Centrale toetsing en lokale geschiktheid in een efficiënt versneld proces

Opstellers: DCRF werkgroep Lokale uitvoerbaarheid namens CCMO, NFU, STZ, VIG, ACRON en Platform Onderzoekersnetwerken

Versie: finaal 23 Februari 2023

Introductie

Aanleiding

Sinds januari 2022 is de EU Verordening *betreffende klinische proeven met geneesmiddelen*[1] *voor menselijk gebruik 536/2014*, van toepassing. Deze zogenaamde *European Clinical Trial Regulation* (CTR) 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.

Door de met de nieuwe wetgeving gepaard gaande snelheid en harmonisatie kan Europa in de internationale competitie een sterkere positie innemen.

De bedoeling van de verordening is dat de maximale doorlooptermijn van het totale toetsingsproces van geneesmiddelenonderzoek voor alle deelnemende centra in EU-landen gelijk is. Dit geldt zowel voor onderzoeker geïnitieerd onderzoek als voor bedrijfsgeïnitieerd onderzoek.

DCRF en CCMO zien een versneld toelatingsproces voor geneesmiddelenonderzoek als kans om de vertraging bij al het WMO-plichtig onderzoek in Nederland te adresseren. Daarom is het doel in Nederland om het nieuwe proces lokale geschiktheid voor al het WMO-plichtig onderzoek te implementeren.

Wat regelt de CTR (verordening)?

Het centrale deel van de verordening schrijft voor dat het medisch-ethisch toetsingsproces voor geneesmiddelenonderzoek in Europees verband wordt geregeld. Bij multinationaal onderzoek voeren de deelnemende lidstaten de toetsing gezamenlijk uit, waarbij een deel van het dossier (deel 1) op Europees niveau wordt getoetst. Het andere deel (deel 2) wordt per lidstaat getoetst (verdere uitleg onder sectie 'Europese Toetsing'). Onder de nieuwe wet dienen verrichters daarom de aanvraag voor de medisch-ethische toetsing van hun onderzoek in via een EU-webportaal, het Clinical Trial Information System (CTIS). Het moment van indiening is het begin van het centrale toetsingsproces, dat maximaal drie maanden duurt.

[1] Op dit moment wordt de VGO alleen gebruikt voor klinische proeven met geneesmiddelen. De CTR is van toepassing op al het WMO-plichtig onderzoek.

De verordening schrijft ook voor dat de beoordelende commissies[2] de geschiktheid van de deelnemende onderzoekscentra beoordelen. Iedere deelnemend lidstaat toetst de geschiktheid van het onderzoekscentrum of centra in haar eigen land. De beoordeling van een onderzoekscentrum vindt plaats aan de hand van een geschiktheidsverklaring die de deelnemende onderzoekscentra voorafgaand aan het toetsingsproces afgeeft aan de verrichter.

In Nederland geven de deelnemende onderzoekscentra de verklaring af aan de verrichter met het formulier Verklaring Geschiktheid onderzoekscentrum (VGO).

Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland

Om Nederland aantrekkelijk te houden voor (internationale) verrichters (commercieel en niet commercieel) van klinisch geneesmiddelenonderzoek, is het noodzakelijk dat het toelatingsproces sneller gaat verlopen. Dit is binnen de CTR en in Nederland geregeld door:

- de lokale geschiktheid al vóór de indiening in CTIS te beoordelen
  èn
- de lokale uitvoerbaarheidsprocessen, eindigend in een getekend CTA, parallel aan de toetsing van de beoordelende commissie te laten lopen.

Het belang om Nederland aantrekkelijk te maken voor klinisch onderzoek is breed:

- het kennisniveau van de artsen en zorgmedewerkers ten aanzien van nieuwe en bestaande behandelingen;
- de mogelijkheid voor patiënten om al in een vroege fase toegang te hebben tot nieuwe behandelmethodes;
- de kwaliteit van de zorg, door ervaring met nieuwe behandelmogelijkheden;
- werkgelegenheid zowel bij bedrijven als in onderzoekscentra.

