
Derde 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: vs1, dd 28 november 2019

Introductie

Aanleiding 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 van geneesmiddelenonderzoek voor alle deelnemende centra in EU-landen, gelijk is. Dit geldt zowel voor onderzoekergeïnitieerd onderzoek als voor bedrijfsgeïnitieerd onderzoek.

Wat regelt de verordening

De verordening schrijft voor dat het medisch-ethische toetsingsproces in Europees verband wordt geregeld. Bij multinationalaal onderzoek voeren de deelnemende lidstaten de toetsing gezamenlijk uit. Onder de nieuwe wet dienen opdrachtgevers daarom de aanvraag voor de medisch-ethische toetsing van hun onderzoek in via een EU-webportaal. Het moment van indiening is het begin van het toetsingsproces, dat maximaal drie maanden duurt.

De verordening schrijft ook voor dat de toetsende commissies de geschiktheid van de deelnemende onderzoeksinstituten beoordeelt. De deelnemende lidstaten doen dat voor de onderzoekscentra in hun eigen land. De beoordeling van een centrum vindt plaats aan de hand van een geschiktheidsverklaring die het centrum voorafgaand aan het toetsingsproces afgeeft aan de opdrachtgever.

In Nederland geven de deelnemende onderzoeksinstituten de verklaring af via het formulier Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstituten (VGO).

Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland

Om Nederland aantrekkelijk te houden voor (internationale) opdrachtgevers van klinisch geneesmiddelenonderzoek, is het noodzakelijk dat er standaardisatie en harmonisatie komt van de goedkeuringsprocedures voor de uitvoering van klinisch 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. Bij multinational onderzoek is er immers concurrentie van andere deelnemende lidstaten. Vermindering van de vraag om deel te nemen aan onderzoek 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.

Voor onderzoekscentra die deel willen nemen aan onderzoek is het dus van belang dat ze hun werkwijzen voor het opstarten van onderzoek zo inrichten dat ze de VGO op tijd, vóór het indienen van het aanvraagdossier voor de toetsing, bij opdrachtgevers van onderzoek kunnen aanleveren.

Voor opdrachtgevers is het dus van belang dat ze zorgdragen voor tijdige en volledige aanlevering van documenten benodigd voor lokale goedkeuringsprocedures in deelnemende centra.

Situatie in 2020

1. Het indieningsproces voor medisch-ethische toetsing van klinisch geneesmiddelenonderzoek verandert ten gevolge van nieuwe EU-wetgeving. Dit geldt zowel voor onderzoeksgeïnitieerd onderzoek als voor bedrijfsgeïnitieerd onderzoek.
2. De beoordeling van het geneesmiddelenonderzoek in de Europese lidstaten vindt centraal plaats, door toetsingscommissies in de deelnemende landen, waarvan een van de lidstaten optreedt als rapporteur.
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/robustheid data,
 - IMPD: kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/ AMPs,
 - Etikettering,
 - Investigator's Brochure.
 - Deel 2
 - Patiënten Informatie Formulier (PIF) en toestemmingsformulier,

- Wervingsprocedure,
- Vergoedingen proefpersoon/ onderzoeker,
- Geschiktheid onderzoeker/ faciliteiten (VGO),
- 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. Dit is de zg reporting member State (rMS). De beoordeling van Deel 2 wordt uitgevoerd door iedere lidstaat afzonderlijk. In Nederland rapporteert de commissie die de beoordeling van Deel 1 doet, ook over Deel 2.

4. De indiening van een toetsingsdossier vindt online plaats via een webportaal van het Europese Medicijn Agentschap (EMA), het Clinical Trial Information System (CTIS).
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.
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. Het is aan de opdrachtgever of deze een amendement voor het toevoegen van een deelnemend centrum in zal dienen.

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 onderzoeksinstituten 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

Stap 1 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 instelling haalbaar is.

Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in onderzoeksinstelling

Tijdens Stap 2 gaat de onderzoeker met de betrokken ondersteunende afdelingen in haar/ zijn eigen instelling de haalbaarheid van het onderzoek na. De onderzoeker regelt, eventueel met hulp van een researchcoördinator en/ of het wetenschapsbureau van de eigen instelling dat de uitkomst van het haalbaarheidsoverleg wordt vastgelegd in de Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO). De VGO is het document dat de geschiktheid van de onderzoeksfaciliteiten aangeeft en dat de toetsingscommissie gebruikt bij de beoordeling van Deel 2 van het toetsingsdossier.

Stap 3: Beoordeling onderzoek door METC en afronding voorbereiding studie

Stap 3 geeft de periode weer die de lidstaten nodig hebben om het onderzoek te beoordelen. In deze periode beantwoordt de opdrachtgever de vragen van de RMS en vindt afronding plaats van de voorbereiding van het onderzoek, te weten het opstellen van werkdocumenten en het tekenen van het contract (Clinical Trial Agreement).

Na de vragenronde van Stap 3 kan de initiatievisite al gepland worden. Het is dan duidelijk wanneer het resultaat van het beoordelingsproces te verwachten is.

