

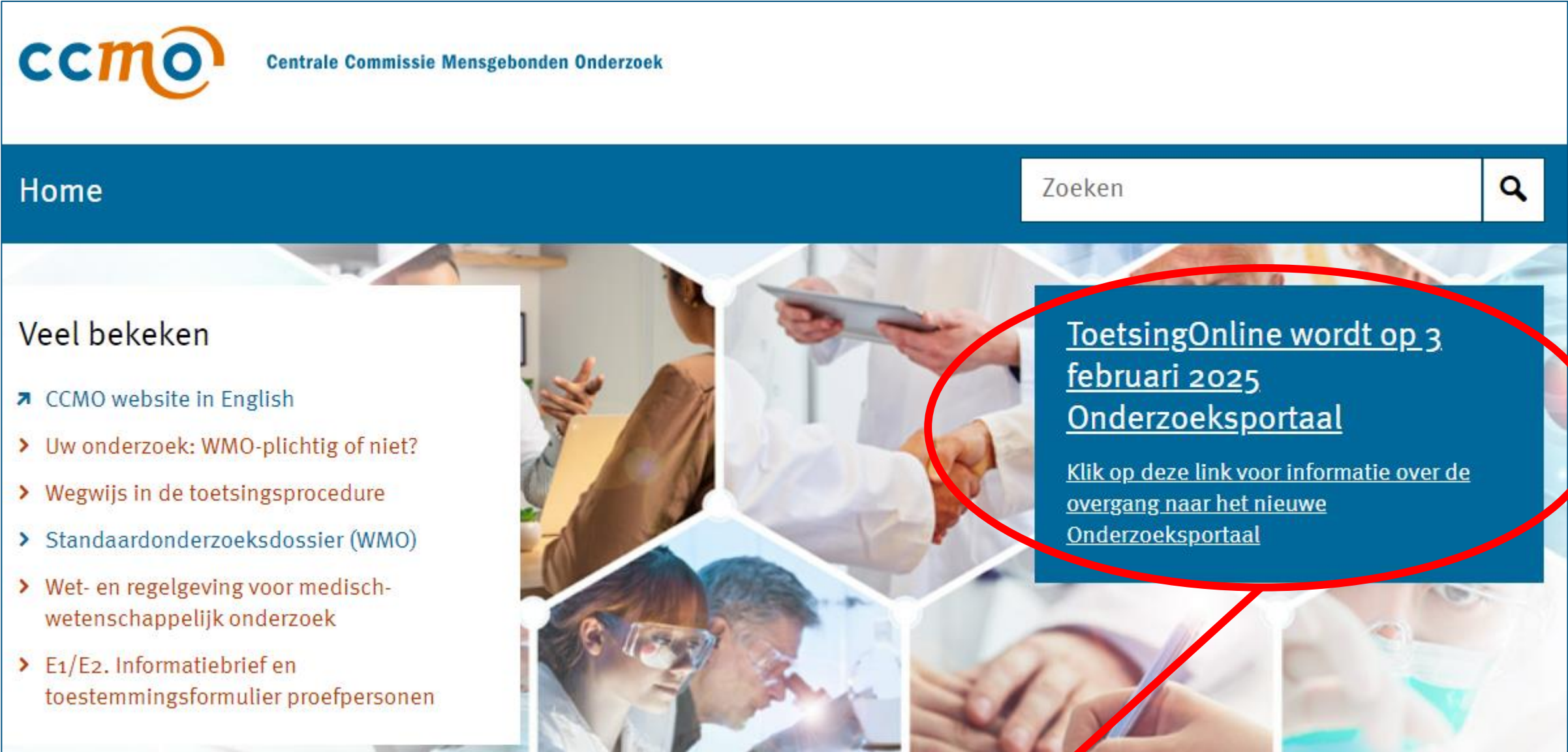
De CTR en CTIS

Stand van zaken aan het eind van de transitieperiode

Onderzoeksportaal

Per 3 februari 2025

Flyer

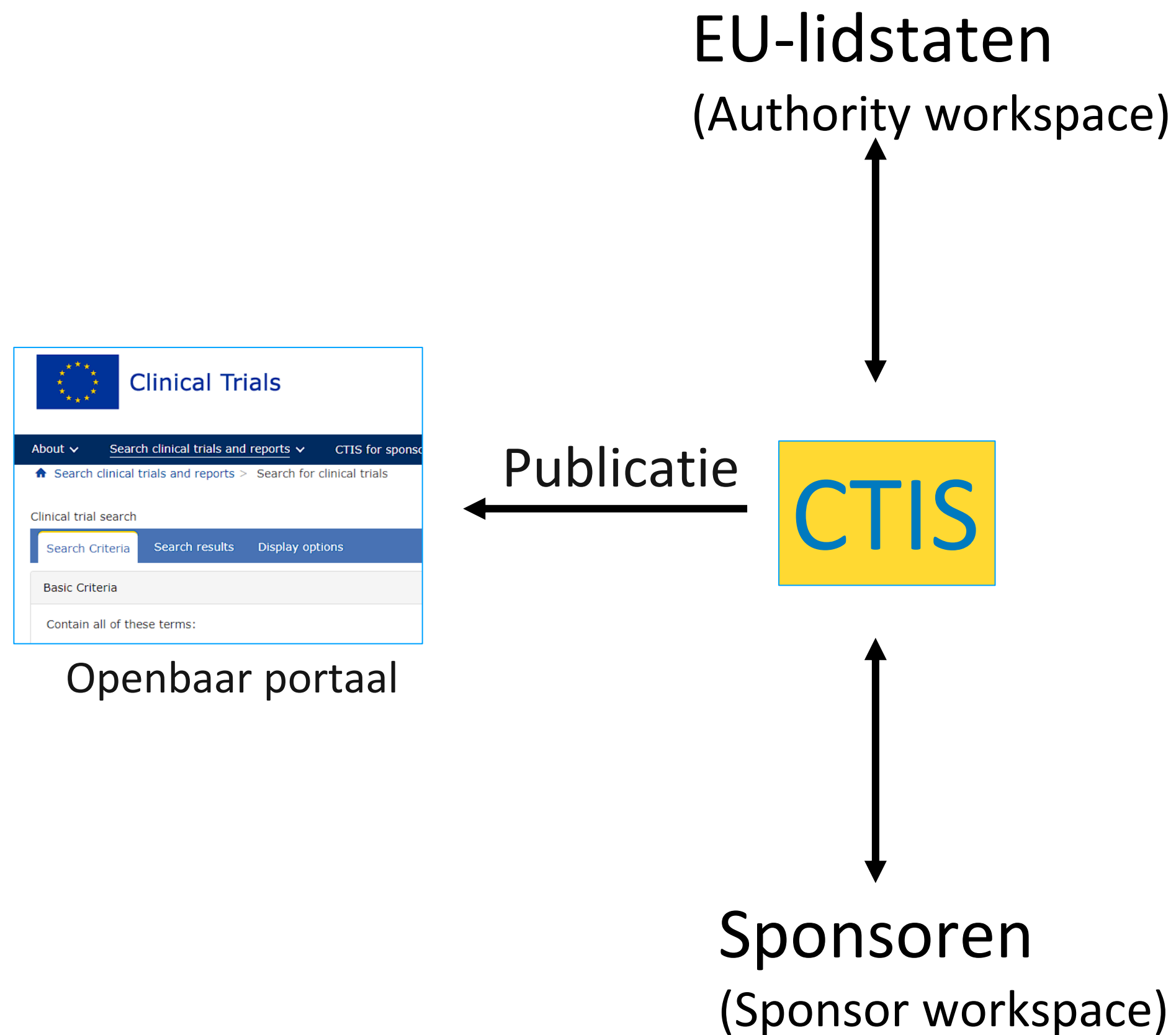


Welke studies moeten straks in het Onderzoeksportaal worden ingediend? (meer dan nu in ToetsingOnline!)
 Tot wanneer is ToetsingOnline beschikbaar?
 Welke onderzoeken worden van ToetsingOnline overgezet naar het Onderzoeksportaal?
 Flyer over verschillen tussen ToetsingOnline en het Onderzoeksportaal
 Video-impressive van het systeem

WAT	NU	STRAKS
Toegang tot systeem	Inloggen met gebruikersnaam en wachtwoord, mogelijkheid groepsaccounts in ToetsingOnline	Persoonlijke accounts met tweefactorauthenticatie in het Onderzoeksportaal, autoriseren van anderen op dossiers is mogelijk
Registratie onderzoek	Registratie van onderzoeken in ToetsingOnline	Registratie van onderzoeken in het Onderzoeksportaal
Onderzoeksnummer	Nummer is opgebouwd als volgt: NLvolgnummer.METC code.jaartal	Het nummer wordt NL-xxxxxx
Standaard onderzoeksdossier	Standaardonderzoeksdossier en procedure voor het indienen	Kleine wijzigingen in codering van documenten in het standaardonderzoeksdossier. Het nieuwe

- CTR in Nederland: cijfers, nationale processen
- Problemen en uitdagingen voor indieners en beoordelaars
- Wat te doen bij onduidelijkheid en problemen

CTIS – Clinical Trials Information System



Eén indiening voor alle deelnemende lidstaten



Part I: gezamenlijke beoordeling van documenten die hetzelfde zijn voor alle lidstaten, bijv protocol/IB/IMPD.