Voor verrichters is het van belang dat ze zorgdragen voor tijdige en volledige aanlevering van documenten die nodig zijn voor de lokale afspraken in deelnemende centra. Een deelnemend centrum heeft vervolgens minimaal 2 weken nodig om de getekende Geschiktheidsverklaring af te geven. De Europese indieningsdatum in CTIS staat in dit proces centraal.

Europese Toetsing

1. Het indieningsproces voor medisch-ethische toetsing van klinisch geneesmiddelenonderzoek valt onder de EU CTR. Dit geldt zowel voor onderzoeker-geïnitieerd onderzoek als voor bedrijf-geïnitieerd onderzoek.
2. De toetsing van het geneesmiddelenonderzoek in de Europese lidstaten vindt centraal plaats, door toetsingscommissies in de deelnemende landen, waarvan één van de lidstaten optreedt als rapporteur (de zogenaamde reporting Member State (rMS)) en deel 2 wordt getoetst door de individuele lidstaten.
3. Het standaard toetsingsdossier dat verrichters indienen bestaat uit twee delen:
   - Deel 1 (rMS, 1 land is verantwoordelijk voor toetsing van het centrale deel)
     - Finale versie van het onderzoeksprotocol
     - Verwachte therapeutische voordelen voor de volksgezondheid
     - Relevantie van de klinische proef

- Risico's en ongemakken voor de proefpersonen
- Betrouwbaarheid/robuustheid van de data
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD): kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/ AMPs
- Etikettering
- Investigator's Brochure (IB)

o Deel 2 (individuele lidstaat, elk deelnemend land is verantwoordelijk voor de toetsing van landspecifieke documenten, beoordelende commissie wordt aangewezen door het Landelijk Bureau (CCMO))

- Proefpersonen Informatie Formulier (PIF) en toestemmingsformulier en de toetsemingsprocedure
- Regelingen rondom werving
- Vergoedingen en andere regelingen
- Geschiktheid van de onderzoeker (CV en Declaration of Interest (DoI) en onderzoeksinstelling (VGO)
- Naleven van de nationale vereisten ten aanzien van Data Privacy
- Bewijs van verzekeringsdekking of schadeloosstelling
- Naleving van het gebruik van biologische monsters
- Bewijs van betaling vergoeding

4. De indiening van een toetsingsdossier vindt online plaats via het CTIS portal van het Europese Medicijn Agentschap (EMA). Dit geldt ook voor onderzoeken die alleen in Nederland worden uitgevoerd.
5. De verrichter van het onderzoek bepaalt de datum van indiening, waarbij voor heel Europa 1 datum geldt die vaak buiten Nederland zal worden vastgesteld.
6. Toetsing: Bij multinationaal onderzoek ontvangt elke betrokken lidstaat Deel 1 van de indiening en zij geven hun feedback aan de reporting Member State (rMS) die de feedback verzamelt en terugkoppelt aan de verrichter. De beoordeling van Deel 2 wordt uitgevoerd door iedere lidstaat afzonderlijk. In Nederland doet de commissie die de beoordeling van Deel 1 doet, ook de beoordeling en rapportage over Deel 2.
7. Toewijzing van Deel 2 van het toetsingsdossier aan een toetsingscommissie in Nederland vindt plaats via het Landelijk Bureau van de CCMO.
8. De beoordelingsprocedure van Deel 1 en Deel 2 van het toetsingsdossier duurt maximaal 3 maanden vanaf het moment van indiening.
9. Pas na afronding van een beoordelingsronde, kan de verrichter amendementen indienen. Toevoegen van een lidstaat en/of van een deelnemend onderzoekcentrum geldt als een amendement. Eventuele volgende beoordelingsronden duren ook maximaal 3 maanden. Het is aan de verrichter of deze een amendement voor het toevoegen van een deelnemende onderzoekscentrum in zal dienen.
10. Bovenstaande geldt voor de onderzoeken die vallen onder de CTR. Overig WMO-plichtig onderzoek in Nederland blijft getoetst worden via een centrale Nederlandse METC met een parallelle toetsing via ToetsingOnline (CCMO). Echter de tijdslijnen voor de indiening van het toetsingsdossier en die van substantiële amendementen zijn afwijkend van de CTR.

