

## VRAGEN EN ANTWOORDEN CTR – NEDERLAND

### Inhoud

<b>CTIS</b> .....	2
Is het mogelijk om van tevoren meer centra aan te melden in CTIS, om alvast rekening te houden met de mogelijkheid dat een centrum niet opgestart wordt, of geen patiënten includeert? .....	2
Moet elke affiliate OMS geregistreerd zijn, of alleen de (hoofd-) Sponsor locatie? .....	2
Als de Sponsor buiten de EU gevestigd is, dan is het verplicht om een EU Legal Representative toe te voegen. Moet deze ook in het OMS geregistreerd zijn?.....	2
<b>Indiening</b> .....	2
Kunnen nog deelnemende centra aan een land toegevoegd worden tijdens de initiële beoordeling? .....	2
Blijft de marginale toets door de bevoegde instantie bestaan bij een CTIS indiening? .....	2
<b>Onderzoeksdossier</b> .....	3
Gaan het ABR en EudraCT Formulier verdwijnen voor geneesmiddelenonderzoek vanaf 31 januari 2022? .....	3
Moet het onderzoekscontract nog ingediend worden?.....	3
Is de onafhankelijk deskundige nog steeds verplicht? Het CV is geen onderdeel meer van het dossier.....	3
Zijn de CCMO templates verplicht of mogen er ook gelijksoortige templates worden gebruikt van bijvoorbeeld de sponsor?.....	3
Moeten documenten zoals CV en VGO met een handtekening worden ingediend? Mag dit een digitale handtekening zijn? .....	3
Moeten patiënten facing documenten nog worden ingediend zoals bijvoorbeeld vragenlijsten en dagboekjes etc.?.....	3
Als een extra centrum wordt toegevoegd aan een studie die vóór 1 november 2021 is ingediend, is daar dan een VGO voor nodig? .....	4
Moet het volledige EU Clinical Trial nummer in alle documenten worden vermeld?.....	4
<b>Overgangperiode</b> .....	4
Hoe werkt het als een studie in een aantal landen loopt, maar na 31-01-2022 uitbreidt naar nieuwe landen of nieuwe sites? .....	4
Welke documenten moeten ingediend worden voor een transitiestudie? .....	4
<b>Product registratie</b> .....	5
Geldt registratie van producten in de EudraVigilance product database alleen voor het IMP, of ook voor de active substance van het IMP?.....	5
<b>Trial register</b> .....	5
Is het publieke deel van CTIS een WHO erkend register? .....	5
Is er een connectie tussen CTIS en ClinTrial.gov?.....	5
<b>Veiligheidsrapportage</b> .....	6
Op welke manier moet in Nederland de melding van SUSARs en de jaarlijkse veiligheidsrapportage worden gedaan aan de toetsingscommissie?.....	6
Moeten SAE's nog (individueel) gerapporteerd worden? .....	6
Zijn er nog plannen om in CTIS een SUSAR module op te nemen zodat alles via 1 systeem verloopt?.....	6

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

## CTIS

Is het mogelijk om van tevoren meer centra aan te melden in CTIS, om alvast rekening te houden met de mogelijkheid dat een centrum niet opgestart wordt, of geen patiënten includeert?

In CTIS moeten alleen de centra worden aangemeld waarvoor de set documenten compleet is. Dat betekent een getekend VGO, een CV en een verklaring belangen en nevenfuncties van de hoofdonderzoeker.

Moet elke affiliate OMS geregistreerd zijn, of alleen de (hoofd-) Sponsor locatie?

Elke affiliate moet apart worden geregistreerd in het OMS systeem en krijgt een uniek ID. Het OMS maakt onderscheid tussen Organisatie IDs en Locatie IDs, waarbij Organisaties land specifiek zijn en locaties onder een Organisatie in datzelfde land gevestigd zijn. Per land wordt dus een Organisatie met Locatie(s) aangemaakt. Zie voor meer informatie:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/organisation-management-services-oms-operating-model\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/organisation-management-services-oms-operating-model_en.pdf)

Als de Sponsor buiten de EU gevestigd is, dan is het verplicht om een EU Legal Representative toe te voegen. Moet deze ook in het OMS geregistreerd zijn?

De volgende organisaties moeten in OMS geregistreerd zijn voor gebruik in CTIS: sponsoren of co-sponsoren, externe contactanten (bijvoorbeeld CRO), onderzoekslocaties in de EEA, en vergunninghouder geneesmiddel.