Part II: land-specifieke documenten die alleen door die lidstaat beoordeeld worden, bijv de PIF.



Besluit per lidstaat apart

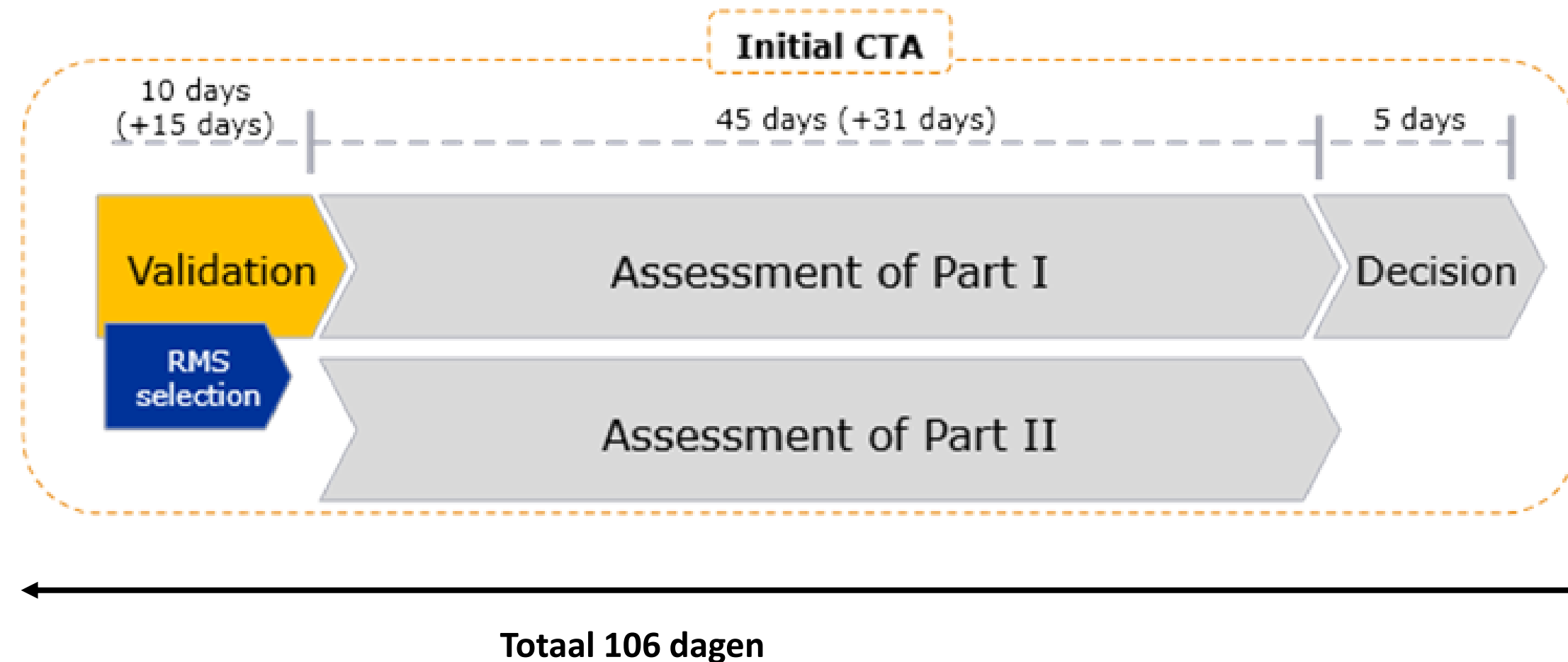
Sponsor portal

Authority portal

This screenshot shows the 'Clinical Trials' section of the Sponsor portal. At the top, a dark blue navigation bar contains links for 'Clinical trials', 'Notices & alerts' (with a red notification badge showing '0'), 'Annual safety reporting', 'RFI', and 'User administration'. Below this, the main content area is titled 'Clinical Trials' and features a search bar with the placeholder text 'Enter EU CT number or use advanced search' and a blue 'SEARCH' button. Underneath the search bar are two expandable sections: 'Trial Advanced Search' and 'Application Advanced Search', both with downward-pointing chevrons. In the bottom right corner of the main content area, there is a blue button labeled '+ New trial'.

