

# Bewaken van regulatoire consistentie vraagt een lange aanloop

**Collegedag, 2 juni 2010**

**Frank van Strien, Synthon**

**Sandra Kruger, CBG**

# Wie zijn wij?

Sandra Kruger

sinds 1994 werkzaam in Regulatory Affairs, en vanaf 2002 werkzaam bij het College als case manager, vanaf 2007 als CMDh lid, en sinds april 2010 als secretaris College

# Wie zijn wij?

Frank van Strien

sinds 1998 werkzaam in Regulatory Affairs,

eerder bij Organon en IsoTis,

sinds 2002 bij Synthon, huidige functie VP Regulatory Affairs

# Synthon wereldwijd

Synthon



# Wat is regulatoire consistentie? visie van het College

- Van Dale:  
consistentie = het vrij zijn van innerlijke tegenspraak
- Regulatoire consistentie: op basis van vergelijkbare data neemt het College vergelijkbare besluiten

# Waarom regulatoire consistentie?

Ongeacht van welke firma een patiënt een geneesmiddel gebruikt, het moet aan dezelfde kwaliteitstandaarden voldoen en, indien er generieke producten beschikbaar zijn, dezelfde bijsluiter bevatten

# Wat is regulatoire consistentie? visie van een registratiehouder

- Consistente eisen vooraf: benodigde informatie, tijdslijnen en beoordeling van de registratie activiteiten
- Consistente interpretatie van de regelgeving op Europees niveau. Beoordeling onafhankelijk van de gevolgde route (nationaal, DCP, CP)
- Consistente richtlijnen: tussen richtlijnen onderling en in de tijd

# Hoe bereikt men regulatoire consistentie?

- Dezelfde eisen te stellen voor alle dossiers in NL
- Maar eigenlijk kan men pas spreken van regulatoire consistentie als men het EU breed bekijkt
- Meerderheid van alle geneesmiddelen wordt tegenwoordig via een Europese procedure (CP/MRP/DCP) geregistreerd

# Beschikbare middelen

- Art 30 referral (volledige harmonisatie SmPC/bijsluiter en/of Module 3)
- Art 31 referral (harmonisatie op onderdelen van een dossier, veelal veiligheidsinformatie)
- Guidelines (Quality, Safety, Efficacy)
- Aanbevelingen (bv PhVWP teksten, PSUR Worksharing, Paediatric Worksharing)

# Praktijk voorbeelden

# Art 30 referrals

- Harmonisation referrals
- Volledige harmonisatie SmPC en/of Module 3 van veelal een innovator product
- Kan gestart worden door lidstaat, registratiehouder of Commissie
- CMDh adviseert de Commissie ieder jaar voor welke innovator producten een art 30 referral gestart zou moeten worden, om de registratie van generieken te vergemakkelijken

# Art 31 referrals

- Community interest referrals
  - Harmonisatie op onderdelen van een SmPC/bijsluiter
  - Reeks producten met dezelfde werkzame stof of een hele therapeutische klasse
- 
- Kan gestart worden door lidstaat, registratiehouder of Commissie
  - Gaat meestal om harmonisatie van veiligheidsinformatie

## Art 30 en Art 31 referrals

- Bij start van de procedure wordt een lijst met betrokken producten vastgesteld, deze kan tijdens de procedure niet gewijzigd worden
- Procedure eindigt met een CHMP opinie  
→ CHMP opinie wordt omgezet in een Commissie Beschikking (Commission Decision) die bindend is voor alle producten genoemd op de Commissie Beschikking
- Nationale implementatie binnen 30 dagen na publicatie van de Commissie Beschikking

## Art 30 en Art 31 referrals

- Tijdens de procedure kunnen er nieuwe aanvragen worden ingediend die dezelfde stof bevatten, die komen niet meer op de lijst van producten en staan niet op de Commissie Beschikking
- Implementatie voor deze producten op vrijwillige basis

## Art 30 en Art 31 referrals

- Harmonisatie door originator vóórdát generieken kunnen indienen heeft voordeel voor allen: industrie, overheid en patiënt
- Producten die niet op de Beschikking staan: werkt goed voor centraal geregistreerde producten; nationaal en decentraal, geen verplichte harmonisatie, informatievoorziening naar registratiehouder wisselt per land

## Art 30 en Art 31 referrals

- Harmonisatie van het Quality deel van het dossier
  - Toegevoegde waarde?
  - Voor nieuwe indieningen?
- Veranderingen in indicaties / gebruik en veiligheidsinformatie worden altijd gevolgd

# Update of introductie van een monografie in een farmacopee

- Tijdstip van verschijnen van monografie (Europees): effect op goedkeuringsprocedure
- Drug Product is geregistreerd met de huidige drug substance specificaties
- Specifieke variatie in de nieuwe variatierichtlijn (BIII2a1 Iain, BIII2b IA)
- Controle op naleving nationaal is wisselend

