



Beleidsadvies

“Toetsingskader adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid”

Aan : Raad van Advies Dutch Clinical Trial Foundation
Van : Werkgroep Toetsing Lokale Uitvoerbaarheid
Inzake : Toetsingskader Lokale uitvoerbaarheid
d.d. : 4 september 2008

BELEIDSADVIES
“TOETSINGSKADER ADVISERENDE COMMISSIE LOKALE UITVOERBAARHEID”

AANLEIDING

- I. *Uitvoering van klinisch onderzoek verbetert de kwaliteit van zorg door het vergroten van kennis, innovatie in de gezondheidszorg en het creëren van hoogwaardige arbeidsplaatsen*

Goede gezondheidszorg wordt positief gestimuleerd door de voortdurende ontwikkeling en toepassing van wetenschappelijke kennis. Het uitvoeren van klinisch onderzoek, brengt medici en wetenschappers in contact met de nieuwste ontwikkelingen en voorziet hen van de meest recente kennis over het ontstaan van ziekten en de behandeling daarvan. Optimaal verloopt dit als een tweerichtingsproces, waarbij er terugkoppeling vanuit de klinische praktijk plaatsvindt, ofwel ‘from bench to bedside and back’. Deze geïntegreerde aanpak maakt het mogelijk fundamentele wetenschappelijke inzichten versneld te vertalen naar nieuwe diagnostische en therapeutische toepassingen. Tevens ontstaat er door te participeren in klinisch onderzoek ervaring in het werken met protocollen. Dit is een impuls voor een verhoogde kwaliteit van handelen en levert daardoor een verbeterde behandeling en veiligheid voor de patiënt. Praktijkgerichte Research & Development (R&D) en vroegtijdige introductie van nieuwe technologie stimuleren innovaties in de gezondheidszorg en opleidingstrajecten in het Hoger Beroeps Onderwijs en het Wetenschappelijk Onderwijs. Dit leidt tot hoogwaardige arbeidsplaatsen in ziekenhuizen.

- II. *Nederland moet internationaal concurreren op basis van hoogwaardige kennis, effectieve organisatie en transparantie*

Nederland is voor de farmaceutische industrie van oudsher een aantrekkelijk land geweest om onderzoek te doen. Ondanks de zeer bescheiden geneesmiddelenmarkt (slechts 1% van de wereldwijde omzet wordt in Nederland gerealiseerd), heeft Nederland toch jarenlang kans gezien om ruim meer dan 2% van de wereldwijde industriële fase I-IV studies binnen te halen¹. Het geneesmiddelenonderzoek beslaat 37% (664 studies) van het totale medische onderzoek in Nederland. Hiervan wordt 57% door de farmaceutische industrie gefinancierd². Dit levert Nederland jaarlijks 600 miljoen euro op. Bovendien biedt deze sector werkgelegenheid aan circa 15.000 mensen, van wie er ruim 3.000 werkzaam zijn bij het onderzoek naar en de ontwikkeling van geneesmiddelen³. De medische/farmaceutische technologie is daarmee de grootste R&D sector in ons land. Bijna 40% van de universitaire R&D arbeidsjaren wordt ingezet voor medisch en farmaceutisch onderzoek⁴.

Hoewel Nederland er relatief gezien redelijk voor lijkt te staan, zijn er mogelijkheden tot verbetering om Nederland aantrekkelijk te houden voor het uitvoeren van klinisch

¹ www.nefarma.nl - Thema onderzoeksklimaat: Hoe aantrekkelijk blijft Nederland voor onderzoek naar geneesmiddelen?

² CCMO Jaarverslag 2005

³ Nefarma Jaarverslag 2004 - Bronnen van kennis - medisch wetenschappelijke zaken, p. 24

⁴ CPB Document No. 74. (2004) - Eenheid of verscheidenheid in onderzoeksagenda's?

geneesmiddelenonderzoek. Hierbij is een onderscheid te maken tussen de dynamiek van fase I/II klinisch onderzoek, dat plaats vindt bij een kleine groep vrijwilligers en fase III multicenter onderzoek, waaraan grote aantallen patiënten meedoen en dat vaak internationaal wordt uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen. De trend is echter wel dat fase II onderzoek steeds groter wordt en meer richting fase III onderzoek opschuift. Nu al gelden voor een groot deel van het fase II onderzoek dezelfde eisen en uitdagingen als voor fase III onderzoek.

Landen uit Midden- en Oost-Europa, zoals Polen, Tsjechië en Hongarije worden door alle grote farmaceutische bedrijven gezien als mainstream landen om klinisch onderzoek uit te voeren. De meeste van deze landen hebben dezelfde of strengere regelgeving dan landen in West-Europa. Het is echter aantrekkelijk voor de farmaceutische industrie om in deze landen klinisch onderzoek te laten doen omdat ze een gecentraliseerd gezondheidssysteem hebben en de animo onder zowel klinieken als patiënten om deel te nemen groter is. Er is in deze landen ook meer mankracht in de klinieken aanwezig tegen een lagere kostprijs. Hierdoor kunnen artsen vrijgemaakt worden om zich volledig te richten op het klinisch onderzoek. Landen als China en India hebben dezelfde dynamiek waardoor ook daar steeds meer klinisch onderzoek plaatsvindt en het aantal landen dat zich opent voor klinisch onderzoek zal alleen maar toenemen in de toekomst.

