



FORUM

In dit nummer

Jaargang 20
Nummer 1
mei 2017

Redactie-adres:

NVMETC
Joyce von Oerthel
Postbus 8098
3503 SE UTRECHT
Mobiel: 06 403 619 51
E-mail: nvmetc@gmail.com
Site: www.nvmetc.nl

Redactie:

dhr. drs. J. Davids
mw. dr. Y.E. Donselaar
mw. drs. H.A.M. Tebbe

Van het Bestuur pag. 1
Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter

Secretarissenoverleg 31 mei 2017 pag. 2
Programma zie www.nvmetc.nl

Voorjaarsbijeenkomst 31 mei 2017 pag. 2
Zie programma en bijlagen op
www.nvmetc.nl

De Europese Clinical Trial Regulation,
Hoe vordert een en ander? pag. 3
Dr. Yvonne Donselaar

De Europese Clinical Trial Directive pag. 3
in Europees perspectief
Siena van der Wilt
Yvonne Donselaar

Colofon pag. 4

Het postadres van de NVMETC:
Postbus 8098
3503 SE UTRECHT

Van het bestuur

dr. Frits Lekkerkerker
voorzitter

In dit bericht wil ik een aantal zaken noemen waarmee uw bestuur de afgelopen weken bezig is geweest.

Europese Verordening voor Geneesmiddelen

Trials

De implementatie van de verordening blijft veel aandacht vragen. Het is duidelijk dat nieuwe aanvragen voor toetsing van geneesmiddelen studies na het najaar 2018 slechts door een beperkt aantal METC's zullen worden uitgevoerd. Hiervoor worden slechts 10-12 commissies aangewezen door het landelijk bureau. Daarbij zal ondersteuning plaatsvinden vanuit het landelijk bureau geïmplementeerd bij de CCMO. Wel is het zo dat een aantal studies die eerder zijn beoordeeld door niet meer bij toetsing van geneesmiddelen studies betrokken commissies nog zullen doorlopen. De verordening biedt daartoe ook de mogelijkheid gedurende nog drie jaar na de invoering van de verordening, dus tot najaar 2021. Het is denkbaar dat enkele van deze studies dan nog niet zijn afgerond. De verordening biedt de commissies daartoe niet meer de mogelijkheid. De NVMETC is in gesprek met de CCMO om hiervoor een adequate overgangsregeling te ontwerpen. Hieraan zal zowel in het voorzittersoverleg als in de bijeenkomsten van de NVMETC aandacht worden gegeven.

Gebruik gegevens uit databases

In de aanstaande bijeenkomst van de NVMETC zal aandacht worden gegeven aan het gebruik van gegevens uit grotere databases, uit medisch dossiers en van opgeslagen beeldmateriaal. Soms ook willen onderzoekers afkomstig uit het ene centrum graag inzage hebben in de gegevens bewaard in andere centra. Gegevens kunnen uitgewisseld worden met centra in andere landen buiten de EU. Dit soort onderzoek kan waardevol zijn en van belang voor verbetering van zorg. Daar zit het probleem niet in. Het gaat meer om het waarborgen van privacy en goede opzet van studie. Wat kan en wat kan niet. METC's worden steeds vaker geconfronteerd met dergelijke studies en de vraag is hoe hiermee om te gaan. Ook beoordelen METC's of voldoende informatie en voorlichting aan proefpersonen wordt gegeven. Dit roept de vraag op waar deelnemers aan het onderzoek toestemming voor moeten geven. De beoordeling van dit soort studies wordt een steeds grotere uitdaging. Dit was voor het bestuur een

reden om dit onderwerp op de voorjaarsbijeenkomst te agenderen.

Project eenvormige toetsing, nWMO onderzoek

Op dit moment gebeurt er veel. Commissies realiseren zich dat ook over een nWMO studie een oordeel/advies moet worden gegeven.

