

DANKZIJ VERKORTE TOETSINGSPROCEDURE KUNNEN ONDERZOEKERS TEGELIJKERTIJD MET EEN STUDIE STARTEN

Nieuwe EU-wetgeving voor onderzoek met geneesmiddelen

Er komen strakke tijdslijnen voor toetsingsprocedures van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Dat staat in de nieuwe *European Clinical Trial Regulation (ECTR)*, die het vereenvoudigen en versnellen van klinisch geneesmiddelenonderzoek tot doel heeft. De Tweede en Eerste Kamer stemden eerder dit jaar in met een wijziging van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)*, waarmee de ECTR nu is verankerd in de Nederlandse wetgeving. Iedereen die klinisch onderzoek doet, krijgt met de nieuwe regels te maken.

De nieuwe Europese wetgeving is een vervolg op de EU-richtlijn voor *good clinical practice* uit 2001. Die werkte niet goed, constateerde ook internist-oncoloog prof. dr. Jaap Verweij van het Erasmus MC in april 2006 in *Medische Oncologie*: te veel administratie en te hoge kosten verlamden het geneesmiddelenonderzoek. 'Daarom heeft de Europese Unie in 2014 de ECTR opgesteld', vertelt Annelies van Woudenberg, projectcoördinator bij de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF). 'Deze wet gaat ervoor zorgen dat meer patiënten eerder kunnen profiteren van wetenschappelijke ontwikkelingen. De ECTR beschrijft met name het systeem van medisch-ethische toetsing van klinisch

geneesmiddelenonderzoek. De EMA, de European Medicines Agency, werkt aan een database om al het onderzoek met geneesmiddelen in de EU te registreren en te volgen. Deze database wordt toegankelijk via een webportaal. De wet gaat in als dat portaal klaar is. Aanvankelijk zou dat oktober 2018 zijn, maar recentelijk is dit opgeschoven naar 'ergens' in 2019. We trekken in dit hele proces zo veel mogelijk samen op met de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, de CCMO, die de nieuwe wetgeving inpast in de procedures voor de toetsing in ons

land. De CCMO is verantwoordelijk voor de uitvoering van de nieuwe wetgeving, de DCRF is door VWS gevraagd om alle veldpartijen te informeren.'

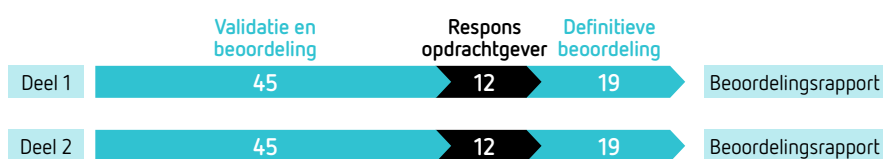
Hetzelfde tijdpad

Volgens de nieuwe wet is de opdrachtgever (fabrikant, fondsenwerver, wetenschappelijke vereniging, ziekenhuis/arts) verantwoordelijk voor het melden van onderzoek in de portal, inclusief de namen van de onderzoekers en ziekenhuizen waar de studie zal gaan plaatsvinden. Die onderzoekers kunnen zich bevinden in vele centra in verschillende landen. Voor al die centra gaat hetzelfde tijdpad gelden voor toetsing door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC), zodat alle onderzoekers op hetzelfde moment kunnen starten. 'In iedere deelnemende lidstaat is één instantie verantwoordelijk voor de beoordeling', verduidelijkt Van Woudenberg. 'Bij internationaal onderzoek neemt één van de lidstaten de leiding in het proces en zorgt voor de rapportage en de communicatie naar de opdrachtgever. Dit is de zogeheten rapporteur, in het Engels aangeduid met *reporting Member State (rMS)*. De opdrachtgever kan een voorkeur uitspreken voor de rMS. Nu heeft het beoordelingsproces in verschillende landen geen afgebakend tijdpad, waardoor het soms lang duurt. De winst



Dr. A. van Woudenberg is bioloog en communicatieprofessional. Bij de DCRF is ze projectleider en communicatieadviseur voor het ECTR-project, met als doel de implementatie van de European Clinical Trial Regulation (ECTR) soepel te laten verlopen. Meer informatie over de ECTR is te vinden op www.dcrfonline.nl/ectr.

MAXIMALE BEOORDELINGSTERMIJNEN



De maximale termijnen voor de fases van de medisch-ethische beoordeling (in kalenderdagen). Deel 1 betreft de centrale beoordeling en deel 2 de nationale beoordeling. Na de eerste periode van 45 dagen komt er maximaal

1 keer een verzoek om aanvullende informatie. De opdrachtgever heeft vervolgens een reactieperiode van 12 kalenderdagen. Daarna vindt de definitieve beoordeling plaats en stelt de *reporting Member State (rMS)* het rapport op.

is dus dat de toetsingsprocedure wordt verkort en voor alle EU-landen gelijk is, waardoor alle onderzoekers na een positief oordeel tegelijkertijd kunnen starten.'