Daarnaast wordt er, ondanks de hogere onderzoekskosten, nog steeds fase I-IV onderzoek verplaatst naar de universiteiten en ziekenhuizen in de Verenigde Staten. Deze instanties beschikken over professionele, volledig gespecialiseerde afdelingen waardoor de doorlooptijd van klinisch onderzoek zeer verkort wordt. Dit verkort de “time to market” en daarmee wordt de terugverdienperiode, waarbij het onderliggende patent nog geldig is, navenant langer. Het aantal innovatieve geneesmiddelen van Amerikaanse herkomst is gestegen met 67% tussen 1989 en 2003⁵.

III. *Nieuwe regelgeving vereist professionalisering van het organisatieproces binnen algemene ziekenhuizen en Universitaire Medische Centra*

Om de eisen waar onderzoek bij mensen aan moet voldoen te harmoniseren heeft de Europese Unie regels vastgelegd in de European Clinical Trial Directive (EuCTD)⁶. Deze richtlijn is in Nederland in maart 2006 geïmplementeerd in de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO)⁷. Deze gewijzigde wetgeving stelt volgens de ICH-GCP richtlijn⁸ strenge eisen aan de documentatie van gegevens en het waarborgen van kwaliteit. Ook aan de kwaliteit van het opleidingsniveau van het uitvoerend personeel worden strenge eisen gesteld. Deze strenge eisen hebben tot doel het beschermen van de veiligheid van deelnemers aan onderzoek en het garanderen van betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens en -resultaten. Om hieraan te voldoen is het noodzakelijk een professionaliseringsslag te maken binnen de interne organisatie van ziekenhuizen en Universitaire Medische Centra.

⁵ Nefarma Jaarverslag 2004 - Bronnen van kennis - medisch wetenschappelijke zaken, p. 25

⁶ Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor klinisch gebruik

⁷ Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (www.ccmo.nl – wet- en regelgeving – gewijzigde WMO per 1 maart 2006)

⁸ Guideline for Good Clinical Practice ICH Harmonised Tripartite Guideline

IV. *Wettelijke beoordelingsprocedure voor de uitvoering van lokale uitvoerbaarheid*

Bij de beoordelingsprocedure van een onderzoeksprotocol bij een multicenter geneesmiddelenonderzoek spelen er drie partijen een rol; de oordelende toetsingscommissie, de bevoegde instantie en deelnemende instellingen.

De oordelende toetsingscommissie voert de medisch-ethische toetsing uit, waarbij de deugdelijkheid van het onderzoek, aanvaardbaarheid van het verwachte risico, de verstrekte patiënten informatie, privacybescherming en de afgesloten proefpersonenverzekering worden beoordeeld. Vrijwel altijd is de oordelende commissie één van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Deze staan onder toezicht van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en worden “erkend” op basis van een aantal richtlijnen betreffende organisatie en werkwijze van de medisch-ethische commissie^{9a)} en deskundigheid en geschiktheid van de commissieleden^{9b)}. Echter, in bepaalde gevallen treedt de CCMO zelf als oordelende commissie op.¹⁰

Bij geneesmiddelenonderzoek moet er naast de medisch-ethische toetsing ook nog een marginale toetsing worden uitgevoerd door de bevoegde instantie. Wordt de medisch-ethische toetsing uitgevoerd door een erkende METC, dan treedt de CCMO op als bevoegde instantie. Is het echter de CCMO die de medisch-ethische toetsing uitvoert, dan treedt de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) als zodanig op.¹¹

Bij multicenteronderzoek wordt er een centrale instelling gekozen door de verrichter. De daaraan gelieerde erkende METC wordt de oordelende toetsingscommissie en voert dus de medisch-ethische toetsing uit. Bij de instellingsleidingen van de andere deelnemende centra, wordt het onderzoeksprotocol ingediend, zodat zij een lokale uitvoerbaarheidverklaring afgeven. Ook in het geval van monocenter onderzoek waarbij de instelling die de medisch-ethische toetsing uitvoert (bijv. de CCMO) niet de instelling is waar het onderzoek wordt uitgevoerd, moet er een lokale uitvoerbaarheidverklaring worden afgegeven door de instelling waar het onderzoek daadwerkelijk zal plaats vinden.¹²

⁹ Richtlijn van de CCMO, krachtens artikel 24 van de WMO, a) inzake de organisatie en werkwijze van medisch-ethische toetsingscommissies [1 januari 2004] en b) ter nadere uitwerking van het bepaalde in artikel 16, tweede lid, onder b van de WMO, inzake de vaststelling van eisen betreffende de deskundigheid en geschiktheid van leden van Medisch-Ethische Toetsingscommissies in de zin van artikel 16, eerste lid van de WMO [versie 1 juni 2007] (www.ccmo.nl) – voor toetsingscommissies - aanvraag erkenning)

¹⁰ Besluit van 5 maart 1999, houdende regels met betrekking tot de centrale beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen [versie geldig vanaf: 1-2-2006] (www.ccmo.nl) – wet- en regelgeving – overige nationale wetgeving)

¹¹ WMO, artikel 13i

¹² Richtlijn van de CCMO, krachtens artikel 24 van de WMO, inzake de toetsingsprocedure multicenteronderzoek en externe toetsing van monocenter-onderzoek (Richtlijn Externe Toetsing – RET)

V. Toetsingscriteria voor de lokale uitvoerbaarheid

De beoordelingscriteria van de lokale uitvoerbaarheid van een onderzoek, omvatten volgens de Richtlijn Externe Toetsing van de CCMO de volgende aspecten¹³:

- a) voldoende deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek,
- b) geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen en
- c) bepaling of het onderzoek binnen het beleid van de instelling past op het gebied van onderzoek en patiëntenzorg.

