

Bijlage A

Standaard onderzoeksdossier

voor de indiening van een onderzoeksvoorstel bij een WMO-toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie

A. Brieven

- A1: Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie
- A2: Machtiging van de verrichter als de indiener niet de verrichter is
- A3: Ontvangstbewijs EudraCT-nummer 

B. Formulieren

- B1: ABR-formulier en samenvatting (online, met datum en handtekening)
- B2: Lokaal addendum bij ABR-formulier (indien vereist door oordelende erkende METC)
- B3: EudraCT-aanvraagformulier: (online, met datum en handtekening) 
- B4: Gentherapie/GGO-formulier (indien van toepassing)
- B5: EudraCT-formulier kennisgeving wijziging 
- B6: CCMO-formulier melding beëindiging studie
- B7: EudraCT-formulier einde onderzoek 

C. Protocol en eventuele amendementen

- C1: Onderzoeksprotocol
- C2: Protocolamendementen, in chronologische volgorde

D. Productinformatie

- D1: Investigator's Brochure (datum uitgifte: < 1 jaar oud) en overzichtlijst SUSARs nog niet vermeld in IB (inclusief samenvatting met beoordeling) 
- D2: IMPD, (of SPC indien van toepassing), inclusief lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek 
- D2: IMDD (indien van toepassing)
- D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands 
- D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen 
- D5: Productgegevens ziekenhuisapotheker (indien van toepassing) 
- D6: Aanvullende productgegevens, bijvoorbeeld bij gentherapie: digitale nucleotidesequentie van de vector (indien van toepassing) 

E. Informatie voor proefpersonen

- E1/E2: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers inclusief toestemmingsformulier(en)
- E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal
- E4: Overig voorlichtingsmateriaal
- E5: Nieuwsbrieven of brieven met resultaten (na goedkeuring van het onderzoek)

F. Te gebruiken vragenlijsten, patiëntendagboekje, patiëntenkaartje, et cetera (indien van toepassing)

- F1: Vragenlijsten
- F2: Patiëntendagboek
- F3: Patiëntenkaart
- F4: Overig

G. Informatie over de verzekering

- G1: Verzekeringscertificaat WMO-proefpersonenverzekering of schriftelijk verzoek tot vrijstelling verzekeringsplicht
- G2: Bewijs dekking aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter, bijvoorbeeld

aansprakelijkheidsverzekering

H. cv's

H1: cv onafhankelijke deskundige (arts of andere onafhankelijke deskundige(n))

H2: cv coördinerend onderzoeker bij multicenteronderzoek (indien van toepassing)

I. Informatie per deelnemend centrum in Nederland

I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

I2: Onderzoeksverklaringen van afdelingshoofd/zorggroepmanager (of equivalent) bij multicenteronderzoek.

I3: cv van hoofdonderzoeker per centrum

I4: Overige informatie per deelnemend centrum

J. Aanvullende informatie over financiële vergoedingen (indien niet vermeld in ABR-formulier)

J1: Aan proefpersonen

J2: Aan onderzoekers en centra

K. Overige relevante documenten:

K1: Kopie beoordeling door andere instanties, bijvoorbeeld van subsidiegever of wetenschapscommissies of advies van registratieautoriteiten)

K2: Overzichtslijst van de bevoegde instanties in het buitenland waar het protocol is ingediend, samen met kopie van beoordeling door de buitenlandse METC's/EC's of bevoegde autoriteiten, bijvoorbeeld VHP 

K3: Getekend onderzoekscontract van verrichter (sponsor) of financier met de onderzoeker en/of instelling

K4: Wetenschappelijke publicaties (over eerder/vergelijkbaar onderzoek aangeleverd door de indiener)

K5: DSMB: Data Safety Monitoring Board (samenstelling, charter)

K6: Overige documenten (bijvoorbeeld brief aan huisarts/behandelend specialist, advies stralingscommissie)

L. Veiligheidsinformatie (na goedkeuring van het onderzoek)

L1: SUSARs 

L2: Periodieke overzichtslijsten SUSARs 

L3: Jaarlijkse veiligheidsrapportage 

L4: SAE's

L5: Advies DSMB (Data Safety Monitoring Board)

L6: Overige relevante veiligheidsinformatie

M. Voortgangsrapportages en studieresultaten

M1: Voortgangsrapportage

M2: Samenvatting studieresultaten/wetenschappelijke publicaties

M3: Klinisch studierapport 

Toelichting bij standaard onderzoeksdossier

Achtergrond

Bij de primaire indiening bij een erkende METC of de CCMO moet uw onderzoeksdossier bestaan uit een aantal basisdocumenten. Sommige documenten hoeft u alleen aan te leveren indien ze van toepassing zijn. Als dit het geval is, staat dat erachter in de lijst (indien van toepassing).

Bij toetsing door een erkende METC is het mogelijk dat aanvullende documenten nodig zijn die niet in het standaardonderzoeksdossier voorkomen. Informeer hiernaar bij de betreffende erkende METC.

Dien de documenten bij voorkeur in de aangegeven volgorde in. Gebruik in het geval van indiening op papier de scheidingsbladen (<http://www.ccmo.nl>, zoek op scheidingsbladen) om uw onderzoeksdossier te ordenen. Zo kan de oordelende commissie snel en efficiënt controleren of het onderzoeksdossier volledig is. De beoordeling start als het ingediende onderzoeksdossier volledig is.

Bij geneesmiddelenonderzoek dient u meer stukken aan te leveren: in het standaardonderzoeksdossier zijn die aangegeven met het symbool .

Het dossier voor geneesmiddelenonderzoek dat u indient bij de toetsende commissie, moet u ook digitaal indienen bij de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS). Meer hierover leest u op www.ccmo.nl bij 'Extra toets bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek'. Bij de bevoegde instantie bent u verplicht om stukken digitaal in te dienen. Bij 'Digitaal of op papier' op www.ccmo.nl vindt u informatie over de eisen die worden gesteld aan de digitale indiening.

In de documentenlijst van het standaardonderzoeksdossier staan documenten die u bij een **primaire indiening** moeten aanleveren én documenten die u **na een positief oordeel en/of verklaring van geen bezwaar** nog moet indienen bij de oordelende commissie en de bevoegde instantie (indien van toepassing).

Uitgangspunten bij het standaardonderzoeksdossier zijn de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

De documenten

A1: Aanbiedingsbrief aan toetsingscommissie en bevoegde instantie

In de aanbiedingsbrief moet duidelijk staan aan welke METC en/of bevoegde instantie u het onderzoeksdossier of amendement aanbiedt en met welke documenten (inclusief versienummer en/of datum). De aanbiedingsbrief moet worden ondertekend door de indiener. Als de indiener niet de projectleider/coördinerend onderzoeker/afdelingshoofd is, wordt aanbevolen om de aanbiedingsbrief mede door één van genoemde personen te laten ondertekenen. De volgende voorbeelden van aanbiedingsbrieven aan de toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie staan op de website van de CCMO:

- Template aanbiedingsbrief aan de toetsingscommissie
- Template aanbiedingsbrief aan de bevoegde instantie
- Template aanbiedingsbrief amendement bij de bevoegde instantie

A2: Machtiging van de verrichter (als de indiener niet de verrichter is)

Als de indiener niet de verrichter is, moet een machtiging worden meegestuurd waaruit blijkt dat de indiener namens de verrichter gemachtigd is om het onderzoeksdossier ter beoordeling in te dienen. Voor geneesmiddelenonderzoek is tevens artikel 13d van de WMO van toepassing. Hierin wordt gesteld dat de verrichter of zijn wettelijk vertegenwoordiger op het grondgebied van de Europese Gemeenschap (EG) is gevestigd. Een wettelijk vertegenwoordiger is een natuurlijk persoon of rechtspersoon die namens de verrichter taken kan uitoefenen in het kader van het betreffende onderzoek. De wettelijk vertegenwoordiger kan een organisatie of onderzoeker zijn die het onderzoek in Nederland uitvoert in opdracht van de verrichter. De taken en verantwoordelijkheden van de wettelijk vertegenwoordiger moeten in detail zijn vastgelegd in een contract.

A3: Ontvangstbewijs EudraCT-nummer

Het EudraCT-nummer is een uniek nummer dat aan een onderzoeksdossier wordt toegekend voor registratie in de Europese database voor geneesmiddelenonderzoek (EudraCT-database). Een EudraCT-nummer is te verkrijgen via het aanvraagformulier op de website van de EMA (<https://eudract.ema.europa.eu>).

Voor het aanvragen van een EudraCT-nummer moet u de volgende gegevens vermelden:

- NAW-gegevens van de indiener en zijn organisatie (naam, adres, woonplaats)
- Het onderzoeksprotocolnummer van de verrichter/sponsor
- Het e-mailadres waar het EudraCT-nummer naar moet worden gestuurd.
- Het land waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

Het EudraCT-nummer wordt gestuurd naar het e-mailadres dat u bij de aanvraag vermeldt. De e-mail met het toegewezen EudraCT-nummer dient u als document in te dienen bij de oordelende METC en de bevoegde instantie.

B1: ABR-formulier en samenvatting (online, met datum en handtekening)

Het ABR-formulier is het algemeen beoordelings- en registratieformulier. U dient het ABR-formulier online in te vullen in ToetsingOnline. Nadat het ABR-formulier is ingevuld en definitief is gemaakt, dient u het te printen. De papieren ondertekende versie moet u bij de oordelende METC indienen. De bevoegde instantie moet het ABR-formulier digitaal (als pdf) ontvangen. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend. Op de website van de CCMO kunt u een voorbeeld ABR-formulier met toelichting vinden.

B2: Lokaal addendum bij ABR-formulier (indien vereist door oordelende erkende METC)

Sommige METC's hebben een addendum bij het ABR-formulier waarin aanvullende vragen worden gesteld. Informeer bij de METC waar u het onderzoek ter beoordeling indient of u een addendum moet invullen.

B3: EudraCT-aanvraagformulier: (online, met handtekening en datum)

Het EudraCT-aanvraagformulier (Clinical Trial Application Form) kunt u invullen op de website van de European Clinical Trials Database (<https://eudract.ema.europa.eu>). Hiervoor heeft u het toegewezen EudraCT-nummer nodig. Nadat het EudraCT-aanvraagformulier is ingevuld, moet u de gegevens op uw eigen computer opslaan als xml-file en als pdf. Bij de oordelende METC dient u een ondertekende papieren versie van het EudraCT-aanvraagformulier in te dienen.

De pdf is voor de bevoegde instantie. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend.

De xml-file stuurt u via ToetsingOnline (vraag B1a van het ABR-formulier) door voor invoer in de EudraCT-database. U hoeft de xml-file dus niet mee te sturen met het onderzoeksdossier.

B4: Gentherapie/GGO-formulier (indien van toepassing)

Alleen van toepassing voor gentherapie/GGO-onderzoek. Het aanvraagformulier 'Beoordeling van klinisch onderzoek met gentherapeutica' is te verkrijgen bij het Loket Gentherapie (<http://www.loketgentherapie.nl/>).

B5: EudraCT-formulier kennisgeving wijziging

Bij een substantieel amendement moet u een ondertekend en gedateerd EudraCT-formulier kennisgeving wijziging (EudraCT Substantial Amendment Notification Form) indienen bij de oordelende toetsingscommissie. De bevoegde instantie moet het EudraCT-formulier kennisgeving wijziging digitaal (als pdf) ontvangen. Deze versie hoeft niet te zijn ondertekend. Voor de verwerking van het amendement door de bevoegde instantie in ToetsingOnline is het belangrijk dat sectie E1 van het formulier juist is ingevuld.

Het EudraCT-formulier 'kennisgeving wijziging' kunt u downloaden van de website van Eudralex (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm) onder 'Chapter I'.

Als het substantiële amendement ook betrekking heeft op een wijziging in het EudraCT-aanvraagformulier (B3) en het ABR-formulier (B1), moet u deze ook wijzigen. Deze formulieren dient u vervolgens op dezelfde manier als bij de primaire indiening bij de oordelende toetsingscommissie in te dienen.

De bevoegde instantie hoeft alleen het wijzigingsformulier en eventueel het gewijzigde aanvraagformulier te ontvangen (pdf + online), dus niet het gewijzigde ABR-formulier.