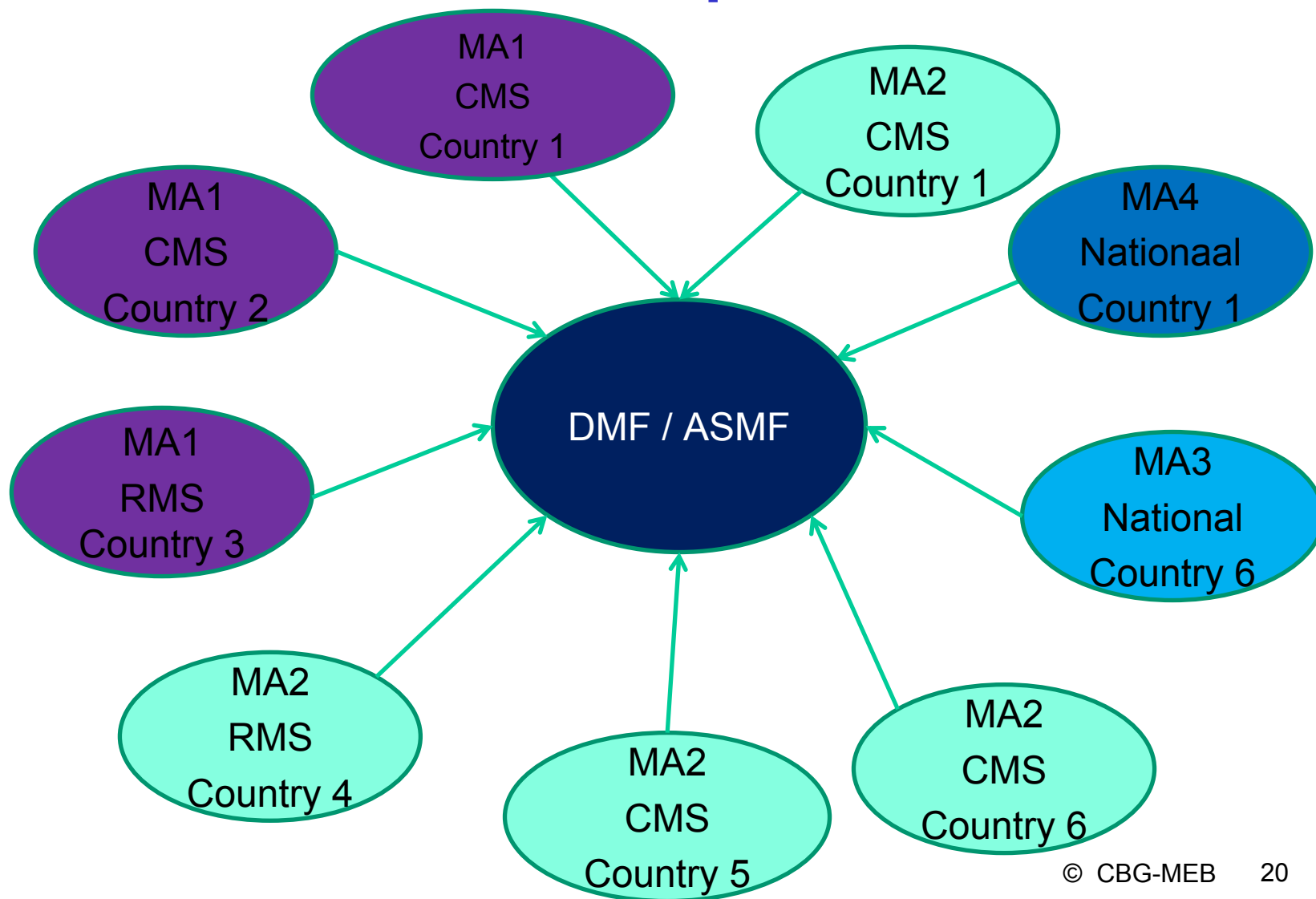
# Update of introductie van een monografie in een farmacopee

- Geen actieve monitoring door CBG
- Onderwerp voor veel vragen; (hoe) moet de variatie worden ingediend?
- B.III.2 Change to comply with Ph. Eur. or with a national pharmacopoeia of a Member State

# ASMF updates

- Meeste actieven in de MAAs volgen de eDMF route
- DMF / ASMF update gevolgd door variatie door MA houders: dubbelop. Kwaliteit zit in het productieproces
- Meerdere MAAs gekoppeld aan 1 ASMF / DMF houder
- Capaciteit bij verschillende autoriteiten
  
- CEPs / CoS

# ASMF updates



# ASMF updates – College beleid

- ASMF update zonder variatie van een product wordt niet beoordeeld
- Een update van een ASMF wordt voor product A ingediend en door het College beoordeeld
- Het College gaat na of de ASMF in meer dossiers gebruikt wordt
- Na afloop worden de andere registratiehouders geïnformeerd dat er een update beoordeeld is, en gevraagd om de update middels een variatie ook aan hun dossiers toe te voegen
- College doet dit niet voor CMS producten

