
Tweede concept van de 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).

Verder uitgewerkt door Marika Trieling, Astrid Schut (onderzoekers), Thera Max (VIG) en Annelies van Woudenberg, met inbreng van de leden van de DCRF-werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid en de deelnemers aan bijeenkomsten en workshops gedurende de periode januari 2017 tot en met februari 2019.

Versie: vs4, dd 15 maart 2019

Introductie

Anleiding voor het opzetten van de procedure Lokale haalbaarheid

In 2020 wordt naar verwachting de EU Verordening *betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik 536/2014*, van toepassing. 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 in 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. De verordening schrijft voor dat onderzoeksprotocollen worden ingediend in een EU-webportaal voor het Europees geregelde toetsingsproces. Het moment van indiening is het begin van het toetsingsproces, dat maximaal drie maanden duurt.

Om Nederland aantrekkelijk te houden voor (internationale) opdrachtgevers van klinisch geneesmiddelenonderzoek, is het noodzakelijk dat er in ziekenhuizen standaardisatie en harmonisatie van de lokale goedkeuringsprocedures voor de uitvoering van klinisch onderzoek komt, 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 bedrijfsgeïnitieerd onderzoek.

Als deze harmonisatie niet plaatsvindt, is er een risico dat onderzoekscentra niet meer gevraagd worden om deel te nemen aan een (internationaal) onderzoek met geneesmiddelen. Dit leidt op den duur tot vermindering van:

- het kennisniveau van de artsen ten aanzien van nieuwe en bestaande behandelingen;
- de kwaliteit van de zorg, door gebrek aan kennis van, en ervaring met nieuwe behandel mogelijkheden;

- werkgelegenheid bij zowel bedrijven als in ziekenhuizen.

Situatie in 2020

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 toetsingscommissie in een van de deelnemende landen.
3. Het toetsingsdossier dat opdrachtgevers indienen bestaat uit twee delen:
 - Deel 1
 - Finale versie van het onderzoeksprotocol
 - Verwachte therapeutische en voordelen volksgezondheid,
 - Relevantie klinische proef,
 - Risico's en ongemakken proefpersoon,
 - Betrouwbaarheid/robuustheid data,
 - IMPD: kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/ AMPs,
 - Etikettering,
 - Investigator's Brochure.
 - Deel 2
 - PIF en toestemmingsformulier,
 - Wervingsprocedure,
 - Vergoedingen proefpersoon/ onderzoeker,
 - Geschiktheid onderzoeker/ faciliteiten,
 - Privacy,
 - Verzekering,
 - Afname, opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal.

De beoordeling van Deel 1 wordt door toetsingscommissies van de betrokken lidstaten gezamenlijk uitgevoerd, waarbij een van de lidstaten optreedt als rapporteur. De beoordeling van Deel 2 wordt uitgevoerd door iedere lidstaat afzonderlijk.

4. De indiening van een toetsingsdossier vindt online plaats via een webportaal van het Europese Medicijn Agentschap (EMA).
5. De opdrachtgever van het onderzoek bepaalt de datum van indiening.
6. Toewijzing van een beoordelingsdossier aan een toetsingscommissie in Nederland, vindt plaats via het Landelijk Bureau van de CCMO.
7. De beoordelingsprocedure van ieder deel van het indieningsdossier duurt maximaal 3 maanden vanaf het moment van indiening. Opdrachtgevers kunnen de delen parallel of na elkaar indienen.
8. Pas na afronding van een beoordelingsronde, kan de opdrachtgever amendementen indienen. Toevoegen van een lidstaat en/ of 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 voor opdrachtgevers en onderzoekers de werkwijze beschrijft voor het snel opstarten van klinisch onderzoek met geneesmiddelen.

Doel

Het doel van de procedure is te zorgen dat het moment van *first patiënt in* zo snel mogelijk volgt na een positief oordeel van de toetsingscommissie. Met deze werkwijze past het opstartproces van klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland bij de voorschriften van de nieuwe Europese wetgeving.

Het volgen van de procedure zorgt ervoor dat:

- het mogelijk is de inclusieperiode volledig te benutten;
- Nederlandse onderzoekscentra aantrekkelijk zijn voor (internationale) opdrachtgevers van klinisch geneesmiddelenonderzoek;
- Nederland een goede concurrentiepositie heeft ten opzichte van de andere EU-landen.

Opzet

De kern van de procedure is het moment waarop een volledig toetsingsdossier 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.