B6: CCMO-formulier melding beëindiging studie

Voor al het WMO-onderzoek geldt een aantal verplichtingen die samenhangen met het positieve oordeel dat is verkregen. Dit betreft onder andere het melden aan de oordelende toetsingscommissie dat het onderzoek in Nederland is beëindigd. Als het onderzoek voortijdig is beëindigd, moet u de reden daarvan opgeven. U kunt hiervoor het CCMO-formulier melding beëindiging studie gebruiken. Bij internationaal onderzoek moet u de datum van het einde van de studie wereldwijd, als die afwijkt van de einddatum in Nederland, nogmaals melden. Voor geneesmiddelenonderzoek dient u hiervoor het EudraCT-formulier einde onderzoek te gebruiken (zie B7).

B7: EudraCT-formulier einde onderzoek

Na (voortijdige) beëindiging van een studie (wereldwijd) dient u het EudraCT-formulier 'Einde onderzoek' (EudraCT Declaration of the End of Trial Form) op papier in te dienen bij de oordelende toetsingscommissie en digitaal (als pdf) bij de bevoegde instantie. Het formulier kunt u ophalen van de website van Eudralex (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm), onder Chapter I.

C1: Onderzoeksprotocol

U kunt gebruikmaken van het Engelstalige model onderzoeksprotocol van de CCMO en de toelichting hierbij die te vinden zijn op de website van de CCMO.

C2: Protocolamendementen (in chronologische volgorde)

Bij amendementen moet duidelijk zijn wat de wijzigingen zijn ten opzichte van het oorspronkelijke onderzoeksprotocol, de reden van de wijzigingen en welke passages in het oorspronkelijke onderzoeksprotocol zijn gewijzigd. Het is raadzaam om een versie van het protocol met track changes en een versie met in de tekst geaccepteerde wijzigingen mee te sturen. Een gedetailleerd overzicht van de wijzigingen volstaat echter ook.

D1 t/m D6 zijn veelal alleen van toepassing op geneesmiddelenonderzoek. Dit sluit echter niet uit dat u voor onderzoek met bijvoorbeeld medische hulpmiddelen of nieuwe voedingsmiddelen ook productinformatie moet aanleveren.

D1: Investigator's Brochure

Een Investigator's Brochure is een samenvatting van de klinische en preklinische gegevens over het/de onderzoeksproduct(en) die van belang zijn voor de bestudering van het/de onderzoeksproduct(en) bij proefpersonen. In hoofdstuk 7 van de guideline Good Clinical Practice (CMPM/ICH135/95) (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/3cc1aen_en.pdf) staat waaraan een Investigator's Brochure moet voldoen.

Evaluatie

De IB moet ten minste jaarlijks worden geëvalueerd en indien nodig herzien. Een frequentere revisie kan passend zijn, afhankelijk van het ontwikkelingsstadium en het beschikbaar komen van nieuwe informatie. Relevante nieuwe informatie kan echter ook zo belangrijk zijn, dat u die overeenkomstig de GCP-regels aan de oordelende WMO-toetsingscommissie en de bevoegde instantie moet verstrekken, voordat u een en ander in een herziene IB opneemt. De IB mag daarom niet ouder zijn dan één jaar, tenzij uit de jaarlijkse evaluatie is gebleken dat herziening niet nodig was. Het moet dan wel duidelijk zijn dat de IB minder dan een jaar geleden is geëvalueerd.

SUSARs

Alle relevante informatie over de veiligheid van het product die nog niet in het IB is opgenomen, moet u indienen. Deze informatie is voornamelijk beperkt tot een overzichtslijst van voorgevallen SUSARs. Aan deze overzichtslijst moet de verrichter een beoordeling toevoegen waarin duidelijk is aangegeven of de betreffende informatie al dan niet consequenties heeft voor de veiligheid van de proefpersonen. Als de verrichter iedere SUSAR afzonderlijk heeft beoordeeld, dan volstaat, in plaats van een samenvattende beoordeling, een verklaring in de aanbiedingsbrief waarin wordt aangegeven of deze SUSARs gevolgen hebben voor de proefpersonen die aan de studie deelnemen.

Geregistreerde producten

Voor geregistreerde producten waarvan de farmacologische aspecten bekend zijn bij de arts/onderzoekers, is een uitgebreide Investigator's Brochure niet altijd nodig. Eventueel kan worden

volstaan met een SPC-tekst (summary of product characteristics) op voorwaarde dat deze wel alle informatie bevat die van belang is voor de onderzoeker. Deze uitzondering geldt niet voor geregistreerde producten die in het onderzoek worden gebruikt voor een andere indicatie of via een andere toedieningsroute dan waarvoor het middel is geregistreerd.

D2: IMPD (of SPC indien van toepassing), inclusief lijst met relevante trials met het geneesmiddel voor onderzoek

In een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) staan gegevens over de kwaliteit, productie en controle van het geneesmiddel voor onderzoek. Dit betreft informatie over het actieve product, placebo en referentieproduct (indien van toepassing). Ook bevat het IMPD een samenvatting van de gegevens uit alle klinische en niet-klinische studies. Hiervoor kunt u ook verwijzen naar de Investigator's Brochure. Hulpmiddelen op de website van de CCMO zijn het model IMPD en de toelichting IMPD (Engels).

Eisen

Waar een IMPD aan moet voldoen, staat beschreven in paragraaf 2.7 van de CT-1 richtsnoer 'Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial' (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_en.pdf) Zie ook op de website van de CCMO het template Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) en de toelichting hierbij.

Als een geregistreerd product in de geregistreerde vorm wordt gebruikt, kunt u – als deze beschikbaar is - volstaan met een SPC-tekst (summary of product characteristics). Op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (<http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddeleninformatiebank/default.htm>) staat van veel geneesmiddelen de SPC-tekst (samenvatting van de productkenmerken, IB1-tekst).

Van belang is dat het onderzoeksdossier voor de oordelende METC voldoende informatie bevat over het onderzoeksgeneesmiddel om tot een afgewogen oordeel te komen over de veiligheid en de wetenschappelijke validiteit van het onderzoek. In tabel 1 staat welke informatie over het onderzoeksgeneesmiddel u minimaal ter beoordeling moet indienen.

Tabel 1. In te dienen productinformatie (D2) – overgenomen uit de CT-1-richtsnoer

Types of previous assessment	Quality Data	Non-Clinical Data	Clinical Data
The IMP has an MA in any EU Member State or ICH country and is used in the trial: - within the conditions of the SPC - outside the conditions of the SPC - after modification (e.g. blinding)	SPC SPC P+A	SPC If appropriate SPC	SPC If appropriate SPC
Another pharmaceutical form or strength of the IMP has an MA in any EU Member State or ICH country and the IMP is supplied by the MA holder	SPC+P+A	Yes	Yes
The IMP has no MA in any EU Member State or ICH country but the active substance is part of a medicinal product with an MA in an EU Member State and - is supplied by the same manufacturer - is supplied by another manufacturer	SPC+P+A SPC+S+P+A	Yes Yes	Yes Yes
The IMP was subject to a previous CTA and authorised in the Member State concerned and has not been modified and - no new data is available since last amendment to the CTA - new data is available since last amendment to the CTA - is used under different conditions	No New data If appropriate	No New data If appropriate	No New data If appropriate

S: Drug substance data; P: Drug product data; A : appendices of IMPD; SPC: summary of product characteristics
MA: marketing authorization; IMP: Investigational Medicinal Product; CTA: Clinical Trial Authorisation

IMPD cellulaire geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën

De template IMPD kan ook voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën worden gebruikt. Daarnaast is er vanuit het veld in het kader van het Nationaal Programma Kankerbestrijding (NPK) een handleiding ontwikkeld voor een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) voor cellulaire therapeutica (<http://www.kwf.nl/over-kwf/Pages/Translationeel-onderzoek.aspx>).

D2. IMDD (indien van toepassing)

Het Investigational Medicinal Device Dossier (IMDD) specificeert de inhoud van de documentatie voor medische hulpmiddelen zonder CE-markering in klinisch onderzoek die aan de medisch ethische toetsingscommissie (METC) moet worden voorgelegd. De kwaliteitsborgingaspecten van het klinisch onderzoek en de opzet en de verrichting van de klinische studie zijn geen onderdeel van de IMDD. Deze aspecten moeten in het plan voor het klinisch onderzoek worden beschreven.

Hulpmiddelen op de CCMO website zijn het model IMDD en de toelichting IMDD. (Nederlands en Engels)

D3: Voorbeeldetiketten in het Nederlands

Ter beoordeling dient u een voorbeeld van het etiket op het geneesmiddel voor onderzoek in te dienen. Het etiket moet voldoen aan de eisen zoals vastgelegd in Annex 13 van de richtlijn Good Manufacturing Practice (2003/94/EG). (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf)

Informatie op het etiket

De volgende informatie (in het Nederlands) moet op het etiket staan, tenzij er goede redenen zijn om deze niet te vermelden op het etiket:

1. Naam, adres en telefoonnummer van de sponsor, CRO of onderzoeker (contactgegevens van belang voor informatie over product, onderzoek en deblinding in geval van een noodsituatie). Adres en telefoonnummer kunnen achterwege worden gelaten als de proefpersoon een kaart of anderszins heeft meegekregen waarop deze informatie staat en de proefpersoon de instructie heeft gekregen deze altijd bij zich te dragen.
2. Farmaceutische formulering (tabletten, capsules, et cetera), wijze van toediening, aantal doseringseenheden (in open onderzoek: naam en sterkte van het product)
3. Batch- en/of codenummer (in verband met herleiden inhoud en verpakkingsactiviteiten)
4. Een onderzoeksreferentiecode, waardoor onderzoek, centrum, onderzoeker en sponsor zijn te identificeren (tenzij elders vermeld).
5. Een proefpersoon/behandelnummer en indien nodig, bezoekennummer
6. De naam van de onderzoeker (indien niet vermeld bij punt 1 of 4)
7. Instructies over gebruik (kan middels verwijzing naar bijgesloten informatie of de aanwijzing om het onderzoeksproduct te gebruiken volgens de instructies van de arts)
8. Uitsluitend bestemd voor klinisch onderzoek (of vergelijkbare tekst)
9. De opslag-/bewaarcondities
10. Een houdbaarheidstermijn (uiterste gebruikdatum, vervaldatum of hertestdatum); te vermelden in maand/jaar en eenduidige uitleg.
11. Buiten bereik van kinderen houden (behalve als het onderzoeksmiddel niet mee naar huis wordt genomen)

Uitzonderingen

- a. Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking samen met een buitenverpakking die bij elkaar horen te blijven. Op de buitenverpakking staat dan alle informatie (punt 1-11), op de binnenverpakking alleen de punten 1 (alleen de naam), 2, 3, 4 en 5.
- b. Onderzoeksmedicatie in een binnenverpakking die te klein is om alle informatie te vermelden (bijvoorbeeld ampullen). In dat geval moet alle informatie (punt 1-11) op de buitenverpakking staan en op de binnenverpakking alleen: 1 (alleen de naam), 2 (alleen de wijze van toediening (uitzondering: orale vaste doseringsvormen), in open onderzoek naam en sterkte van het product, 3, 4 en 5.
- c. Onderzoeksmedicatie waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt; én die geregistreerd is én waarbij de deelnemende patiënten dezelfde kenmerken vertonen als de patiënten waarvoor het middel geregistreerd is. In dat geval moet aan het originele label worden toegevoegd (de originele tekst moet uiteraard nog leesbaar zijn): 1 (alleen de naam) en 4.

Het is toegestaan om symbolen of pictogrammen te gebruiken.

Herlabelen

In geval van herlabelen omdat de gebruiksdatum is gewijzigd, moet een extra etiket op de verpakking worden geplakt waarop de nieuwe vervaldatum en het batchnummer zijn vermeld conform de EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use, Annex 13 (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/>)

De oorspronkelijke informatie, met name het batchnummer in casu de productiecode, moet zoveel mogelijk zichtbaar blijven.

Algemeen voorbeeld etiket geneesmiddel voor onderzoek

Naam farmaceutisch bedrijf (Naam onderzoeksproduct) 30 tabletten van 500 mg, oraal Batchcode XXX Protocolnummer Centrum XXX Patiëntnummer XXX Te gebruiken volgens instructie arts Alleen voor gebruik in klinisch onderzoek Bewaren bij kamertemperatuur (max 30° C) Niet gebruiken na mm/yyyy Buiten bereik van kinderen houden
--

D4: Van toepassing zijnde verklaringen/vergunningen

Op de website van de Inspectie voor de Gezondheidszorg vindt u informatie over geneesmiddelen zonder handelsvergunning

(http://www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/productie_en_distributie_geneesmiddelen/aanvragen_toestemming/).