Daarnaast kunnen ziekenhuisinstellingen nog een tweetal aanvullende voorwaarden hanteren om deel te nemen, namelijk:

- d) financiële haalbaarheid en
- e) beschikbaarheid van patiënten.

Om een verklaring van lokale uitvoerbaarheid te kunnen afgeven is het voor de instellingsleiding dus noodzakelijk om na te kunnen gaan of het klinisch onderzoek binnen het eigen ziekenhuis adequaat kan worden uitgevoerd. Hiervoor laten zij zich vaak adviseren door een commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris verbonden aan de instelling.

De oordelende toetsingscommissie neemt de uiteindelijke beslissing of het klinisch onderzoek uitgevoerd mag worden, gebaseerd op medisch-ethische aspecten en de ontvangen verklaringen van lokale uitvoerbaarheid bij de deelnemende centra.

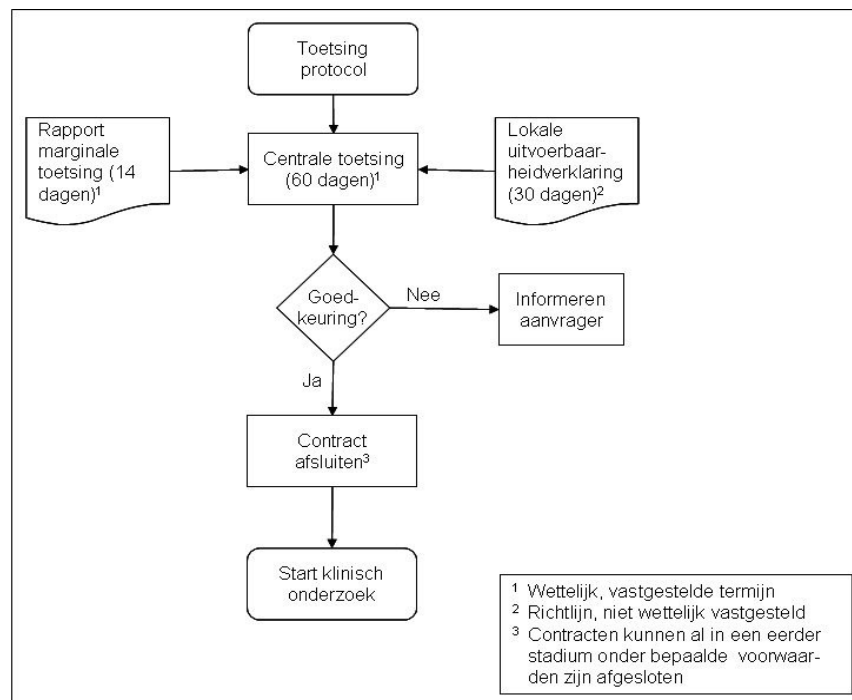


Fig. 1. Toetsingsprocedure bij multicenter onderzoek

¹³ RET, artikel 1.4.

Discussiepunt

De toetsing van multicenter onderzoek leidt tot veel problemen. Voor dergelijk onderzoek volstaat de medisch-ethische toetsing van één oordelende toetsingscommissie, en de ontvangen verklaringen van lokale uitvoerbaarheid door de participerende centra. METC's hebben niet altijd voldoende vertrouwen in elkaars medisch-ethische toetsing waardoor de toetsing op lokale uitvoerbaarheid in een aantal gevallen verder gaat dan beoogd. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat uniformiteit in beoordeling op gespannen voet staat met een gedecentraliseerd opgezet systeem van toetsing door professionals.¹⁴

PROBLEEMBESCHRIJVING

I. Vertraging uitvoering klinisch onderzoek door overschrijding van de doorlooptijd voor de toetsing van lokale uitvoerbaarheid

De WMO schrijft voor dat aanvragen voor klinisch onderzoek binnen 60 dagen dienen te zijn beoordeeld¹⁵. In Nederland is de lokale uitvoerbaarheidstoetsing echter buiten deze termijn geplaatst. In de Richtlijn Externe Toetsing is alleen vermeld dat de verklaring van lokale uitvoerbaarheid binnen een redelijke termijn afgegeven dient te worden, waarbij een termijn van 30 dagen wordt geadviseerd¹⁶. In de praktijk duurt het afgeven van een uitvoerbaarheidverklaring 68 dagen (n=147) en overschrijdt daarmee ruimschoots de geadviseerde termijn. Slechts 17% wordt binnen 30 dagen afgerond. In 35% van de gevallen duurt het verkrijgen van de verklaring tot 60 dagen en in bijna de helft (48%) van de gevallen zelfs nog langer (er zijn uitschieters tot 216 dagen).¹⁷

