

RICHTLIJNEN VOOR DE SPONSOR

Gezien de interne wijzigingen met de opstart van een Clinical Trial Center en de huidige COVID-pandemie, dienen wij u te informeren dat u rekening dient te houden met een wachttijd van gemiddeld 2 weken afhankelijk van uw vraag. We werken momenteel hard om deze wachttijd te reduceren.

U zal gecontacteerd worden wanneer uw vraag in behandeling wordt genomen. COVID-aanvragen krijgen prioriteit. Voor alle andere aanmeldingen wordt zoveel mogelijk het principe van *first-in-first-out* gehanteerd.

Clinical Trial Center

Lies Pottel, coördinator CTC
Valérie Schotte, adjunct-coördinator CTC
Evelien Deproost, assistent CTC

Contactgegevens:

+32(0)50 45 32 89
ctc@azsintjan.be

Feasibility

Hieronder kan u richtlijnen vinden omtrent de inhoud van een CDA/NDA:

- De CDA dient kan één van beide vormen hebben
 - een **twee-partijen** overeenkomst te zijn, waarbij de sponsor en de principal investigator, als zelfstandige arts verbonden aan het instituut, als partijen worden opgenomen,
 - een **drie-partijen/tripartite** overeenkomst te zijn, waarbij de sponsor, het instituut, en de principal investigator als zelfstandige arts verbonden aan het instituut opgenomen zijn.

Dezelfde vormgeving geldt voor service providers waarbij een zelfstandig arts aan het hoofd van de dienst staat. Apotheek maakt integraal deel uit van het instituut, maar tekent mee ter kennisgeving.

- Het is steeds belangrijk om volgende clause met betrekking tot “law and venue” in de CDA/NDA op te nemen (zie hieronder)

“All issues, questions and disputes concerning the validity, interpretation, enforcement, performance or termination of this Agreement, and any non-contractual obligations arising out of or in connection with it, shall be governed by and construed in accordance with Belgian law, excluding its conflicts of law provisions.

The Parties shall attempt to settle all disputes arising out of or in connection with the present Agreement in an amicable way. Any dispute concerning the validity, interpretation, enforcement, performance or termination of this Agreement, and any non-contractual obligations arising out of or in connection with it, shall be submitted to the exclusive jurisdiction of the Courts of Brugge or the Brugge division of such Courts.”

- Alle partijen die opgenomen zijn in de overeenkomst, dienen deze ook te ondertekenen.
 - in geval van een twee-partijen overeenkomst, tekent de PI voor zijn eigen verantwoordelijkheden of dus “on behalf of”. Revisie van de CDA/NDA door het Clinical Trial Center is dan geen verplichting.
 - in geval van een drie-partijen overeenkomst, is revisie door het Clinical Trial Center verplicht. Gelieve daarvoor uw CDA/NDA aan te melden via ctc@azsintjan.be.
- Houd er rekening mee dat op vandaag het ziekenhuis steeds “wet-ink” ondertekent. Het is de sponsor toegelaten elektronisch te handtekenen, mits gebruik van gevalideerde elektronische ondertekeningssystemen (cfr. DocuSign), welke GCP/FDA part 11 compliant zijn. Ingescande “wet-ink” handtekeningen zijn niet toegelaten.
- CDA/NDA’s reeds ondertekend door de firma en de PI mogen bezorgd worden aan het Clinical Trial Center. Minimaal éénmaal per week, en volgens noodzaak frequenter, heeft het CTC een afspraak met de Algemeen Directeur om pending documenten van de nodige handtekeningen te voorzien.

Het CTC en/of de PI/studiecoördinator bezorgt één ingescand exemplaar van het -door alle partijen ondertekend- document aan de sponsor terug.

Administratieve opstart van een klinische studie

Aanmelding via het Clinical Trial Center

Elke klinische studie - ongeacht of deze betrekking heeft op een bachelor- of masterproef, of retrospectief of prospectief van aard is – dient te worden geregistreerd bij het CTC, voordat deze wordt voorgelegd aan de ethische commissie.

