

AZ Sint-Jan als niet-commerciële sponsor

Inhoud

1. Neem bij het schrijven van het studieprotocol altijd contact op met een statisticus en de betrokken dienstverleners, om de methodiek, haalbaarheid en praktische aspecten van je studie te bespreken	2
2. Informeer of indiening bij het FAGG vereist is voor je studie. Het CTC kan hierin ondersteuning bieden, indien nodig	2
3. Stel de nodige documenten, zoals informatie- en toestemmingsformulier op, voor de volledigheid van je dossier	6
4. Volg de GCP-training en behaal het GCP-certificaat	6
5. Vraag de “no fault” studieverzekering aan	7
6. Registreer je klinische proef bij het Clinical Trial Center	7
7. Als het om een multicentrische studie gaat, of financiering via een derde partij wordt verkregen, vraag dan de overeenkomst voor klinische proeven template aan via het CTC en bereid deze voor	9
8. Maak een elektronisch formulier voor gegevensverzameling aan in REDcap	9
9. Indiening bij de commissie voor ethiek en FAGG, indien vereist	9
10. Aangifte medisch materiaal en ICT-materiaal ter beschikking gesteld vanuit een firma (indien van toepassing)	10
11. Start van de studie	10

1. **Neem bij het schrijven van het studieprotocol altijd contact op met een statisticus en de betrokken dienstverleners, om de methodiek, haalbaarheid en praktische aspecten van je studie te bespreken**

Je kan de contactgegevens van alle studiemedewerkers onder de “wie is wie” terugvinden.

2. **Informeer of indiening bij het FAGG vereist is voor je studie. Het CTC kan hierin ondersteuning bieden, indien nodig.**

Voor **geneesmiddelen** geldt dat FAGG- goedkeuring vereist is voor geneesmiddelen die als “investigational new drugs” worden beschouwd.

Op 31 januari 2022 is de Verordening 536/2014 of Clinical Trial Regulation (CTR) in werking getreden met het Clinical Trials Information System (CTIS) als enig toegangspunt voor sponsors en regelgevende instanties van klinische proeven die zijn ingediend volgens Verordening 536/2014. Sinds 31 januari 2023 is de indiening van initiële aanvragen voor klinische proeven via CTIS verplicht.

De directive 2001/20/EC, article 2(d), geeft volgende definitie voor een IMP: *“a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including products already with a marketing authorization but used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorized form, or when used for an unauthorized indication, or when used to gain further information about the authorized form.”*

“To gain further information about the authorized form” wordt beschouwd als *“to discover or verify (a) its clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects, (b) to identify any adverse events associated with its use, (c) to study its absorption, distribution, metabolism and excretion to ascertain its safety and efficacy.”*

Als je wil nagaan of je studie onder de CTR valt, dan kan je onderstaande beslissingsboom gebruiken, of de Q&A op de website raadplegen via:

https://www.fagg.be/nl/menselijk_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek_ontwikkeling/klinische_proeven/europese

https://health.ec.europa.eu/document/download/bd165522-8acf-433a-9ab1-d7dceae58112_en?filename=regulation5362014_qa_en.pdf

Is a medicinal product being investigated ? (1)	What effects of the medicinal product are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?	Is your clinical trial a low-intervention clinical trial?
If you answer no to the question in column A below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to the question below go to column B.	If you answer no to all the questions in column B below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column C	If you answer no to all the questions in column C below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column D - the investigation is a clinical study as described in article 2(2)(1) of Regulation EU No 536/2014.	If you answer NO to all the questions in column D below, the clinical study is a non-interventional study that does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column E – the study is a clinical trial according to Regulation EU No 536/2014	If your answer NO to any of the questions below in column E, the trial is a clinical trial within the scope of Regulation EU No 536/2014 but is NOT a low-intervention clinical trial as defined in Regulation EU No 536/2014. If you answer YES to ALL of the questions below, the trial is a low-intervention clinical trial. A specific set of risk-adaptations can be applied.

