



Standard Operating Procedure

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

Auteur

STZ PWO werkgroep SOP's

Distributielijst : STZ
Datum : 09-06-2022
Revisiedatum : 09-06-2025

Veranderingen ten opzichte van versie dd 31-12-2018

<i>Hoofdstuk</i>	<i>Soort aanpassing</i>	<i>Reden</i>	<i>Aanpassing</i>
nvt	Lay-out	Aanpassing aan nieuwe standaard voor SOPs	Aangepast
1	Tekstueel	Het doel is aangescherpt	Aangepast
3	Inhoudelijk	Eindverantwoordelijkheid sponsor verduidelijkt	Aangepast
5	Tekstueel	Beschrijving/uitleg van documenten verwijderd (zie wijziging bij 9.1).	Aangepast
5.1	Tekstueel	Verduidelijking in tekst gemaakt over wat een TMF en ISF is	Aangepast
5.2	Inhoudelijk	Verwijzing naar minimale eisen aan digitaal ISF van DCRF toegevoegd.	Aangepast
7	Inhoudelijk	Referenties geüpdatet	Aangepast
9.1	Inhoudelijk	Complete overzicht met gewenste documenten (en beschrijvingen van de documenten) voor TMF en ISF verwijderd en verwezen naar opsomming in GCP richtlijn. Alleen voor sommige specifieke documenten extra instructie laten staan.	Aangepast

1. Doel

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

2. Afkortingen, definities en termen

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

3. Verantwoordelijkheden

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

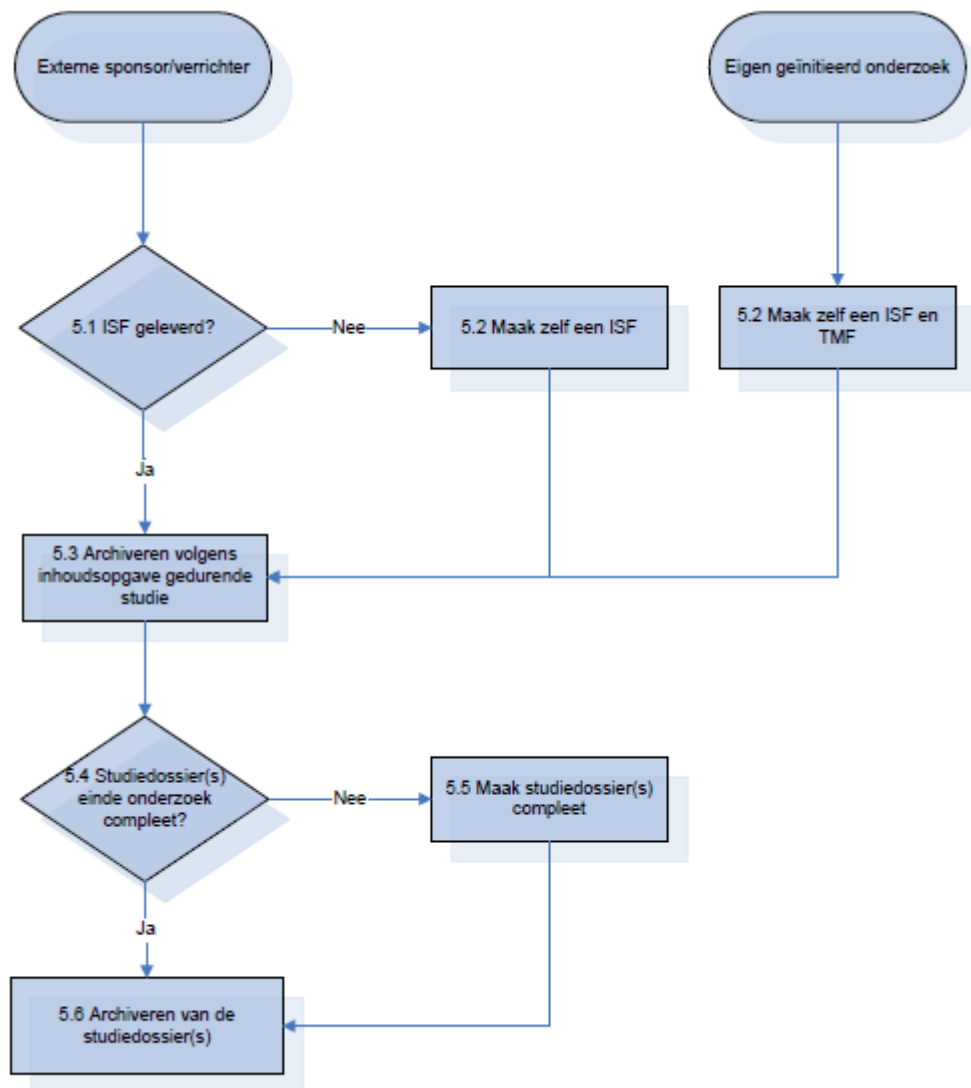
Investigator is eindverantwoordelijk voor:

- 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 bijhouden van de TMF en ISF voor eigen locatie

4. Stroomdiagram



5. Werkwijze

- 5.1** Alle essentiële documenten die voor, tijdens en na het onderzoek worden aangemaakt, moeten worden bewaard in een Trial Master File (TMF) en/of Investigator Site File (ISF). Het Trial Master File (TMF) is het studiedossier van de sponsor/verrichter met alle overkoepelende essentiële documenten van de studie/trial. Het Investigator Site File (ISF) is het studiedossier voor alle essentiële centrum-specifieke documenten. Het hoofdcentrum (centrum behorend bij opdrachtgever) heeft dus zowel een TMF als een ISF (welke tot één dossier gecombineerd mogen worden). Ook bij eigen geïnitieerd mono-center onderzoek kunnen de TMF en ISF worden gecombineerd.
- 5.2** Veel essentiële documenten 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. Voor meer informatie over de minimale eisen aan een volledig elektronische investigator site file zie <https://dcrfonline.nl/werkgroepen/dkwo/>.

- 5.3** Indien er door de sponsor van een studie geen ISF wordt geleverd moet deze door de lokale hoofdonderzoeker zelf worden gemaakt. Bij eigen geïnitieerd onderzoek moeten zowel de TMF als ISF zelf worden gemaakt.
- 5.4** De volgorde van de inhoudsopgave kan naar believen aangepast worden maar alle genoemde elementen moeten er in voorkomen.
- 5.5** Gedurende de looptijd van de studie wordt de TMF en ISF gevuld met alle benodigde documenten. Aan het eind van de studie moet alles in de TMF en ISF aanwezig zijn. Het definitief afronden van een onderzoek kan alleen plaatsvinden als de eventuele monitor zowel de dossiers van de onderzoeker/instelling als die van de sponsor indien van toepassing heeft gecontroleerd en daarbij heeft bevestigd dat alle benodigde documenten in de juiste dossiers aanwezig zijn.
- 5.6** Indien aan het einde van de studie en voor het archiveren van de studie (zie STZ SOP A2 'Archiveren studie') de documenten niet aanwezig zijn, zorg dan dat dit eerst in orde komt. Er kan niet gearchiveerd worden voordat de TMF en ISF in orde zijn.
- 5.7** 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 en gedurende de verplichte bewaartijd beschikbaar blijven.
- 6. Archivering**
Voor de TMF en ISF gelden dezelfde regels als voor de overige studiedocumentatie. Zie STZ SOP A2 'Archiveren studie'. Let op: ISF blijft bij de instelling en gaat niet naar de sponsor/verrichter.
- 7. Referenties**
Guideline for good clinical practice E6(R2) EMA/CHMP/IH/135/1995
DCRF werkgroep Digitalisering Klinische Wetenschappelijk Onderzoek
STZ SOP VC2: 'Ontwikkelen proefpersoneninformatie / toestemmingsformulier (centraal) '
STZ SOP VL2: 'Aanpassen PIF aan lokale situatie'
STZ SOP VC11: 'Data Management Plan'
STZ SOP U9: 'Monitoren'
STZ SOP A2: 'Archiveren studie'
STZ SOP O2: 'Scholing research team'
- 8. Literatuur**
Richtsnoer voor Good Clinical Practice (E6(R2))
- 9. Bijlage(n)**
9.1 Inhoud TMF en ISF
9.2 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP

9.1 Inhoud TMF en ISF

De essentiële documenten die zich moeten bevinden in een TMF en ISF worden in hoofdstuk 8 van de 'Guideline for good clinical practice E6(R2)' beschreven: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>. De TMF (in het overzicht van de GCP Guideline 'Sponsor file' genoemd) en de ISF (in het overzicht van de GCP Guideline 'Investigator/Institution file' genoemd) worden verdeeld in drie secties in lijn met de fase van de studie waarin de documenten normaal gesproken worden gegenereerd. Niet alle documenten zijn voor alle soorten studies van toepassing. Hieronder volgen alleen specifieke instructies voor bepaalde documenten die zich volgens de GCP richtlijn in het TMF/ISF moeten bevinden. Onderstaande nummers verwijzen naar de paragraafnummers van hoofdstuk 8 van de GCP.