Productie en invoer van onderzoeksmedicatie

Een vergunning voor de productie of invoer van onderzoeksgeneesmiddelen kan worden aangevraagd bij de unit Farmatec

(<http://www.farmatec.nl/geneesmiddelen/vergunningen/farmacie/default.aspx>) van het Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg (CIBG). Een fabrikantenvergunning (<http://www.farmatec.nl/geneesmiddelen/vergunningen/farmacie/fabrikantenvergunning.aspx>) is verplicht voor degenen die geneesmiddelen bereiden, doen bereiden of invoeren. Invoeren is het betrekken van geneesmiddelen van buiten de EER, de Europese Economische Ruimte: de EU-lidstaten plus Noorwegen, IJsland en Lichtenstein.

Ook het verpakken en etiketteren van onderzoeksmedicatie zijn bereidingshandelingen; daarvoor is dus ook een fabrikantenvergunning vereist. Een fabrikantenvergunning omvat het recht om zelf bereide en ingevoerde geneesmiddelen af te leveren en uit te voeren.

Ziekenhuisapotheken hebben ook een fabrikantenvergunning nodig voor het bereiden van onderzoeksgeneesmiddelen. Onder 'bereiden' vallen niet:

- klaarmaken van een product voor toediening;
- heretiketteren volgens een vastgestelde randomisatielijst. Bijvoorbeeld als een apotheker batches van een placebo en actief product ontvangt, deze voor een proefpersoon klaarmaakt (bijvoorbeeld afmeten van het product naar lichaamsgewicht) en blindeert (door het toevoegen van etiket met een code);
- heretiketteren in verband met een verlenging van de houdbaarheidsdatum op het product. Wel dient dit te gebeuren volgens een schriftelijk vastgelegde standaardwerkwijze inclusief een kwaliteitscontrole door een tweede competente persoon.

Vrijgifte onderzoeksmedicatie

Een batch van een onderzoeksgeneesmiddel mag alleen worden vrijgegeven door een Qualified Person (QP) van de houder van de fabrikantenvergunning. De eisen waaraan een QP moet voldoen staan vermeld in hoofdstuk 2 van de Regeling Geneesmiddelenwet: 'Goede praktijken bij de industriële bereiding van en de groothandel in geneesmiddelen'

(<http://wetten.overheid.nl/BWBR0022160/>).

Opslag onderzoeksmedicatie

Alleen apothekers en houders van een groothandelsvergunning mogen geneesmiddelen voor onderzoek opslaan (<http://www.farmatec.nl/geneesmiddelen/vergunningen/farmacie/groothandelsvergunning.aspx>). Als een Clinical Research Organisatie (CRO) onderzoeksmedicatie opslaat, anders dan bedoeld voor onmiddellijk gebruik, is het verplicht om over een groothandelsvergunning te beschikken. Onderzoeksgeneesmiddelen mogen niet direct door de groothandelsvergunninghouder worden afgeleverd aan de onderzoeker of de patiënt. Dit valt onder de verantwoordelijkheid van een apotheker.

Overige vergunningen

Informatie over vergunningen voor onderzoek met genetische gemodificeerde organismen is te vinden op de website van het Loket Gentherapie (<http://www.loketgentherapie.nl/>) en in de Leidraad voor de onderzoeker bij de beoordeling van klinisch onderzoek met gentherapeutica door officiële instanties op deze website.

Voor het verrichten van onderzoek met middelen die onder de Opiumwet vallen, is een Opiumonthefing wetenschappelijk onderzoek nodig. Deze ontheffing kunt u aanvragen bij Farmatec (<http://www.farmatec.nl/geneesmiddelen/vergunningen/opiumonthefing/>).

D5: Productgegevens ziekenhuisapothekers (indien van toepassing)

Het gaat hier om documenten van de ziekenhuisapotheker met betrekking tot de uitvoering van een geneesmiddelenonderzoek, zoals de aanvraagformulieren voor recepten, de uitgifte van studiemedicatie, bereidingstechnische informatie (indien de apotheker de medicatie zelf bereidt), et cetera.

D6: Aanvullende productgegevens (indien van toepassing)

Bij gentherapie dient u de nucleotidesequentie van de vector digitaal ter beoordeling in te dienen. Het kan hier ook gaan om andere aanvullende productgegevens die relevant kunnen zijn voor de beoordeling van uw onderzoeksvorstel.

E1/E2: Informatiebrief/-ven voor proefpersonen/vertegenwoordigers inclusief toestemmingsformulier(en)

U kunt de informatiebrief opstellen aan de hand van de template informatiebrief (inclusief toestemmingsverklaringen) en de template verzekeringstekst proefpersoneninformatie, te vinden op de CCMO website. Extra hulpmiddelen zijn de schrijfwijzer en de checklist proefpersoneninformatie. Daarnaast kunnen er andere instructiedocumenten zijn. Informeer hiernaar bij de METC waar u het onderzoek ter beoordeling moet indienen. Om de leesbaarheid te controleren, is het raadzaam de informatiebrief van tevoren voor te leggen aan een testlezer (bijvoorbeeld een verpleegkundige, de patiëntenservice of een communicatiemedewerker).

U dient aan proefpersonen en patiënten en/of hun ouders of vertegenwoordigers ook de Algemene brochure voor proefpersonen uit te reiken. Deze brochure kunt u in grote aantallen gratis aanvragen via telefoonnummer 1400 of Rijksoverheid.nl.

E3: Eventuele advertentieteksten of ander wervingsmateriaal

Alle schriftelijke informatie die u aan (mogelijke) deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek, dient u ter beoordeling in te dienen bij de METC. Hieronder vallen ook teksten die u wilt publiceren op een website, bijvoorbeeld met informatie over mogelijke deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek en gerelateerd aan specifieke en genoemde onderzoeksprotocollen.

E4: Overig voorlichtingsmateriaal (indien van toepassing)

Hierbij gaat het om algemene brochures en folders over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, ivf-behandeling, et cetera.

E5: Nieuwsbrieven of brieven met resultaten aan deelnemers (nà goedkeuring van het onderzoek)

Het betreft alle schriftelijke informatie die u aan deelnemers van het medisch-wetenschappelijk onderzoek voorlegt nadat zij aan een onderzoek zijn begonnen, anders dan aanpassingen van de onder E1 t/m E4 genoemde documenten. Ook deze documenten dient u voor akkoord aan de oordelende METC voor te leggen.

F1. Vragenlijsten

Alle vragenlijsten die de deelnemers aan het onderzoek moeten invullen, dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling worden voorgelegd. Een uitzondering kan een Engelse vragenlijst zijn die algemeen wordt gebruikt in Nederland én gevalideerd is.

F2. Patiëntendagboek

Dagboeken die proefpersonen moeten invullen, dienen in het Nederlands te zijn opgesteld en ter beoordeling te worden ingediend.

F3. Patiëntenkaart

Een patiëntenkaart is een kaart die deelnemers aan een onderzoek bij zich dragen. Op deze kaart staat aan welk onderzoek hij of zij deelneemt, plus de contactgegevens van de verrichter en/of onderzoeker, zodat deze in geval van nood kunnen worden gewaarschuwd. Bij klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt vaak een patiëntenkaart gebruikt.

F4. Overig

G1: Verzekeringscertificaat WMO-proefpersonenverzekering of schriftelijk verzoek tot vrijstelling verzekeringsplicht

Personen die deelnemen aan onderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), moeten verzekerd zijn voor eventueel door het onderzoek veroorzaakte schade. Bij de medisch-ethische toets wordt dit nagegaan, meestal aan de hand van het verzekeringscertificaat.

Onder bepaalde voorwaarden is ontheffing van de verzekering mogelijk. Voor een mogelijke ontheffing moet bij de aanvraag een verzoek daartoe worden gevoegd. Overigens geldt dat bij ontheffing van de verzekeringsplicht voor de WMO-proefpersonenverzekering de aansprakelijkheidsdekking nog steeds moet zijn geregeld.

G2: Bewijs dekking aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter

In de nieuwe WMO, die sinds 1 juli 2012 van kracht is, zijn in artikel 7, lid 8 t/m 11, regels vastgelegd ten aanzien van de aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze regels gelden voor alle onderzoeken die onder de WMO vallen.

Dit betekent dat er naast een WMO-proefpersonenverzekering (G1) een waarborg moet zijn dat de verrichter of de uitvoerder verplichtingen die voortvloeien uit aansprakelijkheid kan nakomen. Deze waarborg kan blijken uit een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter of de uitvoerder. Aan de aansprakelijkheidsverzekering worden in de WMO geen speciale voorwaarden gesteld. Een gangbare aansprakelijkheidsverzekering voldoet in het algemeen. De verzekering moet wel het hele onderzoek dekken. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de aansprakelijkheid van de verrichter of uitvoerder niet door een verzekering wordt gedekt, maar dat op andere wijze wordt gewaarborgd dat zij hun verplichtingen nakomen. Hierbij kan worden gedacht aan een bankgarantie, een geblokkeerde derdenrekening of een andere vorm van financiële zekerheid. Tevens brengt dit mee dat een voldoende solvante verrichter of uitvoerder, waarbij voldoende gewaarborgd is dat deze zijn verplichtingen kan nakomen, geen verzekering of andere financiële zekerheid nodig heeft. Dit geldt ook voor een dienst, instelling of bedrijf van de Rijksoverheid, die, mits zij door de minister is aangewezen, ook niet verplicht is om een verzekering ter zake te sluiten.

Multicenteronderzoek

Bij multicenteronderzoek kan worden volstaan met een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter. Indien de uitvoerders in de dekking voorzien, betekent dit dat alle verschillende uitvoerders de verzekering moeten afsluiten voor hun eigen centrum. De verplichting is dus of/of: ofwel de verrichter moet de dekking hebben, ofwel de uitvoerder. Een bewijs van de verzekering van de verrichter zal doorgaans het makkelijkst zijn.

Voor mensen in dienst van het ziekenhuis geldt dan de polis van het ziekenhuis. Bij huisartsenonderzoek geldt een bewijs van de beroepsaansprakelijkheid van de huisarts.

Op de onderzoeksverklaring kunt u onder 'Aansprakelijkheidverzekering' de naam van het bedrijf invullen dat het bewijs voor de dekking van de aansprakelijkheid regelt. Indien uw eigen instelling in de dekking voorziet, kunt u voor de optie 'onze instelling' kiezen. U hoeft geen certificaat van de aansprakelijkheidsverzekering in te dienen.

H1: cv onafhankelijke deskundige (arts of andere onafhankelijke deskundige(n))

Een recent cv van iedere onafhankelijke arts of andere onafhankelijke deskundige moet ter beoordeling worden ingediend.

H2: cv coördinerend onderzoeker (bij multicenteronderzoek)

Een coördinerend onderzoeker draagt bij multicenteronderzoek de verantwoordelijkheid voor de coördinatie van de onderzoekers in de verschillende centra die deelnemen. Niet altijd zal er een coördinerend onderzoeker zijn bij multicenteronderzoek; het is niet verplicht om er een aan te wijzen.

I1: Lijst van deelnemende centra met hoofdonderzoeker

U dient een overzichtslijst van alle potentiële deelnemende centra in te dienen. Op deze lijst moeten per centrum ook de adresgegevens en de naam van de hoofdonderzoeker staan vermeld.

I2: Onderzoeksverklaring(en) van het afdelingshoofd/de zorggroepmanager (of equivalent) bij multicenteronderzoek

De onderzoeksverklaring is een verklaring omtrent de uitvoerbaarheid van een medisch-wetenschappelijk onderzoek in een Nederlandse (onderzoeks)instelling. Het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of een persoon in een equivalente positie stelt de onderzoeksverklaring op. Hiervoor kunt u gebruikmaken van het formulier onderzoeksverklaring.

Meer informatie is te vinden op de CCMO website in de CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 (RET 2012), waarvan de onderzoeksverklaring onderdeel uitmaakt, en bij Multicenteronderzoek.

I3: cv van hoofdonderzoeker per centrum

U dient per deelnemend centrum een recent cv van de hoofdonderzoeker ter beoordeling in te dienen.

I4: Overige informatie per deelnemend centrum

Voor zover van toepassing en van belang voor de beoordeling, dient u per deelnemend centrum overige informatie ter beoordeling in te dienen.

J1. Aanvullende informatie over financiële vergoedingen aan proefpersonen

Dit is alleen van toepassing als de informatie in het ABR-formulier niet voldoende is.

Voor de hoogte van de vergoeding aan proefpersonen bij deelname aan een klinisch onderzoek bestaan geen gedetailleerde voorschriften. De CCMO heeft verschillende in de literatuur beschreven modellen en mogelijke criteria bij de beoordeling geïnterviewd en besproken met de erkende METC's. Uiteindelijk is de CCMO samen met de erkende METC's tot een consensus gekomen. Deze staat beschreven in het CCMO-statement vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers. De CCMO gebruikt het statement als uitgangspunt bij de beoordeling van voorgenomen vergoedingen voor proefpersonen. Voor de erkende METC's zal het statement richtinggevend zijn.

