

Toelichting

Standaardonderzoeksdossier

Dit document is bedoeld als hulpmiddel voor de indiening van een onderzoeksvoorstel bij een WMO-toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie.

A. Correspondentie

- A1. Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie
- A2. Machtiging van de verrichter
- A3. Ontvangstbewijs EudraCT-nummer

B. Formulieren

- B1. ABR-formulier
- B2. Lokaal addendum
- B3. EudraCT-aanvraagformulier
- B4. Gentherapie/GGO-formulier
- B5. EudraCT-formulier kennisgeving wijziging
- B6. CCMO-formulier melding beëindiging studie
- B7. EudraCT-formulier einde onderzoek

C. Protocol

- C1. Onderzoeksprotocol
- C2. Protocolamendementen

D. Productinformatie

- D1. Investigator's Brochure (IB)
- D2. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)
- D2. Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD)
- D3. Voorbeeldetiketten
- D4. Verklaringen en vergunningen
- D5. Productgegevens ziekenhuisapotheker
- D6. Aanvullende productgegevens

E. Informatie proefpersonen

- E1/E2. Informatiebrief en toestemmingsformulier proefpersonen
- E3. Wervingsmateriaal proefpersonen
- E4. Overig voorlichtingsmateriaal
- E5. Nieuwsbrieven/brieven resultaten

F. Vragenlijsten ed

- F1. Vragenlijsten
- F2. Patiëntendagboeken
- F3. Patiëntenkaarten
- F4. Overig

G. Verzekeringen

- G1. WMO-proefpersonenverzekeringen
- G1. Verklaring proefpersonenverzekering

G2. Aansprakelijkheidsverzekeringen

H. CV's

- H1. CV onafhankelijke deskundige
- H2. CV coördinerend onderzoeker

I. Deelnemende centra

- I1. Lijst deelnemende centra
- I2. Onderzoeksverklaringen
- I3. CV hoofdonderzoekers
- I4. Overige centruminformatie

J. Financiële vergoedingen

- J1. Vergoedingen proefpersonen
- J2. Vergoedingen onderzoekers en centra

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 documenten

L. Veiligheidsinformatie

- L1. SUSAR's
- L2. Overzichtslijsten SUSAR's
- L3. Jaarlijkse veiligheidsrapportage
- L4. SAE's
- L5. Overzichtslijsten SAE's
- L6. Overige veiligheidsinformatie

M. Voortgang en resultaten

- M1. Voortgangs- en interimrapportages
- M2. Resultaten en publicaties
- M3. Onderzoeksrapport

Achtergrond

Bij de primaire indiening bij een erkende METC of de CCMO moet uw onderzoeksdossier bestaan uit een aantal basisdocumenten. Deze zijn hieronder weergegeven. Sommige documenten hoeft u alleen aan te leveren indien ze van toepassing zijn.

Bij toetsing door een erkende METC is het mogelijk dat aanvullende documenten nodig zijn die niet in het standaardonderzoeksdossier voorkomen. Informeer hiernaar bij de betreffende [erkende METC](#).

Dien de documenten bij voorkeur in de aangegeven volgorde in. De beoordeling start als het ingediende onderzoeksdossier volledig is. Bij geneesmiddelenonderzoek dient u meer

stukken aan te leveren: in het standaardonderzoeksdossier welke per sectie zijn aangegeven in dit overzicht .

Het dossier voor [geneesmiddelenonderzoek](#) dat u indient bij de toetsende commissie, moet u ook digitaal indienen bij de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS). Meer hierover leest u bij [Geneesmiddelenonderzoek & Extra toets bevoegde instantie](#). Bij de bevoegde instantie bent u verplicht om stukken digitaal in te dienen.

In de documentenlijst van het standaardonderzoeksdossier staan documenten die u bij een primaire indiening moet aanleveren én documenten die u na een positief oordeel en/of verklaring van geen bezwaar nog moet indienen bij de oordelende commissie en de bevoegde instantie (indien van toepassing).

Uitgangspunten bij het standaardonderzoeksdossier zijn de [Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#) (WMO) en de [Regeling Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#).

De documenten

A1. Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie

In de aanbiedingsbrief moet duidelijk staan aan welke METC en/of bevoegde instantie u het onderzoeksdossier of amendement aanbiedt en met welke documenten (inclusief versienummer en/of datum). Daarnaast wordt bij de primaire indiening van internationaal multicenteronderzoek aangeraden om de status van de studie (aantal geïnccludeerde proefpersonen, afgeronde fasen/cohorten) kort te beschrijven wanneer Nederland niet aan alle fasen van de studie meedoet en om aan te geven welke groep(en) proefpersonen (volwassenen/kinderen, patiënten/gezonde vrijwilligers) er in Nederland word(t)(en) geïnccludeerd. De aanbiedingsbrief moet worden ondertekend door de indiener. Als de indiener niet de projectleider/coördinerend onderzoeker/afdelingshoofd is, wordt aanbevolen om de aanbiedingsbrief mede door één van genoemde personen te laten ondertekenen.

- [A1. Model aanbiedingsbrief](#) aan de toetsingscommissie
- [A1. Model aanbiedingsbrief](#) aan de bevoegde instantie
- [A1. Model aanbiedingsbrief](#) amendement bij de bevoegde instantie

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 onderzoeksdossier ter beoordeling in te dienen.

Voor [geneesmiddelenonderzoek](#) is tevens artikel 13d van de [WMO](#) van toepassing. Hierin wordt gesteld dat de verrichter of zijn wettelijk vertegenwoordiger op het grondgebied van de Europese Gemeenschap (EG) is gevestigd. Een wettelijk vertegenwoordiger is een natuurlijk persoon of rechtspersoon die namens de verrichter taken kan uitoefenen in het kader van het betreffende onderzoek. De wettelijk vertegenwoordiger kan een organisatie of onderzoeker zijn die het onderzoek in Nederland uitvoert in opdracht van de verrichter. De taken en verantwoordelijkheden van de wettelijk vertegenwoordiger moeten in detail zijn vastgelegd in een contract.

A3. Ontvangstbewijs EudraCT-nummer

Het EudraCT-nummer is een uniek nummer dat aan een onderzoeksdossier wordt toegekend voor registratie in de Europese database voor geneesmiddelenonderzoek (EudraCT-database). Een EudraCT-nummer is te verkrijgen via het aanvraagformulier op de [website van de EMA](#).

