

Categorieën 'uitbreiding medische indicatie' van een markttoegelaten product

Achtergrond

Vanuit de Technische Werkgroep Medische ggo's¹ is de behoefte gebleken om klinische studies uit te voeren met een reeds tot de markt toegelaten product, waarbij dit product in de voorgenomen klinische studie wordt toegepast op een manier die enigszins afwijkt van hetgeen omschreven is in de markttoelating.

Vanuit het Interplay traject is er reeds een werkwijze opgesteld die door een aantal lidstaten wordt onderschreven waarbij dergelijke klinische studies mogen worden uitgevoerd nadat deze zijn getoetst door de betreffende memberstate in een tijdsbestek van maximaal 30 dagen (https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-10/gmcells_ga_en_0.pdf; onderdeel 4). Situaties die in aanmerking komen voor deze procedure zijn als bijlage 1 toegevoegd aan het eind van dit document. In deze procedure legt een sponsor² zijn voorgenomen wijzigingen/werkzaamheden voor aan de betreffende lidstaat die binnen 30 dagen aangeeft of de lidstaat er wel of niet mee eens is dat deze nieuwe/andere toepassing geen additionele risico's met zich meebrengt dan de risico's die reeds beschreven zijn in de Summary of Product Characteristics (SmPC). Indien er binnen 30 dagen geen reactie is van de competente autoriteit van de betreffende lidstaat wordt dit geïnterpreteerd als een instemming met het voorgestelde (tacit agreement).

De bovenstaande werkwijze vanuit de Interplay werkgroep kan echter niet worden overgenomen in de Nederlandse (uitvoerings)praktijk omdat in onze nationale (ggo-)regelgeving de juridische basis hiervoor ontbreekt.

Het Ministerie van IenW heeft op basis van verzoeken uit de bovengenoemde werkgroep een werkwijze vastgesteld (gebaseerd op Artikel 3.1 van het Besluit ggo 2013) waarbij klinische studies met markttoegelaten producten³ kunnen worden uitgevoerd zonder dat hiervoor een IM-MV (Introductie in het Milieu – medisch veterinaire) vergunning hoeft te worden aangevraagd. Voorwaarde is dat er geen additionele milieurisico's bestaan bij de beoogde werkzaamheden met het markttoegelaten product. Het is aan de uitvoerder/gebruiker (sponsor, firma, rechtspersoon) om deze inschatting te maken, en deze uitvoerder is verantwoordelijk voor de gevolgen van de beoogde klinische studie en eventuele additionele milieurisico's, mochten deze toch blijken te bestaan.

Om te duiden welke toepassingen onder deze werkwijze vallen zijn vanuit het ministerie van IenW kaders opgesteld.

Deze kaders zijn bedoeld als informatie voor de uitvoerders/gebruikers en de ILT.

Aangezien er geen formele juridische procedure is en er geen toetsing plaatsvindt door BGGG, heeft BGGG verder geen rol dan te adviseren over mogelijke kaders.

Afkadering toepassingen

Voor alle beoogde werkzaamheden geldt dat:

¹ De technische werkgroep medische ggo's is een gezamenlijke werkgroep tussen ministerie IenW, bureau GGO, en vertegenwoordigers uit de farmaceutische industrie en academische ziekenhuizen, met als doel om praktische problemen bij de vergunningverlening rondom medische ggo's te bespreken en waar mogelijk te vereenvoudigen of op te lossen.

² Met sponsor wordt bedoeld: het farmaceutisch bedrijf dat de klinische studie initieert, meestal ook de eigenaar van het te onderzoeken geneesmiddel.

³ Dit zijn producten waarvoor een handelsvergunning is afgegeven door het Europees Medicijnagentschap (EMA).

- Het een ggo-product betreft dat tot de Europese markt is toegelaten middels een EMA handelsvergunning;
- Er geen additionele risico's voor menselijke gezondheid en het milieu voortvloeien uit de beoogde klinische studie/ het beoogde klinische gebruik;
- De uitvoerende partij(en) verantwoordelijk is/zijn om te bepalen of beoogde werkzaamheden aangaande de voorgenomen klinische studie met het reeds markttoegelaten ggo-product (hierna: medisch product) geen (additionele) risico's voor menselijke gezondheid en het milieu met zich meebrengen, daarbij in beschouwing genomen eventuele worst case scenario's;
- De in de handelsvergunning beschreven voorwaarden, voorzorgsmaatregelen en risicobeheersmaatregelen die noodzakelijk zijn om mogelijke risico's voor menselijke gezondheid en het milieu te minimaliseren door de uitvoerder in acht worden genomen.

De volgende kaders zijn opgesteld vanuit het oogpunt van milieurisico's. Ingeschat wordt dat deze kaders geen additioneel milieurisico opleveren ten opzichte van de al uitgevoerde milieurisicobeoordeling bij de markttoelating. Deze kaders kunnen door uitvoerders / gebruikers worden ingezet om in te schatten of klinische studies met een (tot de markt toegelaten) medisch product mogen worden uitgevoerd in Nederland zonder hiervoor een vergunning (dan wel verzoek tot wijziging van een vergunning) voor Introductie in het Milieu aan te vragen. De verantwoordelijkheid voor een goede afweging ligt bij de uitvoerder / gebruiker. Bij twijfel kan alsnog een aanvraag voor een (wijziging van een) vergunning in worden gediend.

