



Guideline for Principal Investigators for studies sponsored and endorsed by the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG)

**May 2nd, 2017
Version 2.0**



Guideline document DCCG

Title:	Guideline DCCG study	
Version:	2.0	
Effective date:	06-07-2017	
<i>Author name:</i>	<i>Signature:</i>	<i>Date:</i>
F. Barbieri, management		
<i>Approver name</i>	<i>Signature:</i>	<i>Date:</i>
P. Tanis, Chairman of the Board		

Inleiding:

Deze guideline is bedoeld als hulpmiddel voor zowel Principal als Local Investigators van DCCG studies. Het biedt houvast om de studies op administratief en organisatorisch vlak goed te laten verlopen. In deze notitie worden de te nemen stappen bij het opstarten en uitvoeren van klinisch onderzoek puntsgewijs beschreven en is een studie in 3 fases verdeeld: de opzet en voorbereiding van de studie, de uitvoering van de studie en het sluiten van de studie.

Fase 1: Opzet en voorbereiding studie		
		Hoofdpunt/timeline
<u>Stap 1</u>	Onderzoeksplan vaststellen en writing committee organiseren <ul style="list-style-type: none"> • Een onderzoeker heeft een onderzoeksvoorstel • De PI zorgt ervoor dat er een protocol synopsis beschikbaar komt (zie template DCCG site). Een protocol synopsis bevat onder andere een overzicht van de voorgestelde patiëntenpopulatie, het aantal patiënten, , de doelstellingen, onderzoeksopzet (bijv. fase III, gerandomiseerd), behandelingschema, in- en exclusie criteria, statistiek en (indien van toepassing) translationeel onderzoek • Er wordt een Principal Investigator (PI) benoemd en co-investigators t.b.v. formering van een ‘writing committee’ • De writing committee bespreekt het trial design met een statisticus die een statistical analysis plan ontwerpt • De writing committee zorgt voor een conceptbegroting (format op DCCG website beschikbaar) en onderzoekt de mogelijkheden financiering (sponsor / farmacie/ KWF/ ZonMW/etc.) <ul style="list-style-type: none"> ○ Indien Farmacie sponsering gewenst is ga dan in gesprek met de farmaceut. ○ Afhankelijk van subsidie aanvraag bepalen wanneer deze ingediend moet worden. Zie website subsidieverstrekker • De PI meldt op basis van deze informatie de studie aan bij het DCCG bestuur (template beschikbaar via de DCCG site) • Na akkoord DCCG Bestuur verzamelt de PI gegevens over de haalbaarheid van de studie, en voert een site selectie uit op basis van potentie door het verzamelen van Commitment Statements (template) bij geïnteresseerde ziekenhuizen 	Voorstel Synopsis Writing committee Statistics Concept Begroting Indiening Bestuur Site selectie

	<ul style="list-style-type: none"> Beslis aan de hand van financiering een go/no- go van de studie 	Financiering Go/no-go
Stap 2	<p>Onderzoek dossier uitwerken</p> <p>Alle documenten die nodig zijn voor de centrale indiening staan op de CCMO website. Het schrijven van deze documenten kan het beste parallel aan elkaar gebeuren. Belangrijk is dat ze uiteindelijk in overeenstemming zijn met elkaar. Wat er in ieder geval moet gebeuren:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schrijf het protocol volgens de template op de CCMO website Schrijf een PIF/IC. Templates zijn te vinden op de CCMO website Toets de PIF bij de relevante patiëntenvereniging Vul een ABR formulier in via Toetsingonline.nl Vraag bij geneesmiddelenonderzoek een EUdract aan en vul het EUdractformulier in betreft via https://eudract.ema.europa.eu/ Ontwerp een safety plan specifiek gericht op de studie (aan de hand hiervan moeten (S)AE'S gemeld en verzameld worden in het eCRF <ul style="list-style-type: none"> Wat is een SAE? Zie hier Classificeer het onderzoek aan de hand van de NFU richtlijn Stel een monitorplan op voor de trial in samenwerking met de Monitor Toets alle documenten op wet/regelgeving volgens GCP/ICH Voer regelmatig overleg met de writing committee en voer de veranderingen in de studieopzet door in alle relevante documenten Meld de trial aan bij het trialregister. https://clinicaltrials.gov/ of Trial Register Maak een taakverdeling voor alle facetten die bij de uitvoering komen kijken, inclusief de activiteiten die een service provider verzorgt. Leg vast wie welke verantwoordelijkheden heeft. Betrek bij voorkeur een datacentrum (bijvoorbeeld IKNL). Leg alle afspraken vast in een document Maak een planning voor de uitrol van de trial met behulp van het datacentrum door enkele milestones vast te leggen zoals: 	Protocol PIF/IC ABR formulier EUdract Safety plan Monitor plan Toetsing Aanmelding Trial register Taakverdeling