Zolang de Clinical Trial Management Software niet in voege is, vragen wij u uw studie elektronisch aan te melden via ctc@azsintjan.be . Dit op het moment dat AZ Sint-Jan Brugge-Oostende als site geselecteerd wordt om aan deze studie deel te nemen. Op die manier kan deze studie reeds geregistreerd worden in onze databank.

Na registratie ontvangt u een uniek SJ-nummer, dat nodig is voor alle verdere interne communicatie met betrekking tot uw klinische studie. Ook ontvangt u het CTC aanmeldingsformulier dewelke alle nodige samenvattende info bevraagt welke vereist is voor een efficiënt verdere administratieve opstart van de studie.

De projectmanager/PI (volgens afspraak) dient de volgende documenten aan te melden bij het CTC:

- het algemeen CTC aanmeldingsformulier
- 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
- Draft van een clinical trial agreement / material and data sharing agreement, indien er een weigering is om met de SJ CTA template te werken
- de nodige manuals voor de PI en ondersteunende diensten (bv. lab, pharmacy, medical imaging, ...)
- een bewijs van studieverzekering

Na aanmelding, krijgt de aanmelder een bevestiging van goede ontvangst van zijn/haar mail.

Éénmaal het dossier effectief in behandeling wordt genomen door het CTC, wordt de aanmelder (of de contactpersoon die door de aanmelder werd opgegeven) hiervan op de hoogte gesteld.

Wat betreft het juridisch nazicht:

- De duurtijd van een eerste legale revisie bedraagt volgens afspraak gemiddeld gezien 14 kalenderdagen, indien de AZ Sint-Jan commerciële CTA template wordt aangewend. Deze is gebaseerd op de pharma.be CTA template die nationaal gedragen wordt en is een all-in-one template waarbij de betrokken service providers in annex worden opgenomen. Deze kan opgevraagd worden via ctc@azsintjan.be .
- Het CTC ziet dus af van aparte contracten voor iedere betrokken dienst, voor éénzelfde studie, tenzij op expliciete eis van de sponsor. Echter bij dergelijke revisie dient een sterk vertrapte revisie doorlooptijd in acht te worden genomen.
- Het staat sponsors die frequent met AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV samenwerken vrij om een voorstel te doen inzake het onderhandelen van éénmalige mastercontracten waardoor de

doorlooptijd van contract-en budgetnegotiaties voor toekomstige studies sterk gereduceerd kan worden. Het CTC staat hier positief tegenover.

Wat betreft de budgetten:

- Vanaf 1/10/2020 wenst het CTC ook centraal de budgetten op te nemen. Het CTC zal alle nodige informatie bij de sponsor opvragen en zo nodig een verduidelijkende call voorstellen. Met kennis van intern beleid, zal het CTC een eerste opsplitsing van budgetten uitvoeren en deze voorstellen aan de betrokken diensten, samen met de manual uitgaande van de firma. De betrokken diensten krijgen 10 werkdagen de tijd om hun bemerkingen op het opgegeven budget aan het CTC te melden via ctc@azsintjan.be .

Wat betreft bijzonderheden:

Indien in het algemeen CTC aanvraagformulier aangegeven werd, of indien dit duidelijk werd bij afstemming met de betrokken partijen, dat in kader van deze studie

- medische apparatuur dient aangekocht te worden, dan wordt door het CTC de procedure met de aankoopdienst gestart
- software dient geïmplementeerd te worden, dan wordt door het CTC de procedure met ICT gestart
- 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

Wat betreft de “payment terms” opgenomen in het contract:

- Het CTC stelt als doel om de “payment terms” te uniformiseren over alle diensten en alle contracten heen, voor de éénduidigheid naar de sponsor toe.
- Er wordt gewerkt met één centrale ziekenhuisrekening die zich enkel zal lenen voor de inning van gelden gerelateerd aan klinische studies.
- De contactgegevens van het CTC zullen opgegeven worden als eerste aanspreekpunt inzake vragen omtrent facturatie vanuit de sponsor.
- De gegevens omtrent de centrale ziekenhuisrekening, vereiste contact info en de uniforme payment terms kunnen in Appendix A worden teruggevonden.