Voor het aanvragen van een EudraCT-nummer moet u de volgende gegevens vermelden:

- NAW-gegevens van de indiener en zijn organisatie (naam, adres, woonplaats)
- Het onderzoeksprotocolnummer van de verrichter/sponsor
- Het e-mailadres waar het EudraCT-nummer naar moet worden gestuurd.
- Het land waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

Het EudraCT-nummer wordt gestuurd naar het e-mailadres dat u bij de aanvraag vermeldt. De e-mail met het toegewezen EudraCT-nummer dient u als document in te dienen bij de oordelende METC en de bevoegde instantie.

B1. ABR-Formulier

Het ABR-formulier is het algemeen beoordelings- en registratieformulier. U dient het ABR-formulier online in te vullen in [ToetsingOnline](#). Nadat het ABR-formulier is ingevuld en definitief is gemaakt, dient u het te printen. De papieren ondertekende versie moet u bij de oordelende METC indienen. De bevoegde instantie moet het ABR-formulier digitaal (als pdf) ontvangen. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend.

- [B1. Voorbeeld ABR-formulier](#)
- [B1. Voorbeeld ABR-formulier \(vóór 2015\)](#) (vóór studies ingediend voor 15 december 2015)

B2. Lokaal Addendum (bij ABR-formulier indien vereist door oordelende erkende METC)

Sommige METC's vereisen een addendum bij het ABR-formulier waarin aanvullende vragen worden gesteld. Informeer bij de METC waar u het onderzoek ter beoordeling indient of u een addendum moet invullen.

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

Het EudraCT-aanvraagformulier (Clinical Trial Application Form) kunt u invullen op de website op de [website van de EMA](#).

Hiervoor heeft u het toegewezen EudraCT-nummer nodig. Nadat het EudraCT-aanvraagformulier is ingevuld, moet u de gegevens op uw eigen computer opslaan als xml-file en als pdf. Bij de oordelende METC dient u een ondertekende papieren versie van het EudraCT-aanvraagformulier in te dienen. De pdf is voor de bevoegde instantie. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend. De xml-file stuurt u via [ToetsingOnline](#) (vraag B1a van het ABR-formulier) door voor invoer in de EudraCT-database. U hoeft de xml-file dus niet mee te sturen met het onderzoeksdossier.

B4. Gentherapie/GGO-formulier (indien van toepassing)

Dit formulier is alleen van toepassing voor gentherapie/GGO-onderzoek. Voor gentherapie/GGO-onderzoek is een vergunning voor introductie in het milieu van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) nodig. Deze dient u aan te vragen via het

aanvraagformulier deel A van [‘Beoordeling van klinisch onderzoek met genterapeutica’](#) van het Loket Genterapie.

U hoeft het aanvraagformulier deel A alleen in te dienen bij de CCMO indien het formulier al is ingevuld ten tijde van de indiening van het onderzoeksdossier bij de CCMO. De indiening van het formulier bij de CCMO is ter informatie. Is het formulier deel A nog niet ingevuld ten tijde van indiening van het dossier bij de CCMO? Dan hoeft u het formulier niet op een later moment alsnog in te dienen bij de CCMO. Vanzelfsprekend moet u het ingevulde aanvraagformulier in ieder geval indienen bij het Loket Genterapie om de vergunning bij lenW aan te vragen.

B5. EudraCT-formulier kennisgeving wijziging

Bij een substantieel amendement moet u een ondertekend en gedateerd [EudraCT-formulier kennisgeving wijziging](#) (EudraCT Substantial Amendment Notification Form) indienen 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 van het amendement door de bevoegde instantie in ToetsingOnline is het belangrijk dat sectie E1 van het formulier juist is ingevuld. Het EudraCT-formulier ‘kennisgeving wijziging’ kunt u downloaden van de website van Eudralex onder ‘Chapter I’. Als het substantiële amendement ook betrekking heeft op een wijziging in het EudraCT-aanvraagformulier (B3) en het ABR-formulier (B1), moet u deze ook wijzigen. Deze formulieren dient u vervolgens op dezelfde manier als bij de primaire indiening bij de oordelende toetsingscommissie in te dienen. De bevoegde instantie hoeft alleen het wijzigingsformulier en eventueel het gewijzigde aanvraagformulier te ontvangen (pdf + online), dus niet het gewijzigde ABR-formulier.

B6. CCMO-formulier melding beëindiging studie

Voor al het WMO-onderzoek geldt een aantal verplichtingen die samenhangen met het positieve oordeel dat is verkregen. Dit betreft onder andere het melden aan de oordelende toetsingscommissie dat het onderzoek in Nederland is beëindigd. Als het onderzoek [voortijdig is beëindigd](#), moet u de reden daarvan opgeven. U kunt hiervoor het [CCMO-formulier melding beëindiging studie](#) gebruiken. Bij internationaal onderzoek moet u de datum van het einde van de studie wereldwijd, als die afwijkt van de einddatum in Nederland, nogmaals melden. Voor geneesmiddelenonderzoek dient u hiervoor het [EudraCT-formulier einde onderzoek](#) te gebruiken.

B7. EudraCT-formulier einde onderzoek

Na (voortijdige) beëindiging van een studie (wereldwijd) dient u het [EudraCT-formulier einde onderzoek](#) (EudraCT Declaration of the End of Trial Form) op papier in te dienen bij de oordelende toetsingscommissie en digitaal (als pdf) bij de bevoegde instantie.

C1. Onderzoeksprotocol

U kunt gebruikmaken van het Engelstalige [model onderzoeksprotocol](#) van de CCMO en de toelichting hierbij.

[Leidraad meldingsprocedure](#) ernstige ongewenste voorvallen aan de METC.

C2. Protocolamendementen (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. Het is raadzaam om een versie van het protocol met track changes en een versie met in de tekst geaccepteerde wijzigingen mee te sturen. Een gedetailleerd overzicht van de wijzigingen volstaat echter ook.

D1 t/m D6 zijn veelal alleen van toepassing op geneesmiddelenonderzoek. Dit sluit echter niet uit dat u voor onderzoek met bijvoorbeeld medische hulpmiddelen of nieuwe voedingsmiddelen ook productinformatie moet aanleveren.