Verklaringen dat een studievoorstel niet volgens de WMO hoeft te worden getoetst worden steeds vaker gevraagd. Daarvoor zijn verschillende redenen. Tijdschriften willen voor publicatie een verklaring van een ethisch commissie zien voordat een publicatie wordt geaccepteerd. Maar ook Raden / Colleges van Bestuur verlangen voor uitvoering van een nWMO studie in hun instelling een dergelijke verklaring. Dat er verschillen zijn tussen commissies over de wijze waarop een dergelijke verklaring kan worden opgesteld is helaas waar. Sommige commissies verklaren alleen dat de studie geen oordeel behoeft. Andere commissies doen een al of niet uitgebreide zorgvuldigheidstoets. Principieel is er een verschil tussen een verklaring dat de studie niet volgens de WMO getoetst moet worden en een zorgvuldigheid verklaring. Dit laatste is wat Raden / Colleges van Bestuur vaak verlangen. Aan de andere kant worden beide verklaringen door dezelfde personen opgesteld, ook al is de inhoud van de verklaring verschillend. Het bestuur van de NVMETC is wel van mening dat, in het geval er een nWMO verklaring is afgegeven door één METC, dit moet worden aanvaard door alle andere METC's. In de praktijk is dat soms niet zo en dit is te verklaren doordat er niet op een uniforme manier wordt gekeken. Wij vinden dit als bestuur niet gewenst. Een werkgroep van de FEDERA / Parelsnoer heeft zich hierover gebogen. Deze heeft zich in eerste instantie beperkt tot biobanken. Hopelijk leidt dit snel tot een uniforme aanpak van goedkeuring bij uitgifte van materiaal bij biobanken. Wij hebben recent de METC's een Kopie van een brief gestuurd van het Parelsnoer initiatief. Deze brief behelst een voorstel om tot een uniforme aanpak te komen. Daarvoor is medewerking van METC's nodig. Uw bestuur verzoekt u de brief in de commissies te bespreken en ziet graag een positieve reactie van de METC's komen. De brief zal ook geagendeerd worden in de voorjaarsbijeenkomst.

Eisen te stellen aan METC leden bij benoeming en herbenoeming

Het afgelopen jaar heeft de CCMO zich intensief gebogen over verzoeken tot herbenoeming. Er was een cumulatie van verzoeken mede veroorzaakt

door de gelijktrekking van data van benoeming. De CCMO heeft kritisch de eisen gehanteerd die in de CCMO richtlijn voor benoeming worden genoemd. In veel gevallen kon de CCMO geen verklaring van geen bezwaar afgeven, dit gold in het bijzonder voor zittende leden ethici. Uw bestuur heeft met de CCMO overlegd en besloten is een werkgroep van vier personen te benoemen die zich zal buigen over de te stellen eisen voor benoeming en herbenoeming. De eisen richten zich op dit moment veel op gepromoveerd zijn en het publiceren in Peer Reviewed tijdschriften. De vraag is of functioneren binnen een METC en onderhoud van kennis niet hoger moet worden aangeschreven. De waarde van het bijwonen van bijeenkomsten georganiseerd door CCMO, NVMETC en lokale commissies, en bijscholing zou hoger gewaardeerd moeten worden.

Andere zaken

De NVMETC heeft samen met de CCMO gewerkt aan een toetsingskader voor studies met kinderen. Dit moest mede in het kader van de veranderende wetgeving. Dit toetsingskader is nu gepubliceerd en beschikbaar op de website van de CCMO. Wij hebben recent gediscussieerd of het wenselijk zou zijn een aparte bijeenkomst voor proefpersonenleden te organiseren. Veel proefpersonenleden bezoeken al onze bijeenkomsten en scholingsdagen. We vragen ons af of er belangstelling is voor een dergelijke aparte bijeenkomst van deze leden om tot een uitwisseling te komen van ervaringen en van vragen die bij hen leven. We horen graag reacties uit het veld hierover. De NVMETC is betrokken bij veel commissies. Dit zijn de DCTF commissies voor scholing, toetsing, rekrutering proefpersonen, communicatie en nWMO onderzoek. De NVMETC was vertegenwoordigd in de CTA review groep. Helaas is er een vacature na het overlijden van Heike Schoofs, we zoeken nog naar een nieuw lid.

Secretarissenoverleg

Het secretarissenoverleg van de NVMETC vindt plaats op:

31 mei 2017

van 10.00-12.30 uur

Vergadercentrum Mammoni te Utrecht
Mariaplaats 43

Zie voor meer informatie www.nvmetc.nl

Voorjaarsbijeenkomst NVMETC

De voorjaarsbijeenkomst van de NVMETC vindt plaats op:

31 mei 2017

van 13.00-16.30 uur

Vergadercentrum Mammoni te Utrecht
Mariaplaats 43

Zie voor meer informatie www.nvmetc.nl

De Europese Clinical Trial Regulation, hoe vordert een en ander?

