



Dutch
CardioVascular
Alliance



ADVIESRAPPORT

WET EN REGELGEVING IN KLINISCH CARDIOVASCULAIR ONDERZOEK

DCVA leadership programma 2021-2022

Auteurs: S. Bekkering, J. Coutinho, S. Koudstaal

Opdrachtgever: Werkgroep Cardiologische centra Nederland (WCN) / DCVA

Inhoudsopgave

VOORWOORD	3
SUMMARY	4
SAMENVATTING	6
1. INLEIDING.....	8
1.1 ACHTERGROND	8
1.2 ADVIESOPDRACHT.....	8
1.3 REIKWIJDTE VAN ADVIESRAPPORT	8
1.4 INDELING ADVIESRAPPORT EN WERKWIJZE VAN DE ADVIESGROEP.....	8
2. ANALYSE EN PROBLEEMSTELLING	9
2.1 ANGEL	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
3. CONCURRENTIEPOSITIE NEDERLAND IN CARDIOVASCULAIR GENEESMIDDELENONDERZOEK	11
4. COLCHICINE	13
INLEIDING.....	13
5. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	14

Voorwoord

[Vragen aan Jolien Roos Hesselink om dit te schrijven adhv op te sturen samenvatting adviesopdracht]

XXXXX

XXXXX

XXXXX

XXXXX

XXXXX

Jolien Roos-Hesselink

Directeur van de Dutch Cardiovascular Alliance (DCVA)

Summary

Scientific research on drug development has seen many successes that illustrate how individual health and that of society in general can be improved. There is a field of tension between swift valorization and innovation on the one hand and the safety of patients and participants in clinical studies on the other. Researchers from the Netherlands actively participate in global initiatives in drug research, but at the same time are experiencing increasing regulatory pressure to safeguard quality and patient safety. It is unknown to what extent measures that determine this regulatory burden are also effective and/or proportional.

In this advisory report, the abovementioned problem has been worked out by first establishing an inventory of the key players and exploring options that could reduce the regulatory burden without compromising the safety of study participants. At the same time, Dutch legislation and regulations have already been harmonized to a large extent with the leading European legislation in the field of clinical scientific research. As a result, aspects which are 'unique' to the Netherlands will be emphasized.

Chapter 2 covers the analysis and the definition of the root problem which led to this advisory report in more detail. The root problem is the proposition that overregulation of drug research in the Netherlands unnecessarily puts pressure on its international competitive position, and leads to avoidable costs and delays in the valorization of newly developed drugs. The underlying approach that forms the basis of this advisory report is described.

Chapter 3 describes the results of quantitative research that looked into the international position of the Netherlands in cardiovascular drug research over the years. It describes how in recent decades there has been a strong position held by the Netherlands, whereby we found no signal that the Netherlands would currently not be allocated competitive studies as a result of regulatory pressure.

In Chapter 4, a practical example is described in more detail on how drug repurposing research can be optimized in the Netherlands. Based on the LoDoCo2 trial, a randomized clinical trial that collected evidence in favor of a low dose of colchicine in patients with chronic coronary artery disease, it becomes clear that registration of generic drugs for a different patient population is difficult. This while the social demand for effective and cheap medication is becoming increasingly urgent over the years, particularly because of aging of the population and rising healthcare costs. Much is known about the efficacy and side effects of colchicine, but this type of drug research must still follow the 'classic' route, whereby a lot of costs in the trials are reserved for the pharmacy clearance of the study medication. From various cost-analyses presented in chapter 4, up to 40% of the total costs can be saved with a central distribution from one pharmacy for a drug repurposing trial.