A. Is the investigated substance or product either presented as a medicinal product or does it function as such, in accordance with point 2 of article 1 of Directive 2001/83/EC ? (2)	B. Is the aim of the investigation on the medicinal product : B.1. To discover or verify/compare its clinical effects? B.2. To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics? B.3. To identify or verify/compare its adverse reactions? B.4. To study or verify/compare its pharmacokinetics, e.g., absorption, distribution, metabolism or excretion?	C. Is the objective of the investigation on a medicinal product : C.1. To ascertain or verify/compare the efficacy of the medicine? (3)/(4) C.2. To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?	D.1. Is the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy decided in advance by a clinical trial protocol (5), and does the assignment not fall within normal clinical practice in the Member State(s) Concerned ? (6) D.2. Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly taken together with the decision to include the patient in the study? D.3. Are diagnostic or monitoring procedures applied to the patients included in the study, other than those which are applied in normal clinical practice in any of the Member State(s) concerned? (6)	E.1. Is this a study of one or more medicinal products, which all have a marketing authorisation in the Member State(s) concerned? E.2. Does the protocol of the clinical trial specify that (i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or (ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; E.3. Do the additional diagnostic or monitoring procedures not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice
---	---	--	---	--

				(6) in any Member State concerned? ("Yes" to this answer means that the additional procedures do not pose more than minimal risk or burden; "No" means that the additional procedures do pose more than minimal risk or burden)
--	--	--	--	---

- (1) Please refer to Q&A "Is the definition of 'medicinal product' relevant for the scope of the Clinical Trials Regulation?" and Q&A "Can a study be considered as clinical trial within the scope of Regulation (EU) No 536/2014 if it starts after administration/exposure of the investigational medicinal product has finished?"
- (2) The following substances are not considered to be medicines
 - Human whole blood, blood cells, or plasma (this does not include derivatives of human whole blood, human blood cells and human plasma that involve a manufacturing process)
 - Food products, including dietary supplements
 - Cosmetic products (Regulation on cosmetic products EU no 1223/2009, article 2.1.a.)
 - Medical device (Medical Device Regulation EU no 2017/745, article 1.2 and 2.1)

The qualification of borderline products is a national competence. When there is an uncertainty on the status of a given product, this needs to be clarified with the national competent authorities.
- (3) Efficacy is the concept of demonstrating scientifically whether and to what extent a medicine is capable of diagnosing, preventing or treating a disease and derives from EU pharmaceutical legislation.
- (4) This includes studies on "drug utilisation" of medicinal products used in normal clinical practice and trials on "palatability" intended to assess the suitability of a formulation for a particular population.
- (5) Assignment of patients to a treatment group by randomisation planned by a clinical trial protocol cannot be considered as current practice
- (6) Please refer to Q&A "What is not considered as "normal clinical practice?" and the guidance for Risk proportionate approaches in clinical trials: [2017_04_25_risk_proportionate_approaches_in_ct_0.pdf\(europa.eu\)](#)
- (7) In case of doubt whether an intervention poses only minimal burden or risk to participants, please contact the concerned national competent authorities.

Voor **medische hulpmiddelen** wordt een onderscheid gemaakt tussen Medische hulpmiddelen onder de MDR, en Medische hulpmiddelen onder de IVDR.

De Europese Verordening (EU) 2017/745 betreffende medisch hulpmiddelen (MDR) is van toepassing sinds 26 mei 2021. De MDR introduceert een belangrijke update van het regelgevingskader in de Europese Unie en brengt verschillende wijzigingen met zich mee in de reikwijdte van klinische onderzoeken die ter goedkeuring moeten worden ingediend, de initiële indieningsprocessen en hun substantiële wijzigingen, de inhoud van het indieningsdossier en de veiligheidsrapportering.

Een medical device wordt gedefinieerd als *"any instrument, apparatus, appliance, software, implant, reagent, material or other article intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings for one or more of the following specific medical purposes: (a) diagnosis, prevention, monitoring, prediction, prognosis, treatment or alleviation of disease, (b) diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of, or compensation for, an injury or disability, (c) investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological or pathological process or state, (d) providing information by means of in vitro examination of specimens derived from the human body, including organ, blood and tissue donations, and which does not achieve its principal intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body, but which may be assisted in its function by such means."*

The following products shall also be deemed to be medical devices: (a) devices for the control or support of conception; (b) products specifically intended for the cleaning, disinfection or sterilisation of devices as referred to in MDR Article 1(4) and products listed in Annex XVI of the MDR.

