

Nieuwe ontwikkelingen in regelgeving klinisch onderzoek

Monique Al
NVMETC scholingsdagen 2015
Zwolle/Amsterdam

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek



Nieuwe en toekomstige wijzigingen WMO

1. Verzekeringsbesluit en CCMO richtlijn externe toetsing
2. Melden ernstig ongewenste voorvallen
3. Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen
4. EU-Verordening geneesmiddelenonderzoek

Nieuwe en toekomstige wijzigingen WMO

1. Verzekeringsbesluit en CCMO richtlijn externe toetsing
2. Melden ernstig ongewenste voorvallen
3. Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen
4. EU-Verordening geneesmiddelenonderzoek

Verzekeringsbesluit, dd 1 juli 2015

- schrappen van uitsluitingen die de dekking onnodig beperken
(schade die het gevolg was van uitblijven verbetering of van verslechtering van gezondheidsproblemen)
- marktconforme aanpassing van de bedragen
- waarvoor de verzekering dekking dient te bieden
- dekking voor alle proefpersonen binnen multicenter onderzoek in één verzekering
- wijziging niet van toepassing op onderzoek dat vóór 1 juli 2015 positief is beoordeeld

CCMO-Richtlijn Externe Toetsing

1 juli 2015

- niet meer mogelijk om voor ieder deelnemend centrum afzonderlijk een proefpersonenverzekering af te sluiten
- gewijzigde onderzoeksverklaring
- nieuw: verklaring proefpersonenverzekering (verklaring verrichter dat alle proefpersonen zijn verzekerd)
- aanpassing model verzekeringstekst bij PIF

Nieuwe en toekomstige wijzigingen WMO

1. Verzekeringsbesluit en CCMO richtlijn externe toetsing
- 2. Melden ernstig ongewenste voorvallen**
3. Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen
4. EU-Verordening geneesmiddelenonderzoek

Wijzigingen WMO (artikelen 1, 10, 11 en 13a) 1 oktober 2015

- Definitie ernstig ongewenst voorval (SAE) (art 1, art 10- lid 6)
- Melden SAE's aan verrichter (art 10, lid 1) – wijziging artikel 13a
- Rapporteren SAE's aan METC (art 10, lid 2 en 3)
- Opschorten onderzoek door verrichter (art 10, lid 4 en 5) – vervallen van het huidige artikel 10, lid 1
- Jaarlijks overzicht aantal SAE meldingen door CCMO (artikel 10, lid 7)
- Informeren proefpersoon over artikel 10, lid 4 (art 11)

Regeling medisch wetenschappelijk onderzoek 1 oktober 2015

Artikel 10:

Rapportage van SAE als bedoeld in artikel 10, tweede lid, van de WMO wordt uitsluitend gedaan via de webportal ToetsingOnline

Leidraad voor METC's bij de beoordeling van de meldingsprocedure

Uitgangspunt, alle SAE's worden gemeld bij de METC, tenzij anders in het protocol is vastgelegd

Vier categorieën onderzoek

- geneesmiddelenonderzoek
- onderzoek naar medische hulpmiddelen met notificatieplicht IGZ
- observationeel onderzoek waarbij proefpersonen alleen aan extra standaard diagnostiek worden onderworpen
- overig onderzoek

Wijze van rapporteren aan METC

- Individuele SAE rapporten binnen 7 of 15 dagen via webportal ToetsingOnline
- Periodieke overzichtsrapportages
- Jaarlijkse veiligheidsrapportage (bijv. DSUR met cumulatieve samenvattende tabel)
- Geen rapportage

Wijziging WMO en regeling Med. Wet. Onderz. 1 oktober 2015

- Geldig voor al het WMO-plichtig onderzoek
- Onderzoek beoordeeld vóór 1 oktober 2015: protocol aanpassen, indien nodig, middels amendement of addendum (memo/note to file) uiterlijk 31 december 2015

Nieuwe en toekomstige wijzigingen WMO

1. Verzekeringsbesluit en CCMO richtlijn externe toetsing
2. Melden ernstig ongewenste voorvallen
3. Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen
4. EU-Verordening geneesmiddelenonderzoek

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen

Tweede Kamer: akkoord met wetsvoorstel

- Niet-therapeutisch interventie onderzoek: absolute bovengrens van minimale belasting en risico wordt gerelateerd aan de standaard behandeling van de aandoening
- Standaardbehandeling mag ook gericht op symptoombestrijding
- Geen standaardbehandeling: minimale risico's en belasting gezien de aard en de ernst van de aandoening

