

---

## **Concept Procedure Lokale Haalbaarheid klinisch geneesmiddelenonderzoek**

**Titel:** Van wederzijdse acceptatie naar getekende lokale haalbaarheidsverklaring

**Opstellers:** Frank de Haan (STZ), Carla van Herpen (NFU), Henk Kamsteeg (DCRF), Annelies van Woudenberg (DCRF), Marika Trieling (STZ).

Met inbreng van de leden van de DCRF werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid en de deelnemers aan de workshop Lokale Haalbaarheid tijdens het ACRON symposium van 9 juni 2017.

**Versie:** definitief, dd 24 september 2017

---

## **Introductie**

In 2019 zal de EU Verordening *betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik 536/2014*, van toepassing zijn. Deze zogenaamde *European Clinical Trial Regulation (ECTR)* heeft als doel het vereenvoudigen en versnellen van klinisch geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie, zodat meer patiënten eerder kunnen profiteren van de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen.

De bedoeling van de verordening is dat de maximale doorlooptermijn van het totale toetsingsproces voor alle deelnemende centra en EU-landen, gelijk is. Dat bevordert de snelheid voor het opstarten van de onderzoeken en daarmee het sneller beschikbaar hebben van resultaten en nieuwe behandelingen. Om de versnelling mogelijk te maken schrijft de verordening voor dat onderzoeksprotocollen voortaan dienen te worden ingediend in een EU-webportaal voor het Europees geregeld toetsingsproces.

Om Nederland aantrekkelijk te houden voor opdrachtgevers van klinisch geneesmiddelenonderzoek, is het noodzakelijk dat er in ziekenhuizen standaardisatie en harmonisatie komt van de lokale goedkeuringsprocedures voor de uitvoering van klinisch onderzoek, zodat de deelnemende centra de nodige informatie tijdig kunnen aanleveren voor indiening in het EU-portaal. Dit geldt zowel voor *investigator-initiated* onderzoek als voor onderzoek dat wordt uitgevoerd voor commerciële opdrachtgevers, zoals *Contract Research Organisations* en geneesmiddelontwikkelaarbedrijven.

Als deze harmonisatie niet plaatsvindt, is er een risico op verlies van kennis, kwaliteit, vroege toepassing van innovatieve geneesmiddelen, en mogelijk van werkgelegenheid.

## **Situatie in 2019**

1. Het indieningsproces voor medisch-ethische toetsing van klinisch geneesmiddelenonderzoek verandert ten gevolge van nieuwe EU wetgeving.
2. De beoordeling van het geneesmiddelenonderzoek in de Europese lidstaten vindt centraal plaats, onder leiding van een medisch-ethische toetsingscommissie in een van de deelnemende landen.
3. De indiening van een onderzoeksprotocol vindt online plaats via een portal van de EMA;

4. De opdrachtgever bepaalt de datum van indiening.
5. De beoordelingsprocedure duurt maximaal 3 maanden na indiening van het totale pakket voor de beoordeling van protocol, waaronder de lokale gegevens van de deelnemende centra. Pas na afronding van deze beoordelingsronde, kunnen er amendementen worden ingediend. Toevoegen van een deelnemend centrum geldt als een amendement. Eventuele volgende beoordelingsronden duren ook maximaal 3 maanden.

## Procedure Lokale Haalbaarheid

De Werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid van de DCRF heeft een concept gemaakt voor een procedure Lokale Haalbaarheid, die de werkwijze beschrijft die opdrachtgevers en onderzoekers dienen te volgen voor het opstarten van klinisch onderzoek met geneesmiddelen.

### **Van wederzijdse acceptatie naar getekende lokale haalbaarheidsverklaring**

#### Doel

- Nederlandse onderzoekscentra zijn aantrekkelijk voor opdrachtgevers van klinisch geneesmiddelenonderzoek doordat het proces van opstarten van klinisch onderzoek met geneesmiddelen snel verloopt en daardoor passend is bij de voorschriften van de nieuwe Europese wetgeving.
- Nederland is concurrerend ten opzichte van EU-landen, met het starten en uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek.

#### Opzet

De kern van de procedure is het moment waarop een volledig onderzoeksprotocol ter beoordeling wordt ingediend in het EU-webportaal.

De procedure omschrijft:

- de activiteiten die gedurende de pre-indieningsperiode plaats dienen te vinden;
- de activiteiten die gedurende de beoordelingsperiode plaats dienen te vinden, tot en met de inclusie van de eerste proefpersoon.

