



Project ECTR EV 536

*EU Verordening 536 / 2014 betreffende
klinische proeven met geneesmiddelen
voor menselijk gebruik*

EU regulation 536/2014

Doelstelling



Versterken positie Europa
ten opzichte van
andere continenten

Gevolg



Automatische verbetering
positie aantal EU-landen &
*vergroting concurrentie
voor Nederland*

Ambitie



Nederland als toetsend land voor
25% van de internationale studies
waar Nederland aan deelneemt

Betrokken partijen



Tijdpad verordening

- 2 april 2015:
 - verordening aangenomen door Europees Parlement
- 17 april 2015:
 - werkconferentie n.a.v. verordening – aanpassing WMO
- November 2015:
 - Concept wetswijziging WMO goedgekeurd door Raad van State
- Februari 2016:
 - Concept wetswijziging WMO naar Tweede Kamer

Nederland als onderzoeksland – nu

Gesponsord onderzoek en IIS

<u>Voordelen</u>	<u>Nadelen</u>
<i>Snel met opstart vroeg fase onderzoek</i>	<i>Gering aantal hoofdkantoren</i>
<i>Kenniseconomie met goede onderzoekers</i>	<i>Niet snel met opstarten van studies</i>
	<i>Minder patiënten / centrum</i>
	<i>Relatief hoge kosten</i>

Nederland als onderzoeksland bij ongewijzigd beleid



- Big 5 omzet studies voor geneesmiddelfabrikanten: Engeland, Duitsland, Frankrijk, Italië en Spanje
- Geneesmiddelfabrikanten en CRO's kiezen grote landen om in te dienen
- Nederland alleen interessant voor specifieke patiënten – niet meer als 'standaard' land



Noodzaak: verbeteren proces en eventuele hogere kosten op laten wegen tegen snelheid en kwaliteit

Positie andere EU landen



- 2 weken goedkeuringstijd vroeg fase onderzoek
- Snellere goedkeuring t.o.v. andere EU landen



- Versnelling goedkeuringsproces
- Wil meer competitief zijn

Positie andere EU landen



- Eind '15; verplicht standaard contract
- Budget voorstel , 20 dagen via nationale coördinator



- Centralisatie om meer competitief te zijn



- Nu een van de traagste landen voor goedkeuring
- Door verordening verbetert deze positie
- Wordt aantrekkelijk i.v.m. lage kosten

Procesverbetering

<i>Kwaliteit & snelheid</i>		<i>Proces IIS</i>
• Afstemmen activiteiten • Versnellen opstarttijd door standaardisatie indienings pakket (onderzoeksverklaring, contracten/financiën, PIF, RvB) • Verankering afspraken in wetgeving/dictaat CCMO		• Betere voorbereiding protocol/safety rapportage • Bewaking safety rapportage • Duidelijkheid over kosten/tijd; vroegtijdig overleg subsidiegevers met RvB

Verbeteren kennis van het proces door training →

Mensen die weten wat ze doen!

Belangrijkste gevolgen voor Nederland

Bij ongewijzigd beleid:

- IIS: minder studies worden opgezet
- IIS: risico op studies en / of pilots 'onder de radar'
- Geneesmiddelfabrikant gesponsorde studies: aantal neemt af



EU Verordening 536 / 2014 – Wat gaat er veranderen, en voor wie?

Monique Al, CCMO

Clinical Trial Regulation (CTR)

EU no 536/2014

what is going to change and for whom?

DCTF kick off meeting
Project EV 536/ 2014

Monique Al
Sr scientific staff member CCMO

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek



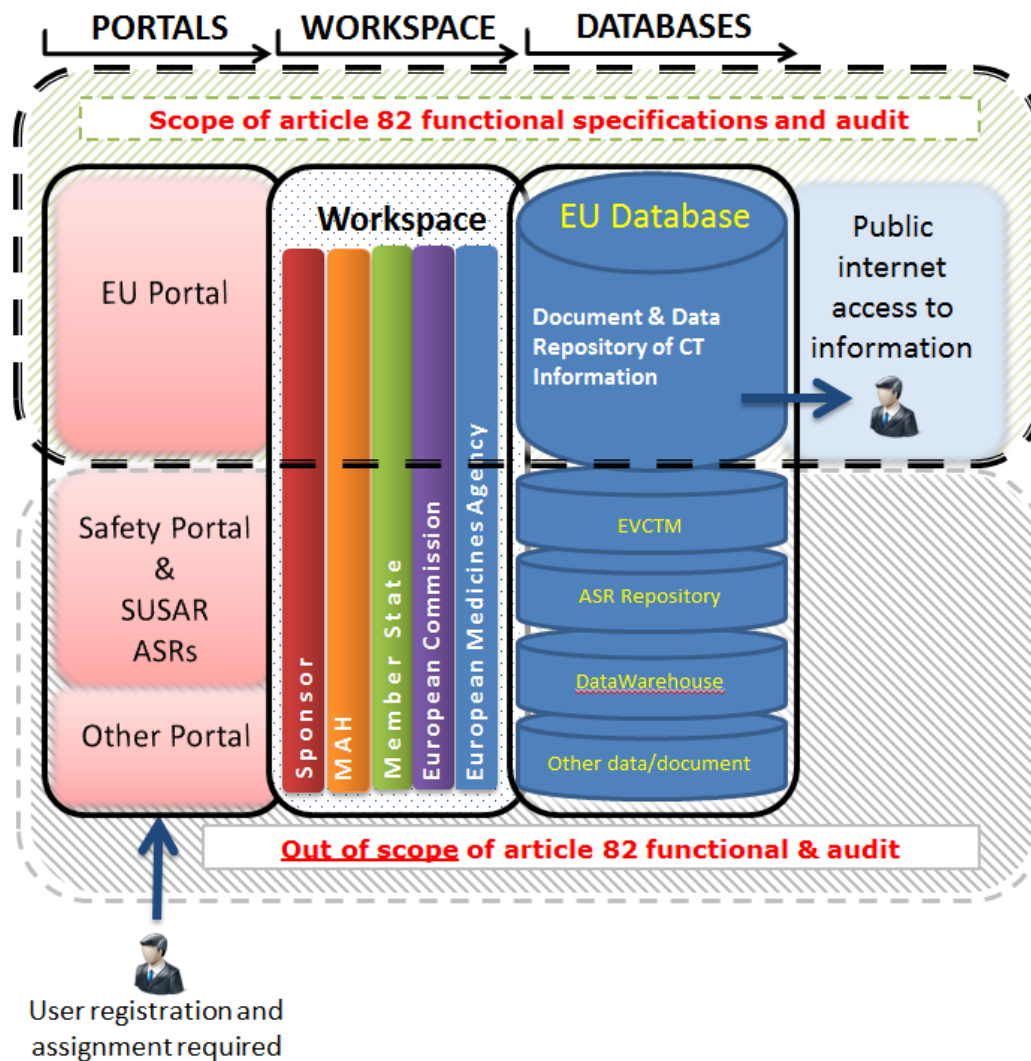
EU regulation 536/2014

- Published May 27, 2014
- Entry into force: 6 months after publication full functionality EU portal and database on basis of an independent audit report (art. 82, 99)
- Expected date full functionality EU portal and database : december 2017
- Expected publication date in Official Journal of EU: early 2018
- Expected date CTR into force: October 2018 at the latest
- Transition period (3 years) and withdrawal EU guideline 2001/20/EC

one application
dossier



part I – central
part II - national



CTR: overview of changes (1)

Subject	Most important changes
New type of trials	Low-intervention clinical trial Simplified consent for cluster trials (do not exist in NL)
Application .	EU portal Product Medicinal Dictionary Part I and Part II dossier Proposal reporting Member State Addition of Member State Substantial modifications (no parallel procedures) Withdrawal of application until reporting date (for all MSc) Co-sponsorship (written contract) Single fee
Assessment	Assessment by MS Timelines (maximum for MS and sponsor) Tacit approval (validation and decision) Application lapsed (no response sponsor) Central (part I) and national (part II) assessment Multinational trials: coordinated and consolidated review Opt-out and appeal procedure
Vulnerable subjects	Incapacitated subjects (new rules), minors (new rules), pregnant and breastfeeding (new), emergency situation (not new in NL)

CTR: overview of changes (2)

Subject	Most important changes
Auxiliary medicinal products (NIMPs)	Authorised, exception: not available EU/not feasible (GMP)
GCP GLP GMP	Statement about previous clinical trials (reference to public entry) Non-clinical data GLP compliant (art 25, sub 3) Expanded scope of exemption (art 61, sub 5)
Labeling	Annex VI – less flexible than current GMP annex 13 (potential to be updated once CTR becomes effective)
SUSAR reporting and DSUR	Eudravigilance database Coordinated assessment by MS Reference Safety Information
Serious breaches, change risk/benefit, 3rd countries inspection reports, urgent safety measures	Notifications to all MSc
Intermediate results Summary of results	Intermediate results submitted to EU portal if foreseen in protocol Lay summary of results
Clinical Trial Master File	Archive: 25 years after end of trial (sponsor and investigator)
Transparency rules	Public EU database , except personal data, commercial confidential information, confidential communication between MS

Implementation in the Netherlands

Assessment by Member State: who and how?