Dr. Yvonne Donselaar
Penningmeester
Secretaris AMC

Wat betreft de implementatie van de verordening kunnen we u melden dat de pilot is begonnen. Alle deelnemende commissies beoordelen voor de eerste gezamenlijke bijeenkomst half maart eenzelfde protocol om mogelijke verschillen in de deel 1 beoordelingen te bespreken. Daarnaast is een aantal commissies bezig met beoordelingen in het kader van de VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure*) hetzij met Nederland als *concerned Member State*, hetzij als *reporting Member State*. Het oefenen staat dus op de rails!

Verder is het vermelden waard dat de apothekers / klinisch farmacologen bezig zijn met een scholings-traject voor afstemming en deskundigheidsbevordering ten behoeve van de beoordelingen van IMPD's.

De werkgroep Implementatie van de *Clinical Trial Regulations* gaat intussen verder met onderwerpen als de veiligheidsbewaking en de financiën.

Op Europees niveau tekenen zich afspraken af over de veiligheidsbewaking. Het is duidelijk dat er veel dubbel werk wordt voorkomen door dit primair per geneesmiddel te organiseren en niet per *clinical trial*. Daarvoor wordt een van de EU landen aangewezen als *safety assessment Member State* (saMS). Dat is logischerwijs het land waar het middel voor het eerst is gebruikt in een *clinical trial*, maar de mogelijkheid zal openblijven deze taak naar een ander land te verschuiven om te voorkomen dat sommige landen meer op hun bord krijgen dan andere. Uiteraard moet de saMS alle overige EU landen waar trials lopen met hetzelfde middel informeren als daartoe reden is. De landen moeten zelf beslissen welke instantie in dat land dit werk gaat doen. In Nederland is dit altijd een taak geweest voor de METC. Dat gebeurt nu per trial. Het kost de METC's veel tijd. Dezelfde meldingen kunnen ook nog eens door verschillende METC's worden beoordeeld als verschillende METC's trials hebben beoordeeld met hetzelfde middel. Het is ongetwijfeld efficiënter de beoordelingen van de veiligheidsaspecten in Nederland te centraliseren, bijvoorbeeld bij het CBG of het Lareb. Deze instantie zou de METC's die protocollen met het betreffende middel hebben beoordeeld, moeten informeren in geval van een veiligheidsissue, zodat

de beslissing of het nodig is vanwege het geïdentificeerde punt een bepaald protocol aan te passen of zelfs de uitvoering (tijdelijk) te staken uiteindelijk toch door de beoordelende METC wordt genomen.

De eerste gesprekken met de betrokken instanties zijn aanstaande of hebben al plaatsgevonden. *Work in progress* dus. Interessant zal zijn hoe de veiligheidsbewaking van *Investigator Initiated trials* moet plaatsvinden. Dat zijn studies waar de fabrikant van het middel de onderzoeker zeer waarschijnlijk niet zal informeren over veiligheidsissues met het middel en de onderzoeker ook de farmaceut niet hoeft te informeren.

Daarnaast is ook een onderzoek gestart om gefundeerd te kunnen bepalen hoe hoog de tarieven moeten worden. In beginsel zullen de commissies kostendekkend gecompenseerd worden, maar het tarief moet ook niet al te veel uit de pas lopen met wat de andere landen vragen. Nederland wil immers een aantrekkelijk land zijn om klinische studies in uit te voeren.

De Europese Clinical Trial Directive in Europees perspectief

Siena van der Wilt en Yvonne Donselaar
METC AMC

Op 21 en 22 februari hebben wij deelgenomen aan de door de EFGCP georganiseerde bijeenkomst Meeting the Ethical Standards under the Clinical Trials Regulations: The Burning Questions (and Answers) for Researchers, Sponsors and Patients.

