

BIJLAGE 1 AAN OMZENDBRIEF N° 613 BESTEMD VOOR DE ETHISCHE COMITES EN DE OPDRACHTGEVERS EN AANVRAGERS VAN KLINISCHE PROEVEN

1. Procedure tot het bekomen van het advies

Indiening

De onderzoeker die een experiment in België wil organiseren, richt zijn verzoek tot een volledig erkend ethisch comité (gezondheidswet van 19 maart 2013, inwerkingtreding 08/04/2013). De lijst met volledig erkende ethische comités kan geraadpleegd worden in omzendbrief 609. Deze omzendbrief vervangt omzendbrief 585, bijgevolg is de lijst van volledig erkende ethische comités in omzendbrief 585 niet meer van toepassing.

Op straffe van onontvankelijkheid van dit verzoek, dient het in geval van een proef gelijktijdig te worden ingediend met het verzoek dat per aangetekende zending aan de minister (in casu het FAGG) wordt gericht (wet van 10 april 2014). Deze gelijktijdige indiening aan de minister en bij het ethisch comité dient te gebeuren in samenspraak met de onderzoeker. In geval van een multicentrisch experiment moet de adviesvraag op straffe van onontvankelijkheid (wet van 10 april 2014) tegelijkertijd worden gericht aan het ethisch comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies ("coördinerend ethisch comité") en aan de andere ethische comités die verbonden zijn aan de locaties waar het experiment zou plaatsvinden indien dit zou doorgaan (gezondheidswet van 19 maart 2013, inwerkingtreding 08/04/2013).

Als gelijktijdig wordt beschouwd, gelijke dag van afgifte op de post (wet van 10 april 2014). Deze gelijktijdige indiening moet een efficiëntere samenwerking bewerkstelligen. Wij zijn er ons van bewust dat het in de praktijk niet altijd gemakkelijk is om deze gelijktijdige indiening te bewerkstelligen. De controle op het respecteren van deze verplichting zal om die reden met enige soepelheid gebeuren.

De gelijktijdige indiening wordt enkel geëist voor initiële dossiers, ook voor de nationale indiening na een eventuele Voluntary Harmonised Procedure (VHP). Indien men in laatstgenoemde situatie hiervan wenst af te wijken, moet hiervoor toestemming worden verkregen van het FAGG én de ethische comités. Voor substantiële amendementen is de gelijktijdige indiening niet vereist maar uiteraard wel sterk aangeraden.

Zoals beschreven in art. 118 van de wet van 10 april 2014 houdende diverse bepalingen inzake gezondheid, bevat het dossier op straffe van onontvankelijkheid een schriftelijke volmacht indien de onderzoeker het dossier niet zelf indient bij het ethisch comité. Op deze manier kan voor een specifieke aanvraag de praktische indiening gedelegeerd worden naar de opdrachtgever. De indiening blijft echter de verantwoordelijkheid van de onderzoeker. Ook de ondertekening van het CTA formulier bestemd voor de ethische comités kan op deze manier door de onderzoeker naar de sponsor worden gedelegeerd.

Indien de opdrachtgever van een klinische proef het ziekenhuis is waar de onderzoeker werkzaam is en de proef zal worden uitgevoerd, dient de gelijktijdige indiening via het postkantoor in principe ook te worden gerespecteerd om in lijn te zijn met de wettelijke bepalingen.

Advies

Naar aanleiding van de bepaling dat het advies met redenen dient te worden omkleed (gezondheidswet van 19 maart 2013, inwerkingtreding 08/04/2013), zijn er regels en modaliteiten vastgelegd inzake de motivering van het advies van het ethisch comité (KB 04/04/2014).

Het coördinerend ethisch comité consolideert bij de motivering van het enkel advies de commentaren van de lokale ethische comités. Een consolidatie betekent dat het coördinerend ethisch comité aangeeft hoe deze commentaren kunnen worden opgelost. Het is dus geen verzameling van de gekopieerde commentaren van de lokale ethische comités. De elementen die in het enkel advies uitdrukkelijk dienen te worden opgenomen, worden door hetzelfde Koninklijk Besluit vastgelegd.