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen

Tweede Kamer: akkoord met wetsvoorstel

- CCMO commissie: uitbreiding met verplichte discipline kinderarts
- METC: aanwezigheid kinderarts alleen verplicht bij beoordeling onderzoek met minderjarige proefpersonen
- Geen aanvullende eisen samenstelling commissie bij beoordeling onderzoek met wilsonbekwame volwassen proefpersonen

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen

Tweede Kamer: akkoord met wetsvoorstel

- Leeftijdsgrens voor geven zelfstandig toestemming deelname onderzoek verlaagd naar 16 jaar
- Nieuw toetsingscriterium: de hoogte van de vergoeding voor proefpersonen jonger dan 18 jaar mag niet van invloed zijn op beslissing tot deelname
- Aanpassing toetsingskader CCMO/NVMETC

Nieuwe en toekomstige wijzigingen WMO

1. Verzekeringsbesluit en CCMO richtlijn externe toetsing
2. Melden ernstig ongewenste voorvallen
3. Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen
4. EU-Verordening geneesmiddelenonderzoek

Reikwijdte EU Verordening 536/2014

- klinische proeven die in de Unie worden uitgevoerd teneinde de werking en veiligheid van geneesmiddelen bij de mens vast te stellen
- *industry-driven* en *investigator-initiated* onderzoek
- nationaal en internationaal geneesmiddelenonderzoek
- niet van toepassing op studies zonder interventie, dwz studies die geen klinische proef zijn!
- wel van toepassing op klinische proef met beperkte interventie (“low-intervention trial”) (geregistreerd geneesmiddel; geregistreerd geneesmiddel gebruikt binnen toepassingsgebied of gebruik evidence based in één of meer lidstaten; aanvullende diagnostische of monitoring procedures minimaal risico en belasting tov normale klinische praktijk)

Deel I – centraal

Deel II – nationaal

Eén onderzoeksdossier EU-portal

- relevantie klinische proef
- risico's en ongemakken proefpersoon
- betrouwbaarheid/robuustheid data
- IMPD: kwaliteit, productie, veiligheid, import IMPs/AMPs
- etikettering
- Investigator's Brochure
- low-intervention trial?

- PIF en informed consent
- wervingsprocedure
- vergoedingen proefpersoon/ onderzoeker
- geschiktheid onderzoeker/faciliteiten
- privacy
- verzekering
- afname, opslag en nader gebruik lichaamsmateriaal

EU portal

Deel I – centraal

Oordeel : rapp.
lidstaat

Eén onderzoeksdossier
EU-portal

validatie door rapportierend lidstaat (max 25 dgn)

beoordelingsrapport, afstemming
betrokken MS , conclusie (45 dgn)

positief
(+/- ov)

negatief

ethische toets
deel I/II
aspecten

conclusie deel II (45 dgn)

EU portal: één besluit (+/- ov) per betrokken lidstaat (5 dgn)

Deel II – nationaal

Oordeel: betrokken
lidstaat

Eén onderzoeksdossier
EU-portal

validatie door rapportierend lidstaat (max 25 dgn)

beoordelingsrapport, afstemming
betrokken MS , conclusie (45 dgn)

positief
(+/- ov)

