

RSNN EXPERT MEETING - WOENSDAG 25 OKTOBER 2023

KLINISCH ONDERZOEKSKLIAMAAT IN NEDERLAND: HOE HOUDEN WE NEDERLAND IN DE INTERNATIONALE KOPGROEP?

ACHTERGROND

Het klinisch geneesmiddelenonderzoeksklimaat in Nederland staat bekend om zijn hoge kwaliteit, diversiteit en internationale samenwerking en heeft een lange traditie van wetenschappelijke ontdekkingen en innovatieve bijdragen aan verschillende vakgebieden. Nederland heeft daarbij alles in huis om Europees koploper te worden op het gebied van Life Sciences & Health. Tegelijkertijd gaat Europa achteruit op het gebied van geneesmiddelontwikkeling ten opzichte van China en de Verenigde Staten. Een belangrijke reden hiervoor is dat de China en de Verenigde Staten meer investeren in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen dan de EU. Daarnaast drukt nieuwe wetgeving ook op het (Nederlandse) onderzoeksklimaat, zoals de Clinical Trial Regulation (CTR).

Binnen Nederland houden verschillende partijen zich bezig met het aantrekkelijker maken voor het organiseren, toetsen en uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek. De Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) hebben samen met Health~Holland, FAST, Invest-in-Holland, ACRON en de VIG opdracht gegeven tot een benchmark onderzoek om inzicht te verkrijgen in het Nederlandse landschap van klinische geneesmiddelenstudies en een vergelijking te maken met andere landen in Europa.

Hoofdonderwerpen van deze benchmark zijn:

- *Academic Excellence* - Toetsing van de wetenschapskwaliteit in Nederland in vergelijking met andere Europese landen
- *Ease of conducting trials* - Hoe zijn de procedures in Nederland rondom onderzoek ingericht en hoe snel en efficiënt worden die procedures opgestart
- *Patient participation* - Beschrijving van de beschikbare onderzoekspopulatie, inclusief informatievoorziening rondom deelname klinisch onderzoek

Naast deze [benchmark](#) heeft DCRF een [survey](#) uitgezet om informatie rondom het gebruik van Clinical Trials Information System (CTIS) te verzamelen.

EXPERT MEETING

Op woensdag 25 oktober 2023 vond de RSNN Expertmeeting “Klinisch onderzoeksklimaat in Nederland” plaats. Een groep van 20 experts vanuit zowel private als publieke organisaties, waaronder onderzoekers en wetenschapscoördinatoren van academische en samenwerkende topklinische ziekenhuizen (STZ), vertegenwoordigers van bedrijven en koepelorganisaties, kwam bijeen om de uitkomsten van de benchmark en de survey te bespreken. De expertmeeting vond plaats onder de Chatham House Rules.

De uitgenodigde experts hebben hun opinie en aanbevelingen gegeven omtrent drie onderwerpen met specifieke discussievragen. Hieronder volgt een samenvatting per onderwerp.

Introductie

Ter introductie van de meeting wordt de aanwezige experts gevraagd een cijfer te geven aan het huidige klinisch onderzoeksklimaat in Nederland. De cijfers lopen uiteen van een 4 tot aan een 8 en komen gemiddeld uit op een 6,4. Experts die hoge cijfers geven, motiveren dit door aan te geven dat Nederland voor hun een aantrekkelijk land is voor klinisch onderzoek blijvende uit de hoge kwaliteit van het academische onderzoek en de mogelijkheden om met experts samen te werken. Experts die lage cijfers geven, motiveren dit door aan te geven dat procedures voor klinisch onderzoek verre van optimaal zijn ingericht en dat dit in andere landen beduidend beter gaat. Zij geven aan dat het de laatste jaren alleen maar moeilijker is geworden om klinisch onderzoek uit te voeren. De experts delen de ambitie om klinisch onderzoek in Nederland te verbeteren en voelen de urgentie om hier mee aan de slag te gaan, omdat zij zien dat door internationale ontwikkelingen een ander speelveld in Europa ontstaat waardoor de voorname positie van Nederland niet gegarandeerd is.