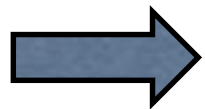
One committee – one integrated review

(except non-parallel application: first part I, followed by part II)

Accredited MREC/CCMO has quality and expertise/ meets criteria CTR:

- assessment part I
 - assessment part II
 - ethical review
- one integrated review*

Support and coordination by CCMO: **new task CCMO**



national secretary (Landelijk Bureau):



CT regulation: continuation of current Dutch review system with minor adjustments

Decentral and concentrated:

review by limited number of accredited MRECs

Controlled:

oversight by the CCMO

Integrated:

all documents in one review

Peer review:

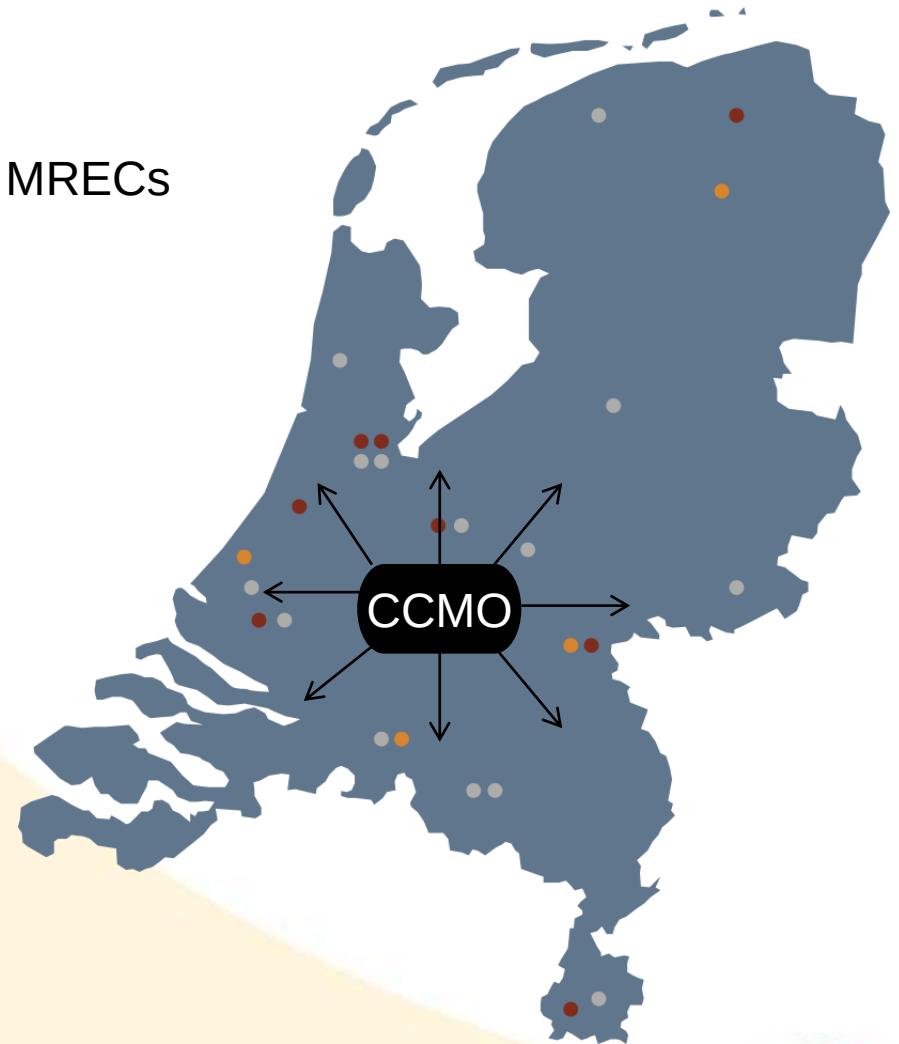
review by experts in aMRECs

Limited central review:

by CCMO (e.g. gene therapy)

A national secretary (NEW!)

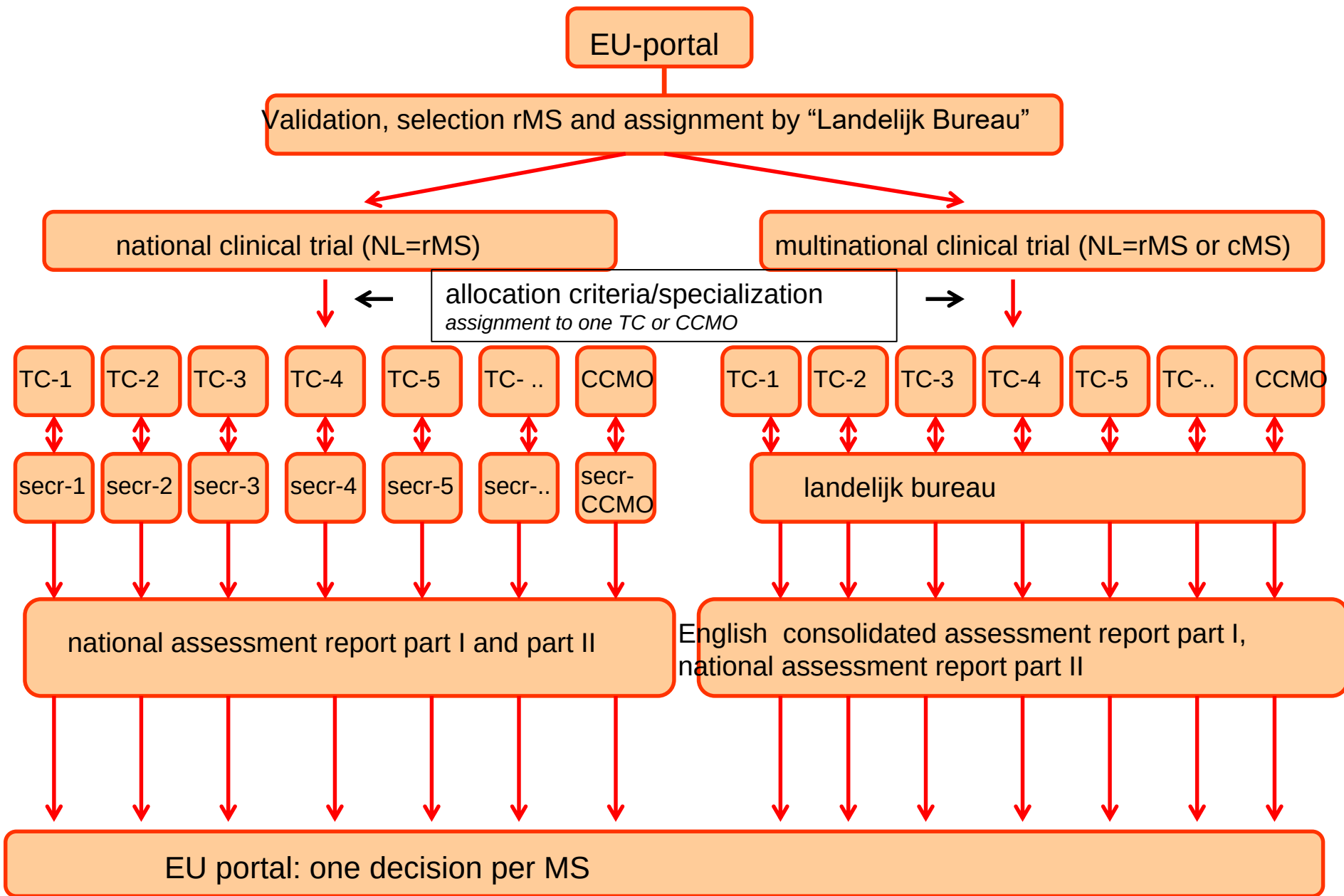
one national contact point (CCMO)



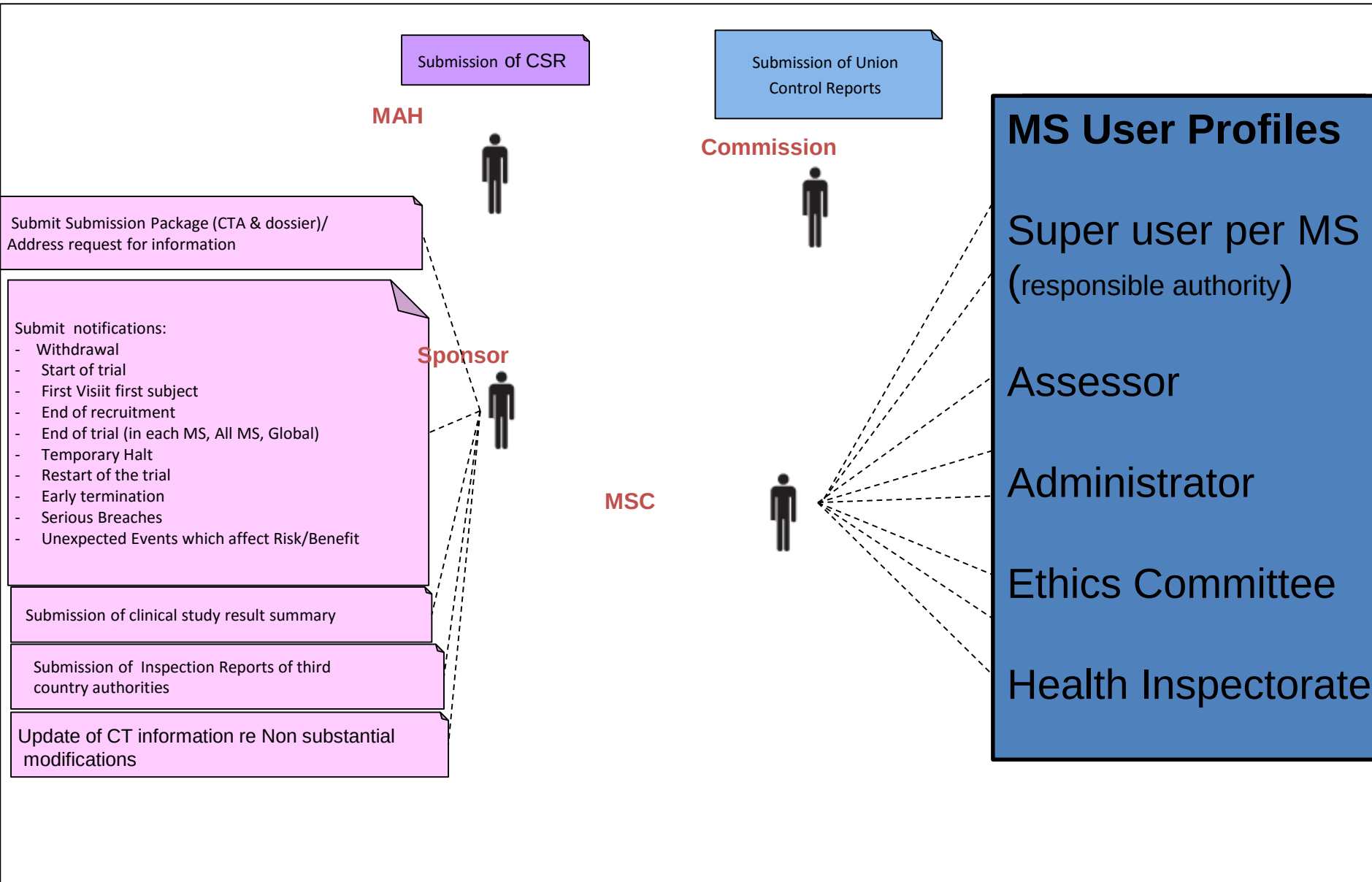
Tasks “Landelijk bureau”:

CCMO will be responsible for :

1. validation application dossier (complete and within scope CTR)– primary and substantial modifications
2. selection process reporting member state (multinational trials)
3. assignment dossier to accredited MREC/CCMO (assessment)
4. administrative support in preparing assessment report part I and communication about assessment with applicant and concerned member states (multinational trials)
5. national super-user EU-portal
6. (coordination assessment safety information / serious breaches)
7. collection and distribution fee



EU single portal



Transition period

- Transition period (proposal)
 - 1st year: primary applications according to old and new legislation
 - 2nd year: all primary applications according to Clinical Trial Regulation
 - 3rd year: all applications (primary and substantial modifications) according to Clinical Trial Regulation
 - 4th year and later: all ongoing clinical trials approved under legislation 2001/20/EC should be governed by Clinical Trial Regulation!

Be organized!



Are we ready for CTR in 2018?

- Dutch Clinical Trial Foundation
 - Instruction Manual CTR for investigators
 - Local feasibility process
 - Education and training
 - Communication
 - Informed consent form and recruitment
 -
- Project group MoH with CCMO and stakeholders
 - Cooperation MREC and 'Landelijk Bureau'
 - ICT start architecture
 - Finance (MREC, CCMO)
 - Sounding board with stakeholders
- Pilot 2017?

Thank you for your attention!

Questions?



contact

ccmo@ccmo.nl

information

<http://www.ccmo.nl>

Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek



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



**Noodzaak succesvolle
implementatie ECTR in NL**

Thera Max, Nefarma (Sanofi)

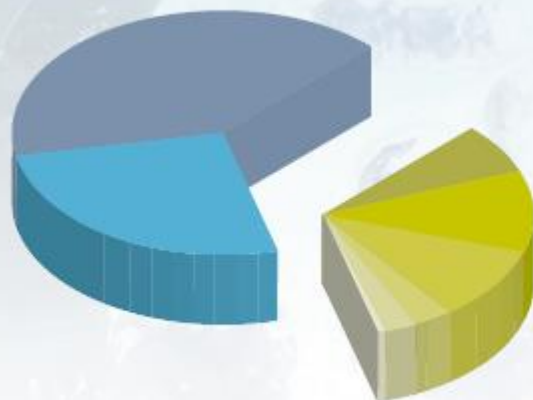
Reikwijdte van de Verordening met cijfers uit 2015

1761 studies beoordeeld volgens de WMO

587 (34%) geneesmiddelenstudies vallen onder verordening

383 (65%) farmaceutische industrie

204 (35%) niet industrie (IST)



Fase I	119	(20 %)
Fase II	194	(33 %)
Fase III	169	(29 %)
Fase IV	53	(9 %)
Overig	43	(7 %)
NVT	9	(2 %)



Industrie	383	(65 %)
Niet-industrie	204	(35 %)

Klinisch geneesmiddelen onderzoek is belangrijk voor NL

Klinisch geneesmiddelenonderzoek levert een essentiële bijdrage aan kwaliteit, veiligheid en doelmatigheid van de zorg

brief aan min Schippers dec 2013

NFU/ STZ/ KNAW/ ZonMw/ Gezondheidsraad/ Nefarma/ VSOP/ NFK/ Hersenstichting NL



Datum
12 augustus 2015

Onderwerp
Onderzoek regeldruk
nieuwe
geneesmiddelen

afbreuk te doen aan publieke belangen als patiëntveiligheid en dierenwelzijn. Op basis van ons onderzoek doen wij u een aantal aanbevelingen, waarmee de regeldruk – na implementatie - afneemt. De doorlooptijd van het gehele proces kan met 12 tot 13 maanden worden teruggebracht. Als gevolg daarvan kunnen in de toekomst investeringen in nieuwe geneesmiddelen eerder worden terugverdiend. De ontwikkelkosten kunnen met het wegvallen van een aantal processtappen lager uitvallen. In deze brief zijn onze bevindingen en

Actueel

Overzicht

Nieuws

Nieuwe geneesmiddelenvisie

Nieuwsbericht | 29-01-2016 | 16:00

De ministerraad heeft op voorstel van minister Schippers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ingestemd met een radicale koerswijziging in het geneesmiddelenbeleid. Patiënten moeten sneller toegang hebben tot nieuwe, baanbrekende geneesmiddelen, maar wel tegen aanvaardbare prijzen. 'Dat kan



Gevolgen ECTR voor proces

- Als je in Nederland je invloed als Member state (METC) optimaal wil gebruiken **moet** je klaar staan bij de initiële indiening
- Er is maar 1 vragenronde; duidelijkheid van de gevraagde documenten en vragen is essentieel
 - Huidige aanvullende NL eisen omtrent PIF, DSMB charter, contract, financiën en onderzoeksverklaring zijn onhaalbaar voor initiële indiening
 - Het niet houden aan de timelines bij validatie leidt automatisch tot een “withdrawal” (sponsor) of “tacit approval” (autoriteiten) bij validatie dossier. Is nog discussie hoe dit zal gaan tijdens beoordelingsproces.
- Een “nieuw” land kan pas worden ingediend na initieel besluit vertraging 52-83 dagen
 - Inspraak op protocol (deel I) is dan waarschijnlijk minimaal



Mogelijkheden om Nederland te onderscheiden t.o.v. andere (Europese) landen

- Een goede infrastructuur
 - zodat NL ook als reporting Member State kan optreden en daarmee haar invloed vergroot op deel I van het dossier
- Klein aantal gespecialiseerde METC's voor klinische geneesmiddelen studies instellen
 - Goed toegerust om deel I en II te kunnen beoordelen
 - Kan optreden als Rapportierend lidstaat
 - Rapport Peter Driebergen (voor VWS), decentrale concentratie
- Centrale coördinatie van dossiers goed regelen
 - Landelijk bureau, komt bij CCMO
 - AMTP – goede afstemming met RIVM
 - Voldoende Fte CCMO



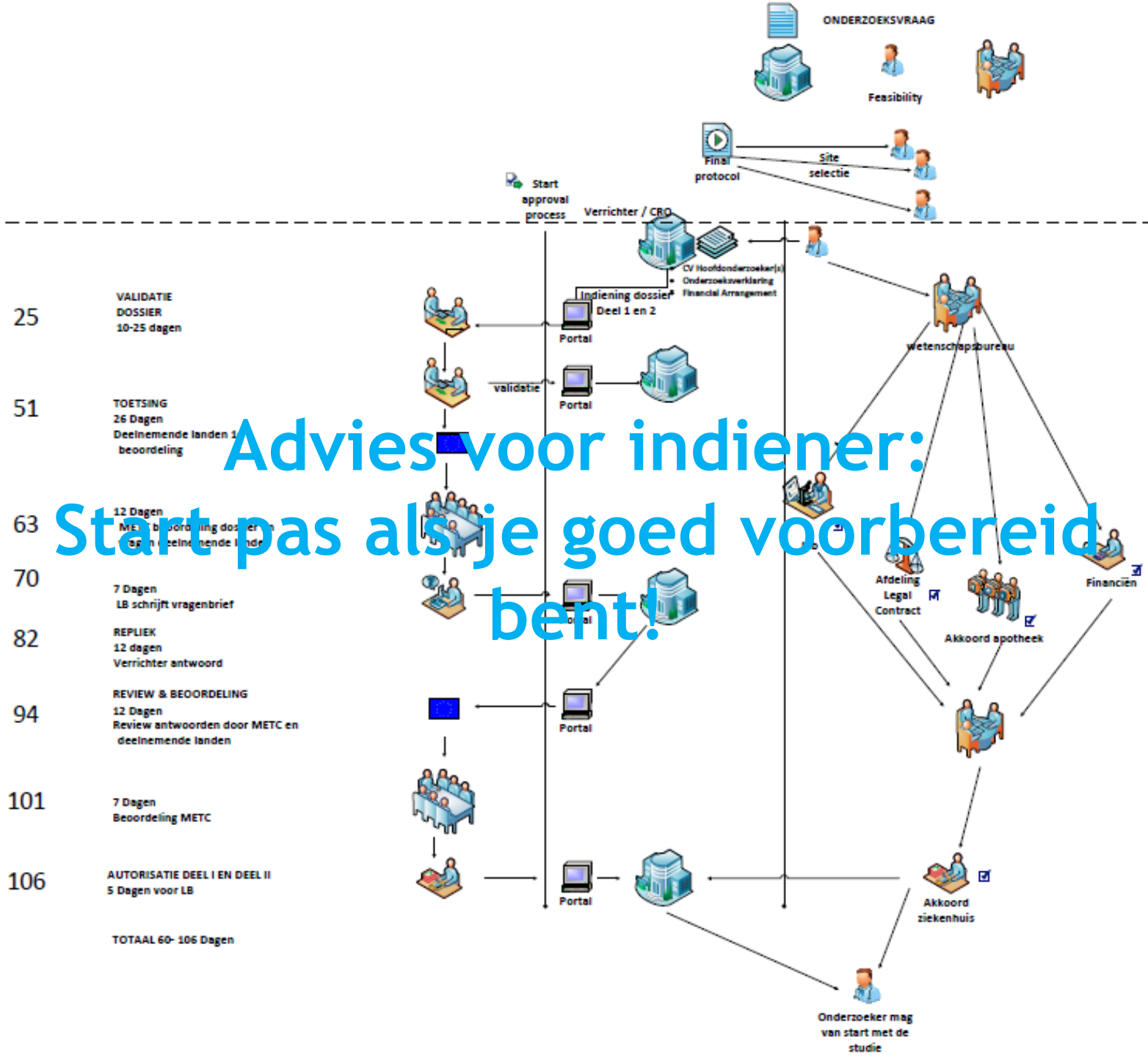
Mogelijkheden om Nederland te onderscheiden t.o.v. andere (Europese) landen