negatief

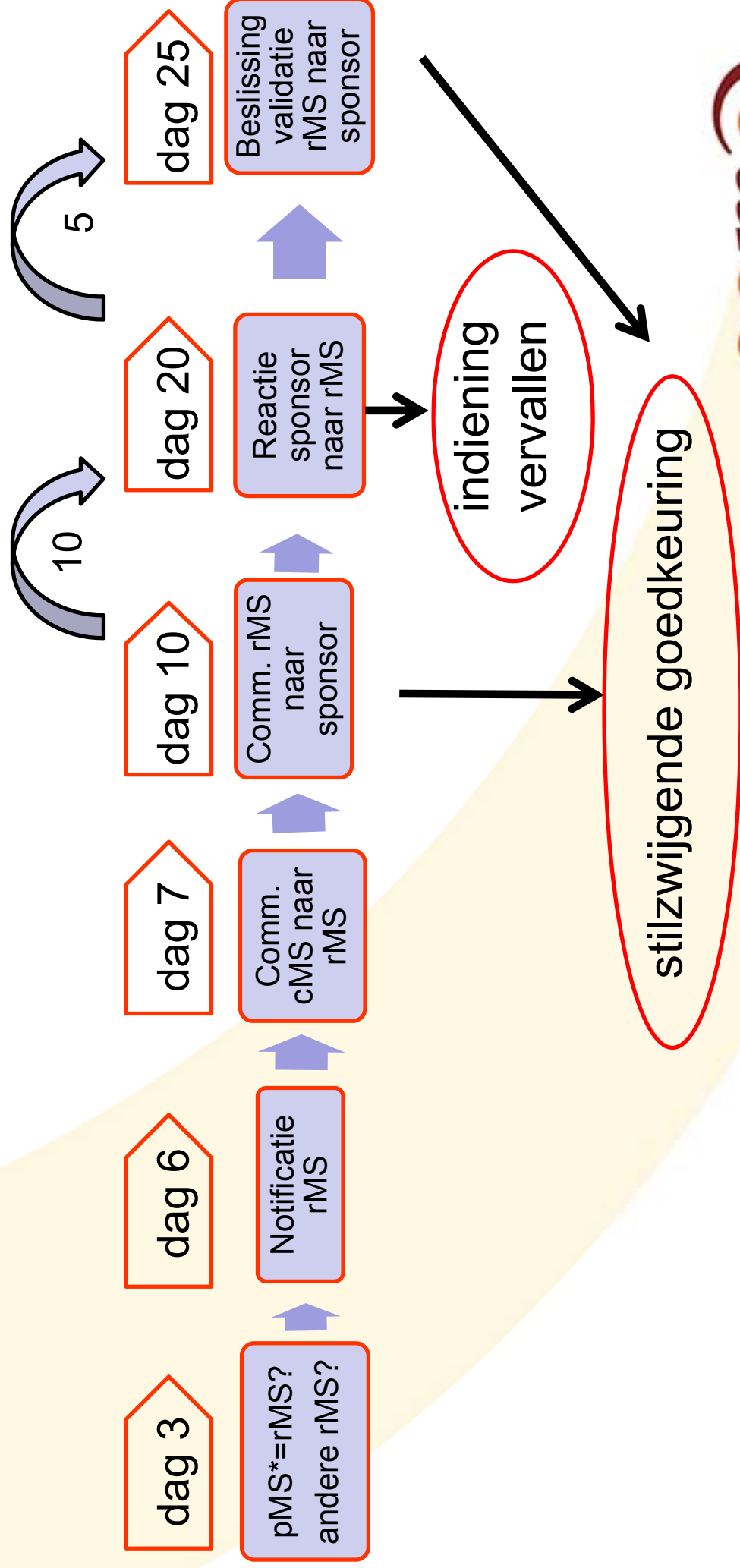
ethische toets
deel I/II
aspecten

conclusie deel II (45 dgn)

EU portal: één besluit (+/- ov) per betrokken lidstaat (5 dgn)

