

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



*DCRF meeting ErasmusMC
maandag 13 november 2017*

**METC Erasmus MC
als Toetsende Commissie
bij VHP beoordeling ter voorbereiding op
European Clinical Trial Regulation**

Arnold G. Vulto PhD FCP

ziekenhuisapotheker / farmacoloog

Hoogleraar ziekenhuisfarmacie & praktische farmacotherapie

Lid METC ErasmusMC

Inhoud

1. Interne organisatie METC bij beoordeling onderzoek
2. Kern van de WMO
3. Voorwaarden voor toestemming RvB Erasmus MC
4. Geneesmiddelenonderzoek – waar op te letten?
5. Zijn we klaar voor “Europa”: try out met VHP
6. Reeds beoordeelde VHP's door METC Erasmus MC
7. Knelpunten bij VHP-procedures: proces en inhoud
8. Reflectie op eigen deskundigheid: kunnen we dit aan?
9. Aanbevelingen

METC organisatie Erasmus MC

- De commissie bestaat uit twee kamers
- Maximaal 6 WMO-plichtige onderzoeksprotocollen
- Elke week een vergadering
- In de beide kamers van de commissie hebben zitting

Minimaal twee artsen (waaronder een kinderarts)

Ziekenhuisapotheker

Klinisch farmacoloog

Ethicus

Jurist

Methodoloog

Lekenlid

Eén persoon van buiten de instelling

Voorzitter

Secretaris (geen commissielid)



Kern van de WMO

Bescherming proefpersoon & Integriteit onderzoek:

- de proefpersoon moet schriftelijk worden geïnformeerd over het onderzoek
- een niet bij het onderzoek betrokken arts moet beschikbaar zijn om de proefpersoon te informeren
- de proefpersoon moet schriftelijk toestemming geven voor deelname aan het onderzoek
- er moet een verzekering zijn afgesloten
- de wet stelt extra eisen aan onderzoek met kinderen en wilsonbekwame volwassenen

Voorwaarden Toestemming RvB Erasmus MC

- Deskundige en bekwame uitvoerders (BROK!), volledig geïnformeerd over het onderzoek
- Infrastructuur in Erasmus MC / afdeling geschikt, gevrijwaard van druk
- Beoogde aantal proefpersonen moet realistisch / haalbaar zijn
- Proefpersonen adequaat verzekerd (voor zover van toepassing)
- Patiënteninformatie & toestemmingsformulieren geschikt voor gebruik in Erasmus MC

Geneesmiddelenonderzoek?

‘Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen’ (art 1 WMO)

- Kortweg: onderzoek naar werkingsmechanisme, veiligheid of werkzaamheid van een geneesmiddel
- Extra: marginale toets door de bevoegde instantie (CCMO)
- Onderscheid: Onderzoek *naar* geneesmiddelen
Onderzoek *met* geneesmiddelen

Aandachtspunten bij onderzoek met medicatie

1. Is het onderzoek bekend bij de afdeling KGO van de apotheek?
2. Afspraken met de ziekenhuisapotheek over de bereiding, kwaliteitsborging en over logistieke aspecten (levering, opslag, etikettering)
3. Is het geneesmiddel *wel / niet* geregistreerd (voor de te bestuderen indicatie/dosering)
4. Voorbeeldetiketten voor zover vermeld in het positief (nader besluit van de toetsende commissie)
5. Is er een externe leverancier van de onderzoeksmedicatie (IMP)?
6. Vragen over toediening van de onderzoeksmedicatie aan de proefpersoon in het Erasmus MC
7. Geneesmiddelenbewaking

Zijn wij klaar voor “Europa” (nieuwe CTR)

Vorbereiding ca. 3 – 4 jaar ism CCMO

Veel geïnvesteerd in capaciteit en deskundigheid

Try-out met behulp van Vrijwillige Harmonisatie Procedure

Ontworpen door EMA om Europese samenwerking in dossierbeoordeling te bevorderen en discrepanties tussen landen zoveel mogelijk te vermijden (winst: versnelde formele beoordeling)

Wordt vooral gebruikt door “grote” aanvragers (Industrie, EORTC) van internationaal multi-center onderzoek.

