

TAPAS



experts in
clinical research

ICH-GCP R3

"Veranderende Omstandigheden: Wat staat ons te wachten?"

Bron: Conceptversie Goedgekeurd 19 mei 2023



International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH):

- Overlegorgaan tussen registratie autoriteiten & farmaceutische industrie!
- Wetenschappelijke & technische aspecten bij de ontwikkeling & registratie van geneesmiddelen beschreven.

Quality (Q): kwaliteitsaspecten van geneesmiddelen, zoals de ontwikkeling, productie en controle van medicijnen.

Safety (S): veiligheidseisen voor geneesmiddelen, inclusief toxicologische en niet-clinische studies.

Multidisciplinary (M): onderwerpen die verschillende disciplines raken, bijv. elektronische indiening van documenten.

Efficacy (E) : Ethische & wetenschappelijke kwaliteit van klinisch onderzoek waarborgen. Meest bekende is E6; Good Clinical Practice (GCP)

ICH-GCP (ICH E6 R1): afgerond 1996

- Beschreef verantwoordelijkheden
- Behandelde aspecten van monitoring, rapportage en archivering van klinische onderzoeken
- Opgenomen secties voor essentiële documenten en onderzoekersbrochures.

ICH-GCP (ICH E6 R2): afgerond 2016

- geïntegreerd addendum verbeterde en efficiëntere benaderingen van GCP (risico gestuurd)
- Digitaal data verzamelen
- Bijgewerkte standaarden voor elektronische documenten.

ICH-GCP (ICH E6 R3): draft (step 2) versie 19 mei 2023

- Behandelt verantwoordelijkheden, aspecten van monitoring, rapportage en archivering van klinische onderzoeken in Annex 1
- Opgenomen Appendices voor protocol, essentiële documenten en onderzoekersbrochures.
- Annex 2 met nadere regels voor interventie studies (nog in eerste draft fase)

ICH-GCP (ICH E6 R3): richtlijnen gepubliceerd in Q2 of Q3 2025?

R3 nieuwe structuur en inhoud

tabas
tabas



experts in
clinical research

1. Introduction
2. Principles of ICH-GCP
3. Annex 1
 1. IRB/IEC
 2. Investigator
 3. Sponsor
 4. Gegevens beheer: Sponsor, Investigator

Glossary (Alfabetisch geordende lijst van woorden met hun betekenis)

Appendices

- Appendix A. Investigators's Brochure
 - Appendix B. Protocol plus amendments
 - Appendix C. Essential documents
4. Annex 2 (alleen nog in eerste draft (step 1) beschikbaar)

R3 nieuwe structuur en inhoud

tabas
tabas



experts in
clinical research

ICH E6 (R3)

ANNEX 1

*Considerations for
interventional clinical trials*

ANNEX 2

*Additional
considerations
for interventional
clinical trials*

Principles of ICH GCP

Focus op Risicoproportionaliteit



experts in
clinical research

R2 Focus op:

- Algemene principes van goed klinisch onderzoek
- Bescherming van proefpersonen.

R3 Legt een grotere nadruk op:

- Risicobeheer & risico-gebonden monitoringsconcept, waardoor onderzoekers meer flexibiliteit krijgen in het beheer van risico's tijdens het onderzoek.
- 'One size fits all' wordt losgelaten; meer maatwerk

Focus op Risicoproportionaliteit

TAPAS
TAPAS



experts in
clinical research

Onderzoek effectiviteit nieuw medicijn voor hoge bloeddruk!

Situatie R2:

- Veiligheid van deelnemers: gewaarborgd door standaardprocedures voor monitoring en bijwerkingenrapportage.
- Risico Evaluatie: Bewustzijn van mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid en hoofdpijn.
- Geen gedetailleerde evaluatie van de verhouding tussen risico's en voordelen.
- Weinig aandacht voor hoe de ernst van bijwerkingen kan variëren afhankelijk van de onderliggende gezondheidstoestand.

Focus op Risicoproportionaliteit

tabas



experts in
clinical research

Onderzoek effectiviteit nieuw medicijn voor hoge bloeddruk!

Situatie R3:

Risico- en voordelen evaluatie:

- Expliciete evaluatie in de context van de deelnemerspopulatie.

Risicobeoordeling vóór de studiedeelname met aandacht voor:

- Leeftijd van de deelnemers
- Bestaande medische aandoeningen (diabetes, hartziekten)
- Huidige medicatiegebruik

Aanpassingen basis van beoordeling:

- Extra monitoringmaatregelen oudere patiënten comorbiditeiten.
- Frequentere bloeddrukmetingen & gedetailleerde instructies voor bijwerkingenrapportage.