De motivering moet gegeven worden onder de vorm en volgens de inhoud conform het formulier in bijlage I van dit Koninklijk Besluit. Dit formulier dient enkel te worden gebruikt voor het advies over een monocentrisch experiment en voor het enkel advies over een multicentrisch experiment. Het verplicht gebruik van dit formulier is dus niet beperkt tot klinische proeven: het dient te worden gebruikt voor alle experimenten vallend binnen het toepassingskader van de wet inzake experimenten op de menselijke persoon. Voor experimenten die geen klinische proef zijn, is het uiteraard zo dat enkel de relevante secties van het formulier dienen te worden behandeld. Het advies dient te worden geformuleerd rekening houdend met art. 11, §4, 1° tot en met 12° van de wet van 7 mei 2004. Alle overwegingen, zowel de juridische als de feitelijke, die tot de beslissing hebben geleid, moeten er in opgenomen zijn. Die beslissing kan positief, negatief of positief onder bepaalde voorwaarden zijn. Het aanduiden van een 'NEE' op de template voor de motivering van het advies impliceert niet dat de beslissing negatief moet zijn. Het is evenmin zo dat een bepaald aantal keer 'NEE' een negatief advies tot gevolg moet hebben. Indien het ethisch comité in geval van één of meerdere keren 'NEE' toch een positief advies uitbrengt, voorziet de template voor de motivering van het advies ruimte om dit toe te lichten en te verantwoorden.

De templates kunnen worden gedownload op de website van het FAGG onder de sectie "Menselijk gebruik", "Onderzoek & ontwikkeling", "Ethisch comité".

Enkel advies door een gedeeltelijk erkend ethisch comité

Als uitzondering op de algemene regel, volstaat het gunstig advies van een gedeeltelijk erkend ethisch comité om een experiment te beginnen indien tegelijkertijd voldaan is aan de volgende voorwaarden (wet van 10 april 2014):

- Het advies houdt rekening met artikel 11, §4, eerste lid, 1° tot 12°;
- Het experiment is monocentrisch, niet-interventioneel en wordt uitgevoerd in het kader van de werkzaamheden vereist voor het verwerven van de graad van bachelor;
- Het gedeeltelijk erkend ethisch comité dat het gunstig advies heeft gegeven, is verbonden aan de locatie waar het experiment doorgaat.

Bijgevolg is er voor een multicentrisch experiment, een interventioneel experiment of een experiment dat wordt uitgevoerd in het kader van de werkzaamheden vereist voor het verwerven van de graad van master of een doctoraat steeds een gunstig advies nodig van een volledig erkend ethisch comité.

Volgens de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, is een proef zonder interventie een onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk, en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extra diagnostische of controleprocedure te doorlopen, en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methodes gebruikt.

Toevoegen van onderzoekslocaties via amendement

Na het uitbrengen van het advies door het ethisch comité kan er gedurende 3 maanden geen amendement voor het toevoegen van een nieuwe onderzoekslocatie worden ingediend (wet van 10 april 2014). Er moet enkel 3 maanden gewacht worden tussen het enkel advies over het initiële dossier en de eerste aanvraag voor het toevoegen van onderzoekslocaties. Tussen opeenvolgende aanvragen voor het toevoegen van onderzoekslocaties hoeft er dus niet te worden gewacht.

Dit heeft tot doel te beperken dat de hiërarchie binnen de ethische comités wordt omzeild. Een nieuwe onderzoekslocatie moet in deze context begrepen worden als een onderzoekslocatie die niet in het initiële dossier was opgenomen. Indien een onderzoekslocatie uit het initiële advies werd uitgesloten omdat het ethisch comité verbonden aan deze locatie niet tijdig reageerde, hoeft er niet tot 3 maand na het uitbrengen van het enkel advies te worden gewacht om een amendement in te dienen voor het toevoegen van deze specifieke onderzoekslocatie.