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

Een Investigator's Brochure (IB) is een samenvatting van de klinische en preklinische gegevens over het/de onderzoeksproduct(en) die van belang zijn voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen. In hoofdstuk 7 van het [ICH-GCP richtsnoer](#) staat waaraan een Investigator's Brochure moet voldoen.

Evaluatie

De IB moet ten minste jaarlijks worden geëvalueerd en indien nodig 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 u die overeenkomstig de GCP-regels aan de oordelende WMO-toetsingscommissie en de bevoegde instantie moet verstrekken, voordat u een en ander in een herziene IB opneemt. De IB mag daarom niet ouder zijn dan één jaar, 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 is geëvalueerd.

SUSAR's

Alle relevante informatie over de veiligheid van het product die nog niet in het IB is opgenomen, moet u indienen. Deze informatie is voornamelijk beperkt tot een overzichtslijst van voorgevallen [SUSAR's](#). Aan deze overzichtslijst moet de verrichter een beoordeling toevoegen waarin duidelijk is aangegeven of de betreffende informatie al dan niet consequenties heeft voor de veiligheid van de proefpersonen. Als de verrichter iedere SUSAR afzonderlijk heeft 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 aan de studie deelnemen.

Geregistreerde producten

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

D2. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) (of SPC indien van toepassing), inclusief 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). Ook bevat het IMPD een samenvatting van de gegevens uit alle klinische en niet-klinische studies. Hiervoor kunt u ook verwijzen naar de Investigator's Brochure. Hulpmiddelen zijn het [model IMPD](#) en de toelichting IMPD (Engels). Het model IMPD kan ook voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën worden gebruikt.

Eisen

Waar een IMPD aan moet voldoen, staat beschreven in paragraaf 2.7 van het [CT-1 richtsnoer](#) 'Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial'

Zie ook het template Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) en de toelichting hierbij. Als een geregistreerd product in de geregistreerde vorm wordt gebruikt, kunt u – als deze beschikbaar is - volstaan met een SPC-tekst (summary of product characteristics). Op de [website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen](#) staat van veel geneesmiddelen de SPC- tekst (samenvatting van de productkenmerken, IB1-tekst).

Van belang is dat het onderzoeksdossier voor de oordelende METC voldoende informatie bevat over het onderzoeksgeneesmiddel om tot een afgewogen oordeel te komen over de veiligheid en de wetenschappelijke validiteit van het onderzoek. In tabel 1 staat welke informatie over het onderzoeksgeneesmiddel u minimaal ter beoordeling moet indienen.

Tabel 1. In te dienen productinformatie (D2) – overgenomen uit de CT-1-richtsnoer

Types of previous assessment	Quality Data	Non-Clinical Data	Clinical Data
The IMP has an MA in any EU Member State or ICH country and is used in the trial: <ul style="list-style-type: none"> • within the conditions of the SPC • outside the conditions of the SPC • after modification (e.g. blinding) 	SPC SPC P + A	SPC If appropriate SPC	SPC If appropriate SPC
Another pharmaceutical form or strength of the IMP has an MA in any EU Member State or ICH country and the IMP is supplied by the MA holder	SPC + P + A	Yes	Yes
The IMP has no MA in any EU Member State or ICH country but the active substance is part of a medicinal product with an MA in an EU Member State and <ul style="list-style-type: none"> • is supplied by the same manufacturer • is supplied by another manufacturer 	SPC + P + A SPC + S + P + A	Yes	Yes

<p>The IMP was subject to a previous CTA and authorised in the Member State concerned (1) and has not been modified and</p> <ul style="list-style-type: none"> • no new data is available since last amendment to the CTA • new data is available since last amendment to the CTA • is used under different conditions 	No*	No*	No*
	New data*	New data*	New data*
	If appropriate*	If appropriate*	If appropriate*

S: Drug substance data / P: Drug product data / A: appendices of IMPD / SPC: summary of product characteristics

** Het uitgangspunt voor de CCMO als bevoegde instantie is dat kruisverwijzing naar een IMPD uit een eerdere indiening niet mogelijk is, omdat de CCMO als bevoegde instantie geen updates van het IMPD ontvangt na de primaire BI beoordeling. Mocht u zeker weten dat de huidige versie van het IMPD aanwezig is bij de bevoegde instantie, dan kan de bevoegde instantie bij uitzondering een kruisverwijzing accepteren met duidelijke vermelding van het NL nummer en het versienummer en de datum van het IMPD.*

D2. Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD) (indien van toepassing)

Het Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD) specificeert de inhoud van de documentatie voor medische hulpmiddelen zonder CE-markering in klinisch onderzoek die aan de medisch ethische toetsingscommissie (METC) moet worden voorgelegd.

De kwaliteitsborgingaspecten van het klinisch onderzoek en de opzet en de verrichting van de klinische studie zijn geen onderdeel van de IMDD. Deze aspecten moeten in het plan voor het klinisch onderzoek worden beschreven. Hulpmiddelen zijn het [model IMDD](#) en de toelichting IMDD.

D3. Voorbeeldetiketten (in het Nederlands)

Ter beoordeling dient u een voorbeeld van het etiket op het geneesmiddel voor onderzoek in te dienen. Het etiket moet voldoen aan de eisen zoals vastgelegd in Annex 13 van de [richtlijn Good Manufacturing Practice](#) (2003/94/EG).

Informatie op het etiket

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

1. Naam, adres en telefoonnummer van de sponsor, CRO of onderzoeker (contactgegevens van belang voor informatie over product, onderzoek en deblinding in geval van een noodsituatie). Adres en telefoonnummer kunnen achterwege worden gelaten als de proefpersoon een kaart of anderszins heeft meegekregen waarop deze informatie staat en de proefpersoon de instructie heeft gekregen deze altijd bij zich te dragen.
2. Farmaceutische formulering (tabletten, capsules, et cetera), wijze van toediening, aantal doseringseenheden (in open onderzoek: naam en sterkte van het product)
3. Batch- en/of codenummer (in verband met herleiden inhoud en verpakkingsactiviteiten)

4. Een onderzoeksreferentiecode, waardoor onderzoek, centrum, onderzoeker en sponsor zijn te identificeren (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 gebruik (kan middels 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)
9. De opslag-/bewaarcondities
10. Een houdbaarheidstermijn (uiterste gebruikdatum, vervaldatum of hertestdatum); te vermelden in maand/jaar en eenduidige uitleg.
11. Buiten bereik van kinderen houden (behalve als het onderzoeksmiddel niet mee naar huis wordt genomen)

Uitzonderingen

- Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking samen met een buitenverpakking die bij elkaar horen te blijven. Op de buitenverpakking staat dan alle informatie (punt 1-11), op de binnenverpakking alleen de punten 1 (alleen de naam), 2, 3, 4 en 5.
- Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking die te klein is om alle informatie te vermelden (bijvoorbeeld ampullen). In dat geval 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 en 5.
- Onderzoeksmedicatie waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt; én die geregistreerd is én 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) en 4.