Academic Excellence

Academic Excellence omschrijft de kwaliteit van wetenschap in Nederland in vergelijking met andere Europese landen. Nederland presteert hoog op academisch niveau, maar onze voorsprong is niet vanzelfsprekend. Betere samenwerking binnen en buiten Nederland is noodzakelijk om deze positie te behouden en te versterken.

Hoe nemen we vaker een leidende rol binnen Europees brede projecten?

En hoe “ontsnippen” we het Nederlandse academisch onderzoekslandschap om zo beter samen op te trekken?

De kwaliteit van klinische studies is in Nederland van internationaal topniveau, maar we lopen achter op het punt van promotie. Vanuit de industrie wordt aangegeven dat het steeds moeilijker wordt om studies naar Nederland te krijgen. Als mogelijke oorzaken wordt genoemd dat het in Nederland lastig kan zijn om patiënten te rekruteren en dat de “Standard

of Care” in Nederland vaak anders is dan in andere landen. Experts uit het bedrijfsleven geven aan dat zij dit nu al merken omdat zij enkele studies niet naar Nederland hebben kunnen halen.

De lokale uitvoerbaarheid en met name het contractproces (Clinical Trial Agreement, CTA) zorgt ook voor vertraging omdat op lokaal niveau door de verrichter wijzigingen gevraagd worden waardoor het contract toch naar een jurist moet ter beoordeling. Binnen de STZ ziekenhuizen kan een (template) CTA snel ondertekend worden, wanneer de verrichter het ongewijzigde template gebruikt. Dit mag uiteraard wel aangevuld worden met (eenvoudige) tekst in de bijlagen over te leveren apparatuur, medicatie en het budget. Wat aan de kant van STZ ziekenhuizen tot veel vertraging leidt is het niet tijdig aanleveren van manuals voor te betrekken ondersteunende afdelingen. Te betrekken ondersteunende afdelingen kunnen dan dus niet bekijken wat er precies van hun verwacht wordt, kunnen de lokale haalbaarheid dus niet inschatten. En zonder vinkjes voor lokale haalbaarheid, kan weer geen contract ondertekend worden. Wanneer een landelijk CTA verplicht gesteld zou worden kan dit mogelijk afgevangen worden, omdat lokale wijzigingen in principe niet nodig zijn maar nu in de praktijk wel gedaan worden en daardoor onnodig voor vertraging zorgen. Dit blijkt uit de CTR-survey en de benchmark. Voornamelijk de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) vormt binnen het proces van opstart van studies lokaal een struikelblok. Dit is binnen de centrale toetsing (CTR dossier) belegd, maar wordt lokaal dubbel getoetst en beoordeeld - diverse landelijke initiatieven tot harmonisering hebben nog geen werkreductie opgeleverd.

Het belang van meer (inter)nationale samenwerking in klinisch onderzoek wordt door alle experts erkend. Het delen van kennis tussen onderzoeksgroepen is belangrijk, maar vormt ook een uitdaging: binnen de academie wordt er op output gestuurd. Het vormen en de financiering van onderzoekersnetwerken, is van cruciaal belang en netwerken zoals HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) en de Werkgroep Cardiologische centra Nederland (WCN) zijn onderscheidend ten opzichte van andere landen. De meerwaarde zit in de infrastructuur met één loket voor sponsors, centrale acquisitie en contractering, en sturing op kwaliteit en snelheid. Een dergelijk netwerk op indicatiegebied maakt het delen van kennis en gezamenlijk optrekken makkelijker en kan de metrics gestuurde werkwijze van internationale farma vertalen naar landelijke processen en support. De academie en de industrie moeten daarnaast meer gaan samenwerken, want ze hebben elkaar echt nodig. Er wordt de aanbeveling gedaan om een programma op te zetten ter bevordering van verdere samenwerking op het gebied van klinisch onderzoek. Zowel binnen de academie als tussen de academie en de industrie. Dit kan bijvoorbeeld de vorm krijgen van een website waar alle onderzoekersnetwerken overzichtelijk worden genoemd, als wegwijzer voor sponsors die met deze netwerken in contact kunnen komen. Verder moet nagedacht worden over een gestandaardiseerde manier waarop nieuwe netwerken tot stand gebracht

kunnen worden, maar vooral jonge netwerken structurele financiële support krijgen, op weg naar een duurzaam organisatiemodel.