## Indiening

Kunnen nog deelnemende centra aan een land toegevoegd worden tijdens de initiële beoordeling?

Nee. Het toevoegen van een nieuw deelnemend centrum is een substantieel amendement (van deel II). Een substantieel amendement deel II kan pas worden ingediend in een lidstaat als:

- het betreffende lidstaat een positief besluit heeft afgegeven over het onderzoek; en
- er in het betreffende lidstaat geen ander substantieel amendement beoordeeld wordt van hetzelfde dossier.

Zie voor meer informatie over substantiële wijzigingen: <https://english.ccmo.nl/investigators/clinical-trials-with-medicinal-products-ctr/conduct-of-study-ctr/modifications/submission-of-a-substantial-modification>

Blijft de marginale toets door de bevoegde instantie bestaan bij een CTIS indiening?

Nee, de marginale toets door de bevoegde instantie (CCMO of Ministerie van VWS) komt te vervallen voor geneesmiddelenonderzoek dat via CTIS wordt ingediend.

## Onderzoeksdossier

Gaan het ABR en EudraCT Formulier verdwijnen voor geneesmiddelenonderzoek vanaf 31 januari 2022?

Voor geneesmiddelenonderzoek dat via CTIS wordt ingediend volgens de regels van de CTR vervalt het ABR-formulier en EudraCT formulier. Voor lopend geneesmiddelenonderzoek blijft het ABR-formulier en EudraCT formulier bestaan zolang deze onderzoeken niet zijn overgezet naar CTIS. Zie de CCMO website voor meer informatie over de overgangsregeling: [Overgangperiode | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#).

Voor onderzoeken die zijn ingediend in EudraCT, en nog niet zijn overgezet naar CTIS, is een document beschikbaar met veelgestelde vragen. Hierin staat ook informatie over de transitie naar CTIS per 31 januari 2025. Bekijk de [veelgestelde vragen over EudraCT](#) op de website van het Europese Medicijnen Agentschap.

[Moet het onderzoekscontract nog ingediend worden?](#)

Nee, de CTR voorziet hier niet in. Om te kunnen blijven borgen dat de afspraken die gemaakt worden m.b.t. publicatie en beëindiging van het onderzoek, conform de Richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten zijn, zijn vragen hierover opgenomen in het formulier "Compensation for trial participants, investigator, funding clinical trial and other arrangements" (research dossier Part II). Zie voor dit formulier: [Financial and other arrangements | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)

[Is de onafhankelijk deskundige nog steeds verplicht? Het CV is geen onderdeel meer van het dossier.](#)

Nee, een onafhankelijk deskundige is niet meer verplicht onder de CTR.

[Zijn de CCMO templates verplicht of mogen er ook gelijksoortige templates worden gebruikt van bijvoorbeeld de sponsor?](#)

De CCMO templates zijn verplicht met uitzondering het template CV onderzoeker.

[Moeten documenten zoals CV en VGO met een handtekening worden ingediend? Mag dit een digitale handtekening zijn?](#)

Het CV mag in Nederland zonder handtekening worden ingediend in CTIS. Voor de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) geldt dit niet. Voor dit document wordt een gevalideerde digitale handtekening geaccepteerd. In CTIS moeten dan twee versies worden ingediend: één met en één zonder handtekening. De versie zonder handtekening ("redacted version") wordt openbaar gemaakt in het publieke deel van CTIS.

[Moeten patiënten facing documenten nog worden ingediend zoals bijvoorbeeld vragenlijsten en dagboekjes etc.?](#)

Documenten zoals vragenlijsten en dagboekjes die gebruikt worden om eindpunten van het onderzoek te registreren moeten beschreven worden in het onderzoeksprotocol en kunnen als bijlage bij het protocol worden gevoegd. Gevalideerde standaard vragenlijsten, zoals de kwaliteit van leven vragenlijst SF36, hoeven niet te worden bijgevoegd. Zie ook de CCMO website: [Protocol | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek \(ccmo.nl\)](#)

Als een extra centrum wordt toegevoegd aan een studie die vóór 1 november 2021 is ingediend, is daar dan een VGO voor nodig?