8.2.2 Signed protocol and amendments, if any, and sample case report form (CRF)

In het TMF/ISF moet zich een getekend protocol en (indien van toepassing) getekende protocolamendementen bevinden. Bij het protocol horen ook alle checklists/flowcharts en andere hulpmiddelen die bij het protocol horen. Hierbij hoort ook het Datamanagementplan: een schriftelijke uitwerking van hoe wordt omgegaan met de data van de trial (indien niet opgenomen in het protocol, zie SOP VC11 Data Management Plan). Ook kunnen instellings- of studiespecifieke SOPs hieronder vallen.

Indien er een papieren CRF is dan is het opnemen van een blanco versie in TMF/ISF aan te raden, omdat dan altijd gecontroleerd kan worden of de juiste versies gebruikt zijn (bij de ingevulde CRF's). Bij eCRF's is een uitdraai in principe niet nodig, mits het datamanagementsysteem een audit- en edittrail heeft, want dan is ook het versiebeheer vastgelegd.

Deze blanco versie van het CRF in een TMF/ISF hoeft niet getekend te zijn ('signed' slaat alleen op protocol). Ingevulde (e)CRF's moeten wel getekend zijn.

8.2.3 Information given to trial subject – informed consent form

In het TMF wordt de 'algemene versie' goedgekeurd door METC opgenomen, en in het ISF de aan de lokale situatie aangepaste versies. Zie ook STZ SOP VC2 Ontwikkelen proefpersoneninformatie/toestemmingsformulier (centraal) en STZ SOP VL2 Aanpassen PIF aan lokale situatie.

8.2.6 Signed agreement between involved parties

Hieronder valt ook relevante (email)correspondentie tussen alle betrokken partijen. Maar denk bijvoorbeeld ook aan overige documenten waarin afspraken zijn vastgelegd, zoals geheimhoudingsverklaringen.

8.2.7 Dated, documented approval/favourable opinion of IRB/IEC

Relevante (email)correspondentie moet ook opgeslagen worden in TMF/ISF.

8.2.9 Regulatory authority(ies) authorization/approval/notification of protocol

Naast de 'gewone' beoordeling door een erkende METC vindt er in specifieke gevallen een marginale toetst plaats door de bevoegde instantie. Ook deze moet worden opgeslagen in het TFM/ISF.

8.2.10 Curriculum vitae and/or other relevant documents evidencing qualifications of investigator(s) and sub-investigator(s)

Onder 'other relevant documents' valt ook het Trainingslog (een overzicht waarop te zien is wie voor welke studie onderdelen is getraind, zie ook STZ SOP O2 Scholing Research Team) en het Delegation log (een lijst om de handtekeningen en paragrafen vast te leggen van alle leden van het onderzoeksteam met daarbij de taken waartoe zij gemachtigd zijn, zie ook STZ SOP 01 'Verantwoordelijkheden research team').

8.2.19 Pre-trial monitoring report

De manier waarop de studie in een deelnemend centrum gemonitord wordt wordt vastgelegd in het Monitorplan. Zie STZ SOP U9 Monitoren.

8.3.10 Monitoring visit reports

Naast de monitorrapporten moet er ook een Monitorvisite log bijgehouden worden: een lijst waarop wordt bijgehouden wanneer de monitor van een studie aanwezig is geweest in het onderzoekscentrum. Verder moeten eventuele Monitoring Follow Up (FU) brieven bewaard worden.

8.3.14 Signed, dated and completed Case Report Forms (CRF)

Een eCRF mag ook elektronisch getekend als dat technisch mogelijk is.

8.3.16 Notification by originating investigator to sponsor of serious adverse events and related reports

Vaak wordt door de sponsor een SAE/SUSAR procedure en meldingsformulier aangeleverd. Indien deze aanwezig zijn moeten ze in het ISF worden opgenomen.

8.3.17 Notification by sponsor and/or investigator, where applicable, to regulatory authority(ies) and IRB(s)/IEC(S) of unexpected serious adverse drug reactions and of other safety information.

Hieronder valt ook de veiligheidsrapportage.

9.2 Ziekenhuis specifieke aanvulling op deze SOP

Op de [website](#) van MST zijn onderstaande templates voor de ISF / TMF opgenomen. Het gebruik van deze templates wordt aangeraden maar is niet verplicht.

- Inhoudsopgave
- Delegation log
- Trainingslog
- Monitor visite log
- Note to file
- Protocol deviatie formulier
- SAE formulier
- Drug accountability log
- Screeningslijst proefpersonen
- Proefpersonen identificatie en randomisatielijst