This screenshot shows the 'Clinical Trials' section of the Authority portal. The top header is a teal bar with 'Clinical trials' on the left and 'Netherlands Jan Willem Kleinovink' on the right, accompanied by a calendar icon. Below the header is a dark blue navigation bar with links for 'Clinical trials', 'Notices & alerts' (with a red notification badge showing '67'), 'Tasks', 'Ad hoc assessments', 'User administration', 'Annual safety reporting', 'BI reports', 'Inspections', 'Union control', 'Member states calendars', and 'Services Status'. The main content area is titled 'Clinical Trials' and contains a search bar with the placeholder text 'Enter EU CT number or use advanced search' and a blue 'SEARCH' button. Below the search bar are two expandable sections: 'Trial Advanced Search' and 'Application Advanced Search', both with downward-pointing chevrons.

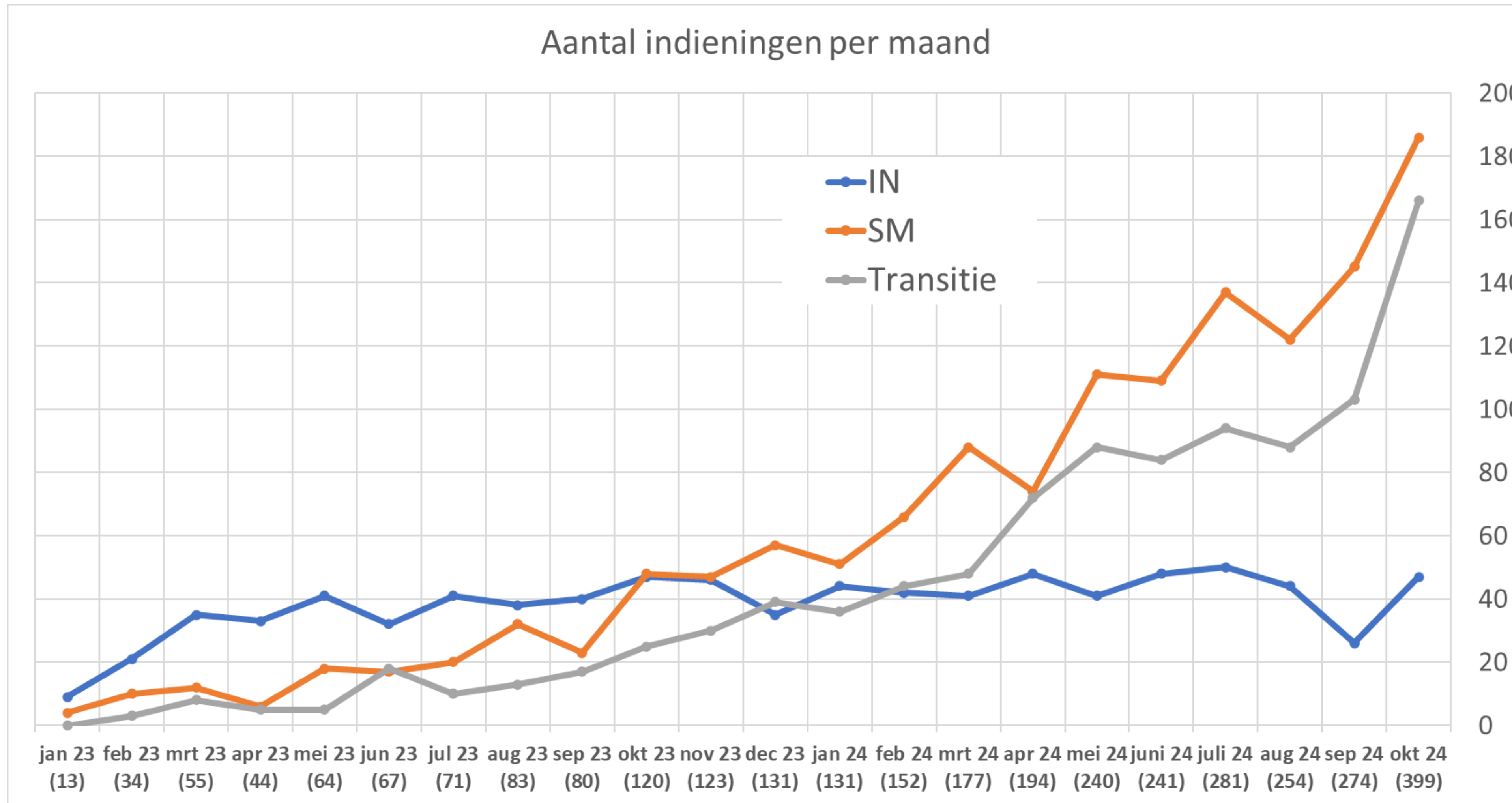
Tijdslijnen en processen



Overige indieningen

- **Substantiële modificatie (SM)**
Nieuw type: Part I SM voor sponsorwijziging (alleen gegevens, geen documenten!)
- **Niet-substantiële wijziging (NSM)**
nCTR art 81.9, voor niet-substantiële wijzigingen die niet kunnen wachten op het volgende SM.
- **Toevoeging van lidstaten (AM)**
Geen validatiefase
- **Meldingen in CTIS**
Bijv start/einde studie/werving, annual safety report (ASR), unexpected events, serious breach, eindresultaten