This report ends with a number of conclusions. First and foremost, there seems to be a culture of mistrust, whereby disproportional risk aversion renders clinical research more expensive, labor-, and time intensive. Furthermore, there does not seem to be a well-defined assessment with regard to the effectiveness of the regulation or its proportionality. With the emergence of the European

Clinical Trial Regulation (ECTR), we will be in a unique position in the coming years to shape and facilitate the implementation of the ECTR in the Netherlands, whereby it is advised that as few additional rules as possible at national level should be added. Key players to monitor this process are the CCMO, Dutch Clinical Research Foundation (DCRF), and the Dutch Cardiovascular Alliance (DCVA). Actively training research professionals and providing advice and guidance to smaller research centers in the Netherlands can help reduce risk aversion and accelerate the turnaround time of clinical studies. This advisory report also points out that there is a need for the development of field standards that structure and thus speed up important parts of the research.

In the Netherlands, countless research professionals work hard every day with a shared goal in mind, namely the safe and effective conduct of drug research in patients with cardiovascular diseases. The overarching pursuit to improve the care of cardiovascular patients will form the basis to reach out to each other and agree on new lean-and-mean regulation and procedures with is supported by all different stakeholders in this complex field.

Samenvatting

Medisch wetenschappelijk onderzoek naar geneesmiddelen kent vele successen die illustreren hoe de gezondheid van het individu en in algemene zin de samenleving kan worden verbeterd. Er is een spanningsveld tussen snelle valorisatie en innovatie enerzijds en de veiligheid van patiënten en deelnemers aan klinische studies anderzijds. Nederland neemt actief deel aan mondiale initiatieven voor geneesmiddelenonderzoek, maar kent tegelijkertijd toenemende regeldruk ter verbetering van de kwaliteit en patiënt veiligheid.

Het is onbekend in hoeverre maatregelen die deze regeldruk bepalen ook effectief en/of proportioneel zijn.

In dit adviesrapport wordt het bovenstaande probleem uitgewerkt door het inventariseren van het speelveld en worden mogelijkheden onderzocht die de regeldruk zouden kunnen verlagen zonder dat dit ten koste gaat van de veiligheid van studiedeelnemers. Tegelijkertijd wordt er bewust stil gestaan dat Nederlandse wet- en regelgeving reeds in grote delen geharmoniseerd is met de leidende Europese wetgeving op het gebied van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

In hoofdstuk 2 wordt de analyse en de probleemstelling verder in detail beschreven. De centrale probleemstelling is de stelling dat overregulering van geneesmiddelenonderzoek in Nederland diens internationale concurrentiepositie onder druk brengt, en leidt tot onnodige kosten en vertraging in de valorisatie van nieuw ontwikkelde medicijnen. De onderliggende aanpak die de basis vormt van dit adviesrapport wordt beschreven.

In hoofdstuk 3 worden de resultaten beschreven van kwantitatief onderzoek naar de internationale positie van Nederland in het cardiovasculair geneesmiddelenonderzoek door de jaren heen. Er wordt beschreven hoe de afgelopen decennia er een sterke positie is in Nederland, waarbij er géén signaal is gevonden dat op dit moment Nederland bepaalde studies niet zou krijgen toegewezen als gevolg van de regeldruk.

In hoofdstuk 4 wordt een praktijkvoorbeeld verder uitgewerkt hoe in Nederland 'drug repurposing' onderzoek kan worden geoptimaliseerd. Aan de hand van de LoDoCo2 trial, een studie waar bewijsvoering is verzameld voor een lage dosering colchicine bij patiënten met chronisch coronariairlijden, wordt duidelijk dat registratie van generieke medicijnen voor een andere populatie moeizaam verloopt. Dit terwijl de maatschappelijke vraag naar effectieve en goedkope medicatie met de jaren van vergrijzing en oplopende zorgkosten steeds dringender wordt. Over de werkzaamheid en bijwerkingen van colchicine is veel bekend, evengoed moet ook dit soort geneesmiddelenonderzoek de 'klassieke' weg volgen waarbij veel kosten worden gemaakt voor onder andere het ter hand stellen van het medicijn. Uit verschillende kostenramingen gepresenteerd in hoofdstuk 4 kunnen tot 40% van de kosten bespaard worden met een centrale distributie vanuit 1 apotheek voor een klinische studie.