De belangrijkste elementen die als houvast dienen bij de beoordeling van een voorgenomen vergoeding aan proefpersonen zijn:

- gemaakte onkosten worden altijd vergoed
- een vergoeding is gebaseerd op tijdsinvestering, op basis van het minimumloon en de belasting van het onderzoek
- een hogere vergoeding is niet uitgesloten, mits daarvoor voldoende redenen zijn
- risico is geen onderdeel van de vergoeding
- het type onderzoek (therapeutisch of niet-therapeutisch) en de fase van het onderzoek kunnen worden gebruikt om te bepalen of een vergoeding aan patiënten aangewezen c.q. acceptabel is.

J2: Aanvullende informatie over financiële vergoedingen aan onderzoekers en centra

Dit is alleen van toepassing als de informatie in het ABR-formulier niet voldoende is. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het financiële deel van het contract tussen sponsor, onderzoeker en onderzoeksinstelling.

Voor de hoogte van de vergoeding aan onderzoekers en centra bij deelname aan een klinisch onderzoek bestaan geen gedetailleerde voorschriften. De CCMO heeft verschillende in de literatuur beschreven modellen en mogelijke criteria bij de beoordeling geïnventariseerd en besproken met de erkende METC's. Uiteindelijk is de CCMO samen met de erkende METC's tot een consensus gekomen. Deze staat beschreven in het CCMO-statement vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers. De CCMO gebruikt het statement als uitgangspunt bij de beoordeling van voorgenomen vergoedingen. Voor de erkende METC's zal het statement richtinggevend zijn.

De belangrijkste elementen die als houvast dienen bij de beoordeling van een voorgenomen vergoeding aan onderzoekers of centra zijn:

- gemaakte onkosten worden altijd vergoed
- een vergoeding is gebaseerd op tijdsinvestering en de voor die beroepsgroep gangbare uurvergoeding
- een extra vergoeding is niet wenselijk
- persoonlijk gewin is niet acceptabel
- gewin voor de instelling of het onderzoeksinstituut is binnen redelijke grenzen acceptabel
- afspraken over vergoedingen tussen opdrachtgever, uitvoerder en instelling moeten zijn vastgelegd in een contract. Dit contract is opvraagbaar bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol

K1: Kopie beoordeling door andere instanties

Voorbeelden hiervan zijn beoordelingen van een subsidiegever of een wetenschapscommissie van de instelling. Ook een advies van een registratieautoriteit, zoals de FDA, EMA of het CBG, valt onder deze categorie documenten.

K2: Overzichtslijst van de bevoegde instanties in het buitenland waar het protocol is ingediend, samen met kopie van beoordeling door de buitenlandse METC's/EC's of bevoegde autoriteiten (inclusief, indien van toepassing, de VHP-beoordeling)

Als het onderzoek ook in andere landen van de Europese Unie wordt uitgevoerd moet u een overzichtlijst van de bevoegde instanties waar het protocol is ingediend bijvoegen. Ook dient u een kopie van het besluit van buitenlandse METC en/of bevoegde instanties mee te sturen als deze beschikbaar zijn.

Als een onderzoek ook in de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) is getoetst, moet u ook de correspondentie (alle vragen van de deelnemende lidstaten en alle reacties van de indiener op de vragen) en de uitspraak van de VHP indienen.

K3: Getekend onderzoekscontract van verrichter (sponsor) of financier met de uitvoerder

Voor de beoordeling van onderzoekscontracten door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en de CCMO wordt de herziene CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten gevolgd. De richtlijn is van toepassing op onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt en waarbij sprake is van een schriftelijke overeenkomst tussen de bij de financiering, opzet of uitvoering van het onderzoek betrokken partijen.

Als een onderzoekscontract deel uitmaakt van het onderzoeksdossier, kan de oordelende METC slechts goedkeuring geven als zij een onderzoekscontract heeft ontvangen dat is getekend door de betrokken partijen. Het staat de METC vrij om te bepalen of zij bij aanvang van de beoordeling al een getekende versie wil ontvangen, of dat zij in eerste instantie een ongetekend onderzoekscontract meeneemt in de beoordeling en u een getekend exemplaar kunt nazenden voordat de definitieve beoordeling door de METC is afgerond.

Indien er geen onderzoekscontract is afgesloten, is het van belang dat u dit in de aanbestedingsbrief bij het onderzoeksdossier vermeldt. Zonder een dergelijke passage in de aanbestedingsbrief zal de oordelende METC ervan moeten uitgaan dat een onderzoekscontract onderdeel is van het onderzoekdossier. Bij afwezigheid van het contract zal zij het onderzoeksdossier als onvolledig moeten beschouwen.

U kunt gebruikmaken van het CCMO-model onderzoekscontract (Engels) op de CCMO website.

Multicenteronderzoek

Bij multicenteronderzoek geldt dat er ten minste één onderzoekscontract nodig is voor de beoordeling van het dossier. Dit is het referentie-onderzoekscontract. Voor de overige Nederlandse centra volstaat een schriftelijke verklaring van de opdrachtgever/verrichter. Hierin moet staan dat de onderzoekscontracten van de overige centra ten aanzien van de twee onderdelen die de erkende METC of de CCMO inhoudelijk beoordeelt op basis van de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten, gelijkloidend zijn aan het referentie-onderzoekscontract. Ontbreekt een dergelijke verklaring, dan moeten de ondertekende onderzoekscontracten van alle deelnemende centra worden ingediend.

De beoordeling van het onderzoekscontract beperkt zich, op basis van de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten, tot twee aspecten:

1. De bepalingen met betrekking tot de voortijdige beëindiging van het wetenschappelijk onderzoek of de overeenkomst;
2. De bepalingen omtrent de openbaarmaking van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek.

K4: Wetenschappelijke publicaties

Het gaat hier om wetenschappelijke publicaties over eerder en/of vergelijkbaar onderzoek dat verband houdt met het onderzoek dat u ter beoordeling indient.

K5: DSMB: Safety Monitoring Board (samenstelling, charter)

Voor een onderzoek kan een veiligheidscommissie worden ingesteld om gedurende de studie de veiligheid van de proefpersonen te monitoren. Dit kan ook zinvol of aangewezen zijn als *geen* sprake is van geneesmiddelenonderzoek. De EMA-richtlijn betreffende Data Monitoring Committees (EMA/CHMP/EWP/5872/03) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf) gaat in op het bepalen van de noodzaak van een veiligheidscommissie en geeft informatie over het instellen en de procedures van een DSMB.

Als een veiligheidscommissie wordt ingesteld, moet de samenstelling en charter van deze commissie onderdeel uitmaken van het onderzoeksdossier en worden beoordeeld door de toetsende METC. De METC kan, als zij dit aangewezen acht, ook vragen om de instelling van een veiligheidscommissie. De DAMOCLES-studiegroep heeft een template voor een DSMB-charter gepubliceerd (Lancet 2005; 365: 711-22). Zie ook de CCMO website.

In eerste instantie kunt u een ongetekende charter indienen. Voordat de definitieve beoordeling door de METC is afgerond, dient u echter een getekende versie in te dienen.

Eventueel al uitgebrachte adviezen van een veiligheidscommissie op het moment van indienen van het dossier of lopende het beoordelingsproces door de METC kunt u ook opnemen in het onderzoeksdossier onder K5 (adviezen lopende het onderzoek vallen onder L5: 'Advies Data Safety Monitoring Board').

K6: Overige documenten

Voorbeelden van overige relevante documenten zijn de brief aan huisarts/behandelend specialist of een advies van een stralingscommissie.

L1: SUSARs

SUSAR is de afkorting van Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction. In het Nederlands betekent dit een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking.

Criteria

Als er in een onderzoek een ongewenst voorval bij de patiënt/proefpersoon optreedt. Is er sprake van een SUSAR als aan de volgende drie voorwaarden is voldaan:

1. het voorval moet ernstig zijn, dat wil zeggen dat het ongeacht de dosis:
 - dodelijk is, en/of
 - levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of
 - opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
 - blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
 - zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming.

2. er moet een zekere mate van waarschijnlijkheid zijn dat het voorval een schadelijke en niet-gewenste reactie is op het geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis; met andere woorden: er is sprake van een bijwerking.
3. de bijwerking moet onverwacht zijn, dat wil zeggen dat de aard en de ernst van de bijwerking niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in:
 - voor een geregistreerd geneesmiddel: de SPC-tekst (Summary of Product Characteristics; in Nederland: IB1-tekst). In geval van een internationaal multicenteronderzoek met een geregistreerd product mag de sponsor zelf een SPC kiezen. Is sprake van een ten opzichte van de registratie afwijkende toedieningsvorm, indicatie, patiëntengroep of dosering, dan wordt de samenvatting van de productinformatie aangevuld met voor het desbetreffende onderzoek relevante informatie.
 - voor een niet-geregistreerd geneesmiddel: de Investigator's Brochure.

Wanneer en bij wie (versneld) melden?

SUSARs moeten worden gemeld bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO), de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de bevoegde instanties van de andere betrokken lidstaten.

De **oordelende** toetsingscommissie dient alleen de volgende SUSARs versneld te ontvangen, dat wil zeggen binnen de wettelijke termijnen van 7 of 15 dagen:

- SUSARs opgetreden in onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld;
- SUSARs opgetreden in andere studies van dezelfde verrichter en met hetzelfde geneesmiddel die gevolgen kunnen hebben voor de veiligheid van de proefpersonen die deelnemen aan onderzoek dat door die toetsingscommissie is beoordeeld.

Alle overige SUSARs hoeft u niet versneld te melden bij de oordelende toetsingscommissie. Deze worden opgenomen in een overzichtslijst (line-listing) die eenmaal per halfjaar bij de oordelende toetsingscommissie wordt ingediend. Op deze lijst geeft u een overzicht van alle SUSARs van het onderzoeksgeneesmiddel.

De **bevoegde instantie** en het **CBG** moeten alle hierboven genoemde SUSARs versneld ontvangen. SUSARs die al zijn gemeld bij de Europese bijwerkingendatabank (EudraVigilance), hoeft u niet nogmaals bij de bevoegde instantie en het CBG te melden, omdat deze partijen rechtstreeks toegang hebben tot EudraVigilance. Een sponsor kan hiervoor bij het CBG een waiver aanvragen (http://www.cbg-meb.nl/CBG/en/human-medicines/pharmacovigilance/reporting-adverse-events/Expedited_reporting_requirements_based_on_clinical_trials_legislation/default.htm).

- Melden in ToetsingOnline

SUSARs tijdens studies met een NL-nummer (dossiernummer in ToetsingOnline, voor studies ingediend op of na 1 maart 2006) kunt u melden via ToetsingOnline. Bij het melden via ToetsingOnline wordt de SUSAR automatisch doorgestuurd naar alle in Nederland betrokken instanties: de oordelende toetsingscommissie (METC of CCMO), de bevoegde instantie (CCMO of ministerie van VWS). U hoeft dan zelf geen melding meer te doen bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

- Melden buiten ToetsingOnline

Indien u niet meldt via ToetsingOnline, kunt u gebruikmaken van een van de volgende templates. Op de CCMO website is een SUSAR-meldformulier beschikbaar. Andere voorbeeldformulieren zijn te vinden op de websites van CIOMS, (<http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i>) de Council for International Organizations of Medical Sciences, en Medwatch (<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/ucm082728.pdf>), het Safety Information and Adverse Event Reporting Program van de U.S. Food and Drug Administration.

L2: Periodieke overzichtlijsten SUSARs

Eenmaal per half jaar moet u een overzichtslijst (line-listing) van de SUSARs indienen bij de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO). Deze lijst geeft een overzicht van alle SUSARs van het onderzoeksgeneesmiddel die zijn voorgevallen sinds de laatste update van de Investigator's Brochure of SPC-tekst.

L3: Jaarlijkse veiligheidsrapportage

Jaarlijks dient de verrichter een veiligheidsrapportage over het geneesmiddel van onderzoek te verstrekken aan de oordelende toetsingscommissie en de bevoegde instantie. Details over deze veiligheidsrapportage zijn te vinden in de richtlijn ICH Topic E2F – Development Safety Update Report

(DSUR)(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf).