CTR-studies in Nederland



CTR-studies in Nederland

CCMO-bureau:

- Ontvangt, verdeelt en valideert alle indieningen
 - Toewijzing aan voorgestelde METC (cover letter), tenzij geen capaciteit/bevoegdheid
 - Keuze over RMS-rol in overleg met METC
- Ondersteunt METCs bij multinationale studies met Nederland als RMS
- Ondersteunt CCMO-commissie bij CCMO-studies
- Afstemming met autoriteiten van andere lidstaten



METCs:

- Hebben in CTIS alleen toegang tot de studies die zij beoordelen
- Beoordelen indieningen voor METC-studies (beoordeling Part I + Part II en besluit)
- Communiceren zelf met sponsoren + MSCs als CCMO niet betrokken is

Transitie van lopende studies naar CTIS

Voortgang NL:

Ruim 1000 trials overgezet

Schatting: ongeveer 80 nog te gaan.

Onzekere schatting vanwege onzekerheid over ToetsingOnline-gegevens – check of einde studie is gemeld voor alle beëindigde studies

Als transitie wacht op afronding van lopende beoordeling amendement: overleg met METC

- Besluit binnenkort verwacht: wacht af en bereid intussen transitie voor
- Wijzigingen niet urgent: overweeg terugtrekken, transitie, en dien amendement via CTIS in.
- Géén nieuwe CTD-amendementen, tenzij absolute noodzaak

Bekende uitdagingen en problemen

- **Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding**
- **Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions**
- **Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening**
- **Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders**
- **Invoer productinformatie**
- **Besluitbrief onjuist/ontbreekt**

Tijdslijnen

Clinical trials

Clinical trials

Notices & alerts

Tasks

Ad hoc assessm

MSC →

RMS selection
Validation

Dag 25: Validation conclusion
+26: RMS writes DAR
+12: MSC considerations
+6: RMS consolidation
+1: RMS sends RFI

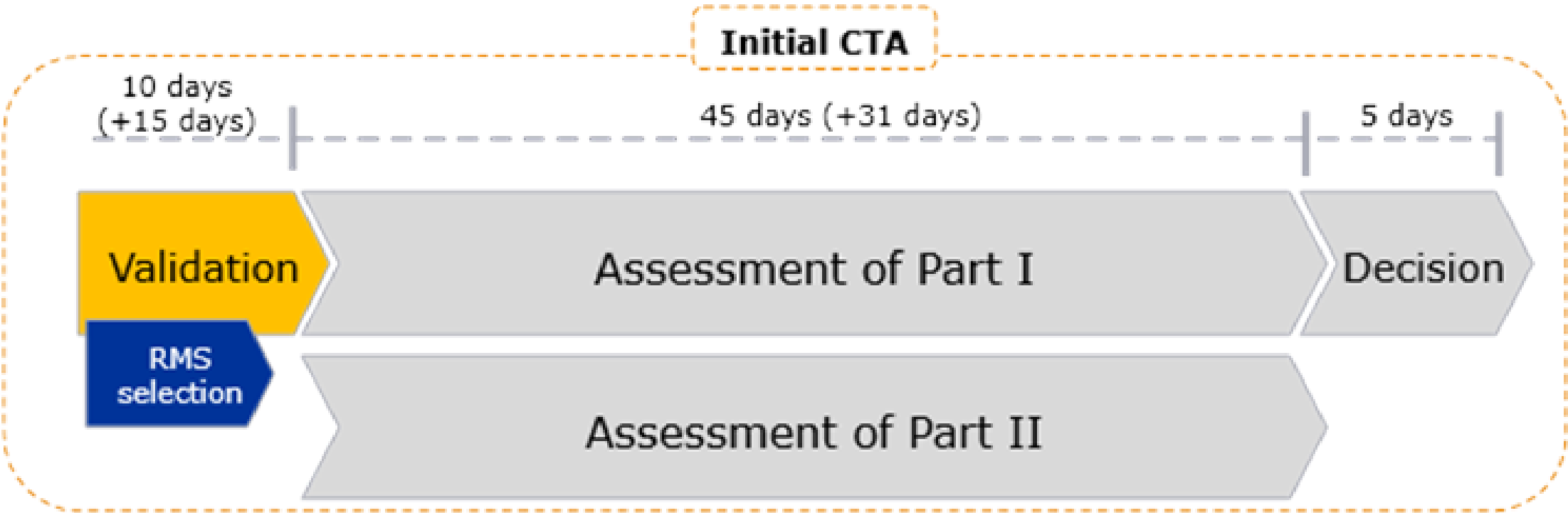
+12: Assess RFI
+7: Conclusions incl FAR
+5: Decision

