

Verslag PPN najaarsbijeenkomst 21 november 2017 ten huize van GSK in Zeist

Inmiddels 35ste bijeenkomst van PPN!

Welkom en inleiding

Dagvoorzitter Angela van der Salm (PPN-bestuur) verwelkomde iedereen en begon met de – vers van de pers - nieuwsflash dat de EMA naar Amsterdam komt in 2019.

Nieuwsberichten PPN:

- RMP-werkgroep: in maart 2017 is de tweede grote revisie van het RMP van kracht geworden, o.a. met wijzigingen in definitie van important risk: alleen “important” als van invloed op de B/R ratio van het product – er wordt verwacht dat het bedrijf er dan ook iets mee gaat doen bv. Risk Minimisation Measures nemen. De risicotabellen in de RMPs zullen daardoor een stukje korter worden omdat de risico’s geschrapt zullen worden die niet langer binnen de definitie van important vallen. De vele herhalingen van voorheen zijn uit het nieuwe document gehaald en er is nu bijna geen duplicatie meer. De template voor de lekensectie is veel meer voorgeschreven dan voorheen (Jip en Janneke taal).
- DSO-opleiding: vroeger bestond de PPN DSO-opleiding uit 4 e-learning modules en 1 opleidingsdag. Stand van zaken: sinds 2015 moest er ge-update worden, dit lag stil, nu weer opgepakt. Gaat gepresenteerd worden in boekvorm, waarschijnlijk beschikbaar eind maart 2018. Reviewers gevraagd: Meteen 3 aanmeldingen uit de zaal!

Eudravigilance: de wijzigingen van morgen (letterlijk)

Angela van der Salm gaf een grote-lijnen overzicht van de wijzigingen die per 22 november ingaan. Deze werden voor het eerst genoemd in de nieuwe EU-wetgeving van eind 2010. De bestaande Directives werden aangepast en gingen in werking per juni 2012. De EMA bracht een “Commission Implementing Regulation” uit, ongeveer tegelijk uit met de GVPs in juni 2012. Daar stond een tijdspad in, waaronder een streefdatum voor de volledige werking van de Eudravigilance database. Nu beleven we de go-live per 22 november. Er komt nog wel een wijziging in 2019 m.b.t. de dictionary voor medicinal products (nieuwe naam: SPOR). Drie zaken werden nader aangestipt:

1. “Simplified reporting”: bedrijven en autoriteiten sturen hun meldingen allemaal rechtstreeks naar zelfde database. Om dit te kunnen doen moest er een algemeen elektronisch format komen. Na het initiële plan kwamen er een heel aantal revisies en bij naderen van go-live datum waren er tussen de landen toch verschillende scenario’s: voor sommige landen hoefde er tussen 8-22 november niet gemeld te worden, voor sommige wel (zelfs per fax...). Harmonisatie lijkt nog ver... Het nieuwe meldingen schema ziet er simpeler uit maar zou in de praktijk weleens wat ingewikkelder kunnen zijn. Non-serious non-EU cases staan niet in het schema maar komen wel in de PSURs etc. De bedrijven gaan vanaf nu zelf de eigen cases uit Eudravigilance halen. Daarvoor zijn verschillende access levels ingesteld.
2. E2B R2 naar R3. Dit komt voort uit de implementatie richtlijn van destijds. Volgens de ISO-standaard moet R3 gebruikt gaan worden. E2B R2 mag nog steeds gebruikt worden om cases in te sturen totdat de SPOR dictionary wordt ingevoerd. Dan wordt R3 pas echt verplicht. Als je

kijkt hoe het eruit ziet, dan is R2 nog wel te lezen maar R3 is zwaar gecodeerd en complexer door o.a. veel meer velden. Overal zijn IT'ers aan het werk geweest om R3 mogelijk te maken voor de company databases, maar dat is nog niet overal gelukt. Een bedrijf kan ook voorlopig de door EMA beschikbaar gestelde BFC-tool (Backward Forward Conversion, i.e. R3 naar R2 en eventueel ook vice versa) gebruiken en deze kan op meerdere besturingsprogramma's draaien. Zie slide voor handige links.

