').

L2: Periodieke overzichtlijsten SUSAR's

Eénmaal per half jaar moet een overzichtslijst (line-listing) van de SUSAR's

Standaard onderzoeksdossier, maart 2010

bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) worden ingediend. Deze overzichtslijst geeft een overzicht van alle SUSAR's van het onderzoeksgeneesmiddel die zijn voorgevallen sinds de laatste update van de Investigator's Brochure of SPC-tekst.

L3: Jaarlijkse veiligheidsrapportage

Jaarlijks dient de verrichter er zorg voor te dragen dat er een veiligheidsrapportage over het geneesmiddel van onderzoek wordt verstrekt aan de oordelende toetsingscommissie, de bevoegde instantie en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Deze veiligheidsrapportage bestaat uit:

- een lijst van alle vermoedens (onverwacht en verwacht) van ernstige bijwerkingen samen met een geaggregeerde samenvattende tabel van alle gerapporteerde ernstige bijwerkingen geordend naar orgaansysteem per onderzoek;
- een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen, bestaande uit een volledige veiligheidsanalyse en een evaluatie van de balans tussen de werkzaamheid en de schadelijkheid van het geneesmiddel voor onderzoek.

L4: SAE's

SAE is de afkorting van Serious Adverse Event. In het Nederlands betekent dit een ernstig ongewenst voorval. Een SAE is een ongewenst medisch voorval bij een patiënt of proefpersoon dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling en dat:

- dodelijk is, en/of
- levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of
- opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
- blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
- zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming.

SAE's kunnen net als SUSAR's ook worden gemeld via de webportal *ToetsingOnline*.

Het uitgangspunt hierbij is dat alle individuele SAE's worden gemeld. In het onderzoeksprotocol kan worden vastgelegd dat bepaalde SAE's niet direct worden gemeld, maar worden opgenomen in de periodieke SAE-overzichtlijsten. De oordelende METC dient de te volgen procedure vooraf te hebben goedgekeurd.

L5. Advies Data Safety Monitoring Board

De resultaten van tussentijdse veiligheidsanalyses door een veiligheidscommissie en het advies van deze commissie betreffende de voortgang van het onderzoek inclusief het begeleidend schrijven van de opdrachtgever.

In het algemeen geldt dat de adviezen van een DSMB alleen naar de opdrachtgever van de studie worden gestuurd. Alleen als een opdrachtgever besluit het advies van de DSMB niet volledig op te volgen, stuurt de opdrachtgever het DSMB-advies naar de oordelende METC, In de begeleidende brief beargumenteert de opdrachtgever waarom een bepaald advies van de DSMB niet wordt opgevolgd. Wanneer de oordelende METC meent dat daartoe aanleiding is,

kan zij bepalen dat zij van de opdrachtgever altijd een afschrift van het DSMB-advies krijgt, maar dat is dus niet de procedure die standaard gevolgd wordt.

L6: Overige relevante veiligheidsinformatie

Voorbeelden van overige relevante veiligheidsinformatie zijn resultaten uit toxiciteitsstudies bij dieren, wetenschappelijke publicatie met nieuwe veiligheidsinformatie, etc.

M1: Voortgangsrapportage/interim rapportage

Eénmaal per jaar dient de oordelende toetsingscommissie op de hoogte te worden gebracht over de voortgang van het onderzoek door de verrichter of de uitvoerder. Een voortgangsrapportage bevat tenminste een inschatting van in hoeverre aan onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan, de melding van ongewenste voorvallen en andere meldingen die voor de beoordeling van het verloop van het onderzoek van belang zouden kunnen zijn. Indien het geneesmiddelenonderzoek betreft mag de voortgangsrapportage gecombineerd worden met de jaarlijkse veiligheidsrapportage.

Een model van een voortgangsrapportage staat op de website van de CCMO (www.ccmo.nl, zoek op 'voortgangsrapportage')

Wanneer interim rapportages gepland zijn voor een onderzoek dienen de resultaten hiervan ook te worden ingediend bij de oordelende toetsingscommissie.

M2: Samenvatting studieresultaten/wetenschappelijke publicaties

Als het onderzoek is afgerond moet een samenvatting van de resultaten en/of eventuele wetenschappelijke publicaties aan de oordelende toetsingscommissie worden verstrekt. Zie voor meer informatie over dit onderwerp: CCMO-statement publicatiebeleid (www.ccmo.nl, zoek op 'publicatiebeleid').

M3: Klinisch eindrapport

Alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek

Binnen een jaar na afloop van de studie (wereldwijd) moet een eindrapport worden ingeleverd bij de oordelende toetsingscommissie en de bevoegde instantie. Zie voor een model van dat rapport Annex 1 van de ICH E3 guideline on the contents and structure of clinical trial reports (CPMP/137/95), op <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013795en.pdf> of <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA479.pdf>.