Dit rapport eindigt met een aantal conclusies. De eerste en voornaamste is dat er een cultuur lijkt te heersen van wantrouwen, waarbij risico-aversie klinisch onderzoek duurder en tijdsintensiever, zonder dat er duidelijke toetsing lijkt plaats te vinden over de effectiviteit van de regels of diens proportionaliteit. Met de opkomst van de European Clinical Trial Regulation (ECTR) zijn wij de komende jaren in een unieke positie om de implementatie van de ECTR vorm te geven in Nederland, waarbij zo weinig mogelijk regels op nationaal niveau erbij moeten komen. Leidend

hierin zijn de CCMO, Dutch Clinical Research Foundation (DCRF), en de Dutch Cardiovascular Alliance (DCVA). Het actief trainen van research professionals en advies en sturing aan kleinere onderzoekscentra in Nederland kan helpen om risico-aversie te verminderen en de doorlooptijd van klinische studies te versnellen.

Ook signaleert dit adviesrapport dat er behoefte is aan de totstandkoming van veldnormen, die een deel van de uitvoering van onderzoek structureert, vastlegt en zodoende kan versnellen.

In Nederland werken dagelijks tallozen research professionals aan een gezamenlijk doel, namelijk het nauwkeurig opzetten en uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek bij patiënten met hart- en vaatziekten. De gemeenschappelijke drive om de zorg van cardiovasculaire patiënten verder te verbeteren zal de basis vormen om met alle verschillende stakeholders tot nieuwe afspraken te komen.

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

Geneesmiddelenonderzoek kent grote successen die de gezondheid van het individu en in de maatschappij drastisch hebben verbeterd. Het traject van het identificeren van een nieuw target, proefdieronderzoek, en fase I, II, en III klinisch onderzoek in patiënten is lang en duur. Er is een verontrustende trend dat per uitgegeven euro aan Research & Development (R&D) er minder nieuwe geregistreerde geneesmiddelen verschijnen. Eén verklaring dat de kosten per nieuw geneesmiddel stijgen is een gelijktijdige trend dat het aantal regels voor klinisch geneesmiddelen toeneemt. Deze toenemende regeldruk is een maatschappelijke trend, niet alleen in de gezondheidszorg, waarbij het makkelijker is om nieuwe regels toe te voegen, dan oude bestaande regels te toetsen op proportionaliteit en effectiviteit. Een ander voorbeeld is

1.2 Adviesopdracht

In juni 2021 werd door de DCVA en de WCN de adviesopdracht 'Wet- en regelgeving' in het leven geroepen. De adviesgroep werd gevraagd om het landschap in kaart te brengen waarbinnen klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland zich afspeelt. De adviesgroep werd ook gevraagd om bij te dragen aan een strategieontwikkeling voor de DCVA voor dit probleem en advies uit te brengen over de oplossingsrichting en uitvoering hiervan.

1.3 Reikwijdte van adviesrapport

Er is in toenemende mate bewustwording van een verstoorde balans tussen verstikkende controle en regelgeving en anderzijds praktische uitvoerbaarheid. De Nederlandse situatie is tot heden nog niet volledig in kaart gebracht voor dit probleem in klinisch geneesmiddelenonderzoek, of de analyses zijn gedateerd waarbij met name de komst van de nieuwe European Clinical Trial Regulation (ECTR) een hernieuwde en hedendaagse analyse de voorkeur heeft. Dit adviesrapport is met name toegespitst op cardiovasculair onderzoek maar kan ook voor andere disciplines binnen de geneeskunde van toepassing zijn. Genetisch gemodificeerde medicatie waarvoor wetgeving op dit moment onvoldoende sturing biedt is buiten het bestek van dit adviesrapport gebleven.

1.4 Indeling adviesrapport en werkwijze van de adviesgroep

Na inventarisatie en specificeren van het probleem is de adviesgroep in Nederland in gesprek gegaan met alle relevante actoren die een rol hebben binnen het speelveld van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Alleen de controlerende instantie van de overheid Inspectie van Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft hun medewerking aan dit adviesrapport geweigerd. Behalve deze actorenanalyse is er kwantitatief onderzoek gedaan om een indruk te krijgen van de concurrentiepositie van Nederland t.o.v. andere landen binnen cardiovasculair fase III geneesmiddelenonderzoek. Tot slot zal aan de hand van een case study geïllustreerd worden hoe drug re-purposing van al geregistreerde geneesmiddelen in Nederland wordt beïnvloed door huidige wetgeving en de interpretatie hiervan.