Het is toegestaan om symbolen of pictogrammen te gebruiken.

Herlabelen

In geval van herlabelen omdat de gebruiksdatum is gewijzigd, moet een extra etiket op de verpakking worden geplakt waarop de nieuwe vervaldatum en het batchnummer zijn vermeld conform Annex 13 van de [richtlijn Good Manufacturing Practice](#) (2003/94/EG). De oorspronkelijke informatie, met name het batchnummer in casu de productiecode, moet zoveel mogelijk zichtbaar blijven.

Op de [website van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd](#) staat informatie over de etikettering van (al dan niet geregistreerde) geneesmiddelen. U vindt hier ook antwoorden op vragen over onderzoek met niet (voor die toepassing) geregistreerde geneesmiddelen.

Algemeen voorbeeld etiket geneesmiddel voor onderzoek
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: Verklaringen en vergunningen (indien van toepassing)

Op de website van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd vindt u informatie over [geneesmiddelen zonder handelsvergunning](#). U vindt er ook veel informatie over het invoeren van (al dan niet geregistreerde) geneesmiddelen en antwoorden op vragen over onderzoek met niet (voor die toepassing) geregistreerde geneesmiddelen.

Productie en invoer van onderzoeksmedicatie

Een vergunning voor de productie of invoer van onderzoeksgeneesmiddelen kan worden aangevraagd bij de unit [Farmatec](#) van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (CIBG). Een fabrikantenvergunning is verplicht voor degenen die geneesmiddelen bereiden, doen bereiden of invoeren. Invoeren is het betrekken van geneesmiddelen van buiten de EER, de Europese Economische Ruimte: de EU-lidstaten plus Noorwegen, IJsland en Lichtenstein.

Ook het verpakken en etiketteren van onderzoeksmedicatie zijn bereidingshandelingen; daarvoor is dus ook een fabrikantenvergunning vereist. Een fabrikantenvergunning omvat het recht om zelf bereide en ingevoerde geneesmiddelen af te leveren en uit te voeren. Ziekenhuisapotheken hebben ook een fabrikantenvergunning nodig voor het bereiden van onderzoeksgeneesmiddelen. Onder 'bereiden' vallen niet:

- klaarmaken van een product voor toediening;
- heretiketteren volgens een vastgestelde randomisatielijst. Bijvoorbeeld als een apotheker batches van een placebo en actief product ontvangt, deze voor een proefpersoon klaarmaakt (bijvoorbeeld afmeten van het product naar lichaamsgewicht) en blindeert (door het toevoegen van etiket met een code);
- heretiketteren in verband met een verlenging van de houdbaarheidsdatum op het product. Wel dient dit te gebeuren volgens een schriftelijk vastgelegde standaardwerkwijze inclusief een kwaliteitscontrole door een tweede competente persoon.

Vrijgifte onderzoeksmedicatie

Een batch van een onderzoeksgeneesmiddel mag alleen worden vrijgegeven door een Qualified Person (QP) van de houder van de fabrikantenvergunning. De eisen waaraan een QP moet voldoen staan vermeld in hoofdstuk 2 van de [Regeling Geneesmiddelenwet](#): 'Goede praktijken bij de industriële bereiding van en de groothandel in geneesmiddelen'.

Opslag onderzoeksmedicatie

Alleen apothekers en houders van een [groothandelsvergunning](#) mogen geneesmiddelen voor onderzoek opslaan. Als een Clinical Research Organisatie (CRO) onderzoeksmedicatie opslaat, anders dan bedoeld voor onmiddellijk gebruik, is het verplicht om over een groothandelsvergunning te beschikken. Onderzoeksgeneesmiddelen mogen niet direct door de groothandelsvergunninghouder worden afgeleverd aan de onderzoeker of de patiënt. Dit valt onder de verantwoordelijkheid van een apotheker.

Overige vergunningen

Informatie over vergunningen voor onderzoek met genetische gemodificeerde organismen is te vinden op de website van het [Loket Gentherapie](#). Voor het verrichten van onderzoek met middelen die onder de Opiumwet vallen, is een [Opiumonthefing](#) wetenschappelijk onderzoek nodig. Deze ontheffing kunt u aanvragen bij Farmatec.

D5. Productgegevens ziekenhuisapothekers (indien van toepassing)

Het gaat hier om documenten van de ziekenhuisapotheker met betrekking tot de uitvoering van een geneesmiddelenonderzoek, zoals de aanvraagformulieren voor recepten, de uitgifte van studiemedicatie, bereidingstechnische informatie (indien de apotheker de medicatie zelf bereid), et cetera.

D6. Aanvullende productgegevens (indien van toepassing)

Bij [gentherapie](#) dient u de nucleotidesequentie van de vector digitaal ter beoordeling in te dienen. Het kan hier ook gaan om andere aanvullende productgegevens die relevant kunnen zijn voor de beoordeling van uw onderzoeksvoorstel.

E1/E2. Informatiebrief en toestemmingsformulier proefpersonen

Om het beoordelingsproces te versnellen wordt u nadrukkelijk geadviseerd om bij het indienen van nieuwe onderzoeksdossiers gebruik te maken van het [Model proefpersoneninformatie](#) (inclusief toestemmingsverklaringen en de template verzekeringstekst proefpersoneninformatie). Dit model helpt onderzoekers om beknopte, heldere informatie op te stellen en voorkomt dat onderzoekers essentiële onderdelen over het hoofd zien bij het schrijven ervan. Het gebruik van de tekst van paragraaf 10 van het Model proefpersoneninformatie is verplicht. Er is een [Engelse vertaling](#) van het model beschikbaar.

