

COMMENTAAR

Regeldruk bij patiëntgebonden onderzoek

Edgar Smeets

‘Stortvloed aan EU-regels zit medisch onderzoek in de weg’, zo luidde de krantenkop in *de Volkskrant* van 3 oktober 2014. Die titel vond ik op zijn minst alarme-rend. Het artikel verscheen ter gelegenheid van de publiekslezing ‘Lof der Geneeskunst’ in Rotterdam, die op dezelfde dag werd uitgesproken door Stefan Sleijfer, hoogleraar interne oncologie aan het Erasmus MC. Ook andere vooraanstaande klinisch onderzoekers spraken zich recent over dit thema uit. De strekking van het betoog is steeds: er zijn teveel ‘onzinnige’ regels, er wordt van onderzoekers informatie gevraagd die niet ter zake doet, kortom, het uitvoeren van geneesmiddelenstudies wordt belemmerd, en dit is niet goed voor de innovatie in de patiëntenzorg.¹⁻³

Ik wil in dit artikel een lans breken voor het klinische onderzoek zoals dat in ons land gepland en uitgevoerd wordt. Dit doe ik door zowel kritisch te kijken naar de alom gekozen aanpak, als ook door aan te geven hoe we beter met de regels om kunnen gaan.

RECENTELIJK GEEN NIEUWE REGELS

De ‘boosdoener’ in het *Volkskrant*-artikel is de vaak verachte EU Clinical Trial Directive (Richtlijn 2001/20/EG), die in Nederland al sinds 2004 van kracht is.⁴ Daarna kwamen er geen nieuwe internationale regels. De invoering van deze Europese richtlijn heeft niet of nauwelijks geleid tot een afname van het aantal studies in ons land, blijkt uit een analyse van de laatste 8 jaarverslagen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Het aantal klinische trials schommelt in Nederland elk jaar rond de 1800 (waarvan circa 700 multicentrische studies).

Ook het aandeel zogenoemde ‘investigator-initiated’ studies hierin is vrij stabiel, rond de 42%. Dit zijn studies die op initiatief van klinisch onderzoekers worden verricht, dus niet op verzoek van bijvoorbeeld een geneesmiddelenproducent. Deze categorie is erg belangrijk, want dit onderzoek gaat in op zinvolle vraagstellingen en dwingt al jaren internationaal respect af. In mijn ogen zit hierin

de kracht van Nederlandse medische innovatie. Ik trek de lezing van de eerder genoemde onderzoekers, namelijk dat er juist door toename van regeldruk ‘fors minder studies’ plaatsvinden, in twijfel.

RISICOMIJDEND GEDRAG OVERHEERST

Klinisch onderzoek is duur en vraagt een investering van jaren, waarin proefpersonen risico’s kunnen lopen door onnodige blootstelling aan een niet-werkend middel of het missen van hun gangbare therapie. Dan is het logisch dat geen van de betrokken partijen graag ziet dat de registratie-overheid meent dat iets verkeerd is aangepakt of uitgevoerd, en dat het dossier – de aanvraag voor toelating van een geneesmiddel op de markt – wordt afgewezen. Zodoende is risicomijdend gedrag de afgelopen jaren over de hele linie van het klinische geneesmiddelenonderzoek de boventoon gaan voeren; dit wordt onmiskenbaar als verstikkend ervaren.

De toegenomen tendens van de farmaceutische industrie om het studie-management aan zogenoemde ‘clinical research organisaties’ (CRO’s) uit te besteden, speelt hierin een grote rol. Via deze organisaties raken 2 partijen betrokken bij 1 project, waarbij elke partij risico probeert te mijden. De partijen versterken elkaar in dit gedrag, hetgeen aantoonbaar vaak leidt tot overdreven maatregelen bij de uitvoering van de studie. Een klein voorbeeld is het opstellen van de proefpersonen-informatiebrief. De Nederlandse onderzoeker reikt een eerste versie aan; de buitenlandse opdrachtgever laat deze vertalen en corrigeert de vertaalde versie tot het bedrijf intern akkoord is. De Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) vraagt vervolgens revisies, waarna het proces van vertalen en corrigeren zich herhaalt. Intussen worden er dure uren geschreven door de vertalers en de CRO.

Enkele jaren geleden hebben zowel de Amerikaanse Food and Drug Administration als de regelgevende instanties uit het Verenigd Koninkrijk toegegeven dat de regels worden over-geïnterpreteerd.^{5,6} Ze vragen – lees: staan toe – om meer ‘risk-based’ te gaan werken; de boodschap is, met andere woorden: besteed slechts aandacht aan zaken die er écht toe doen. Ik ben van mening dat deze handreiking optimaal benut kan en dient te worden, om zodoende soepeler met de regels om te gaan. Dus niet meer vooraf van alles erbij betrekken in een poging om élk risico te vermijden. Het kan namelijk anders.