De jaarlijkse veiligheidsrapportage bestaat ten minste uit:

- een lijst van alle vermoedens (verwacht en onverwacht) van ernstige bijwerkingen, plus een geaggregeerde samenvattende tabel van alle gerapporteerde ernstige bijwerkingen geordend naar orgaansysteem per onderzoek;
- een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen, bestaande uit een volledige veiligheidsanalyse, plus een evaluatie van de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid van het geneesmiddel voor onderzoek.

L4: SAE's

SAE is de afkorting van Serious Adverse Event. In het Nederlands betekent dit een ernstig ongewenst voorval. Een SAE is een ongewenst medisch voorval bij een patiënt of proefpersoon dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband heeft met de behandeling en dat:

- dodelijk is, en/of
- levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, en/of
- opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, en/of
- blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt, en/of
- zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming.

Net als SUSARs kunt u SAE's melden via ToetsingOnline. Uitgangspunt is dat u alle individuele SAE's meldt. In het onderzoeksprotocol kunt u vastleggen dat bepaalde SAE's niet direct worden gemeld, maar worden opgenomen in de periodieke SAE-overzichtslijsten. De oordelende METC dient de te volgen procedure vooraf te hebben goedgekeurd.

L5. Advies Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Het gaat hier om de resultaten van tussentijdse veiligheidsanalyses (door een veiligheidscommissie), plus het advies van deze commissie over de voortgang van het onderzoek, inclusief het begeleidend schrijven van de opdrachtgever.

In het algemeen geldt dat de adviezen van een DSMB alleen naar de opdrachtgever van de studie worden gestuurd. Alleen als die besluit het advies van de DSMB *niet* volledig op te volgen, stuurt deze het DSMB-advies naar de oordelende METC. In de begeleidende brief beargumenteert de opdrachtgever waarom hij een bepaald advies van de DSMB niet opvolgt. Als de oordelende METC meent dat daartoe aanleiding is, kan zij bepalen dat zij van de opdrachtgever altijd een afschift van het DSMB-advies krijgt. Dit is echter niet de procedure die standaard wordt gevolgd.

L6: Overige veiligheidsinformatie

Voorbeelden van overige relevante veiligheidsinformatie zijn resultaten uit toxiciteitstudies bij dieren, wetenschappelijke publicaties met nieuwe veiligheidsinformatie, et cetera.

M1: Voortgangsrapportage

Eenmaal per jaar moet de verrichter of uitvoerder de oordelende toetsingscommissie informeren over de voortgang van het onderzoek. Een voortgangsrapportage bevat tenminste een inschatting van in hoeverre aan onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan, de melding van ongewenste voorvallen en andere meldingen die voor de beoordeling van het verloop van het onderzoek van belang kunnen zijn. Bij geneesmiddelenonderzoek mag de voortgangsrapportage worden gecombineerd met de jaarlijkse veiligheidsrapportage. Op de CCMO website is een template voortgangsrapportage te vinden.

Als voor een onderzoek interim-rapportages zijn gepland, moet u de resultaten hiervan ook indienen bij de oordelende toetsingscommissie, tenzij anders vastgelegd in het goedgekeurde onderzoeksprotocol.

M2: Samenvatting studieresultaten/wetenschappelijke publicaties

Als het onderzoek is afgerond, dient u een samenvatting van de resultaten en/of eventuele wetenschappelijke publicaties aan de oordelende toetsingscommissie te verstrekken. Meer hierover vindt u in het CCMO-statement publicatiebeleid.

M3: Klinisch studierapport

Binnen een jaar na afloop van de studie (wereldwijd) dient u een eindrapport in te leveren bij de oordelende toetsingscommissie en de bevoegde instantie. Een model hiervoor vindt u in Annex 1 van de ICH E3 Guideline on the contents and structure of clinical trial reports (CPMP/137/95)

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf).

Bijlage B

Veranderingen in de beoordeling van geneesmiddelen onderzoek binnen Europa – scenario's toetsingssysteem

1. Inleiding

Op 17 juli 2012 heeft de Europese Commissie een voorstel tot wijziging van de EU-richtlijn 2001/20/EG gepubliceerd in de vorm van een Verordening (http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf). De verordening is van toepassing op alle klinische proeven naar de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die in de Europese Unie worden uitgevoerd. De Verordening maakt geen onderscheid tussen nationale en multinationale studies. In artikel 2 van de Verordening worden de verschillende definities gegeven, maar de reikwijdte is niet anders dan die van de huidige EU-richtlijn 2001/20/EG. De belangrijkste wijzigingen tov EU-richtlijn 2001/20/EG zijn:

- Een centrale portal voor de indiening, registratie, beoordeling en openbaarmaking van het onderzoek;
- Een gecoördineerde beoordeling door de lidstaten van deel 1 van het onderzoek (artikel 6) waarbij één lidstaat is aangewezen als rapporterende lidstaat bij multinationaal onderzoek. Bij nationaal onderzoek wordt de beoordeling door de lidstaat zelf gedaan. Zowel bij nationaal als multinationaal onderzoek wordt een beoordelingsrapport over deel 1 opgesteld. De deel 1 beoordeling betreft met name de relevantie van het onderzoek, de risico en ongemakken, de kwaliteit en veiligheid van de producten (ook mbt productie en invoer van de onderzoeksproducten en de auxiliaire producten), de betrouwbaarheid en robuustheid van de onderzoeksgegevens en de wijze van etikettering;
- Een nationale beoordeling van deel 2 van het onderzoek (artikel 7) door de lidstaat zelf. Dit betreft nationale aangelegenheden, zoals de verzekering; werving; de proefpersoneninformatie en toestemmingsprocedure; de geschiktheid van onderzoeker en faciliteiten; vergoeding proefpersoon en onderzoeker; privacy; afname, opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal.
- De beoordelingstermijnen voor deel 1 variëren van 10 dagen voor een *low-intervention trial*, 25 dagen voor een *clinical trial* en 30 dagen voor een *clinical trial with an ATMP*. De beoordelingstermijn voor deel 2 is 10 dagen. Deze termijnen kunnen iets langer zijn al naar gelang er nog vragen zijn over het onderzoek, maar zijn aanzienlijk korter dan de 60 dagen uit de EU-richtlijn.
- Er zijn twee criteria vastgelegd op grond waarvan een lidstaat niet hoeft in te stemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat, namelijk 1. wanneer er verschillen zijn tussen de lidstaten in de standaardbehandeling en door deelname aan het onderzoek een proefpersoon een mindere behandeling krijgt dan standaard is in de betreffende lidstaat en 2. wanneer er inbreuk wordt gemaakt op de nationale wetgeving betreffende het gebruik van cellulaire producten.

De wijze waarop invulling wordt gegeven aan de beoordeling in de lidstaat zelf wordt overgelaten aan de lidstaat zelf. Dit geldt zowel voor de deel 1 beoordeling als de deel 2 beoordeling. In de Verordening worden alleen algemene eisen gesteld aan de

beoordelaars van deel 1 en deel 2, maar verdere invulling ten aanzien van de kwaliteit en deskundigheid van de beoordelaars wordt ook aan de lidstaten zelf overgelaten. Hoewel we in Nederland een goed functionerend toetsingssysteem hebben zal de Verordening gevolgen hebben voor de huidige werkwijze en inrichting van het systeem. In deze notitie zullen voorstellen gedaan worden voor een nieuw toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek zoals bedoeld in deze Verordening.

2. Aanleiding voor een voorstel tot een Verordening – Europese Unie vs Nederland

In de toelichting bij het voorstel tot een Verordening wordt door de Europese Commissie (EC) uitgelegd waarom de EU-richtlijn 2001/20/EG gewijzigd moet worden en zij tot een Verordening zijn gekomen:

1. het aantal aanvragen van klinische proeven daalde tussen 2007 en 2011 met 25%;
2. de kosten voor de uitvoering van klinische proeven zijn gestegen. Ten opzichte van de situatie voordat Richtlijn 2001/20/EG van toepassing werd hebben opdrachtgevers in het bedrijfsleven twee keer zo veel personeel nodig voor taken in verband met aanvragen van klinische proeven (+ 107%); voor kleine bedrijven is de toename nog groter. Voor niet-commerciële opdrachtgevers stegen de administratieve kosten met 98% als gevolg van de toename van de administratieve vereisten op grond van Richtlijn 2001/20/EG. Bovendien zagen opdrachtgevers in het bedrijfsleven de verzekeringspremies met 800% toenemen sinds Richtlijn 2001/20/EG van toepassing werd.
3. de gemiddelde vertraging voor het begin van een klinische studie is met 90% toegenomen en bedraagt nu 152 dagen.
4. de beoogde harmonisatie tussen de lidstaten is uitgebleven.

De daling in klinische onderzoeken in de EU was overigens in de periode 2007-2010 twaalf (12) %. Dit cijfer komt overeen met de daling die in Nederland heeft plaatsgevonden (10% daling in de periode 2007-2011; 14% daling in de periode 2007-2010). De grootste daling werd gezien in 2010, maar het totaal aantal geneesmiddelenstudies in Nederland is de laatste drie jaren constant.

Hoewel de EC aangeeft dat de afname in klinische onderzoeken niet volledig te wijten is aan de EU richtlijn 2001/20/EG kan niet ontkend worden dat de EU richtlijn 2001/20/EG nadelige effecten heeft gehad op de kosten en uitvoering van onderzoek in de Europese Unie.

In de EU/EER worden jaarlijks zo'n 4400 aanvragen voor een klinisch onderzoek ingediend. Zo'n 60% van deze studies vindt plaats in opdracht van de farmaceutische industrie en 40% in opdracht van andere belanghebbenden, zoals wetenschappers die voornamelijk werkzaam zijn in academische ziekenhuizen. Ongeveer een kwart (24%) van alle in de EU aangevraagde geneesmiddelenstudies is multinational, dat wil zeggen dat het de bedoeling is dat de proef in ten minste twee lidstaten wordt uitgevoerd. Hoewel dit aandeel relatief klein lijkt, is ongeveer 67% van alle proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, bij deze 24% van de klinische proeven betrokken.

In Nederland worden er gemiddeld 550 aanvragen voor geneesmiddelenonderzoek per jaar ingediend. Daarvan is 57% van het onderzoek geïnitieerd door de farmaceutische industrie en 43% *investigator initiated* onderzoek. Het aantal multinationale studies met Nederland is iets minder dan de helft (47%) van het totaal. Dit percentage ligt aanzienlijk hoger dan de 24% in de EU. Van het aantal geneesmiddelenonderzoeken dat alleen in Nederland plaats vindt (53% van het totaal) is ongeveer 80% monocenteronderzoek ($\pm$ 210 onderzoeken), dwz onderzoek dat in één instelling wordt uitgevoerd.

In Nederland is de bereidwilligheid om deel te nemen aan klinisch wetenschappelijk onderzoek onder bevolking groot. De mensen hebben een vertrouwen in de bedoelingen van de onderzoekers en willen graag een bijdrage leveren aan de vooruitgang van de medische wetenschap. In de dossiers die in 2011 zijn beoordeeld door de erkende METCs en de CCMO, gaven de onderzoekers aan in totaal ruim 300.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen.

Ruim 37.000 proefpersonen (12%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen. De cijfers zijn gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting tijdens de uitvoering van onderzoek in Nederland zullen worden gevraagd om hieraan deel te nemen. De cijfers geven slechts een globale indruk. Veel onderzoek wordt namelijk in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder aanvangt dan in Nederland, zullen minder proefpersonen uit ons land worden gevraagd om een bijdrage te leveren. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in ons land eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter.

3. Het Nederlandse toetsingssysteem

Nederland kent een gedecentraliseerd en geïntegreerd toetsingssysteem uitgevoerd door multidisciplinair samengestelde METC's en de CCMO. Een breed samengestelde toetsingscommissie met professionals die verschillende wettelijk vereiste disciplines vertegenwoordigen, toetst het volledige onderzoeksdossier. Hierbij wordt uitgegaan van geïntegreerde beoordeling. Dit betekent dat tijdens de plenaire beraadslaging zowel de ethische, medische als wetenschappelijk aspecten van het onderzoek aan de orde komen. De toetsingscommissie komt zo tot een geïntegreerd oordeel over al deze aspecten. Scheiding van de ethische versus de medisch-wetenschappelijke toets wordt als onwerkbaar ervaren. Is een onderzoek met proefpersonen immers wetenschappelijk niet deugdelijk, dan is het per definitie ook ethisch niet aanvaardbaar.