Het Model proefpersoneninformatie is in lijn met de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) die sinds 25 mei 2018 van toepassing is. Zie de [toelichting](#).

Het Model proefpersoneninformatie is een product van de DCRF-werkgroep Proefpersonen. Het wordt zodoende ondersteund door de CCMO, NVMETC, NFU, STZ, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Acron en de afdeling research professionals van de V&VN. Aan de ontwikkeling ervan werkten ook patiëntenorganisaties mee.

Extra hulpmiddelen zijn de schrijfwijzer en de [checklist proefpersoneninformatie](#). Daarnaast kunnen er andere instructiedocumenten zijn. Daarnaast kunnen er andere instructiedocumenten zijn. Informeer hiernaar bij de METC waar u het onderzoek ter beoordeling moet indienen. Om de leesbaarheid te controleren, is het raadzaam de informatiebrief van tevoren voor te leggen aan een testlezer (bijvoorbeeld een verpleegkundige, de patiëntenservice of een communicatiemedewerker).

U wordt geadviseerd aan proefpersonen en patiënten en/of hun ouders of vertegenwoordigers ook de [Algemene brochure voor proefpersonen](#) (ook beschikbaar in het [Engels](#)) uit te reiken. Deze brochure kunt u in grote aantallen gratis aanvragen via brochures@minvws.nl.

E3. Wervingsmateriaal proefpersonen (Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal)

Alle schriftelijke informatie die u aan (mogelijke) deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek verstrekt, dient u ter beoordeling in te dienen bij de METC. Hieronder vallen ook teksten die u wilt publiceren op een website, bijvoorbeeld met informatie over mogelijke deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek en gerelateerd aan specifieke en genoemde onderzoeksprotocollen.

E4. Overig voorlichtingsmateriaal

Hierbij gaat het om algemene brochures en folders over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, ivf-behandeling, et cetera.

E5. Nieuwsbrieven/brieven resultaten

Het betreft alle schriftelijke informatie (na goedkeuring van het onderzoek) die u aan deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek voorlegt nadat zij aan een onderzoek zijn begonnen, anders dan aanpassingen van de onder E1 t/m E4 genoemde documenten. Ook deze documenten dient u voor akkoord aan de oordelende METC voor te leggen.

F1 t/m F4 bevat te gebruiken vragenlijsten, patiëntendagboekje, patiëntenkaartje, et cetera (indien van toepassing)

F1. Vragenlijsten

Alle vragenlijsten die de deelnemers aan het onderzoek moeten invullen, dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling worden voorgelegd. Een uitzondering kan een Engelse vragenlijst zijn die algemeen wordt gebruikt in Nederland én gevalideerd is.

F2. Patiëntendagboeken

Dagboeken die proefpersonen moeten invullen, dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling te worden ingediend.

F3. Patiëntenkaarten

Een patiëntenkaart is een kaart die deelnemers aan een onderzoek bij zich dragen. Op deze kaart staat aan welk onderzoek hij of zij deelneemt, plus de contactgegevens van de verrichter en/of onderzoeker, zodat deze in geval van nood kunnen worden gewaarschuwd. Bij klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt vaak een patiëntenkaart gebruikt.

F4. Overig

Het gaat hier om overige informatie voor patiënten wat niet onder F1 t/m F3 valt.

G1. WMO-proefpersonenverzekeringen

Het gaat hier om het verzekeringscertificaat WMO-proefpersonenverzekering of het 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. In het [Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#) (dd 1-7-2015) zijn nadere regels opgenomen waaraan de verzekering moet voldoen. Onder bepaalde voorwaarden is [onthefing](#) van de verzekering

mogelijk. Voor een mogelijke ontheffing moet bij de aanvraag een verzoek daartoe worden gevoegd. Overigens geldt dat bij ontheffing van de verzekeringsplicht voor de WMO-proefpersonenverzekering de aansprakelijkheidsdekking nog steeds moet zijn geregeld.

Als het onderzoek wordt verricht door een door de minister aangewezen instelling, dienst of bedrijf van de Rijksoverheid - zoals die ressorterend onder het ministerie van VWS of Defensie - is geen WMO-proefpersonenverzekering of aansprakelijkheidsverzekering nodig (artikel 7 lid 10 WMO).

G1. Verklaring proefpersonenverzekering

Met ingang van 1 juli 2015 is een [gewijzigd Verzekeringsbesluit](#) in werking getreden. Dit besluit verplicht de verrichter ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen uit Nederland door één verzekeringsovereenkomst is gedekt. De [Verklaring proefpersonenverzekering](#) moet inzichtelijk maken hoe de verrichter deze verzekering geregeld heeft.

Het gewijzigde Verzekeringsbesluit is niet van toepassing op onderzoek dat vóór 1 juli 2015 positief is beoordeeld door een erkende METC of de CCMO, ongeacht eventuele amendementen bij dat onderzoek die na die datum zijn of worden beoordeeld. Op dat onderzoek blijft het oude Verzekeringsbesluit van toepassing.

G2. Aansprakelijkheidsverzekeringen (Bewijs dekking aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter, bijvoorbeeld aansprakelijkheidsverzekering)

In de [Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen](#) (WMO), die sinds 1 juli 2012 van kracht is, zijn in artikel 7, lid 8 t/m 11, 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 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 hele 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 nakomen. Hierbij kan worden gedacht aan een bankgarantie, een geblokkeerde derdenrekening of 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 door de minister aangewezen instelling, dienst of bedrijf van de Rijksoverheid - zoals die ressorterend onder het ministerie van VWS of Defensie - waarvoor ook geen verzekeringsplicht geldt.

Multicenteronderzoek

Bij [multicenteronderzoek](#) kan worden volstaan met een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter. Indien de uitvoerders in de dekking voorzien, betekent dit dat alle verschillende uitvoerders de verzekering moeten afsluiten voor hun eigen centrum. De verplichting is dus

of/of: ofwel de verrichter moet de dekking hebben, ofwel de uitvoerder. Een bewijs van de verzekering van de verrichter zal doorgaans het makkelijkst zijn. Voor mensen in dienst van het ziekenhuis geldt dan de polis van het ziekenhuis. Bij huisartsenonderzoek geldt een bewijs van de beroepsaansprakelijkheid van de huisarts. Op de onderzoeksverklaring kunt u onder 'Aansprakelijkheidverzekering' de naam van het bedrijf invullen dat het bewijs voor de dekking van de aansprakelijkheid regelt. Indien uw eigen instelling in de dekking voorziet, kunt u voor de optie 'onze instelling' kiezen.