- Kortere tijdslijnen voor Nederlands (monocountry) onderzoek
 - NL haar concurrentie positie versterkt.
 - Gunstig voor fase I onderzoek en onderzoekers gedreven onderzoek (IST)
- Bij indiening van substantiële amendementen die alleen van toepassing zijn op deel II, deze definiëren en snel te laten verlopen
 - Bv toevoeging centrum door dagelijks bestuur



Hoe wordt de implementatie van de verordening een succes voor Nederland

- Duidelijkheid over de inhoud van Deel II, geen striktere regelgeving dan Verordening
 - **PIF volgens model**
 - **Contract**
 - **Financiën**
 - **Onderzoeks/ uitvoerbaarheidsverklaring**
 - **DSMB charter aanwezig (in protocol zie application D/23), maar niet getekend**
- Duidelijkheid over wat substantiële amendementen zijn voor deel II en hoe snel goedkeuring kan worden gegeven
- Goedkeuring RvB parallel laten lopen, WG -DCTF (Actal rapport Aug, 2015), (valt buiten de verordening)





Waar staat NL?



Verwachting competitie tussen de verschillende landen

Frankrijk, Duitsland en Spanje zijn al begonnen met pilots (succesvol met kortere tijdslijnen dan de 60 dagen)

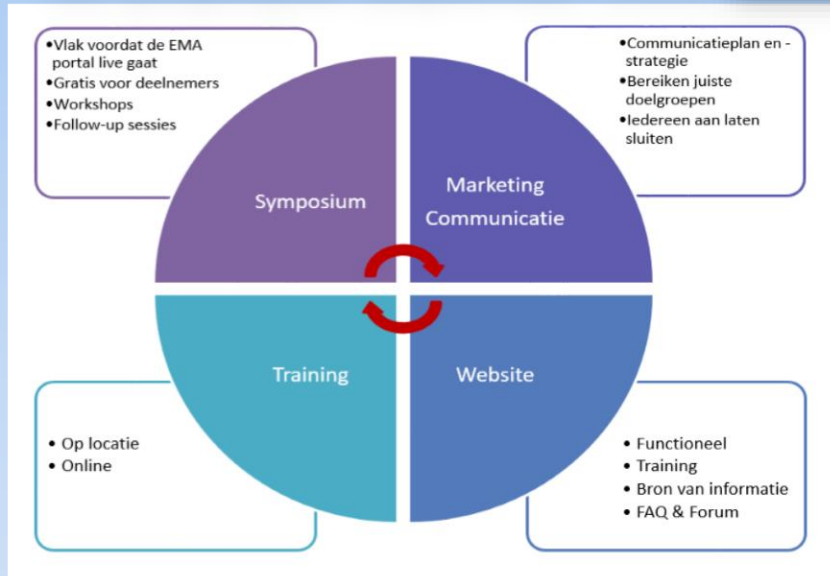
Project EV 536/2014

Realiseren implementatie

Hans Stam, DCTF DB

Wat is er al gedaan?

Van projectplan (september 2015)



Naar subsidieaanvraag (april 2016)

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Subsidieportaal

Subsidies

[Subsidies > Overzicht](#)

Overzicht subsidies Alle subsidies ▼

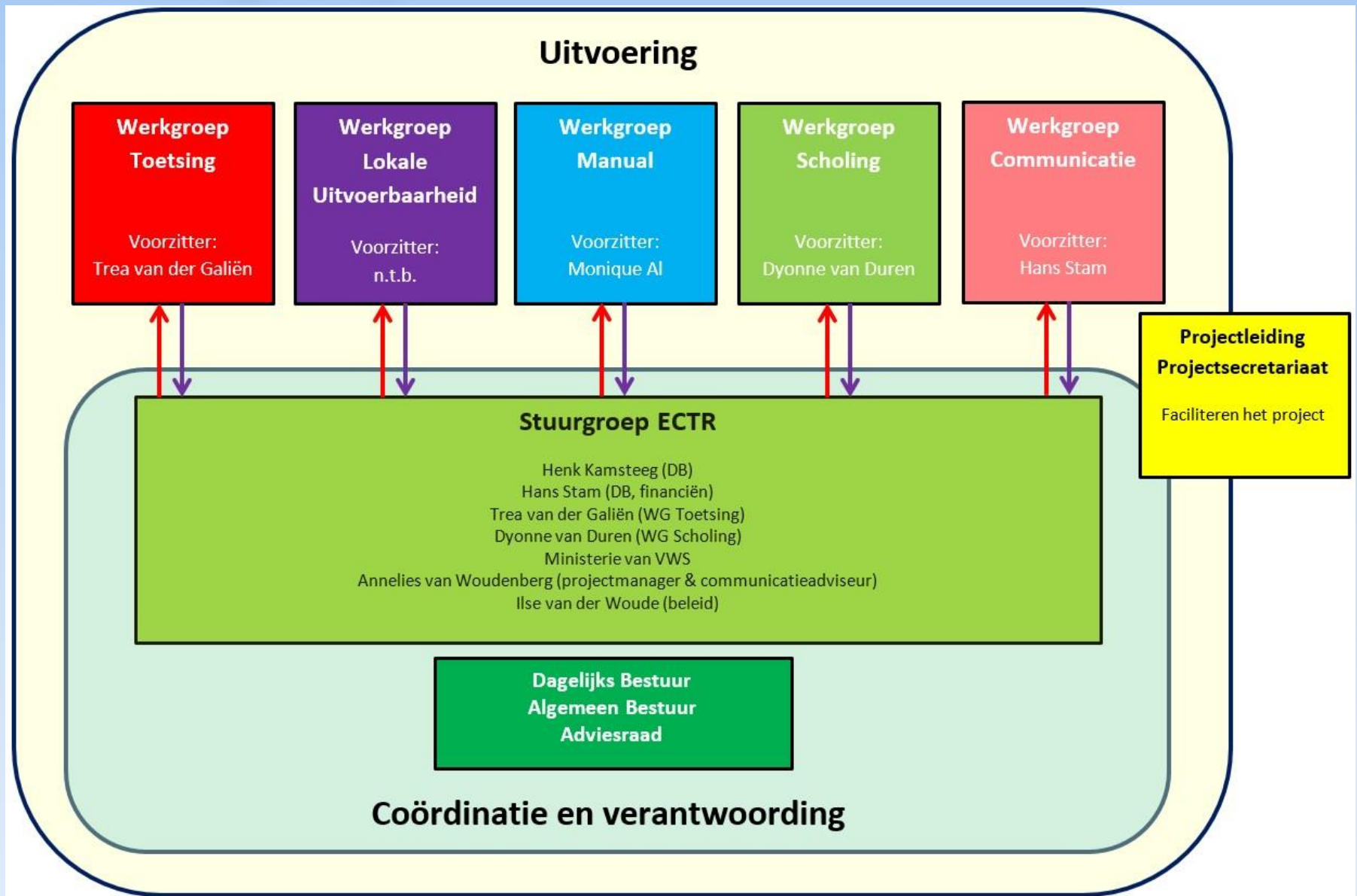
Jaar	Subsidie-nummer	Omschrijving	Type	Status	Actie vereist
2016	325213	Implementatie EU Verordening Geneesmiddelen Onderzoek 536/2014 2016 - 2019	Project	Aangevraagd	
2016	325184	Onbekend	Project	Buitenbehandeling gesteld	

Concepten

Naam	Auteur	Datum	Status
------	--------	-------	--------

Extra acties (bijvoorbeeld indienen Uitstelverzoek, Aanvraag verlenging, Aanvullend subsidie, Overige Correspondentie), die betrekking hebben op een eerder ingediende subsidieaanvraag, kunnen worden uitgevoerd door het betreffende subsidie te openen via het klikken op het subsidienummer/ subsidieomschrijving.

