
Procedure Lokale Haalbaarheid: Best practices

Opstellers: Marika Trieling (STZ) en Annelies van Woudenberg (DCRF), in samenwerking met de deelnemers van de pilot Stap 2 Lokale haalbaarheid.

Versie: vs6, dd 14 april 2020

[Voorblad:]

[Titel:]

Best Practices bij Procedure Lokale haalbaarheid

Auteurs:

Marika Trieling

Annelies van Woudenberg

[Nieuwe pagina:]

Introductie

Deze notitie is bedoeld om klinisch onderzoek professionals handvatten te geven om de procedure *Lokale haalbaarheid* te kunnen vertalen naar de eigen werksituatie. De procedure is tot stand gekomen in de aanloop naar de implementatie van de EU Verordening *betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik 536/2014*, de zogenaamde *European Clinical Trial Regulation* (ECTR). De procedure, die het opstartproces van klinisch onderzoek beschrijft, is in november 2016 in concept ontstaan en in de periode daarna verder uitgewerkt.

Vertegenwoordigers van alle betrokken partijen hebben tijdens diverse bijeenkomsten hun mening gegeven op het concept. In een pilot heeft een aantal onderzoeksinstellingen ervaring opgedaan met het werken volgens de procedure. De *Best Practices* die in deze notitie beschreven staan, zijn gebaseerd op die ervaringen, die vertegenwoordigers van de deelnemende centra tijdens een bijeenkomst in oktober 2019, met elkaar hebben gedeeld.

Voor deze notitie is de procedure Lokale haalbaarheid het uitgangspunt. De procedure is te vinden op de website van de DCRF: <https://dcrfonline.nl/ectr-procedure-lokale-haalbaarheid/>.

In de notitie staan eerst de kernpunten van de procedure Lokale haalbaarheid. Daarna volgen de tips voor de betrokken partijen, die zijn uitgesplitst naar de rol die de veldpartijen in het onderzoek hebben:

- de opdrachtgevers die het initiatief voor het onderzoek genomen hebben en
- de onderzoeksinstituten die het onderzoek uitvoeren.

Aanleiding

In de voorbereidingen op de implementatie van de ECTR hebben de leden van de DCRF-werkgroep Lokale uitvoerbaarheid het proces van opstarten van klinisch onderzoek met geneesmiddelen geanalyseerd. De conclusie is dat het opstarten van een onderzoek in de Nederlandse onderzoeksinstituten over het algemeen (te) traag verloopt en in iedere instelling anders is geregeld. Om te kunnen voldoen aan de eisen van de ECTR is het nodig om het opstartproces van klinisch onderzoek in ons land te versnellen. Om de noodzakelijke versnelling te realiseren is standaardisatie en harmonisatie van dit opstartproces nodig. Dit geldt zowel voor opdrachtgevers van onderzoek als voor de uitvoerende partijen, en voor zowel onderzoeker geïnitieerd- als bedrijf geïnitieerd onderzoek.

Procedure Lokale haalbaarheid

Om het opstarten van klinisch onderzoek in Nederland zoveel mogelijk te standaardiseren hebben de leden van de werkgroep, de procedure *Lokale haalbaarheid* opgesteld. De procedure beschrijft voor opdrachtgevers en uitvoerend onderzoekers, de werkwijze voor het snel opstarten van klinisch onderzoek in Nederland.

Na implementatie van de procedure komt de *Onderzoeksverklaring* te vervallen. Deze wordt vervangen door de *Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstituten* (VGO). De VGO wordt onderdeel van het toetsingsdossier en dient getekend te zijn door (een gemandateerde van) de Raad van Bestuur (RvB) van de instelling waar het onderzoek gaat plaatsvinden.

Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstituten (VGO)

De VGO is een *verklaring*. Met de ondertekening van de VGO verklaart de RvB van een deelnemende onderzoeksinstituten dat het centrum geschikt én in staat is om het beoogde onderzoek uit te voeren. De informatie die nodig is om de VGO in te vullen, is de informatie die in de finale versie van het protocol staat, de versie die wordt ingediend voor de medisch-ethische toetsing. De template van de VGO is te downloaden vanaf de website van de CCMO.

Toestemming van de Raad van Bestuur

De uiteindelijke toestemming van de RvB voor uitvoering van het onderzoek in de instelling, wordt geregeld in het onderzoekscontract. In het modelcontract van de CCMO/ DCRF (CTA) is om die reden een paragraaf opgenomen met zg. opschortende voorwaarden, die gelden vanaf ondertekening.

