

Lokale toestemmingsprocedures zetten een rem op RCT's

Eric P. van der Stok, Joost Huiskens, Baukje Hemmes, Dirk J. Grünhagen, Thomas M. van Gulik, Cornelis Verhoef en Cornelis J.A. Punt

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D821

- DOEL** Grote randomised controlled trials (RCT's) die plaatsvinden in meerdere ziekenhuizen tegelijk ondervinden in Nederland steeds meer hinder door grote verschillen tussen de lokale toestemmingsprocedures. Er is echter nog geen nationale agenda om dat te verbeteren. Dat er grote lokale verschillen zijn in doorlooptijd en gevraagde documentatie, was al bekend; over de in rekening gebrachte kosten en het al dan niet verplicht stellen van bepaalde certificeringen en onderzoekscontracten was nog weinig bekend. De auteurs evalueerden bij 2 multicentrische RCT's al deze aspecten van de lokale toestemmingsprocedures.
- OPZET METHODE** Retrospectief beschrijvend onderzoek. De onderzoekers analyseerden alle lokale toestemmingsprocedures van CHARISMA en CAIRO5, 2 RCT's die geïnitieerd werden door de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). De onderzoekers gingen na hoeveel tijd er verstreek tussen de goedkeuring door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) en de uiteindelijke toestemming door de Raad van Bestuur (RvB), inventariseerden aantal en type van de aan te leveren documenten en registreerden de in rekening gebrachte kosten.
- RESULTATEN** De mediane doorlooptijd tussen goedkeuring door de METC en toestemming van de RvB was 90 dagen (uitersten: 4-312). Het aantal gevraagde documenten per centrum varieerde van 6-20. De in rekening gebrachte kosten varieerden van € 0 tot € 1750 de totale kosten voor alle procedures samen waren € 8575. Een meerderheid van de centra bracht geen kosten in rekening.
- CONCLUSIE** Er zijn in Nederland grote verschillen tussen de lokale toestemmingsprocedures bij multicentrisch onderzoek. Doorlooptijd, vereiste documentatie en kosten zijn onvoorspelbaar; grotere uniformiteit daarin is zeer wenselijk.

Prospectief gerandomiseerd klinisch wetenschappelijk onderzoek is het beste instrument om de effectiviteit van een medische interventie te toetsen en vormt de kern van evidencebased gezondheidszorg. Vanwege de grote aantallen te includeren patiënten wordt een randomised controlled trial (RCT) vaak uitgevoerd in meerdere klinische instellingen tegelijk. Voor zulk multicentrisch onderzoek moet op elke deelnemende instelling een afzonderlijke, lokale toestemmingsprocedure doorlopen worden; in diverse publicaties is er al op gewezen dat dit leidt tot grote inefficiëntie.¹⁻⁷

De grote onderlinge verschillen tussen lokale toestemmingsprocedures, die ook steeds complexer worden, zorgen voor vertraging en voor extra kosten. Het is aanmerkelijk dat dit een belangrijke belemmering vormt voor het klinisch onderzoek in Nederland.⁸ Over de verschillen op het gebied van documenten en doorlooptijden is al eerder gepubliceerd.^{1,2,4,7} Over de rol van onderzoekscontracten en, recenter, de certificeringen inzake 'good clinical practice' (GCP) en Basiscursus Regelgeving en Organisatie van Klinisch onderzoek (BROK) is echter minder bekend, en ook de kosten van de verschillende procedures waren nog niet in kaart gebracht. Het is duidelijk dat de lokale procedures efficiënter kunnen worden ingericht, maar op nationaal

Erasmus MC Kankerinstituut, afd. Chirurgische Oncologie, Rotterdam.

Drs. E.P. van der Stok, arts-onderzoeker; dr. D.J. Grünhagen en prof.dr. C. Verhoef, chirurgen.

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Chirurgie: drs. J. Huiskens, arts-onderzoeker (tevens Erasmus MC Kankerinstituut); prof.dr. T.M. van Gulik, chirurg.

Afd. Medische Oncologie: prof.dr. C.J.A. Punt, medisch oncoloog. Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht.

Dr. B. Hemmes, trialconsulent.

Contactpersoon: drs. J. Huiskens (j.huiskens@amc.uva.nl).

niveau ontbreekt een concrete agenda om daar verbetering in te brengen.

Internationaal heeft Nederland een reputatie hoog te houden als land met een grote en kwalitatief hoogstaande wetenschappelijke output.^{9,10} Instanties en farmaceutische bedrijven die geneesmiddelenonderzoek initiëren, laten procedurele en financiële parameters meewegen in hun voorkeur voor het land waarin en de instellingen door wie ze dat onderzoek laten uitvoeren.⁸ Daarbij worden toetsings- en toestemmingsprocedures genoemd als oorzaak dat Nederland internationaal gezien steeds minder aantrekkelijk wordt voor dit soort onderzoek.^{7,8} Het optimaliseren van deze procedures kan derhalve een belangrijke bijdrage leveren aan multicentrisch onderzoek in Nederland.

