

Effect van Europese regelgeving op het starten van een geneesmiddelstudie

Hiddo J. Lambers Heerspink ^{*}, Daniela Dobre en Dick de Zeeuw
Afdeling Klinische Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: h.j.lambers.heerspink@med.umcg.nl.

Kernpunten

- De beoordeling van een geneesmiddelstudie door medisch-ethische toetsingscommissies duurde langer in landen die de Europese richtlijn van 2001 hadden ingevoerd dan in landen die nationale toetsingsprocedures volgden (75 tegen 59 dagen; $p < 0,001$).
- De gemiddelde beoordelingsduur in Europa (67 dagen) was gelijk aan die in Australië (68 dagen; $p = 0,388$), maar in de Verenigde Staten is die significant korter (15 dagen; $p < 0,001$).

Gerandomiseerde klinische studies zijn van groot belang om objectief de veiligheid en de effectiviteit van nieuwe interventies te kunnen vaststellen. Artsen en beleidsmakers gebruiken de resultaten van geneesmiddelstudies om optimale therapieën voor te schrijven en te verwerken in patiëntenrichtlijnen. Geneesmiddelstudies initiëren en uitvoeren is echter een tijdrovende en kostbare aangelegenheid. Om dit proces te vereenvoudigen en te harmoniseren in Europa heeft de Europese Unie in 2001 de Europese richtlijn voor 'goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik' aangenomen [1]. Het doel van de richtlijn is de bescherming van de proefpersoon te bevorderen en de uitvoering van klinisch geneesmiddelonderzoek in Europa te harmoniseren en te faciliteren.

Nederland heeft van oudsher een goede internationale reputatie in het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek. Ondanks de bescheiden geneesmiddelenmarkt (minder dan 1% van de totale farmaceutische omzet wordt in Nederland gerealiseerd) wordt 2% van alle fase-I- tot fase-IV-studies in Nederland gestart [2]. Een van de factoren die de competitieve positie van Nederland en andere Europese landen bepalen, is de beoordelingstermijn van procedures voor het starten van geneesmiddelstudies door medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Om de toetsingsprocedures zo efficiënt mogelijk te laten verlopen zijn bij de invoering van de Europese richtlijn enkele veranderingen in het indienings- en beoordelingsproces ingevoerd [3, 4].

Ten eerste ziet de richtlijn erop toe dat bij de beoordeling van een multicentrische studie één commissie in één centrum de medisch-ethische beoordeling op zich neemt, terwijl de overige centra alleen beoordelen of de studie in het desbetreffende centrum uitvoerbaar is. Dit is een belangrijke verandering ten opzichte van voorgaande regelgeving, waarbij alle deelnemende centra de medisch-ethische

Abstract

Does the European clinical trials directive really improve clinical trial approval time?

Objective

To facilitate and improve clinical research within Europe, the European Union (EU) adopted in 2001 the Clinical Trials Directive (EUCTD). The aim of this study was to compare duration between submission of a clinical drug trial application and approval by regulatory authorities in EU countries regulated by EUCTD versus EU countries regulated by local legislation and also to compare the duration of regulatory approval in Europe versus the United States and Australia.

Design and methods

Application for clinical drug trial initiation was submitted to regulatory authorities of 14 European countries (including Israel), the United States and Australia. In Europe, 10 countries were regulated by EUCTD and 4 countries were regulated by local legislation.

Results

In Europe, median duration of regulatory procedures was longer in EUCTD countries than countries following local legislation (75 versus 59 days; $p < 0,001$). 5 EUCTD countries had a time to approval of more than 60 days (maximum within EUCTD rules). The long duration of regulatory procedures was the consequence of 1) sequential instead of simultaneous submission of trial application to regulatory authorities, and 2) involvement of local ethics committees in procedures that should be followed only by central ethics committees. The duration of regulatory procedures was similar in Australia (67 versus 68 days; $p = 0,388$), but was significantly shorter in the United States (67 versus 15 days; $p < 0,001$).

Conclusion

In this early stage of implementation, EUCTD appears not to shorten the duration of regulatory procedures for clinical trial initiation. Furthermore, Europe lags behind the United States on speed of regulatory procedures.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):152-155

Dit artikel is gebaseerd op: Lambers Heerspink HJ, Dobre D, Hillege HL, Grobbee DE, de Zeeuw D. Does the European clinical trials directive really improve clinical trial approval time? Br J Clin Pharmacol 2008;66(4):546-50.

toetsing op zich namen en afzonderlijk al dan niet toestemming gaven voor het uitvoeren van de studie.