2. Erkenning ethische comités

Kwantitatieve criteria

De minister weigert de erkenning of zijn verlenging indien het ethisch comité gedurende de laatste 4 jaar voorafgaand aan dat van de aanvraag (wet van 10 april 2014):

1. hetzij gemiddeld per jaar niet meer dan 25 nieuwe protocollen van multicentrische experimenten heeft geanalyseerd in de hoedanigheid van comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies;
2. hetzij gemiddeld per jaar niet minstens 40 nieuwe protocollen van multicentrische experimenten in de hoedanigheid van comité dat bevoegd is voor het uitbrengen van het enkel advies of niet enkel advies;

Dit betekent niet dat dit cijfer voor elk jaar van deze 4 jaar moet behaald worden. Het volstaat dat het totaal aantal over deze 4 jaar gemiddeld per jaar deze cijfers oplevert. Het is niet nodig dat aan beide criteria tegelijk voldaan is, één van beide volstaat.

Samenstelling volledig erkend ethisch comité

Het dient te zijn samengesteld uit minimum 8 en uit maximum 15 leden met vertegenwoordiging van beide geslachten. Tot deze samenstelling dient te behoren (KB van 4 april 2014):

- minstens 2 verpleegkundigen;
- een ziekenhuis-apotheker;
- minstens één lid met deskundigheid in de methodologie van het klinisch onderzoek;
- een filosoof of vertegenwoordiger van de menswetenschappen, onderlegd of gevormd inzake medische ethiek;
- een expert met deskundigheid inzake farmacologie, farmacotherapie en farmacokinetiek indien het ethisch comité het enkel advies geeft voor fase 1-proeven;
- minstens één psycholoog;
- meer dan de helft artsen;
- minstens één huisarts;
- een jurist.

Daarnaast kunnen deskundigen worden uitgenodigd ter ondersteuning. De samenwerking tussen deze niet-leden en het ethisch comité dient te worden uitgewerkt in een formele overeenkomst waarin ook eventuele belangenvermengingen moeten beschreven staan (KB van 4 april 2014). De datum van inwerkingtreding van 10 mei 2014 impliceert niet dat de ethische comités onmiddellijk aan deze nieuwe bepalingen voor de samenstelling dienen te voldoen. Dit dient wel ten laatste te zijn gebeurd op het moment dat het ethisch comité opnieuw wordt samengesteld.

Kwaliteitssysteem

Het kwaliteitssysteem voor de toepassing van de voorschriften en regels inzake goede klinische praktijken waarover het ethisch comité dient te beschikken (gezondheidswet van 19 maart 2013, inwerkingtreding 08/04/2013), vereist het opstellen door het ethisch comité van geschreven procedures die minstens betrekking hebben op (KB van 4 april 2014):

- de samenstelling van het ethisch comité met opgave van de namen en kwalificaties van de leden en hoe het wordt samengesteld;
- het inplannen, aankondigen aan haar leden en houden van vergaderingen;
- de procedures voor beoordeling van aanvragen tot het opstarten en voortzetten van experimenten;
- het opvolgen van de trainingen gevolgd door de leden en de vorming van nieuwe leden.

Volledige erkenning vanaf 2015

Ethische comités die op dit moment niet beschikken over een volledige erkenning, die beantwoorden aan de wettelijke vereisten voor de volledige erkenning en die in 2015 de volledige erkenning wensen te bekomen en bijgevolg vóór 1 januari 2015 een aanvraag tot erkenning als volledig erkend ethisch comité moeten indienen, raden wij aan zo snel mogelijk contact met ons op te nemen op hans.vincke@fagg.be of komi.adakpo@afmps.be.