Lokale Haalbaarheid in vier stappen:

Stap 1: Inventarisatie centra

Dit is de periode die een opdrachtgever nodig heeft om onderzoekscentra te vinden. De opdrachtgever levert aan de onderzoekers voldoende gedetailleerde informatie aan, zodat deze kunnen nagaan of het onderzoek in hun instituut haalbaar is.

Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in onderzoeksinstituut

In deze periode gaat de onderzoeker de haalbaarheid van het onderzoek in haar/ zijn eigen instituut na. De onderzoeker regelt, eventueel met hulp van een research coördinator en/ of het wetenschapsbureau van de eigen instelling dat de uitkomst van het haalbaarheidsoverleg wordt vastgelegd in een lokale haalbaarheidsverklaring: 'Document X'. Document X is het document dat de geschiktheid van de onderzoeksfaciliteiten aangeeft en dat gebruikt gaat worden bij de beoordeling van Deel 2 van het toetsingsdossier.

Stap 3: Beoordeling onderzoek door METC en afronding voorbereiding studie

Dit is de periode die de toetsingscommissie 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 het opstellen van werkdocumenten en het tekenen van het 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 van het onderzoek door de toetsingscommissie. Hier valt onder het opstarten van de studie en het includeren en behandelen van de proefpersonen.

Activiteiten van opdrachtgever en onderzoeker per stap

Bovengenoemde stappen staan hieronder verder uitgewerkt.

Stap 1: Inventarisatie centra

1. Noodzakelijke informatie
 - a. De opdrachtgever geeft tijdens Stap 1 een indicatie van het beschikbare budget. Dit dient voldoende gespecificeerd te zijn, zodat de onderzoeker het kan gebruiken bij het haalbaarheidsoverleg met de bij het onderzoek betrokken ondersteunende afdelingen van het instituut.
 - b. De opdrachtgever geeft tijdens Stap 1 voldoende gedetailleerd aan welke verrichtingen voor uitvoering van de studie nodig zijn, mede op basis van diverse (concept) manuals.
 - c. De opdrachtgever geeft een onderzoeksspecifiek 'Document X', waarin de onderzoeker de uitkomsten van het haalbaarheidsoverleg kan vastleggen.
 - d. De opdrachtgever geeft een datum waarop de onderzoeker uiterlijk het ingevulde 'Document X' aan de opdrachtgever moet aanleveren.
 - e. De opdrachtgever geeft een indicatie voor de datum waarop het toetsingsdossier wordt ingediend in het EU-portaal.
2. De opdrachtgever levert tijdens Stap 1 het contract voor het vastleggen van de afspraken, gebaseerd op de laatste versie van het standaardcontract (DCRF-CTA). Het contract bevat een paragraaf waarin staat beschreven dat bij ondertekening van het contract door de Raad van Bestuur (RvB), vóórdat de toetsingscommissie het onderzoek heeft goedgekeurd, de RvB de onderzoeker, onder opschortende voorwaarden, toestemming geeft voor uitvoering van het onderzoek in de instelling. De opschortende voorwaarden zijn:
 - a. goedkeuring voor uitvoering van het onderzoek door de toetsende commissie;
 - b. aanpassing van de afspraken, inclusief de financiële, in het contract als dat blijkt uit het beoordelingsrapport nodig is.

De bijlagen van het contract worden ingevuld gedurende Stap 2 en 3.

3. De opdrachtgever levert zo snel mogelijk, maar uiterlijk voor het einde van Stap 2, ter informatie het voor het onderzoek geldende Patiënteninformatie formulier (PIF), dat gebaseerd is op de standaard template van de CCMO en in de versie die gebruikt wordt voor het indieningsdossier.

Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in de onderzoeksinstituten

1. Haalbaarheid onderzoek vastleggen in 'Document X',
 - a. Na ontvangst van alle relevante informatie (zie Stap 1) en voorafgaand aan de indiening van het Deel 2 toetsingsdossier, organiseert de onderzoeker eventueel samen met een research coördinator en/ of het wetenschapsbureau, in het deelnemende centrum een (virtueel) 'haalbaarheidsoverleg'.
 - b. Tijdens het 'haalbaarheidsoverleg' stemt de onderzoeker aan de hand van het protocol, de manuals en het studiespecifieke 'Document X', met alle betrokken ondersteunende afdelingen, zoals bijvoorbeeld de apotheek, het laboratorium, de afdeling radiologie etc., af of deze gezien de verrichtingen, de planning en het beschikbare budget, aan het onderzoek kunnen meewerken.
 - c. Na het haalbaarheidsoverleg legt de onderzoeker/ research coördinator/ medewerker van het wetenschapsbureau, de uitkomst van het overleg vast in 'Document X'.
2. Ondertekenen ingevuld 'Document X' en informeren Raad van Bestuur
 - a. De onderzoeker en (een gemandateerde van) de RvB ondertekenen de samenvatting van het ingevulde 'Document X', in tweevoud.
 - b. Een van de getekende samenvattingen en de ingevulde bijlagen van 'Document X' gaan ter informatie naar de RvB. De RvB kan het geven van toestemming voor het uitvoeren van het onderzoek mede baseren op de informatie die is vastgelegd in 'Document X'.
3. Aanleveren informatie over de onderzoeksfaciliteiten ten behoeve van de Deel 2 beoordeling
 - a. De onderzoeker stuurt de andere getekende samenvatting naar de opdrachtgever, om in te dienen voor de beoordeling van Deel 2 van het toetsingsdossier.
 - b. De onderzoeker stuurt de overige benodigde informatie naar de opdrachtgever ten behoeve van het indieningsdossier :
 - i. CV's
 - ii. de contactgegevens van het centrum voor in het Patiënteninformatie formulier,
 - iii. de informatie over de gegevensfunctionaris
 - iv.
4. De opdrachtgever dient het toetsingsdossier in voor de medisch-ethische beoordeling.

Stap 3: Beoordeling onderzoek door METC en afronding voorbereiding studie

1. Definitieve budgetvaststelling
Gedurende de beoordelingsprocedure van maximaal 3 maanden vindt de definitieve

afstemming van het budget en het invullen van de bijlagen van het contract plaats. Ieder deelnemend centrum bepaalt tijdens het lokale haalbaarheidsoverleg al 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.

Bij ondertekening van het standaard contract, waarin 'opschortende voorwaarden' zijn beschreven, geeft de RvB toestemming voor uitvoering van het onderzoek.

3. Werkprocessen

Om een snelle start van het includeren van patiënten mogelijk te maken, zorgen de deelnemende centra gedurende de METC-beoordelingsprocedure gezamenlijk dat:

- a. alle werkdocumenten voor de betrokken afdelingen (apothek, lab, betrokken afdelingen etc.) worden gemaakt en voor de start van de includeringsperiode met alle deelnemende centra worden gedeeld;
- b. alle betrokkenen, indien nodig, getraind worden om het onderzoek uit te kunnen en mogen voeren (GCP, BROK, studie-specifieke trainingen, etc);
- c. in de centra de afspraken voor de (pre-) initiatievisites al 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.

Bijlage

Toelichting op procedure Lokale haalbaarheid

[Deze toelichting dient nog verder uitgewerkt te worden]

Tips voor een snelle uitvoering van de procedure

1. Standaardiseren (interne) procedures en documenten

Om de lokale toestemmingsprocedures in het onderzoeksinstituut snel, bij voorkeur binnen twee weken, te kunnen uitvoeren is het belangrijk gebruik te maken van gestandaardiseerde processen met standaard documenten. Het is ook belangrijk om de toepassing van de procedure te verankeren in de organisatie.

a. Lijst met standaardtarieven voor onderzoeksverrichtingen.

Ten behoeve van de opstartsnelheid van het onderzoek is het raadzaam dat afdelingen in de onderzoeksinstituten zorgen voor lijsten met standaardprijzen voor onderzoeksverrichtingen. Op basis van deze lijsten kan tijdens het 'haalbaarheidsoverleg' direct duidelijk zijn of in Stap 2 de indicatie van de opdrachtgever voor budget, toereikend is. Dit helpt vervolgens bij het snel opstellen van offertes voor uitvoering van de onderzoeksverrichtingen.

b. Inrichten proces

Voor het waarborgen van de continuïteit is het aan te bevelen dat ondersteunende afdelingen waarnemingen regelen bij afwezigheid van personen wiens goedkeuring gevraagd wordt, zoals de ziekenhuisapotheker.

2. Benoemen Nationaal coördinator

Tijdens Stap 1 kan de opdrachtgever een Nationaal Coördinator (NC) benoemen, die de zaken die voor de deelnemende centra gelden, zoals het tijdig aanleveren van de ingevulde 'Documenten X' van de deelnemende centra, gaat aansturen. De rol van Nationaal Coördinator kan vervuld worden door een van de betrokken onderzoekers, een vertegenwoordiger van een onderzoeksnetwerk, of een vertegenwoordiger van een van de ziekenhuisverenigingen.