Een tweede verandering is dat volgens de Europese richtlijn de

Tabel 1

Europese landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd en landen die nationale toetsingsprocedures volgden

Europese richtlijn	België, Denemarken, Hongarije, Italië, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Zweden, Verenigd Koninkrijk
Nationale toetsingsprocedures	Frankrijk, Nederland, Zwitserland Israël

studie tegelijkertijd moet worden ingediend bij een METC en een bevoegde instantie (verantwoordelijk voor de veiligheid van het geneesmiddel en het bereidingsproces). De indiening bij deze instanties mag tegelijkertijd gebeuren, waar in verscheidene Europese lidstaten dit voorheen achtereenvolgens moest gebeuren. Een derde belangrijke verandering betreft het voorschrijven van een maximale termijn (60 dagen) waarbinnen de beoordelingsprocedure dient te worden afgerond.

Deze veranderingen hebben tot doel een omgeving te creëren waarbinnen het beoordelingsproces consistent, snel en kwalitatief goed wordt uitgevoerd [5].

Alhoewel de Europese richtlijn in 2001 is aangenomen, hadden verscheidene Europese lidstaten de richtlijn in 2005 nog niet officieel geïmplementeerd en volgden zij nog steeds nationaal gereguleerde toetsingsprocedures. Hierdoor ontstond de unieke mogelijkheid om de beoordelingstermijn van een multicentrische geneesmiddelstudie te vergelijken tussen landen die wel en (nog) niet de Europese richtlijn hadden ingevoerd.

Wij verrichtten een studie met als doel de beoordelingstermijn van indiening tot aan goedkeuring van een multicentrische geneesmiddelstudie door de METC en de bevoegde instantie te bepalen. Ten eerste vergeleken we Europese landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd met landen die nationaal geldende regelgevingsprocedures volgden. Ten tweede vergeleken we de beoordelingstermijn in Europa met die in de Verenigde Staten en Australië.

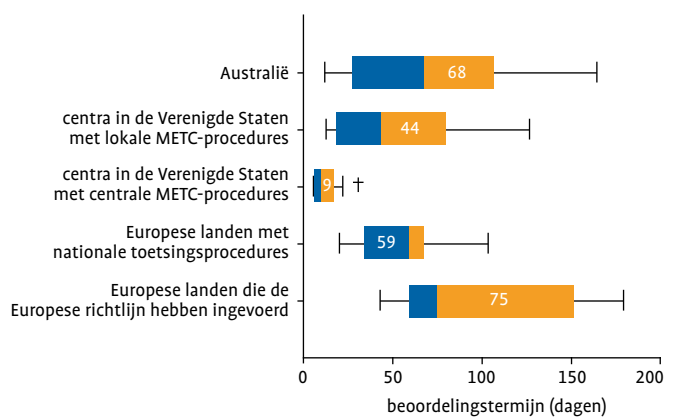
Methoden

De evaluatie van de beoordelingstermijn is gebaseerd op ervaringen vanuit de indiening van de SUN-Micro studie bij METC's en bevoegde instanties in Europa, de Verenigde Staten en Australië. Het doel van de SUN-Micro-studie is de effectiviteit en de veiligheid van de glycosaminoglycaan sulodexide bij patiënten met diabetische nefropathie te beoordelen. Academische centra in Chicago (Verenigde Staten), Groningen (Nederland) en Melbourne (Australië) coördineren deze *investigator-initiated* studie.

Het studieprotocol met bijbehorende documenten is ingediend bij

Figuur 1

Beoordelingstermijn voor toetsingsprocedures in Europa, de Verenigde Staten en Australië



Het getal is de mediaan; de lijnen geven de totale spreiding aan, de balken geven de interkwartielafstand weer.

Landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd ten opzichte van Europese landen die nationale toetsingsprocedures volgden: $p < 0,001$
Landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd ten opzichte van centra in de Verenigde Staten die een centrale indieningsprocedures volgden: $p < 0,001$

METC's en bevoegde instanties in de periode juli tot december 2005. 10 Europese lidstaten (overeenkomend met 78 centra) hadden in die periode de Europese richtlijn ingevoerd, terwijl 4 landen (38 centra; ook Israël is hiertoe gerekend) nationaal gereguleerde toetsingsprocedures volgden (tabel 1). Van de 83 deelnemende centra in de Verenigde Staten volgden 50 centrale medisch-ethische toetsingsprocedures terwijl 33 centra lokale toetsingsprocedures volgden. Alle 22 centra in Australië volgden lokale medisch-ethische toetsingsprocedures.

