


# Standard Operating Procedure

---

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

---

**Auteur**

Naam: Dr. E.M. Bergman  
Functie: Wetenschapscoördinator  
Instelling: RVE Zuyderland Academie  
Handtekening: 

Beoordeling: STZ werkgroep SOP's

**Bekrachtigd**

Naam: Drs. E.G.M. Pallast  
Functie: Voorzitter STZ werkgroep SOP's  
Instelling: Rijnstate Ziekenhuis  
Handtekening: 

Distributielijst : STZ  
Datum : 31-12-2018  
Revisiedatum : 31-12-2020

<b>Veranderingen ten opzichte van versie dd 17-07-2017</b>			
<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
nvt	Lay-out	Aanpassing aan nieuwe standaard voor SOPs	Aangepast

**1. Doel**

Het beschrijven van de procedure om op uniforme wijze een dossier (Investigator Site File (ISF) en Trial Master File (TMF)) aan te leggen voor elk klinisch wetenschappelijk onderzoek. In deze dossiers dienen alle essentiële documenten, zoals in de ICH-GCP richtlijnen benoemd, bewaard te worden. Op deze manier wordt de compleetheid en kwaliteit van het dossier bewaakt en gecontroleerd. Hieruit kan gemakkelijk tussentijds gerapporteerd worden aan sponsor, METC en/of audit team van de overheid. De ISF is voor de onderzoeklocatie en de TMF voor de locatie van de sponsor/verrichter. Bij eigen geïnitieerd onderzoek bevinden de ISF en de TMF zich op dezelfde locatie.

**2. Afkortingen, definities en termen**

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

**3. Verantwoordelijkheden**

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

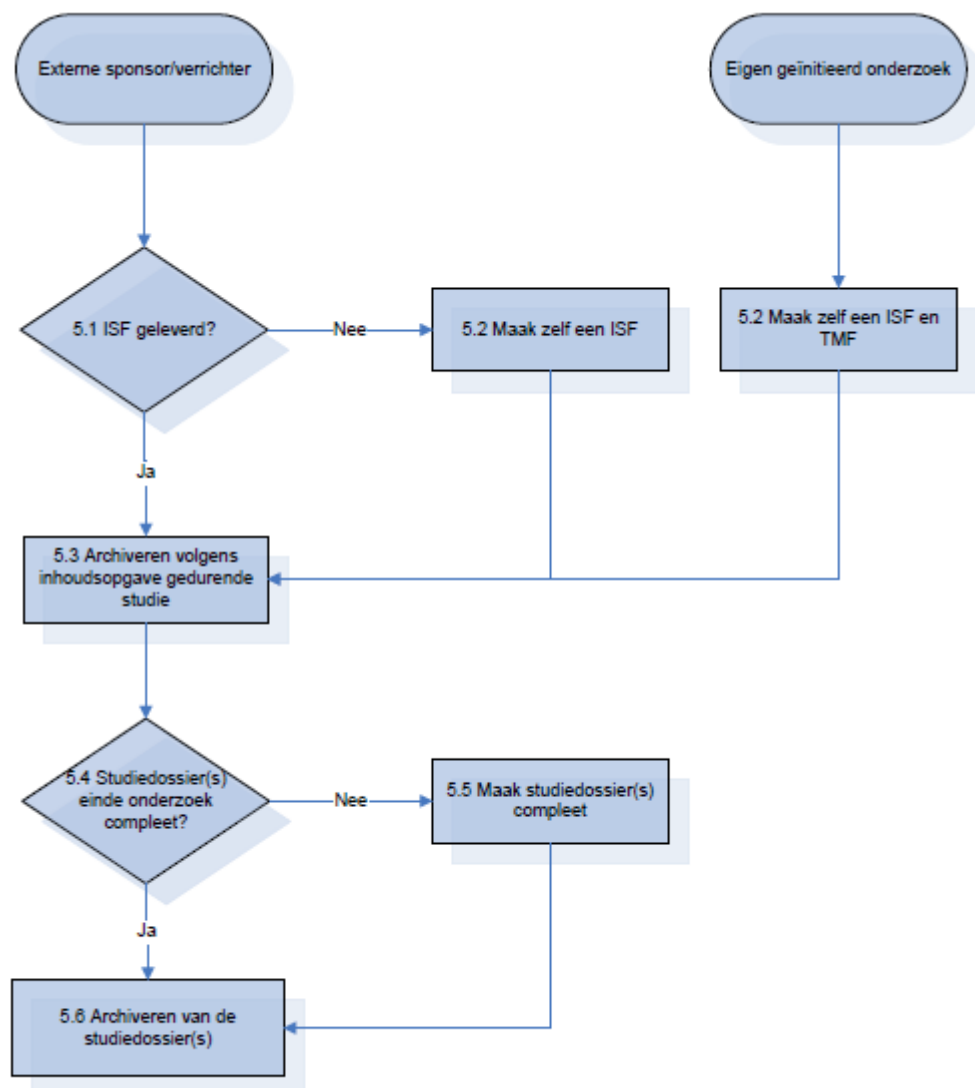
**Investigator is eindverantwoordelijk voor:**