Investigator initiated onderzoek

Dr. Carla van Herpen (internist-oncoloog in het Radboudumc) – samen met Marika Trieling (wetenschapscoördinator in het Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis) covoorzitter van de DCRF-werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid – onderschrijft de huidige knelpunten. 'Er is meer harmonisering nodig binnen Europa. Dat gebeurt met de nieuwe wet. Dat kan echt een voordeel zijn voor het geneesmiddelenonderzoek. Ik zie echter ook een nadeel, met name voor *investigator initiated* onderzoek. De tijdslijnen worden namelijk kort en strak. Zo zijn er na indiening van een studie maar 12 kalenderdagen om aanvullende vragen van de METC te beantwoorden. Lukt dat niet, dan stopt het proces en moet je opnieuw beginnen met de indiening. Een farmaceutisch bedrijf redt het wel in die korte tijd, maar voor onderzoekers is dat in de praktijk veel lastiger. *Investigator initiated* onderzoek moet daarom heel goed worden voorbereid, en er moet een groep mensen klaarstaan en samenwerken om

in die 12 dagen te reageren. Dat zie ik nog wel als een grote uitdaging. Jaarlijks worden in Nederland zo'n 550 geneesmiddelenstudies getoetst, waarvan 40 procent *investigator initiated* is.'

Procedure lokale uitvoerbaarheid

Om de situatie in Nederland te laten aansluiten bij de nieuwe wetgeving, moet vooral de procedure van lokale uitvoerbaarheid op de schop. Momenteel moet de raad van bestuur van ieder deelnemend centrum een lokale uitvoerbaarheidsverklaring afgeven, nadat de studie is goedgekeurd door de METC, maar de duur van dat proces varieert van een week tot soms een jaar. Dat blijkt uit een retrospectief onderzoek van het Erasmus MC, waarover in 2016 is gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor*

Geneeskunde.¹ De conclusie was dat deze lokale procedures een rem zetten op gerandomiseerde studies en dat grotere uniformiteit in die procedures zeer wenselijk is. Van Herpen: 'Het ene ziekenhuis doet het sneller dan het andere doordat interne procedures in de ziekenhuizen verschillend zijn georganiseerd. Daardoor ontstaat die grote variatie. Dat is een groot probleem, waar iedere farmaceut, onderzoeker of wetenschappelijke vereniging tegenaan loopt bij het opstarten van geneesmiddelenonderzoek. Als een onderzoek sneller kan starten, kunnen meer patiënten worden geïncludeerd en heeft een centrum ook meer kans om medeauteur te worden van de publicatie van de studie. Bovendien hebben patiënten dan eerder toegang tot nieuwe geneesmiddelen. Bij een snelle start kan de inclusieperiode optimaal worden benut. Als meer patiënten meedoen, versterkt dat het imago van Nederland als goed klinisch onderzoeksland. Snelheid in de opstartfase van een studie is dus van groot belang, zowel voor studies vanuit de bedrijven die geneesmiddelen ontwikkelen als vanuit onderzoekers die werkzaam zijn in een ziekenhuis.'

In een eerdere fase

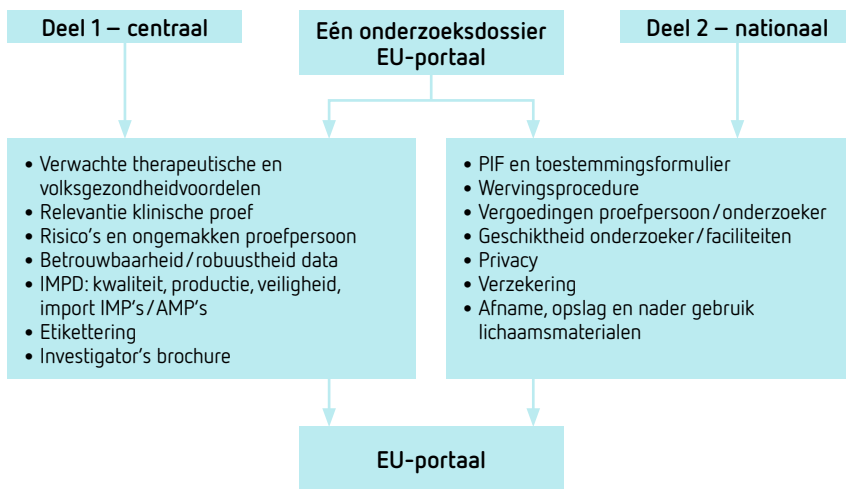
Nu kan ieder ziekenhuis, na goedkeuring door de METC, de tijd nemen die nodig wordt geacht voor het proces van de lokale uitvoerbaarheid. Van Woudenberg vertelt dat dat gaat veranderen. →