Wij doen hier graag verslag van. Aanwezig waren mensen uit alle verschillende gremia die bij klinisch onderzoek betrokken zijn: onderzoekers, leden van ethische commissies, bestuurders van medische scholen of ziekenhuizen, patiëntenorganisaties, CRO's, vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie uit diverse EU landen, maar ook uit Rusland, de Verenigde Staten en Canada. Dat leverde een aardig beeld op van wat de diverse groepen van de Verordening verwachten of wat ze er zelf mee zouden willen bereiken. Wij beperken ons tot die aspecten die voor ethische commissies interessant zijn.

In vergelijking met vorig jaar is duidelijk dat in de daar aanwezige andere EU landen hard gewerkt

wordt aan de implementatie. Overal wordt de deel 2 beoordeling toegewezen aan een ethische commissie. Bij de deel 1 beoordelingen is enige variatie. Frankrijk bevindt zich aan de ene kant van het spectrum door de deel 1 beoordeling geheel neer te leggen bij de National Competent Authority, in vrijwel alle andere landen wordt nu onderzocht hoe de ethische commissie betrokken wordt bij de deel 1 beoordeling samen met de National Competent Authority, Nederland bevindt zich aan de andere kant van het spectrum door de deel 1 + deel 2 beoordeling beide te beleggen bij een ethische commissie en alleen de ondersteuning door een landelijk bureau (onderdeel van de National Competent Authority) te laten verzorgen als Nederland als rapporterend land optreedt. Nergens wordt artikel 4 van de Verordening ingevuld met een aparte ethische beoordeling naast de deel 1 en deel 2 beoordelingen.

Was er vorig jaar veel zorg dat ethische commissies buiten de beoordeling van het protocol zouden worden gehouden, nu leek men er doorgaans wel gerust op dat er een werkbaar compromis zal komen. Frankrijk heeft de kritiek volgens de Verordening ethische aspecten mee te moeten wegen bij deel 1 gepareerd door te beloven ethici op te nemen in de National Competent Authority.

De ethische commissies van Frankrijk hebben wij niet gehoord, maar zouden naar verluid hier niet blij mee zijn. Sommige landen zullen alle beoordelingen laten doen door één ethische commissie. Ierland is voornemens in deze ene commissie heel veel leden te benoemen die in wisselende samenstellingen de beoordelingen zullen uitvoeren en denkt na hoe dan consistentie van de beoordelingen te kunnen bereiken. In Engeland en Ierland worden commissieleden niet betaald. Er is zorg dat de hoeveelheid werk gaat toenemen en dat dat gevolgen kan hebben voor het vinden van voldoende commissieleden.

Het is duidelijk dat er betaalde ondersteuning moet zijn om de commissieleden zoveel als mogelijk te ontlasten. Niet alle landen zijn er gerust op dat er voldoende geld zal zijn voor deze ondersteuning.

Eén spreker was blij dat in de Verordening zwangere en borstvoeding gevende vrouwen als kwetsbare groepen zijn benoemd, maar niet op de wijze die u gewend bent. Deze vrouwen kunnen ook ziek worden, maar van de meeste geneesmiddelen is niet bekend of zij goed samen gaan met

zwanger zijn of borstvoeding geven. Deze vrouwen worden immers standaard geëxcludeerd uit geneesmiddelenstudies, maar zouden volgens de spreker juist altijd mee moeten mogen doen tenzij beargumenteerd wordt waarom niet. Ook zij moeten kunnen profiteren van de nieuwe geneesmiddelen en zelf de keuze krijgen of ze wel of niet meedoen aan de studie. Baas over hun eigen lichaam.

Juist voor kwetsbare groepen geeft de Verordening ruimte voor verschillen tussen landen in de regelgeving. Voor internationaal onderzoek kan dat lastig zijn. Een spreker uit de UK gaf inzicht in hoe daar onderzoek kan worden gedaan op afdelingen voor spoedeisende hulp. De voorbeelden betroffen therapeutisch onderzoek dat in Nederland met een beroep op de noodsituatie zeker goedgekeurd zou kunnen worden. Ook deze onderzoekers willen graag grote internationale studies kunnen doen waarvoor harmonisatie op dit gebied zou helpen.