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

**Sponsor/verrichter is eindverantwoordelijk voor:**

- het aanleveren van de ISF aan de onderzoekslocatie(s);
- het aanleveren en bijhouden van de TMF.

#### 4. Stroomdiagram



#### 5. Werkwijze

- 5.1** Voor ieder klinisch onderzoek dient een ISF en een TMF aangelegd te worden met essentiële documenten voordat het onderzoek van start kan gaan. De ISF wordt bewaard op de locatie van de onderzoeker/instelling en bevat alle centrum specifieke documenten. De TMF is van de sponsor/verrichter en bevat alle overkoepelende documenten. Indien het een eigen geïnitieerde studie betreft bevinden zowel de ISF als TMF zich op de onderzoeklocatie en kunnen worden gecombineerd in één ISF/TMF dossier. De dossiers mogen ook digitaal opgeslagen worden, maar er moet dan wel duidelijk vermeld worden in de TMF/ISF waar de digitale opslag is. Documenten waarbij een handtekening vereist is, dienen wel op papier bewaard te worden, digitaal is niet voldoende. Het definitief afronden van een onderzoek kan alleen plaatsvinden als de monitor zowel de dossiers van de onderzoeker/instelling als die van de sponsor indien van toepassing heeft gecontroleerd en daarbij heeft bevestigd dat alle benodigde documenten in de juiste dossiers aanwezig zijn. Alle documenten die in de ICH-GCP richtsnoer worden genoemd, kunnen in aanmerking komen voor een audit en voor inspectie door de bevoegde autoriteiten, en moeten daarvoor beschikbaar zijn.

- 5.2** Indien er door de sponsor van een studie geen ISF wordt geleverd moet deze worden gemaakt. Bij eigen geïnitieerd onderzoek moeten zowel de ISF als TMF zelf worden gemaakt.
- 5.3** In de paragrafen 5.3.1 tot en met 5.3.8 wordt de inhoudsopgave van een ISF en TMF besproken en wordt per item het doel van opname in de ISF dan wel TMF uitgelegd. Zie bijlage 9.1 voor een voorbeeld van een inhoudsopgave van een ISF en TMF.

#### **5.3.1 Algemene studie informatie**

**Getekend protocol/getekend amendement/Case Report Form (CRF):** indien aanwezig. Om vast te leggen dat de onderzoeker en de METC en/of sponsor overeenstemming hebben bereikt over het protocol en het/de amendement(en) (indien van toepassing), en alle overige evt. gebruikte materialen (zoals CRF, dagboekjes, vragenlijsten).

**Checklist / flowchart:** Specifiek voor de studie gemaakte checklist en/of flowchart ter verbetering van de logistiek.

**Investigators brochure (IB) (indien van toepassing):** Een samenvattend overzicht van klinische en preklinische gegevens betreffende het/de onderzoeksproduct(en) dat relevant is voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen. Indien het een geregistreerd product betreft de officiële productinformatie toevoegen.

**Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) (indien van toepassing):** Hierin worden zowel klinische als niet klinische gegevens van het onderzoeksproduct, die relevant zijn voor de studie, beschreven.

**Serious Adverse Events (SAE) formulier:** Melding door de onderzoeker aan de METC en/of sponsor van serious adverse events en bijbehorende rapporten en procedure. Voorbeelden van standaard SAE formulieren zie ook STZ SOP VC3 'Ontwikkelen Case Report Form (CRF)'.

**Verzekering: WMO verzekering voor proefpersonen, aansprakelijkheidsverzekering voor onderzoeker en sponsor:** Verzekeringsverklaring om vast te leggen dat er schadevergoeding beschikbaar is voor de proefpersoon in geval van letsel ten gevolge van deelname aan het onderzoek. In de praktijk mag dat ook een kopie van het verzekeringscertificaat zijn. Tevens moet een bewijs van de aansprakelijkheidsverzekering van de onderzoeker en de sponsor (indien van toepassing) bewaard worden.

**Standard Operating Procedures (SOP's):** een schriftelijke verklaring welke SOPs worden gevolgd en een exemplaar van de gehanteerde SOP's of verwijzing naar de locatie van de SOP's.

**Datamanagementplan:** een schriftelijke uitwerking van hoe wordt omgegaan met de data van de trial indien niet opgenomen in het protocol (zie SOP VC11 Ontwikkelen Datamanagementplan).

**Monitorplan:** een schriftelijke uitwerking van de monitoring van de studie indien niet opgenomen in het protocol (zie SOP U9).

#### **5.3.2 Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC)**

**(Positief oordeel) centrale METC goedkeuring:** Gedagtekend, schriftelijk positief oordeel van de METC om vast te leggen dat het klinisch onderzoek positief is beoordeeld en om het versienummer en de datum van het document vast te leggen.

**METC samenstelling:** Samenstelling van de METC om vast te leggen dat de samenstelling in overeenstemming is met GCP.

**Bevoegde Instantie goedkeuring (indien nodig):** Naast de 'gewone' beoordeling door een erkende METC vindt er in specifieke gevallen een marginale toets plaats door de bevoegde instantie, de CCMO. In die gevallen waarin de CCMO de toetsende commissie is (zie [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)) treedt het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op als bevoegde instantie.

**Onderzoeksverklaring:** een verklaring omtrent de uitvoerbaarheid van een medisch-wetenschappelijk onderzoek in een (onderzoeks)instelling opgesteld en ondertekend door het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of een persoon in een gelijkwaardige positie.

**Lokale goedkeuring:** Schriftelijk vastgelegde toestemming van raad van bestuur voor start van het onderzoek.

**Positief oordeel centrale METC m.b.t. amendement:** Om vast te leggen dat het amendement en/of de wijzigingen aan de METC zijn voorgelegd en een positief oordeel hebben gekregen en om het versienummer en de datum van het document vast te leggen.

**Jaarlijkse beoordeling:** Interim- of jaarlijkse rapporten aan de METC en autoriteit.

#### **5.3.2.1 extra in TMF**

**METC correspondentie:** Alle overige correspondentie met de METC (o.a. safety rapportage).

**Lokale goedkeuring van alle deelnemende centra.**

#### **5.3.3 Proefpersonen**

**Wervingsmateriaal (alleen ISF):** de materialen die worden gebruikt om proefpersonen voor de studie te werven, zoals advertenties en posters.

**Goedgekeurde proefpersoneninformatie:** Informatie die wordt gegeven aan de proefpersoon. Om vast te leggen dat de proefpersonen relevante schriftelijke informatie (inhoud en formulering) zullen krijgen om hen in staat te stellen volledig geïnformeerd toestemming te kunnen geven. Zie ook STZ SOP VC2 'Ontwikkelen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier (centraal)'.

