

Position statement NVZA en NVKFB met betrekking tot de implementatie nieuwe regelgeving klinisch geneesmiddelonderzoek (ECTR 536/2014) Na afstemming met CCMO en NVMETC (c.c. DCRF, CBG, NVZ/NFU) aan te bieden aan VWS

Vanaf 1 december 2021 wordt de nieuwe EU Clinical Trial Regulation 536/2014 (ECTR) van kracht. De ECTR verandert de beoordeling van het klinisch onderzoek met geneesmiddelen in Europa. Er komt een Centraal Europees Clinical Trials Information System (CTIS). In dit digitale portaal komt per onderzoek één toelatingsdossier met maximale tijdslijnen en gestandaardiseerde beoordelingsrapporten, zowel voor nationaal als multinationalaal onderzoek. De NVZA en NVKFB onderschrijven het belang van gestandaardiseerde en gestructureerde Europese toetsing van onderzoek met geneesmiddelen. Zij voorzien echter dat implementatie van de nieuwe ECTR en noodzakelijke werkwijze, een grote lastenverzwaring voor ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen – betrokken bij klinisch geneesmiddelonderzoek en deelnemend aan Medisch Ethische Toetsingscommissies (METCs) - met zich meebrengt.

Deze verandering betreft met name twee aspecten:

1. Korte en vaste tijdslijnen
2. Het gebruiken van een vast format van een beoordelingsrapport waarin in grote mate van detail beoordeling vastgelegd moet worden.

Besturen NVZA en NVKFB, geadviseerd en onderschreven door een brede vertegenwoordiging van ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen betrokken bij METCs, geven in dit position statement de uitdagingen en problemen weer, de urgentie tot verdere professionalisering van geneesmiddelonderzoek beoordeling, advies voor een oplossingsrichting en aanbevelingen voor uitvoering van de oplossingsrichting. De scope van dit position statement betreft de inrichting van de beoordeling van geneesmiddelonderzoek in Nederland.

1. Uitdagingen en problemen bij implementatie ECTR

Korte samenvatting:

- Het NL decentrale peer-review toetsingssysteem versus het centrale systeem van overige lidstaten
- De tijdslijnen vooral bij multinationalaal onderzoek
- De proportionaliteit in toetsing – risico gestuurd versus volledige gedetailleerde beoordeling
- Het vastleggen van gedetailleerde beoordeling in het beoordelingsrapport in het CTIS
- De hiertoe benodigde extra expertise en capaciteit vooral op gebied van regulatory science
- De hiertoe benodigde financiering, er is extra budget nodig om deskundige mensen centraal en decentraal in te zetten.

Toelichting op uitdagingen en problemen:

1. In het huidige Nederlandse systeem vindt beoordeling decentraal plaats. Hierdoor is er lokaal veel kennis en ervaring en dit is goed voor het onderzoekklimaat. De nieuwe ECTR vormt een bedreiging hiervoor door de grote administratieve belasting en korte tijdslijnen. Het is belangrijk een model te vinden dat de voordelen van het huidige Nederlandse model overeind houdt.
2. De mate van detail van beoordeling die gevraagd in het beoordelingsrapport in het CTIS vraagt expliciete kennis, in het bijzonder op het gebied van kwaliteit, preklinisch onderzoek en regulatory science. De gedetailleerde beoordeling brengt ook een forse administratieve lastenverhoging voor deze functionaris. Dit is te veel gevraagd voor leden van lokale METC's die dit werk naast hun andere werk doen.
3. De gedetailleerde beoordeling van het IMPD en IB vergen kennis die niet vanzelfsprekend lokaal aanwezig is bijvoorbeeld rond "EMA en ICH guidances". De zorg bestaat dat deze extra belasting ertoe zal leiden dat de gekwalificeerde en ervaren leden korter lid willen blijven van een METC, wat een negatieve invloed kan hebben op de kwaliteit van de beoordeling en continuïteit.
4. De omvang van het aantal te beoordelen studies en de gevraagde korte tijdslijnen, vragen toename in capaciteit en continue beschikbaarheid (24/7) van beoordelaars om de

(her)beoordeling van een protocol ergens in Nederland uit te voeren. Dit vraagt een (over)capaciteit die decentraal moeilijk realiseerbaar is.

NVZA en NVKFB constateren dat zonder ondersteuning van METCs bij beoordelen van geneesmiddelonderzoek het niet mogelijk zal zijn de ECTR te implementeren zoals nu voorgesteld.