Discussiepunt

In de richtlijn staat aangegeven dat bij voorkeur de lokale uitvoerbaarheidverklaringen tegelijk met het onderzoeksprotocol moeten worden ingeleverd bij de oordelende toetsingscommissie¹⁸. In de praktijk werken de meeste erkende METC's en de CCMO echter volgens het zogenaamde Leidse model¹⁹. Dat betekent dat zij alleen een verklaring afgeven voor de uitvoerbaarheid binnen de eigen instelling. De andere centra worden achteraf, via een amendement, aan de studie toegevoegd. Om de start van een onderzoek te versnellen, kan overwogen worden om de lokale uitvoerbaarheid parallel aan de medisch-ethische toetsing te laten plaatsvinden.

Advies 1

Het is wenselijk een eenduidige termijn van maximaal 30 dagen voor de duur van de lokale uitvoerbaarheid vast te stellen en de verklaring binnen deze termijn af te geven.

¹⁴ Evaluatie Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (ZonMw 2004)

¹⁵ WMO, artikel 13g, lid 1

¹⁶ Toelichting CCMO-Richtlijn Externe Toetsing, p. 8

¹⁷ Nefarma - NCTD monitor 2007

¹⁸ Toelichting CCMO-Richtlijn Externe Toetsing, p. 3

¹⁹ Correspondentie CCMO

II. *Verhoogd risico voor patiënten die deelnemen aan klinisch onderzoek door inadequate uitvoering van de lokale uitvoerbaarheidstoetsing*

De beoordelingscriteria voor de lokale toetsing omvatten algemene voorwaarden om deel te mogen nemen aan klinisch onderzoek en lokale eisen om dit te kunnen volbrengen. Instellingsleidingen en de hen adviserende commissies/adviesorganen/functionarissen zijn vaak onvoldoende toegerust en/of de functionele infrastructuur ontbreekt om benodigde informatie naar boven te krijgen om een afgewogen oordeel te kunnen geven. Door het niet adequaat toetsen van de lokale uitvoerbaarheid bestaat het risico dat het onderzoek halverwege moet worden afgebroken, maar ook het risico dat patiënten lopen wordt hierdoor vergroot. Uiteraard zijn er meerdere aspecten van deze problematiek, waaronder het benodigde scholingsniveau van onderzoekers, implementatie van gestandaardiseerde beheerssystemen en het hanteren van gegevenscodes, maar dit advies richt zich met name op de interne organisatie van de toetsingsprocedures binnen ziekenhuizen.

Advies 2

Het faciliteren van een goede infrastructuur is noodzakelijk ter ondersteuning en borging van het proces om uitvoerbaarheid te bepalen, maar ook om voorwaarden te scheppen zodat het klinische onderzoek daadwerkelijk kan worden uitgevoerd.

DOELSTELLING

Doel van dit advies is het bijdragen aan de verbetering van randvoorwaarden voor economisch concurrerend klinisch onderzoek waardoor er verbetering van zorgkwaliteit optreedt en de infrastructuur voor klinisch onderzoek in Nederland wordt versterkt. Het advies zal bestaan uit procedures en criteria voor een snelle en adequate toetsing van lokale uitvoerbaarheid, waaronder:

- I. Modellen voor controlelijsten met te toetsen criteria om lokale uitvoerbaarheid adequaat te kunnen beoordelen en de goedkeuring gefundeerd te kunnen tekenen
- II. Omschrijving van taken en verantwoordelijkheden van de instellingsleiding en de Adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid (ACLU)
- III. Richtsnoer voor de gewenste inbedding van de ACLU t.o.v. de instellingsleiding en ondersteunende afdelingen
- IV. Transparantie financieringsaspecten
- V. Samenstelling van de ACLU inclusief bevoegdheden

ADVISERING

- I. *Modellen voor controlelijsten met te toetsen criteria om lokale uitvoerbaarheid adequaat te kunnen beoordelen en de goedkeuring gefundeerd te kunnen tekenen*

Om een adequate toetsing uit te voeren, is het van belang om alle benodigde documentatie tijdig en in voorgeschreven vorm (volledig en juist ingevuld) voorhanden te hebben. Deze documentatie dient te worden aangedragen door de verrichter (of daartoe gemachtigde lokale onderzoeker). Onderstaand een overzicht van de benodigde onderzoeksbescheiden:

Benodigde onderzoeksbescheiden lokale uitvoerbaarheidstoetsing		
	Ja	Nee
Aanbiedingsbrief indiener		
Onderzoeksprotocol		
Amendementen		
Patiëntinformatie en toestemmingsformulier		
ABR-formulier		
Lokaal addendum, inclusief financieel overzicht (indien van toepassing)		
Brief huisarts/specialist (indien van toepassing)		
Verzekeringcertificaat WMO of verklaring vrijstelling		
Bewijs dekking aansprakelijkheid onderzoeker, indien verrichter niet een overkoepelende aansprakelijkheidsverzekering heeft.		