Deze zg. opschortende voorwaarden zijn:

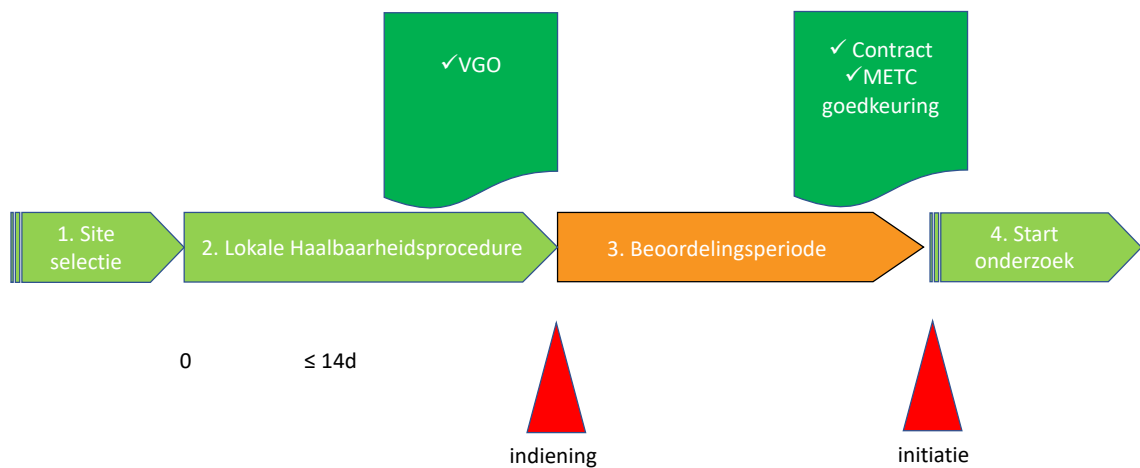
- goedkeuring voor uitvoering van het onderzoek door de toetsende commissie;

- aanpassing van de afspraken in het contract, inclusief de financiële, als dat blijkt uit het beoordelingsrapport van de toetsingscommissie nodig is.

Het meest geschikte moment voor ondertekening van het contract is vlak voor de goedkeuring van het onderzoek door de toetsende commissie.

Voor het sneller opstarten van onderzoek is het raadzaam dat onderzoeksinstituten de stappen van de procedure in hun werkwijzen incorporeren, om zo te kunnen voldoen aan de eisen van de ECTR.

Samenvatting Lokale Haalbaarheid in vier stappen:



1

De procedure is in vier stappen opgedeeld, twee stappen tijdens de pre-indieningsperiode en twee stappen na het moment van indiening van het onderzoek voor de medisch-ethische toetsing.

Best practices

Opdrachtgevers

Wat kunnen opdrachtgevers doen om het opstarten van onderzoek te versnellen?

Communicatie

1. Benader de lokale hoofdonderzoeker op tijd, zodat deze tijdig kan gaan overleggen met de ondersteunende afdelingen en de betrokkenen in de instelling rekening kunnen houden met een nieuwe studie.
2. Vraag aan de lokale hoofdonderzoeker een overzicht van de geldende procedures die gevolgd dienen te worden voor het bepalen van de lokale haalbaarheid.
3. Bespreek met de lokale hoofdonderzoeker en indien mogelijk met betrokken afdelingen wat er wanneer van ze wordt verwacht, en of dit haalbaar is.
4. Spreek met de lokale hoofdonderzoeker af wie voor de ondersteunende afdelingen het aanspreekpunt is, en voor welke processen. Vraag ook wat de beste momenten zijn om contact te zoeken met de betrokkenen.
5. Lever via de VGO een duidelijk overzicht aan met onderzoeksverrichtingen. Geef daarbij ook aan welke verrichtingen per protocol worden vergoed.
6. Lever waar mogelijk (draft) manuals aan voor de ondersteunende afdelingen.
7. Stel bij voorkeur een Nationaal Coördinator (NC) aan die de centrale zaken voor de deelnemende centra kan aansturen en die met de diverse betrokken lokale hoofdonderzoekers kan overleggen.

Onderzoekscontract: modelcontract CCMO/ DCRF (CTA)

8. Gebruik de **laatste versie** van het modelcontract (CTA) dat past bij het type onderzoek, zonder wijzigingen aan te brengen in de standaard teksten. Ze zijn te vinden op de site van de CCMO (<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2018/12/18/k3-model-onderzoekscontract-clinical-trial-agreement-bedrijfsgeinitieerd-onderzoek>, en <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2019/09/20/k3-model-onderzoekscontract-clinical-trial-agreement-onderzoeker-geinitieerd-onderzoek>).
9. Regel het gebruik van het CTA intern met de eigen *legal* afdeling van het bedrijf.
10. Regel het gebruik van de laatste versie van het CTA intern, ook bij een eventueel later toegevoegd centrum. Dit betekent dat als bij het opstarten van een onderzoek in een aantal instellingen bijvoorbeeld 'versie 3' van een CTA is gebruikt en bij het later toevoegen van een

onderzoekinstelling inmiddels 'versie 4' actueel is, dat dan voor dit toe te voegen centrum 'versie 4' gebruikt wordt en niet de inmiddels verouderde versie.