De Richtlijn Externe Toetsing (RET) van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) beschrijft de landelijke toetsingsprocedure voor multicentrisch onderzoek.¹¹ Deze richtlijn wordt onderschreven door de universitaire en topklinische centra, maar is slechts gedeeltelijk van toepassing op de lokale toestemmingsprocedures: alleen het onderzoeksprotocol en de informatiefolder voor patiënten worden uitsluitend centraal beoordeeld en niet ook nog eens lokaal.^{12,13} Andere aspecten van de lokale procedure, zoals doorlooptijden, kosten en aard en type van de gevraagde documenten, reguleert de RET niet en zij mag die ook niet reguleren. Deze aspecten blijven afhankelijk van de procedures die het deelnemende centrum heeft ingesteld.

Wij willen een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van een efficiëntere en meer uniforme procedure. Daartoe analyseerden we alle lokale toestemmingsprocedures bij 2 RCT's die geïnitieerd waren door een onderzoeksgroep.

METHODE

In een retrospectief beschrijvend onderzoek evalueerden we de toestemmingsprocedures voor 2 multicentrische RCT's, te weten CHARISMA en CAIRO5, beide geïnitieerd door de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG).^{14,15} Ten tijde van onze analyse liepen deze onderzoeken in respectievelijk 9 en 19 Nederlandse centra.

We analyseerden 3 parameters: (a) doorlooptijd; (b) aantal en soort vereiste documenten; (c) kosten van de procedure.

RESULTATEN

De tijdsduur tussen het verkrijgen van centrale goedkeuring van de primair toetsende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) voor het toevoegen van een deelnemend centrum aan het onderzoek en het verkrijgen van toestemming voor lokale uitvoerbaarheid van de

Raad van Bestuur (RvB) van het deelnemende centrum varieerde van 4 tot 312 dagen, met een mediaan van 90 dagen.

Het aantal gevraagde documenten varieerde van 6 tot 20 per procedure. Krap 2/3 van de centra (65%) vroeg standaard om een GCP- of BROK-certificaat. Ruim 2/3 van de centra (69%) vroeg om een onderzoekscontract ('clinical trial agreement').

De kosten van de procedure varieerden van € 0 tot € 1750. Het totaal in rekening gebrachte bedrag voor alle lokale procedures samen was € 8575. In 62% van de centra waren aan de procedure geen kosten verbonden.

BESCHOUWING

Onze analyse laat zien dat de lokale toestemmingsprocedures bij multicentrisch onderzoek in Nederland niet uniform zijn en dat er tussen de deelnemende centra grote verschillen zijn in doorlooptijden, opgevraagde documenten en in rekening gebrachte kosten.

De tijdsduur tussen de goedkeuring door de centrale METC en de uiteindelijke toestemming door de RvB varieerde sterk. Tot op heden is aan deze termijn geen limiet gesteld, zoals dat wel het geval is bij centrale medisch-ethische toetsing. De totale duur van de procedure is de laatste jaren niet korter geworden.^{1,2,4} Een belangrijke oorzaak van vertraging lijkt te zijn dat ondersteunende afdelingen die een rol spelen bij het betreffende onderzoek, zoals apotheek, radiologie of pathologie, in deze voorbereidende fase vaak nog niet bij het onderzoek betrokken zijn. Daar is geen standaardprocedure voor; in de vroege initiatiefase speelt alleen de onderzoeksverklaring een rol en deze wordt meestal niet aangeboden aan de ondersteunende afdelingen.¹⁶ Wanneer deze afdelingen dan geconfronteerd worden met de lokale toestemmingsprocedure en initiatie van het onderzoek treedt vaak vertraging op, meestal als gevolg van nieuwe financiële onderhandelingen.

Er is een grote discrepantie in het aantal documenten dat de verschillende centra opvragen bij een toestemmingsprocedure. Het is wenselijk dat er een landelijk, standaard onderzoeks dossier voor lokale toestemming komt, zoals dat al in gebruik is bij de centrale medisch-ethische toetsing.

Wanneer er een onderzoekscontract is opgesteld, blijkt daarover regelmatig discussie te ontstaan tussen de juridische afdelingen van initiërende en participerende centra. Er is geen consensus over de verplichting tot een onderzoekscontract en ook niet over de inhoud ervan. De standaard onderzoekscontracten die zijn opgesteld door de CCMO en de Vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) verschillen omdat ze voor verschillende doeleinden zijn opgesteld.^{17,18}

Vertragende onderhandelingen tussen onderzoekers en deelnemende centra ontstaan vaak ook over de GCP- of BROK-certificering, die niet bij alle centra verplicht is. Ook op nationaal niveau bestaat er geen duidelijke verplichting of consensus aangaande deze certificeringen. De kosten die de instellingen in rekening brachten voor de toestemmingsprocedure, varieerden sterk. Ook dit is een hinderpaal om maximale efficiëntie te bereiken.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Er zijn grote verschillen tussen de lokale toestemmingsprocedures die noodzakelijk zijn bij multicentrisch onderzoek. De verschillen in doorlooptijd, vereiste documentatie en kosten zijn niet alleen groot maar ook onvoorspelbaar, en dat vormt een ernstige belemmering voor het klinisch-wetenschappelijke onderzoek in Nederland. Grotere uniformiteit van de toestemmingsprocedures is daarom zeer wenselijk.