3. Samenwerking FAGG - ethische comités

Samenwerking en gegevensuitwisseling tussen het FAGG en het ethisch comité:

Het FAGG spreekt zich ter gelegenheid van het onderzoek van het protocol en van het onderzoekersdossier enkel uit over de punten die verband houden met de kwaliteit van het geneesmiddel. De overige punten maken het voorwerp uit van een advies van het ethisch comité. Desondanks onderzoekt het FAGG, in voorkomend geval, de preklinische en klinische gegevens van het geneesmiddel voor onderzoek waarbij, onverminderd de verantwoordelijkheden van de ethische comités, bezwaren kunnen geformuleerd rond volgende punten (KB van 4 april 2014):

- de verwachte voordelen op therapeutisch en volksgezondheidsgebied rekening houdend met de risico's en ongemakken voor de deelnemer in de aanvraag
- de relevantie van de klinische proef rekening houdend met de vraag of de klinische proef is aanbevolen of opgelegd door de autoriteiten die met de beoordeling en verlening van de vergunningen voor het in handel brengen zijn belast
- de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens rekening houdend met de statistische benaderingen, de opzet van de proef en de methodologie

- de veiligheidsmaatregelen, waaronder monitoring- en veiligheidsrapportage
- de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier

Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik

De Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH) is een onafhankelijk en multidisciplinair orgaan. Naast de huidige bevoegdheden (het verlenen van advies inzake aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen, inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen aan patiënten, alsook inzake wetenschappelijke vragen in verband met geneesmiddelen) is de CGH vanaf nu ook bevoegd voor het verlenen van advies over specifieke klinische proeven en over generieke aspecten van klinisch onderzoek met geneesmiddelen (wet van 10 april 2014).

De adviesprocedure voor een specifieke klinische proef kan worden ingeleid op vraag van het coördinerend ethisch comité. Deze vraag dient met redenen te worden omkleed en vermeldt waarover bijkomend analyse wordt gevraagd. De adviesbevoegdheid is beperkt tot de evaluatie van de baten-risico verhouding van het geneesmiddel voor onderzoek, de veiligheid van de proefpersonen van de proef, en de toepassing van de goede klinische praktijken. Het advies over deze specifieke proeven moet gebaseerd zijn op wetenschappelijke informatie met betrekking tot de kwaliteit, preklinische en klinische aspecten die beschikbaar gesteld worden door de opdrachtgever of die beschikbaar zijn in wetenschappelijke publicaties. De exacte referenties naar de beschikbare pertinente publicatie dienen te worden vermeld in het advies. De opdrachtgever van de betreffende studie dient te worden ingelicht over de adviesprocedure en kan op eigen verzoek of op verzoek van de CGH worden gehoord. Het advies, dat met redenen dient te worden omkleed, wordt ter kennis gebracht aan de minister of het aanvragende ethisch comité, evenals aan de opdrachtgever.

De specifieke proeven waarvoor een advies kan worden aangevraagd, zijn beperkt tot proeven:

- waarin een geneesmiddel voor onderzoek met een nieuw werkingsmechanisme voor de eerste keer wordt toegediend aan de mens;
- bij kinderen en bij zwangere vrouwen;
- in therapeutische indicaties waar geen alternatieve behandeling bestaat (unmet need).

De procedures voor het verlenen van een advies over specifieke klinische proeven kunnen via Koninklijk Besluit worden vastgelegd maar de publicatie van dit Koninklijk Besluit is geen vereiste voor het verkrijgen van een advies van de CGH.

De generieke aspecten van klinisch onderzoek waarover, op verzoek van de minister of een volledig erkend ethisch comité, een advies kan worden verkregen, hebben betrekking op de veiligheid van de proefpersonen en de principes van goede klinische praktijken. Dit advies dient te worden uitgebracht binnen de 60 dagen. Aangezien dit advies niet naar aanleiding van een specifieke klinische proef wordt gevraagd, heeft deze termijn van 60 dagen bijgevolg geen impact op de termijnen voor een specifieke klinische proef.