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Centrale indiening ○ Bouwen database ○ Datum eerste patiënt ○ Aantal centra open binnen hoeveel tijd ○ Verwachtte inclusietijd 	Planning uitrol
Stap 3	<p>Voorbereiden op uitrol van de studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zorg ervoor dat er, indien nodig, een Data (and) Safety Monitoring Board wordt samengesteld. Een DSMB moet worden ingesteld voor al het mens gebonden onderzoek dat als hoog risico wordt geclassificeerd door de verrichter/METC. • Laat het CDM (Centraal Data Management) een datamanagement plan ontwerpen voor het onderzoek • Stel als PI een wensenlijst op voor de dataverzameling en geef de urgentie aan van de items • Stel aan de hand van deze item lijst, in samenwerking met het Centraal- en decentraal datamanagement, een concept (e-)CRF op. • Laat het CDM beginnen met de bouw van een database waarin de studie gegevens verzameld worden • Ontwerp een Flowchart waarin (extra) studiehandelingen uiteen worden gezet (voorbeeld) • Maak een template verpleegkundig protocol voor de studie indien van toepassing • Ontwerp, indien van toepassing, een labmanual • Sluit met de financier een contract af. 	DSMB Data management plan (e)CRF Bouw database Flowchart Verpleegkundig protocol Labmanual Financierings-contract
Stap 4	<p>Goedkeuring METC/CCMO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Onderteken de finale versie van het protocol en finaliseer alle andere trial documenten. • Stel een brief op aan de METC, Competent Authorities (CCMO) en eventuele andere instituten die goedkeuring moeten geven aan de trial (zie CCMO website) en dien het complete dossier in • Beantwoord eventuele vragen van de Ethische Commissie en Competent Authorities en eventuele andere instituten die goedkeuring moeten geven aan de trial 	Indiening en goedkeuring protocol

Fase 2: De uitrol van de studie		
		Hoofdpunt/timeline
Stap 5	<p>Vorbereiding voor het openen van de studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zorg dat alle deelnemende centra worden goedgekeurd door de centraal METC <ul style="list-style-type: none"> ○ Voor de goedkeuring deelname van de METC moet er bij de METC een recent getekend en op iedere bladzijde geparafeerd CV worden ingediend samen met een onderzoeksverklaring die getekend is door de afdelingsmanager (tekenbevoegde) van het deelnemende centrum • Breng na goedkeuring van de METC en indien van toepassing de CCMO alle betrokkenen (writing committee, data centra, deelnemende centra, betrokken disciplines enz.) op de hoogte en organiseer een kick off meeting van de studie met stakeholders voor te bereiden op het openen en uitrollen van de studie. • Zorg ervoor dat alle logistiek rondom de trial is geregeld (de medicatie, de koerier, centraal lab en andere centrale review). • Organiseer, indien gewenst, een landelijke kick off en nodig hierbij alle participerende ziekenhuizen en de Lokaal Data Managers uit (LDM). Informeer de onderzoekers over de inhoud en belangrijke aspecten van de studie. Houd bij complexe studies ook een presentatie over de inhoud van de studie over bijvoorbeeld het (e-)CRF voor de Lokaal datamanager (LDMer). Indien mogelijk dit door een Centraal Datamanager (CDMer) laten doen. *Let op, een kick off meeting vervangt niet de lokale initiatie waarbij de interne logistiek afgestemd dient te worden. • Zorg voor aanwezigheid op de lokale initiatie en bespreek i.i.g.: <ul style="list-style-type: none"> ○ het studie protocol. ○ de GCP* ○ de Informed Consent procedure * ○ de SAE procedure * ○ de verantwoordelijkheden van de lokale PI <p>*Bij voorkeur door een monitor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewaak de overall voortgang van de studie door periodiek 	<p>METC Goedkeuringen d.m.v. lokale verklaringen</p> <p>Kick off stakeholders</p> <p>Logistiek Regelen</p> <p>Kick off participanten</p>