Procedure complex: CCMO “competent authority” en niet METC

Extra vertaalslag via landelijk bureau indien rapporterend

Oefening in Europese samenwerking

Strakke tijdslijnen

VHP's in 2017 beoordeeld door METC Erasmus MC

Dossier	MEC nummer	VHP nummer	Verrichter	RoI NL	Vergadering	Titel
1	MEC-2017-078	VHP1045	PHARM SRL	rapporteurend	14-02-2017	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, superiority phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetic efficacy of Gabapentin liquid formulation as add-on to morphine in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing severe chronic neuropathic or mixed pain
2 Oefen dossier	MEC-2017-088	VHP962	Hoffman-La Roche	betrokken	21-02-2017	An open label, single arm, multicenter, safety study of Atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial or non-urothelial carcinoma of the urinary tract. protocolnumber MO29983
3	MEC-2017-204	VHP1084	AbbVie	betrokken	11-04-2017	A phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing ABT-494 to Placebo in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who Have a History of Inadequate Response to at Least One Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (bDMARD - SELECT - PsA 2
4	MEC-2017-205	VHP1085	AbbVie	betrokken	11-04-2017	A phase 3, Randomized, Double-Blind, Study Comparing ABT-494 to Placebo and to Adalimumab in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Who have a History of Inadequate Response to at Least One Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) - SELECT - PsA
5	MEC-2017-218	VHP1095	Astellas	rapporteurend	18-04-2017	A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, proof of concept study to investigate efficacy, safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of ASP6294 in the treatment of female subjects with bladder pain syndrome/interstitial cystitis (6294-CL-0101)
6	MEC-2017-285	VHP1104	Incyte Biosciences	betrokken	16-05-2017	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Itacitinib or Placebo in Combination With Corticosteroids for the Treatment of First-Line Acute Graft Versus Host Disease(GRAVITAS-301).

Inhoudelijke knelpunten bij VHP beoordeling

Discrepantie in manier van beoordelen tussen lidstaten

Wanneer *Comment* en wanneer *Ground for Non-Acceptance*?

Onze manier:

“Aanvaardbaarheidsbril” → Risk-benefit acceptabel?

Beoordeling afhankelijk van fase onderzoek I/II/III

Verschillende nadrukken

Verschillende intensiteit

Wat we zijn tegengekomen:

Internationaal vooral beoordeling met ‘registratiebril’, zelfs bij vroege fases van onderzoek (EMC: vooruitgang kennis / zorg)

“Hobbyisten” die deskundigheid willen laten gelden worden herkend

Timelines zijn killing; omweg via landelijk bureau 1-0 achterstand

mus MC
Ezafus

Inhoudelijke knelpunten bij VHP beoordeling

VHP1084-1085: Zelfde middel (ABT494), zelfde onderzoeksindicatie (Active Psoriatic Arthritis), klein verschil tussen de twee protocollen, 2 rapporterende lidstaten: Italië (1084) en Ierland (1085).

Quality en non-clinical delen van dossiers *identiek*.

GNA's door ons (meewerkend lidstaat) opgesteld waren dus ook voor beide protocollen identiek: rejected door Italië, accepted door Ierland

Ondanks identieke dossiers een totaal verschillend verloop, andere accenten en verschil in 'nasleep'. **Hoe om te gaan met deze discrepanties?**

Voorts: hoe te handelen bij amendementen?

Reflectie op eigen (EMC) deskundigheid

Quality

Onze eigen IMPD-beoordelingsmatrijs is meer dan goed

We zijn aardig zeker over de kwaliteit van onze beoordeling

Non-clinical

Onze kennis & kunde is voor verbetering vatbaar

Risico dat we iets over het hoofd zien is aanwezig

Clinical

We zijn hier aardig goed in, ook methodologisch

METC heeft de benodigde klinische deskundigheid in huis

Aanbevelingen

Education Permanente: frontlijn onderzoek

Bezetting met min. 4 ziekenhuisapothekers / klinisch farmacologen

“Voorwerk” door een IMPD beoordelaar

Goede afstemming Landelijk Bureau CCMO en METC Erasmus MC

Goede interne afstemming METC secretariaat met kerndisciplines

Tijdschema vooraf goed inplannen (*projectgroep kerndisciplines*)

Strakke timelines : **60 dagen voor totale beoordeling**

Rekening houden met:

Kalenderdagen versus werkdagen - Weekend en feestdagen

Beschikbaarheid kerndisciplines (arts/zapo/kl.farm/meth/eth/jur)

Afspraken voor vervanging bij afwezigheid collega

Voltallige METC weer in beeld bij beoordeling deel-II

Conclusies

- METC Erasmus MC: inhoudelijk en organisatorisch klaar voor EU CTR
- Onze aanpak (WMO / focus op aanvaardbaarheid klinische proef) is anders dan meeste EU lidstaten (“registratiebril”)
- VHP is leerzame oefening in Europese samenwerking
- Veel andere METC’s overzien zwaarte EU-traject onvoldoende: potentieel bedreigend voor het Nederlandse (lokale) beoordelingsmodel
- Hoe beter de indiening, hoe sneller de beoordeling (vraag advies CPO!)
- Doorlooptijden METC EMC zijn goed binnen de wettelijke norm
- Digitale portal METC Research manager moet faciliterend werken.

Vragen?