H1. CV onafhankelijke deskundige (arts of andere onafhankelijke deskundige)

Een recent cv van iedere onafhankelijke arts of andere onafhankelijke deskundige moet ter beoordeling worden ingediend.

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

Een coördinerend onderzoeker draagt bij [multicenteronderzoek](#) de verantwoordelijkheid voor de coördinatie van de onderzoekers in de verschillende centra die deelnemen. Niet altijd zal er een coördinerend onderzoeker zijn bij multicenteronderzoek; het is niet verplicht om er een aan te wijzen.

I1. Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

U dient een overzichtlijst van alle potentiële deelnemende centra in te dienen. Op deze lijst moeten per centrum ook de adresgegevens en de naam van de hoofdonderzoeker staan vermeld.

I2. Onderzoeksverklaringen van afdelingshoofd/zorggroepmanager (of equivalent) bij externe toetsing (bijvoorbeeld bij [multicenteronderzoek](#))

De onderzoeksverklaring is een verklaring omtrent de uitvoerbaarheid van een medisch-wetenschappelijk onderzoek in een Nederlandse (onderzoeks)instelling.

Het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of een persoon in een gelijkwaardige positie stelt de onderzoeksverklaring op. Hiervoor kunt u gebruikmaken van het formulier onderzoeksverklaring. Meer informatie is te vinden in de [CCMO-richtlijn Externe Toetsing](#) (RET 2012), waarvan de onderzoeksverklaring onderdeel uitmaakt, en bij multicenteronderzoek.

Met ingang van 1 juli 2015 is de gewijzigde RET 2012 in werking getreden. Ten gevolge van deze wijziging is de informatie over de proefpersonenverzekering op de onderzoeksverklaring vervallen. Deze aangepaste [onderzoeksverklaring](#) geldt voor primaire indieningen van onderzoeksdossiers na 1 juli 2015.

De wijziging van de RET 2012 is een gevolg van het nieuwe [Verzekeringsbesluit](#) dat op 1 juli 2015 in werking treedt. Dit besluit verplicht de verrichter ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen door één verzekeringsovereenkomst is gedekt. Op basis van het oude Verzekeringsbesluit kon ook voor ieder deelnemend centrum afzonderlijk een proefpersonenverzekering worden afgesloten.

De gewijzigde RET 2012 is niet van toepassing op verzoeken tot een nader oordeel over een onderzoeksprotocol waarover de oordelende commissie voor 1 juli 2015 een positief oordeel heeft gegeven. De (oude) CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 en de bijbehorende

(oude) onderzoeksverklaring, zoals die tot 1 juli 2015 (het tijdstip van inwerkingtreding van deze gewijzigde richtlijn gold), blijft op dat onderzoek van toepassing.

I3. CV hoofdonderzoekers

U dient per deelnemend centrum een recent cv van de hoofdonderzoeker ter beoordeling in te dienen.

I4. Overige centruminformatie

Voor zover van toepassing en van belang voor de beoordeling, dient u per deelnemend centrum overige informatie ter beoordeling in te dienen.

J1. Vergoedingen proefpersonen

Dit is alleen van toepassing als de informatie in het [ABR-formulier](#) niet voldoende is. Voor de hoogte van de vergoeding aan proefpersonen bij deelname aan een klinisch onderzoek bestaan geen gedetailleerde voorschriften. De CCMO heeft verschillende in de literatuur beschreven modellen en mogelijke criteria bij de beoordeling geïnventariseerd en besproken met de erkende METC's. Uiteindelijk is de CCMO samen met de erkende METC's tot een consensus gekomen. Deze staat beschreven in het [CCMO-statement vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers](#). De CCMO gebruikt het statement als uitgangspunt bij de beoordeling van voorgenomen vergoedingen voor proefpersonen. Voor de erkende METC's zal het statement richtinggevend zijn.

De belangrijkste elementen die als houvast dienen bij de beoordeling van een voorgenomen vergoeding aan proefpersonen zijn:

- gemaakte onkosten worden altijd vergoed
- een vergoeding is gebaseerd op tijdsinvestering, op basis van het minimumloon en de belasting van het onderzoek
- een hogere vergoeding is niet uitgesloten, mits daarvoor voldoende redenen zijn
- risico is geen onderdeel van de vergoeding
- het type onderzoek (therapeutisch of niet-therapeutisch) en de fase van het onderzoek kunnen worden gebruikt om te bepalen of een vergoeding aan patiënten aangewezen c.q. acceptabel is.

J2. Vergoedingen onderzoekers en centra

Dit 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.

Voor de hoogte van de vergoeding aan onderzoekers en centra bij deelname aan een klinisch onderzoek bestaan geen gedetailleerde voorschriften. De CCMO heeft verschillende in de literatuur beschreven modellen en mogelijke criteria bij de beoordeling geïnventariseerd en besproken met de erkende METC's. Uiteindelijk is de CCMO samen met de erkende METC's tot een consensus gekomen. Deze staat beschreven in het [CCMO-statement vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers](#). De CCMO gebruikt het statement als uitgangspunt bij de beoordeling van voorgenomen vergoedingen. Voor de erkende METC's zal het statement richtinggevend zijn. De belangrijkste elementen die als houvast dienen bij de beoordeling van een voorgenomen vergoeding aan onderzoekers of centra zijn:

- gemaakte onkosten worden altijd vergoed

- een vergoeding is gebaseerd op tijdsinvestering en de voor die beroepsgroep gangbare uurvergoeding
- een extra vergoeding is niet wenselijk
- persoonlijk gewin is niet acceptabel
- gewin voor de instelling of het onderzoeksinstituut is binnen redelijke grenzen acceptabel
- afspraken over vergoedingen tussen opdrachtgever, uitvoerder en instelling moeten zijn vastgelegd in een contract. Dit contract is opvraagbaar bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol.