Houd er rekening mee dat wanneer een medisch hulpmiddel zich in de ontwikkelingsfase bevindt, bijvoorbeeld **een prototype**, het prototype op proefpersonen kan worden getest om bepaalde onderdelen van het medisch hulpmiddel te valideren. Hoewel het prototype mogelijk nog niet aan het beoogde medische doel voldoet, kwalificeert het product toch al als medisch hulpmiddel, aangezien dat het potentiële

doel van het product is. Andere producten worden uitsluitend ontwikkeld om een werkingsprincipe voor academische doeleinden te demonstreren, zonder dat het de bedoeling is om het product zelf om te vormen tot een medisch hulpmiddel. In die gevallen kwalificeert het product niet als medisch hulpmiddel.

Als je wil nagaan of je studie onder de MDR valt, dan kan je onderstaande beslissingsboom gebruiken of de informatie op de website raadplegen via:

https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/klinische_evaluatie/aan_te_melden Onderzoeken

[Guideline Submission of Clinical Investigation according to MDR_version 11.0.pdf](#)

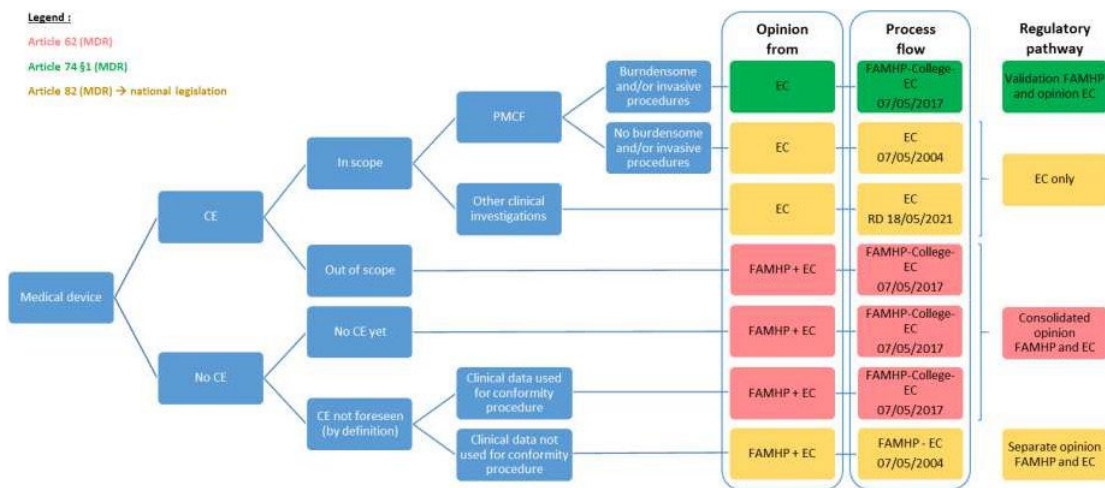


Figure 2. Different regulatory pathways. Different process flows and regulatory pathways are possible depending on the status of the investigational medical device and clinical investigation properties.

De Europese Verordening (EU) 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen (IVDR) is van toepassing sinds 26 mei 2022. De IVDR introduceert een belangrijke update van het regelgevingskader in de Europese Unie en brengt verschillende wijzigingen met zich mee in de reikwijdte van prestatiestudie die ter goedkeuring/notificatie moeten worden ingediend, de initiële indieningsprocessen en hun substantiële wijzigingen, de inhoud van het indieningsdossier en de veiligheidsrapportering.

https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/klinische_evaluatie/inhoud_aangiftedossier

Een In vitro diagnostic medical device (IVD) wordt gedefinieerd als “any medical device which is a reagent, reagent product, calibrator, control material, kit, instrument, apparatus, piece of equipment, software or system, whether used alone or in combination, intended by the manufacturer to be used in vitro for the examination of specimens, including blood and tissue donations, derived from the human body, solely or principally for the purpose of providing information on one or more of the following: - concerning a physiological or pathological process or state; - concerning congenital physical or mental impairments; - concerning the predisposition to a medical condition or a disease; - to determine the safety and compatibility with potential recipients; - to predict treatment response or reactions; - to define or monitoring therapeutic measures. Specimen receptacles shall also be deemed to be in vitro diagnostic

medical devices”.