Door de praktijk binnen opleidingsziekenhuizen te combineren met de gewenste normen vanuit opdrachtgevers, onderzoekers, wet & regelgeving en de klinische context is een gestandaardiseerde checklist ontworpen die gebruikt kan worden voor de lokale uitvoerbaarheidstoetsing:

Gestandaardiseerde controlelijst beoordelingscriteria Lokale Uitvoerbaarheid		
Onderzoeksprotocol		
Protocolnummer		
EudraCT-nummer		
Titel onderzoek		
Verrichter		
Uitvoerder		
Contactpersoon toetsingstraject		
	Ja	Nee
Is het protocol positief beoordeeld door de oordelende METC		
Zo ja, datum		
Zo nee, wanneer verwacht		
Type onderzoek		
Multicenter <input type="checkbox"/>	Monocenter <input type="checkbox"/>	
Sponsor-driven <input type="checkbox"/>	Investigator-driven <input type="checkbox"/>	
Observationeel <input type="checkbox"/>	Interventie <input type="checkbox"/>	

Doelstelling		
	Ja	Nee
Past het onderzoek qua doelstelling in het beleid van dit ziekenhuis?		

Medewerkers		
	Ja	Nee
Kan het ziekenhuis de nodige personele capaciteit leveren?		
Zijn de inhoudelijk bij het onderzoek betrokken medewerkers GCP gekwalificeerd?		
Heeft de onderzoeker aanvullende specifieke deskundigheid nodig?		
Zo ja, is die deskundigheid aanwezig?		

Patiënten		
	Datum	
Wat is de startdatum van de inclusieperiode?		
Wat is de einddatum van de inclusieperiode?		
	Ja	Nee
Kan de uitvoerder voldoen aan de inclusieplicht in het kader van het onderzoek?		
Kunnen patiënten geselecteerd en geïncludeerd worden binnen deze door de verrichter gestelde termijn?		
Is er een proefpersonenverzekering afgesloten? <i>Indien nee, proefpersonen verzekeren via ziekenhuis</i>		
Is er sprake van <u>competitive recruitment</u> ?		
Zo ja, levert dit problemen op voor het aantal patiënten dat kan deelnemen aan dit onderzoek?		

Faciliteiten		
	Ja	Nee
Zij er capaciteitsafspraken met de relevante medisch ondersteunende afdelingen?		
Vinden er overnachtingen plaats?		
Zo ja, zijn er genoeg bedden?		
Is de benodigde apparatuur beschikbaar?		
Zijn alle betrokken disciplines geïnformeerd en akkoord?		

Financiën		
Hoe is het budget financieel gedekt?		
1) intern		
2) (semi-)publiek/collectebusfonds		
3) sponsor		
Wie is/zijn de financier(s)?		
	Ja	Nee
Zijn de begrotingen van de subaannemers aanwezig en goedgekeurd?		
Is het onderzoek financieel kostendekkend?		
Zijn er andere baten (e.g. topreferente zorg, wetenschappelijke output, opleiding) aanwezig die het onderzoek verantwoorden?		

II. Omschrijving van taken & verantwoordelijkheden van de instellingsleiding en de Adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid

De leiding van instellingen van deelnemende centra aan multicenter onderzoek zijn eindverantwoordelijk voor het afgeven van een lokale uitvoerbaarheidverklaring. In dit kader is het van belang dat de instellingsleiding in overleg met de staf beleidskeuzes rond onderzoek vastlegt. Om de kwaliteit van het gewenste onderzoek te waarborgen, is het faciliteren van een gedegen infrastructuur en het handhaven van gestandaardiseerde procedures (SOP's) noodzakelijk. Zoals eerder aangegeven laat de instellingsleiding zich voor het afgeven van de uitvoerbaarheidverklaring vaak adviseren door een commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris verbonden aan de instelling. Daarbij is wel van belang dat het uiteindelijke oordeel over het protocol wordt afgegeven door de oordelende toetsingscommissie en dat de taak van het aan de instellingsleiding adviserend orgaan zich beperkt tot het geven van een advies ten aanzien van aspecten die verband houden met de lokale uitvoerbaarheid²⁰.

Om een duidelijke structuur neer te zetten, stelt de werkgroep voor om een Adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid (ACLU) in te stellen. Deze commissie adviseert de instellingsleiding, die dan vervolgens het besluit neemt en een lokale uitvoerbaarheidverklaring afgeeft. Indien gewenst kan de instellingsleiding de tekeningbevoegdheid delegeren naar een functionaris (bijv. directeur van een leerhuis of onderzoeksinstituut) die op regelmatige basis rapporteert aan de instellingsleiding. Omdat een ACLU een andere afweging moet maken dan een METC is het van belang dat de taken van een ACLU niet door de lokale METC worden uitgevoerd. Is dit niet het geval dan is de kans groot dat er ook op medisch-ethische zaken wordt getoetst, wat leidt tot vertraging.