# ASMF updates – College beleid

- Er is nu geen enkele vorm van worksharing tussen lidstaten
- Voordelen van CEP-procedure worden door iedereen erkend: 1 beoordeling die in alle procedures gebruikt wordt
- QWP en CMDh willen tot een vorm van worksharing komen, te beginnen met een EU ASMF nummer en een database waarin de beoordelingsrapporten staan

# Inconsistentie in Quality beoordeling variaties

- Ondanks variatierichtlijn verschillen in interpretaties, verzoeken om additionele stabiliteit, drug product batches, validaties
- Tijdslijnen na indiening tot start en afronding van variaties variëren
- Verschil in beoordeling binnen 1 land als RMS, CMS, nationale registratie

# Inconsistentie in Quality beoordeling variaties

- Variatie Verordening 1234/2008 in 2011 ook geldig voor nationale producten
- Tabel met welke landen de Variatie Verordening nu al hanteren voor nationale producten op CMDh website: <http://www.hma.eu/96.html>
- Verschil tussen RMS en nationale beoordeling zou niet moeten bestaan
- Verschil tussen RMS/nationaal en CMS beoordeling wel mogelijk → geen eigen beoordeling, RMS volgen

# Consistentie bij introductie van nieuwe guidelines

- **Regels rondom implementatie van nieuwe guidelines staan in EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr**



European Medicines Agency

London, 18 March 2009

Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr

**PROCEDURE FOR EUROPEAN UNION GUIDELINES AND RELATED DOCUMENTS  
WITHIN THE PHARMACEUTICAL LEGISLATIVE FRAMEWORK**

<b>DATE FOR COMING INTO OPERATION</b>	1 September 2005
<b>REVISION TO TAKE INTO ACCOUNT THE POSITION OF THE EUROPEAN COMMISSION ON THE CATEGORIZATION OF REGULATORY DOCUMENTS</b>	30 January 2009

## 2.2 Legal status

Within the framework of the pharmaceutical legislation, guidelines do not have legal force and the definitive legal requirements are those outlined in the relevant Community legislative framework (Directives, Regulations, Decisions, etc.) as well as appropriate national rules. Guidelines are “soft law” non-legally binding but quasi-binding character that can derive from the legal basis when the guideline intends to specify how to fulfil a legal obligation (example Article 106 of Directive 2001/83/EC concerning pharmacovigilance). However, guidelines are to be considered as a harmonised Community position, which if they are followed by relevant parties such as the applicants, marketing authorisation holders, sponsors, manufacturers and regulators will facilitate assessment, approval and control of medicinal products in the European Union. Nevertheless, alternative approaches may be taken, provided that these are appropriately justified.

## 2.2 Legal status

Examples of Commission guidelines with explicit legal basis:

Notice to Applicants, detailed guidance on labelling and package leaflet, guidelines on potential serious risk to public health, “Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products”, principles and guidelines on good manufacturing practices and on good clinical practices, etc.

Examples of EMEA technical, scientific or administrative guidelines with explicit legal basis: scientific guidelines on quality, safety and efficacy of medicinal products adopted by the CHMP, or CVMP, guideline on general principles to be applied for biological medicinal products, etc.

## 4.10 Implementation

Unless otherwise indicated, guidelines come into operation six months after their adoption.

While applicants may, with the agreement of the competent authority concerned, choose to apply a guideline in advance of this period, competent authorities should wait until this period has expired before requiring the guideline to be taken into account.

## 4.10 Implementation

Guidelines are normally prepared for application prospectively. However, there may be exceptional situations in relation to risks to public and/or animal health where a guideline would need to be applied to medicinal products already authorised and on the market. In such circumstances, this would be announced at the consultation stage of the concept paper and draft guideline and will include an explanation as to the rationale. A clear statement to this effect will also be included in the final published guideline. In these instances, competent authorities will generally prepare a timetable for the application of the guideline to products on their market.

# Consistentie bij introductie nieuwe guidelines

- Nieuwe Bioequivalentie guideline
- De revisie van deze guideline startte in mei 2007, aangenomen door CHMP in januari 2009