In het algemeen:

- Om e-mail belasting voor de betrokken partijen te reduceren, staat het CTC rechtstreeks in contact met het legal team en/of de projectmanager van de sponsor.
- Wanneer de revisie en interne budgetafstemming in behandeling wordt genomen, wordt dit gemeld aan het legal team en/of de projectmanager van de sponsor, alsook aan alle interne betrokken partijen (d.i. PI, studietoördinator en contactpersoon service providers). Daarenboven wordt een tijdsinschatting weergegeven over wanneer een eerste revisie terug mag verwacht worden, met evenals de expliciete vraag om betrokken interne partijen niet rechtstreeks te contacteren om verwarring te vermijden.

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

- Het CTC vraagt aan het legal team van de sponsor hen de cleane pdf exemplaren met elektronische handtekening van de sponsor door te mailen, hetzij hen de originele exemplaren per post te bezorgen.
- Het CTC bevestigt goede ontvangst aan de sponsor, of meldt tijdig dat exemplaren niet ontvangen zijn
- Het CTC start de interne “wet-ink” handtekeningenronde en bezorgt de sponsor enerzijds een finaal ingescand exemplaar per mail, en anderzijds de nodige originele exemplaren per post volgens de afgesproken methode en op het afgesproken adres.

Contract ondertekening i.k.v. ICT login monitoring

Om een persoonlijke login te verkrijgen die beperkte toegangsrechten geeft tot het elektronische medisch dossier (Klinisch WerkStation, KWS), dienen ook de nodige contracten ondertekend te worden.

De contract templates tussen enerzijds CRO/sponsor en AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, en anderzijds PI en projectmanager worden doorgestuurd naar de CRA wanneer de contractonderhandelingen zich in een finaal stadium bevinden.

De ondertekening en registratie van deze contracten volgt eenzelfde weg als het clinical trial agreement.

Aanmelding bij de commissie voor ethiek

Zolang het Clinical Trial Management Software systeem nog niet geïmplementeerd is in het ziekenhuis, zal aanmelding van het studiedossier bij het CTC parallel dienen te verlopen met aanmelding van het studiedossier voor ethische goedkeuring bij de commissie voor ethiek.

Het is de verantwoordelijkheid van de PI en/of sponsor (volgens onderlinge afspraak) om het studiedossier tijdig bij beide instanties in te dienen. Indiening bij het CTC dient voorafgaand of ten laatste parallel aan indiening bij het ethisch comité te gebeuren.

Voor instructies omtrent indiening van een dossier bij het ethisch comité, zie <https://www.azsintjan.be/nl/professional/commissie-voor-ethiek/werkwijze> .

Groen licht van het CTC

Éénmaal volgende documenten aan het CTC bezorgd worden, ontvangt u een document dat de studie van start mag gaan:

- Enkel advies van het (centraal) ethisch comité
- Clinical trial agreement, door alle partijen ondertekend
- Document registratie Medische toestellen in kader van klinische studies (indien van toepassing; de PI en/of studietoecoördinator beschikt hierover)
- Datum waarop de SIV gepland staat

Site Initiation Visit (SIV)

SIV kan pas plaatsvinden indien er een finaal – door alle partijen – ondertekend studiecontract aanwezig is. Eerste patiënt recrutering kan pas doorgaan na finaal groen licht vanuit het CTC.

Richtlijnen omtrent monitoring visites

- Monitoringbezoeken beginnen ten vroegste om 9 uur.
- Projectmanagers worden vriendelijk verzocht hun controlebezoek uiterlijk om 16.30 uur af te ronden.
- Er wordt voorafgaand aan het monitoringbezoek een duurtijd afgestemd waarin de studietoördinator en projectmanager de resultaten van dit bezoek kunnen bespreken. Dit tijdstip van dit overleg wordt bij aankomst van de CRA afgesproken.
- De projectmanager mag de studiebestanden nooit onbeheerd achterlaten.
- Gelieve uw volgende bezoek aan het einde van uw monitoringbezoek af te spreken met de desbetreffende studietoördinator.
- Gelieve telefoongesprekken i.k.v. remote monitoring, bespreking van studieprotocollen of omtrent andere zaken die enige tijd in beslag nemen, op voorhand in te plannen.