Het niveau van academisch denken ligt hoog in Nederland, maar met name bij studies vanuit academie is een struikelblok om bekend te raken met de procedures en formulieren met betrekking tot het uitvoeren van onderzoek. De onderzoeksverpleegkundige heeft een belangrijke rol als het aankomt op de uitvoer van klinisch onderzoek. Helaas blijkt de financiering van een onderzoeksverpleegkundige lastig. Vaak staat de onderzoeksverpleegkundige met relatief weinig ruimte op de budgetten die vanuit de industrie worden aangeleverd en ook voor de academie is het een uitdaging financiering vrij te maken voor deze belangrijke positie. Bedrijven geven aan dat gebrek aan personeel in de praktijk gemerkt wordt en dat dit problemen geeft voor de continuïteit en snelheid van onderzoek. Er wordt aangegeven dat de positie wellicht makkelijker te financieren zou zijn als de onderzoeksverpleegkundige voor meerdere studies in meerdere instellingen zou mogen werken. Ook gezien de schaarste aan verpleegkundigen wordt het belang van *human capital* hier door de groep onderstreept.

Er wordt besproken hoe andere landen het klinisch onderzoek organiseren. In Engeland zijn er zelfstandige, door de overheid gefinancierde, klinisch onderzoeksinstituten. De onderlinge concurrentiestrijd neemt af wanneer de overheid een leidende rol neemt. In Frankrijk is er één site-contract voor alle instellingen. Dit is opgelegd vanuit de overheid en reduceert de duur van de contract onderhandelingen van 200 dagen in Nederland naar 42-60 dagen in Frankrijk. Denemarken heeft een *one-stop shop*: Trial Nation. Het doel van Trial Nation is om een gestandaardiseerde aanpak te bieden voor het uitvoeren van klinische trials, waarbij meerdere aspecten van het onderzoeksproces worden vereenvoudigd en geüniformeerd. Dit is een publiek-private instelling, waarin het Deense ministerie van Volksgezondheid partner is. Deze voorbeelden worden in meer detail toegelicht in de benchmark en kunnen mogelijk als best practice dienen voor Nederland.

Tot slot zijn er stemmen voor het inrichten van een landelijke helpdesk. Eén plek waar je als onderzoeker terecht kan voor regulatorisch en wetenschappelijk advies.

Ease of conducting trials

***Ease of conducting trials* omschrijft de inrichting van de procedures in Nederland rondom klinisch onderzoek. Snelle en efficiënte procedures zijn cruciaal om nieuwe studies aan te trekken en om de administratieve lasten laag te houden.**

Waar liggen de kansen voor het versnellen en verbeteren van de processen bij het voorbereiden en uitvoeren van klinisch onderzoek in Nederland?

Efficiëntie, uniformiteit en voorspelbaarheid zijn cruciaal om nieuwe studies van private sponsors aan te kunnen blijven trekken. Zij maken voor de start van een studie via een feasibility studie inzichtelijk welke mogelijkheden er zijn voor studies internationaal. Op basis van de mogelijkheden wordt gekeken hoe een klinische studie optimaal uitgevoerd kan worden en in welke landen daarvoor een studie nodig is. Dit zijn doorgaans landen met grote aantallen patiënten en landen waar de condities voor klinische studies het meest optimaal zijn ingericht. Het is geen gegeven dat studies altijd in Nederland gedaan worden. Een goede infrastructuur die stuurt op deze parameters en actief acquisitie doet, zoals nu binnen de cardiologie al zichtbaar is, helpt om de aantrekkelijkheid van Nederland te vergroten.

Vooraf op het gebied van contractonderhandelingen en lokale uitvoerbaarheid liggen kansen om de tijdslijnen te verkorten. Nederland is één van de langzaamste landen binnen Europa als het gaat om het aantal dagen contractonderhandelingen (200 dagen in NL t.o.v. 50 dagen in Frankrijk). Dit maakt Nederland onaantrekkelijk voor met name kleine biotech bedrijven die gefinancierd worden per gecompleteerde fase. Er wordt door diverse partijen benadrukt dat de CTA template een verplicht karakter zou moeten krijgen. De overheid zou het gebruik verplicht moeten stellen en er zou geen ruimte meer moeten zijn voor eigen invulling. Helaas gebeurt dit in de praktijk nog steeds heel vaak.