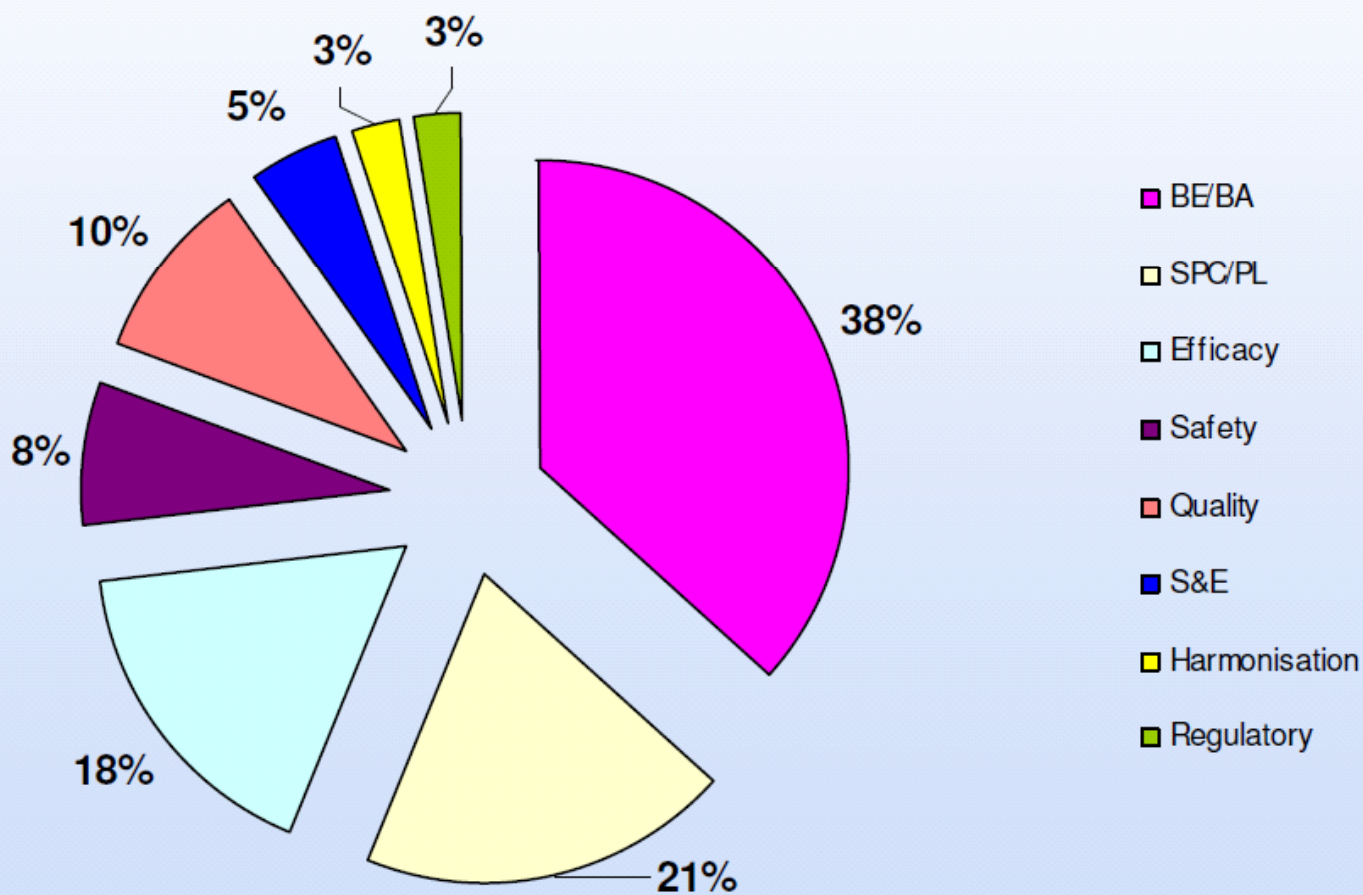
- DISCUSSION ON REV. 1 IN THE PK-GROUP OF THE EFFICACY WORKING PARTY **May 2007-July 2008**
- DISCUSSION ON REV. 1 BY THE QUALITY WORKING PARTY **June 2008**
- DRAFT REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY **8 July 2008**
- ADOPTION REV. 1 BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION **24 July 2008**
- END OF CONSULTATION REV. 1 (DEADLINE FOR COMMENTS) **31 January 2009**
- REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY **January 2010**
- REV. 1 ADOPTION BY CHMP **20 January 2010**
- REV. 1 DATE FOR COMING INTO EFFECT **1 August 2010**

# CMDh 60-day Referral Procedures 1st January to 31st December 2009

## Per Grounds\*\*

## Procedures referred to CMDh in 2009\*

\* The numbers include 10 procedures (6 MRP, 4 DCP) referred to the CMDh on identical grounds



\*\* one procedure may be referred on more than one ground

# Consistentie bij introductie nieuwe guidelines

- De revisie van de nieuwe bioequivalentie guideline is per 1 augustus 2010 van kracht
- Dat betekent dat alle nieuwe aanvragen voor generieke producten die ingediend worden na 1 augustus 2010, aan die nieuwe guideline moeten voldoen

# Consistentie bij introductie nieuwe guidelines

- Implementatie

Moment van implementatie nieuwe richtlijnen (eg CMDh/164/2010/Rev1, February 2010)

Doorlooptijd van ontwikkeling van nieuwe richtlijnen (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*)

- Consequenties voor bestaande producten

Doc. ref. EMEA/CHMP/559832/2009

EMEA/H/A-29/1060

## **Vragen en antwoorden inzake de verwijzing voor Loratadine Sandoz 10 loratadine 10 mg tabletten**

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een arbitrageprocedure afgerond naar aanleiding van een verschil van inzicht tussen de lidstaten van de Europese Unie (EU)

De beoordeling werd uitgevoerd ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 29.