3. EV- DAS Eudravigilance Data Warehouse & Analysis System. Vanaf morgen gaat het systeem zó werken dat we gebruik kunnen maken van EVWEB om cases te submitten, te wijzigen etc. Zie slide voor overzicht. GVP-module IX (signal detection verplichtingen) werd in oktober 2017 gepubliceerd. Er is besloten tot een pilot van 1 jaar voor signal detection. Bedrijven met een product op de additional monitoring lijst doen mee aan een pilot om per 22 februari 2018 signal detection te gaan doen in Eudravigilance. Hiervoor zijn training webinars beschikbaar. Hoe vaak moet je dat doen voor een product? Minimaal 2x/jaar maar dat is afhankelijk van risico van het product.

Wijzigingen Medical Devices wetgeving

Jan Bart Hak (Medical consultant bij Xendo) gaf een onderhoudend overzicht van nieuwe Medical Devices Regulation (MDR).

De definitie van medical devices (medische hulpmiddelen) is vrij uitgebreid. In hoofdlijnen komt het neer op instrumenten, apparaten, implantaten, reagentia, materialen etc. inclusief software (dus bv. ook Apps) die bedoeld zijn om te gebruiken voor diagnose, preventie, monitoren, voorspellen, prognose opstellen, of verlichting van ziekte/verwonding/invaliditeit; exclusief in vitro diagnostische middelen, die hebben hun eigen richtlijn. Voor volledige tekst zie de slides.

Combinaties van geneesmiddelen en medical devices zijn best lastig om in te delen: Een medical device met een geneesmiddel is bv. een drug-eluting stent, en een geneesmiddel met een medical device is bv. een patch voor transdermale drug delivery (het gebruik is "single use" en "1:1 use"). Iets wat herhaald gebruikt kan worden zoals een herbruikbare insulinepen ("multiple use") is een medisch hulpmiddel. Ook al is in een combinatie het medical device ondergeschikt aan het geneesmiddel, dan moet het medical device alsnog wel voldoen aan de medical devices wetgeving (met alle testen die daarbij horen) maar hoeft niet als zodanig geregistreerd te worden. Van het medical device-onderdeel moet het bedrijf zelf aangeven of het veilig is, en deze informatie komt in een appendix van registratiedossier naar de EMA. Voor het geneesmiddel-onderdeel is het de EMA die zegt of het veilig is.

De Medical Devices Directive uit 1993 is voor elk land apart van kracht geworden. De nieuwe Regulation (MDR) is voor alle landen gelijk. Er moet aan de MDR voldaan worden om CE-markering te verkrijgen i.e. voldoen aan safety claim en aan performance claim. MDR is in mei 2017 gepubliceerd en gaat over 3 jaar van kracht. We zijn nu dus ongeveer 6 maanden in de transitieperiode. De MDR geldt bv. ook voor farmabedrijven die voorgevulde spuiten hebben. Let op: grandfathering is niet toegestaan. Alles moet her-gecertificeerd worden. Geldt voor alle medical devices in alle productklassen, van gaasjes tot pacemakers.

Praktische tip: De landelijke Notified Bodies moeten voor de MDR opnieuw geaccrediteerd worden en dat is pas over ongeveer 1,5 jaar op orde. Daarna is er dus nog 1 jaar “over” om nieuwe CE-markering te doen. Dus let op dat je dit op tijd laat her-certificeren. Kijk of de klasse indeling misschien gewijzigd is en maak een gap-analysis van de klinische data die nodig zijn voor de CE-markering aanvraag. Als het nodig is om een aanvullende klinische trial te doen dan is daar nog slechts weinig tijd voor. Er moet ook een post-marketing surveillance plan ingediend worden en er moeten PSURs gemaakt worden van de Serious Incidences die met het medical device zijn voorgevallen. Uit de zaal kwam een klassiek voorbeeld van een Serious Incident waarbij een door de verpleegkundige op de dialysemachine neergelegde status daarvan af valt en de heparinespuit meeneemt.