	overleg met studieteam.	
Stap 6	<p>Looptijd van de studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leg een Trial Master File aan • Verifieer per centrum of de voorwaarden voor de lokale uitvoering gewaarborgd zijn (zie taken lokale onderzoeker) • Bewaak de inclusievoortgang • Bewaak overall de veiligheid van de uitvoering van de studie • Laat monitoring van de studie uitvoeren volgens het opgestelde monitorplan. • Assisteer het datacentrum bij het goed kunnen uitvoeren van het safety management (beoordelen SAE's) binnen de gestelde tijdslijnen. Beoordeel de inhoud en volledigheid van SAE's met betrekking op de relatie met de studiemedicatie (SUSAR) binnen de daarvoor geldende tijdslijnen • Houd een lijst bij met alle betrokken personen voor de trial. • Beantwoord vragen van lokale onderzoekers over het onderzoek • Beantwoord vragen van de Centraal datamanagers • Zorg ervoor dat er bij uw afwezigheid altijd een invaller beschikbaar is voor vragen van de lokale PI met betrekking tot (includeren en randomiseren van) patiënten in de studie en het beoordelen van SAE's en SUSARs • Bewaak een goede samenwerking tussen alle betrokkenen van de studie en los gesignaleerde problemen op • Schrijf jaarlijks een voortgangsrapportage (template) en publiceer deze op de DCCG website (indien een geneesmiddelen studie), een veiligheidsrapportage voor de METC en stuur deze ook naar andere stakeholders (DCCG) <p><u>Amendementen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Betrek het datacentrum en andere studieteamleden bij amendementen. • Voer de wijzigingen in protocol door in alle documenten indien van toepassing (ABR, PIF, Eudract, eCRF, enz) • Meld amendementen bij zowel de METC als de CCMO . (Het toevoegen van centra die al in het ABR genoemd staan hoeven niet gemeld te worden aan de CCMO) • Amendementen en toevoegen sites ook doorvoeren in 	<p>TMF</p> <p>Verifieer bij deelnemende centra</p> <p>Bewaking, monitoring en bijsturing</p> <p>Voortgangs-Rapportage</p>

	<p>Eudract Trialregister. Stuur na goedkeuring van een inhoudelijk amendement alle deelnemende centra de gewijzigde documenten en attendeer de centra erop vanaf dat moment volgens het nieuwe protocol te werken.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zorg dat een lokale PI zorg draagt voor: <ul style="list-style-type: none"> ○ Het ondertekenen van een nieuwe Protocol Signature Page (PSP) ○ Het aanpassen van de Template Patiënten Informatie Formulier (PIF) naar de lokale versie ○ Bewaren van alle gewijzigde documenten in de ISF • Bewaar (gewijzigde) documenten in de Trial Master File. 	<p>Amendementen</p> <p>Trial Master File</p>
--	---	--

Fase 3: Einde studie		
		Hoofdpunt/timeline
Stap 7	<p>Einde studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meld het einde van de studie aan METC, CCMO , de lokale onderzoeker en de lokaal datamanagers • Meld het einde van de studie aan alle stakeholders • Maak een eindrapportage van de studie. Stuur deze naar alle stakeholders, de METC en de CCMO • Evalueer het verloop van de studie met stakeholders • Bewaar alle documenten aangaande de studie gedurende de daarvoor geldende termijn volgens de NFU richtlijn 	<p>Melding en rapportage</p>

In de volgende paragraaf zijn de taken en verantwoordelijkheden van een lokaal onderzoeker opgesomd. Een PI is hiervan op de hoogte en dient deze te managen.