4. Overige

Niet-commerciële experimenten

De kennisgevingsplicht voor de opdrachtgever aan het RIZIV wordt geschrapt in het geval van een niet-commerciële proef die betrekking heeft op een reeds geregistreerd geneesmiddel waarbij de opdrachtgever gebruik maakt van de uitzondering op het gratis ter beschikking stellen van dit geneesmiddel omdat het in elk geval zou zijn voorgeschreven door de behandelend arts als de patiënt niet aan de proef was onderworpen (wet van 10 april 2014). Het RIZIV speelt namelijk geen enkele rol betreffende experimenten op de menselijke persoon.

De mogelijkheid om in het kader van klinisch niet-commercieel onderzoek de ziekenhuisapotheker geneesmiddelen volgens recept te laten bereiden en afleveren aan een andere ziekenhuisapotheker, op voorwaarde dat er tussen de verschillende ziekenhuizen een overeenkomst wordt afgesloten waarin de respectieve rechten en plichten worden vastgelegd, werd opgeheven (gezondheidswet van 19 maart 2013, inwerkingtreding 08/04/2013).

Biobank

Het hoofdstuk IX/1, dat werd ingevoegd in de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, legt bijzondere bepalingen vast voor experimenten waarbij menselijk lichaamsmateriaal wordt verkregen en, in voorkomend geval, bewerkt, bewaard en ter beschikking gesteld (wet van 10 april 2014).

De artikels van dit hoofdstuk leggen regels op voor biobanken die worden opgericht in het kader van een klinische proef. Het grote voordeel van dit hoofdstuk IX/1 is dat de aanmelding van de klinische proef geldt als aanmelding van de biobank. De geldige aanmelding van de biobank vervalt echter ook op het moment dat de proef is beëindigd. Het Koninklijk Besluit dat nodig is om deze artikels in werking te laten treden, is nog niet beschikbaar. Bijgevolg is dit hoofdstuk IX/1 nog niet van toepassing. Na het publiceren van dit Koninklijk Besluit zal hierover worden gecommuniceerd.

Bewaren van studiedocumenten

Er zijn geen bepalingen over de manier waarop dit moet gebeuren, enkel de termijn van ten minste 20 jaar na voltooiing van de klinische proef is vermeld in de wet. 'Ten minste' wijst erop dat dit langer is dan 20 jaar wanneer dat op grond van andere toepasselijke bepalingen vereist is. Bij een elektronische bewaring moet er uiteraard wel rekening gehouden worden met de bescherming van de privacy. Uiteraard is het ook zo dat de documenten nog leesbaar moeten zijn zoals voorheen en hetzelfde moeten gebleven zijn en dat aangebrachte veranderingen traceerbaar moeten zijn.

Ethische comités en proeven met medical devices

De lijst van volledig erkende ethische comités die is opgenomen in omzendbrief 609, is ook van toepassing voor medical devices.

Verzenden van het dossier via een expresdienst

Indien het dossier via een expresdienst wordt verzonden naar het fagg in plaats van per post, zal het dossier niet geweigerd worden, maar men dient er zich van bewust te zijn dat dit niet in lijn is met de wettelijke bepalingen. In geval van betwisting is een aangetekende zending namelijk het enige wettelijke bewijs.

Monocentrisch experiment in een centrum met een gedeeltelijk erkend ethisch comité

Zoals vermeld in omzendbrief 609 moet het advies in dit geval gevraagd worden aan één van de 8 ethische comités verbonden aan een universitair ziekenhuis met inbegrip van Institut Jules Bordet. Het gedeeltelijk erkend ethisch comité verbonden aan de locatie waar het experiment zal plaatsvinden, moet zich enkel uitspreken over de punten 4°, 6° en 7° van §4 van artikel 11. Wat de registratie van dit experiment op de website van het Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-ethiek betreft, is de juiste werkwijze dat beide ethische comités dit experiment als monocentrisch onder hetzelfde nummer (EudraCT-nummer of Uniek Belgisch Nummer) registreren. In geval van een experiment met een Uniek Belgisch Nummer, voert het ethisch comité dat het advies uitbrengt, de aanvraag van dit nummer uit en communiceert het vervolgens naar het gedeeltelijk erkend ethisch comité.