K1. Beoordelingen andere instanties

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

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

Als het onderzoek ook in andere landen van de Europese Unie wordt uitgevoerd moet u een overzichtlijst van de bevoegde instanties waar het protocol is ingediend bijvoegen. Ook dient u een kopie van het besluit van buitenlandse METC en/of bevoegde instanties mee te sturen als deze beschikbaar zijn.

Als een onderzoek ook in de [Vrijwillige Harmonisatie Procedure](#) (VHP) is getoetst, moet u ook de correspondentie (alle vragen van de deelnemende lidstaten en alle reacties van de indiener op de vragen) en de uitspraak van de VHP indienen.

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

Voor de beoordeling van onderzoekscontracten door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en de CCMO wordt de [CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten](#) gevolgd. De richtlijn is van toepassing op onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt en waarbij sprake is van een schriftelijke overeenkomst tussen de bij de financiering, opzet of uitvoering van het onderzoek betrokken partijen.

Beoordeling onderzoekscontract

Op basis van de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten beperkt de beoordeling van het onderzoekscontract zich tot twee aspecten:

- De bepalingen in het onderzoekscontract betreffende de voortijdige beëindiging van het wetenschappelijk onderzoek of de overeenkomst;
- De bepalingen in het onderzoekscontract omtrent de openbaarmaking van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek.

De toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) beoordeelt overigens ook vergelijkbare bepalingen in het onderzoeksprotocol.

Modelcontract

Om het onderzoekscontract op te stellen kunt u gebruikmaken van het [modelcontract](#) dat is ontwikkeld door een samenwerking van partijen die zijn verenigd in de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF). De betrokken partijen zijn de Samenwerkende Topklinische

opleidingsZiekenhuizen (STZ), de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AvL) en de Associatie van Contract Research Organisaties in Nederland (ACRON).

De CCMO is van mening dat de clausules in dit modelcontract betreffende de voortijdige beëindiging van onderzoek en de openbaarmaking van onderzoeksresultaten, in overeenstemming zijn met de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten.

Indiening onderzoekscontract

Als een onderzoekscontract deel uitmaakt van het onderzoeksdossier, moet u deze hebben ingediend bij aanvang van de beoordeling door de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO). De opdrachtgever van het onderzoek mag zelf bepalen of hij op dat moment al meteen een getekende versie indient of in eerste instantie alleen een ongetekende versie. Het onderzoekscontract dat u indient moet altijd voorzien zijn van een kenmerk met versienummer.

Als de opdrachtgever bij aanvang van de beoordeling een ongetekende versie indient, moet de opdrachtgever vóórdat het onderzoek start alsnog een getekend onderzoekscontract bij de toetsingscommissie ter kennisgeving indienen. De getekende versie moet dezelfde versie zijn als die reeds door de toetsingscommissie is goedgekeurd.

Iedere wijziging in het onderzoekscontract die leidt tot een nieuw versienummer moet u ter kennisgeving indienen bij de toetsingscommissie. Een wijziging betreffende de twee aspecten in het onderzoekscontract waarover de toetsingscommissie oordeelt - criteria voortijdige beëindiging en openbaarmaking onderzoeksresultaten - wordt gezien als een substantieel amendement en zal de toetsingscommissie als zodanig beoordelen. De toetsingscommissie zal bij ontvangst van de getekende versie controleren of dit dezelfde versie is die zij eerder heeft goedgekeurd.

Indien er geen onderzoekscontract is afgesloten, moet u dit in de aanbiedingsbrief bij het onderzoeksdossier vermelden. Zonder een dergelijke passage in de aanbiedingsbrief zal de oordelende toetsingscommissie ervan moeten uitgaan dat een onderzoekscontract onderdeel is van het onderzoekdossier. Bij afwezigheid van het contract zal zij het onderzoeksdossier als onvolledig moeten beschouwen.

Multicenteronderzoek

Bij [multicenteronderzoek](#) geldt dat, indien er onderzoekscontracten worden afgesloten, er ten minste één onderzoekscontract nodig is voor de beoordeling van het dossier. Dit is het referentie-onderzoekscontract. Voor de overige Nederlandse centra volstaat een schriftelijke verklaring van de opdrachtgever/verrichter. Hierin moet staan dat de onderzoekscontracten van de overige centra ten aanzien van de twee onderdelen die de toetsingscommissie beoordeelt, gelijklopend zijn aan het referentie-onderzoekscontract. Als een dergelijke verklaring ontbreekt moet u de onderzoekscontracten van alle deelnemende centra indienen.

K4. Wetenschappelijke publicaties

Het gaat hier om wetenschappelijke publicaties over eerder en/of vergelijkbaar onderzoek dat verband houdt met het onderzoek dat u ter beoordeling indient.

K5. Data Safety Monitoring Board (DSMB) (advies, samenstelling, charter)

Voor een onderzoek kan een veiligheidscommissie worden ingesteld om gedurende de studie de veiligheid van de proefpersonen te monitoren. Dit kan ook zinvol of aangewezen zijn als geen sprake is van geneesmiddelenonderzoek. De [EMA-richtlijn betreffende Data Monitoring Committees](#) (EMA/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 een DSMB.

Als een veiligheidscommissie wordt ingesteld, moet de samenstelling en charter van deze commissie onderdeel uitmaken van het onderzoeksdossier en worden beoordeeld door de toetsende METC. De METC kan, als zij dit aangewezen acht, ook vragen om de instelling van een veiligheidscommissie. De DAMOCLES-studiegroep heeft een template voor een [DSMB-charter](#) gepubliceerd (Lancet 2005; 365: 711).

In eerste instantie kunt u een ongetekende charter indienen. Voordat de definitieve beoordeling door de METC is afgerond, dient u echter een getekende versie in te dienen.

Eventueel al uitgebrachte adviezen van een veiligheidscommissie op het moment van indienen van het dossier of lopende het beoordelingsproces door de METC alsmede adviezen lopende het onderzoek kunt u hier opnemen.

