

# EU verordening no 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

-Implicaties voor onderzoekers-

Paula Vossebeld

Symposium V&VN RP, Almelo

3 november 2017

*Centrale*

*Commissie*

*Mensgebonden*

*Onderzoek*



# Verordening EU 536/2014

- Gepubliceerd op 27 mei 2014
- Start in 2019
- Voorwaarde: functioneel EU portaal
- Intrekking Richtlijn 2001/20 EG
- Transitieperiode 3 jaar

# Reikwijdte Verordening

- Klinische proeven die in de Unie worden uitgevoerd teneinde de werking en veiligheid van geneesmiddelen bij de mens vast te stellen
- Industrie-driven en investigator-initiated onderzoek
- Nationaal en multinational geneesmiddelenonderzoek
- Klinische proef met beperkte interventie (“low-intervention trial”) (geregistreerd geneesmiddel gebruikt binnen toepassingsgebied of het gebruik is een standaardbehandeling in één of meer lidstaten; aanvullende diagnostische of monitoring procedures met gering additioneel risico)
- Niet van toepassing op studies zonder interventie, dwz studies die geen klinische proef zijn!

# CTR: overzicht van wijzigingen (1)

| Onderwerp               | Belangrijkste wijzigingen   |
|-------------------------|---|
| Nieuwe type trials      | Low-intervention clinical trial<br>Vereenvoudiging informed consent voor cluster trials (niet in NL)  |
| Indiening               | EU portaal<br>Product Medicinal Dictionary<br>Deel I en Deel II dossier (parallel of sequentieel)<br>Voorstel voor een rapporterende lidstaat<br>Toevoegen idstaat<br>Substantiele wijzigingen (geen parallele procedures)<br>Terugtrekken Indiening tot reporting date (voor alle betrokken lidstaten )<br>Co-sponsorship (written contract)<br>1 fee per lidstaat |
| Beoordeling             | Beoordeling per lidstaat<br>Tijdslijnen (maximum)<br>Stilzwijgende goedkeuring (validatie en besluit)<br>Centraal (deel I) en nationaal (deel II) beoordeling<br>Multinationale trials: gecoördineerde en geconsolideerde review<br>Opt-out<br>Beroepsprocedure   |
| Kwetsbare proefpersonen | Wilsonbekwamen (nieuwe regels), minderjarigen (nieuwe regels), zwangeren en borstvoedende vrouwen (nieuw), noodsituaties (niet nieuw in NL)   |