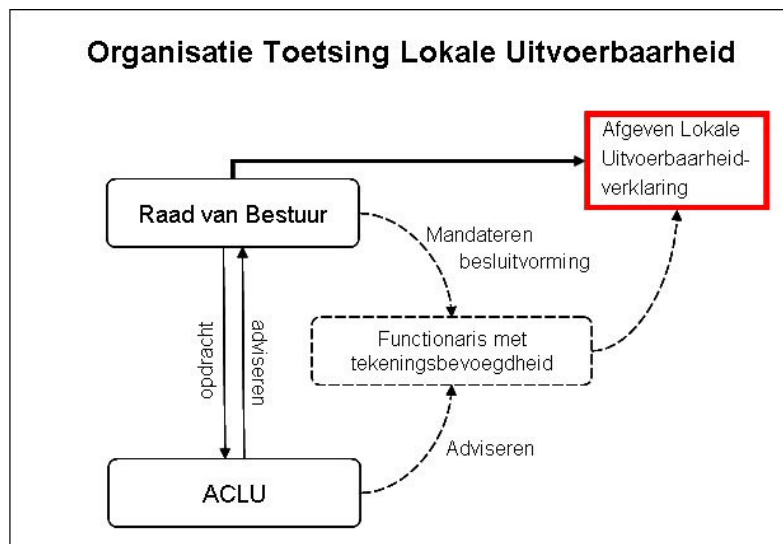


Fig. 2. Organisatie toetsing lokale uitvoerbaarheid.

²⁰ Toelichting CCMO-Richtlijn externe toetsing

Advies 3

Het is belangrijk beleidskeuzes rond onderzoek vast te leggen en intern gebruik te maken van gestandaardiseerde procedures (SOP's).

Advies 4

Het instellen van een Adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid (ACLU) schept een duidelijke structuur, waarbij de taken van de ACLU en de lokale METC gescheiden zijn.

Advies 5

Een hoop tijdswinst kan behaald worden door na ontvangst van het advies aangaande de lokale haalbaarheid zo snel mogelijk een getekende verklaring af te (laten) geven.

III. *Richtsnoer voor de gewenste inbedding van de ACLU t.o.v. de instellingsleiding en ondersteunende afdelingen*

Het onderzoeksprotocol wordt in het geval van een externe toetsing door de verrichter, of daartoe gemandateerde organisatie/persoon, ingediend bij de ACLU. Naast het onderzoeksprotocol moeten ook de gewenste onderzoeksbescheiden aangeleverd worden, waaronder het ABR-formulier en de verzekeringspolis voor proefpersonen. Om vertraging en irritaties te voorkomen is het van belang dat eenduidig wordt vastgesteld om welke documenten het hier gaat. Vervolgens is de toetsing van de lokale uitvoerbaarheid gebaseerd op een aantal beoordelingscriteria, te weten:

- a) deskundigheid van lokale uitvoerders
- b) beschikbaarheid en geschiktheid van faciliteiten
- c) of het onderzoek past binnen het gevoerde beleid van het ziekenhuis
- d) financiële haalbaarheid
- e) beschikbaarheid van patiënten

Een overzicht van de benodigde onderzoeksbescheiden en een gestandaardiseerde checklist voor de te beoordelen criteria aangaande de lokale uitvoerbaarheid zijn te vinden onder "*Advisering*" - *paragraaf I*.

Per aanvraag moet de ACLU informatie bij de te betrokken afdelingen (o.a. jurist, project administrator, afdelingen radiologie en apotheek, diverse laboratoria, transportdienst) op kunnen vragen op basis waarvan een deugdelijke inschatting van mogelijkheden en voorwaarden wordt gemaakt.

De totale termijn van het moment dat de verrichter het onderzoeksprotocol indient totdat de instellingsleiding een verklaring over de lokale uitvoerbaarheid afgeeft mag niet langer dan 30 dagen in beslag nemen. Om binnen deze termijn te blijven, is het van belang dat afdelingen tijdig reageren op vragen vanuit de ACLU. Voor het afgeven van een goed onderbouwde verklaring binnen een kort tijdsbestek is het dan ook essentieel dat er een duidelijke en transparante procedurebeschrijving aanwezig is met daarin de functie en doorlooptijden van de verschillende afdelingen.

Naar aanleiding van de uitgevoerde toetsing, geeft de ACLU een advies aan de instellingsleiding of aan een gemandateerde functionaris betreffende de lokale uitvoerbaarheid. Op basis van het verkregen advies neemt de instellingsleiding of de gemandateerde functionaris een besluit en geeft een verklaring van lokale uitvoerbaarheid af. Een standaardverklaring is te downloaden via de website van de CCMO (www.ccmo.nl).

Discussiepunt

De verklaring van uitvoerbaarheid geeft aan in hoeverre de lokale uitvoerbaarheid-aspecten de uitvoering van het onderzoek niet in de weg staan. Daarmee staat deze verklaring niet gelijk aan het geven van toestemming om het onderzoek te mogen uitvoeren. Dit wordt vastgelegd middels het daadwerkelijk afsluiten van een contract met de verrichter. Hierbij is het onwenselijk dat een instelling wel een positieve verklaring aflegt over de uitvoerbaarheid, maar vervolgens geen toestemming zou geven het onderzoek daadwerkelijk uit te voeren²¹.

Advies 6

Het hanteren van een lijst met benodigde onderzoeksbescheiden voor de toetsing van lokale uitvoerbaarheid en gestandaardiseerde beoordelingscriteria (*zie Advisering – paragraaf I*) voorkomt irritaties en vertragingen.

Advies 7

Het vastleggen van een duidelijke en transparante procedurebeschrijving met functie en doorlooptijden van de verschillende afdelingen borgt het verkrijgen van de gewenste informatie binnen een kort tijdsbestek..