'Als meer patiënten meedoen, versterkt dat het imago van Nederland als goed klinisch onderzoeksland'



Dr. C.M.L. van Herpen is internist-oncoloog in het Radboudumc in Nijmegen. Ze is penningmeester van de NVMO en heeft zitting in het dagelijks bestuur van SONCOS. Vanuit de NFU is ze afgevaardigde in de DCRF en sinds 2016 is ze covoorzitter van de DCRF-werkgroep Lokale Uitvoerbaarheid.

METC-TOETSING MULTINATIONAAL ONDERZOEK IN EU



Onder de verordening vindt de medisch-ethische toetsing van een multinationaal onderzoek in de EU in twee delen plaats. Deel 1 omvat de medisch-wetenschappelijke en de productbeoordeling, die onder leiding van een *reporting Member State* (rMS), door de deelnemende lidstaten gemeenschappelijk wordt uitgevoerd. Deel 2 omvat de nationale zaken, zoals de informatiebrief voor proef-

personen, de verzekering, vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers, en de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten. Iedere deelnemende lidstaat voert afzonderlijk de beoordeling voor deel 2 uit. Deel 1 en deel 2 worden parallel aan of na elkaar beoordeeld. De maximale termijnen voor de beoordeling van deel 1 en deel 2 zijn per fase gelijk aan elkaar.

‘De DCRF werkt aan een procedure die ertoe leidt dat het proces al in een eerdere fase gaat plaatsvinden, namelijk vóórdat het studieprotocol wordt ingediend bij de METC. Dat haalt het vertragende werk naar voren. Daarmee kan een studie starten zodra er goedkeuring is van de METC. Dat is in lijn met de nieuwe wetgeving.’ ‘En er gaat meer veranderen’, vult Van Herpen aan. ‘Het hele proces voor het bepalen van de lokale haalbaarheid gaat bij voorkeur niet langer dan 2 weken duren. De procedure voorziet daarom ook in meer standaardisatie en meer centrale regeling van processen. Er gaat gewerkt worden met standaard-

contracten en met budgetten die door twee vertegenwoordigers van de deelnemende onderzoekers zijn onderhandeld. Een nationaal coördinator, dat is een *principal investigator* in Nederland, gaat vaststellen welke onderzoeksverrichtingen standaardzorg zijn en welke tot de studie behoren.’ Ziekenhuizen gaan dus niet meer zelf onderhandelen. ‘Voor een snelle beslissing moeten interne gegevens over bijvoorbeeld prijzen dus al goed op orde zijn’, vervolgt Van Herpen. ‘De raad van bestuur geeft voorwaardelijk toestemming; de voorwaarde is de goedkeuring door de METC. Als die goedkeuring er is, kan de studie heel

snel starten. Deze nieuwe procedure voorkomt het lange wachten op de goedkeuring van de raad van bestuur.’

Pilots in het land

Van Woudenberg en Van Herpen houden, samen met de CCMO, momenteel in het hele land lezingen over de veranderingen. Ook komen er workshops waarin de procedures stap voor stap worden doorgenomen. Over enkele maanden start een pilot met de nieuwe opzet voor het proces van lokale haalbaarheid. Daarvoor hebben zich inmiddels 16 ziekenhuizen aangemeld. ‘De wil is groot om de processen te veranderen’, merkt Van Woudenberg. ‘Er komt ook een pilot over de nieuwe opzet van onderhandelen en budgetbepaling. De diverse werkgroepen van de DCRF zijn bezig met alle veranderingen. De DCRF biedt hierin, in opdracht van VWS, begeleiding en ondersteuning aan met name koepelorganisaties die zich bezighouden met klinisch onderzoek. Ook met het onlangs opgerichte Dutch Oncology Research Platform zijn we in overleg over samenwerking op dit gebied. Het is belangrijk dat we zo veel mogelijk organisaties bereiken. Want iedereen die klinisch geneesmiddelenonderzoek doet, dus ook alle internist-oncologen in Nederland, zal met de nieuwe regels te maken krijgen.’ ←

Referentie

¹ Van der Stok EP, Huiskens J, Hemmes B, et al. Lokale toestemmingsprocedures zetten een rem op RCT's. Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D148.