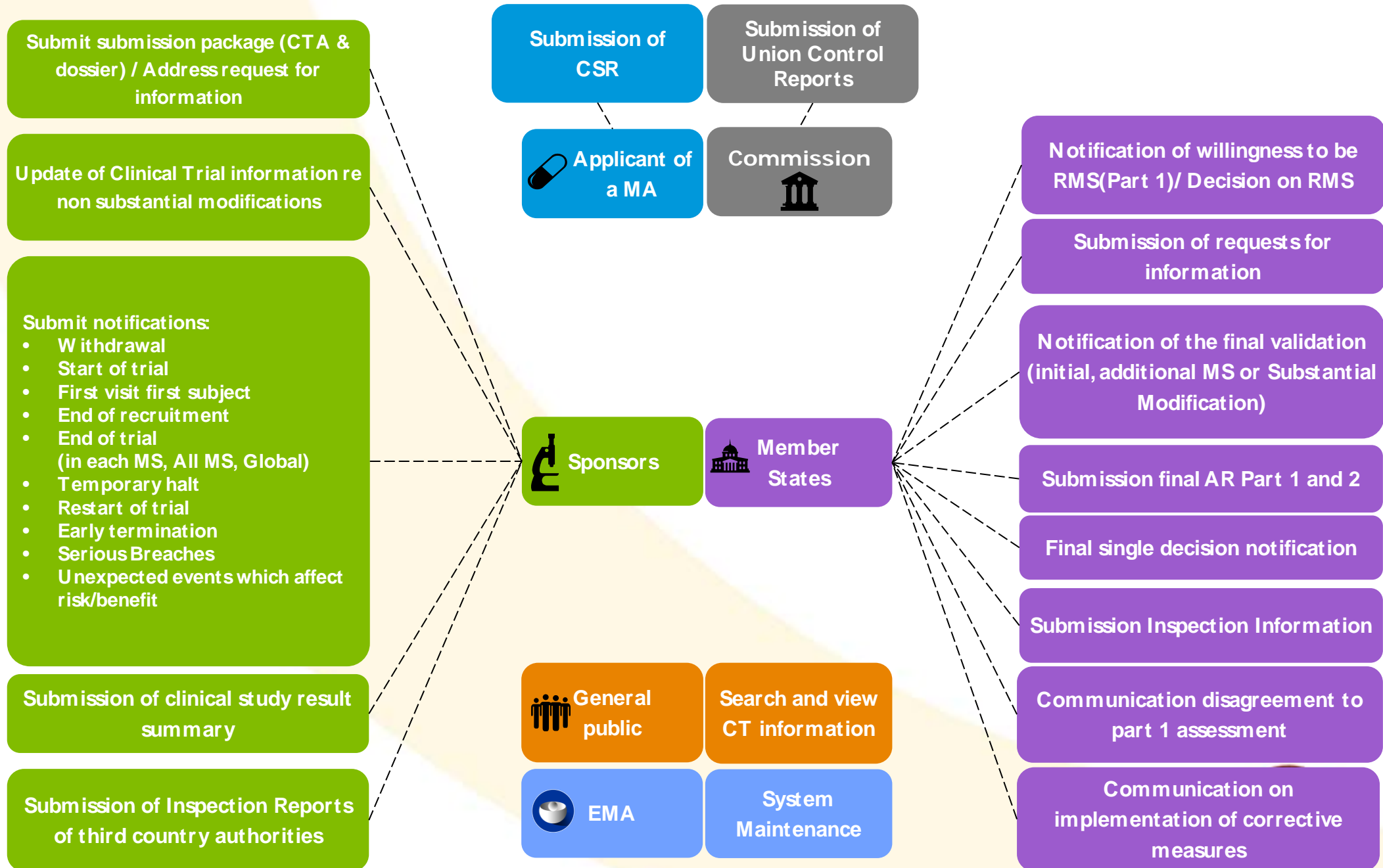
# CTR: overzicht van wijzigingen (2)

| Onderwerp                      | Belangrijkste wijzigingen   |
|--------------------------------|---|
| Auxiliair geneesmiddel (NIMPs) | Geregistreerd, uitzonderingen (GMP)   |
| GCP<br>GLP<br>GMP              | Statement GCP over eerdere klinische trials (referentie naar publieke data)<br>Preklinische data GLP compliant (art 25, sub 3)<br>Uitbreiding van uitzondering op GMP (art 61, sub 5) |
| Labeling                       | Annex VI – minder flexibel dan huidige GMP annex 13 (mogelijke update nadat CTR van kracht wordt)   |
| SUSAR en DSUR                  | Eudravigilance database<br>Gecoördineerde beoordeling door de lidstaten<br>Reference Safety Information   |

# CTR: overzicht van wijzigingen (3)

| Onderwerp   | Belangrijkste wijzigingen  |
|---|--|
| Ernstige inbreuken, wijzigingen risk/benefit, inspectie rapporten buiten EU, dringende veiligheidsmaatregelen | Kennisgeving naar alle betrokken lidstaten   |
| Tussentijdse resultaten, samenvatting resultaten  | Indiening interim resultaten indien in protocol<br>Leken samenvatting van resultaten                                       |
| Clinical Trial Master File  | Archivering: 25 jaar na einde studie   |
| Openbaarmaking  | Publieke EU database , uitzondering persoonsgegevens, commercieel vertrouwelijke informatie, communicatie tussen lidstaten |