In de praktijk wordt de meeste vertraging opgelopen bij de lokale uitvoerbaarheid. Diverse centra binnen één multicenter studie voeren bijvoorbeeld vaak toch nog toetsing of beoordeling van lokale haalbaarheid (in STZ ziekenhuizen) uit waar dit niet nodig is. Ontdubbeling en de-implementatie van oude processen gaat traag, en het ontbreekt aan een toegewijde snelle CTR-toetsingsroute binnen de huizen.

Voorspelbaarheid in rekrutering is heel belangrijk. Dat het aantal onderzoeksdeelnemers dat van tevoren beloofd is, ook daadwerkelijk geleverd wordt. Ook hier is weer samenwerking en het hebben van een netwerk belangrijk, dat als betrouwbare en voorspelbare professionele partner optreedt namens de centra. Financiering voor de groei van onderzoeksnetwerken infrastructuur is onontbeerlijk.

Voor academische onderzoekers is het een uitdaging om hun weg te vinden binnen alle wet- en regelgeving. Een landelijke *roadmap* (wie, wat, waar?) zou deze onderzoekers op weg kunnen helpen.

Er werd benadrukt dat de overheid zijn rol moet pakken in het stimuleren van klinisch onderzoek in Nederland. Fiscale vrijstelling zou bijvoorbeeld als een stimulans kunnen werken. In België zijn er van uit de overheid verschillende werkstromen (belasting, processen, standaardiseren) om aan het onderzoeksklimaat te blijven werken maar ook een duidelijke website voor patiënten met informatie over klinisch onderzoek en een overzicht van lopende studies.

Nederland heeft veel experts en staat bekend als een innovatief land. *Decentralised clinical trials (DCT)* is daar een goed voorbeeld van. We moeten ons als land beter gaan positioneren. Er wordt geopperd dat het wellicht een idee is om een keuze te maken in waar we ons als land in willen specialiseren. En ons vervolgens te onderscheiden door goed en snel advies op het gebied van specialisatie.

Patient participation

Patient participation omvat de beschrijving van de beschikbare onderzoekspopulatie, de informatievoorziening aan patiënten rondom deelname aan klinisch onderzoek en het betrekken van patiënten bij de ontwikkeling van het studieprotocol. We moeten garanderen dat elke patiënt in Nederland zich kan (laten) informeren over en deelnemen aan klinisch onderzoek.

Hoe zorgen we ervoor dat informatie over klinisch onderzoek voor elke patiënt toegankelijk is?

Welke obstakels kunnen we wegnemen voor patiënten om deel te nemen aan klinisch onderzoek?

Er wordt allereerst onderscheid gemaakt tussen het Engelse en Nederlandse begrip *patient participation*. In het Engels wordt studiedeelname bedoeld. In het Nederlands gaat het over actieve betrokkenheid en invloed van patiënten bij en op het proces. In deze discussie worden, afhankelijk van het onderwerp, beiden bedoeld.

Op het gebied van patiënten participatie zijn er verschillen tussen klinisch onderzoek gefinancierd vanuit de industrie en academisch onderzoek. Bij studies vanuit bedrijven speelt mee dat studieprotocollen vaak internationaal ontwikkeld worden en dat patiënten op dat niveau betrokken worden. Op lokaal niveau (lees; Nederland) is dan nog maar beperkt ruimte voor wijzigingen en moet naar andere manieren voor *patient participation* gekeken worden. Studies vanuit onderzoekers hebben een meer lokaal karakter waardoor er meer mogelijkheden zijn om in Nederland patiënten te betrekken bij de ontwikkeling van protocollen. Het stimuleren van patiëntvertegenwoordigers om een actieve rol op zich te nemen blijkt lastig. Dit ondanks het feit dat ZonMw al geruime tijd patiënten participatie verplicht stelt. Het betrekken van patiënten vanaf een vroeg stadium maakt de uitvoer van een studie vaak makkelijker. Patiënten participatie is van gemeenschappelijk belang en wederzijdse betrokkenheid is belangrijk.