De procedure is in vier stappen opgedeeld, twee stappen tijdens de pre-indieningsperiode en twee stappen na het moment van indiening in het EU-webportaal.

Het volgen van de procedure maakt het mogelijk om een dag na goedkeuring van het protocol de uitvoering van het onderzoek te starten en de inclusieperiode volledig te benutten.

## **Standaardiseren (interne) procedures en documenten**

Om de lokale toestemmingsprocedures snel, bij voorkeur binnen twee weken, te kunnen uitvoeren is het belangrijk gebruik te maken van standaard processen met standaard documenten. Het is ook belangrijk om de toepassing van de procedure goed te plannen en de organisatie daar op af te stemmen. Regel bijvoorbeeld waarnemingen bij afwezigheid van personen wiens goedkeuring gevraagd wordt, zoals leden van de Raad van Bestuur of de ziekenhuisapotheker.

## **Lokale Haalbaarheid in vier stappen:**

### **Stap 1: Inventarisatie centra en benoemen Nationaal Coördinator**

Dit is de periode die een opdrachtgever nodig heeft om onderzoekscentra te vinden. Opdrachtgevers leveren onderzoekers voldoende informatie aan, waarmee ze kunnen nagaan of het onderzoek in hun centrum haalbaar is.

Bij deze stap hoort de benoeming van een Nationaal Coördinator (NC) die de centrale zaken voor de deelnemende centra gaat aansturen, inclusief de afstemming van het budget en de benoeming van de budgetonderhandelaars van NFU, STZ en/ of netwerken.

### **Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in de onderzoekscentra**

Dit is de periode vanaf het gezamenlijke voornemen van een opdrachtgever en een onderzoeker dat een onderzoek van de opdrachtgever wordt uitgevoerd door de onderzoeker, tot het indienen van het onderzoeksdossier bij de METC/ portal.

In deze periode gaat de onderzoeker de haalbaarheid van het onderzoek in haar/ zijn eigen onderzoekscentrum na, en valt ook het regelen van de voorwaardelijke toestemming van de Raad van Bestuur. Dit doet iedere onderzoeker in het eigen centrum.

### **Stap 3: Beoordeling onderzoek door METC en afronding voorbereiding studie**

Dit is de periode die de METC nodig heeft om het onderzoek te beoordelen.

In deze periode beantwoordt het onderzoeksteam van de opdrachtgever de vragen van de METC en vindt afronding van de voorbereiding van het onderzoek plaats, te weten opstellen werkdocumenten en tekenen contract.

Na de vragenronde van Stap 3 kan de initiatievisite al gepland worden. Het is dan duidelijk wanneer het oordeel van de METC te verwachten is.

### **Stap 4: Initiatievisite en start inclusie proefpersonen**

Dit is de periode na goedkeuring door de METC.

Hier valt onder het opstarten van de studie en het includeren en behandelen van de proefpersonen.

## Activiteiten per stap

Bovengenoemde stappen staan hieronder verder uitgewerkt.

### Stap 1: Inventarisatie centra en benoemen Nationaal Coördinator

1. Benoeming *Nationaal Coördinator* en onderhandelaars
  - a. Voor het onderzoek in Nederland benoemt de opdrachtgever een Nationaal Coördinator die de coördinatie doet voor het tijdig aanleveren van de voorwaardelijke lokale toestemmingsverklaringen van de deelnemende centra. Dit kan een vertegenwoordiger van een onderzoeksnetwerk zijn, of een vertegenwoordiger van een van de ziekenhuisverenigingen.
  - b. Voor het afstemmen van het uiteindelijke budget wijzen de ziekenhuisverenigingen en/of een onderzoeksnetwerk onderhandelaars aan die namens de deelnemende onderzoekscentra van de vereniging/ het netwerk de onderhandelingen met de opdrachtgever doet: NFU voor de UMC's, STZ voor de perifere ziekenhuizen.
2. Noodzakelijke informatie
  - a. De opdrachtgever geeft tijdens Stap 1 een globale indicatie van het beschikbare budget;
  - b. De opdrachtgever geeft tijdens Stap 1 aan welke handelingen tijdens de studie nodig zijn en maakt hierbij onderscheid tussen standaardzorg en onderzoekshandelingen op basis van gedetailleerde informatie in diverse manuals;
  - c. De opdrachtgever heeft voor het startpunt van de procedure een indicatie gegeven voor de datum waarop het onderzoek wordt ingediend in het EU-portaal.

De NC stemt deze informatie af met de opdrachtgever en de andere deelnemende centra.

### Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in de onderzoekscentra

1. Haalbaarheid onderzoek, lokaal onderzoeksbudget
  - a. Na wederzijdse interesse van opdrachtgever en onderzoeker voor deelname aan het onderzoek, en voorafgaand aan de indiening in het webportaal, organiseert de onderzoeker in het deelnemende centrum een 'haalbaarheidsoverleg' om de haalbaarheid van het onderzoek in het centrum te beoordelen.
  - b. Tijdens het 'haalbaarheidsoverleg' wordt:
    - i. afgestemd met alle interne partijen, zoals apotheek, lab, afdelingen etc., of ze mee kunnen doen, gezien de verrichtingen, de planning en het beschikbare budget van het onderzoek.
    - ii. in ieder centrum is een lijst met standaardprijzen voor onderzoeksverrichtingen. Op basis van het overzicht van standaard zorg en onderzoeksverrichtingen en de centrum specifieke lijst met standaardprijzen voor onderzoeksverrichtingen kan tijdens het 'haalbaarheidsoverleg' direct duidelijk zijn of het budget van de opdrachtgever toereikend is.
    - iii. de lokale haalbaarheidsverklaring voor het onderzoek opgesteld.

## 2. Contract

- a. Gebruik standaard contracten: CTA template voor studies van geneesmiddelontwikkelbedrijven en CRO's, evenals een standaard contract voor IIS, *met* voorwaardelijke goedkeuring RvB (= opschortende voorwaarde);
- b. Het contract gaat zonder budgettoevoeging mee met de indiening voor de beoordeling;
- c. Bij gebruik van het standaard contract is er geen vertraging, als er een ander contract wordt ingediend, wordt het meegenomen in de beoordeling. Dit kan het goedkeuringsproces vertragen.

## 3. Voorwaardelijke goedkeuring Raad van Bestuur

De lokale haalbaarheidsverklaring gaat ter goedkeuring naar de Raad van Bestuur (RvB). De RvB geeft toestemming voor uitvoering van het onderzoek op voorwaarde van goedkeuring door de toetsende METC (= opschortende voorwaarde).

## 4. Indiening bij de METC

Alle gevraagde documenten worden naar de METC gestuurd, zonder de budgetten, en met een overzicht van alle verrichtingen die voor het onderzoek moeten gebeuren. Vervolgens kunnen centra zelf aangeven wat als standaard zorg geldt en wat de onderzoeksverrichtingen zijn.

### **Stap 3: Beoordeling onderzoek door METC en afronding voorbereiding studie**

#### 1. Definitieve budgetvaststelling

Gedurende de beoordelingsprocedure van maximaal 3 maanden vinden de budgetonderhandelingen van de deelnemende centra met de opdrachtgever plaats, om de details van het budget in te vullen. Hierbij onderhandelt:

- a. slechts één vertegenwoordiger van een NFU ziekenhuis namens de NFU-centra met de opdrachtgever: voor de prijs die daar uitkomt, gaan alle deelnemende academische ziekenhuizen de studie uitvoeren.
- b. slechts één vertegenwoordiger van een niet-academisch ziekenhuis met de opdrachtgever: voor de prijs die daar uitkomt, gaan alle deelnemende niet-academische ziekenhuizen de studie uitvoeren. Dit kan vanuit de STZ ziekenhuizen of vanuit een onderzoeksnetwerk.
- c. Ieder deelnemend centrum bepaalt zelf hoe de verdeling van het budget is over de betrokken afdelingen.

#### 2. Ondertekening contract

De ondertekening kan plaats vinden ná het beantwoorden van de vragen en vóór de toestemming van de METC. Dan is er voldoende zicht op de definitieve vorm van de studie en is er op tijd definitieve overeenstemming over de uitvoering van het onderzoek.

#### 3. Werkprocessen

Om een snelle start van het rekruteren van patiënten mogelijk te maken coördineert de NC gedurende de METC-beoordelingsprocedure dat:

- a. alle werkdocumenten voor de betrokken afdelingen (apothek, lab, betrokken afdelingen etc.) worden klaargemaakt en voor de start van de rekruteringsperiode gedeeld met alle deelnemende centra;

- b. alle betrokkenen, indien nodig, getraind worden om het onderzoek uit te kunnen en mogen voeren (GCP, BROK, studie-specifieke trainingen, etc);
- c. al de afspraken voor de initiatievisites in de centra worden gemaakt.

#### **Stap 4: Initiatievisite en start inclusie proefpersonen**

De dag dat de METC het onderzoek goedkeurt, verandert de goedkeuring van de RvB van voorwaardelijk tot definitief en kan in ieder centrum het onderzoek beginnen.