Sponsor →

Day 10-20:
Validation RFI

Day 70-82:
Part I/II RFI

Dag 106:
Decision



Bekende uitdagingen en problemen

- Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding
- **Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions**
- Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening
- Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders
- Invoer productinformatie
- Besluitbrief onjuist/ontbreekt

Conditional authorisation

Beoogd gebruik conditions:

CTR: *“An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which **by their nature cannot be fulfilled** at the time of that authorisation.”*

CTR Q&A:

*“Conditions should be **clear** and related to an issue already identified in the request for information (RFI) submitted during the assessment”*

*“**Exceptionally**, the sponsor must first fulfil a condition within a defined deadline described in the condition text, e.g, in an approved substantial modification application, which could mean that the start of the trial or the inclusion of the first subject is delayed until the condition is met.”*

CTCG-richtlijn ('Best practice') voor gebruik conditions door lidstaten: Maak duidelijk..

- wat er precies moet gebeuren
- hoe (SM of 81.9NSM of reguliere NSM?), en
- wanneer (zsm of meenemen bij eerstvolgende SM, moet start studie erop wachten?)

In de praktijk:

Overmatig gebruik van conditionele goedkeuring;
vaak wordt om een SM gevraagd,
vaak moet start studie daarop wachten,
vaak onduidelijke bewoording

Bekende uitdagingen en problemen

- Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding
- Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions
- **Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening**
- Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders
- Invoer productinformatie
- Besluitbrief onjuist/ontbreekt

Aparte indiening van Quality-IMPD

CTIS: geen afscherming mogelijk van Quality-sectie, gehele dossier komt van één indiener

Workaround: 'IMPD-Q-only application'

- Product owner dient Quality-deel in als aparte trial
- Sponsor dient de rest van het dossier in

Dezelfde lidstaten, indiening gelijktijdig, RFI's gelijktijdig, begin beoordelingsfase gelijktijdig

IMPD-Q-only indiening eindigt bij Part I Conclusion (geen besluit), bij SM/AM wordt hij teruggetrokken en heringediend

→ Gestart begin 2023, Nederland ontvangt er enkele per maand (60 tot nu toe)

Bekende uitdagingen en problemen

- Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding
- Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions
- Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening
- **Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders**
- Invoer productinformatie
- Besluitbrief onjuist/ontbreekt

Partiële indiening (Part I only, artikel 11)

CTR artikel 11: “Where the sponsor so requests, the application for authorisation of a clinical trial, its assessment and the conclusion shall be limited to the aspects covered by Part I”

→ **Probleem:** SM Part I niet mogelijk zolang niet alle landen de trial hebben goedgekeurd/afgewezen

→ **Workaround tot nu toe:** Lidstaten met alleen Part I werden weggelaten uit de initiële indiening (of daaruit teruggetrokken) en later als additional member state toegevoegd

Nieuwe workaround in ontwikkeling (verwacht Q4 2024)

- Part II wordt gevuld met placeholder-documenten, en één fictieve trial site (beschikbaar uit OMS)
- Alle lidstaten hebben hiermee een technisch volledige indiening en kunnen een besluit invoeren
- Lidstaten met alleen Part I documenten geven een conditional authorisation: “*the trial is not authorised to recruit or include subjects and cannot start in the Member State before a Part II application aligned with the latest authorised or applicable Part I dossier submission has been authorised*”
- Alle lidstaten kunnen deelnemen aan Part I SMs

Bekende uitdagingen en problemen

- Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding
- Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions
- Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening
- Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders
- **Invoer productinformatie**
- Besluitbrief onjuist/ontbreekt

Invoer productinformatie

CTIS laadt productinformatie uit XEVMPD (eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary)

→ Geregistreeerde producten (Authorised) staan al in XEVMPD

→ Niet-geregistreeerde producten (Unauthorised) moeten mogelijk eerst nog in XEVMPD ingevoerd worden

Verschillende opties bij invoer – vaak ontbreekt hierdoor informatie: benodigde productdocumentatie hangt af van registratiestatus product

