**Bijlage: Klinische validatie**

 **REGLEMENT**

Algemene context:

Binnen het Brussels Hoofdstedelijk Gewest kan de gezondheidssector rekenen op bijzondere aandacht die zich bij Innoviris vertaalt in de uitvoering van de strategische pijler "gezondheid" zoals die wordt voorgesteld in het *Gewestelijk Innovatieplan 2016-2020[[1]](#footnote-2)*.

Voorts zijn studies van het type *Health Technology Assessment* (HTA) noodzakelijk om de veiligheid en de doeltreffendheid van een technologie, een geneesmiddel of een vaccin te beoordelen[[2]](#footnote-3). Deze evaluaties bieden garanties voor de ontwikkeling van een op feiten gebaseerde geneeskunde (*evidence-based medicine*) en dus van een duurzaam en kwaliteitsvol gezondheidssysteem. In dit opzicht vervullen klinische validaties een belangrijke rol, daar ze innovaties in de gezondheidssector op wetenschappelijke wijze evalueren en valideren bij reële populaties. Ze vormen een kritieke en essentiële fase in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel of van medische hulpmiddelen (al dan niet geïnformatiseerd/mobiel).

In deze context verbindt Innoviris zich ertoe bij te dragen tot de financiering van klinische validaties die zijn geïntegreerd in industriële onderzoeks- of ontwikkelingsprojecten. Deze verkennende proeven, die leiden tot een eerste *proof-of-concept* tijdens fasen die voorafgaan aan de commercialisering, omvatten immers nog vele risico's en leveren informatie op met behulp waarvan het product in ontwikkeling kan worden verbeterd.

Wettelijk kader en definities:

Dit deel bevat alle definities en begrippen die het kader van de klinische validatie bepalen zoals beoogd door Innoviris.

Geneesmiddelen:

Volgens de definitie in het farmaceutisch woordenboek van de **WGO** (WHO Drug Dictionary Enhanced) en die van de **Europese richtlijn 2001/83/EG** is een geneesmiddel *elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens.* Elke enkelvoudige of samengestelde substantie, die aan de mens toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen, wordt eveneens als geneesmiddel beschouwd.

Klinische proeven voor geneesmiddelen – Wettelijk kader:

Geneesmiddelen worden onderworpen aan klinische proeven waarvoor de wetgeving een strikt kader heeft vastgesteld. Zo definieert de **Belgische wet van 7 mei 2004** inzake experimenten op de menselijke persoon klinische proeven als *elk onderzoek bij de menselijke persoon dat bedoeld is*

* *om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meerdere geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen,*
* *en/of eventuele bijwerkingen van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren*
* *en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.*

Klinische proeven voor geneesmiddelen – Fase waarin het feit in aanmerking te komen wordt onderzocht:

Om betrouwbare bewijzen van de veiligheid en de doeltreffendheid van het gebruik bij de mens te verkrijgen, wordt het kandidaat-geneesmiddel getest tijdens opeenvolgende proeven die overeenkomen met verschillende fasen. Elke fase laat toe specifieke antwoorden te formuleren betreffende het product dat wordt getest.

De fase van "in aanmerking komen" voor financiering van het type "klinische validatie" is de fase die het dichtst in de buurt komt van de ontwikkeling van het product, i.e. fase I. Deze fase houdt de nodige risico's in en de verkregen resultaten laten toe de ontwikkeling van het kandidaat-geneesmiddel te verbeteren:

Fase 1: gewoonlijk op 20-80 gezonde personen

Deze fase, die voorafgaat aan de studie van de doeltreffendheid van een kandidaat-geneesmiddel, bestudeert de kinetica en het metabolisme van de molecule, de tolerantie en het ontbreken van ongewenste nevenwerking bij gezonde personen. De proeven van fase 1 kunnen ook worden voorgesteld aan patiënten in een fase van [therapeutische impasse](http://fr.wikipedia.org/wiki/Impasse_th%C3%A9rapeutique), voor wie de bestudeerde behandeling de enige kans op overleven vormt.