**Goedgekeurde toestemmingsformulier:** Om de "geïnformeerde toestemming" (informed consent) vast te leggen. Zie ook STZ SOP VC2 'Ontwikkelen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier (centraal)'.

**Subject screening, enrollment & identification log (alleen ISF):** Op dit formulier worden alle gegevens van de patiënten, die gescreend worden, bijgehouden. Dit gebeurt door drie formulieren bij te houden. Deze formulieren kunnen ook gecombineerd worden:

- Subject screening log. Lijst met personen die gescreend zijn in de fase voorafgaand aan het onderzoek (mag ook in TMF).
- Subject enrollment log. Inclusielijst proefpersonen: om de chronologische inclusie van proefpersonen vast te leggen met een identificatiecode.
- Subject identification register. Codelijst proefpersoon identificatie: om vast te leggen dat de onderzoeker/instelling beschikt over een vertrouwelijke lijst van namen van alle proefpersonen aan wie een identificatiecode is toegewezen bij toelating tot het onderzoek. Stelt de onderzoeker/instelling in staat elke proefpersoon te identificeren. Meestal wordt dit op een lijst ingevuld.

Zie ook STZ SOP U1 'Identificatie werving en pre-screening proefpersonen' en SOP U4 'Screening / randomisatie procedure'.

**Ondertekende toestemmingsformulieren (alleen ISF):** Getekende toestemmingsformulieren (de originelen) worden gearchiveerd om vast te leggen dat van elke proefpersoon de toestemming is verkregen in overeenstemming met GCP en met het protocol, en wel op een datum die voorafgaat aan de deelname aan het onderzoek. Tevens om de toestemming voor directe inzage vast te leggen.

**Evt. gebruikte advertenties om proefpersonen te werven**

**Dagboekjes ingevuld (alleen ISF):** Gegevens van patiënten bijgehouden in persoonlijke dagboekjes.

**Randomisatie fax/ mails (alleen ISF):** Verzamelplaats voor alle randomisatie faxen/ mails van ingesloten patiënten.

#### **5.3.4 Site informatie**

**Delegation log:** Handtekeningenlijst om de handtekeningen en parafen vast te leggen van alle personeelsleden met daarbij de taken waartoe zij gemachtigd zijn (zie SOP O1 'Verantwoordelijkheden research team').

**Trainingslog:** overzicht waarop te zien is wie voor welke studie onderdelen is getraind (zie STZ SOP O2 'Scholing research team').

**Curriculum vitae (co-)investigator, onafhankelijk arts, studie personeel & datamanager(s):** Curriculum vitae en/of andere relevante documenten om de kwalificaties

van alle betrokkene zoals vermeld op het delegation log aan te tonen. Het is conform GCP verplicht dat het studie personeel voldoende geschoold / getraind en getoetst moet zijn om de studie uit te mogen voeren (zie STZ SOP O2 'Scholing research team'). Bevoegdheden en bekwaamheden moeten vastgelegd worden, waaruit de geschiktheid blijkt om onderzoek uit te voeren en/of medische supervisie uit te oefenen over proefpersonen. Per deelnemend centrum kan ook bepaalde certificering opgelegd worden.

**Certificaten:** Geldige bewijzen van BROK-of GCP-scholing van investigators (zie STZ SOP O2 'Scholing research team') of andere nodige certificaten.

**Laboratorium: lab normaalwaarden, lab certificaten, laboratorium materiaal:**

- Normaalwaarden: om de normaalwaarden en referentie-intervallen van de testbepalingen vast te leggen.
- Certificaten: certificatie of accreditatie of vastgestelde interne kwaliteitsbeheersing, om de geschiktheid van de faciliteiten ter uitvoering van de bepalingen en de betrouwbaarheid van de resultaten te ondersteunen.
- Instructies: lab manual en documentatie over de af te nemen lab samples.