Stuurgroep



Schema implementatie EU portal en EU database

*Uitgangspunt planning
implementatie*

EU Portal and EU database delivery

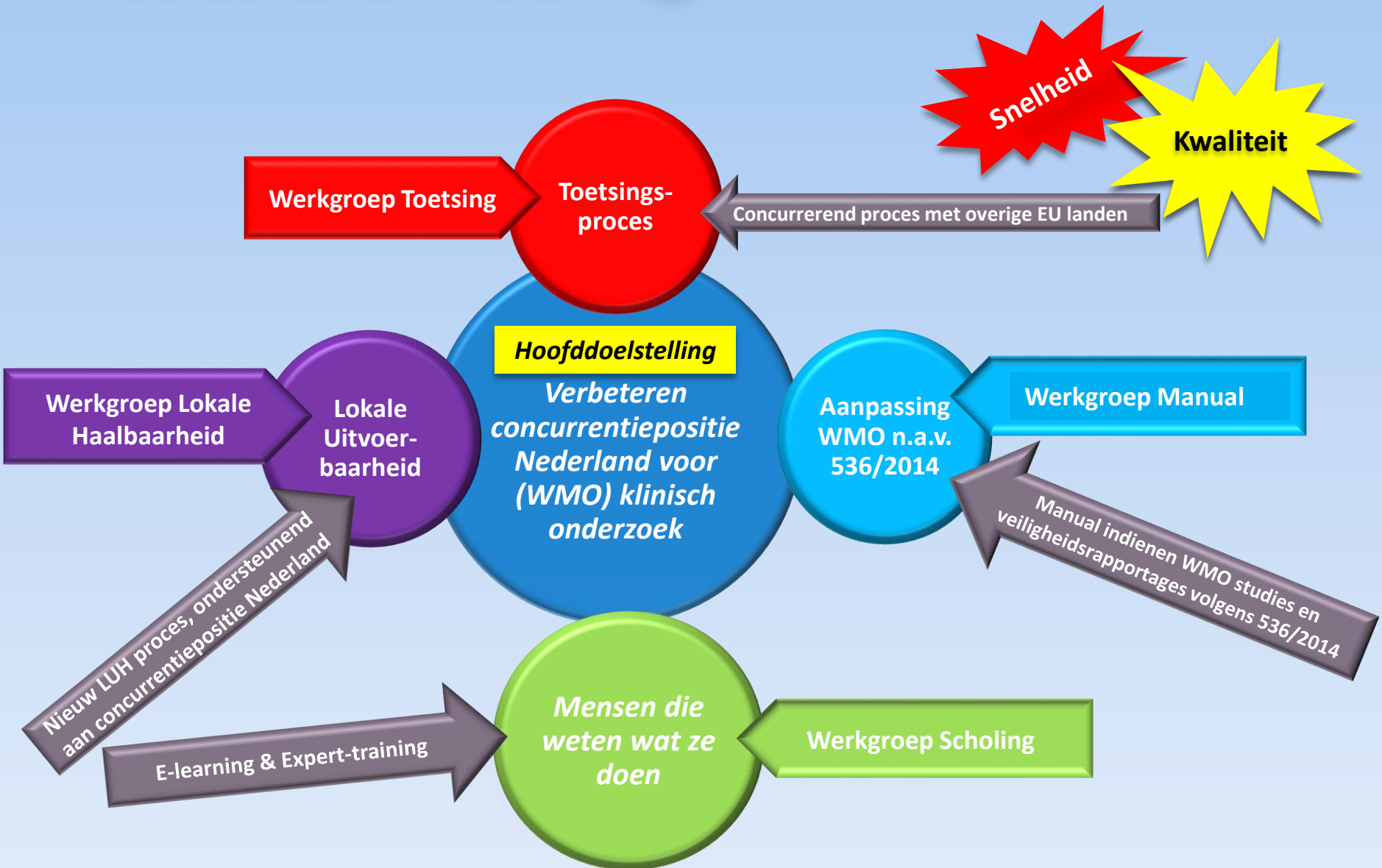
- | | | |
|----|---|----------------|
| 1 | Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements | July 2017 |
| 2 | Independent Audit commences | August 2017 |
| 3 | Development of remaining requirements commences August | August 2017 |
| 4 | Independent Audit completed | November 2017 |
| 5 | Audit endorsed by EMA Management Board | December 2017 |
| 6 | European Commission notice published in Official Journal of the European Union | March 2018 |
| 7 | Production Version completed, including implementation of remaining should requirements | July 2018 |
| 8 | Production Version go-live | September 2018 |
| 9 | Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable | October 2018 |
| 10 | Further upgrade and enhancement of the system completed | Q3 2019 |
| 11 | Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable | October 2021 |

*Eerste indiening in
oktober 2018*

Wat gaan we doen?