Medische hulpmiddelen

Medische hulpmiddelen worden door de **Europese richtlijn 98/79/EG** gedefinieerd als *elk instrument, apparaat, toestel, materiaal of ander artikel dat afzonderlijk of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van de software die voor de goede werking ervan benodigd is, en dat door de fabrikant bestemd is om bij de mens voor de volgende doeleinden te worden aangewend:*

* *diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten,*
* *diagnose, bewaking, behandeling, verlichting of compensatie van verwondingen of handicaps,*
* *onderzoek naar of vervanging of wijziging van lichaamsdelen of fysiologische processen,*
* *beheersing van de bevruchting,*

*waarbij de belangrijkste beoogde werking in of aan het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund.*

Vandaag worden producten van het type "mobile-health", die gezondheidsinformatie creëren, beschouwd als medische hulpmiddelen die bijgevolg als zodanig dienen te worden geëvalueerd.

Klinische validatie voor de medische hulpmiddelen:

Eender welk medisch hulpmiddel moet aantonen dat het voldoet aan de essentiële voorwaarden zoals bedoeld in de nieuwe Europese verordening 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen[[3]](#footnote-4).

Bovendien is een klinische evaluatie verplicht om bij het Agentschap voor Geneesmiddelen (FAGG) de CE-markering te verkrijgen. Deze klinische evaluaties hebben tot doel het bewijs te leveren van de veiligheid en de prestaties voor elke indicatie waarop het betrokken hulpmiddel zich beroept. Ze moeten ook aantonen dat het betrokken medisch hulpmiddel beantwoordt aan de toepasselijke normen.

We wijzen er ook nog op dat de bijlage VIII van de verordening 2017/745 de medische hulpmiddelen rangschikt in functie van de risico's die ermee zijn verbonden:

* Klasse I: laag risico (fixatiebanden, correctieglazen)
* Klasse 2a: laag tot gemiddeld risico (tracheacanules, product voor tandobstructie)
* Klasse 2b: gemiddeld tot hoog risico (toestellen voor radiografie, platen en vijzen voor beenderen)
* Klasse 3: hoog risico (hartkleppen, borstimplantaten en eender welk actief implanteerbaar medisch hulpmiddel)

De klinische evaluatie van de medische hulpmiddelen berust op een kritische analyse van de klinische gegevens die afkomstig kunnen zijn:

* 1. van de klinische onderzoeken van het betrokken product (steekproef gewoonlijk minder dan 100 patiënten);
	2. van de klinische onderzoeken of andere studies die worden genoemd in de wetenschappelijke literatuur van een soortgelijk hulpmiddel waarvoor de equivalentie met het betrokken hulpmiddel is aangetoond;
	3. van rapporten, die al dan niet zijn gepubliceerd, betreffende een ander verworven klinisch experiment met betrekking tot het bewuste hulpmiddel of een gelijkwaardig soortgelijk hulpmiddel.

In het vervolg van dit document gebruiken we de term ***klinische validatie*** om te verwijzen naar ***eender welke studie die de veiligheid en de doeltreffendheid evalueert van een (al dan niet geïnformatiseerd) medisch hulpmiddel van een kandidaat-geneesmiddel***.

Voorwaarden om in aanmerking te komen:

Om recht te hebben op de financiële tussenkomst van het BHG moet de klinische validatie voor een kandidaat-geneesmiddel of een medisch hulpmiddel beantwoorden aan de volgende voorwaarden:

* De voor de klinische validatie toegekende subsidie mag niet hoger zijn dan € 20.000 per patiënt en mag een maximaal bedrag van € 500.000 niet overschrijden.
* In het geval van de klinische proeven voor de kandidaat-geneesmiddelen komt alleen fase I in aanmerking.
* In het geval van klinische validaties voor de medische hulpmiddelen komen de administratiekosten in verband met de certificering en de labeling niet in aanmerking voor subsidie.
* De klinische validatie heeft betrekking op producten waarvan het toepassingsgebied de menselijke gezondheid is.
* Inachtneming van de eisen zoals opgelegd door de Europese verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Procedure:

* + 1. **Indiening van het bijgevoegde formulier: work package "klinische validatie"**

Binnen het werkprogramma dat werd ontwikkeld in het kader van het industrieel project moet de klinische validatie het voorwerp zijn van een **specifieke work package** waarvan alle kenmerken nader worden beschreven in **bijgevoegd formulier: work package "klinische validatie"**

1. **Selectie van het project**

Daar de conceptualisering van een klinische validatie en het verkrijgen van de vereiste vergunningen langlopende processen zijn, moet het bijgevoegde formulier zo volledig mogelijke informatie bevatten die echter kan worden beschouwd als "inleidende informatie" (bv. duur van de validatie, gemeten parameters, aantal te rekruteren patiënten …).

Het project wordt geselecteerd op basis van die inleidende informatie.