Advies Data Safety Monitoring Board

Het gaat hier om de resultaten van tussentijdse veiligheidsanalyses (door een veiligheidscommissie), plus het advies van deze commissie over 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 die besluit het advies van de DSMB niet volledig op te volgen, stuurt deze het DSMB-advies naar de oordelende METC. In de begeleidende brief beargumenteert de opdrachtgever waarom hij een bepaald advies van de DSMB niet opvolgt. Als de oordelende METC meent dat daartoe aanleiding is, kan zij bepalen dat zij van de opdrachtgever altijd een afschift van het DSMB-advies krijgt. Dit is echter niet de procedure die standaard wordt gevolgd.

K6. Overige informatie

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

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.

Criteria

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, dat wil zeggen dat het 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; met andere woorden: er is sprake van een bijwerking.
 3. de bijwerking moet onverwacht zijn, dat wil zeggen dat de aard en de ernst van de bijwerking niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in de SPC-tekst (Summary of Product Characteristics; in Nederland: IB1-tekst) of de [Investigator's Brochure](#).

Wanneer en bij wie (versneld) melden?

SUSARs moeten worden gemeld 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 andere betrokken lidstaten.

De oordelende toetsingscommissie dient alleen de volgende SUSARs versneld te ontvangen, dat wil zeggen binnen de wettelijke termijnen van 7 of 15 dagen:

- SUSARs opgetreden in onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld;
- SUSARs 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 SUSARs hoeft u niet versneld te melden bij de oordelende toetsingscommissie. Deze worden opgenomen in een overzichtslijst (line-listing) die eenmaal per halfjaar bij de oordelende toetsingscommissie wordt ingediend. Op deze lijst geeft u een overzicht van alle SUSARs van het onderzoeksgeneesmiddel.

De bevoegde instantie en het CBG moeten alle hierboven genoemde SUSARs versneld ontvangen. SUSARs die al zijn gemeld bij de Europese bijwerkingendatabank (EudraVigilance), hoeft u niet nogmaals bij de bevoegde instantie en het CBG te melden, omdat deze partijen rechtstreeks toegang hebben tot EudraVigilance. Een sponsor kan hiervoor bij het CBG een [waiver](#) aanvragen.

Voor meer informatie over SUSAR's en het melden ervan zie [Tijdens en na het onderzoek](#).

L2. Overzichtlijsten SUSAR's

Eenmaal per half jaar moet u een overzichtslijst (line-listing) van de [SUSAR's](#) indienen bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO). Deze lijst 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

De verrichter dient ervoor te zorgen dat er jaarlijks een veiligheidsrapportage over het onderzoeksgeneesmiddel aan de toetsingscommissie (METC of CCMO) en de bevoegde instantie (CCMO of VWS) wordt verstrekt.

De jaarlijkse veiligheidsrapportage bestaat ten minste uit:

- een lijst van alle vermoedens (verwacht en onverwacht) van ernstige bijwerkingen, plus 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, plus een evaluatie van de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

Details over deze veiligheidsrapportage zijn te vinden in de [richtlijn ICH Topic E2F – Development Safety Update Report](#) (DSUR). De jaarlijkse veiligheidsrapportage mag worden gecombineerd met de [voortgangsrapportage](#). Hierbij mag de (internationaal) vastgestelde datum voor de jaarlijkse veiligheidsrapportage leidend zijn.

Veiligheidsrapportages moeten worden verstrekt vanaf de indieningsdatum van het dossier tot het einde van de studie in Nederland. Het einde van de studie is meestal de laatste visite van de laatste proefpersoon, tenzij anders gedefinieerd in het onderzoeksprotocol.

L4. SAE's

SAE is de afkorting van Serious Adverse Event. In het Nederlands betekent dit een ernstig ongewenst voorval.

Criteria

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.
- zich, naar het oordeel van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar waarbij dit ernstig ongewenst voorval zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt.

Voor meer informatie over SAE's en het melden ervan zie zie [Tijdens en na het onderzoek](#).

L5. Overzichtslijsten SAE's

Eenmaal per half jaar moet u een overzichtslijst (line-listing) van de SAE's indienen bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO). Deze lijst geeft een overzicht van alle SAE's van het onderzoeksgeneesmiddel die zijn voorgevallen sinds de laatste update van de Investigator's Brochure of SPC-tekst.

L6. Overige veiligheidsinformatie

Voorbeelden van overige relevante veiligheidsinformatie zijn resultaten uit toxiciteitstudies bij dieren, wetenschappelijke publicaties met nieuwe veiligheidsinformatie, et cetera.

M1. Voortgangsrapportage

De verrichter moet de toetsingscommissie (METC of CCMO) die het onderzoek heeft beoordeeld ten minste eenmaal per jaar informeren over de voortgang van het onderzoek.

Is uw onderzoeksvoorstel beoordeeld door de CCMO? Dan bent u verplicht om een jaar na de datum van het afgegeven oordeel, en vervolgens ieder jaar daaropvolgend, een voortgangsrapportage aan te leveren bij de CCMO. U kunt voor de voortgangsrapportage gebruikmaken van het [CCMO-formulier voortgangsrapportage](#). Is uw onderzoek niet beoordeeld door de CCMO? Informeer dan bij de betreffende commissie naar haar rapportagebeleid.

Een voortgangsrapportage bevat ten minste:

- het aantal geïncludeerde proefpersonen (inclusief degenen die de studie vroegtijdig hebben verlaten);
- een inschatting van in hoeverre aan onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan;
- de ongewenste voorvallen en andere meldingen die voor de beoordeling van het verloop van het onderzoek van belang kunnen zijn.

Bij geneesmiddelenonderzoek mag de voortgangsrapportage worden gecombineerd met de jaarlijkse [veiligheidsrapportage](#). Hierbij mag de (internationaal) vastgestelde datum voor de jaarlijkse veiligheidsrapportage leidend zijn.

M2. Resultaten en publicaties

Als het onderzoek is afgerond, dient u een samenvatting van de resultaten en/of eventuele wetenschappelijke publicaties aan de oordelende toetsingscommissie te verstrekken. Meer hierover vindt u in het [CCMO-statement publicatiebeleid](#).

M3. Onderzoeksrapport

Binnen een jaar na afloop van de studie (wereldwijd) dient u een eindrapport in te leveren bij de oordelende toetsingscommissie en de bevoegde instantie. Een model hiervoor vindt u in Annex 1 van de [ICH E3 Guideline on the contents and structure of clinical trial reports](#) (CPMP/137/95).