Taken Lokaal onderzoeker		
		Hoofdpunt/timeline
	<ul style="list-style-type: none"> • Lever de documenten aan die nodig zijn voor centrale en Lokale goedkeuring. Stel hier bij voorkeur iemand voor verantwoordelijk. • Voor Centrale goedkeuring zijn nodig <ul style="list-style-type: none"> ○ Een recent getekend en gedateerd CV inclusief vermelding GCP/BROK ○ Een Onderzoeks Verklaring (OV) getekend door het hoofd van de afdeling 	<p>Indiening</p>

	<p>Lever deze in bij de PI/ Studiecoördinator van de studie of iemand die de centrale goedkeuring regelt (Trialmanager/ Trialconsulent)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voor lokale uitvoerbaarheid <ul style="list-style-type: none"> ○ Laat het onderzoekscontract (Clinical Study Agreement; CTA) van de studie goedkeuren en ondertekenen door de RvB ○ Pas de template studiedocumenten van de studie waar nodig aan de lokale situatie en zorg dat alle relevante documenten door de verantwoordelijke betrokkenen ondertekend worden(PIF, Del Log, PSP, verpleegkundig protocol, studie specifieke documenten zoals labforms ed.) ○ Verzamel documenten en dien deze in bij de lokale beoordelingscommissie van uw ziekenhuis . De commissie kan dan vervolgens een positief advies uitbrengen naar de Raad van Bestuur, die vervolgens toestemming geeft voor lokale uitvoerbaarheid. • Maak goede afspraken met de betrokken afdelingen. Leg deze afspraken bij voorkeur vast in een document. • Maak indien mogelijk afspraken met omliggende ziekenhuizen die niet deelnemen aan de studie voor verwijzing van geschikte patiënten • Zorg voor aanwezigheid op landelijke initiatie bijeenkomst (indien van toepassing). • Organiseer in samenwerking met de PI een lokale initiatie vlak voor het openen van uw ziekenhuis <ul style="list-style-type: none"> ○ Zorg dat alle betrokken afdelingen vertegenwoordigd zijn (lokale PI, research nurse, lokaal datamanager en de patholoog, radiotherapeut, apotheek, enzovoort indien van toepassing) ○ Bespreek het studie protocol ○ Bespreek de interne logistiek ○ Benadruk tijdens de initiatie GCP en bespreek de Informed Consent en de SAE procedure. Indien mogelijk dit laten doen door een monitor • Hou de papieren Investigator Site File (ISF) up-to-date. 	<p>CTA</p> <p>Lokale documenten</p> <p>Afspraken vastleggen</p> <p>Deelname kick-off bijeenkomst landelijk</p> <p>Lokale kick-off meeting</p> <p>ISF bijhouden</p>
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Hou het Delegation Log (DL)bij • Regel een werkplek en de toegang tot het EPD voor een lokaal datamanager • Beantwoord vragen van lokaal datamanagers die nodig zijn voor het invullen van het e-CRF • Hou de patiënten-recruitment bij. Noteer niet alleen de geïncludeerde patiënten maar ook de gevraagde, geïnformeerde patiënten • Neem Informed Consent af volgens GCP • Meld SAE's binnen de daarvoor geldende tijdslijnen • Zorg dat u beschikbaar bent voor vragen van lokaal datamanagers • Wees bereid tot ontvangst van een monitor en zorg dat er een account voor de monitor aanwezig is • Zorg ervoor dat alle betrokken collega's op de hoogte worden gebracht van een Amendement • Implementeer Amendementen zodra deze goedgekeurd zijn • Bewaar alle documenten aangaande de studie gedurende de daarvoor geldende termijn volgens de NFU richtlijn 	<p>DL bijhouden</p> <p>Patiënten recruitment</p> <p>IC afnemen SAE's melden</p> <p>Monitorvisits</p> <p>Amendementen</p> <p>Archief</p>
--	---	--