Het CHMP was van mening dat de bio-equivalentie tussen Loratadine Sandoz 10 en het referentiegeneesmiddel onvoldoende was aangetoond. Loratadine Sandoz 10 kan niet worden beschouwd als een generiek geneesmiddel van Clarityne. Om deze reden mag de handelsvergunning in de betrokken lidstaten niet worden verleend.

Het Comité merkte op dat dit geneesmiddel voorheen in een aantal andere lidstaten op basis van dezelfde gegevens was goedgekeurd. Het CHMP heeft geadviseerd de handelsvergunningen in deze landen eveneens op te schorten.

# Wijziging in DDPS

- Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPS) wordt als een product activiteit behandeld
- Variatie C.I.8
- Vicious circle

# Wijziging in DDPS

- Problematiek vergelijkbaar met ASMF
- Enige verbetering: nu als type IA of type IB mogelijk
- Nieuwe Pharmacovigilance wetgeving → PhV Master Files: een beoordeling van een DDPS en wordt los gezien van producten
- Tot die tijd werken sommige landen al met zo'n soort systeem

# Herregistraties en Sunset

- Ontkoppeling PSUR en herregistraties
- Update van het dossier voor oudere producten
- Verhoging werkdruk agv Sunset (RMS transfers, marketing activiteiten)

# Herregistraties en Sunset

- In de wet zijn PSUR en herregistratie niet meer gekoppeld, in praktijk vaak wel → advies voor early renewal
- Q&A on EU synchronisation scheme (<http://www.hma.eu/80.html>)

**Q. 11. What is the minimum time between the date of grant of the MA(s) and the renewal date of the MA(s) for a generic product?**

The PSUR to support a renewal application must have a data lock point at least 1 year after the date of grant. Therefore the minimum time between the date of the MA of the generic product and the date of renewal of the MA should be one year and eight months.

# Herregistraties en Sunset

- Wisseling RMS a.g.v. Sunset is in NL niet nodig
- Aantal andere landen praktische oplossing: product op de markt in CMS genoeg reden om MA te handhaven in RMS
- Wisseling RMS kan voorkomen worden door een snelle repeat-use MRP te doen (de beoogde RMS wordt eerst als CMS opgenomen en wordt vervolgens de RMS)

# Consistent om gaan met GMP issues

- Het CBG wordt geïnformeerd dat er GMP problemen zijn bij een geregistreerde fabrikant



◀ Home ▶ Geneesmiddelen voor Mensen



Nieuws

Begrijpelijk e bijsluiters

▶ Geneesmiddelen

▶ Geneesmiddelenbe waking

▶ Registratiezaken

▶ Homeopathie

▶ Kruiden

Publicaties

▶ Medische hulpmiddelen

▶ Consumenten

Geneesmiddelen-  
informatiebank

CBG-portal

Veelgestelde vragen

NIEUWSBRIEVEN

Bekijk alle nieuwsbrieven >

Aanmelden Nieuwsbrief >

## ACTUEEL GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN

### 28 januari 2010 - Grondstoffabrikant uit registratiedossier

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft de grondstoffabrikant Bajaj Healthcare PVT Ltd. uit Boisar, Maharashtra (India) uit de registratiedossiers verwijderd omdat niet wordt voldaan aan de kwaliteitseisen. Er zijn geen aanwijzingen dat de geneesmiddelen die reeds in het bezit zijn van patiënten, onveilig zijn voor gebruik.

Aanleiding tot dit besluit van het CBG is informatie van de EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, onderdeel van de Raad van Europa) die na inspectie van deze fabrikant vaststelde dat de productie van het werkzame bestanddeel carbamazepine niet meer voldoet aan kwaliteitseisen voor een juiste wijze van produceren (richtsnoeren voor Good Manufacturing Practice).

Voor de fabrikant Bajaj Healthcare PVT Ltd. uit Boisar, Maharashtra (India) betekent dit dat hij niet langer een goedgekeurde grondstoffabrikant is en uit de registratiedossiers wordt verwijderd door het CBG. De handelsvergunninghouders zijn hierover inmiddels geïnformeerd.