Acties & uitvoering

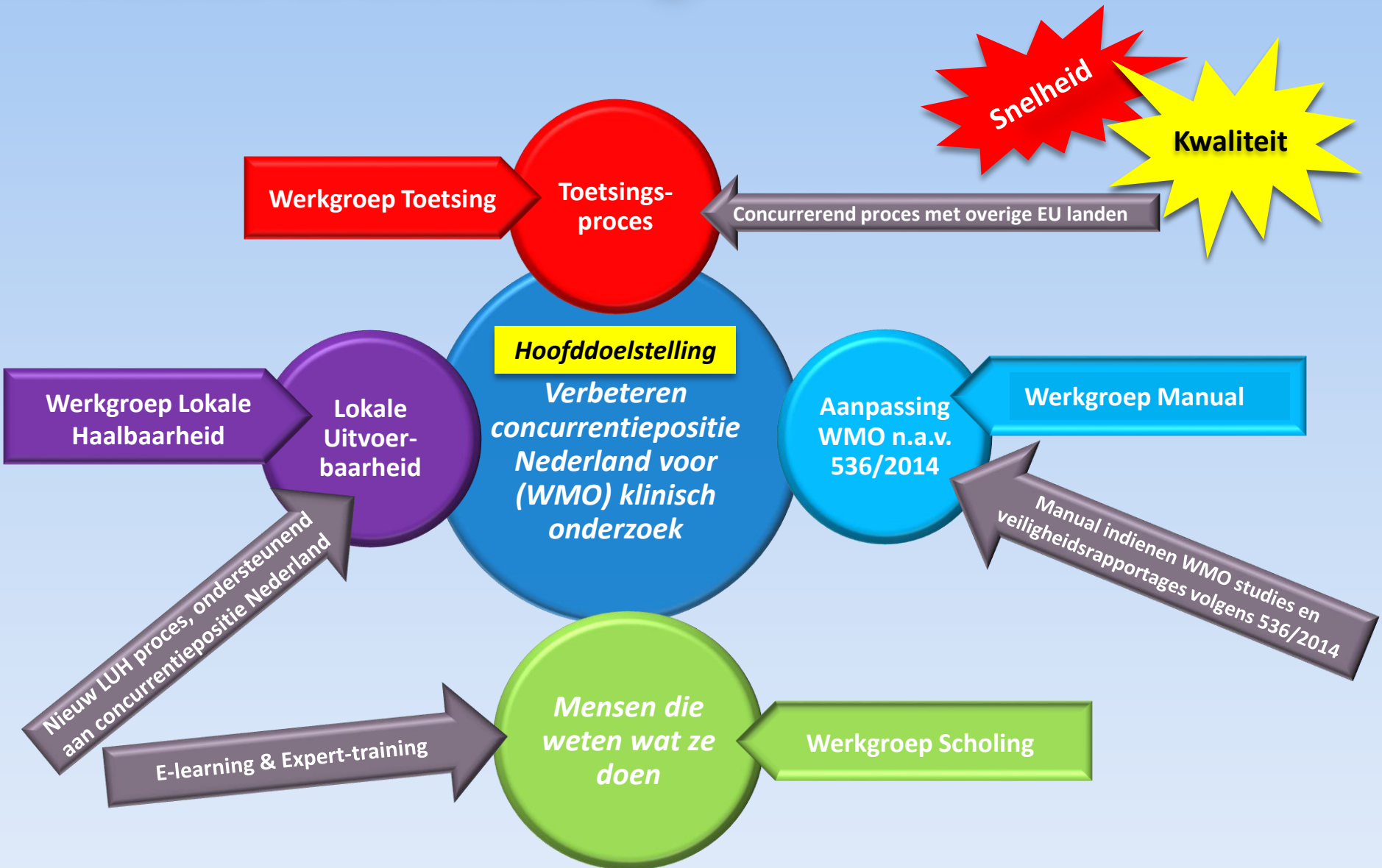




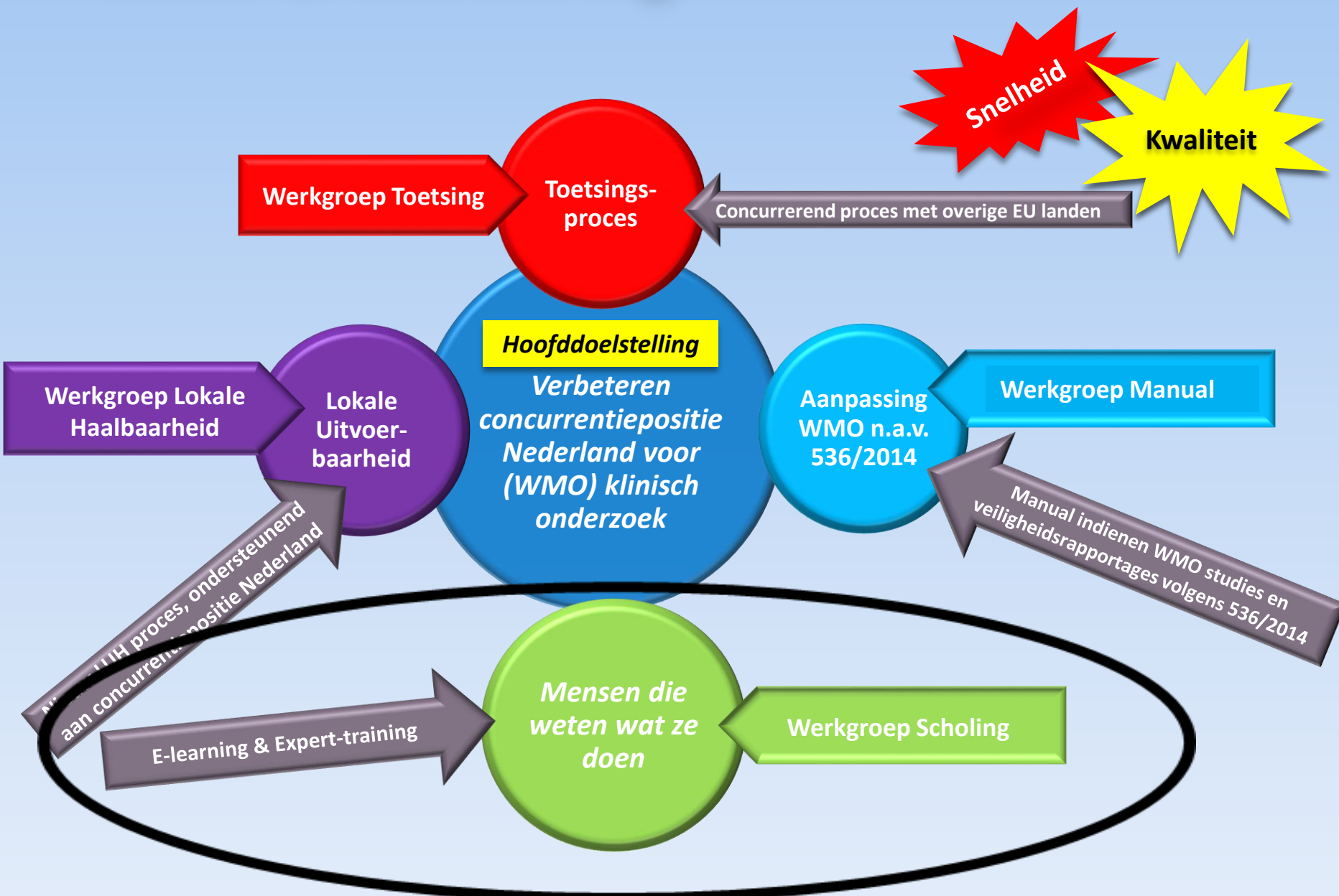
Trainingen EU Verordening

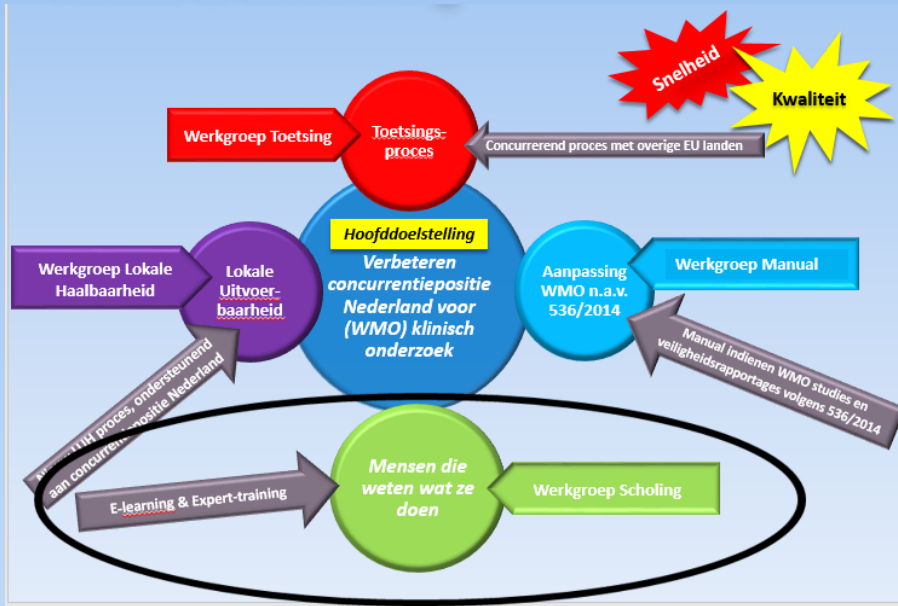
**Dyonne van Duren, NFU
(Radboudumc)**

Acties & uitvoering



Acties & uitvoering





Werkgroep Scholing

*Professionals
die weten wat ze doen*

 Monique Al	 Marlies Kloppenburg	 Joep Rijnierse	 Dick de Vries Leonie Middelink
 Dyonne van Duren Teun van Gelder	 Joep Dille	 Petra Westveer	 Cecilia Huisman
 Jan Davids	 Benien Vingerhoed	 Harrie Storms	 Astrid Schut
 Joris Bannenberg	 Arjenne Dietz de Loos	 Aiko de Raaf	 Marleen Kemper

Opdracht:

1. Vaststellen opleidingskaders verschillende disciplines
2. Erkenning opleidingen
3. Training EU-verordening

Werkgroep Scholing

Subgroepen:

- Onderzoeker
- Research Professional
- Trial Apotheker
- METC-lid en -secretaris
- CRA
- Project Manager
- Medical Affairs en Research&Development
- Raad van Bestuur

Werkgroep Scholing

Werkwijze subgroepen:

- Competentieprofiel van de rol/functie
- Thema's/werkgebieden in dit profiel
- Bijbehorende competenties en op welk niveau
- KBA's (kritische beroepsactiviteiten) in de themagebieden
- Vergelijk met huidige modules van bestaand onderwijs
- Invullen gecombineerde **thema en toetsingskaart**
- Invulling en onderwijsvorm
- Accrediteren opleiding

Werkgroep Scholing

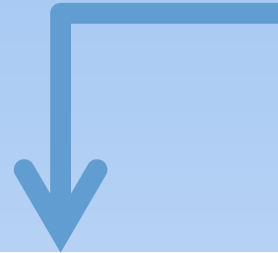
Thema en toetsingskaart CRA i.s.m. NVFG

- Beschrijving werkgebieden en thema's
- Competenties en indicatoren
- Toetsingskaart

Werkgroep Scholing

EU-verordening e-learning

- Onderdeel van de e-BROK® (herregistratie)
- Module voor alle disciplines



NFU NEDERLANDSE FEDERATIE VAN UMC'S
BROK® ACADEMIE

Home Mijn leerplannen Mijn agenda

Gestarte leerplannen

 eBROK-cursus
Gestart, maar nog niet afgerond. [openen](#)

Taken / Berichten

2 weken vooruit kijken ▼
Er zijn geen taken en/of berichten op dit moment.

Overzichten

 [eBROK Studieadvies](#)

e-BROK (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers)

- Sinds 2006
- >8000
- Herregistratie 4 jaar
- 2015: e-BROK: blended e-learning

FOKKE & SUKKE

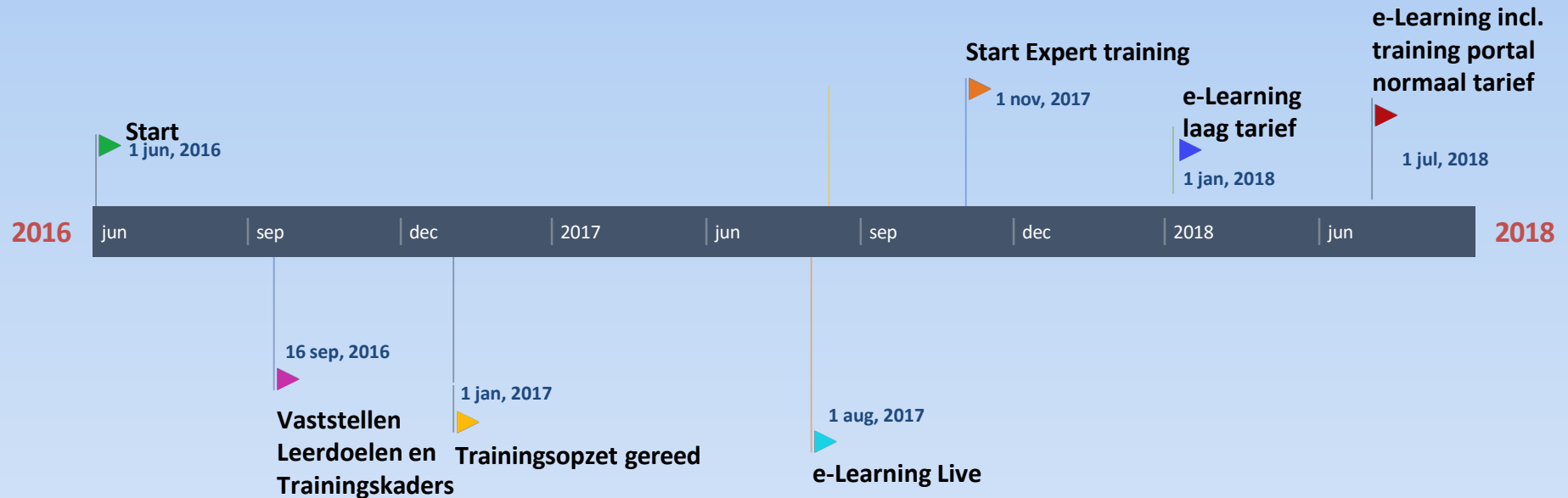
KUNNEN NIET MEER GOED MEEKOMEN

MAAR ALS JE NOU ALLES
UITPRINT EN DAN IN HET
HOESJE VAN JE IPAD
BEWAART...

DAN IS HET
TOCH OOK AL
EEN BEETJE
E-LEARNING?