Begrippenlijst

Writing Committee	Diegene die betrokken zijn van het schrijven van een protocol
Studieteambestuur	Team waar de direct betrokkenen van de studie vertegenwoordigd zijn (PI, Studietoecoördinator, Trialmanager, Centraal Datamanager)
Stakeholders	Financierder, Lokale PI's, Verrichter, Datacentrum
Datacentrum	Een datacentrum coördineert nationale en internationale. Een datacentrum is in dit geval gespecialiseerd in research op het gebied van oncologie functies binnen een datacentrum zijn hieronder benoemd

Lokaal Datamanager (LDM)

De datamanager ondersteunt het klinisch wetenschappelijk oncologisch onderzoek door het optimaal verzamelen van de vereiste studiegegevens en het correct vastleggen hiervan in de Case Report Forms.

Centraal Datamanager (CDM)

De Centraal Datamanager draagt zorg voor het verzamelen, inclusief de wijze waarop en bewerken van data voor klinisch vergelijkend onderzoek binnen de oncologie conform wet- en regelgeving

Monitor (M)

De monitor voert conform artikel 5.18.3 van de GCP onafhankelijke kwaliteitscontrole uit bij de uitvoering van klinisch oncologisch onderzoek in de deelnemende ziekenhuizen.

Trialmanager/ Trialconsulent (TM/TC)

De Trialconsulent begeleidt de opzet en uitvoering van trials zodanig dat deze efficiënt en op een kwalitatief hoogstaand niveau kunnen worden uitgevoerd.

Service Provider De aanbieder van één of meerdere van bovenstaande diensten

Nuttige links

- ICH GCP (vanaf blz 63, ook het draaiboek voor het uitvoeren van Klinisch Onderzoek)
<http://www.profess.nl/Demo-sopz/sop-z/documents/Referenties/ICH%20GCP%20Richtsnoer.pdf>
- Onderzoekswijs
<http://www.onderzoekswijs.nl/>
- CCMO, help mij op weg
<http://www.ccmo.nl/nl/help-mij-op-weg>
- SAE's en SUSARS en SADE's



<http://www.ccmo.nl/nl/sae-s-susar-s-en-sade-s>

- NFU
<http://www.nfu.nl/>

Boektips

- Investigator Initiated Trials (IITs) Simplified: A Practical Guide for Clinical Trial Investigators to Conduct IITs
<https://www.createspace.com/6762610>
- 15 Golden Practices for Clinical Trial Investigators
<https://www.createspace.com/4962457>

Lijst met afkortingen

ABR	Algemene Beoordeling en Registratie formulier
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
CCMO	Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDM	Centraal Data Management
CTA	Clinical Trial Agreement
eCRF	electronic Case Report Form
CV	Curriculum Vitae
DCCG	Dutch Colorectal Cancer Group
DL	Delegation Log
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EudraCT	European drug regulatory affairs Clinical Trials
EPD	Electronisch Patienten Dossier
GCP	Good Clinical Practice
IC	Informed Consent
IKNL	Integraal Kankerfonds Nederland
ISF	Investigator Site File (studie map)
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds



LDM	Lokaal Data Management
LUC	Lokale Uitvoerbaarheid Commissie
LI	Local Investigator (lokaal onderzoeker, lokale PI)
METC	Medisch Ethische Toetsing Commissie
OV	Onderzoeks Verklaring
PI	Principle Investigator (hoofd onderzoeker)
PIF	Patiënten Informatie Formulier
PSP	Protocol Signature Page
RN	Research Nurse
RvB	Raad van Bestuur
(S)AE	(Serious) Adverse Event
SADE	Serious Adverse Device Effect
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TMF	Trial Master File
Queries	Vraag uit database