[Terug naar Overzicht »](#)





- Nieuws
- Begrijpelijk e bijsluiters
- ▶ Geneesmiddelen
- ▶ Geneesmiddelenbewaking
- ▶ Registratie zaken
- ▶ Homeopathie
- ▶ Kruiden
- Publicaties
- ▶ Medische hulpmiddelen
- ▶ Consumenten
- Geneesmiddelen-informatiebank
- CBG-portal
- Veelgestelde vragen

◀ Home ▶ Geneesmiddelen voor Mensen



## ACTUEEL GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN

### 25 maart 2010 - Kwaliteitsproblemen bij grondstoffabrikant clopidogrel

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heeft uit voorzorg besloten de fabrikant Glochem in Visakhapatnam, India uit de registratiedossiers te verwijderen. Dit gebeurde op advies van het Europese geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency EMA) dat afwijkingen van de kwaliteitseisen\* heeft geconstateerd bij de Indiase fabriek waar het werkzame bestanddeel clopidogrel wordt gemaakt. Hierdoor kan de kwaliteit van deze stof niet langer gegarandeerd worden.

De EMA heeft daarom de Europese Commissie geadviseerd deze fabrikant uit de registratiedossiers te verwijderen. Verder werd aanbevolen uit voorzorg de producten die clopidogrel van deze fabrikant bevatten en die al op de markt waren, terug te halen bij de apotheker. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft hierop besloten alle in de handel zijnde partijen geneesmiddelen, die clopidogrel van deze fabrikant bevatten, terug te roepen uit de groothandels en apotheken.

Er zijn geen directe aanwijzingen dat geneesmiddelen die clopidogrel bevatten afkomstig van deze fabriek onveilig zijn voor gebruik door patiënten. Patiënten die zich hier toch zorgen over maken, kunnen contact opnemen met de apotheker die het geneesmiddel heeft afgeleverd of de arts. Het gaat in totaal om [dertien verschillende geneesmiddelen](#). Er zijn geen aanwijzingen dat er een tekort aan clopidogrel-bevattende geneesmiddelen zal ontstaan.

Bovenstaande berichtgeving staat los van [eerdere berichtgeving op deze website](#). Daarbij ging het ook om een fabriek van Glochem, maar op een andere locatie in India en het betrof andere (grond)stoffen.

\* Good Manufacturing Practice (GMP)

**NIEUWSBRIEVEN**  
Bekijk alle nieuwsbrieven >  
Aanmelden Nieuwsbrief >



- Nieuws
- Begrijpelijk e bijsluiters
- ▶ [Geneesmiddelen](#)
- ▶ [Geneesmiddelenbe waking](#)
- ▶ [Registratie zaken](#)
- ▶ [Homeopathie](#)
- ▶ [Kruiden](#)
- Publicaties
- ▶ [Medische hulpm iddelen](#)
- ▶ [Consumenten](#)
- [Geneesmiddelen-  
informatiebank](#)
- [CBG-portal](#)
- [Veelgestelde vragen](#)

◀ Home   ▶ [Geneesmiddelen voor Mensen](#)



**NIEUWSBRIEVEN**

[Bekijk alle nieuwsbrieven >](#)

[Aanmelden Nieuwsbrief >](#)

## ACTUEEL GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN

### 9 september 2009 - CBG verwijderd grondstoffabrikant uit registratiedossier

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft de grondstoffabrikant Glochem uit Bollaram (India) per 27 augustus 2009 uit de registratiedossiers verwijderd omdat niet wordt voldaan aan de kwaliteitseisen. Er zijn geen aanwijzingen dat de geneesmiddelen die reeds in het bezit zijn van patiënten, onveilig zijn voor gebruik.

Aanleiding tot dit besluit van het CBG is informatie van de EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, onderdeel van de Raad van Europa) die na inspectie van deze fabrikant vaststelde dat de productie van de werkzame bestanddelen amlodipine besilaat en cetirizine\* niet meer voldoet aan kwaliteitseisen voor een juiste wijze van produceren (Richtsnoeren voor Good Manufacturing Practice).

Voor de fabrikant Glochem uit Bollaram (India) betekent dit dat hij niet langer een goedgekeurde grondstoffabrikant is en uit de registratiedossiers wordt verwijderd door het CBG. De handelsvergunninghouders zijn hierover geïnform eerd.

NB: Er zijn géén cetirizine-bevattende producten met deze grondstoffabrikant op de markt.

> [download lijst met amlodipine-bevattende geneesmiddelen met als grondstoffabrikant Glochem die in Nederland op de markt zijn](#)

[Terug naar Overzicht >](#)



# Consistent omgaan met GMP issues

Na constatering GMP problemen bij een grondstof of eindproduct fabrikant door een EU inspectoraat, kan het CBG verschillende acties ondernemen:

- Schorsing van de betreffende geneesmiddelen
- Verwijderen van de fabrikant uit het dossier
- Advies geven aan IGZ m.b.t. recall

# Consistent omgaan met GMP issues

- Voordat het CBG tot een recall te adviseert, wordt eerst gekeken of er voldoende alternatieven beschikbaar zijn
- Dus eenzelfde GMP issue kan voor het ene product tot een recall leiden en bij een ander product niet

# Consistent omgaan met GMP issues

- Inspectie regime wisselt van land tot land
- GMP certificaten (afgifte) soms belangrijker dan inspectie
- Controleerbaarheid van kwaliteit vs GMP?