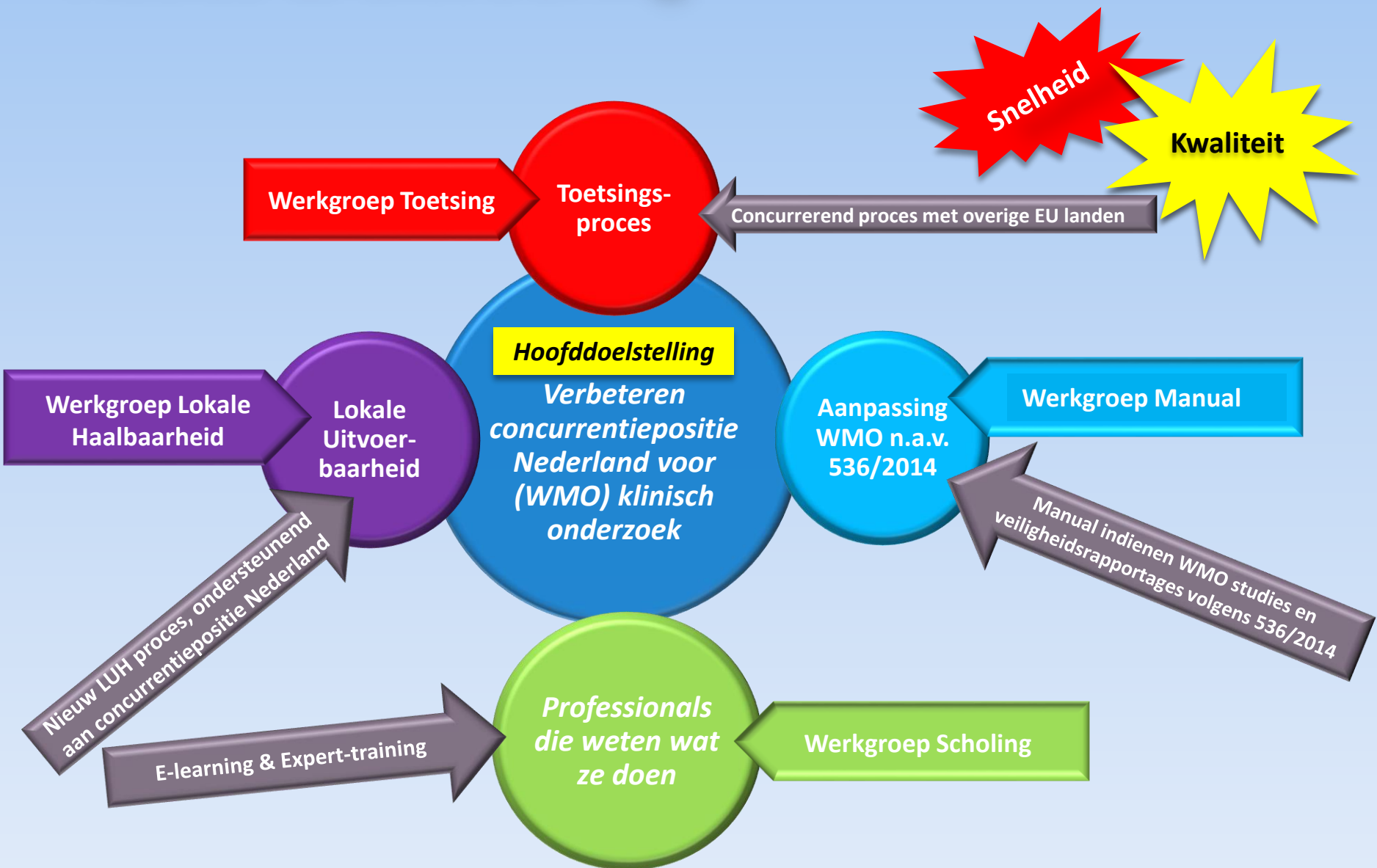
Werkgroep Scholing Tijdspad



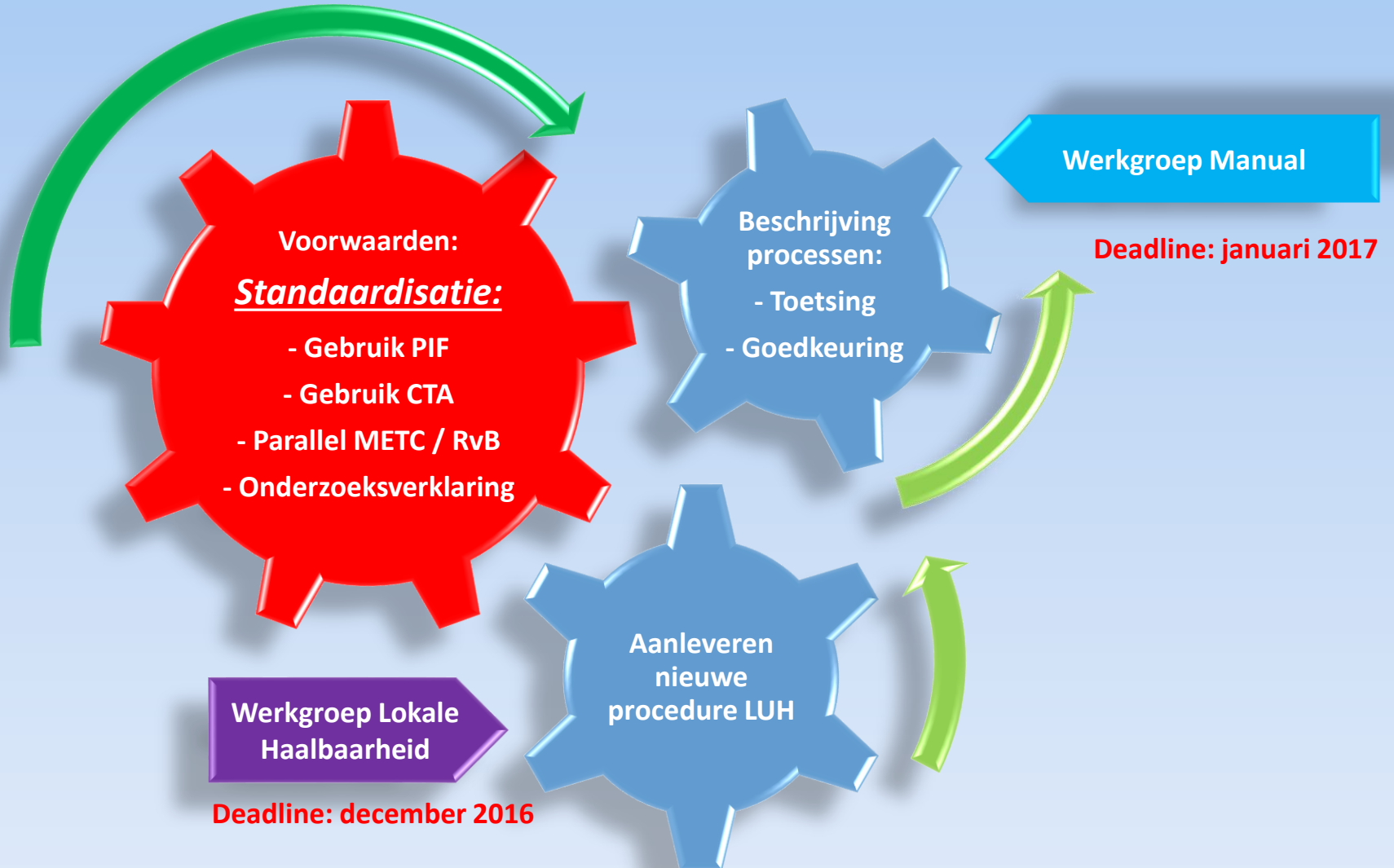
Informatievoorziening Project EV 536/2014