Validatiefase

keuze rMS, volledigheid dossier en reikwijdte

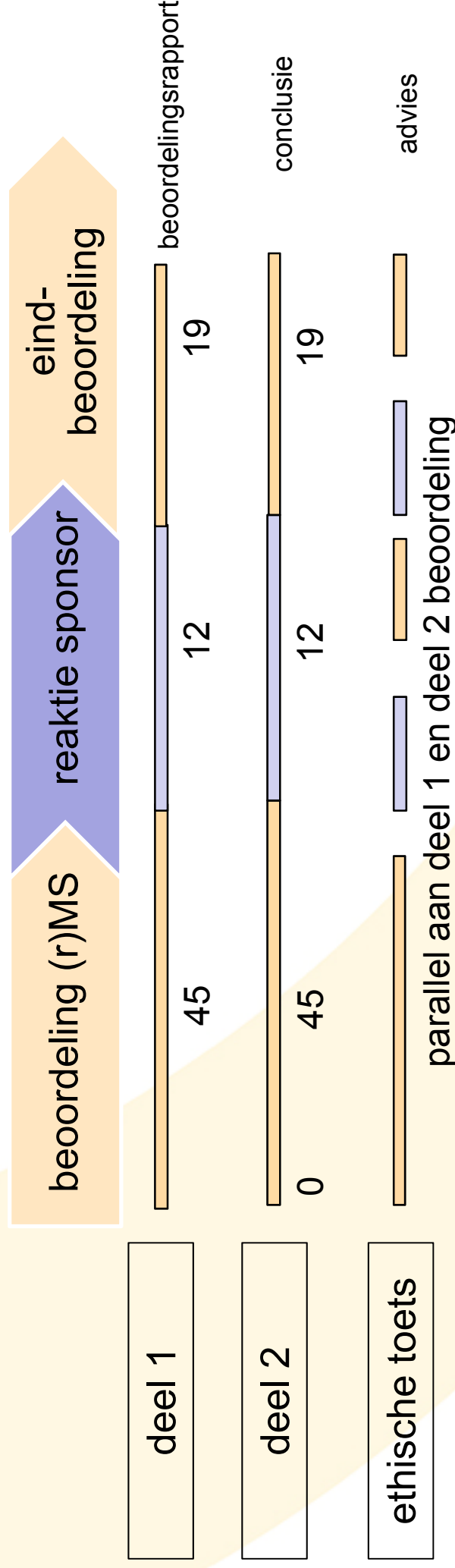


ccmo

*pMS= rMS op voordracht sponsor

Beoordelingsfase

beoordeling deel 1, deel 2, ethische aspecten



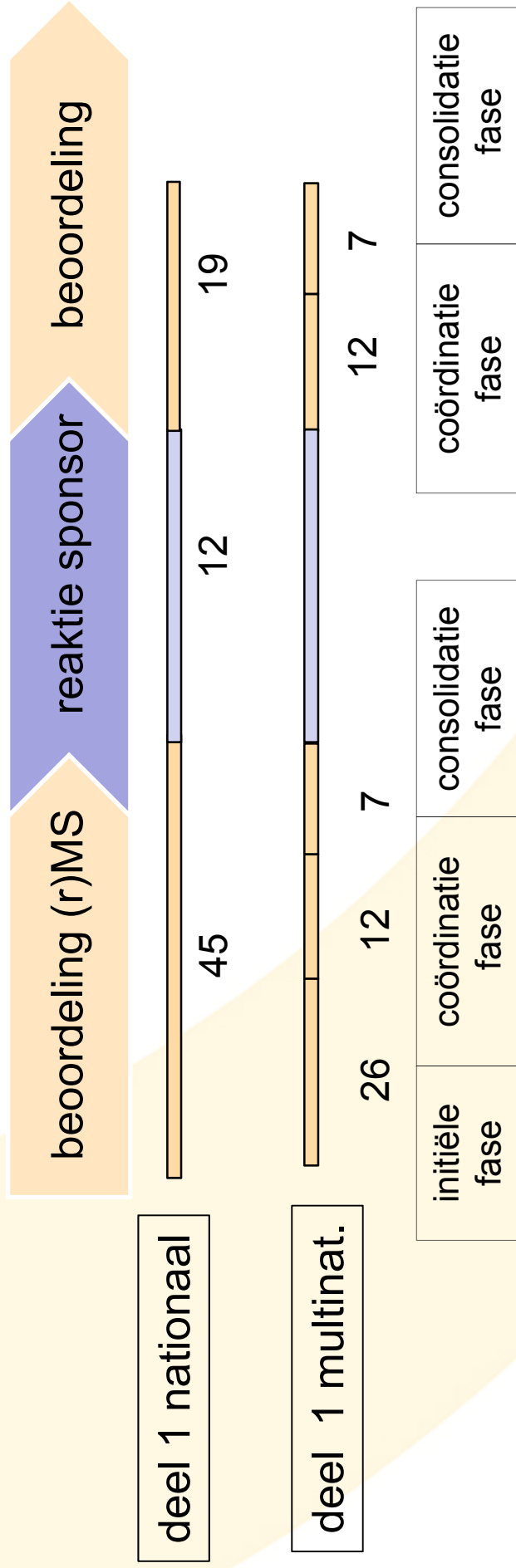
ATMP: termijn + 50 dagen bij extern adviesaanvraag

MS > max termijn: geen besluit

reactie sponsor > max termijn: indiening vervallen

Beoordelingsfase

Beoordeling deel 1: nationaal of internationaal



Toetsingsproces: wat is anders ?

- Indiening onderzoeksdossier: 1 onderzoeksdossier via EU-portal
- Beoordelingsrapport deel 1 (Engelstalig)
- De Europese samenwerking bij multinationale studies
 - Validatiefase (keuze rapporterend lidstaat en volledigheid dossier)
 - Deel 1 beoordeling (primaire indiening/subst. amend.)
- Strikte beoordelingstermijnen
- Centrale indiening en gecoördineerde beoordeling veiligheidsrapportages
- Corrigerende maatregelen (intrekken besluit, opschorten studie en verzoek substantiële wijziging) → CCMO/IGZ
- EU database: openbaar tenzij .