+ Add

Authorised

Product

ATC

Substance

Unauthorised

Product

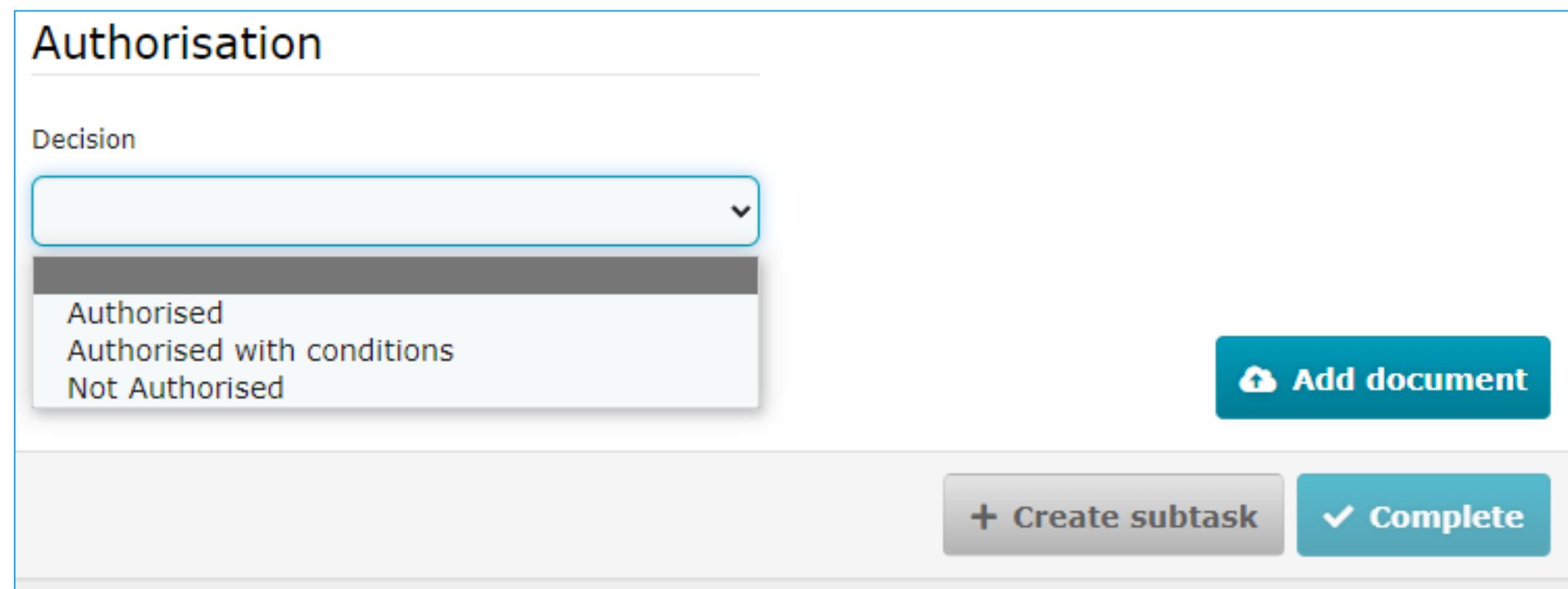
EU MP number	Marketing authorisation number	Product authorisation	Product name	Pharmaceutical form	Strength	Sponsors product code	Active substance name	EU substance number	ATC Name	ATC Code	ATC Level	Sponsors substance code	Active substance other descriptive name	Type
SUB09611MIG	-	Authorised	-	Film-coated tablet	500mg	-	Paracetamol	SUB09611MIG	-	-	-	-	-	Substance
PRD10109599	PL 16028/0180	Authorised	Paracetamol 500mg tablets	Tablet	Paracetamol 500mg	-	Paracetamol	SUB09611MIG	PARACETAMOL	N02BE01	5	-	-	Product
N02BE	-	Authorised	-	-	-	-	-	-	ANILIDES	N02BE	4	-	-	Atc

Bekende uitdagingen en problemen

- Korte tijdslijnen, veel taken, grote gevolgen bij overschrijding
- Veel conditional authorisations, onduidelijke conditions
- Vertrouwelijkheid Quality-documentatie → workaround: IMPD-Q-only indiening
- Partiële initiële indiening (alleen Part I) → workaround in ontwerp, Part II placeholders
- Invoer productinformatie
- **Besluitbrief onjuist/ontbreekt**

Besluitbrief

- Besluitbrief: (optionele) bijlage bij het invoeren van het formele CTR-besluit in CTIS
- NL: besluitbrief altijd meegestuurd op basis van AWB (o.a. administratief beroep / bezwaar)



Authorisation

Decision

Authorised
Authorised with conditions
Not Authorised

Add document

+ Create subtask Complete

Recent veel reacties dat de besluitbrief **ontbreekt** → dit lijkt een technisch probleem te zijn