Annelies van Woudenberg, DCTF

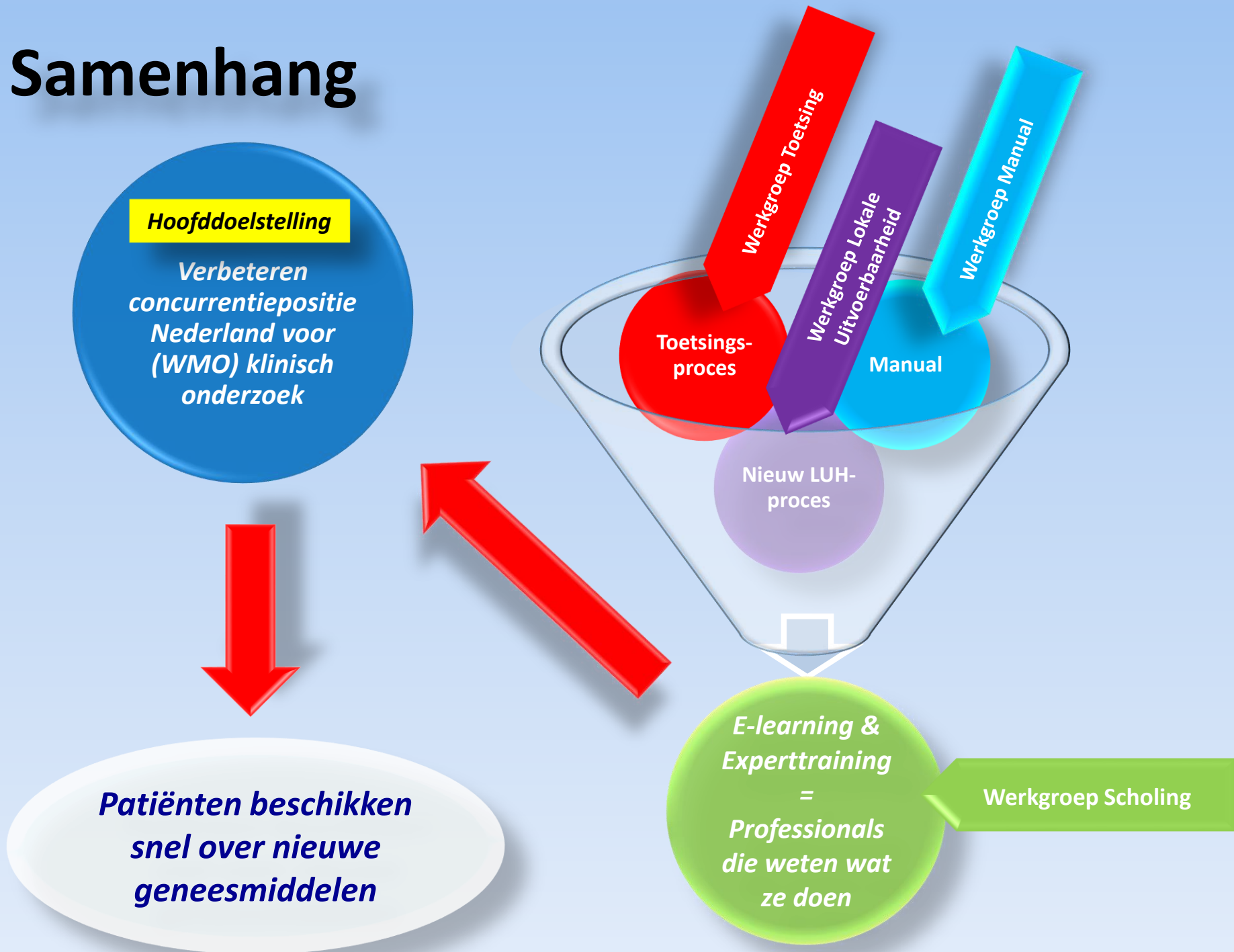
Acties & uitvoering



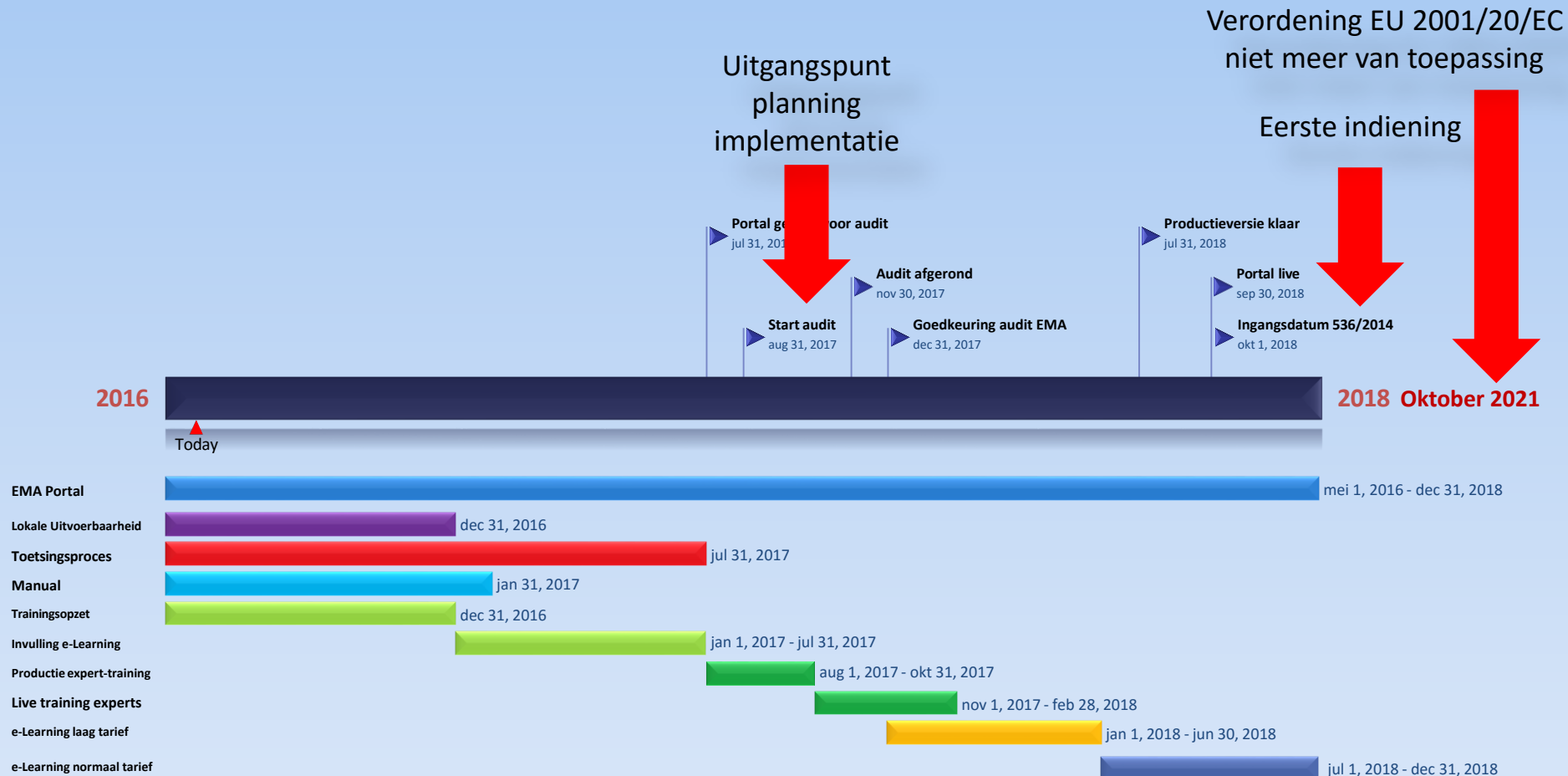
Samenhang



Samenhang



Planning 2016 - 2018



Planning communicatie

Project EV 536/ 2014

Activiteit	Doel	Kanaal/middel	2016							
			Mei	Jun	Juli	Aug	Sept	Okt	Nov	Dec
Informereren/kennisoverdracht	Basis informatie-voorziening	DCTF website informatie & training								
	Informatie en vorderingen project	E-newsletter								
	Informatie-overdracht en interactie	Symposium								
	Informatie en vorderingen project, uitbreiding bereik doelgroep	Social media & webinar								
Toelichting op verzoek	Informereren van betrokken partijen	Bijeenkomsten / vergaderingen betrokken partijen								

Wie doet wat?

Werkgroepen en activiteiten

Henk Kamsteeg, DCTF (Janssen)

Wie doet wat?

Werkgroepen & activiteiten



Werkgroep Manual



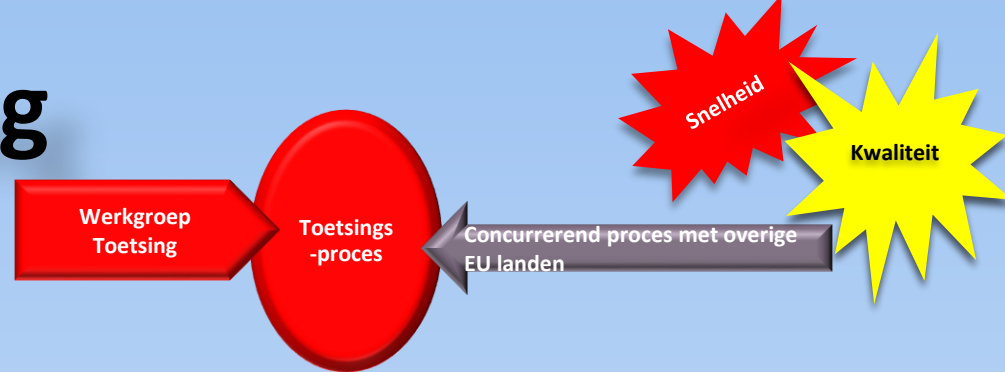
Deliverable:

Een handleiding voor geneesmiddelontwikkelaars (bedrijven/ CRO's / universiteiten / (STZ) ziekenhuizen) om WMO studies via de EMA portal in te dienen. De handleiding zal zich beperken tot het wettelijk deel.



- Beschrijving van het Nederlandse toetsingsproces
- Beschrijving van wat er in de portal moet worden ingevoerd:
 - Goedkeuringsprocedure
 - Voortgangsrapportage
 - Veiligheidsrapportage / SUSARS
 - Rapportage en publicatie van de resultaten
 - Publicatie t.b.v. het algemene publiek

Werkgroep Toetsing



Deadline: zomer 2017, zodat met nieuw model / afspraken gewerkt kan worden voor 536/2014 actief is

Deliverable:

Een proces dat concurrerend is met de overige EU landen



Versnelling van de huidige goedkeuringsprocedure(s).

Mogelijk door:

- Gebruik van (bestaande) standaard documenten / procedures (contracten, patiënteninformatie, andere documenten die voor de indiening klaar moeten zijn)
- Verbetering proces Lokale Haalbaarheid in opzet en navolging

Knelpunt:

- Documenten (zoals standaard contracten) vallen niet onder wettelijke regeling en worden niet door alle partijen geaccepteerd

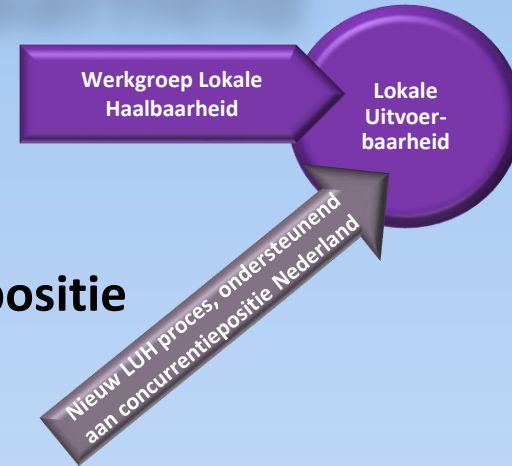
Oplossen knelpunt door:

- Afspraken met METC's / landelijk bureau over acceptatie
- Afstemming met VWS / CCMO / IGZ
- Wettelijke verankering?

} **Uitsluiten gebruik alternatieve documenten**

Werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid

Deadline: december 2016, zodat met nieuw model / afspraken gewerkt kan worden voor 536/2014 actief is



Deliverable:

Nieuw proces Lokale Uitvoerbaarheid dat de concurrentiepositie van onderzoekscentra in Nederland ondersteunt → deel II indieningsdossier



Aanpassing en standaardisatie van het huidige proces

- In lijn brengen met GCP
- Herzien van de onderzoeksverklaring: betrekken apotheek en andere betrokken partijen
- Goedkeuring RvB gelijktijdig met goedkeuring METC
- Standaardisatie voor optimalisatie indieningsdossier deel II

Knelpunten die nu zorgen voor vertraging:

- Huidige proces is niet in lijn met GCP – NL: RvB verantwoordelijk, GCP: onderzoeker verantwoordelijk
- Goedkeurende partijen houden zich niet aan de regelgeving

Oplossen knelpunten:

- Standaardisatie en daarmee voorspelbaarheid creëren voor de RvB
- Draagvlak creëren voor het naleven van de nieuwe Lokale Uitvoerbaarheidsprocedure

Werkgroep Scholing



Deadline e-learning: 1 augustus 2017
Expert training: november 2017 t/m januari 2018

Deliverables:

Een e-learning EU 536/2014, in te bouwen in de e-BROK en beschikbaar als losse module;

Trainingsprogramma om per centrum 1 Expert voor 536/2014 te op te leiden



Ontwikkeling van een nieuwe training die voorziet in het werken volgens de nieuwe procedures en het omgaan met de EMA portal

Wat gaan we doen?



We doen het samen...



ccmo



ZonMw



NVMETC



acron



NFU



DUTCH CLINICAL TRIAL
FOUNDATION



stz
ziekenhuizen



NVFG
NEDERLANDSE VERENIGING VAN
FARMACEUTISCHE GEZONDHEID



Research
Professionals



Rijksoverheid



ECABO



nefarma

vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland

... voor de patiënt!