Het gebruik van de VGO is vanaf 1 november 2021 verplicht voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek. Voor alle overige WMO-plichtige studies zal de VGO op een nader te bepalen tijdstip verplicht worden.

Procedure Lokale Geschiktheid en lokale uitvoerbaarheid

De veldpartijen, verenigd in de DCRF hebben een procedure *Lokale geschiktheid* opgesteld die voor verrichters en onderzoekers de werkwijze beschrijft voor het snel opstarten van al het WMO-plichtig onderzoek. Dat wil zeggen dat de procedure niet alleen zal gelden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek, maar ook voor overig WMO-plichtig onderzoek en onderzoek wat valt onder de verordening Medische Hulpmiddelen.

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. De toetsing vindt volledig centraal plaats, met parallel in de lokale deelnemende centra een proces met werkafspraken (operationeel en financieel) en document verificatie. Met deze werkwijze sluit het opstartproces van klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland aan op de voorschriften van de nieuwe Europese wetgeving (CTR).

Dit proces is geborgd in drie formele juridische documenten:

- VGO – Geschiktheid onderzoeksinstelling: *we kunnen het doen*
- CTA: Clinical Trial Agreement: *we gaan het doen*
- EC: centrale goedkeuring: *we mogen het doen*

De procedure zorgt ervoor dat:

- Onderzoekscentra sneller kunnen starten, waardoor onderzoekers de inclusieperiode volledig benutten voor al het WMO-plichtige onderzoek;
- Nederlandse onderzoekscentra aantrekkelijk zijn voor (internationale) verrichters van WMO-plichtig onderzoek;
- Nederland een goede concurrentiepositie heeft ten opzichte van de andere EU-landen.
- Er een eenduidige parallelle en geharmoniseerde procedure voor al het WMO-plichtige onderzoek is;
- Innovatie eerder naar patiënten wordt gebracht.