De Mann-Whitney-U-test is gebruikt om de mediane beoordelingstermijn tussen landen en continenten te toetsen. Een p-waarde $< 0,05$ (tweezijdig) is als statistisch significant beschouwd.

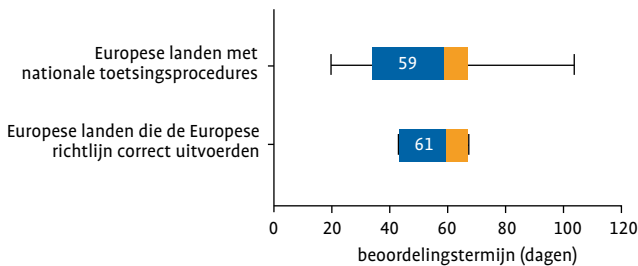
Resultaten

De mediane beoordelingstermijn was significant langer in centra die de Europese richtlijn hadden ingevoerd dan in Europese centra die nationaal gereguleerde toetsingsprocedures volgden (figuur 1; 75 tegen 59 dagen; $p < 0,001$).

Nadere analyse toonde aan dat 5 landen (42 centra) die de Europese richtlijn hadden geïmplementeerd deze niet naleefden. De lange

Figuur 2

Beoordelingstermijn voor toetsingsprocedures in landen die de Europese richtlijn correct uitvoerden en in landen die nationale toetsingsprocedures volgden



Het getal is de mediaan; de lijnen geven de totale spreiding aan, de balken geven de interkwartielafstand weer.

Landen die de Europese richtlijn correct volgden ten opzichte van Europese landen die nationale procedures volgden; $p = 0,117$.

beoordelingstermijn in deze 5 landen is ten eerste te verklaren doordat de indiening van de geneesmiddelstudie bij de METC pas mogelijk was nadat goedkeuring van de bevoegde instantie was verkregen. Ten tweede waren lokale METC's betrokken bij procedures die alleen dienen te worden uitgevoerd door de centrale METC. Nadat deze landen buiten beschouwing werden gelaten, was er geen verschil in de beoordelingstermijn tussen landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd en landen die nationale toetsingsprocedures volgden (figuur 2; 59 tegen 61 dagen). Opgemerkt dient te worden dat de variatie van de beoordelingstermijn in landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd kleiner was (spreiding 43-67 dagen) dan in landen die nationale toetsingsprocedures volgden (spreiding 10-119 dagen).

De beoordelingstermijn was langer in Europa (totaal) dan in de Verenigde Staten (67 tegen 15 dagen; $p > 0,001$). Deelnemende centra in de Verenigde Staten die centrale toetsingsprocedures volgden, hadden een kortere beoordelingstermijn dan centra die lokale toetsingsprocedures volgden (figuur 1; 9 tegen 44 dagen; $p < 0,001$). Tussen Europa en Australië (67 tegen 68 dagen; $p = 0,388$) is geen verschil in beoordelingstermijn gevonden. De beoordelingstermijn in landen die de Europese richtlijn hadden geïmplementeerd, was daarentegen langer dan in Australië (75 tegen 68 dagen; $p = 0,067$).

Beschouwing

De in dit artikel gepresenteerde gegevens tonen aan dat de beoordelingstermijn voor het starten van een multicentrische geneesmiddelstudie langer is in landen die de Europese richtlijn hebben ingevoerd dan in landen die nationale toetsingsprocedures volgen. Dit is voornamelijk te wijten aan het feit dat de procedures die zijn vastgelegd in de Europese richtlijn, niet worden nageleefd. Desalniettemin verschilde de beoordelingstermijn in landen die de Europese richtlijn correct uitvoerden niet van die in landen die nationale regelgevingprocedures volgden. Tot slot duurt het

beoordelingsproces in Europa langer dan in de Verenigde Staten, maar even lang als in Australië.

Bij aanvang van deze studie was de verwachting dat de beoordelingstermijn in landen die de Europese richtlijn hadden ingevoerd, korter zou zijn dan in landen die nationale toetsingsprocedures volgen. Dat was echter niet het geval, en dit is voornamelijk te wijten aan het feit dat enkele landen niet toestonden het studieprotocol met bijbehorende documenten tegelijkertijd in te dienen bij de METC en de bevoegde instantie. Ten tweede hielden lokale METC's zich bezig met procedures die alleen door de centraal beoordelende METC behoren te worden uitgevoerd. Deze lokale METC's beoordeelde het protocol met alle bijbehorende bijlagen, stellen veranderingen voor, niet alleen ten aanzien van de lokale uitvoerbaarheid maar ook ten aanzien van het protocol en de bijlagen, en vertraagden op die manier de toetsingsprocedure.