Smeets Independent Consultant - SIC, Almere.

Dr. E. Smeets, freelance Clinical Research Associate

(e.smeets@sic-est.nl).

Het werkt als volgt: laat vooraf een risico-analyse los op alle aspecten van een geplande klinische studie; neem bijvoorbeeld de risico-analyse van de ADAMON-groep, die op alle typen studies toepasbaar is.⁷ De score uit de analyse wordt gebruikt om een passende set van instrumenten te maken en die in te zetten waar dat nodig is om de kwaliteit van de studie te bewaken. De post ‘onafhankelijke controle’, die bij de gebruikelijke werkwijze omvangrijke vormen kan aannemen, is hierdoor vrijwel zeker in te dammen. Blijkt gaandeweg dat op een bepaald punt de kwaliteit van de studie in het geding is, dan dient er gelijk bijgestuurd te worden, bijvoorbeeld door iets meer onafhankelijke controle toe te laten. Stuur de METC zowel de analyse als de voorgestelde instrumenten; de METC beoordeelt deze, en kan – lees: zál – de indiener ondersteunen bij de beste aanpak.

EEN VOORBEELD: HET RAPPORTEREN VAN ONGEWENSTE VOORVALLEN

Als voorbeeld geef ik een strategie die mijns inziens tijd en moeite kan schelen, en die alle betrokkenen meer overzicht biedt.

Bepaal om te beginnen welke categorieën ongewenste voorvallen in het kader van de studie relevant zijn, en richt hier de data-verzameling op in. Noteer elk ongewenst voorval in de patiëntenstatus, maar vermeld in het ‘case report form’ alleen de voorvallen die aan de experimentele behandeling gerelateerd zijn – of misschien zelfs alleen de ernstige gerelateerde voorvallen, de zogenoemde ‘related serious adverse events’ – en rapporteer deze aan de METC.

Arts-onderzoekers die overwegen een nieuwe studie uit te voeren voor een externe partij, kunnen deze aanpak en het lijstje relevante ongewenste voorvallen doorgeven

aan de opdrachtgever, of – als ze zelf betrokken zijn bij het schrijven van het onderzoeksprotocol – dit zelf in het protocol opnemen. Als het plan goed verwoord is in het protocol en de METC goedkeuring verleent aan uitvoering van de studie, is er niets mis. De patiëntveiligheid dient uiteraard te allen tijde bewaakt te blijven. Deze aanpak leent zich overigens minder goed voor geneesmiddelenonderzoek naarmate er minder van het experimentele middel bekend is; de aanpak is dus nauwelijks bruikbaar bij fase I-onderzoek.

CONCLUSIE

Het aandeel van investigator-initiated studies binnen het totaal van patiëntgebonden onderzoek in ons land is al jaren stabiel, en van hoge kwaliteit. Op basis van de recente handreiking van onder andere de FDA om meer ‘risk-based’ te werken, ben ik van mening dat een onderzoeker nu, meer dan ooit, een verschil kan maken. Een meer doordachte aanpak is mogelijk en zelfs te verkiezen. Zo blijft het prudent uitvoeren van klinisch onderzoek voor alle betrokkenen werkbaar. Misschien wordt het zelfs weer uitdagend.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: de auteur verklaart geen belangen te hebben in de besproken initiatieven, noch bij de gerefereerde onderzoekers of instituten.

Aanvaard op 8 januari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8604

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8604**

LITERATUUR

- 1 Sleijfer S. Naar een meer persoonlijke behandeling van kanker. [publiekslezing ‘Lof der Geneeskunst’]. www.erasmusmc.nl/lofdergeneeskunst, geraadpleegd op 12 november 2014.
- 2 Risicomijding belemmert vernieuwing in de zorg. UMC Utrecht, 28 oktober 2014. www.umcutrecht.nl/nl/Over-ons/Nieuws/2014/-Risicomijding-belemmert-vernieuwing-in-de-zorg%E2%80%9D, geraadpleegd op 12 februari 2015.
- 3 Zweegman S. Weten wist geweten [oratie]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 19 september 2014.
- 4 European Parliament. Directive 2001/20/EC (Clinical Trials Directive). Luxemburg: Europees Parlement/Raad van Europa; 2001.
- 5 MRC/DH/MHRA Joint Project. Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products. <http://discovery.ucl.ac.uk/1456398/>, geraadpleegd op 12 februari 2015.
- 6 European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials. EMA/INS/GCP/394194/2011. Londen: EMA; 2011.
- 7 ADAMON. Risk analysis in clinical trials regarding the required amount of on-site Monitoring. www.adamon.de/ADAMON_EN/Downloads.aspx, geraadpleegd op 12 november 2014.