Voor geneesmiddelenonderzoek dat vóór 1 november 2021 is ingediend kan nog gebruik worden gemaakt van een Onderzoeksverklaring. Het gebruik van de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO) is vrijwillig voor studies ingediend vóór 1 november 2021.

Moet het volledige EU Clinical Trial nummer in alle documenten worden vermeld?

Nee, het volstaat om het EU Clinical Trial nummer zonder de laatste twee cijfers in de documenten zelf te vermelden. De laatste twee cijfers verwijzen naar of het een eerste indiening is (EU-clinical trial nummer eindigt op -00) of een her-indiening van hetzelfde dossier (EU-clinical trial nummer eindigt op -01 of hoger). Door deze laatste twee cijfers weg te laten in de documenten wordt voorkomen dat bij een her-indiening het EU clinical trial nummer in de documenten moet worden aangepast.

## Overgangperiode

Hoe werkt het als een studie in een aantal landen loopt, maar na 31-01-2022 uitbreidt naar nieuwe landen of nieuwe sites?

Als een studie nog ingediend is volgens de oude regelgeving (Directive 2001/20/EC (CTD), in Nederland de WMO), kan de eerste drie jaren na inwerkingtreding van de CTR, i.e. tot 31 januari 2025, een nieuwe onderzoekslocatie nog via een amendement onder de CTD (WMO) worden ingediend. Vanaf 31 januari 2025 kan dat niet meer en moeten alle amendementen voldoen aan de CTR. Het volledige onderzoek moet dan overgezet worden naar CTIS om voortgezet te kunnen worden.

Het toevoegen van een lidstaat in een lopende studie goedgekeurd onder de CTD kan alleen het eerste jaar van de overgangsregeling. Dit betreft namelijk een nieuwe indiening in de lidstaat die wordt toegevoegd. Vanaf het tweede jaar van de overgangsregeling kunnen lidstaten niet meer volgens de CTD regelgeving worden toegevoegd en dient het onderzoek overgezet te worden naar CTIS. Daarna kan het betreffende lidstaat via de procedure “Toevoegen nieuwe lidstaat” worden toegevoegd.

Welke documenten moeten ingediend worden voor een transitiestudie?

In het document [Guidance for the Transition of clinical trials from the Clinical Trials Directive to the Clinical Trials Regulation](#) vraag 6 staat beschreven welke documenten nodig zijn voor de transitie van een studie die goedgekeurd is onder de Clinical Trial Directive (CTD). Voor de transitie van een studie dienen eerst alleen de laatst onder de CTD goedgekeurde versies van de volgende documenten in CTIS gezet te worden:

- Protocol (geconsolideerde of geharmoniseerde versie bij multinationaal onderzoek)
- Investigator's Brochure
- Good manufacturing Process (GMP) documenten
- IMPD
- Documenten gerelateerd aan non-IMPs (auxiliary medicinal products volgens de CTR, indien van toepassing)
- Informatiebrief en toestemmingsverklaring voor de proefpersoon

In CTIS moet op de plekken voor de resterende documenten een blanco document worden geüpload (daar waar het uploaden van een document verplicht is). In de titel van deze documenten moet de term “blank document” opgenomen zijn.

In de aanbiedingsbrief dient te worden opgenomen:

- Een verklaring dat de studie in lijn is met de vereisten voor transitie (zoals opgegeven in de Q&A CTR, vraag 11), en dat de studie wordt uitgevoerd overeenkomstig de goedgekeurde documenten onder de CTD.
- Welke ethische commissie de laatste versie van bovenstaande documenten heeft goedgekeurd.

**Centrale**

**Commissie**

**Mensgebonden**

**Onderzoek**

Bij de transitie van een CTD studie naar CTIS zal er geen beoordeling plaatsvinden. Nederland wil daarom geen andere documenten dan de hierboven genoemde ontvangen bij de initiële transitie.

Na de initiële transitie moet het dossier compleet worden gemaakt bij de eerste volgende substantiële wijziging (Substantial Modification [SM]) waarbij de blanco documenten worden vervangen. Indien de SM alleen deel I betreft, dan moeten alleen de deel I documenten worden aangevuld, en voor een SM dat alleen deel II betreft, moeten alleen de verplichte deel II documenten te worden aangeleverd.