2. Analyse en probleemstelling

2.1 Inleiding

In Nederland is er al decennia ervaring in het opzetten en uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek. Waar aanvankelijk het proces werd uitgevoerd in vertrouwen tussen research professionals en controlerende instanties, is bij geneesmiddelenonderzoek net als andere maatschappelijke domeinen er toenemende trend van controle – negatief bezien mogelijk zelfs wantrouwen - vanuit de overheid of controlerende instanties. Dit is merkbaar in een toename van de regels en tijd die het kost om met name nieuwe studies op te starten. Tegelijkertijd is strikte controle in het onderzoek ook gedeeld belang, één of meerdere calamiteiten in geneesmiddelenonderzoek zou het vertrouwen en de patiënt bereidheid om deel te nemen aan deze studies ernstig schaden. In dit hoofdstuk zal de probleemstelling worden geformuleerd van waaruit het landschap van verschillende actoren in kaart zal worden gebracht.

2.2 Probleemstelling van adviesrapport

Klinische wetenschappelijk onderzoek in NL is onnodig traag en kostbaar, waardoor het onaantrekkelijk wordt voor sponsors om NL te kiezen als land voor uitvoeren van onderzoek. De onderliggende oorzaak hiervan is de overregulering door wet en regelgeving, als ook de manier waarop controlerende instanties die wetten en regelgeving interpreteren.

2.3 Actorenanalyse

De belangrijkste veldpartijen (actoren) die een rol hebben in de succesvol kunnen opzetten en uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek in Nederland zijn weergegeven in Figuur 1. Er is een onderscheid te maken tussen verschillende rollen, te weten i) Onderzoekers, ii) Ziekenhuizen, iii) Controlerende instanties, iv) Beleidsmakers, en v) overig zoals de overkoepelende samenwerking van ziekenhuisapothekers. Van een aantal actoren volgt een samenvatting van de belangen en visie van de actor op de probleemstelling.

Onderzoekers

Onderzoeker namens de Werkgroep Cardiologische centra Nederland

Het voornaamste belang van de onderzoekers is om tegen lage kosten en met korte doorlooptijden investigator initiated onderzoek te kunnen uitvoeren. Er worden meerdere kostenposten genoemd, zoals kosten voor apotheek, waar de huidige opzet weliswaar leidt tot veilige uitgifte van medicatie, maar dit aanzienlijk kostbaarder is dan bijvoorbeeld het centraal uitgeven van het studiemedicijn. Ook wordt veel werk dubbel gedaan. Lokale goedkeuringsprocedure is vaak het opnieuw toetsen van protocol wat al is goed gekeurd. Er wordt een beeld geschetst van risico aversie – het lijkt belangrijk dat ook lokaal ‘iemand er nog wat van vindt’. Concurrentiepositie van Nederland wordt nog als goed ervaren, en de hoge prijs in Nederland voor de sponsors weegt op dit moment nog op tegen de hoge kwaliteit data die wordt aangeleverd deelnemende Nederlandse onderzoekers.

CCMO

Het belang van de CCMO is om de procedures rondom de nieuwe European Clinical Trial Regulation (ECTR) in Nederland succesvol te implementeren. Hierin is succes onder andere benoemd als het dichten van het gat tussen de goedkeuring van de centrale METC en de eerst