1. **Start van de work package "klinische validatie"**

Zo het project wordt aanvaard, is de financiering van de klinische validatie afhankelijk van het opnieuw indienen van het **bijgevoegde formulier: work package "klinische validatie"**, naar behoren ingevuld, alsook van alle vereiste vergunningen[[4]](#footnote-5) **, twee maanden vóór de geplande start van de klinische validatie**. Daar de fondsen in verband met deze work package worden vrijgegeven op het einde van de analyse van het bijgevoegde formulier, is het zeer belangrijk dat de in dit formulier verstrekte informatie op dat ogenblik volledig, gedetailleerd en gestaafd is. Innoviris kan ook vragen om een vergadering te organiseren met het oog op de voorstelling van de klinische validatie.

Bovendien behoudt Innoviris zich het recht voor externe deskundigen te raadplegen om de kwaliteit van de ingediende klinische validatie te beoordelen. Deze raadpleging biedt ook de kans om advies te verstrekken aan de projectdragers zo dat noodzakelijk mocht blijken. De deskundigen die belast zijn met de evaluatie van de klinische validatie, zijn gehouden een geheimhoudingsplicht in acht te nemen door middel van een vertrouwelijkheidsakkoord dat op aanvraag kan worden geraadpleegd bij Innoviris.

**BIJGEVOEGD FORMULIER:**

**WORK PACKAGE KLINISCHE VALIDATIE**

Om recht te hebben op financiering voor een klinische evaluatie van een kandidaat-geneesmiddel of een medisch hulpmiddel moet dit bijgevoegd formulier naar behoren worden ingevuld. Het moet **bij het formulier tot aanvraag van financiering van OOI-projecten worden gevoegd, in twee exemplaren op papier en één in elektronische versie, te versturen naar** **funding-request@innoviris.brussels**

Bij de indiening van het project wordt geduld dat sommige informatie nog van inleidende aard is en dat de procedure voor het verkrijgen van de vereiste vergunningen nog loopt.

**De financiering van de klinische validatie als zodanig blijft echter afhankelijk van het opnieuw indienen van dit volledig ingevuld bijgevoegd formulier, samen met alle vereiste vergunningen en dit[[5]](#footnote-6) twee maanden vóór de start van het work package "klinische validatie"**. In deze fase is het zeer belangrijk dat de verstrekte informatie volledig en gedetailleerd is en door de nodige stukken wordt gestaafd.

Innoviris behoudt zich het recht voor externe deskundigen te raadplegen om de aanvraag te beoordelen en heeft ook het recht te vragen dat een vergadering wordt georganiseerd.

Dit formulier werd opgemaakt in 2018 en is gebaseerd op het formulier dat het KCE opstelde in het kader van de "Pragmatic clinical trials".

De informatie die wordt verstrekt in het groen in de tekst, moet worden gewist wanneer het project wordt ingediend.

**Naam van de onderneming**

*"Titel van het project"*

|  |  |
| --- | --- |
| **Aanvangsdatum van de klinische validatie** | *DD/MM/YYYY* |
| **Duur van de klinische validatie** | *XX* **maanden** |
| **Bedrag van het totale budget dat wordt vrijgemaakt voor de klinische validatie** | **€** *XXXX* |

* 1. Gezondheidsprobleem waarvoor de oplossing wordt ontwikkeld:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- Het gezondheidsprobleem dat het voorwerp is van de oplossing die wordt ontwikkeld**- Zijn impact en zijn prevalentie* |

* 1. Patiënten voor wie de oplossing bestemd is:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- Beschrijving van de groep patiënten voor wie de oplossing bestemd is. Definitie van de individuen of de groep van personen die het voorwerp zijn van het probleem, de toestand of het bijzondere kenmerk?* |

1. Geteste oplossing in ontwikkeling:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 750 woorden:**- De te valideren oplossing (molecule, medisch hulpmiddel)**- De ontwikkelingsfase waarin de oplossing zich bevindt bij de start van de klinische validatie**- De categorie waartoe de oplossing behoort: molecule, medisch hulpmiddel**- In geval van een mobiel gezondheidsproduct, rechtvaardig waarom het gaat om een medisch hulpmiddel**- Geef voor de medische hulpmiddelen aan tot welke risicoklasse ze behoren* |

1. Verantwoording van de organisatie van de klinische validatie:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- De onderzoeksvraag (wat zal worden gevalideerd)**- Waarom een fase van klinische validatie noodzakelijk is**- De belangrijkste stappen van de beoogde validatie* |

