

Aandachtspunten studie opstarten in buitenland

Onderdeel van de Toolkit Study Preparation



Opgesteld door: Wendy Dontje, DORP

Proclaimer

De informatie in dit document is met de grootst mogelijke zorg en aandacht samengesteld door experts uit verschillende disciplines en samengebracht en ter beschikking gesteld vanuit DORP. Bij het samenstellen van de informatie is gebruik gemaakt van verschillende bronnen. Er is rekening gehouden met de op het moment van plaatsen geldende wet- en regelgeving en ethische kaders, en de interpretatie daarvan door de personen en/of organisaties die bijdragen aan DORP. We doen ons uiterste best om alle informatie juist en volledig weer te geven. Komt u desondanks toch iets tegen dat niet correct is of verouderd, dan stellen wij uw reactie bijzonder op prijs.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Aandachtspunten.....	3

1 Inleiding

Er zijn verschillende redenen om voor een klinische studie deelnemende centra te openen in het buitenland. Bijvoorbeeld voor een onderzoek naar zeldzame tumoren waardoor het aantal potentiële deelnemers in Nederland laag is, tegenvallende inclusie van een lopende studie of een samenwerking of gezamenlijke subsidieaanvraag met een buitenlands instituut. Net als in Nederland moet er voor het opstarten van een studie in het buitenland gedacht worden aan toetsing, proefpersonenverzekering, patiënteninformatie, datamanagement, monitoring, kosten en logistieke hordes. Wat kun je vanuit Nederland doen en wat moet ter plaatse geregeld worden? DORP heeft aandachtspunten voor het opstarten van een klinische studie met deelnemende centra in het buitenland op een rij gezet in dit document, dat onderdeel is van de Toolkit Study preparation. Dit document is eigendom van DORP en de aan DORP verbonden consortiumpartners.

2 Aandachtspunten

Hoofdonderzoeker coördinerend centrum

Net als bij het opzetten van een studie in NL, moet er in een deelnemend land een hoofdonderzoeker worden aangewezen die de verantwoordelijkheid neemt om de studie uit te rollen (in samenspraak met de NL PI of studievoordinator) in het betreffende land. De instelling waaraan deze hoofdonderzoeker verbonden is, treedt op als coördinerend centrum in het betreffende land.

Onderzoeksdossier en toetsing door METC en RvB

Ondanks dat een studie door een METC in NL goedgekeurd is, kan een studie pas van start in het buitenland als deze door een regulatory of competent authority (equivalent van METC of CCMO) van de deelnemende landen is getoetst.

WMO-plichtige niet-geneesmiddelenstudie of (geneesmiddelen)studie die al in NL is getoetst

De hoofdonderzoeker van het coördinerende centrum van het deelnemende land draagt zorg voor indiening bij een regulatory of competent authority. Informeer bij de hoofdonderzoeker wat er naast het standaard onderzoeksdossier zoals in NL gebruikelijk is nog extra nodig is aan documenten of procedures. Als de studie eenmaal getoetst is door de regulatory of competent authority in het betreffende land, hoeven volgende centra in hetzelfde land dit niet te doen.

Of en op welke manier lokale toetsing en haalbaarheid (door bv. de RvB van het ziekenhuis) door deelnemende centra nodig is, moet afgestemd worden per centrum.

Geneesmiddelenstudie die nog getoetst moet worden in NL en buitenland

Onder de CTR (Clinical Trial Regulation EU No 536/2014) worden studies ingediend via CTIS voor toetsing. Als er voorafgaand aan de primaire indiening/toetsing al duidelijk is dat buitenlandse centra mee gaan doen, kan de goedkeuring voor alle deelnemende landen in 1x verleend worden (het blijft overigens mogelijk om later landen toe te voegen). Lokale toetsing en haalbaarheid moet dan al plaats hebben gevonden (VGO deel A m.b.t. lokale haalbaarheid is onderdeel van het dossier dat beoordeeld wordt). Specifieke landelijke documenten, waaronder patiënteninformatie, worden door het betreffende land binnen CTIS beoordeeld.

Proefpersonenverzekering

Initiërende centra in NL hebben een verzekering voor alle patiënten die in NL studie centra gezien en behandeld worden. In de meeste gevallen is deze niet dekkend voor buitenlandse sites die deelnemen aan de studie, waardoor hier een aparte verzekering voor afgesloten moet worden in het deelnemende land. Informeer bij de verzekeraar of deze studies in het buitenland verzekert. Informeer ook bij de toetsende instantie in het buitenland (of eerst bij een trialbureau indien aanwezig) wat de regels zijn omtrent de proefpersonenverzekering (wordt een NL verzekering geaccepteerd of moet er van een

eigen nationale verzekeraar gebruik gemaakt worden, welke certificaten zijn er nodig, in welke talen moeten documenten worden opgesteld, etc.).