# EU single portal



# Deel I – centraal

Eén onderzoeksdossier  
EU-portal

# Deel II - nationaal

- Verwachte therapeutische en volksgezondheidvoordelen
- Relevantie klinische proef
- Risico's en ongemakken proefpersoon
- Betrouwbaarheid/robustheid data
- IMPD: kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/AMPs
- Etikettering
- Investigator's Brochure

- PIF en toestemmingsformulier
- Wervingsprocedure
- Vergoedingen proefpersoon/ onderzoeker
- Geschiktheid onderzoeker/ faciliteiten
- Privacy
- Verzekering
- Afname, opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal

EU portal

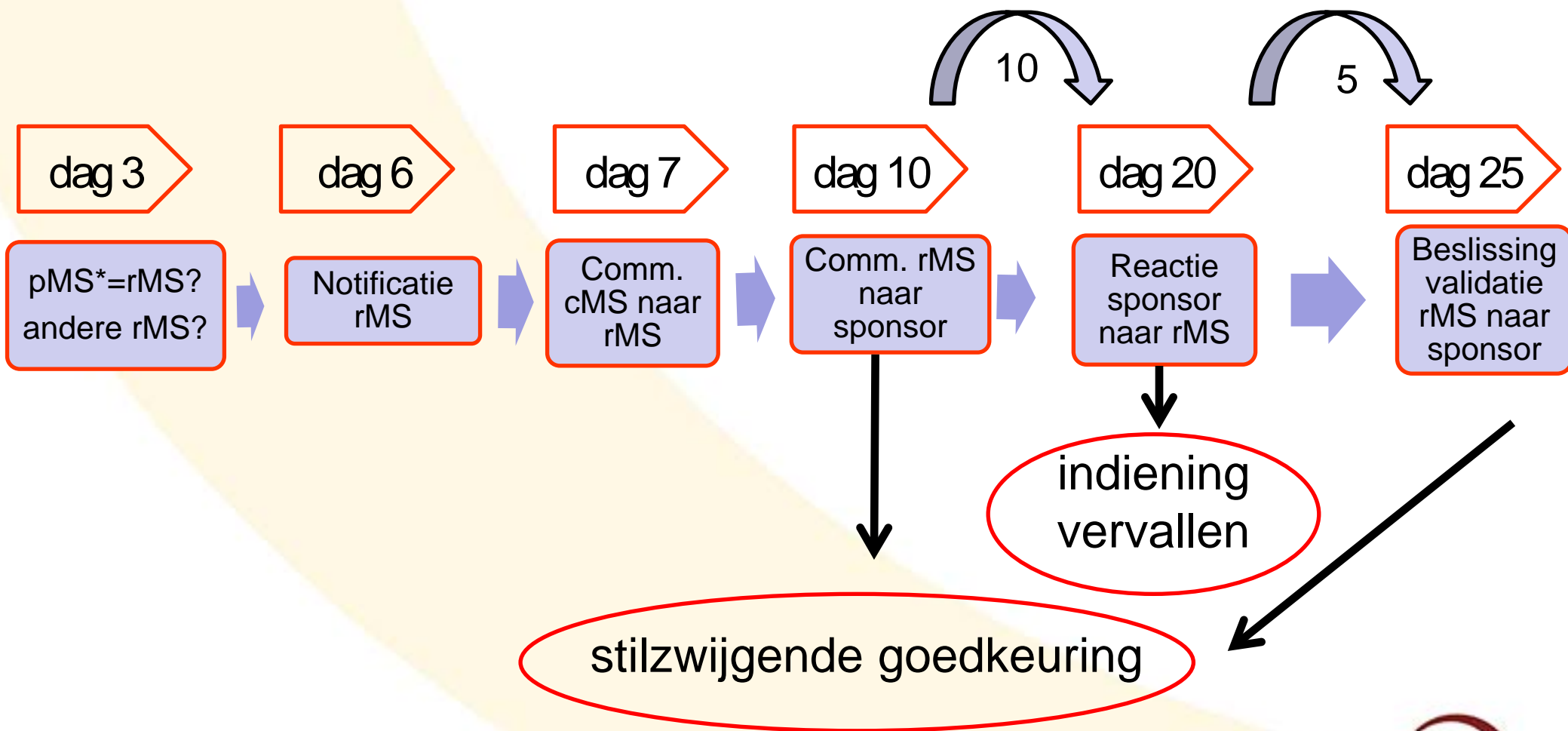
NB Veiligheidsmeldingen via EudraVigilance