Patiënten participatie is ook een speerpunt van de CCMO. De CCMO tracht patiënten in verschillende stadia van het onderzoek te betrekken en heeft patiënten vertegenwoordiging in de commissie.

Naast het stimuleren van actieve betrokkenheid en invloed van patiënten bij en op het proces, wordt er ook gewerkt aan diversiteit en inclusie in klinisch onderzoek.

VWS heeft als speerpunt diversiteit en inclusie. Het streven is om in Nederland in 2023 30% minder gezondheidsverschillen te hebben. Nederland heeft een diverse populatie. Een goede weerspiegeling van die diversiteit in studiedeelnemers moet mogelijk zijn. Momenteel zijn bepaalde groepen nog ondervertegenwoordigd. Het is belangrijk om eerst te snappen waarom, voordat er oplossingen kunnen worden verzonnen.

De experts vinden het een goede zaak als er landelijk één punt is waar alle klinische studies te vinden zijn. Zowel voor de consument als voor de zorgverleners. Op sommige indicatiegebieden is zo'n platform er al. Aan een landelijk platform wordt gewerkt: het landelijk trial register (LTR).

Communicatie moet goed en makkelijk vindbaar zijn. Daarnaast moet het taalgebruik, en ook de taal, juist zijn voor de doelgroep.

KEY MESSAGES

Tijdens deze RSNN Expertmeeting zijn drie onderwerpen met betrekking tot het onderzoeksklimaat in Nederland besproken: Academic Excellence, Ease of conducting trials en Patient Participation.

Algemeen;

- Experts zijn gematigd positief over hoe aantrekkelijk Nederland is voor klinisch onderzoek. Zij geven aan dat Nederland een innovatief land is met een goede reputatie op het gebied van onderzoek maar ook dat zij zich zorgen maken over dat andere landen ons voorbij streven in de implementatie van de CTR en daardoor beter in staat zijn om nieuwe trials aan te trekken en uit te voeren. Zij vinden dat het tijd is voor actie en willen hier graag aan meewerken.

Academic Excellence

- Het belang van (inter)nationale samenwerking in klinisch onderzoek wordt door alle experts erkend. Dit geldt zowel voor samenwerking tussen diverse onderzoeksgroepen als tussen academie en industrie. De experts willen graag iets doen aan de versnippering van het onderzoekslandschap, en als land voorspelbaar betrouwbaar en professioneel partner zijn. Dit kan door het stimuleren van netwerkvorming van klinisch onderzoekers naar voorbeeld van WCN / HOVON. Financiering is hierbij een uitdaging.
- Er is bij onderzoekers beperkte kennis aanwezig over de praktische aspecten en regelgeving relevant voor de uitvoering van onderzoek. De onderzoeksverpleegkundige heeft hier een cruciale rol.
- Bedrijven ervaren meer moeite om studies naar Nederland te krijgen en maken zich zorgen over de afwijkende standard-of-care tov andere landen. Er zijn nu al voorbeelden van studies die niet naar Nederland zijn gekomen.

Ease of conducting trials

- Verbeteringen op het gebied van contractonderhandelingen en lokale uitvoerbaarheid zijn noodzakelijk om de opstarttijdslijnen verkorten. Nederland is een van de traagste landen in Europa. Belangrijk hierin is steun van NFU en STZ in het de-implementeren en ontdebellen van lokale processen, bijvoorbeeld door een specifieke fast-track voor opstart van CTR-studies.
- Voorspelbaarheid in rekrutering is belangrijk voor vertrouwen. Netwerken kunnen hierin expertise en sturing bieden.
- Een landelijke *roadmap* (wie, wat, waar?) voor onderzoekers zou helpen het onderzoeksproces te stroomlijnen.

Patient Participation

- Het betrekken van patiënten bij klinisch onderzoek is van belang.
- Actieve betrokkenheid van patiënten bij de ontwikkeling van protocollen en meer diversiteit in studiedeelnemers zijn beiden prioriteiten.