Vaak **correcties** nodig (versie/datum in documentenlijst) – correctie in CTIS niet mogelijk, dus per email verstuurd

Harmonisatie

Dezelfde processen, beoordelingen en besluiten

→ Veel vooruitgang geboekt – en nog een lange weg te gaan

Harmonisatie binnen Nederland: frequente afstemming tussen CCMO en METCs

Harmonisatie binnen Europa: CTCG en andere Europese groepen – actieve rol NL





Vorbereitung en support

Vorbereiding, indiening, uitvoering



Europese Commissie (Eudralex volume 10 health.ec.europa.eu)



- Quick guide for sponsors
- CTR Q&A, inclusief bijlages met contactgegevens en taaleisen per lidstaat

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

Set of documents applicable to clinical trials authorised under Regulation EU No 536/2014

- [Quick guide for sponsors - Regulation 536/2014 in practice](#)
- [Questions and Answers Document - Regulation \(EU\) 536/2014](#)
Annex II of the Q&A provides the language requirements for part I documents. Annex III of the Q&A provides lists of Member States websites specifying national requirements and contact details for Part I and Part II application

EMA (ema.europa.eu)



- CTIS Sponsor handbook
- CTIS training modules

CTCG (Clinical Trials Coordination Group, hma.eu)

- Templates voor cover letters (IN, SM, RFI)
- Guidance voor transitie, en eerste SM na transitie
- Naamgeving documenten

Key documents list

CTCG KEY DOCUMENTS LIST

CCMO (ccmo.nl)

- Documenten per sectie, verplichte templates
- Instructies CTIS (uploaden, indienen, wijzigen)
- Transitie

Home > Onderzoekers > Geneesmiddelenonderzoek (CTR) >

Vorbereiding (CTR)

- > Transparantievoorschriften
- > Nationaal of internationaal
- > Clinical Trials Information System (CTIS)
- > Structuur onderzoeksdossier in CTIS
- > Sectie Form en MSC
- > Onderzoeksdossier deel I
- > Onderzoeksdossier deel II

Geneesmiddelenonderzoek (CTR)

Specifieke regels voor de indiening, beoordeling en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek staan beschreven in de [EU-verordening geneesmiddelenonderzoek 536/2014](#) (Clinical Trial Regulation, CTR). De CTR is in werking getreden op 31 januari 2022.

- > Wettelijk kader CTR
- > Aanvraag geneesmiddelenonderzoek (CTR): van begin tot eind
- > Voorbereiding (CTR)
- > Indiening en beoordeling (CTR)
- > Uitvoering van de studie (CTR)
- > Einde van de studie (CTR)
- > Transitiestudies: van CTD naar CTR
- > Vragen en antwoorden CTR – Nederland

EMA service desk

Technische problemen in CTIS

Sponsor-rollen

Invoeren van product of actieve stof (XEVMPD/CTIS)

EMA | ServiceNow

IT ▾ Facilities & Security ▾ Business Services ▾ Information Security Services ▾

How can we help?

Search

Main Categories

- Applications
- Account & Access
- Audio Visual & Virtual Meetings
- Report an Issue
- Request a Service
- IT for IT
- Ask a Question

Beschrijf duidelijk het probleem, noem het trialnummer en de precieze stap die niet lukt, benoem urgentie (due date) als die er is.

Report an Issue

Request assistance with an issue you are having.

Report an issue you are having regarding IT systems, applications or devices, by filling out the following form. Make sure to include as much detail as possible. An incident record will be created and managed through to successful resolution. You will also be notified of progress.

Examples:

- Report an issue with business applications / software / network connectivity
- Issues with audio visual meeting room equipment (e.g. projectors, voting system or audio quality)

* Indicate required information

* Raise this request on behalf of

Jan Willem Kleinovink

* Service

CTIS Clinical Trials Information System

* Service Offering

CTIS

* Subject

* Description

Add attachments

Screenshots!

CTR helpdesk CCMO

For planned or ongoing trials for NL



ctr@ccmo.nl

Do: send any questions or remarks about CTR, CTIS, applications and documents, technical issues, etc

You may: announce multinational trial with NL as proposed RMS

Do not: ask when the RFI will be sent, ask whether Response X will be accepted

Please check online before asking for assistance (CTR Q&A, EMA training modules, CTCG and CCMO websites)

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek



POSTADRES

POSTBUS 16302
2500 BH DEN HAAG

BEZOEKADRES

BEZUIDENHOUTSEWEG 30
2594 AV DEN HAAG

ccmo@ccmo.nl

+31 (0)70 340 6700

www.ccmo.nl