# Aanbevelingen van de PhVWP

- Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) doet aanbevelingen, die ook door de CMDh gepubliceerd worden (<http://www.hma.eu/222.html>)



Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

Home HMA Joint **Human Medicines** Veterinary Medicines

Heads of Agencies | **CMD(h)** | MRI Product Index | Directory

You are here: [Human Medicines](#) > [CMD\(h\)](#) > [Product Information](#) > [PhVWP Recommendations](#)

About CMDh

Statistics

Press Releases

Procedural Guidance

CMDh-Referrals

**Product Information**

**PhVWP**

**Recommendations**

CMDh

Recommendations

Harmonisation of SPCs

- Article 30 Referrals

Core SPC/PL

Advice from CMDh

Templates

CMD subgroups /

working groups

- For further details, please see the relevant [PhVWP Monthly Report](#) and the related Publication F on the [EMA](#) website under [CHMP Pharmacovigilance Working Party](#)

### Isotretinoin and the risk of erythema multiforme

- Agreed wording in [SPC](#) and PL

Click [here](#)

For further information, please see the [PhVWP Monthly Report of March 2010](#)

### SSRIs and TCAs and the risk of bone fractures

- Agreed wording in [SPC](#) and PL

Click [here](#)

For further information, please see the [PhVWP Monthly Report of March 2010](#)

### SSRIs, venlafaxine and mirtazapine and the risk of Persistent Pulmonary Hypertension in Neonates

- Agreed wording in [SPC](#) and PL

Click [here](#)

For further information, please see the [PhVWP Monthly Report of March 2010](#)

# Aanbevelingen van de PhVWP

- Voor de centraal geregistreerde producten wordt PhVWP aanbeveling omgezet in een CHMP opinie  
→ Commissie Beschikking
- Voor de MRP/DCP/nationale producten blijft het een aanbeveling
- CMDh maakt wel afspraken over wijze van implementatie voor MRP/DCP producten

# Aanbevelingen van de PhVWP

Voorbeeld uit CMDh press release:

The following timetable has been agreed by the CMDh and PhVWP for implementation of agreed SmPC and PL changes:

- 1 May 2010** Variation applications requested through CMDh
- 1 June 2010** Variation applications submitted by MA holders
- 1 August 2010** Variation applications approved by RMS

# Aanbevelingen van de PhVWP

- Rommelig proces (nationaal, MRP, DCP)
- What if scenario?
- Implementatietijd
- Readability...

# Praktische haalbaarheid van klinische studies

- Placebogecontroleerde studies geven veel extra informatie (ethische discussies zijn geen onderdeel van wetenschappelijk advies)
- Eisen aan efficacy studies voor generieken (aantallen benodigde patiënten zijn > dan totaal aantal patiënten)

# Ethics for Drug Testing in Low and Middle Income Countries

Considerations for European Market Authorisation



Irene Schipper & Francis Weyzig



ZOEK



Home Geneesmiddelen voor Mensen

- Nieuws
- Begrijpelijke bijsluiters
- Geneesmiddelen
- Geneesmiddelenbewaking
- Registratiezaken
- Homeopathie
- Kruiden
- Publicaties
- Medische hulpmiddelen
- Consumenten
- Geneesmiddelen-informatiebank
- CBG-portal
- Veelgestelde vragen

### ACTUEEL GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN

## 25 februari 2008 - Waarom placebo als er een werkzame behandeling bestaat?

Er zijn veel situaties waar placebo gecontroleerde studies noodzakelijk blijven, omdat anders niet uit te maken is of er sprake is van een werkzame stof. Het CBG wil dit graag benadrukken naar aanleiding van de publicatie Ethics for Drug Testing van SOMOS. Als een effect gezien wordt in een studie waarin de werkzaamheid van een nieuwe stof vergeleken wordt met die van de standaard behandeling, is het vaak niet mogelijk om uit te maken of het geobserveerde effect het gevolg is van de behandeling of het gevolg is van het natuurlijk beloop van de aandoening. In de aanwezigheid van een placebo groep is dit onderscheid wel te maken. Indien het effect in de placebo groep gelijk is aan die in de actieve behandelde groepen, kan geconcludeerd worden dat werkzaamheid niet is aangetoond. Indien het effect in de placebogroep duidelijk minder is, hebben we te maken met twee werkzame stoffen.