Openbaarmaking in EU database

- 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**
- 3 categorieën onderzoek
 1. fase 0/I
 2. fase II/III
 3. fase IV en *low-intervention trials*
- 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.
- Openbaarmaking inspectierapporten, veiligheidsinformatie, corrigerende maatregelen, samenvatting resultaten, studie eindrapport

Openbaarmaking in EU database

- Uitstel voor openbaarmaking categorie 1 onderzoek :
 - aantal kerngegevens tot 1 jaar na einde studie in EU
 - protocol, PIF, IMPD (not Q-section), IB, antwoordbrieven indiener: tot registratie of max 7 jaar na einde studie
 - resultaten studie: max 18 maanden na datum upload samenvatting resultaten (12 maanden na einde studie of later om wetenschappelijke redenen)
- Uitstel voor openbaarmaking categorie 2 onderzoek
 - protocol, PIF, IMPD (not Q-section), IB, antwoordbrieven indiener: tot registratie of max 5 jaar na einde studie
- Uitstel voor openbaarmaking categorie 3 onderzoek
 - protocol, IMPD (not Q-section), IB, antwoordbrieven indiener: tot max 1 jaar na einde studie
- Overige documenten (bijv beoordelingsrapport): met rechtvaardiging op basis bescherming persoonsgegevens, bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie

Stand van zaken implementatie in NL

- de huidige geïntegreerde toets van wetenschap en ethiek door een en dezelfde commissie wordt behouden
- Nederland behoudt decentrale toetsing; coördinatie en ondersteuning bij internationaal onderzoek door een “landelijk bureau”
- Nederland ambieert een actieve rol als “rapporterend lidstaat”
- Voor het overige onderzoek blijft de WMO van kracht.
- Aanpassing WMO

Stand van zaken implementatie in NL

- feb 2015: Rapport Driebergen (input van CCMO, NVMETC, IGZ, CBG en VWS)
 - voorstel: scenario “**decentrale concentratie**”
 - decentraal**: toetsing wordt uitgevoerd door **decentrale METC’s en CCMO** en niet door een landelijke commissie
 - concentratie**: aantal toetsende **METC’s beperken** met een **centraal coördinatiepunt** voor optimale kwaliteit en efficiëntie
- juni 2015: conceptwetsvoorstel op basis van advies Driebergen
 - taken “centraal coördinatiepunt” ondergebracht bij de CCMO (artikel 17a)
 - sturingsinstrument erkenning en concentratie METC’s, toewijzing dossiers (artikelen 16 en 17)
 - waarborgen scheiding toezicht / taken “centraal coördinatiepunt” (artikel 24, lid 2)
- juli 2015: definitief concept wetsvoorstel
 - verduidelijking taken van het “centraal coördinatiepunt”
 - bepaling dat Minister nationaal contactpunt aanwijst
- nov 2015: Ministerraad