De decentrale peer reviewed-toetsing door erkende METC's onder toezicht van de CCMO heeft een aantal unieke kenmerken:

1. de beoordeling wordt uitgevoerd door professionals die zelf werken in onderzoek en gezondheidszorg. Zij zijn goed op de hoogte van de stand van de medische wetenschap en benutten hun kennis en ervaring bij de beoordeling van onderzoeksdossiers;
2. de totale werklast die de arbeidsintensieve toetsing met zich meebrengt, wordt verdeeld over een afdoend aantal decentrale METC's;

3. de erkende METC's vergaren veel kennis over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de steeds complexer wordende wet- en regelgeving en houden deze kennis up-to-date;
4. via de erkende METC's vloeit deze expertise terug naar de onderzoekers in de Nederlandse onderzoeksinstituten en ziekenhuizen; en,
5. de aanwezigheid van een erkende METC in een instelling waar veel mensgebonden onderzoek wordt opgezet en uitgevoerd, draagt bij aan continue aandacht voor de aanvaardbaarheid en ethiek van dit onderzoek binnen de instelling.

Een ander kenmerk van het Nederlandse toetsingssysteem is dat met de komst van de WMO de erkende METC's zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) zijn geworden die op afstand van de centrale overheid een overheidstaak uitvoeren. Hun onafhankelijkheid van de instellingen waarvoor zij werken is hiermee geborgd. Deze onafhankelijkheid werkt ook door in de verschillende partijen betrokken bij geneesmiddelenonderzoek, zoals IGZ, CBG, CCMO en de erkende METC's. Deze partijen werken op deelgebieden nauw samen, maar kunnen daar waar nodig is nog steeds onafhankelijk opereren.

Bij de implementatie van de EU-richtlijn 2001/20/EG stonden in ons land twee uitgangspunten centraal: handhaving van de decentrale toetsing door erkende METC's en geïntegreerde toetsing van het onderzoeksdossier door deze door de CCMO erkende commissies. Deze uitgangspunten hebben geleid tot het in stand houden van het huidige toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek. Hierbij beperkt de Nederlandse bevoegde instantie zich tot een marginale toets. De inhoudelijke beoordeling van het volledige onderzoeksdossier en wijzigingsvoorstellen (amendementen) wordt uitgevoerd door professionals in de erkende METC's. Wel zijn de METC's uitgebreid met een ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog voor de beoordeling van de vervaardiging, invoer en kwaliteit van de onderzoeksgeneesmiddelen.

Om de kwaliteit van de erkende METC's te waarborgen kreeg de CCMO onder meer de taak om METC's te erkennen en toezicht te houden op hun werkzaamheden. Momenteel zijn er in Nederland 25 erkende METC's die samen ongeveer 95 procent van al het geneesmiddelenonderzoek beoordelen. De beoordeling van specifieke vormen van geneesmiddelenonderzoek, zoals celtherapie, gentherapie, antisense oligonucleotiden of als het gaat niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen wordt door de CCMO beoordeeld, zoals vastgelegd in de WMO en het Besluit Centrale Beoordeling. In 2012 waren er tien erkende METC's die 20 of meer geneesmiddelenstudies beoordeelden, zijnde alle acht METC in de UMC's, METC NKI/AvL en de BEBO. De CCMO beoordeelde 28 geneesmiddelenstudies in 2012. Twaalf erkende METC's beoordeelden minder dan 10 geneesmiddelenstudies.

4. Belang van een goed onderzoeksklimaat

Jarenlang stond het onderzoek naar klassieke geneesmiddelen centraal bij klinische geneesmiddelenstudies. Die trend wordt echter door een aantal ontwikkelingen doorbroken. Zo neemt het aantal nieuw geregistreerde geneesmiddelen neemt af, terwijl de ontwikkelingskosten ervan toenemen. Door de betere kennis van de biologie van de

ziekte worden meer op eiwitten gebaseerde werkzaamere middelen ontwikkeld. Ook de opkomst van de translationele geneeskunde zal ertoe leiden dat er een verschuiving optreedt van de ontwikkeling van meer klassieke geneesmiddelen naar een toename in de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen direct vanuit een universiteit of klein bedrijf. Het voordeel van wetenschappelijk onderzoek is dat patiënten vroeg kunnen profiteren van de nieuwste ontwikkelingen binnen de geneeskunde. Deelname aan een onderzoek heeft voor de patiënt het voordeel dat onder sterk gestandaardiseerde voorwaarden een nieuwe behandeling wordt aangeboden. Voor medisch specialisten in academische ziekenhuizen en grote opleidingsziekenhuizen is het verrichten van onderzoek een sterke motivator om de grenzen van de nieuwste behandelingen op te zoeken. Een goed onderzoeksklimaat is hierbij van belang. Samenwerking tussen bedrijfsleven, wetenschap en zorgprofessionals is essentieel om betere zorg sneller naar de patiënt te brengen. De Nederlandse overheid draagt hier al enige jaren aan bij via grootschalige vernieuwende publiekprivate initiatieven, zoals het Center for Translational and Molecular Medicine (CTMM, Eindhoven), het Top Instituut Pharma (TI Pharma, Leiden), Translationeel Gentherapieonderzoek en het Translationeel Adult Stamcelonderzoek van ZonMw. Dit zijn voorbeelden van onderzoeken waarin door de overheid meer dan 300 miljoen euro wordt geïnvesteerd. Ook andere Europese landen investeren sterk in dit onderzoeksgebied. Dergelijk onderzoek vindt niet alleen in Nederland plaats en vergt samenwerking met andere landen.

Al deze initiatieven, nationaal en internationaal, leiden zonder twijfel tot meer onderzoek met proefpersonen en zal steeds hogere eisen stellen aan onderzoekers, bedrijven en zeker ook aan de toetsingscommissies (erkende METC's en CCMO). Een goed beoordelingssysteem met kwalitatief hoogwaardige toetsingscommissies is en blijft dus van groot belang. Wil Nederland een rol blijven spelen is een goed opererend toetsingssysteem essentieel. Snelheid, efficiëntie en kwaliteit zijn randvoorwaarden voor een dergelijk systeem. Een systeem dat aan deze voorwaarden voldoet kan een bijdrage leveren aan een goed onderzoeksklimaat in Nederland.

5.Vrijwillige Harmonisatie Procedure – VHP

De vrijwillige harmonisatie procedure (VHP) is de eerste aanzet tot een Europese afstemming bij de beoordeling van internationale onderzoeksdossiers. De VHP procedure is een gecoördineerde beoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in verschillende Europese lidstaten. Het doel van de procedure is voorafgaande aan de officiële indiening eventuele tekortkomingen te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing in door de Bevoegde Instanties van de EU-lidstaten en deze aan de indiener te communiceren. De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij METC en Bevoegde Instantie en de indiener kan dan ook geen rechten ontleen aan de uitspraak van de VHP. Sinds januari 2010 doet ook de CCMO als Bevoegde Instantie mee in de VHP. Door deelname aan de VHP en als lid van de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) heeft de CCMO ervaring opgedaan met een gecoördineerde beoordeling en zijn de contacten met de bevoegde instanties van de andere lidstaten versterkt. In 2012 heeft de CCMO eenmaal de rol gehad van rapporterende lidstaat. Oostenrijk, België, Frankrijk, Duitsland, Spanje, Zweden, en

Engeland waren de andere deelnemende landen. Het concept beoordelingsrapport werd in de plenaire CCMO vergadering besproken aan de hand van het commentaar van het secretariaat en 3 referenten rapporten opgesteld door leden van de commissie. De vervolgstappen zijn telkens uitgevoerd door de 3 leden van de commissie in samenspraak met de voorzitter met ondersteuning van het secretariaat van de CCMO. Aan het einde van de beoordeling was het dossier voor 2 landen acceptabel, maar de andere landen waar onder Nederland wezen het af. In een afsluitende teleconferentie werd uiteindelijk het dossier afgewezen door alle deelnemende landen.

In het CCMO-jaarverslag van 2012 heeft de CCMO haar ervaringen als rapporterende lidstaat beschreven. Het viel op dat veel landen in de beoordeling van het onderzoeksdossier sterk letten op de productinformatie, waarvan in de ogen van de CCMO niet alle punten relevant waren. Kritische punten van de CCMO, daarentegen, werden door de andere lidstaten niet allemaal ondersteund omdat het niet de veiligheid van de proefpersoon betrof. De nadruk op de productinformatie komt waarschijnlijk voort uit het feit dat de werkzaamheden worden uitgevoerd door de registratie autoriteiten van de deelnemende landen en dat leidt ertoe dat er niet of nauwelijks opmerkingen worden gemaakt over de risico's en belasting van het onderzoek voor de proefpersonen. De ervaring met dit dossier leerde dat voor een kwalitatief goede beoordeling een goede koppeling tussen wetenschap en ethiek van groot belang is. Daarnaast is in de VHP procedure een periode opgenomen om met de andere lidstaten tot onderlinge afstemming te komen alvorens het beoordelingsrapport naar de sponsor gaat. De CCMO vindt dit een belangrijke fase, maar dit is nog niet opgenomen in het huidige voorstel van de Verordening. Het is echter wel de vraag of binnen de huidige termijnen van de Verordening ruimte is voor deze belangrijke consolidatiefase.

6.Voorstel Verordening geneesmiddelenonderzoek – het beoordelingsproces en de ambitie van Nederland

In de Verordening worden de volgende fases in het beoordelingsproces beschreven (zie ook de bijlagen 1 t/m 4):

- Fase A: validatiefase (keuze rapporterende lidstaat, check op volledigheid dossier, reikwijdte en verklaring sponsor low-intervention trial)
- Fase B: beoordeling deel 1 door rapporterende lidstaat al dan niet in overleg met de overige betrokken lidstaten
- Fase C: beoordeling deel 2 door alle lidstaten afzonderlijk
- Fase D: besluit opstellen (deel 1 en deel 2 samen) door alle lidstaten afzonderlijk

Fase B en C kan parallel en gefaseerd (fase B gevolgd door fase C; andersom mag niet).

Alle fases kennen zeer strakke termijnen: 6 dagen voor fase A, 10/25/35 dagen voor fase B afhankelijk van de aard van de studie, 10 dagen voor fase C en 10 dagen voor fase D.

In fase A en B is de rapporterende lidstaat de enige lidstaat die mag communiceren met de indiener van het onderzoek. De communicatie zal verlopen via de EU-portal. Per lidstaat moet er één nationaal contactpunt zijn die ervoor zorgt dat de

beoordelingsprocedure van primaire indieningen en substantiële amendementen goed verloopt. De nationale contactpunten samen vormen de Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven om ervaringen over de uitvoeringspraktijk van de Verordening uit te wisselen en de EC bij te staan bij haar ondersteunende taken in het kader van de samenwerking tussen de lidstaten bij de toetsingsprocedure.

In de Verordening is een aparte toetsingsprocedure voor het goedkeuren van deelname van nieuwe lidstaten en van substantiële amendementen. De termijnen voor een substantieel amendement zijn 4 dagen voor fase A, 15 dagen voor fase B, 10 dagen voor fase C en 10 dagen voor fase D (zie hoofdstuk III Verordening).

De beoordelingstermijn voor het later toevoegen van een lidstaat is 25/35/40 dagen afhankelijk van de aard van de studie (zie artikel 14 Verordening)

Vanwege de korte termijnen, in het bijzonder de termijnen voor fase A en B is het van groot belang dat de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek goed georganiseerd is zonder daarbij de kwaliteit van de beoordeling te verliezen. Als een betrokken lidstaat niet binnen de gestelde termijnen reageert wordt ervan uitgegaan dat zij instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat.

De lidstaat die als rapporterende lidstaat wordt aangewezen heeft een centrale rol in het proces en is het enige land dat mag communiceren met de indiener. Voor alle nationale studies is de lidstaat waar het onderzoek uitgevoerd wordt altijd de rapporterende lidstaat. Daarbij kan het zijn dat in een later stadium het onderzoek alsnog multinationalaal wordt, maar de rapporterende lidstaat blijft hetzelfde land.

Voor multinationale studies wordt de rapporterende lidstaat aangewezen door de sponsor. Als deze lidstaat geen rapporterende lidstaat wilt zijn moet deze lidstaat een ander lidstaat als rapporterende lidstaat aanwijzen. Die lidstaat moet hier dan wel mee instemmen want anders blijft de eerst aangewezen lidstaat rapporterende lidstaat. Je hebt als lidstaat een keus of je als rapporterende lidstaat wilt optreden of als betrokken lidstaat. Als rapporterend lidstaat ben je verantwoordelijk voor het opstellen van het beoordelingsrapport (geen taaleis; taal aanvaardbaar voor alle betrokkenen op medisch gebied – art 26 Verordening) over deel I waarbij naast de eigen toets ook de bezwaarpunten van de betrokken lidstaten moeten worden meegenomen. Uiteindelijk neemt de rapporterende lidstaat een conclusie over deel 1 van de beoordeling. Deze conclusie is bindend voor de overige lidstaten en alleen op basis van de eerder genoemde criteria (opt-out: inferieure behandeling en inbreuk op nationale wetgeving cellulaire producten) kan een lidstaat niet instemmen met deze conclusie. Als betrokken lidstaat heb je een keuze of je bezwaarpunten kenbaar wilt maken bij de rapporterende lidstaat alvorens zij een conclusie over deel 1 heeft genomen of dat je altijd de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel 1 volgt en alleen van de mogelijkheid tot opt-out gebruik wilt maken. Als betrokken lidstaat hoeft je geen beoordelingsrapport over deel 1 op te stellen.