Dit is geen theoretische exercitie. Van studies met anti-psychotica is bekend dat in 40%-60% van de studies met drie groepen (placebo, nieuwe stof, bekende stof waarvan de werkzaamheid vaststaat) de studie faalt, dat wil zeggen dat beide actieve behandelingen even goed zijn als placebo. Had een dergelijke studie geen placebo groep gehad dan was ten onrechte geconcludeerd dat de nieuwe stof even werkzaam was als de standaard behandeling. Dit zou hebben geleid tot op de markt komen van een niet werkzame stof.

- NIEUWSBRIEVEN**
- Nieuwsbrief 16
  - Nieuwsbrief 15
  - Nieuwsbrief 14
  - Nieuwsbrief 13
- Bekijk alle nieuwsbrieven
- Aanmelden Nieuwsbrief

# Praktische haalbaarheid van klinische studies

- Ethische commissies in de EU geven vaak geen toestemming voor placebo gecontroleerde studies, indien er al een standaard behandeling beschikbaar is
- Moet de praktische haalbaarheid van klinische studies ook niet in de regulatoire eisen meegenomen worden?

# Conclusie

Tot in welke mate is 100% regulatoire consistentie

- Wenselijk?
- Noodzakelijk?
- Haalbaar?
- Mogelijk?

# Wenselijk / Noodzakelijk

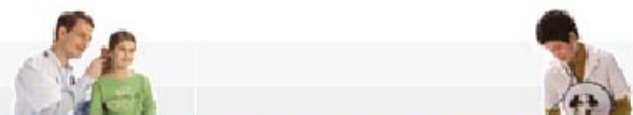
Quality dossier:

- sommige verschillen zijn acceptabel, het ene product is geen beter product dan het andere product
- 100% consistentie is niet nodig
- De minimale standaard wordt bepaald door guidelines, en niet door een individueel product

# Wenselijk / Noodzakelijk

SmPC/bijsluiter:

- totale consistentie in de teksten is wel wenselijk, m.u.v. de administratieve data
- 100% consistentie is wel wenselijk, maar niet haalbaar om alle teksten op hetzelfde moment gelijk te trekken



OVER CBG GENEESMIDDELEN VOOR MENSEN GENEESMIDDELEN VOOR DIEREN NIEUW

- Nieuws
- Begrijpelijk e bijsluiters
- ▶ Geneesmiddelen
  - Registreren
  - Patiëntenbijsluiters
  - Allergie-in formatie
  - Kindergeneesmiddelen
  - Merk of generiek
  - Off-label use
  - Openbare beoordelingrapporten
  - Recept of niet
- ▶ Geneesmiddelenbewaking
- ▶ Registratiezaken
- ▶ Homeopathie
- ▶ Kruiden
- Publicaties
- ▶ Medische hulpmiddelen
- ▶ Consumenten

◀ Home ◀ Geneesmiddelen voor Mensen ◀ Geneesmiddelen  
 ▶ Patiëntenbijsluiters



## HOE KAN HET DAT BIJSLUITERS MET DEZELFDE WERKZAME STOF TOCH VERSCHILLEN?

Het CBG streeft naar harmonisatie in bijsluiterteksten en SPC's voor producten die dezelfde werkzame stof bevatten. Ook op Europees niveau wordt er gestreeft dat er voor hetzelfde product in verschillende landen de bijsluiters en SPC gelijk zijn. Daarom wordt er in Europa naast de SPC vanaf november 2007 ook een Engelstalige bijsluiters vastgesteld, die daarna wordt vertaald naar de verschillende nationale talen.

Om diverse redenen zijn de teksten nooit helemaal gelijk, een aantal voorbeelden hiervan zijn:

- Productspecifieke eigenschappen:
  - Vorm van geneesmiddel: tablet of drank
  - Doseringen
  - Verschil in verpakkingen en bewaarcondities
- Recent beoordeelde geneesmiddelen die vanwege nieuwe wetenschappelijke inzichten verschillen van reeds geregistreerde geneesmiddelen

Om bovenstaande redenen wordt er geprobeerd om - in Europees verband - zoveel mogelijk tot harmonisatie te komen.

**VRAGEN**

Wat st...  
 patiën...

Waarom...  
 lezen?

Hoe kan...  
 de zelf...  
 versch...

# Harmonisatie SmPC/bijsluiter

- Als een art 30 procedure in toekomst zal plaatsvinden, dan accepteert CBG afwijkende teksten in afwachting van de harmonisatie d.m.v. de art 30
- Gepatenteerde indicaties
- Uitverkooptermijn van verpakkingen met oude bijsluiter  
→ QRD template:  
Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

# Haalbaar / Mogelijk

- 100% regulatoire consistentie vraagt een hele hoge inspanning van zowel registratiehouders als autoriteiten
- Zijn er oplossingen om dit te verbeteren?

# Verbeteringen

- Wat levert consistentie op?

Veiliger producten (consistente en up to date veiligheidsinformatie en gebruik)

- Wat kost het?

Decentrale procedures, variaties

- Verplichten, eenvoudig, transparant en goedkoop maken

# Vragen