11. Doe alleen aanpassingen in het landelijk afgesproken CTA-template als het echt noodzakelijk is. Lever deze aanpassingen altijd aan met behulp van de tool 'wijzigingen bijhouden' (track changes) in Word en voorzie ze van een onderbouwing. Realiseer je dat aanpassingen leiden tot vertraging in het opstartproces en mogelijk ook tot hogere kosten.

Onderzoeksinstellingen

Wat kunnen onderzoeksinstellingen en onderzoekers doen om het opstarten van onderzoek te versnellen?

Informatievoorziening

1. Maak voor de klinisch onderzoek professionals in je eigen instelling overzichten van de procedures en vereisten voor bedrijf geïnitieerd en onderzoeker geïnitieerd onderzoek, bv het aanleveren van een monitoring plan, bepalen van de risicokwalificatie, etc.. Daarmee wordt duidelijk of en zo ja, wat de verschillen zijn tussen de twee typen onderzoek.
2. Maak voor opdrachtgevers een duidelijk overzicht van de geldende procedures en de documenten die in de onderzoeksinstelling nodig zijn voor het bepalen van de lokale haalbaarheid en ook voor het verkrijgen van toestemming van de Raad van Bestuur voor het uitvoeren van een onderzoek.
Biedt dit zo mogelijk aan via de website van de onderzoeksinstelling.
3. Maak op de website van de onderzoeksinstelling duidelijk wat opdrachtgevers van de instelling kunnen verwachten, wie contactpersonen zijn en eventueel wat de ondersteunende afdelingen kunnen, welke typen MRI, etc. Het Ikazia ziekenhuis heeft dit onder het kopje 'Wetenschap' prominent in de hoofdmenustructuur van de website staan: <https://www.ikazia.nl/wetenschapsbureau>.
4. Maak een overzicht met ziekenhuis specifieke aandachtspunten en geef daarbij ook aan wat specifieke aandachtspunten zijn per betrokken afdeling (bijvoorbeeld de minimale tijd die nodig is om een verse bereiding van het onderzoeksproduct van de apotheek naar de onderzoeksafdeling te transporteren, zoals dat bij het ETZ een punt is om rekening mee te houden).
5. Maak gebruik van het CV model van TransCelerate: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/site-qualification-and-training/>. Dit model voldoet aan de vereisten van de AVG.
6. Overleg ook met collega's in andere ziekenhuizen over handige en werkbare opstartprocessen. Dit kan via bestaande overlegstructuren, bv het overleg van de wetenschapscoördinatoren in STZ-verband of het kwaliteitsplatform van de NFU, maar ook als ziekenhuizen onderling.
7. Breng de interne betrokken partijen op de hoogte van veranderingen in de werkwijze via de nieuwsbrief van de onderzoeksinstelling.

Financiën

8. Zorg voor een lijst met standaardtarieven. Dit hoeven geen landelijke tarieven te zijn. Het kunnen verschillende lijsten zijn voor bedrijf- en onderzoeker geïnitieerd onderzoek, die zo nodig jaarlijks worden bijgesteld. Deze lijsten gelden alleen voor intern gebruik in de onderzoeksinstelling. Het toepassen van standaardtarieven in de instelling bevordert de snelheid van de vertaling van gegevens uit het protocol en de VGO naar de interne begroting. Het is dan niet nodig om bij iedere verrichting opnieuw na te gaan wat de mogelijke kosten zijn. Dit is immers aangegeven op de tarieflijst. De verrichtingen waarbij maatwerk nodig is en die dus ook variërende kosten kennen, zijn bij het nagaan van de haalbaarheid van een onderzoek de enige die een mogelijk tijdrovende berekening vragen.
9. Neem bij het opstellen van de begroting de kosten voor personeel op en baseer ze op de CGR-richtlijnen (<http://www.cgr.nl/home>, <http://www.financielerelatieszorg.nl>).
10. Zorg in de instelling voor beleid dat bij ieder WMO-plichtig multicenter onderzoek de afspraken met de opdrachtgever worden vastgelegd in het modelcontract (CTA). Accepteer alleen de laatste versie van het CTA die beschikbaar is via de website van de CCMO (<https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2018/12/18/k3-model-onderzoekscontract-clinical-trial-agreement-bedrijfsgeinitieerd-onderzoek>, en <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/publicaties/formulieren/2019/09/20/k3-model-onderzoekscontract-clinical-trial-agreement-onderzoeker-geinitieerd-onderzoek>). Laat dit beleid ook aan (toekomstige) opdrachtgevers weten.