7.Nederland als rapporterende lidstaat

Voordat een veranderingstraject wordt besproken zullen een aantal keuzes moeten worden gemaakt over het ambitieniveau. Het niveau van veldpartijen werkzaam binnen

het geneesmiddelenonderzoek in Nederland is hoog en toonaangevend in Europa. De CCMO heeft binnen Europa geen prominente rol, maar heeft wel de kennis en kunde in huis voor een kwalitatief goed toetsingssysteem binnen het huidige wettelijke kader en voert haar werkzaamheden uit met een bescheiden formatie. Het is dan ook haar ambitie om voor tenminste 25% van de multinationale studies die ook in Nederland worden uitgevoerd rapporterend lidstaat te zijn. Dit komt neer op ongeveer 70 protocollen op jaarbasis. Voor de overige onderzoeksprotocollen (ruim 200) is Nederland dan alleen betrokken lidstaat. De overige geneesmiddelenstudies in Nederland (± 275) zijn nationaal en is Nederland altijd de rapporterende lidstaat voor Europa en ook verantwoordelijk voor de indiening in de EU-portal. Daarnaast is de CCMO een groot voorstander van een integrale beoordeling van het onderzoeksdossier, wat ook de basis is van het huidige toetsingssysteem. Dit betekent dat fase B (beoordeling deel 1) en C (beoordeling deel 2) van het beoordelingsproces gelijktijdig en in onderlinge samenhang plaatsvindt en door één en dezelfde commissie wordt uitgevoerd.

De CCMO heeft een model uitgewerkt voor de beoordeling van geneesmiddelen studies nadat de Verordening in werking is getreden waarbij is uitgegaan van de volgende aannames:

- Nederland ambieert een actieve rol als "rapporterende lidstaat" ;
- Nederland wil een geïntegreerd systeem behouden waarin één commissie een oordeel geeft over aspecten beschreven in deel I en deel II van de Verordening;
- Niet alle huidige erkende METC's zijn geschikt om aan de eisen te voldoen als de Verordening in werking treedt .

De voordelen van een geïntegreerd toetsingssysteem zoals wij dit in Nederland kennen zijn zo evident dat hieraan vastgehouden wordt (zie hoofdstuk huidig toetsingssysteem). Het model beschrijft de beoordeling van nationale studies met behoud van het decentralesysteem en de beoordeling van multinationale studies met een centraal systeem .

Het voorgestelde model zal gevolgen hebben voor de kleinere METC's die dan geen geneesmiddelenstudies meer beoordelen. Het aantal studies dat zij gemiddeld over twee jaar beoordelen zal waarschijnlijk onder de huidige grens van 10 protocollen komen te liggen en de financiering van de commissie en haar secretariaat zal onder druk komen te staan. De toekomst van de kleinere METC's is nog niet meegenomen in dit voorstel.

8.Toekomstig toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek in Nederland

Fase A: validatiefase en nationaal contactpunt

Fase A, de validatiefase, wordt door de aangewezen rapporterende lidstaat gedaan. In de validatiefase kan de rapporterende lidstaat nog wijzigen. De rapporterende lidstaat controleert of het onderzoeksdossier volledig is, of het onderzoek valt binnen de reikwijdte van de Verordening en of de verklaring van de sponsor dat het een *low-intervention trial* is klopt (indien van toepassing). Deze validatie moet snel gebeuren (binnen zes dagen) en het is van belang dat op een uniforme wijze gebeurt. Het afstemmen van de keuze van de rapporterende lidstaat bij multinational onderzoek kan het beste centraal gebeuren. Na de validatie kan het onderzoeksdossier vanuit de

centrale EU-portal doorgezet worden naar de Nederlandse commissie die het onderzoek gaat beoordelen.

De ontvangst, het valideren, de keuze voor de rapporterende lidstaat en het verspreiden van de onderzoeksdoossier naar de oordelende commissie dient in het kader van het overzicht, de harmonisatie en uniformiteit centraal te gebeuren. Het voordeel is dat er voor de indiener maar één centraal contactpunt is, dat tevens kan dienen als het nationaal contactpunt voor de overige lidstaten en de Europese Commissie. Het is niet wenselijk dat dit door verschillende commissie gedaan wordt. De validatie kan gedaan worden door goed opgeleide secretarissen. Het ligt daarom voor de hand om deze taak bij het secretariaat van de CCMO neer te leggen. De CCMO kan tevens het nationale contactpunt zijn en deel uitmaken van de coördinatie- en adviesgroep.

In dezelfde fase kan door de CCMO worden bekeken welke commissie het onderzoek gaat beoordelen.

Fase B en C: beoordeling deel 1 en deel 2 geïntegreerd¹

Bij deze fase van beoordeling wordt onderscheid gemaakt tussen nationale en multinationale studies. De reden dat hier onderscheid in wordt gemaakt is dat voor de multinationale studies samengewerkt moet worden met de overige lidstaten bij het opstellen van het beoordelingsrapport over deel 1. Gezien de korte beoordelingstermijnen is het van belang de regie en de contacten met de andere betrokken lidstaten centraal te houden. Dit zal de samenwerking ten goede komen. Het uitgangspunt blijft dat het huidige systeem van een geïntegreerde beoordeling in Nederland intact wordt gelaten. Het voordeel hiervan is dat, althans in Nederland, deel 1 en deel 2 in één commissievergadering wordt besproken en dat alle aspecten van het onderzoek in dezelfde vergadering kunnen worden belicht. Voor de multinationale studies wordt een Engelstalig beoordelingsrapport opgesteld. Bij nationale studies volstaat een Nederlandstalig beoordelingsrapport.

Nationale studies

Nationale studies zijn studies die alleen in Nederland worden uitgevoerd. Bij de beoordeling hiervan blijft het huidige toetsingssysteem grotendeels intact. Wel zal er een minimum gesteld worden aan het aantal geneesmiddelenstudies die beoordeeld moeten worden om te waarborgen dat de nodige kennis en expertise in stand wordt gehouden. Het voorstel is om de grens bij 20 geneesmiddelenstudies te leggen. Op basis van de cijfers van de laatste drie jaar betekent dit dat de METC's van de UMC's, de CCMO-TC, het NKI en de BEBO erkend kunnen blijven voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Dit zijn in totaal 11 commissies. Het secretariaat van elke van deze commissie zal uitgebreid moeten worden met gekwalificeerd personeel om ondersteuning te kunnen bieden bij het opstellen van het nationale beoordelingsrapport. Om aan de korte termijnen (10 dagen voor een *low intervention trial*, 25 dagen voor de

¹ In de Verordening is de mogelijkheid vastgelegd om eerst een deel 1 beoordeling te laten uitvoeren en later een deel 2 beoordeling. In dat geval zal de beoordeling zich beperken tot die aspecten die onder deel 1 vallen. Uitgangspunt blijft dat de beoordeling van deel 1 en deel 2 altijd door dezelfde commissie wordt uitgevoerd.

overige studies muz van de studies met ATMP's waarvoor een termijn van 30 dagen geldt) te voldoen zal de CCMO bij het doorsturen van de protocollen na de validatiefase een commissie kiezen die op basis van o.a. tijd, beschikbaarheid en expertise direct kan starten met de beoordeling van deel 1 en deel 2.

Bij de nationale studies is afstemming met de andere lidstaten niet nodig. Het gaat hierbij om ongeveer 275 studies per jaar. Deze kunnen verdeeld worden over de 11 commissies waarbij de keuze als eerste wordt bepaald door of de commissie bevoegd is (ervan uitgaande dat de WMO en BCB niet wijzigt tav de toewijzing protocollen aan de CCMO), waar de hoofdonderzoeker werkzaam is (als hij werkzaam is in de instelling waar één van commissie aan verbonden is, valt de keus op deze commissie), de expertise van de commissie (de BEBO heeft bijvoorbeeld veel kennis en ervaring in de beoordeling van fase I onderzoek) en de al eerder gestelde tijd en beschikbaarheid. De verdeling van de nationale protocollen zal daarom niet altijd gelijk zijn over de commissies en zal ook niet meer altijd beoordeeld worden door de METC van de instelling waar de hoofdonderzoeker werkzaam is.

Voordelen van dit systeem zijn dat de last verdeeld wordt over een aantal commissies, dat gebruik wordt gemaakt van het al beschikbare netwerk van kennis en ervaring op het gebied van toetsing, en dat er een constante interactie en aansluiting is met de dagelijkse praktijk omdat voor alle commissies geldt dat het merendeel van de leden nog steeds actief werkzaam is in het veld van klinisch onderzoek of daaraan verwante zaken. Afstemming tussen de verschillende secretariaten in het kader van harmonisatie moet wel geborgd zijn.

Multinationale studies

Multinationale studies zijn studies die naast Nederland nog in tenminste één ander land uit de EEA worden uitgevoerd. De beoordeling van multinationale studies wordt gedaan door een centrale commissie die ondersteund wordt door een secretariaat met hoog gekwalificeerde medewerkers die in staat zijn om een Engelstalig beoordelingsrapport te schrijven. Deze centrale commissie zal werken met kamers, samengesteld uit leden van de CCMO en erkende METC's. Op deze manier vloeit de kennis die opgedaan wordt in de centrale commissie terug naar de erkende METC's. De samenstelling van de van de kamers moet zodanig zijn dat de nodige expertise altijd aanwezig zodat snel geschakeld kan worden tussen de verschillende vormen van onderzoek. Voor onderzoek met minderjarige moet bijvoorbeeld altijd een kinderarts beschikbaar zijn en voor celtherapie onderzoek iemand met expertise op het gebied van cellulaire producten. Medisch secretarissen van de CCMO schrijven het concept beoordelingsrapport dat deel zal gaan uitmaken van het onderzoeksdossier dat door de centrale commissie wordt besproken. De adviezen van de leden worden daarna verwerkt in het beoordelingsrapport. Dit betekent dat de medisch secretaris een grotere verantwoordelijkheid krijgt over de inhoud van het beoordelingsrapport. De besluitvorming blijft echter nog steeds de verantwoordelijkheid van de centrale commissie. Daarnaast krijgt het secretariaat van de CCMO een centrale regiefunctie ten aanzien van het bewaken van het proces. Deze regiefunctie is essentieel voor de afstemming met de overige betrokken lidstaten en bij het vaststellen van het definitieve beoordelingsrapport dat naar de indiener van het

dossier gaat. Het gaat hierbij, uitgaande van het gestelde ambitieniveau, om ongeveer 70 beoordelingsrapporten per jaar voor de multinationale studies. Van de overige multinationale studies (ongeveer 200 per jaar) zal de centrale commissie opereren als betrokken lidstaat. Dit betekent dat zij niet het beoordelingsrapport opstelt maar wel haar bezwaren over het onderzoek binnen de strikte termijnen die hiervoor gelden naar de rapporterende lidstaat zal sturen. Ook hier is een centrale regiefunctie essentieel. Wanneer een onderzoek van start gaat en substantiële amendementen en veiligheidsinformatie ter beoordeling wordt ingediend is snel schakelen eveneens van belang. Een centrale commissie met meerdere kamers en een professioneel opererend secretariaat zal hieraan kunnen voldoen.

Voordelen van dit systeem zijn dat de CCMO meer regie houdt over het proces en ervaring opgebouwd kan worden met de uitvoering van de Verordening in Europees verband. Ook is er altijd maar één aanspreekpunt voor alle lidstaten dat de samenwerking ten goede komt. Het zal eenvoudiger zijn om een goed acquisitiesysteem op te zetten voor het verwerven van onderzoeksdossiers waar zij rapporterend lidstaat voor wilt zijn. Hierdoor ontstaat ook een beter verdienmodel.

Het huidige secretariaat van de CCMO zal uitgebreid moeten worden met personen die deskundig zijn op het beoordelen van productinformatie in de meest brede zin. De beoordeling van de IMPD vraagt een ruime kennis van de farmacie en het secretariaat van de centrale commissie moet op dat punt goed zijn toegerust.