Opmerkingen hierbij:

- Alleen voor de onderzoeksinstellingen die nog actief zijn in de studie hoeven de site-specifieke documenten te worden aangevuld. Een actieve site betekent dat de last-visit-last patient of een andere studie-specifieke interventie nog niet plaats heeft gevonden op 31 januari 2025.
- Wervingsprocedure document: Dit document kan achterwege blijven als de werving van nieuwe studiedeelnemers inmiddels gestopt is.
- CV's: Voor de CV's kunnen de eerdere CV's worden aangeleverd. Let hierbij op dat in verband met openbaarmaking ook een geredigeerde versie wordt ingediend met maskering van persoonlijke gegevens, zoals een handtekening.
- VGO: indien dit onder de CTD een onderzoeksverklaring was, dan volstaat dit. Het is niet nodig om alsnog een VGO aan te leveren. Let hierbij op dat ook een geredigeerde versie wordt ingediend met maskering van persoonlijke gegevens, zoals een handtekening.

## Product registratie

Geldt registratie van producten in de EudraVigilance product database alleen voor het IMP, of ook voor de active substance van het IMP?

De EudraVigilance product database (XEVPMD) is van toepassing voor geneesmiddelen die toegelaten zijn in de EU (AMPs) en voor IMPs die worden gebruikt in klinisch onderzoek. Ook de actieve stof dient geregistreerd te worden. Zie voor meer informatie:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/electronic-submission-investigational-medicinal-product-imp-data-extended-eudravigilance-medicinal\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/electronic-submission-investigational-medicinal-product-imp-data-extended-eudravigilance-medicinal_.pdf)

## Trial register

Is het publieke deel van CTIS een WHO erkend register?

Het is de intentie van de EMA om het publieke deel van CTIS een door de WHO erkend register te laten zijn. Deze aanvraag is momenteel nog niet afgerond.

Is er een connectie tussen CTIS en ClinTrial.gov?

Nee, CTIS is specifiek voor de indiening en beoordeling van geneesmiddelenonderzoek dat in de Europese Unie wordt uitgevoerd.

## Veiligheidsrapportage

Op welke manier moet in Nederland de melding van SUSARs en de jaarlijkse veiligheidsrapportage worden gedaan aan de toetsingscommissie?

Voor studies die onder de **CTR** vallen geldt dat alle SUSAR's moeten worden gemeld via Eudravigilance. Dat betekent dat elke sponsor van geneesmiddelenonderzoek toegang tot EudraVigilance moet hebben of deze moet aanvragen bij de EMA. Indien een sponsor niet de mogelijkheden heeft om SUSAR's te melden in Eudravigilance vanwege een gebrek aan middelen kan contact worden opgenomen met de CCMO. De jaarlijkse veiligheidsrapportage (ASR/DSUR) moet worden ingediend via CTIS.

Voor studies onder de **CTD** geldt ook dat alle SUSAR's moeten worden gemeld via Eudravigilance. Indien een sponsor niet de mogelijkheid heeft om SUSARs via Eudravigilance te melden kan hij deze via de SUSAR module van ToetsingOnline melden. SUSARs opgetreden in Nederland worden door de bevoegde instantie in Eudravigilance geregistreerd. De verplichting om daarnaast alle SUSARs te melden bij de oordelende toetsingscommissie (METC of CCMO) blijft. SUSARs hoeven niet meer gemeld te worden bij de bevoegde instantie. De jaarlijkse veiligheidsrapportage (ASR/DSUR) moet nog worden ingediend bij de toetsingscommissie en bij de bevoegde instantie.

Moeten SAE's nog (individueel) gerapporteerd worden?

Dit is hetzelfde als onder de oude regelgeving (Directive 2001/20/EC (CTD)). De onderzoeker dient de SAE binnen 24 uur nadat deze is ontdekt, te melden aan de sponsor. In het protocol is gedefinieerd voor welke type SAE geen directe melding vereist is. De sponsor neemt een geaggregeerde tabel van SAEs op in de jaarlijkse veiligheidsrapportage (ASR) die via CTIS moet worden ingediend. Individuele SAEs worden niet gemeld in CTIS. Als een SAE vermoedelijk gerelateerd is aan het IMP en niet omschreven staat in de Reference Safety Information, dan moet de SAE als SUSAR gerapporteerd worden. Deze moeten ingediend worden via Eudravigilance.

Zijn er nog plannen om in CTIS een SUSAR module op te nemen zodat alles via 1 systeem verloopt?

Nee, SUSARs moeten altijd bij Eudravigilance ingediend worden.