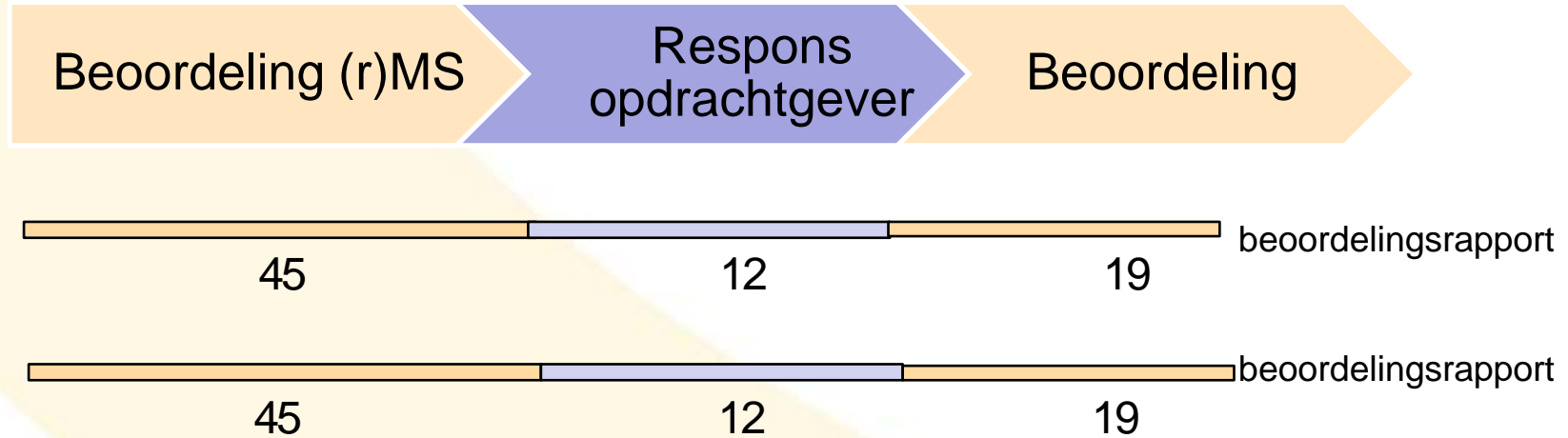
# Validatiefase

Voorstel rapporteur (pMS) van indiener, keuze rapporteur (rMS), volledigheid dossier en reikwijdte



# Aanvullende informatie

- 1x verzoek om aanvullende informatie
- Reactietermijn opdrachtgever 12 dagen



# Besluit

## Deel I

- rMS negatief, negatief in alle betrokken lidstaten
- rMS positief, betrokken lidstaten kunnen nog afwijzen op bepaalde gronden (minder goede behandeling dan de normale klinische praktijk in MS; in strijd met nationaal recht voor speciale groepen geneesmiddelen; veiligheid, betrouwbaarheid en robuustheid van de ingediende gegevens) en ethiek

## Deel II

- Positief/negatief in betrokken lidstaat
- > **Beroepsmogelijkheden** met uitzondering van afwijzing op basis van negatieve conclusie van rMS