1. In de klinische validatie opgenomen patiënten:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- Welke zijn de voornaamste criteria waaraan een patiënt moet voldoen om in aanmerking te komen om deel te nemen aan de klinische validatie?* |

 Vergelijkingselement:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- Beschrijf de controlebehandeling/-oplossing (geen behandeling of placebo-interventie) of het alternatief (gewone zorgen of een andere behandeling die gewoonlijk de beste of de meest gebruikte behandeling is).*  |

1. Resultaten: Outcome / Evaluatiecriterium

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 500 woorden:**- De voornaamste gemeten parameters en hun rechtvaardiging**- Welke zijn de verwachte gevolgen van de oplossing voor de patiënt* |

1. Rekrutering van de patiënten:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 750 woorden:**- Zo dat het geval is geweest, op welke manier werden de patiënten en het publiek betrokken bij het design van de klinische validatie?* *- Welke initiatieven zijn er genomen om de rekrutering van de patiënten vlotter te laten verlopen?* *- Welke initiatieven zijn er genomen om de betrokkenheid van de patiënten bij de klinische validatie te verhogen?**- Waar en hoe zal het proces van rekrutering van patiënten verlopen?**- Een kalender of tijdlijn bezorgen met een raming van het aantal gerekruteerde patiënten tijdens de rekruteringsfase en met een voorstelling van de belangrijkste stappen (realistisch blijven):**- 1ste bezoek aan de 1ste patiënt: (maand/jaar)**- 1ste bezoek aan de laatste patiënt: (maand/jaar)**- laatste bezoek aan de 1ste patiënt: (maand/jaar)**- laatste bezoek aan de laatste patiënt: (maand/jaar)* |

1. Design van het protocol van de klinische validatie:

|  |
| --- |
| *Beschrijf in maximaal 1.000 woorden:**- Beschrijf en rechtvaardig op zo helder mogelijk wijze het design van het validatieprotocol. Het gaat onder meer om de grootte van de steekproef, de kalender van de bezoeken, de opvolging van de patiënten.* *- Voeg als bijlage een pagina met een* ***flowchart*** *toe.* |

1. Analyse van de resultaten van de klinische validatie:

|  |
| --- |
| *Maximaal 500 woorden voor dit deel van statistische beschouwing:**- Voldoende gedetailleerde informatie verstrekken over de berekening van de grootte van de steekproef en dit rechtvaardigen**- Zo volledig mogelijke informatie verstrekken over de statistische analyse (variabelen, beoogde statistische tests)*  |

1. Belangrijkste bibliografische referenties:

|  |
| --- |
| *Lijst van maximaal 10 belangrijke bibliografische referenties ter illustratie van de state of the art, het beoogde experimenteel design, de verantwoording van de oplossing die wordt ontwikkeld.* |

1. Addendum

|  |
| --- |
| *In maximaal 500 woorden:**Om het even welke andere informatie of commentaar die u wenst toe te voegen.**U kunt hierbij ook aangeven welke obstakels u al ziet voor de klinische validatie* |

Bijlagen:

* + - 1. Zo nodig, een ondertekende brief van de clinical trial unit (CTU) die zal deelnemen aan de klinische validatie
			2. Een pagina met flowchart en/of een kalender van de bezoeken
			3. De vereiste toelatingen om een klinische validatie uit te voeren (Europese verordening 536/2014)

1. http://www.innoviris.be/nl/ooi-beleid/gewestelijk-innovatieplan [↑](#footnote-ref-2)
2. KCE (https://kce.fgov.be/nl/health-technology-assessment) [↑](#footnote-ref-3)
3. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR [↑](#footnote-ref-4)
4. [https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek\_ontwikkeling/klinische\_proeven](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques) [↑](#footnote-ref-5)
5. [https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek\_ontwikkeling/klinische\_proeven](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques)

Een klinische proef (voor de kandidaat-geneesmiddelen en de medische hulpmiddelen) kan enkel van start gaan nadat een ethisch comité (erkende ethische comités) een gunstig advies heeft verleend. Alle informatie die nodig is om de vergunning te verkrijgen om de klinische proeven uit te voeren, is te vinden op de website van het FAGG (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - afdeling Onderzoek en Ontwikkeling - Eurostation II - 8ste verdieping - Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 BRUSSEL)

[https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK\_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/onderzoek\_ontwikkeling/klinische\_proeven](https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques) [↑](#footnote-ref-6)