
Centrale toetsing en lokale geschiktheid in een efficiënt versneld proces

Titel: Van wederzijdse acceptatie naar getekende lokale geschiktheidsverklaring

Opstellers: DCRF werkgroep Lokale uitvoerbaarheid met vertegenwoordigers van CCMO, NFU, STZ, VIG, ACRON, FMS en Platform Onderzoeksnetwerken

Versie: 16Jul2021, definitief

Introductie

Aanleiding

In januari 2022 wordt 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 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 ECTR (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 'Situatie na januari 2022'). 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.

De verordening schrijft ook voor dat de toetsende commissies 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 van klinisch geneesmiddelenonderzoek, is het noodzakelijk dat het proces sneller gaat verlopen. Dit kan door:

- de lokale geschiktheid al vóór de METC indiening te beoordelen, in plaats van daarna en
- de lokale haalbaarheidsbeoordeling parallel aan de METC toetsing te laten lopen.

De implementatie van deze procedure draagt bij aan het aantrekkelijk houden van de Nederlandse onderzoekscentra. Bij multinational onderzoek is er immers concurrentie van andere deelnemende lidstaten. Het is immers belangrijk om te blijven deelnemen aan klinisch geneesmiddelenonderzoek omdat dit bijdraagt aan:

- het kennisniveau van de artsen 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 gebrek aan kennis van, en ervaring met nieuwe behandel mogelijkheden;
- 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. Hiervoor heeft een deelnemend centrum minimaal 2 weken nodig. De verrichter dient hiermee rekening te houden bij de bepaling van de datum van indiening.

De onderzoekscentra moeten hun processen zodanig inrichten dat men de VGO op tijd, vóór het indienen van het aanvraagdossier voor de centrale medisch-ethische toetsing, bij de verrichter van onderzoek kunnen aanleveren.

Situatie na 31 januari 2022

1. Het indieningsproces voor medisch-ethische toetsing van klinisch geneesmiddelenonderzoek verandert ten gevolge van nieuwe EU-wetgeving. 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 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/robustheid van de data
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD): kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/ AMPs
- Etikettering
- Investigator's Brochure
- Deel 2 (individuele lidstaat, elk deelnemend land is verantwoordelijk voor de toetsing van landspecifieke documenten, toetsende METC wordt aangewezen door het landelijk bureau (CCMO))
 - Proefpersonen Informatie Formulier (PIF) en toestemmingsformulier
 - Wervingsprocedure
 - Vergoedingen voor proefpersoon en voor de onderzoeker(s)
 - Geschiktheid van de onderzoeker (CV) en de onderzoekscentra (VGO)
 - Privacy
 - Verzekering
 - Afname, opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal
 - Patiëntenmaterialen
- 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.
- 6. Toetsing: Bij multinationalaal onderzoek ontvangt elke betrokken lidstaat Deel 1 van de indiening en zij geven hun feedback aan de reporting Member State (rapporteur) 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 onderzoekcentrum in zal dienen.
- 10. Bovenstaande geldt voor de onderzoeken die vallen onder de ECTR. Overig WMO-plichtig onderzoek in Nederland blijft getoetst worden via een centrale Nederlandse METC met een parallelle toetsing via ToetsingOnline (CCMO). Voor deze studies wordt wel de VGO gebruikt als verklaring voor de Geschiktheid van de instelling voor de toetsende commissie. Echter de tijdslijnen voor de indiening en substantiële amendementen zijn onveranderd met de huidige situatie.

Vanaf 1 november zal de VGO verplicht worden gesteld voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek. Voor alle overige WMO-plichtige studies zal de VGO op een nader te bepalen tijdstip verplicht worden (verwacht medio 2022).

Procedure Lokale Geschiktheid en lokale haalbaarheid

De leden van de Werkgroep Lokale uitvoerbaarheid van de DCRF hebben een voorstel gemaakt voor een procedure *Lokale geschiktheid*, 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. Met deze werkwijze sluit het opstartproces van klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland aan op de voorschriften van de nieuwe Europese wetgeving (ECTR).

Het volgen van 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.