Als je wil nagaan of je studie onder de IVDR valt, dan kan je onderstaande beslissingsboom gebruiken of de informatie op de website raadplegen via:

https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/klinische_evaluatie/inhoud_aangifte dossier

[Guideline Submission of Performance Study according to IVDR_version 6.0.pdf](#)

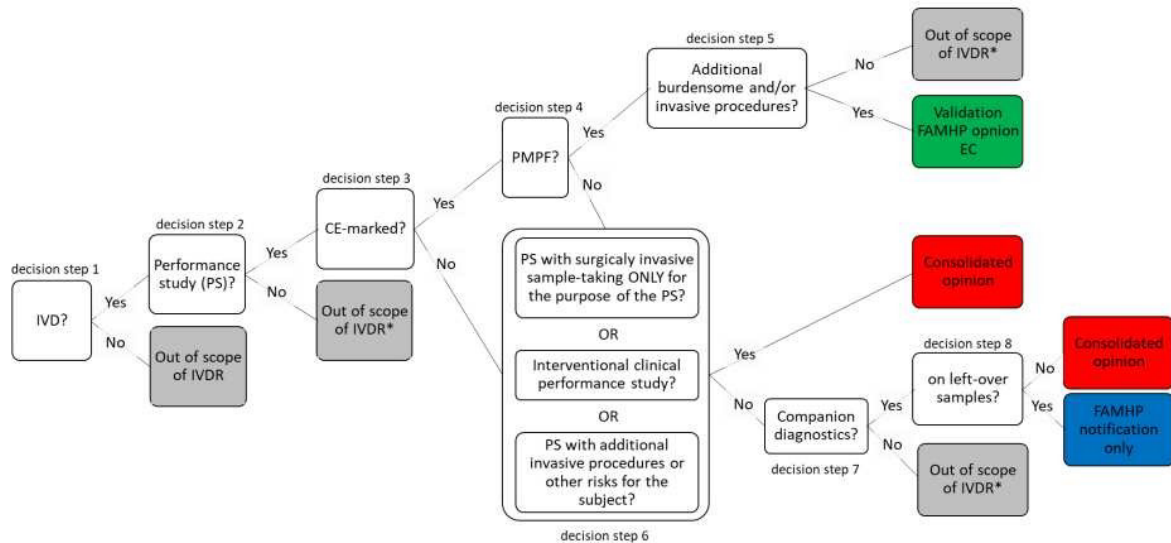


Figure 3. Decision tree to determine the regulatory pathway for the submission of a performance study. Please refer to the text below for a description of each decision step. (PS) = Performance study. (*) = If the study is not covered by the IVDR and does not need to be submitted to the FAMHP, approval of the EC may still be required following the national law of 07/05/2004.

3. Stel de nodige documenten, zoals informatie- en toestemmingsformulier op, voor de volledigheid van je dossier

Wanneer enkel een goedkeuring van het Ethisch comité vereist is, dan kan je je studie aanmelden bij het Ethisch comité van het AZ Sint-Jan Brugge AV, gezien zij over de nodige erkenningen beschikken om enkel advies te verlenen.

De inhoud van een studiedossier voor indiening bij de commissie voor medische Ethiek kan je terugvinden via volgende link [Werkwijze Commissie voor Ethiek | AZ Sint-Jan Brugge](#).

Submissie bij het CTC via het CTMS (<https://azsintjan.myresearchmanager.com>) leidt tot submissie bij de commissie voor ethiek via automatische doorstroom. Je ontvangt hiervan een bevestigingsmail.

4. Volg de GCP-training en behaal het GCP-certificaat

Alle personen die betrokken zijn bij klinisch onderzoek, moeten over een geldig GCP-certificaat beschikken. Een GCP-certificaat wordt bij voorkeur om de twee jaar vernieuwd, en

is maximaal drie jaar geldig.