Focus op Risicoproportionaliteit

tabas
tabas



experts in
clinical research

Samenvattend!

Belangrijke Verschuiving:

- Van versie 2 naar versie 3 benadrukt de noodzaak van proactieve risicobeoordeling.

Doel:

- Verbeterde afstemming van risico's en voordelen.
- Versterking integriteit van het onderzoek en bescherming van deelnemende patiënten.

Rol en Verantwoordelijkheden

tabas
tabas



experts in
clinical research

R2 Verantwoordelijkheden:

- In een klinische studie was de rol van de sponsor en onderzoeker beschreven.
- Er was echter minder duidelijkheid over hoe verantwoordelijkheden werden overgedragen.

Een sponsor delegeert bepaalde taken aan de onderzoeker, maar de verantwoordelijkheden blijven onduidelijk.

R3 Verantwoordelijkheden:

- Duidelijke uitleg over overdracht activiteiten & verantwoordelijkheden tussen de sponsor en onderzoeker.
- De sponsor heeft expliciet vastgelegd welke verantwoordelijkheden zijn voor de sponsor & welke van de onderzoeker.

De onderzoeker blijft verantwoordelijk voor het behoud van supervisie, zelfs bij gedelegeerde taken!

R2 Informed Consent:

- Eisen informed consent procedure minder gedetailleerd.
- Onvoldoende nadruk op helderheid & begrijpelijkheid van informatie voor de proefpersonen.

R3 Informed Consent:

- Verbeterde richtlijnen met nadruk op duidelijke, begrijpelijke informatie.
- Invoering moderne technologieën zoals digitale handtekeningen & interactieve toestemmingsprocessen.

Voorbeeld: Patiënt ontvangt een duidelijk overzicht van de studie via een app, inclusief video-uitleg over bijwerkingen en voordelen!

R2 Basisbenadering voor:

- Datamanagement
- Documentatie

R3 Focus op elektronische gegevensverzameling:

- Erkent elektronische systemen & stelt duidelijke richtlijnen voor gebruik.
- Gegevensintegriteitseisen: expliciete richtlijnen voor validatie, beveiliging en toegang tot gegevens.
- Rechten proefpersonen: waarborgen van privacy en toestemming bij het verzamelen van gegevens via elektronische middelen wordt strenger gereguleerd.

R3 Gegevensintegriteit & Validatie:

- Validatie van elektronische systemen: Elk elektronisch systeem moet gevalideerd zijn.
- Toegangscontrole: alleen bevoegd personeel mag toegang hebben tot onderzoeksgegevens.
- Logboekfuncties worden vereist om wijzigingen in gegevens te registreren.
- Audit Trail: verplichte registratie van wie wanneer welke gegevens heeft ingevoerd, gewijzigd of geraadpleegd.

Betrokkenheid proefpersonen

tabas
tabas



experts in
clinical research

R2 Eisen voor:

- Bescherming van proefpersonen
- Minder focus op hun rol in het proces

R3 Benadrukt het belang van:

- Betrokkenheid van proefpersonen
- Introduceert richtlijnen voor het verkrijgen van feedback van proefpersoon (kan bijdragen aan betere onderzoeksresultaten).

Betrokkenheid proefpersonen



experts in
clinical research

Studie onderzoekt nieuw geneesmiddel voor chronische pijnbestrijding.

Patiënten die het eerste jaar zijn geïncludeerd meldden vaak ongemak bij het volgen van de dagelijkse studieprocedures, wat leidde tot een hoog uitvalpercentage.

Aanpak:

- Onderzoeksteam introduceerde maandelijkse feedbacksessies met patiënten.
- Patiënten kunnen suggesties doen om studieprocedures gebruiksvriendelijker te maken.
- Bijvoorbeeld: wijzigingen het verkorten van vragenlijsten en meer flexibiliteit in afspraken

Betrokkenheid proefpersonen

tabas
tabas



experts in
clinical research

Positieve Effecten:

- Vermindering in uitval: verbeterde tevredenheid patiënt.
- Accurate, volledige gegevens door betere naleving studieprocedures.
- Waardevolle inzichten voor het onderzoeksteam om toekomstige studies patiëntvriendelijker te maken.

R2 Meer gericht op:

- Naleving van bestaande richtlijnen zonder veel nadruk op toezicht.

R3 Introduceert aanbevelingen voor:

- Betere samenwerking tussen toezichthouders & onderzoekers, met als doel de efficiëntie en effectiviteit van de toezichtsprocessen te verbeteren.

Voorbeeld betere samenwerking!