Onze analyse laat zien dat die uniformiteit vooral de volgende aspecten van de lokale toestemmingsprocedure betreft: (a) een maximale termijn voor de toestemmingsbeslissing; (b) standaardisering van de vereiste documenten; (c) standaardisering van de onderzoekscontracten met deelnemende centra; (d) uniforme afspraken over de noodzaak van GCP- en BROK-certificering; (e) uniforme, transparante berekening van kosten voor de lokale procedure, of zelfs vrijstelling van kosten afhankelijk van de initiator van het onderzoek: onderzoeker dan wel farmaceutisch bedrijf.

Naast grotere uniformiteit zouden ook centralisering en digitalisering de efficiëntie van de lokale toestemmingsprocedures sterk kunnen verhogen. Dit vergt echter samenwerking tussen alle belanghebbenden: onderzoekers, ziekenhuizen, bedrijven, sponsors, trialbureaus en de CCMO. Inmiddels heeft een aantal oncologische onderzoeksgroepen, waaronder de DCCG, de Borstkan-

- **De lokale toestemmingsprocedures voor klinisch onderzoek in Nederland verschillen sterk van elkaar en zijn nog niet goed in kaart gebracht.**
- **Vooraf voor grotere gerandomiseerde multicentrische onderzoeken vormt dit een belemmering die Nederland als onderzoeksland gaandeweg minder aantrekkelijk maakt.**
- **Grotere uniformiteit in en consensus over met name de doorlooptijd, de vereiste documenten en de in rekening gebrachte kosten is daarom dringend gewenst.**
- **Centralisering en digitalisering van lokale toestemmingsprocedures kunnen de efficiëntie van multicentrisch klinisch onderzoek sterk verhogen; een aantal belanghebbenden heeft daar al een begin mee gemaakt.**

ker Onderzoek Groep (BOOG) en de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), in samenwerking met het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) hiermee een begin gemaakt en een landelijk platform opgericht dat gemeenschappelijke logistieke procedures kan coördineren en op uniforme wijze kan inrichten.

De twee eerstgenoemde auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan dit artikel.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 8 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D148

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D148**

LITERATUUR

- 1 Oude Rengerink K, Kruijt M, Mol BW. Medisch-ethische toetsing van multicentrisch onderzoek kan sneller: nieuwe richtlijn biedt ruimte voor verbetering. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6302.
- 2 van Santvoort HC, Besselink MG, Gooszen HG. Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische, gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2077-83.
- 3 Evers JH. Onnodig traag verlopende medisch-ethische toestemming voor multicentrische klinische trials. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:2062-4.
- 4 Heringa JW, Al MD, Koeter GH. Toetsing multicentrisch onderzoek is vereenvoudigd. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7558.
- 5 Vissenberg R, Hehenkamp W, Oudijk M, van Golde R. Evaluatieonderzoek verzuip in regelgeving. Med Contact. 2013;(45):2354-6.
- 6 Ooms EA, Ansink AC, Burger CW. Mensgebonden onderzoek traag op gang. Med Contact. 2006;(19):803-5.
- 7 Schepers NJ, Besselink MG. Nieuwe richtlijn toetsing multicentrisch onderzoek: procedure verbeterd, uitvoering wisselend. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7328.
- 8 Kraaijeveld N. Klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland: NCTD-monitor 2012. Den Haag: Nefarma vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland; 2012.
- 9 Kenter MJ, Cohen AF. Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive. Lancet. 2012;379:1765-7.

- 10 Ahmed Ali U, van der Sluis PC, Issa Y, et al. Trends in worldwide volume and methodological quality of surgical randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2013;258:199-207.
- 11 CCMO-Richtlijn Externe Toetsing 2012. *Stcrt.* 2015, 17447.
- 12 CCMO. Instellingsverklaring. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO); 2012. <http://www.ccmo.nl/nl/multicenteronderzoek>, geraadpleegd juni 2016.
- 13 CCMO. Instellingslijst. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO); 2012. <http://www.ccmo.nl/nl/multicenteronderzoek>, geraadpleegd juni 2016.
- 14 Huiskens J, van Gulik TM, van Lienden KP, et al. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases, a study protocol of the randomised phase 3 CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer.* 2015;15:365.
- 15 Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial.
- 16 CCMO. Onderzoeksverklaring dd 01-07-2015. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO); 2015.
- 17 CCMO. Template clinical trial agreement, Onderzoekscontract. Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO); 2013.
- 18 TZ. Template clinical trial agreement 2015 – The Netherlands. Utrecht: Vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ); 2015.