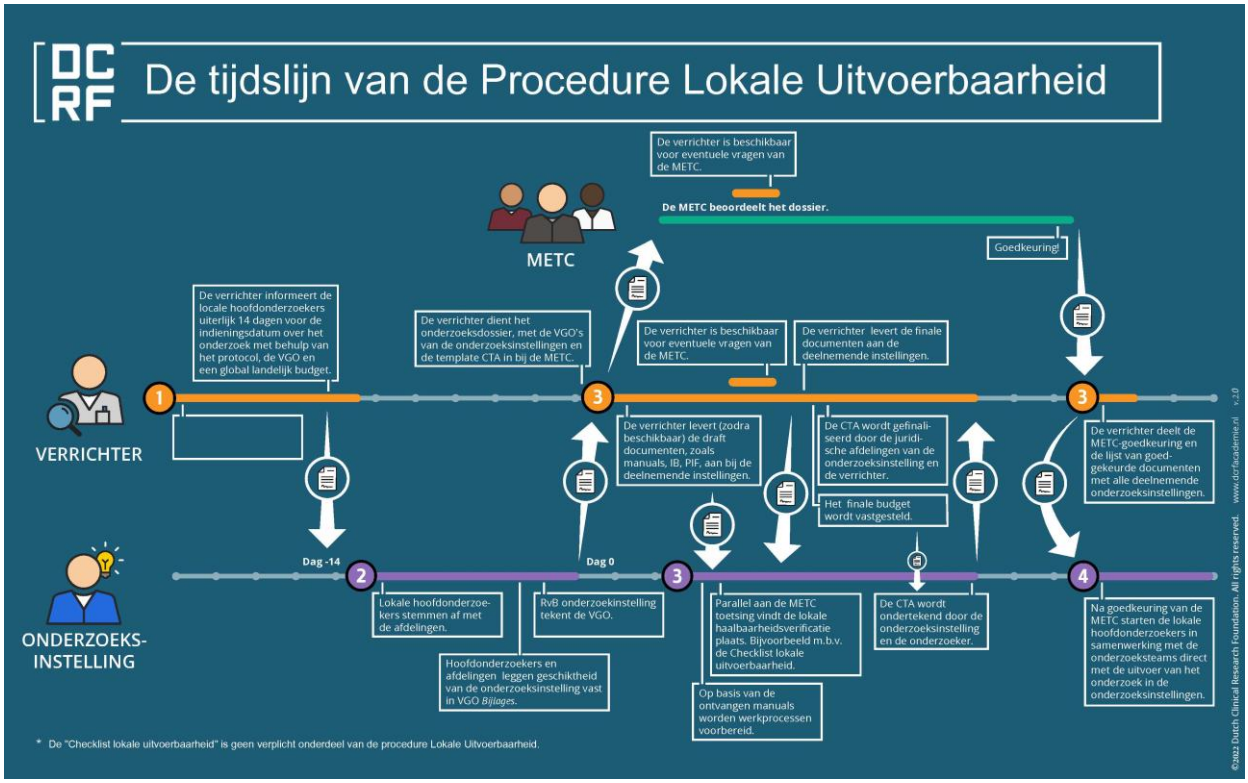
Opzet

Centraal staat het tijdstip waarop een volledig toetsingsdossier ter beoordeling wordt ingediend in het CTIS portal (voor geneesmiddelenonderzoek) of bij Toetsingonline (voor alle overige WMO-plichtige onderzoeken)

De procedure omschrijft:

- de activiteiten die gedurende de pre-indieningsperiode plaats dienen te vinden;
- de activiteiten die gedurende de beoordelingsperiode plaats dienen te vinden

De procedure is in drie rollen (METC, Verrichter en Deelnemend onderzoeker/ centrum) en vier stappen opgedeeld; twee stappen tijdens de pre-indieningsperiode en twee stappen na het moment van indiening in het CTIS/Toetsingonline. De stappen worden hieronder nader toegelicht en daarna verder uitgewerkt met de activiteiten per rol.



Meer informatie over het de procedure lokale uitvoerbaarheid en het gebruik van de VGO en de ontwikkelde training hierover kan worden gevonden via de DCRF academie: https://dcrfacademie.nl/trainingen/vgo

Lokale geschiktheid en uitvoerbaarheid in vier stappen:

Stap 1: Inventarisatie centra/ site selectie

Stap 1 is de periode die een verrichter nodig heeft om onderzoekscentra te vinden. Nadat een onderzoekscentrum geselecteerd is, levert de verrichter de volgende documenten bij de lokale hoofdonderzoeker aan; het protocol, het minimale globale budget en de vooringevulde VGO. De VGO vertaalt het protocol naar instructies voor de ondersteunende afdelingen; wat is er nodig van de betrokken ondersteuners/ afdelingen om het protocol uit te voeren in de onderzoeksinstelling?

Stap 2: Regelen lokale geschiktheid in Onderzoekscentrum

Tijdens Stap 2 bespreekt de lokale hoofdonderzoeker binnen de instelling met de betrokken ondersteunende afdelingen, of de verrichtingen haalbaar zijn. De onderzoeker regelt, eventueel

met hulp van een researchcoördinator en/of het wetenschapsbureau van de eigen instelling, dat de uitkomst van dit overleg wordt vastgelegd in de Verklaring Geschiktheid Onderzoekscentrum (VGO). De VGO is het document dat de geschiktheid van de onderzoeksfaciliteiten aangeeft. De VGO wordt door de toetsingscommissie gebruikt bij de beoordeling van Deel 2 van het toetsingsdossier (zie sectie 'situatie na 31 januari 2022').