Patiënteninformatie (PIF)

Patiënteninformatie moet wellicht per land aan andere eisen voldoen en zal altijd vertaald moeten worden naar de taal (of talen, zoals België) die gesproken wordt in het betreffende land.

Datamanagement - lokaal

In buitenlandse centra kan de organisatiestructuur anders zijn dan in Nederland. Datamanagement wordt bv. niet door een getrainde datamanager gedaan maar door research nurses. Er is dus training nodig voor deze research nurses (of wie er aangewezen is om datamanagement doet) en/of er moet iemand beschikbaar zijn die hun vragen kan beantwoorden.

Datamanagement - centraal

De database die in NL ontwikkeld is om data in te voeren (eCRF), kan in het buitenland ook gebruikt worden zodat alle data op één plek verzameld worden. Hiervoor is het nodig inloggegevens te verstrekken aan de personen die de gegevens in gaan voeren. Database cleaning en het uitsturen van queries kan vanuit NL plaatsvinden.

Clinical Trial Agreement (CTA)

Het CTA is een contract tussen de verrichter en deelnemende centra. De template van de CCMO is Engelstalig en te gebruiken voor buitenlandse onderzoekscentra.

Monitoring

Een NL monitor kan monitoren in het buitenland maar dit is afhankelijk van welke organisatie ingeschakeld wordt. Niet elke organisatie biedt monitoring in het buitenland aan. Monitorcontracten gelden vaak alleen in NL en dan moeten aparte afspraken worden gemaakt om ook in het buitenland te monitoren. Bespreek met je monitor wat er mogelijk is en houd er rekening mee dat er een monitor via het coördinerende centrum in het buitenland geregeld moet worden. De belangrijkste voorwaarde voor de monitor is dat deze de lokale taal machtig is om de source documenten te kunnen lezen en om te beoordelen of de studie goed wordt uitgevoerd. Omdat wet- en regelgeving m.b.t. klinisch onderzoek in het buitenland anders kan zijn, wordt hierover indien de monitor vanuit een CRO komt vooraf vaak een training gedaan.

Biobanken

Biobanken van Nederlandse centra liggen (logischerwijs) in NL. Materiaal van patiënten in het buitenland wordt in het betreffende land opgeslagen. Ook daar moet een apart contract voor worden opgesteld door de verrichter met een lokale biobank.

Studiebehandeling en logistiek

Er kunnen verschillen zitten tussen de reguliere behandeling in NL en in het buitenland. Dit kan inclusie tegenwerken. In NL wordt er bv. rondom HIPEC niet systemisch behandeld, in België in sommige gevallen wel. Patiënten kunnen hierdoor het gevoel hebben een niet-complete behandeling te krijgen als ze in de controle arm zitten, wat een reden kan zijn om van studiedeelname af te zien.

Als de reguliere behandeling in NL anders is dan in het buitenland, dan heeft dit extra toelichting nodig bij de indiening bij een regulatory of competent authority. Ook moet de PIF hier op worden aangepast.

Door andere gebruiken en regels dan in NL kan het voorkomen dat patiënten voor vervolg van een behandeling worden teruggestuurd naar het verwijzend centrum terwijl dit volgens protocol niet de bedoeling is (protocol violation waar weinig aan te doen is), of wordt er ondanks concrete afspraken toch behandeld volgens de in het buitenland reguliere zorg en is er minder zicht op chemotherapie- en andere medicatiegerelateerde (S)AE's en protocol violations.

Voor bloedafnames etc. moet mogelijk een contract afgesloten worden met het lab dat de afnames verricht (ook als er toch al bloed wordt afgenomen voor reguliere behandeling).

Materialen die tijdig verstuurd moeten worden (bv. bloedbuizen), kunnen niet met de reguliere post (met beschermende maatregelen) verstuurd worden, omdat het materiaal dan vertraagd aankomt. Dat betekent dat er spoedpost vanuit het ziekenhuis verstuurd moet worden, wat extra kosten en duidelijke afspraken met de lokale hoofdonderzoeker met zich mee brengt.

Kosten gerelateerd aan studiedeelname van een centrum in het buitenland

- Toetsing door een regulatory of competent authority: indiening + amendementen
- Proefpersonenverzekering
- Vertaling PIF (afhankelijk van eisen)
- Lokaal datamanagement (bv. fee per patiënt)
- Monitoring (meer sites = meer kosten)
- Biobank: opslag en logistiek
- Spoedpost of speciale post voor (biologische) materialen