Stap 4: Initiatievisite en start inclusie proefpersonen

Stap 4 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

Noodzakelijke documenten

Protocol

De opdrachtgever geeft in het protocol voldoende gedetailleerd aan welke verrichtingen voor uitvoering van de studie nodig zijn, mede op basis van diverse (concept) manuals.

Contract en budget

De opdrachtgever geeft 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 de instelling.

De opdrachtgever levert het standaardcontract (CTA-DCRF) voor het vastleggen van de afspraken. Dit standaardcontract bevat een paragraaf waarin staat beschreven dat bij ondertekening van het contract door de 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 toetsende commissie;
- aanpassing van de afspraken, inclusief de financiële, in het contract als dat blijkt uit het beoordelingsrapport van de toetsingscommissie nodig is.

De bijlagen met de details van het contract worden ingevuld gedurende Stap 2 en 3, waarna het contract ondertekend kan worden.

Verklaring geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO)

De opdrachtgever geeft een onderzoeks- en instellingsspecifieke VGO, waarin de onderzoeker de uitkomsten van het haalbaarheidsoverleg kan vastleggen.

De VGO bestaat uit een Deel A en een Deel B. Met de ondertekening van Deel A verklaart de deelnemende onderzoeksinstelling dat het centrum geschikt en in staat is om het beoogde onderzoek uit te voeren. De ondertekende versie van Deel A wordt onderdeel van het toetsingsdossier.

Deel B van de VGO bevat de algemene informatie over het onderzoek, zoals de gegevens van de opdrachtgever, de titel van het onderzoek, de gebruikte onderzoekmedicatie etc. Dit deel bevat ook voor alle betrokken ondersteunende afdelingen een bijlage met daarin de tijdens het onderzoek noodzakelijke studieverrichtingen. De bijlagen zijn vooraf ingevuld door de opdrachtgever, 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 het toegekende budget toereikend is.

Patiënten Informatie Formulier (PIF)

De opdrachtgever levert het voor het onderzoek geldende Patiënten Informatie Formulier (PIF), dat gebaseerd is op de standaard template van de CCMO en in de versie die gebruikt wordt voor het indieningsdossier.

Noodzakelijke informatie

De opdrachtgever geeft een datum waarop de onderzoeker uiterlijk het door de RvB ondertekende Deel A van de VGO aan de opdrachtgever moet aanleveren.

De opdrachtgever geeft een indicatie voor de datum waarop het toetsingsdossier wordt ingediend in het EU-portaal.

Stap 2: Regelen lokale haalbaarheid in de onderzoeksinstituten aan de hand van de VGO

1. Haalbaarheid onderzoek 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, organiseert de onderzoeker eventueel samen met een researchcoördinator en/ of het wetenschapsbureau, in het deelnemende centrum een (virtueel) 'haalbaarheidsoverleg'.
 - b. Tijdens het 'haalbaarheidsoverleg' stemt de onderzoeker aan de hand van het protocol en de 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 het beschikbare budget, aan het onderzoek kunnen meewerken.
 - c. Tijdens of na het haalbaarheidsoverleg legt de onderzoeker/ researchcoördinator/ medewerker van het wetenschapsbureau, de uitkomst van het overleg vast in Deel B van de VGO.
2. Ondertekenen ingevulde VGO en informeren RvB
 - a. De onderzoeker ondertekent Deel B van het ingevulde VGO.
 - b. Deel B van de VGO gaat ter informatie naar de RvB. Als de RvB akkoord is met de uitvoering van het onderzoek in haar instelling, zorgt zij voor ondertekening van Deel A van de VGO.
3. Aanleveren informatie over de onderzoeksfaciliteiten ten behoeve van de Deel 2 beoordeling
 - a. De onderzoeker stuurt het door de RvB ondertekende Deel A van de VGO 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 de PIF,
 - iii. de informatie over de verwerkingsverantwoordelijke en de functionaris gegevensbescherming van de instelling
 - iv. ...??..
4. De opdrachtgever dient het aanvraagdossier voor de toetsing 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 standaardcontract plaats. Ieder deelnemend centrum bepaalt tijdens het lokale haalbaarheidsoverleg al hoe de verdeling van het budget is over de betrokken afdelingen.

2. Ondertekening standaardcontract

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 standaardcontract, 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 voorwaarden is voldaan.

3. Werkprocessen

Om een snelle start van het includeren van patiënten mogelijk te maken, zorgt de opdrachtgever in afstemming met de deelnemende centra gedurende de beoordelingsprocedure dat:

- a. alle werkdocumenten voor de betrokken afdelingen (apotheek, 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-WMO, BROK, studie-specifieke trainingen, etc);
- c. in de centra de (pre-) initiatievisites worden uitgevoerd.

Stap 4: Start inclusie proefpersonen

De dag dat het onderzoek door de toetsingscommissie is goedgekeurd, verandert de voorwaardelijke toestemming van de RvB in definitieve toestemming. Dit betekent dat uitvoering van het onderzoek in het centrum direct kan beginnen.