De bijlagen van de VGO geven aan wat er verwacht wordt van deelnemende betrokken afdelingen.

De VGO wordt door de Raad van Bestuur (RvB) of diens gemandateerde getekend om de geschiktheid van het onderzoekscentrum te bevestigen. Hierin is een voorwaardelijkheidsclausule opgenomen die de VGO koppelt aan het onderzoekscontract (CTA) en de goedkeuring van de beoordelende commissie. Alle drie samen vormen ze de juridische basis voor de start van een onderzoek.

Tijdens de stap 1 is er een minimaal globaal budget opgegeven en na het ondertekenen van de VGO wordt dit budget verder uitonderhandeld. Dit minimale budget zal in principe alleen worden verlaagd indien er handelingen worden geschrapt. Dit betekent dat een onderzoekscentrum nooit verplicht wordt het onderzoek tegen een te lage vergoeding uit te voeren.

Na ondertekening van de VGO kan een onderzoekscentrum er altijd voor kiezen zich terug te trekken.

Stap 3: Toetsing onderzoek door beoordelende commissie en beoordeling lokale uitvoerbaarheid

Stap 3 geeft de periode weer die de lidstaten nodig hebben om het onderzoek te beoordelen. In deze periode beantwoordt de verrichter de vragen van de beoordelende commissie van de rapporterende lidstaat (rMS).

Direct na de indiening deelt de verrichter alle relevante documenten van het onderzoeksdossier met de deelnemende centra voor de lokale dossiers (Investigator Site File). Met deze documenten kan de onderzoeker met de betrokken afdelingen gedurende stap 3 werken aan het opstellen van de diverse werkdocumenten (manuals etc.) en worden de diverse operationele en financiële afspraken verder uitgewerkt.

Zo snel mogelijk na de vragenronde van de toetsingscommissie deelt de verrichter de (finale) documenten, zoals genoemd in de Checklist Lokale uitvoerbaarheid. De checklist bevat de door het onderzoekscentrum benodigde documenten van de verrichter en onderzoeker. Op basis van deze documentatie kan de lokale uitvoerbaarheidsprocedure worden afgerond en wordt het finale budget met de verrichter vastgesteld. Zodra dit proces gereed is wordt het onderzoekscontract (CTA) ondertekend, in principe vóórdat de goedkeuring van de METC wordt afgegeven.

Indien documenten na de medisch-ethische toetsing nog wijzigen, deelt de verrichter de definitieve versies, samen met het toetsingsoordeel met de deelnemende centra.

Stap 4: Initiatie-visite en start inclusie proefpersonen
Stap 4 is de periode na goedkeuring van het onderzoek door de beoordelende commissie. Hier valt onder: het opstarten van de studie en het includeren van de proefpersonen.

Activiteiten van verrichter en onderzoeker per stap

Bovengenoemde stappen staan hieronder verder uitgewerkt.

Stap 1: Inventarisatie deelnemende onderzoekinstellingen

Noodzakelijke documenten:

- ***Protocol***
  De verrichter geeft in het protocol voldoende gedetailleerd aan welke verrichtingen voor uitvoering van het onderzoek nodig zijn. Indien aanwezig kan deze informatie eventueel ondersteund worden door middel van diverse (concept) *manuals*.

- ***Verklaring geschiktheid Onderzoekscentrum formulier (VGO)***
  De VGO bestaat uit de VGO en bijlagen.
  De verrichter levert een vooraf ingevulde, onderzoekscentrum specifieke VGO. De bijlagen van de VGO bevatten de algemene informatie over het onderzoek, zoals de gegevens van de verrichter, de titel van het onderzoek, de gebruikte onderzoekmedicatie etc. Daarnaast is er een bijlage per betrokken ondersteunende afdeling met daarin de tijdens het onderzoek noodzakelijke verrichtingen. De bijlagen zijn vooraf ingevuld door de verrichter, zodat het voor de ondersteunende afdelingen duidelijk is wat er van hen gevraagd wordt. De onderzoeker kan samen met de ondersteunende afdelingen aan de hand van die informatie bepalen of de studie kan worden uitgevoerd in de instelling.