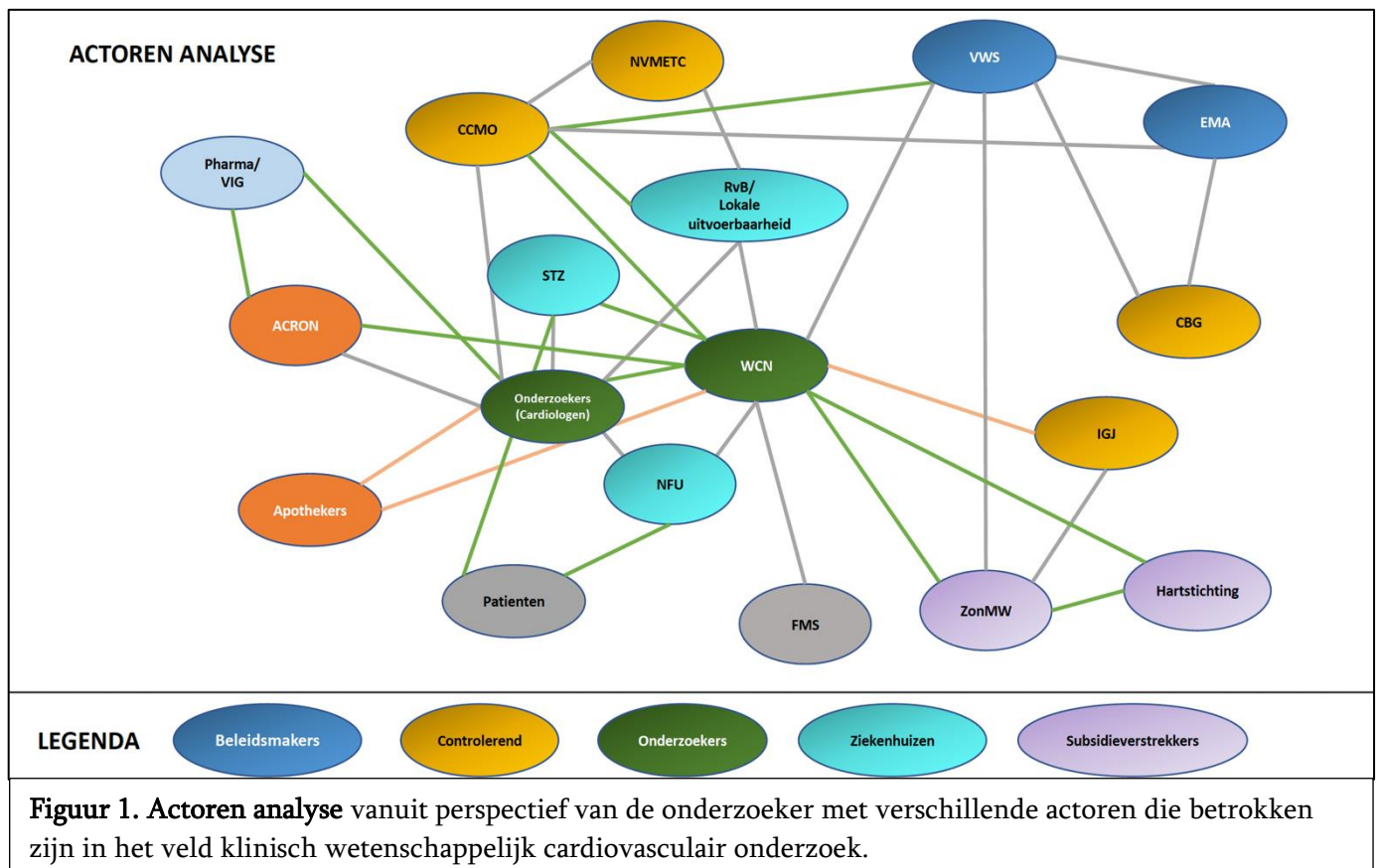
geïncorporeerde patiënt. Dit duurt nog erg lang. CCMO is zich goed bewust van de opleiding van actoren hierin, onder andere de lokale ziekenhuizen/wetenschapscommissies. De CCMO zal in Nederland prioriteit geven aan het makkelijker maken om onderzoek in te dienen.