IV. Transparantie financieringsaspecten

De financiële kant van klinisch onderzoek beslaat drie aspecten, te weten 1) de investigator's fee, 2) een vergoeding voor de kosten voor de patiëntenverrichtingen en 3) een vergoeding voor de overheadkosten van de instelling.

De lokale uitvoerbaarheidstoetsing beslaat over het algemeen alleen de laatste twee aspecten. Er wordt gecontroleerd of de vergoeding voor de patiëntenverrichtingen ook daadwerkelijk de feitelijke kosten van de verrichtingen dekt door een verklaring te ontvangen van de medisch ondersteunende afdelingen. Daarnaast wordt gekeken of de overheadkosten worden gedekt, de informatie hiervoor staat in een verklaring van de verrichter.

Wanneer de onderzoeker in loondienst is van het ziekenhuis dan moet de investigator's fee inzichtelijk zijn voor het ziekenhuis. Dit omdat de investigator's fee is gebaseerd op werkelijke inzet van het personeel en dit is voor het ziekenhuis van belang voor de uitvoerbaarheidstoetsing. In dit geval is het afsluiten van een tripartide contract tussen de verrichter, uitvoerder en het ziekenhuis waarin afspraken worden gemaakt over financiën,

²¹ Toelichting CCMO-Richtlijn Externe Toetsing

geleverde zaken en verantwoordelijkheden de beste oplossing. Is de onderzoeker echter niet in loondienst van het ziekenhuis dan is hij geen verantwoording verschuldigd aan de RvB over zijn tijdsbesteding en is inzicht in de investigator's fee niet verplicht. In dat geval kunnen er twee gescheiden contracten worden afgesloten. Een contract tussen uitvoerder en verrichter én een contract tussen ziekenhuis en verrichter.

Advies 8

Het afsluiten van een rechtstreeks contract tussen verrichter en ziekenhuis aangaande patiëntverrichtingen en overheadkosten van de afdeling is van belang om afspraken omtrent verwachtingen inzake financiën en verantwoordelijkheden goed vast te leggen.

Advies 9

Ondanks dat inzicht in vergoedingen aan de onderzoeker (de investigator's fee) bij vrije vestiging van de onderzoeker niet verplicht is, is dit wel wenselijk voor de transparantie inzake de uitvoering.

V. *Samenstelling van de ACLU en bevoegdheden*

Om een goede onderbouwde beoordeling te geven over de lokale uitvoerbaarheid stelt de werkgroep voor dat minstens de volgende deskundigen zitting moeten hebben in een commissie die een advies uitbrengt over de lokale uitvoerbaarheid:

1. lid medische staf
2. lid medisch ondersteunende afdeling (e.g. laboratorium)
3. ziekenhuisapotheker
4. financieel deskundige

Om de commissie te ondersteunen wordt geadviseerd gebruik te maken van een specifiek daartoe aangestelde projectmanager of een ambtelijk secretaris. Deze projectmanager kan eventueel worden ondersteund door een secretariaat. De ziekenhuisleiding dient daarnaast organisatorische en personele randvoorwaarden te creëren die een tijdige en adequate toetsing van lokale uitvoerbaarheid mogelijk maken.

Advies 10

Voor een inhoudelijk goed advies is het vaststellen van functieprofielen voor ACLU en het instellen van een ondersteunend secretariaat of het aanstellen van een projectmanager essentieel.

Advies 11

Door het creëren van organisatorische en personele randvoorwaarden wordt een tijdige en adequate toetsing mogelijk.

UITVOERINGSMODALITEITEN

De initiatiefnemer voor de oprichting van de werkgroep om de toetsing van lokale uitvoerbaarheid te verbeteren is de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF). Het idee om de werkgroep op te richten is ontstaan op het jaarcongres van DCTF op 12 juni 2007. In opdracht van het bestuur is een werkgroep opgericht om de problematiek rond de lokale uitvoerbaarheidstoetsing te analyseren en om met een advies te komen richting de leiding van de instellingen en Raden van Bestuur.

De werkgroep bestaat uit de volgende personen:

1. Frank Bosch – Internist Ziekenhuis Rijnstate Alysis Zorggroep
2. Hans van Dijk – Manager Quintiles
3. Tineke Hirschler – Lid bestuur NVZ/Voorzitter Raad van Bestuur Deventer ziekenhuis
4. Pieter Kievit – Hoofd Medisch onderwijs en Wetenschap MCA en portefeuillehouder wetenschap STZ
5. Jakob Knol – Clinical Manager PPD
6. Gerard Koëter – Voorzitter Nederlandse Vereniging van Medisch Ethische Toetsingscommissies (NVMETC)
7. Nellie Kraaijeveld – Senior Beleidsadviseur Medisch Wetenschappelijke Zaken Nefarma
8. Marc Rinkes – Managing Director CRCN, UMC St. Radboud
9. Marc Schmidt – Consultant Raymond Schmidt Consultancy
10. Tjalling van der Schors – Ziekenhuisapotheker Westfries Gasthuis
11. Gemma Vos – Adjunct Directeur Clinical Trial Center Maastricht

NB: Personen zitten in de werkgroep op persoonlijke titel, hun functie is weergegeven om de achtergrond duidelijk te maken.