De CCMO ontvangt regelmatig klachten over template patiënteninformatie/ informed consent formulier: veel onderzoekers vinden het te lang en te ingewikkeld.

Aanpak:

Werkgroep samengesteld door CCMO:

- evaluatie inhoud, leesbaarheid van het template, gebaseerd op feedback van patiënten en onderzoekers.

Aanpassingen template:

- Ingekort door overbodige details te verwijderen.
- Heldere taal en structuur
- Visuele ondersteuning

R2 Basisinformatie:

- over training voor onderzoekers.

R3 Eisen training van onderzoekersmedewerkers verduidelijkt:

- Onderzoekgerelateerde training voor personen die assisteren bij de klinische studie moet overeenkomen met wat nodig is om hen in staat te stellen de toegewezen onderzoekstaken uit te voeren die verder gaan dan hun gebruikelijke training en ervaring.

R3 Eisen training van onderzoekersmedewerkers:

Een fase 2-studie naar een nieuw biologisch geneesmiddel waarbij complexe bloedmonsters en speciale verwerkingstechnieken nodig zijn.

Uitdaging:

Het standaard verplegend personeel heeft beperkte ervaring met het verzamelen en verwerken van biologische monsters volgens de vereiste protocollen, wat cruciaal is voor de integriteit van de studie.

Specifieke training voor medewerkers!

Monsterverzameling en -verwerking:

- Technieken voor verzamelen, verwerken, opslaan biologische monsters volgens studieprotocol.

Protocol specifieke Procedures:

- Training naleven van specifieke veiligheids- en kwaliteitsstandaarden voor deze studie: omgaan met complexe apparatuur en naleven van steriele werkomstandigheden.

Vaardigheden voor naleving van GCP:

Herhaling van Good Clinical Practice-principes specifiek relevant voor verzamelen biologische data en naleving studieprotocol.

Monitoring

tabas
tabas



experts in
clinical research

R2 monitoring:

- Monitoring gericht op de naleving van protocollen & richtlijnen.

R3 monitoring:

- Breder benadering van monitoring: niet alleen naleving wordt beoordeeld, maar ook effectiviteit van monitoringprocessen.
- Monitors moeten ook de resultaten en feedback van onderzoeksteams/ proefpersonen meenemen in hun evaluaties.

Monitoring

tapas
tapas



experts in
clinical research

Een fase 3-studie, multicenter naar een nieuw antidepressivum!

Uitdaging:

- Tijdens de monitoring merkt de monitor dat er inconsistenties zijn in gegevensinvoer en dat sommige onderzoekscentra moeite hadden met naleving van het protocol.
- Feedback van het onderzoeksteam en deelnemers werd niet systematisch meegenomen.

Monitoring

tabas
tabas



experts in
clinical research

Een fase 3-studie naar een nieuw anti-depressivum, waarbij verschillende klinische locaties betrokken zijn.

Uitdaging:

- Tijdens de monitoring merkten monitoren dat er inconsistenties waren in gegevensinvoer en dat sommige onderzoekscentra moeite hadden met naleving van het protocol.
- Feedback van het onderzoeksteam en deelnemers werd niet systematisch meegenomen.

R3 Aanpak:

Incorporeren van feedback:

- De monitor heeft regelmatig feedbacksessies met onderzoeksteam om knelpunten te identificeren.

Evaluatie monitoring effectiviteit:

- Naast naleving evalueert de monitor ook of de monitoringprocessen effectief zijn & aanpassingen nodig zijn om betere ondersteuning te bieden.
- Gebruik van resultaten en feedback voor verbetering: op basis van feedback past de monitor monitoringfrequentie aan & geeft extra ondersteuning bij protocollaire vereisten.

R3 Positieve Effecten:

- **Betere Protocol naleving:** onderzoeksteams voelt zich beter ondersteund, wat kan leiden tot nauwkeurigere data invoer en betere naleving protocol.
- **Hogere tevredenheid van proefpersonen en studieteam:** studieteam wordt gehoord & meer vertrouwen in samenwerking.
- **Efficiëntieverbeteringen:** evaluatie monitoringproces kan leiden tot tijd- en kostenbesparingen, omdat de ondersteuning beter wordt afgestemd op de behoeften van de onderzoekscentra.

ICH-GCP R2

Fundament voor de basisprincipes van goed klinisch onderzoek.

ICH-GCP R3 meer verduidelijkingen binnen klinisch onderzoek:

- Digitalisering
- Risicobeheer
- Transparantie
- Samenwerking
- Betrokkenheid van proefpersonen
- Gebruik alleen van GCP wat voor jouw studie van toepassing is!