Amendement

Indien tijdens de looptijd van de studie er wijzigingen gebeuren inzake protocol of budget, die tot een contractamendement leiden, dienen deze aangemeld te worden aan het CTC.

Amendement dossiers dienen steeds parallel aan het lokaal ethisch comité en de betrokken lokale ethische comités ingediend te worden met een duidelijk overzicht van de substantiële amendementen, alsook duidelijke highlight of wijziging via track changes.

End of trial rapport

De PI/studiedeskundige (of de sponsor, volgens onderlinge afspraak) rapporteert de datum van close-out visite, aan het CTC. Daaropvolgend krijgen zij een template voor “end of trial” notificatie toegestuurd. Deze dient binnen de 10 werkdagen vervolledigd teruggestuurd te worden. Het CTC registreert deze melding in de CTC databank.

APPENDIX A

| | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Begunstigde van betaling | AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV |
| Adres begunstigde | Ruddershove 10, BE - 8000 Brugge |
| Algemeen directeur instituut | dr. Hans Rigauts – CEO |
| contact | ctc@azsintjan.be |
| rekeningnummer | 091-0098552-29 |
| Naam bank | Belfius |
| Adres bank | Pachecolaan 44, 1000 Brussel, België |
| BIC/Swift code | GKCCBEBB |
| IBAN | BE26 0910 0985 5229 |
| BTW-nr | BE 0266.559.859 |
| ondernemingsnummer | 0266559859 |
| referentie | Referentienummer/factuurnummer |

- Binnen de eerste maand na de site initiatievisite wordt door het instituut/begunstigde van betaling een eerste factuur gestuurd met daarin de opstartkosten van alle respectievelijke bij de studie betrokken partijen. Indien de facturen aan een CRO/sponsor binnen België dienen te worden gericht dan dient hun BTW-nummer bij ons vermeld te worden. Indien de facturen aan een CRO/sponsor buiten België dienen te worden gericht, dan dient hun landcode bij ons vermeld te worden.
- De sponsor zal ten minste driemaandelijks factuurvoorstellen ('invoice proposal') naar het Clinical Trial Center sturen (via ctc@azsintjan.be), welke gebaseerd zijn op data ingevoerd in het elektronische gegevensverzamelingsstelsel van de sponsor. Het instituut geeft binnen de 30 kalenderdagen na ontvangst van deze 'invoice proposal' feedback over de correctheid ervan. Alle betalingen worden driemaandelijks elektronisch overgemaakt op de hierboven vermelde bankrekening, binnen dertig (30) kalenderdagen vanaf de datum van ontvangst van de geldige factuur in overeenstemming met deze overeenkomst.
- Bij drop-out van proefpersonen, kan naar rato aan het instituut worden betaald. Betaling omvat alleen de proefpersonen die waren ingeschreven vóór de tussentijdse beëindiging van de studie of de gegevens die zijn ontvangen vóór een dergelijke tussentijdse beëindiging, al naar gelang welk tijdstip later valt.
- Betalingen voor proefpersonen die geacht worden het protocol te hebben overtreden, kunnen worden betaald tot het punt dat de overtreding plaatsvond ter beoordeling van de sponsor en / of CRO.
- Indien de CRO of de sponsor het onderzoek beëindigt voordat het is voltooid, worden pro rata onkosten en vergoedingen betaald zoals uiteengezet in punt 2 voor elk proefpersoonbezoek dat wordt uitgevoerd vóór de voortijdige beëindiging van het onderzoek of vóór de dag dat kennisgeving werd ontvangen van dergelijke beëindiging, afhankelijk van wat later is.
- Eindbetalingen worden verricht op basis van facturen die binnen honderdtwintig (120) dagen na het bezoek aan de studie worden ontvangen.