Verantwoordelijk voor het opgestelde advies is het bureau van DCTF. Ter uitvoering van het bureau: Britta Schaffmeister (Head Unit Life Sciences Science Alliance) en Cindy Luesink (Project Manager Unit Life Sciences Science Alliance).

Om de voortgang van het proces te bespreken is de werkgroep bijeengekomen op de volgende data: 14 september 2007, 11 januari 2008 en 4 september 2008.

BEGRIPPENLIJST

Bevoegde instantie

De bevoegde instantie (BI) is de CCMO, als een erkende METC de medisch-ethische toetsing uitvoert. In het geval de CCMO de medisch-ethische toetsing uitvoert, dan treedt de Minister van VWS op als bevoegde instantie.

CCMO - Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, middels toetsing aan de daarvoor vastgestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van de voortgang van de medische wetenschap.

Competitive recruitment

Er is sprake van competitive recruitment van patiënten als er in een ander centrum of in een hetzelfde centrum in dezelfde tijdsperiode dezelfde soort patiënten worden gerekruteerd voor klinisch onderzoek.

Deelnemend centrum

Facilitaire instelling: instelling of bedrijf waar handelingen ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek plaatsvinden.

EuCT – European Clinical Trial Directive

Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken ten einde klinisch geneesmiddelenonderzoek voor alle lidstaten te harmoniseren.

Externe toetsing

Beoordeling door een oordelende toetsingscommissie die niet verbonden is aan de instelling waar (een deel van) het onderzoek wordt uitgevoerd.

GCP - Good Clinical Practice

Een internationale kwaliteitsstandaard voor het ontwerpen, opzetten, uitvoeren, monitoren, auditen, vastleggen, analyseren en rapporteren van klinisch geneesmiddelenonderzoek om nauwkeurige en betrouwbare gegevens te verkrijgen en de rechten van een proefpersoon te beschermen.

ICH-GCP richtlijn

Richtlijn over Good Clinical Practice opgesteld tijdens de “International Conference on Harmonisation (ICH) over de wijze waarop een wetenschappelijk gefundeerde klinische studie bij mensen moet plaatsvinden.

Informed consent

Geïnformeerde, schriftelijke, gedagtekende en ondertekende toestemming om aan een klinisch onderzoek deel te nemen die vrijwillig is genomen, nadat duidelijk is geïnformeerd over de aard, belang, gevolgen en risico's, door een persoon of in het geval van een wilsonbekwaam persoon door zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger; mocht de betreffende persoon niet kunnen schrijven, dan kan mondelinge toestemming worden gegeven in het bijzijn van minstens één getuige.

Klinisch geneesmiddelenonderzoek

Klinisch geneesmiddelenonderzoek is een medische studie waarbij een arts de gevolgen van een nieuw medicijn in mensen onderzoekt. Bij klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt gekeken of behandelingen wel veilig zijn en hoe goed ze werken.

Lokale uitvoerbaarheidstoetsing

Toetsing waarbij de deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek, evenals de geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen en de beoordeling of het onderzoek binnen het beleid van de instelling past op gebied van onderzoek en patiëntenzorg worden beoordeeld.

Medisch-ethische toetsing

Toetsing waarbij de deugdelijkheid van het onderzoek, aanvaardbaarheid van het verwachte risico, de verstrekte patiënten informatie, privacybescherming en de afgesloten proefpersonenverzekering worden beoordeeld.

Erkende Medisch-ethische toetsingscommissie - METC

Door de CCMO erkende medisch-ethische commissie bevoegd om op te treden als oordelende toetsingscommissie

Medisch-wetenschappelijk onderzoek

1. Onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze (WMO).
2. Onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie (CCMO).

Monocenter onderzoek

Een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat uitsluitend in één Nederlandse (onderzoeks)instelling wordt uitgevoerd.

Multicenter onderzoek

Een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in verschillende deelnemende centra wordt uitgevoerd op basis van hetzelfde onderzoeksprotocol.

Onderzoeksprotocol

Protocol waarin de volledige beschrijving van een voorgenomen wetenschappelijk onderzoek staat vermeld waaronder de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van het wetenschappelijk onderzoek (WMO).

Oordelende toetsingscommissie

Bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie die belast is met de beoordeling van een onderzoeksprotocol (CCMO-Richtlijn Externe Toetsing).

SOP – Standard Operating Procedure

Een geschreven procedure of een reeks procedures die beschrijven hoe een bepaalde handeling uitgevoerd dient te worden. SOP's moeten aangeven welke procedure gevolgd moet worden, wie de verantwoordelijkheid heeft het uit te voeren en welke acties genomen moeten worden als de procedures niet worden uitgevoerd volgens het onderzoeksprotocol of als de procedures niet het verwachte resultaat hebben.

Uitvoerder (Investigator)

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een persoon die deskundig is op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert.

Verrichter (Sponsor)

Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek.

WMO – Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) heeft betrekking op wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of hen gedragsregels worden opgelegd. De WMO (versie 1 maart 2006) is van kracht sinds 1 december 1999. De WMO is tot stand gebracht om proefpersonen extra (rechts)bescherming te kunnen bieden.