**Log met lichaamsmaterialen:** die in het ziekenhuis worden bewaard.

#### 5.3.4.1 Extra in TMF

**CV's en certificaten:** van het studieteam van alle deelnemende centra

#### 5.3.5 Onderzoeksproduct en studiemateriaal

Relevante informatie over de gebruikte medicatie zoals instructies voor het hanteren van het onderzoeksproduct en onderzoeksmaterialen voor zover niet beschreven in het protocol of IB, bestellen en verzenden van onderzoeksproduct, ontvangstbevestigingen van onderzoeksproduct, drug accountability log (wanneer is wat aan wie gegeven en evt. teruggebracht), procedures voor het verbreken van de code bij geblindeerde onderzoeken en analyse certificaten van het onderzoeksproduct.

#### 5.3.6 Correspondentie en contract

**Correspondentie:** Alle relevante correspondentie met sponsor, betrokken afdelingen en proefpersonen.

**Contract: studie overeenkomst, financiële overeenkomst:**

- Trial agreement: getekende overeenkomst tussen betrokken partijen, bijv. onderzoeker en sponsor, onderzoeker en CRO (contract research organisatie), sponsor en CRO, onderzoeker en autoriteit.
- Financial agreement: getekende financiële overeenkomst tussen de onderzoeker en de sponsor van het onderzoek.

#### 5.3.6.1 Extra in TMF

Contracten en correspondentie met alle deelnemende centra.

#### 5.3.7 Monitoring / auditing

**Initiatierapport en follow-up letter:** hierin staan de afspraken.

**Monitor Visite Log:** Lijst waarop wordt bijgehouden wanneer de monitor van een studie aanwezig is geweest in het onderzoekscentrum.

**Queries:** Verzamelplaats voor alle vragen n.a.v. een ingevuld CRF van ingesloten patiënten.

**Notes to files:** aantekeningen van afwijkingen in de uitvoering van de studie met verklaring en genomen correctieve actie om het in de toekomst te voorkomen (zie voorbeeld template in bijlage 9.2). Notes to file zijn geschreven en ondertekend door de betreffende studie medewerker, de investigator en indien relevant ook de (vertegenwoordiger van) sponsor.

#### 5.3.7.1 Extra in TMF

**Monitorrapporten:** verslagen van de bevindingen van monitorbezoeken aan alle deelnemende centra (zie SOP U9).

**Audit certificaat.**

### **5.3.8 Overige**

**Presentaties / Literatuur:** Alle relevante gehouden voordrachten en verschenen literatuur.

**Studie rapport:** Gemaakt rapport van studie.

Deze volgorde van de inhoudsopgave kan naar believen aangepast worden maar alle genoemde elementen moeten er in voorkomen.

- 5.4** Gedurende de looptijd van de studie wordt de ISF en TMF gevuld met alle benodigde documenten. Aan het eind van de studie moet alles in de ISF en TMF aanwezig zijn.
- 5.5** Indien aan het einde van de studie en voor het archiveren van de studie (zie STZ SOP A2 'Archiveren studie') de documenten niet aanwezig zijn, zorg dan dat dit eerst in orde komt. Er kan niet gearchiveerd worden voordat de ISF en TMF in orde zijn.
- 6. Archivering**  
Voor de ISF en TMF gelden dezelfde regels als voor de overige studiedocumentatie. Zie STZ SOP A2 'Archiveren studie'.
- 7. Referenties**  
Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), officiële Nederlandse vertaling  
Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen  
Website van de CCMO ([www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl))  
STZ SOP VC2: Ontwikkelen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier (centraal)  
STZ SOP VC3: Ontwikkelen Case Report Form (CRF)  
STZ SOP U1: Identificatie werving en pre-screening proefpersonen  
STZ SOP U4: Screening/randomisatie procedure  
STZ SOP A2: Archiveren studie  
STZ SOP O2: Scholing research team
- 8. Literatuur**  
Richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), officiële Nederlandse vertaling.
- 9. Bijlage(n)**  
Voor een voorbeeld van de inhoudsopgave van ISF en TMF en een voorbeeld template Note to file wordt verwezen naar de [website van MST](#).