Dit geeft aan dat ze kennis hebben genomen van de voorschriften en regels vastgelegd door de “International Conference on Harmonisation (ICH)” over het correct verloop van een klinische studie, met als hoogste prioriteit dat de bescherming van de proefpersonen verzekerd wordt.

Meer informatie hierover kan je ook terugvinden via [ICH E6 Good clinical practice - Scientific guideline | European Medicines Agency \(EMA\)](#).

Een GCP-certificaat kan op drie manieren behaald worden:

1. Online, via één van onderstaande linken [ICH Good Clinical Practice E6\(R3\) • Global Health Training Centre](#)
2. Via een training, georganiseerd door de sponsor/CRO, i.k.v. een commerciële studie;
3. Via een jaarlijkse opleiding, georganiseerd door een commissie voor ethiek of clinical trial center.

5. Vraag de “no fault”-studieverzekering aan

Het AZ Sint-Jan Brugge AV beschikt over een abonnementspolis voor “no fault”-verzekeringen i.h.k.v. klinische studies bij Ethias.

Een volledig dossier voor Ethias bestaat uit volgende documenten:

- de technische fiche, volledig ingevuld en ondertekend (een word-exemplaar kan je verkrijgen via het CTC of rechtstreeks via de “CTMS library”);
- de goedkeuring van de commissie voor ethiek of de adviesaanvraag gericht aan deze commissie;
- het studieprotocol;
- een kopie van het informatie- en het toestemmingsformulier bestemd voor de deelnemers aan het experiment.

6. Registreer je klinische proef bij het Clinical Trial Center

Elke klinische studie moet worden geregistreerd bij het CTC, voordat deze wordt voorgelegd aan de commissie voor ethiek.

Surf naar <https://azsintjan.myresearchmanager.com/> en login in met je persoonlijke gebruikerslogin.

Bij aanmelding via het CTMS-portaal word je gevraagd om studiespecifieke gegevens te registreren via het “Application form” en om volgende documenten te uploaden via de “Documents” tab:

- het protocol van de klinische studie
- informatie- en toestemmingsformulier voor de patiënt, indien van toepassing
- een budgetvoorstel
- een duidelijk schematisch overzicht van alle vereiste medisch-technische procedures in kader van de studie

- GCP en CV van de arts
- Draft van een “clinical trial agreement (CTA)”
- de aangevulde technische fiche voor de aanvraag van een studieverzekering.

7. Als het om een multicentrische studie gaat, of financiering via een derde partij wordt verkregen, vraag dan de overeenkomst voor klinische proeven template aan via het CTC en bereid deze voor

Een overeenkomst tussen de verschillende partijen is altijd vereist inzake afstemmen van verantwoordelijkheden en de daarbij horende aansprakelijkheden, alsook afspraken rond co-auteurschap of financiering. Er werden contract templates ontworpen om de contract doorlooptijd te verkorten. Je kan deze opvragen via het CTC of rechtstreeks downloaden via de “CTMS library”.

Het CTC staat in voor de revisie van de legale bewoording en de budgetnegotiatie. Het CTC staat hiervoor rechtstreeks in contact met de betrokken partijen.

Als in het elektronische “application form” aangegeven werd, of als dit duidelijk werd bij afstemming met de betrokken partijen, dat in kader van deze studie:

- medische apparatuur moet aangekocht worden, dan wordt door het CTC de procedure met de aankoopdienst gestart
- software moet geïmplementeerd worden, dan wordt door het CTC de procedure met ICT gestart
- een beroep wordt gedaan op de diensten van een externe partij, omdat de noodzakelijke apparatuur/expertise bij ons niet voorhanden is, dan wordt door het CTC contact opgenomen met de betrokken externe partij i.k.v. de afstemming van een onderaannemingsovereenkomst

Wanneer de contract- en budgetonderhandelingen in een finaal stadium zijn, wordt dit door het CTC gemeld aan alle betrokken interne partijen, en wordt de handtekeningronde ook door het CTC gecoördineerd.