Onderzoeksproject managementsysteem

11. Pas het onderzoeksprojectmanagementsysteem van de onderzoeksinstelling (PaNaMa, Castor, of Research Manager etc.) aan aan de gewenste situatie. 'Bouw' onder meer het gebruik van de VGO in. Dit maakt het volgen van de procedure makkelijker. Houd hierbij rekening dat ondersteunende afdelingen op de hoogte zijn wanneer de procedure gestart is, en wanneer er een reactie van hen verwacht wordt. Handhaaf deze deadlines en laat weten wat de (financiële) consequenties voor de ondersteunende afdelingen zijn als deze niet op tijd reageert.
12. Maak in het onderzoeksprojectmanagementsysteem een catalogus van alle mogelijke verrichtingen, met de bijbehorende kosten, volgens de standaard tarieflijst. Dit helpt bij het opstellen van de interne begroting.
13. Richt het projectmanagement systeem zo in dat het te gebruiken is als *investigator site file*.

Opties om praktische zaken te organiseren

Afspraken maken

12. Zorg voor draagvlak binnen de onderzoeksinstelling om de VGO en een vaste set van bijbehorende documenten te gebruiken, en zo bij te dragen aan harmonisatie en versnelling. Voorkom lokale eisen die niet nodig zijn voor het invullen van de VGO.
13. Zorg ervoor dat de afdelingen die bij een onderzoek betrokken zijn, samen optrekken. Stel hiervoor per afdeling een contactpersoon aan. De lokale hoofdonderzoeker heeft hierin de regie en regelt dit waar nodig en mogelijk samen met wetenschapscoördinatoren/ research coördinatoren.
14. Zorg als opdrachtgever van onderzoeker geïnitieerd onderzoek voor processen die voorzien in tijdige goedkeuring van het datamanagementplan en het monitoringplan, indien van toepassing.
15. Maak goede afspraken met de RvB (en de overige partijen die betrokken zijn bij de Procedure Lokale haalbaarheid) over de meest efficiënte manier van werken en welke documentatie ze nodig hebben om VGO's op tijd te kunnen ondertekenen. Vraag eventueel om een contactpersoon die tekenbevoegd is, om het proces zo snel mogelijk te kunnen laten verlopen.
16. Leg binnen de onderzoeksinstelling en met externe partijen vast hoe de privacy van proefpersonen, onderzoekers en andere betrokken klinisch onderzoek professionals beschermd wordt. Overleg zo nodig met de Functionaris Gegevensbescherming (FG).
17. Zorg in de onderzoeksinstelling dat zowel voor de opdrachtgever als voor de ondersteunende afdelingen de communicatiestructuur duidelijk is en spreek af wie aanspreekpunt is voor wat: wanneer kun je terecht bij het wetenschapsbureau/ academie en wanneer bij de lokale hoofdonderzoeker.
18. Organiseer 1 loket per ondersteunende afdeling, met een niet-gepersonaliseerd e-mailadres dat dagelijks wordt uitgelezen. Zorg dat er back-up geregeld is voor als het eerste aanspreekpunt verhinderd is.
19. Laat alle informatie van opdrachtgever en van ondersteunende afdelingen op één plek binnen- of samenkomen, in ieder geval bij de lokale hoofdonderzoeker, maar bijvoorbeeld bij het wetenschapsbureau. Dit bevordert het overzicht op het onderzoek.
20. Blijf lachen, wees vriendelijk, maar de deadline is de deadline, zowel voor de opdrachtgever als voor de ondersteunende afdelingen.

Financiën

21. Maak de begroting aan de hand van het finale protocol en het verrichtingenoverzicht in de door de opdrachtgever aangeleverde VGO. Manuals zijn in de vroege opstartfase soms nog niet compleet, maar het verrichtingenoverzicht biedt wel aanknopingspunten of een bepaling zoals bijvoorbeeld een MRI standaard is of afwijkend. Dit geldt ook voor bepaalde centrifuges of koelkasten.
22. Laat de lokale hoofdonderzoeker op basis van de lijst met onderzoeksverrichtingen die de opdrachtgever aanlevert, aangeven wat in de onderzoekinstelling standaard zorg is en wat onderzoeksverrichtingen zijn. De lokale hoofdonderzoeker controleert of de standaard zorg in de instelling hiervan afwijkt. De informatie van de lokale hoofdonderzoeker is hierin leidend. Dat voorkomt dat hierover discussie ontstaat.
23. Zorg voor helderheid rondom financiering van het onderzoek, dat zorgt voor versnelling. Laat eventueel de financiële stroom voor al het onderzoek lopen via het Wetenschappelijk Instituut/ wetenschapsbureau zoals in het Martini ziekenhuis.
24. Geef een duidelijke onderbouwing van 'overhead-kosten', op basis van de GCR-richtlijnen. Dan weet de opdrachtgever waar de kosten op gebaseerd zijn en hoeft er geen vertragende discussie over te ontstaan.