- A. Een verandering in de behandelingslijn in de gezondheidszorg waarbij het medisch product kan worden toegepast.
Bijvoorbeeld: in de markttoelating staat dat een product enkel wordt toegepast als een derdelijns behandeling. In de klinische studie worden patiënten ook als tweede lijns behandeling of eerstelijnsbehandeling geïnccludeerd.
- B. Wijziging in de leeftijdscategorie van de patiënt aan wie het medisch product wordt toegediend.
Bijvoorbeeld: volgens de markttoelating mogen volwassenen worden behandeld met een medisch product dat genetisch gemodificeerde cellen bevat. In de klinische studie worden ook kinderen in de leeftijd 12-18 jaar behandeld.
- C. Een verandering van de doelpopulatie (andere medische indicatie) van patiënten waaraan het medisch product wordt toegediend.
Bijvoorbeeld: volgens de markttoelating mogen patiënten met Acute Lymfatische Leukemie worden behandeld. In de klinische studie wordt het medisch product toegediend aan patiënten met een andere vorm van leukemie.
Of: volgens de markttoelating worden kankerpatiënten met ziekteprogressie stadium IV behandeld. In de klinische studie worden ook patiënten behandeld in een eerder stadium van hun ziekte, zoals stadium II of III.
- D. Een verandering in het toedieningsregime van het medisch product, waarbij de maximum dosis zoals beschreven in de markttoelating niet wordt overschreden.
Bijvoorbeeld: volgens de markttoelating worden patiënten met een tussenpoos van 14 dagen behandeld, gedurende 5 opeenvolgende behandelingen. In de klinische studie wordt de tijd tussen de toedieningen verlengd naar 21 dagen, gedurende maximaal 10 behandelingen waarbij de dosis per toediening wordt gehalveerd.
- E. Een verandering in de samenstelling van het preparaat van het medisch product, waarbij het genetisch gemodificeerde organisme niet wordt aangepast.
Bijvoorbeeld: een verandering in de grondstoffen en hulpstoffen die worden gebruikt tijdens vervaardiging van het medisch product, waarbij er geen invloed is op het ggo.
- F. Een verandering in de medicatie die in combinatie met het ggo mag worden toegediend, voor zover de te combineren medicatie en het medische ggo-product geen interactie met

elkaar hebben en de toe te passen medicatie niet van invloed is op de uitscheiding dan wel overleving van het ggo.

Bijvoorbeeld: volgens de markttoelating worden patiënten met een gespecificeerd chemotherapeuticum behandeld voorafgaand aan toediening van het medisch product. In de klinische studie wordt een ander chemotherapeuticum onderzocht.

Bijlage 1 – beschrijving van categorieën uit EC Advanced Therapies ‘Q&A document’ waarvoor goedkeuring conform de ggo-wetgeving niet noodzakelijk is in geval van klinische studies met medische producten die tot de markt zijn toegelaten.

(Zie sectie II, onderdeel 4 van https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-10/gmcells_qa_en_0.pdf)

Clinical trials with an authorised product but covering an indication not foreseen in the SmPC (onderdeel 4.2 Q&A document)

Clinical trials with an authorised product which is used in a therapeutic indication not covered by the SmPC should be authorised under the GMO framework only with regard to new environmental risks not covered by the environmental risk assessment of the marketing authorisation. The following scenarios are given for illustration purposes:

- If the SmPC of an authorised gene therapy medicinal product foresees that the product should be used as a third line treatment and in the clinical trial the product is used as second line treatment, the environmental risk assessment of the marketing authorisation can be deemed sufficient.
- If the SmPC of an authorised gene therapy medicinal product foresees that the product should be used in adult populations and the clinical trial is conducted with minors, the environmental risk assessment of the marketing authorisation can be deemed sufficient.
- If the SmPC of an authorised gene therapy medicinal product covers the treatment of melanoma but in the clinical trial the product is used for the treatment of leukaemia, assessment under the GMO framework would be required in respect of risks (if any) that are not covered by the environmental risk assessment of the marketing authorisation.

Clinical trials with an authorised product but for a pharmaceutical form/route of administration not foreseen in the SmPC (onderdeel 4.3 Q&A document)

Clinical trials with new pharmaceutical forms and/or route of administrations should be assessed under the GMO framework only with regard to new environmental risks not covered by the environmental risk assessment of the marketing authorisation.

- The submission under the GMO framework should focus on the new risks and not duplicate the assessment done in the context of the marketing authorisation procedure. In particular, the submission should provide (i) justification that the use of the product in the new pharmaceutical form and/or route of administration does not carry any risk additional to those already covered by the ERA of the marketing authorisation, or (ii) description of the new risks.

Clinical trials with an authorised product in cases where changes have been made to the product composition (active substance) (onderdeel 4.4 Q&A document)

Certain changes to the product composition can occur during the life-cycle of the medicinal product and they are handled via a variation procedure without the need for the generation of clinical trial data (e.g. changes in raw materials or excipients). These changes do not require assessment under the GMO framework.

However, there may be cases where clinical trials are conducted to confirm the safety or efficacy profile of an authorised product following a change in the composition thereof and in such cases assessment under GMO framework may be required. The following scenarios are given for illustration purposes:

- If a clinical trial is conducted to confirm the efficacy or safety profile of the authorised product following to a change in the vector, the conduct of the clinical trial should be assessed in full under the GMO framework.
- If a clinical trial is conducted to test a new encapsulation system of the active substance, a similar approach as described under 4.3 can be applied.