8. Maak een elektronisch formulier voor gegevensverzameling aan in REDcap

Alle prospectieve, “investigator-driven” studies moeten in REDcap opgezet worden. Dit is een “electronic data capture” system dat toelaat om elektronische “case report forms” of studieformulieren te bouwen voor registratie van alle nodige studiegegevens.

Contacteer de CTC-datamanager om je account in REDcap aan te maken en je wegwijs in het systeem te maken. Het CTC organiseert vormingssessies om je hierin te ondersteunen. Voor je REDcap in productie wordt geplaatst, wordt deze eerst door de CTC-datamanager gecontroleerd op overeenstemming met het studieprotocol en met de GDPR-vereisten. REDcap biedt de mogelijkheid om externen op het platform toe te laten wat onmiddellijke elektronische data-entry door externe gebruikers i.k.v. multicentrische studies mogelijk maakt. Het voldoet bovendien aan de GCP-vereisten daar het ook een “audit trail” bevat en “remote monitoring” mogelijk maakt.

9. Indiening bij de commissie voor ethiek en FAGG, indien vereist

Na aanmelding van je studie bij het CTC, mag de hoofdonderzoeker zijn dossier ook indienen bij de commissie voor ethiek en/of het FAGG voor het verwerven van enkel advies. Contract-

en budgetnegotiaties via het CTC lopen parallel aan het proces van ethische review om de doorlooptijd van administratieve opstart te verkorten.

Het is de verantwoordelijkheid van de PI om het studiedossier tijdig bij beide instanties in te dienen. Indiening bij het CTC moet voorafgaand of ten laatste parallel aan indiening bij de commissie voor ethiek/FAGG te gebeuren.

10. Aangifte medisch materiaal en ICT-materiaal ter beschikking gesteld vanuit een firma (indien van toepassing)

Volgens het ziekenhuisbeleid moeten alle medische en ICT-toestellen aanwezig in het ziekenhuis geregistreerd te worden. Op basis van deze registratie, door het aan- en afmelden van deze toestellen, wordt de inventaris door het Technisch Departement (in geval van medische toestellen) en ICT Departement (i.g.v. ICT-toestellen) opgemaakt en geüpdatet. Deze toestellen zijn onderhoudsvrij, eigendom van een firma (sponsor) en vallen bijgevolg niet onder de verantwoordelijkheid van het ziekenhuis.

Voor de praktische werkwijze verwijzen we naar de **procedure “Registratie medische en ICT-toestellen in het kader van klinische studies”** raadpleegbaar via edoc.

11. Start van de studie

Een klinische studie kan enkel van start gaan als er enkel advies ontvangen werd van de desbetreffende commissie voor ethiek, er expliciete goedkeuring werd verkregen van het FAGG en als de “clinical trial agreement (CTA)” ondertekend werd door alle partijen en deze hiervan een origineel exemplaar hebben ontvangen.

Eenmaal de studiestatus in het CTMS-portaal als “pre-green light” staat weergegeven, ontvang je een notificatiemail om volgende documenten en gegevens te uploaden, als deze nog niet in het systeem werden toegevoegd:

- Enkel advies van de (centrale) commissie voor ethiek (als het centraal EC het AZ Sint-Jan Brugge AV betreft, dan wordt deze door de commissie voor ethiek in het CTMS opgeladen)
- Positief advies van het FAGG (indien van toepassing)
- “Clinical trial agreement (CTA)”, door alle partijen ondertekend
- Document registratie Medische en ICT-toestellen in kader van klinische studies (indien van toepassing)
- Datum waarop de SIV gepland staat

De studie wordt daarop in de KWS-studiemodule geregistreerd en de correcte beheerders worden toegekend zodat geïnccludeerde patiënten aan een studie kunnen worden gekoppeld in KWS.

Wanneer deze zaken voldaan zijn, wordt de studiestatus op “green light” geplaatst, en kan de hoofdonderzoeker, onderzoeksmedewerker of studiecoördinator alles in gereedheid brengen om de eerste patiënten te kunnen rekruteren. De studiestatus kan daarop door hen gewijzigd worden naar “open for enrollment”.