# Let op!

- Terugtrekken indiening dossier mogelijk tot aan datum conclusie deel I (betreft alle MS)
- Toevoegen lidstaten pas mogelijk nadat primair besluit is genomen (langere termijnen)
- Conclusie deel I heeft geldigheid van 2 jaar, deel II binnen 2 jaar indienen
- Herindiening is een nieuwe indiening (versimpeld dmv verwijzing naar eerdere indiening)

# Overgang van richtlijn naar Verordening: Transitie periode

- Transitie periode (3 jaar)
  - Jaar 1: primaire indieningen volgens oude of nieuwe wetgeving
  - Jaar 2-3: alle primaire indieningen volgens Verordening (vanaf 2020 2019)
  - Jaar 4: alle indieningen van lopend onderzoek (primaire en substantiele wijzigingen) volgens Verordening (vanaf 2022)

# Transitie periode

- Alleen van toepassing voor geneesmiddelenonderzoek goedgekeurd op basis van de Richtlijn 2001/20/EC
- Geneesmiddelenonderzoek goedgekeurd voor de Richtlijn 2001/20/EC (maart 2006) kan niet worden voortgezet tijdens transitieperiode. Deze trials zouden moeten worden beëindigd op het moment dat de Verordening van kracht wordt.
- Aan einde transitie periode moet al het geneesmiddelenonderzoek dat niet aan de Verordening voldoet worden beëindigd
- Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter te beoordelen of het onderzoek voldoet aan de eisen van de Verordening.

# Transitie periode

- Sponsors kunnen gedurende de transitieperiode switchen naar het regime van de Verordening (na 2020)
- Een systematische herbeoordeling van al het lopende onderzoek moet worden voorkomen.
- Procedures nog onder discussie in Brussel.

# EU database – openbaarmaking

- Uitgangspunt van Verordening is dat de **EU database openbaar** toegankelijk is (artikel 81, lid 4), **tenzij** geheimhouding gerechtvaardigd is op grond van **bescherming persoonsgegevens** en de **bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie**
- Openbaarmaking na besluit van de belangrijkste kenmerken (titel, studie opzet, wetenschappelijk en therapeutisch doel, IMP, behandelarmen, populatie, inclusie en exclusiecriteria, doel van het onderzoek en eindpunten) en gehele onderzoeksdossier met uitzondering IMPD-Q, beoordelingsrapport, vragen, antwoorden indiener.



# EU database – publicly accessible

- Openbaarmaking inspectierapporten, corrigerende maatregelen, samenvatting resultaten, eindrapport
- 3 categoriën onderzoek 1. fase 0/I, 2. fase II/III 3. fase IV en *low-intervention trials*
  - Vertraging in openbaarmaking afhankelijk per categorie onderzoek tot uiterlijk 7 jaar voor fase 0/1
- Overige documenten (bijv beoordelingsrapport): met rechtvaardiging op basis bescherming persoonsgegevens, bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie

# Implementatie in Nederland

Beoordeling door Nederland: wie en hoe?

## Eén commissie – één geïntegreerde beoordeling

Geaccrediteerde METC/CCMO heeft kwalificaties en ervaring om volgens criteria van CTR te beoordelen:

- beoordeling deel I
- beoordeling deel II
- ethische beoordeling

# CT Verordening: continuering van het huidige beoordelingssysteem

## Decentraal

Beoordeling door beperkt aantal geaccrediteerde METCs (12 METC-G)