2. Oplossingsrichting

NVZA en NVKFB hebben verschillende scenario's voor oplossingsrichtingen besproken welke zijn ingegeven door discussies binnen de CCMO:

- Centraal loket (via CCMO), niet wenselijk ivm verlies lokale betrokkenheid, kennis en expertise bij geneesmiddelstudies.
- Decentrale beoordeling (via METCs); niet mogelijk vanwege belasting METCs.
- Hybride model, integrale verantwoordelijkheid bij METCs, centrale ondersteuning.

Besturen NVZA en NVKFB, geadviseerd en onderschreven door een brede vertegenwoordiging van ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen betrokken bij METCs, zijn van mening dat het hybride model, waarbij de decentrale beoordeling blijft bestaan maar met centrale ondersteuning in de vorm van een voorbeoordeling van IMPD en IB door een centraal bureau, het beste model is voor implementatie van de ECTR in Nederland. Dit model heeft gelijkenis met de ondersteuning die nu in sommige gevallen bij de beoordeling van een IMPD geboden wordt door het CBG dan wel Landelijk Bureau.

Het voorgestelde hybride model heeft de volgende uitgangspunten:

1. Er wordt voor de ziekenhuisapotheker en de klinisch farmacoloog een centrale voorbeoordeling gedaan. De beoordelingsrapporten hiervoor (betreffende voornamelijk het IB en IMPD) worden hiervoor in concept ingevuld door het centraal bureau (Landelijk Bureau bij de CCMO/CBG). Dit geldt voor alle geneesmiddelstudies waar beoordeling van IB en IMPD van toepassing is, waarbij de tijdsbelasting naar verwachting zal verschillen naar gelang de fase van de studie.
2. De decentrale commissie doet op basis van de voorbeoordeling, met inachtneming van het gehele onderzoeksdossier, een finale beoordeling.

Met dit hybride model wordt beoogd de problemen met betrekking tot capaciteit en kennis op te lossen met behoud van de voordelen van de decentrale toetsing in Nederland. Aan dit systeem zitten een aantal randvoorwaarden:

1. Er is een centraal landelijk bureau (CCMO/CBG) dat de klinisch farmacologen en ziekenhuisapothekers structureel ondersteuning biedt.
2. Er komt adequate financiering voor zowel een professioneel centraal bureau als voor het in stand houden van de decentrale commissies.
3. Er komt een adequaat scholingsprogramma om de kwaliteit van ondersteuning en toetsing centraal en decentraal te borgen.
4. Er is een duidelijke governance waarbij de taken en verantwoordelijkheden centraal en decentraal goed uitgewerkt zijn.

3. Aanbevelingen voor uitvoering van de oplossingsrichting

De NVZA en NVKFB geven hierbij alvast een aantal aanbevelingen voor uitvoering van de oplossingsrichting:

- Governance:
 - De eindverantwoordelijkheid voor de beoordeling blijft bij de erkende METCs (incl CCMO).
- Ondersteuning
 - Een centraal landelijk bureau (CCMO/CBG) biedt ondersteuning. De mate van ondersteuning op centraal niveau is afhankelijk van het type onderzoek en de fase waarin het onderzoek zich bevind, dit moet nader uitgewerkt worden.
 - Centrale beoordelaars moeten nauw (kunnen) samenwerken met decentrale beoordelaars, wijze waarop dit kan plaatsvinden is om de centrale ondersteuners deel te laten nemen aan de METC vergaderingen en bijvoorbeeld door deskundigen van het landelijk bureau te

detacheren bij lokale METCs. Financiële compensatie door VWS is hierbij noodzakelijk, omdat financiering via de kennisinstellingen waar de decentrale METCs aan zijn gelieerd leidt tot ongewenste financiële afhankelijkheid die de kwaliteit van de beoordelingen kan schaden.

- Financiering
 - VWS zorgt voor noodzakelijke financiering ten behoeve van:
 - Voldoende infrastructuur, middelen en mensen om nieuwe wijze van beoordeling geneesmiddelonderzoek te ondersteunen zowel centraal als decentraal.
 - 24/7 bezetting, uitbreiding van capaciteit ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen en centrale ondersteuning door experts in regulatory science.

4. Samenvatting en urgentie

Er is urgentie in het proces. Voor 1 december 2021 moet een aantal zaken geregeld zijn om als NL te kunnen blijven excelleren in geneesmiddelonderzoek.

Dit betekent dat voor 1 december duidelijkheid moet zijn over:

- Keuze voor het hybride model
- Ondersteuning van lokale METCs door een centraal bureau
- Adequate financiering
- Governance