Andere sprekers gaven aan dat de klassieke clinical trial niet goed aansluit bij de ontwikkelingen in klinische research van het moment nu steeds vaker medicatie op basis van biomarkers gegeven wordt en daarmee steeds meer aangepast wordt op de persoon. In de oncologie ontwerpt men grootschalige studies waarin verschillende behandelingen worden onderzocht die bestaan uit allerlei verschillende combinaties van standaardtherapie waaronder ook andere behandelingen dan met geneesmiddelen. Ook de zogenaamde advanced designs leverde bij de industrie zorg op. Hier wordt vaak een dose-finding gecombineerd met een vervolgstudie. Als één land eist dat eerst de resultaten van de dose-finding worden gerapporteerd en daarna het protocol pas verder kan worden uitgevoerd, vreesde deze spreker vertraging. Misschien moeten ze blij zijn dat het gehele beoordelingsproces wel eens aanzienlijk korter zal duren dan in de huidige situatie. Een positief oordeel zelfs met de conditie eerst de resultaten van de dose-finding te moeten voorleggen, is misschien nog steeds sneller dan wat men nu meemaakt. Deze sprekers waren er niet gerust op dat het nieuwe beoordelingsproces met zijn korte deadlines en geringe ruimte voor hoor en wederhoor goedkeuring van zulk complex onderzoek zal faciliteren en niet juist moeilijker gaat maken.

Dan was er nog een pleidooi van ACRESS (Alliance for Clinical Research Excellence and Safety) alle gegevens over één persoon uit heel verschillende

bronnen zoals digitale dossiers van zorgverleners en van verzekeraars, wetenschappelijk onderzoeksresultaten en dergelijke allemaal onder een uniek kenmerk op te slaan in een grote database. Dan kan iedereen gegevens opvragen voor het beantwoorden van allerlei onderzoeksvragen.

Patiënten willen graag betere behandelingen en wijzen er op dat wat zij belangrijk vinden niet altijd overeenkomt met wat farmaceuten en onderzoekers willen onderzoeken. Zij zitten niet te wachten op een zoveelste statine. Farmaceuten zullen hun financiële belangen goed bewaken.

Artsen willen uiteraard hun patiënten goed kunnen behandelen maar we mogen niet uit het oog verliezen dat publiceren en het produceren van proefschriften evenzeer een drijfveer is voor deze groep. Er zijn onderzoekers die er graag op wijzen dat er nu per jaar nog net zoveel nieuwe geneesmiddelen op de markt komen als 50 jaar geleden ondanks de enorme inspanningen van de laatste jaren. 85 % van al het klinisch onderzoek zou sowieso niet leiden tot merkbare verbeteringen voor de patiënt. Veel simpele dingen die nu dagelijks in ziekenhuizen gebeuren, zijn niet goed uitgezocht. Als voorbeeld werd genoemd het aantal uur dat iemand moet liggen na een lumbaal punctie. Per ziekenhuis varieert dat van één uur tot langer dan een halve dag. Uit het vergelijken van bestaande praktijken is nog veel winst te behalen voor de patiënt. Die kan het waarschijnlijk weinig schelen of de verbetering van de behandeling komt van een nieuw geneesmiddel, uit het combineren van verschillende bestaande therapieën al of niet met geneesmiddelen of van een hulpmiddel dat ervoor zorgt dat het geneesmiddel zorgvuldiger kan worden gedoseerd. Leden van ethische commissies gaven aan dat, net als bij ons, geneesmiddelenprotocollen maar een klein deel van het totale te beoordelen klinisch onderzoek vormen. En dat is een gevoel dat blijft hangen. Het doet enigszins kunstmatig aan het geneesmiddelenonderzoek zo los te maken van al het andere klinisch onderzoek.

Al met al waren het twee interessante dagen met veel informatie maar ook veel nieuwe vragen.

Zie ook de website van de NVMETC
www.nvmetc.nl

Colofon

Het nieuwsblad van de NVMETC, METCforum, verschijnt twee tot drie keer per jaar. Het blad wordt toegezonden aan de leden. Het nieuwsblad wordt ook op de website gepubliceerd. Zie hiervoor www.nvmetc.nl.

Ingezonden artikelen of brieven verwoorden de visie van de auteur. De redactie houdt zich het recht voor ingezonden artikelen of brieven te redigeren, in te korten of niet te publiceren.

Het bestuur van de NVMETC:

- Dr. F. Lekkerkerker, vzt
- Mw. Dr. Y. Donselaar
- Prof. Dr. B. Wilffert
- Dr. M.J.P.A. Janssens
- Mw. Prof. Dr. E.M. Mathus-Vliegen