9.Voorstel werkwijze en samenstelling commissies en secretariaten

Nog nader in te vullen

10.Begroting

Nog nader in te vullen

Bijlage C



*Toekomst van de beoordeling van trials na invoering verordening geneesmiddelen trials
Notitie NVMETC 2 mei 2014, concept standpunt NVMETC*

Inleiding

De nieuwe Europese verordening voor geneesmiddelen trials (RCT) zal een enorme verandering van het werkwijze van METC's tot gevolg hebben. VWS zal de toekomstige werkwijze bepalen. Hierover vindt consultatie plaats, NVMETC is een van de partijen hierbij.

Op dit moment is in Europa de standaard dat geneesmiddelen trials worden beoordeeld enerzijds door een Bevoegde Instantie (BI) en anderzijds door een Ethisch Commissie (METC). Alleen Nederland heeft er voor gekozen de rol van de bevoegde autoriteit minimaal te laten zijn. Een METC beoordeelt zowel de wetenschappelijke als ethische aspecten van een studietoelating. Op zich heeft dat goed gewerkt. De rol van de bevoegde autoriteit is in de verordening scherp omschreven, die van de METC marginaal (zie bijlage art. 4.). Ik verwacht dat in andere Europese landen de nieuwe verordening weinig zal veranderen wat betreft de relatie tussen BI en METC en hun onderlinge verantwoordelijkheden. In de nieuwe verordening is de rol van de BI groot want het is deze instantie die de uitwisseling zal verzorgen tussen de verschillende landen in geval van multinationale trials. De grote vraag is of wij in Nederland de huidige rol van perifere commissies kunnen handhaven. Ik betwijfel dit, zeker wanneer Nederland Reporting Member State (RMS) is. Dat vereist veel uitwisseling tussen de betrokken landen onderling en met de studieindieners waarbij de RMS continue de vinger aan de pols moet houden. De workload hiervan is hoog. De vraag is of deze rol door een METC kan worden vervuld.

Kernpunt in de discussie over de alternatieven is of in Nederland de wetenschappelijke en ethische beoordeling door een instantie geïntegreerd zal gebeuren of dat zoals in andere landen deze beoordeling door gescheiden autoriteiten zal gebeuren.

De ambitie van Nederland is om voor 30% van de multinationale trials die in Nederland worden uitgevoerd ook RMS te zijn. Die ambitie past bij een land waar research een prioriteit is.

De indiener/opdrachtgever communiceert alleen met de Portal en niet meer met de METC.

Drie alternatieven voor de toekomst.

Alternatief 1.

Er komt ook in Nederland een enkele landelijke bevoegde instantie (BI) die een actieve rol moet vervullen, in ieder geval veel actiever dan tot nu toe in Nederland, dit geldt in speciaal indien Nederland RMS is. Dit is een trendbreuk voor Nederland en Nederland conformeert zich daarbij zich aan de rest van Europa. De validatie van de aanvraag wordt alleen door de BI gedaan.

Voor de Europese multinationale aanvragen beoordeelt de BI deel 1 van de aanvraag. Deel 2 wordt door een ethische commissie beoordeeld. Bij deze beoordeling betreft de METC ook het beoordelingsrapport van de BI (art. 4 verordening). Eventuele opmerkingen over protocol en IB van de METC worden doorgezonden naar de BI mede naar aanleiding van de beoordelingsrapport. Tijdschema's zijn belangrijk. Opmerkingen over PIF, toestemmingsformulier, verzekering en ethische aspecten van de trial worden direct kenbaar gemaakt aan de aanvrager (via de portal). De METC neemt een onafhankelijke beslissing over de toelaatbaarheid van de trial in Nederland. Deze



*Toekomst van de beoordeling van trials na invoering verordening geneesmiddelen trials
Notitie NVMETC 2 mei 2014, concept standpunt NVMETC*

besluitvorming is onafhankelijk van die van de BI. Indien deze beslissing negatief is kan de aanvrager beroep aantekenen bij een hogere nader vast te stellen nationale autoriteit.

In dit geval wordt de IMPD uitsluitend door de BI beoordeeld.

In geval dat Nederland alleen een van de Concerned Member States (CMS) kan de BI bij de validatie besluiten de gehele beoordeling (wetenschappelijk en ethisch) aan een perifere METC over te laten. Dit is zeker het geval bij low intervention trials. Een alternatief is om dit altijd zo te doen in situaties dat Nederland CMS is. Die beoordeling gebeurt alleen door een METC die daartoe bereid c.q. competent is. Dit verlicht de taak van de BI enorm.

In geval van nationale (multicentre) trials blijft de rol van de BI onveranderd minimaal. De BI laat de beoordeling geheel over aan de METC zoals nu ook het geval is.

Alle METC's kunnen in dit geval geneesmiddelen trials beoordelen blijven beoordelen tenzij zij zich hiervoor niet competent achten (bv. bepaalde METC's kunnen verklaren geen beoordeling te kunnen geven over fase 1 onderzoeken of trials met nieuwe biologische geneesmiddelen).

Voordelen

- Er wordt eenzelfde werkwijze gehanteerd als in de andere betrokken landen.
- BI beoordeelt alleen de wetenschappelijke aspecten van de studie. De vraag is of voor deze beoordeling ook een landelijke commissie nodig is of dat dit slechts voor een deel van de aanvragen gewenst is.. De in de verordening vereiste inbreng van patiënten is al gegarandeerd door een oordeel van de METC. De beoordeling gebeurt voornamelijk door wetenschappelijke experts, identiek aan de werkwijze in andere landen.
- De uitwisseling kan snel gebeuren, immers de BI is alleen degene die zorg draagt voor de uitwisseling.

Nadelen

- Beoordeling wordt gesplitst in één wetenschappelijke door de BI en één ethische door de METC (conform huidige situatie in andere landen). Dit is een trendbreuk voor Nederland
- De financiële consequenties kunnen voor een METC een probleem zijn: Een fee moet daarom wel gehandhaafd blijven. De BI kan zijn werk om niet doen (zoals waarschijnlijk ook in andere landen zal gebeuren).

Alternatief 2.

Het huidige principe van een enkelvoudige beoordeling van een trial door een METC blijft ook voor Europese multicentre studies gehandhaafd. De beoordeling ook die als RMS wordt decentraal door METC gedaan. Dit betekent een grote belasting voor decentrale secretariaten. Het schrijven van uitgebreidere rapporten is een kwestie van aanleren maar kost zeker voor Europese rapporten meer tijd. Er moet daarvoor wel de mankracht en de financiële middelen zijn. METC's kunnen aangeven deze rol te ambiëren.



*Toekomst van de beoordeling van trials na invoering verordening geneesmiddelen trials
Notitie NVMETC 2 mei 2014, concept standpunt NVMETC*

Voordelen

- Het huidige eenvoudige beoordeling principe blijft gehandhaafd.

Nadelen

- Grote belasting van de METC's die hiervoor kiezen, de verwachting is dat slechts een enkele METC dit ambieert en de personele middelen daarvoor hebben. Deze inperking is op zich ook al een trendbreuk.
- Andere landen kennen dit principe van decentrale toetsing niet en er kunnen communicatie problemen ontstaan.
- De bereikbaarheid van de portal kan een groot probleem zijn

Alternatief 3 (door CCMO voorgesteld alternatief)

In dit voorstel neemt een enkele landelijke commissie/secretariaat de taak van perifere commissies over in geval van Multinationale studies. Deze commissie is zowel BI als METC zoals nu ook het geval is. Het maken van de rapporten gebeurt centraal (eventueel door commissieleden). De workload van deze commissie is hoog, 200 aanvragen per jaar waarvan hopelijk 70 RMS-schappen. De commissie zou bemenst moeten worden door leden van de huidige perifere commissies en frequent (wekelijks) centraal in het land vergaderen.

Een alternatief hiervoor is dat de beoordelingsrapporten centraal worden gemaakt door een landelijk secretariaat maar dat de vergaderingen op de bestaande locaties plaatsvindt. Het secretariaat reist dan (in plaats van commissieleden) en het landelijk secretariaat is verantwoordelijk voor het contact met de andere landen.

Voordelen

- Het huidige eenvoudige geïntegreerde beoordeling principe blijft gehandhaafd.
- Uitwisseling met andere landen kan snel.
- Workload is hoog maar kan worden opgevangen door een professioneel apparaat.

Nadelen

- Grote belasting van de landelijke commissie. Veel vergaderingen op een centrale plaats en veel reizen van commissie leden. (in het alternatief een iets grotere belasting van het secretariaat).
- Het "horen van onderzoekers" zal lastiger worden, onderzoekers zullen meer moeten reizen (behalve bij het alternatief).
- De huidige dicht bij huis beoordeling gaat verloren. Het contact tussen onderzoekers en METC verdwijnt.
- Ethische toetsing wordt een centraal landelijk gebeuren, dit zou in de toekomst verdere centralisatie van ethische toetsing kunnen veroorzaken. Dit is ook een trendbreuk.
- Het Nederlandse principe van een gedecentraliseerde ethische toetsing gaat deels verdwijnen.
- De commissie leden zullen voor hun werk adequate vergoeding moeten krijgen, zeker ook als zij (mede) rapporten schrijven.
- Er moet een oplossing worden gevonden voor een beroepsmogelijkheid als de ethische beoordeling negatief uitvalt.
- Dit alternatief is kostbaar.



*Toekomst van de beoordeling van trials na invoering verordening geneesmiddelen trials
Notitie NVMETC 2 mei 2014, concept standpunt NVMETC*

Overige zaken

- Indien er een enkele landelijke instantie komt hetzij als BI alleen hetzij als METC kan deze instantie niet tegelijkertijd toezichthouder en beroepsinstantie zijn.
- Er zullen rapporten moeten worden gemaakt volgens een Europees format. Voor niet ingewikkelde medicijnen zal dit werk wel meevallen. Er zal wel instructie moeten worden gegeven aan opstellers. Voor nationale rapporten kan de Nederlandse taal worden gebruikt.
- De nieuwe wijze van beoordeling, onafhankelijk waarvoor wordt gekozen, zal financiële gevolgen hebben voor METC's. Het wegvallen van industrie trials geeft een inkomsten derving voor perifere METC. Dit kan gevolgen hebben voor andere te beoordelen trials.
- METC's zijn vrij te bepalen of zij wel of geen geneesmiddelen trials willen beoordelen. Indien zij dat wel willen kunnen zij zich beperken tot bepaalde soorten trials.
- Validatie van trials is nodig. Bij nationale trials kan dit door de decentrale ethisch commissies worden gedaan. Bij internationale aanvragen is dit een taak van de BI. De vraag is of de validatie van deel II ook door de BI moet worden gedaan of door de MEC die betrokken is. Als de validatie door de BI wordt gedaan zal de aanvrager een voorkeur moeten kunnen uitspreken voor een METC, een voorkeur die in principe ook gehonoreerd dient te worden (immers de keuze van de RMS is ook voorbehouden aan de aanvrager)
- De huidige dicht bij huis beoordeling voor geneesmiddelenstudies krijgt in alle gevallen een ander karakter. Het contact tussen onderzoekers en METC vindt plaats via een Europese portal en wat daar in terecht komt is in beginsel openbaar.
- De financiële consequenties zouden ertoe kunnen leiden dat het voortbestaan van vele METC's in gevaar komt.

Bijlage D

Op 30 april heeft op het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport een gesprek plaatsgevonden met:

De heer Goldhoorn van de Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie, Afdeling Markttoelating en Veilig Gebruik van Medische Producten;

De heer Storms van de directie Publieke Gezondheid/Ethiek

Achtergrond:

Beide heren maken deel uit van de werkgroep die is opgericht in het kader van de nieuwe Verordening. In deze werkgroep wordt geëvalueerd welke organisatievormen en beleidsstrategieën het beste gehanteerd kunnen worden bij de komst van de Verordening klinische proeven. Daarnaast heeft de heer Goldhoorn deelgenomen in het wordingsproces van de Verordening klinische proeven. Hij was daar aanwezig als afgevaardigde van de Minister van VWS.

Op 30 april heeft op het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport een gesprek plaatsgevonden met:

Prof Dr Koëter, voorzitter van de Centrale Commissie voor Mensgebonden onderzoek

Achtergrond:

Als voorzitter van de CCMO heeft de heer Koëter veel te maken met verschillende onderdelen van de toetsingspraktijk. Bovendien neemt namens de CCMO mevrouw Al deel aan de werkgroep in het kader van de nieuwe Verordening. Zij hebben zich samen verdiept in de Verordening en de organisatievormen.