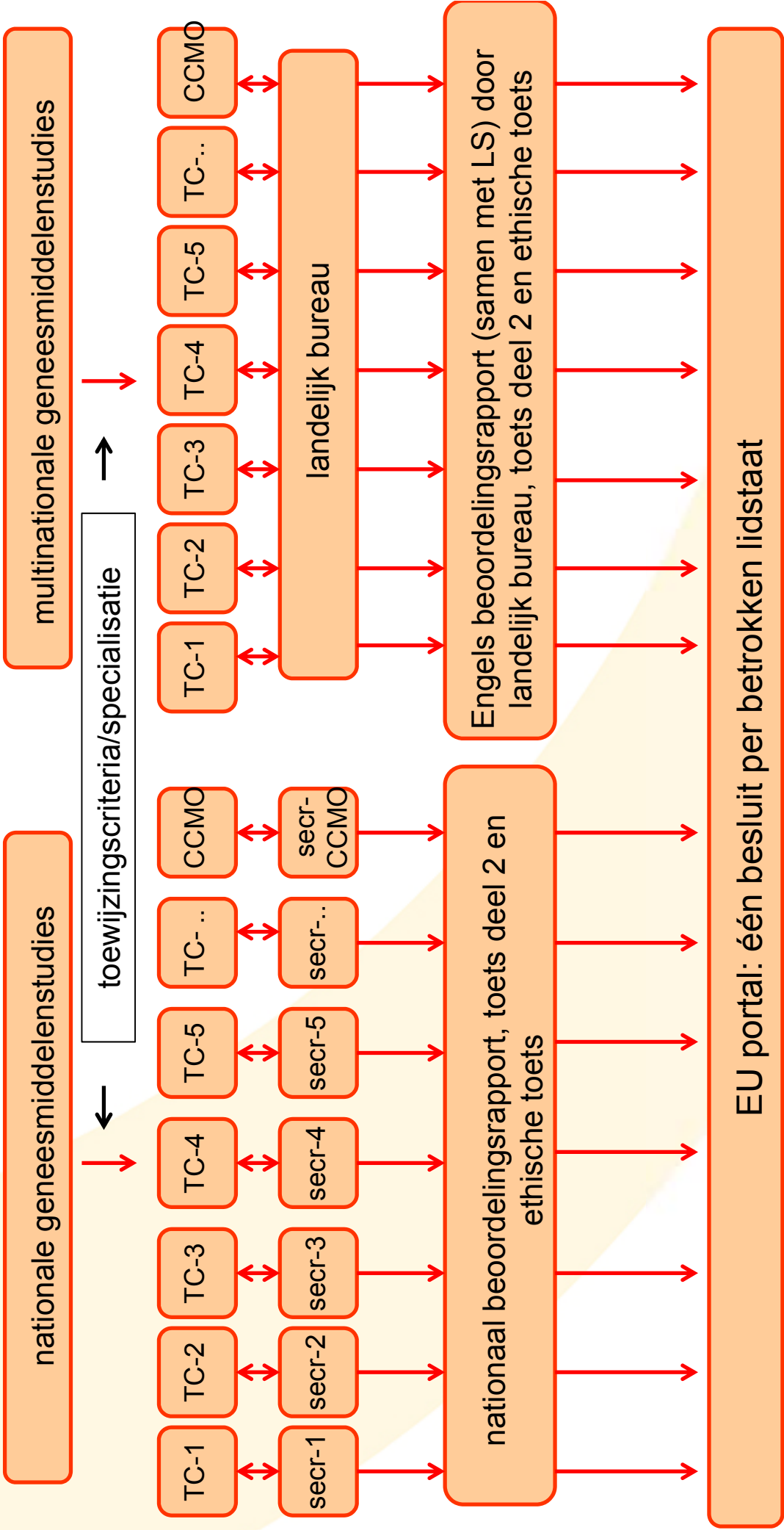
Taken:

CCMO wordt verantwoordelijk voor:

1. validatie onderzoeksdossier (volledigheid dossier en reikwijdte Verordening) – primair en amendementen
2. communicatie over keuze rapporterend lidstaat (inclusief bereidheid NL als rapporterend lidstaat)
3. toewijzing onderzoeksdossiers aan erkende METC/CCMO
4. de administratieve ondersteuning van commissie bij multinationalaal onderzoek (opstellen beoordelingsrapport deel I en communicatie met indiener en andere lidstaten)
5. nationaal beheer EU-portal
6. (coördinatie beoordeling veiligheidsinformatie/ernstige inbreuken)
7. (inning en verdeling tarieven)

EU-portal

validatie en verdeling dossiers door landelijk bureau (CCMO)



Verordening no 536/2014

- EU portal functioneel juni 2017 (publicatie EC op basis van resultaten onafhankelijke audit)
- Datum inwerkingtreding december 2017
- Intrekking van de Europese Richtlijn 2001/20 EG
- Voorstel voor transitieperiode 1-3 jaar:
 - 1e jaar: primaire indieningen volgens oude of nieuwe wetgeving
 - 2^e jaar: alle primaire indieningen volgens Verordening
 - 3^e jaar: alle indieningen (prim./amend.) volgens Verordening

contact

ccmo@ccmo.nl

information

<http://www.ccmo.nl>

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

ccmo

Disclaimer

No rights can be derived from this presentation. Although the CCMO takes every effort to ensure the information contained in this presentation is accurate, it cannot accept any liability for the accuracy of this information.

The views and opinions expressed in this presentation are those of the author and do not necessarily represent those of the CCMO.

The CCMO accepts no responsibility for the consequences of using this presentation contained therein.

The information in this presentation may be used if the source is quoted.

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

The logo for CCMO, consisting of the lowercase letters 'ccmo' in a bold, sans-serif font. The 'c' and 'm' are orange, while the 'c' and 'o' are white. A white circular arc is positioned above the 'o', partially overlapping it.