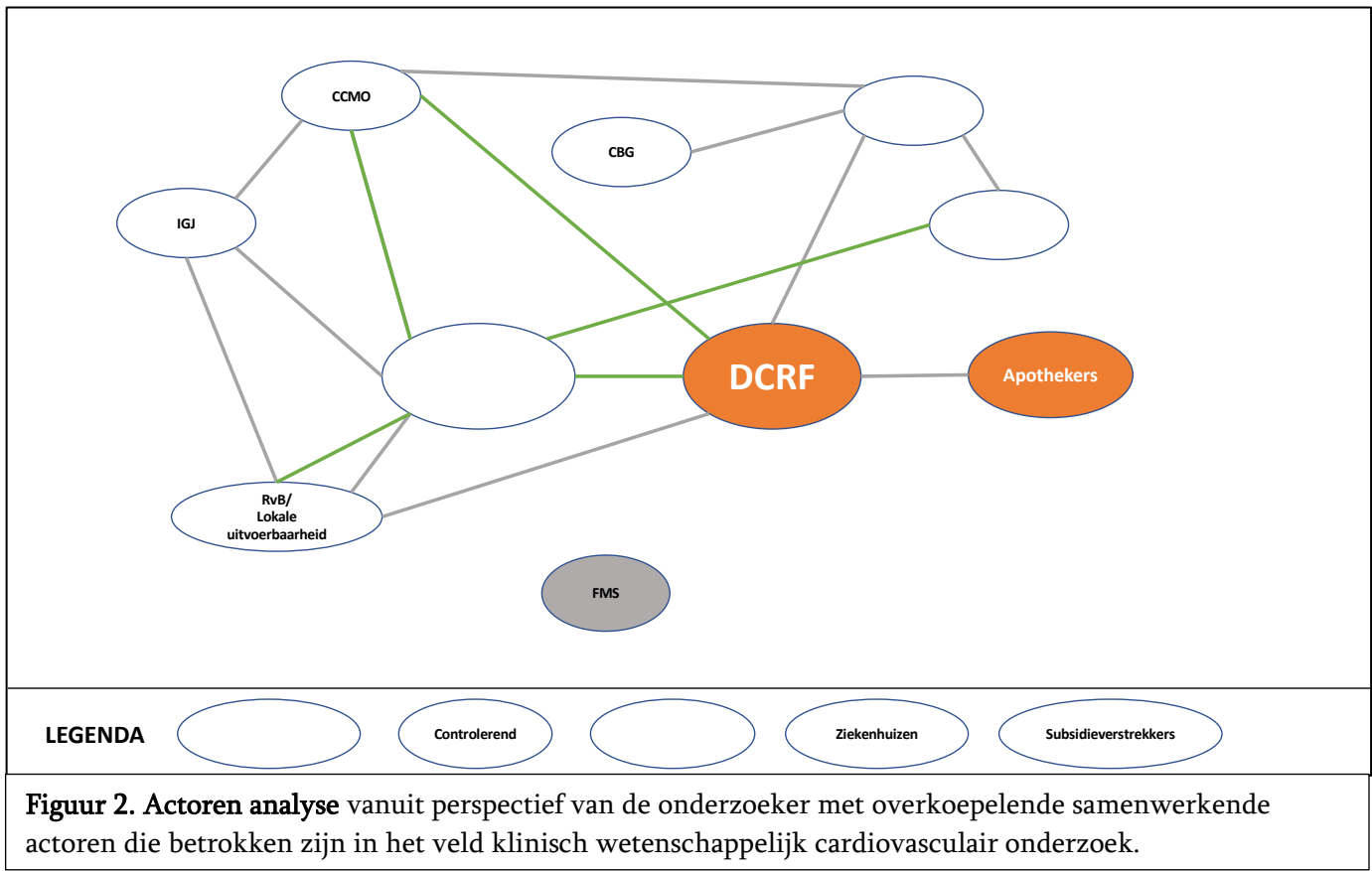
Ziekenhuisapothekers

Ziekenhuisapothekers herkennen zich in toegenomen wet- en regelgeving. Hun belang is het kunnen blijven opslaan en uitgeven van medicatie via de apotheek, volgens de huidige GM wet, en niet via onderzoekers. De toename van de regeldruk lijkt volgens de ziekenhuisapothekers deels bij de sponsor zelf te liggen. M.a.w. het eindresultaat moet door de FDA en/of de EMA worden goedgekeurd, dus ook hier is er risico-aversie. Verder geven de ziekenhuisapothekers aan meegewerkt te hebben aan een veldnorm met ZonMW/FMS voor 'beheer en uitgifte van geneesmiddelen in onderzoek', die tot heden nog niet is geaccordeerd door alle betrokken partijen.

Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)

Namens grote farmaceutische bedrijven is de VIG in Nederland het samenwerkingsverband wat hun belangen behartigt. Het vlot invoeren van de nieuwe ECTR is ook voor de VIG een aandachtspunt. Datakwaliteit in Nederland is goed, de procedure om op te starten wordt al als lang ervaren door de sponsors. Voornaamste belang van de VIG is drug access, niet zozeer het uitvoeren van het klinisch onderzoek. Het geregistreerd krijgen van medicatie in Nederland wordt als moeizamer ervaren vergeleken met andere Europese landen.





3. Concurrentiepositie Nederland in Cardiovasculair Geneesmiddelenonderzoek

[stuk Jonathan]

4. Colchicine

Inleiding

Viagra, aspirine en duloxetine. Drie beroemde voorbeelden waarvan het gebruik in het verleden ook gunstig bleek te zijn voor een totaal ander ziektebeeld. Het ministerie van Volksgezondheid was al gauw overtuigd: zij creëerde via ZonMW een mogelijkheid om funding te krijgen voor onderzoek naar drug repurposing. Want oude (goedkope) medicijnen die kunnen helpen tegen andere kwalen? Dat zou nogal veel geld schelen.

Maar de werkelijkheid ligt helaas ingewikkelder. Meerdere onderzoeken kregen inmiddels al funding, waaronder ook onderzoek naar het gebruik van colchicine bij voor hart- en vaatziekten in plaats van jicht. Maar waar deze oude medicijnen wellicht goedkoop zijn voor de patiënt, moet het geld voor dergelijke onderzoeken nog wel ergens vandaan komen. Want voordat een arts bestaande medicijnen -waarvan de veiligheid al uitgebreid is onderzocht- mag voorschrijven voor een ander ziektebeeld, moeten deze medicijnen hetzelfde uitgebreide (en dure) stappenplan doorlopen als compleet nieuwe medicijnen. Ongunstig voor onderzoekers, want dit kost al gauw een paar miljoen. En ongunstig voor bedrijven, zeker als het patent van het bepaalde medicijn al is verlopen. Want waar verdienen ze dan aan? Dus waar het onderzoek naar colchicine voor hart- en vaatziekten succesvol was, lijkt het nog niet gauw voorgeschreven te worden voor deze patiëntengroep. Want de farmaceutische bedrijven haken af. Waar VWS beloofde een oplossing te zoeken voor dit terugverdienprobleem, mogen de farmaceuten het middel niet ineens duurder maken voor patiënten met hart- en vaatziekten in vergelijking met jichtpatiënten. Terecht, maar lastig. Want hoe verdienen farmaceuten het dan terug?

Maar er is meer. Want ondanks het enthousiasme van het VWS, lijkt de Nederlandse wet- en regelgeving het in zijn geheel onaantrekkelijk te maken om uit te zoeken of medicatie ook gunstig kan zijn voor andere ziekten, zoals voor hart- en vaatziekten. Onderzoek doen in Nederland duurt lang, het is kostbaar én er is geen regelgeving op maat. Nieuwe en oude medicijnen moeten hetzelfde traject doorlopen, terwijl sommige onderzoeken niet altijd nodig zijn. En hierdoor wordt Nederland een steeds onaantrekkelijker land voor big pharma om onderzoek mee te doen. En dat is een probleem!

5. Conclusies en Aanbevelingen

Dit adviesrapport vat een verkennend onderzoek uit

6. Bijlagen