Belangrijkste boodschap van deze presentatie: Een bedrijf dat een medical device op de markt heeft moet nu iets doen! Anders mogelijk over 2,5 jaar van de markt gehaald.

Pharmacoepidemiologie inzetten bij beoordelen CIOMS rapporten

Fakhredin Sayed Tabatabaei. Arts-epidemioloog, sinds 11 jaar werkzaam bij het CBG als klinisch beoordelaar.

Het CIOMS-I formulier is vervangen door een door de EMA ontworpen formulier. Een van de voordelen daarvan is dat seriousness per event is aan te geven en niet meer alleen voor de hele case. De CIOMS-werkgroep heeft vele soorten rapporten uitgebracht over verschillende onderwerpen, onder meer CIOMS VIII signal detection en CIOMS X meta analysis, en daarover ging de presentatie.

CIOMS VIII: Er zijn meerdere statistische methoden die gebruikt worden voor signaaldetectie, van simpel tot ingewikkeld. Het meest bekend is de Proportional Reporting Ratio (PRR), die werd uitgelegd aan de hand van een grappige slide met allemaal ziek uitzijnde smileys. Volgens de nieuwe GVP moeten bedrijven PRR gaan toepassen.

De verschillen tussen cohort-studies en case-control studies werden ook met smileys toegelicht, heel inzichtelijk. Welk design is beter? Dat is niet zwart-wit. Bij PASS is het niet per se goed of fout om een bepaald design te gebruiken. Hangt af van de situatie. Bij zeldzame AEs beter een case control studie, en bij weinig patiënten is beter een cohortstudie. Geld is ook een issue.

CIOMS X: Meestal worden meta-analyses gedaan met Forest plots. De vraag is altijd: mag je de studies met elkaar vergelijken? Ze moeten een beetje op elkaar lijken want “heterogeneity is the killer of all meta-analyses”. Het testen of studies op elkaar lijken wordt gedaan d.m.v. van Funnel plots waarin bolletjes zijn aangegeven in een grafiek; een groter bolletje is een grotere studie. We denken vaak dat grotere studies beter zijn en dat kleinere studies meer variëren in uitkomsten. Als je in een Funnel plot van studies in een meta-analyse een outlier ziet, dan betekent dat dat die studie op een of andere manier anders (heterogeen) was. In het voorbeeld dat werd gegeven ging het om een grote studie bij oudere patiënten terwijl de andere studies van de meta-analyse bij gemengde leeftijd waren gedaan. CIOMS X bespreekt de redenen van heterogeneity: statistisch, methodologisch/design (bv. bias, andere eindpunten, andere meetmethoden) en sampling (populatieverschillen, bv. ouderen vs jongeren).

PASSs hebben vaak een verschillende opzet en mede daardoor is het moeilijker om meta-analyse te doen van safety. De moeilijkheden komen door verschillen tussen de trials maar er kan ook intra-study heterogeneity zijn. Dit is veelal niet makkelijk te zien (bv. een bepaalde bijwerking wordt pas geconstateerd tijdens marketing. Dan pas zien we dat mensen met leverproblemen eigenlijk gecontra-

indiceerd waren. In de klinische studies zorgde dit dus achteraf gezien voor intra-study heterogeneity). Omdat we extra tijd hadden door onverwachte uitval van de spreker over PK-PD, konden nog een aantal andere aspecten van meta-analyses besproken worden. Heel boeiend onderwerp, en erg leuk gepresenteerd met Prezi.

Na de laatste spreker was er gelegenheid tot het invullen van een enquête over welke onderwerpen er bij PPN aan bod moeten komen en in welke vorm men dat het liefst ziet. De resultaten nemen we mee voor volgende bijeenkomsten.

We kijken terug op een leerzame middag met voldoende tijd om te netwerken.

Hartelijk dank aan GSK voor de gastvrijheid!