  De laatste versie van de VGO is via de website van de CCMO te downloaden.

  Met de ondertekening van de VGO verklaart de (gemandateerde van de) Raad van Bestuur/directie dat haar onderzoekscentrum geschikt is om het beoogde onderzoek uit te voeren. De ondertekende versie van de VGO wordt onderdeel van Deel 2 van het indieningsdossier.

- ***Budgetvoorstel en concept onderzoekscontract (CTA)***
  De verrichter geeft in de VGO een indicatie van het minimaal globaal beschikbare budget. Het vaststellen van het definitieve budget is onderdeel van stap 2, waarin lokaal de operationele en financiele voorbereiding, inclusief documentbeheer, wordt afgerond.

  Op de CCMO website zijn de template CTA's en het template Proefpersonen Informatie Formulier (PIF) die voor Nederland zijn vastgesteld beschikbaar.

  De verrichter en de instelling en de onderzoeker leggen de afspraken vast in het CTA. Dit standaardcontract bevat een paragraaf waarin staat beschreven dat bij ondertekening van

het contract door de (gemandateerde van 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:

- goedkeuring voor uitvoering van het onderzoek door de beoordelende commissie;
- aanpassing van de afspraken, inclusief de financiële, in het contract als dat blijkens het beoordelingsrapport van de toetsingscommissie nodig is.

In dit juridisch geborgde parallelle proces dient het CTA getekend te worden voordat de goedkeuring van de toetsende commissie is afgegeven.

Tijdslijnen

De indieningsdatum voor de centrale toetsing is de deadline voor de VGO. Voor geneesmiddelenonderzoek is dat de geplande Europese indiening in de CTIS portal. Deze datum wordt door de verrichter (of de betrokken CRO) vastgesteld en in de VGO gecommuniceerd.

De verrichter geeft op de VGO een datum waarop de onderzoeker uiterlijk het door de RvB, of diens gemandateerde ondertekende de VGO aan de verrichter moet aanleveren. De onderzoeker heeft minimaal 2 weken nodig voor het verzamelen van de informatie van de betrokken afdelingen en de ondertekening van de RvB, of diens gemandateerde. De verrichter heeft nog maximaal een week nodig om de aangeleverde VGO's in de CTIS portal te verwerken.

Stap 2: Opleveren getekende VGO

1. Geschiktheid onderzoekscentrum vastleggen in de VGO:
   a. Na ontvangst van alle relevante informatie (zie Stap 1) en voorafgaand aan de indiening van Deel 2 van het toetsingsdossier, bespreekt de lokale hoofdonderzoeker eventueel samen met het wetenschapsbureau en/of de researchcoördinator in het deelnemende onderzoekscentrum het onderzoek met alle betrokken ondersteunende afdelingen de lokale geschiktheid.
   b. Tijdens het overleg stemt de lokale hoofdonderzoeker aan de hand van het protocol en de centrum- en studiespecifieke VGO, met alle betrokken ondersteunende afdelingen, zoals bijvoorbeeld de apotheek, het laboratorium, de afdeling radiologie etc., af of deze gezien de verrichtingen, de planning en binnen het globaal beschikbare budget, aan het onderzoek kunnen meewerken.
   c. Tijdens of na het geschiktheidsoverleg legt de lokale hoofdonderzoeker/ researchcoördinator/ medewerker van het wetenschapsbureau, de uitkomst van het overleg op basis van de bijlagen van de VGO vast; *we kunnen dit doen*.
2. Informeren Raad van Bestuur:
   a. De lokale hoofdonderzoeker bevestigt de gemaakte afspraken op grond van de informatie in de bijlagen van de VGO.

b. De informatie uit de bijlagen van de VGO gaat ter informatie naar de (gemandateerde van de) RvB. Als deze akkoord is met de uitvoering van het onderzoek in haar instelling, zorgt deze voor ondertekening van de VGO.