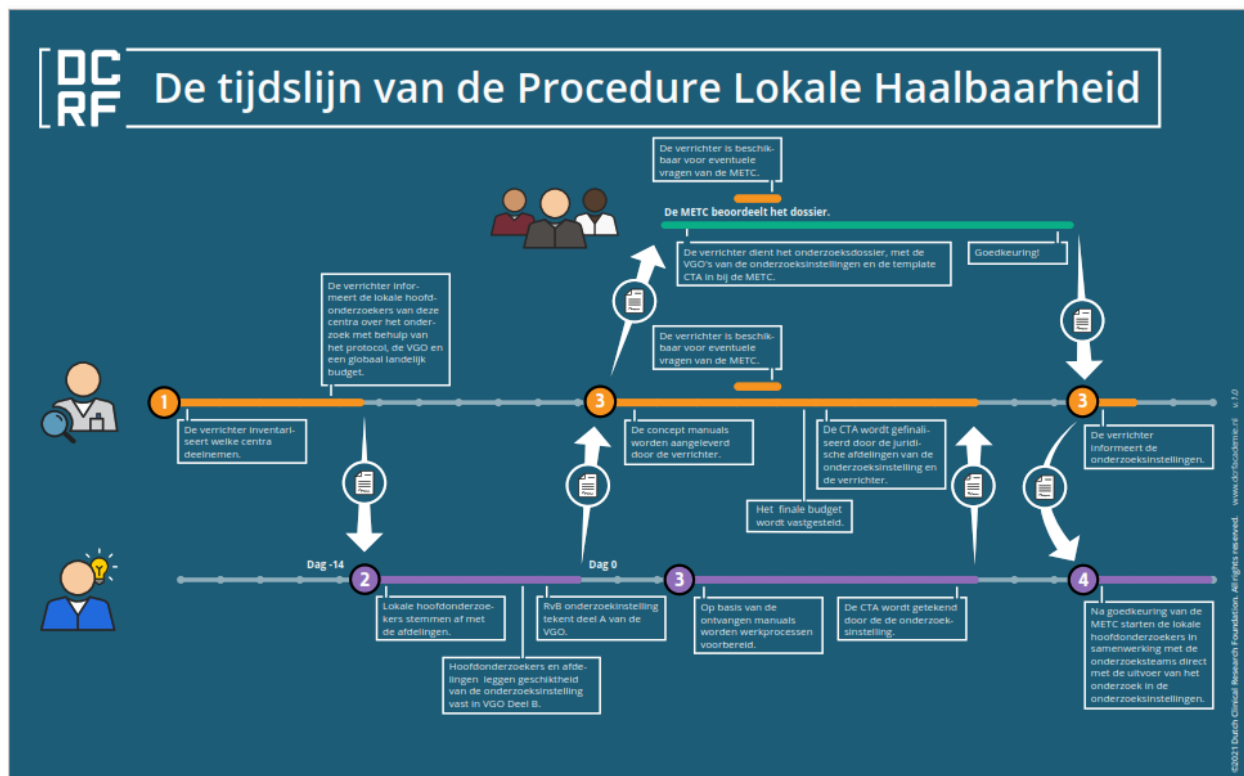
Opzet

De kern van de procedure is 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, 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 CTIS/Toetsingonline. De stappen worden hieronder nader toegelicht en daarna verder uitgewerkt met de activiteiten voor de verrichter en onderzoeker.



Meer informatie over het de procedure lokale haalbaarheid 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 haalbaarheid in vier stappen:

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*.
- Onderzoekscontract (CTA), Budget en Proefpersonen Informatie Formulier (PIF)**
 De verrichter geeft een indicatie van het minimaal globaal beschikbare budget.

In stap 1 is het advies aan de verrichter om te werken met één van de template CTA's die voor Nederland zijn vastgesteld en ook om het template PIF te gebruiken.

De overrichter levert het [standaard onderzoekscontract](#) voor het vastleggen van de afspraken. Dit standaardcontract bevat een paragraaf waarin staat beschreven dat bij

ondertekening van het contract door de Raad van Bestuur (RvB), vóóordat 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:

- o goedkeuring voor uitvoering van het onderzoek door de toetsende commissie;
- o 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 Onderzoekscentrum (VGO)**

De verrichter levert een vooraf ingevulde, onderzoekscentrum specifieke VGO, waar de onderzoeker de uitkomsten van het geschiktheidsoverleg in kan vastleggen. De [VGO](#) is via de website van de CCMO te downloaden.

De VGO bestaat uit een Deel A en een Deel B. Met de ondertekening van Deel A verklaart de Raad van Bestuur/directie dat haar onderzoekscentrum geschikt is om het beoogde onderzoek uit te voeren. De ondertekende versie van Deel A wordt onderdeel van Deel 2 van het indieningsdossier.

Deel B van de VGO bevat de algemene informatie over het onderzoek, zoals de gegevens van de verrichter, de titel van het onderzoek, de gebruikte onderzoeksmedicatie etc. Dit deel bevat ook voor alle betrokken ondersteunende afdelingen een bijlage 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.

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.

De verrichter geeft op de VGO een datum waarop de onderzoeker uiterlijk het door de RvB, of diens gemandateerde ondertekende Deel A van 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 in het toetsingsdossier.

Stap 2: Opleveren getekend deel A van de 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 om de lokale geschiktheid te bepalen.
 - 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 Deel B van de VGO vast.
2. Informeren Raad van Bestuur:
 - a. De lokale hoofdonderzoeker bevestigt de gemaakte afspraken op grond van de informatie in Deel B en de bijlagen van de VGO.
 - b. De informatie uit deel B 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 Deel A 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 Deel A van de 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 METC en afronding voorbereiding onderzoek

1. Definitieve budgetvaststelling
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 haalbaarheidsverificatie

Parallel aan de METC toetsing vindt de lokale haalbaarheidsverificatie door middel van de greenlight checklist plaats. Wanneer de verrichter de definitief ingediende documenten direct na de vragenronde deelt met de deelnemende centra 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 haalbaarheid geverifieerd is ná het beantwoorden van de vragen van de toetsende commissie door de verrichter, en vóór de goedkeuring van de METC. Wanneer de verrichter de definitief ingediende documenten direct na de vragenronde deelt met de deelnemende centra is er voldoende zicht op de definitieve vorm van het onderzoek aan de hand waarvan de lokale haalbaarheidsverificatie kan worden afgerond.

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.

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 (apothek, lab, betrokken afdelingen etc.) worden gemaakt, en voor de start van de inclusieperiode 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.