## Gecontroleerd

Overzicht door CCMO

## Geïntegreerd

alle documenten in een beoordeling

## Peer review

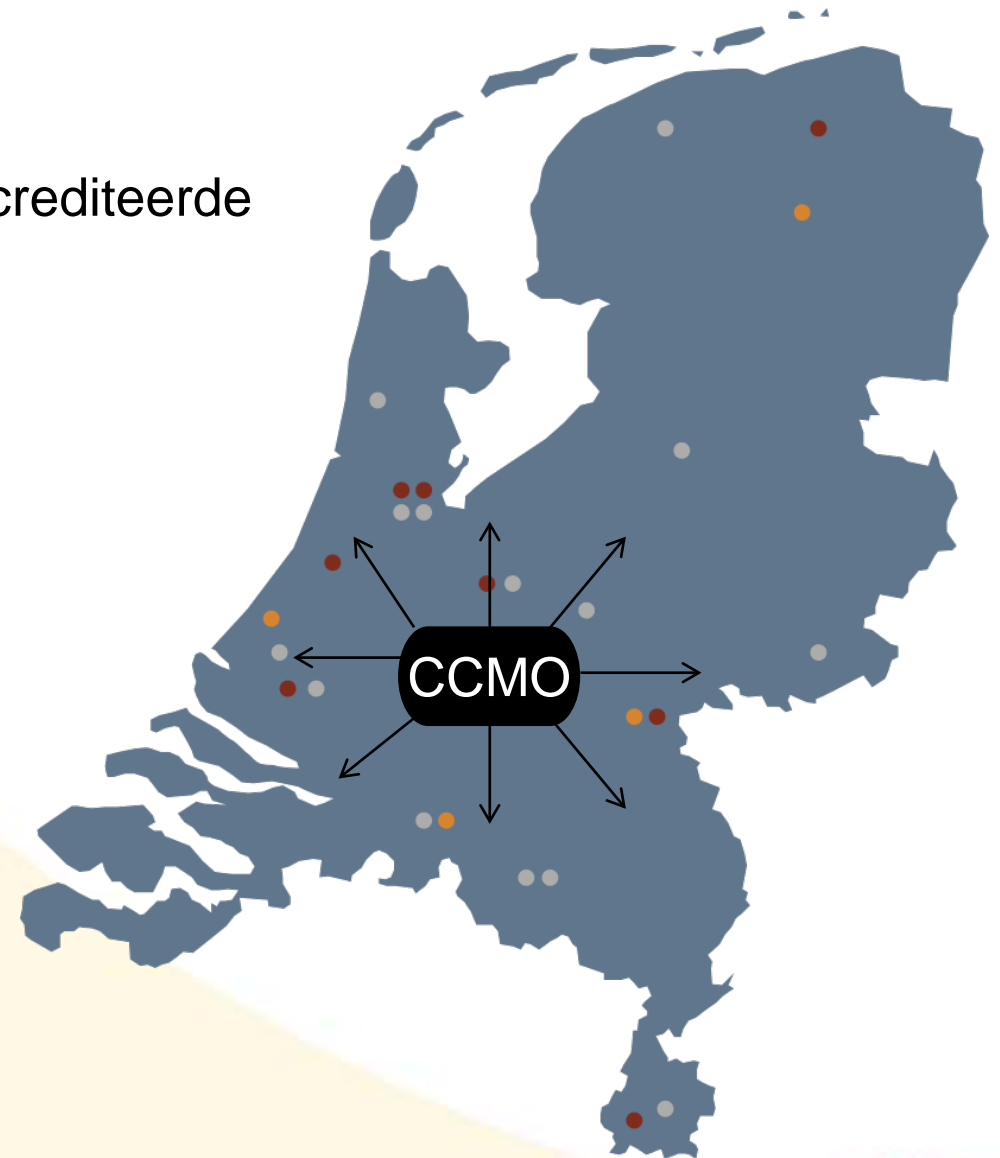
Beoordeling door experts uit het veld

## Beperkte centrale beoordeling

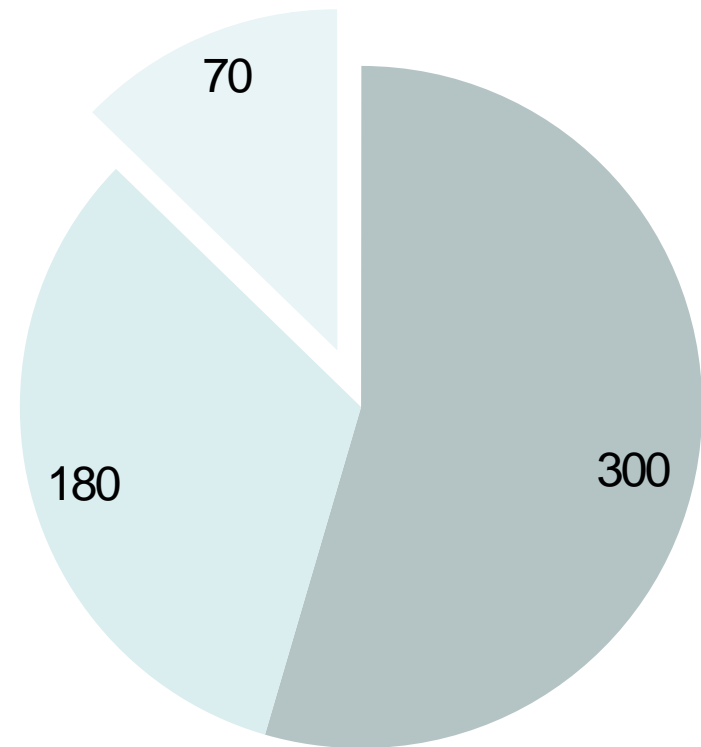
Door CCMO (bv gen therapie)

## Landelijk bureau (NIEUW!)

één nationaal contactpunt (CCMO)



# Geneesmiddelenstudies NL



**550 studies**

**300 nationaal**

**250 multinationalaal, waarvan 70 rapporteur**

# Taken CCMO Landelijk Bureau

- Beheer en toegang EU portal
- Validatie van alle onderzoeksdossiers (volledigheid, reikwijdte Verordening, keuze rapporterend lidstaat)
- Toewijzen studies aan toetsingscommissies (specialisatie)
- Ondersteuning bij beoordeling multinationalaal onderzoek (opstellen concept beoordelingsrapport indien rapporteur)
- Afstemming met andere lidstaten bij beoordeling multinationalaal onderzoek (mn indien rapporteur)
- Coördinatie bij het beoordelen van veiligheidsrapportages en SUSAR

# Zijn we klaar voor de Verordening in 2019?

- Project groep VWS met CCMO en andere belanghebbenden
  - Samenwerking MREC met 'Landelijk Bureau' (pilot VHP 2017)
  - ICT
  - Tarieven voor beoordeling
- Dutch Clinical Trial Foundation (CCMO participates in several working groups)
  - Instruction Manual CTR voor onderzoekers
  - Lokale uitvoerbaarheid
  - Opleiding en training
  - Communication
  - Informed consent form en werving

**Dank voor uw aandacht!**

**Vragen?**

**contact**

**ccmo@ccmo.nl**

**informatie**

**<http://www.ccmo.nl>**

*Centrale*

*Commissie*

*Mensgebonden*

*Onderzoek*





# Disclaimer

Aan deze presentatie kunnen geen rechten worden ontleend.

Hoewel de CCMO grote zorg heeft besteed aan de in deze presentatie opgenomen informatie, kan zij niet instaan voor de juistheid daarvan.

In deze presentatie opgenomen opvattingen of meningen zijn uitsluitend die van de auteur en zijn daarmee niet per definitie een weergave van die van de CCMO.

De CCMO aanvaardt geen aansprakelijkheid voor de gevolgen van het gebruik van deze presentatie of de daarin opgenomen informatie.

Hergebruik van informatie opgenomen in de presentatie is toegestaan onder voorwaarde van bronvermelding.

*Centrale*

*Commissie*

*Mensgebonden*

*Onderzoek*