3. Aanleveren informatie over de Geschiktheid van de onderzoekscentra ten behoeve toetsing van de Deel 2:
   a. De lokale hoofdonderzoeker stuurt het door de RvB of diens gemandateerde ondertekende VGO naar de verrichter, om in te dienen voor de toetsing van Deel 2 van het toetsingsdossier.
   b. De lokale hoofdonderzoeker stuurt de overige benodigde informatie naar de verrichter ten behoeve van het toetsingsdossier:
      i. CV's
      ii. de contactgegevens van het deelnemende onderzoekscentrum voor in de PIF, samen met de informatie over de verwerkingsverantwoordelijke en de functionaris gegevensbescherming van het onderzoekscentrum
4. De verrichter dient het dossier in voor de medisch-ethische toetsing, in het CTIS/ToetsingOnline.

Stap 3: Toetsing onderzoek door Beoordelende Commissie en afronding voorbereiding onderzoek

1. Vastellen van het definitieve budget
   Na ondertekening van de VGO, en op basis van de gesprekken met en offertes van de ondersteunende afdelingen, wordt het definitieve budget vastgesteld tijdens stap 3. Dit gebeurt parallel aan de centrale toetsing.
2. Lokale uitvoerbaarheidsverificatie
   Parallel aan de beoordeling van de beoordelende commissie vindt de lokale uitvoerbaarheidsverificatie conform de checklist lokale uitvoerbaarheid plaats. De laatste versie van de checklist lokale uitvoerbaarheid is via de DCRF website te downloaden. De verrichter dient de ingediende documenten direct na de initiële indiening als ook na de vragenronde te delen met de deelnemende centra. Zo is er voldoende zicht op de definitieve vorm van het onderzoek en kunnen de instellingen zich voorbereiden op de daadwerkelijke lokale uitvoering. Hierbij wordt binnen het onderzoekscentrum gecheckt of:
   - de PIF de lokale informatie bevat,
   - de hoofdonderzoeker volgens lokale vereisten geschikt is,
   - operationele en financiële afspraken definitief zijn gemaakt,
   - werkdocumenten zijn uitgewerkt.
3. Ondertekening standaardcontract (CTA)
   De ondertekening kan plaats vinden wanneer de lokale uitvoerbaarheid geverifieerd is ná het beantwoorden van de vragen van de beoordelende commissie door de verrichter, en vóór de goedkeuring van de beoordelende commissie. Op basis van de door de verrichter gedeelde documenten dient de lokale uitvoerbaarheidsverificatie tijdig te worden afgerond.
   Bij ondertekening van het CTA, waarin de 'opschortende voorwaarden' zijn beschreven, geeft

de RvB voorwaardelijk toestemming voor uitvoering van het onderzoek. Het onderzoek kan pas worden uitgevoerd als aan deze opschortende voorwaarden is voldaan.

4. Werkprocessen
   Om een snelle start van het includeren van proefpersonen mogelijk te maken, zorgt de verrichter in afstemming met de deelnemende centra gedurende de toetsingsprocedure dat:
   a. alle werkdocumenten voor de betrokken afdelingen (apotheek, lab, betrokken afdelingen etc.) worden gemaakt, en voor de start van de inclusiesperiode met alle deelnemende centra worden gedeeld;
   b. alle betrokkenen, indien nodig, getraind worden om het onderzoek uit te kunnen en mogen voeren (GCP-WMO, BROK, studie-specifieke trainingen, etc);
   c. in de centra de (pre-)initiatievisites worden uitgevoerd.

Stap 4: Start inclusie proefpersonen

Wanneer dat het onderzoek door de toetsingscommissie is goedgekeurd èn het onderzoekscontract (CTA) volledig getekend is, verandert de voorwaardelijke toestemming van de RvB in definitieve toestemming. Dit betekent dat uitvoering van het onderzoek in het onderzoekscentrum op korte termijn kan beginnen.