De beoordelingstermijn van de toetsingsprocedures was duidelijk korter in de Verenigde Staten dan in Europa. Hiervoor zijn enkele redenen aan te geven [6, 7]. Ten eerste hebben centrale METC's in de Verenigde Staten meer ervaring met centrale beoordelingsprocedures, aangezien de eerste centrale METC's al in 1981 zijn opgericht. Een ander belangrijk verschil betreft de vergaderfrequentie. Centrale METC's in de Verenigde Staten vergaderen tweemaal per week terwijl Europese commissies twee- of driemaal per maand vergaderen. Slechts enkele studies hebben systematisch de beoordelingstermijn voor het starten van een multicentrische geneesmiddelstudie onderzocht. Recentelijk hebben Van Santvoort e.a. hun ervaringen gerapporteerd voor het verkrijgen van toestemming voor het uitvoeren van de studie *Pancreatitis: surgical necrosectomy versus step up approach* in 19 Nederlandse ziekenhuizen [8]. De auteurs tonen aan dat het proces omslachtig is en grote inzet van tijd en middelen vraagt: de mediane duur om van lokale METC's goedkeuring te verkrijgen bedroeg 81 dagen, het duurde in totaal twee jaar voordat in alle deelnemende centra goedkeuring was verkregen en er is circa 42 kg papier verstuurd naar METC's en onderzoekers. Dat het proces voor het starten van een geneesmiddelstudie omslachtig is en niet moet worden onderschat, wordt tevens duidelijk uit de ervaringen van onderzoekers van de *Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial* [9]. Zij toonden aan dat het proces voor het starten van een studie in de meeste centra tien tot twaalf maanden in beslag neemt en in 10% van de centra meer dan twee jaar.

De vereniging voor innovatieve geneesmiddelen, Nefarma, heeft over de periode 1 maart 2007 tot en met 29 februari 2008 de beoordelingstermijn van 83 geneesmiddelprotocollen in Nederland bepaald. De gemiddelde tijd die de beoordelende commissie nodig heeft valt binnen het gestelde maximum van 60 dagen, namelijk 48. Opgemerkt dient echter te worden dat er een grote spreiding is, waarbij de termijn van 31% van de protocollen langer is dan 60 dagen. De oorzaak van het overschrijden van de termijn van

60 dagen is voornamelijk de lange duur die nodig is om lokale uitvoerbaarheidsverklaringen te verkrijgen. Deze uitvoerbaarheidsverklaringen worden bij slechts 40% van de protocollen afgegeven binnen de gestelde termijn van 30 dagen.

In Nederland is de Dutch Clinical Trial Foundation opgericht om de concurrentiepositie van Nederland op het gebied van klinische studies te behouden en te verbeteren. De foundation heeft eind 2008 een advies opgesteld betreffende criteria en toetsingprocedures, teneinde het proces en de organisatie van de toetsing op lokale uitvoerbaarheid te verbeteren om de kwaliteit van het klinisch onderzoek te waarborgen en de toetsingsduur te verkorten [10]. De adviezen betreffen onder andere de samenstelling van de commissie lokale uitvoerbaarheid en de verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen de instelling en de commissie lokale uitvoerbaarheid. Binnen het in Nederland gestarte Top Instituut Pharma houdt het Escher-project zich bezig met de verbetering en facilitering van geneesmiddelontwikkeling [11]. Speerpunten zijn de evaluatie en de analyse van regelgeving voor geneesmiddelonderzoek en aanbevelingen om de geneesmiddelontwikkeling efficiënter te laten verlopen.

De Europese Commissie heeft in 2007 een congres georganiseerd om de effecten van de Europese richtlijn te evalueren. Tijdens dit congres kwam naar voren dat, hoewel het indieningsproces bij METC's en bevoegde instanties gestructureerder verloopt, er nog steeds grote verschillen tussen landen bestaan in interpretatie en uitvoering van de Europese richtlijn [12]. Bovendien was er duidelijk behoefte aan systematisch onderzoek naar de impact van de Europese richtlijn om de huidige richtlijn aan te passen en procedures te verbeteren.

In het kader van het FP6-programma van de Europese Unie is begin 2008 het programma *Impact on Clinical Research and Effects of Legislation* gestart. Dit programma heeft als doel de impact van de Europese richtlijn en gerelateerde regelgeving op onderzoekers, sponsors, METC's en bevoegde instanties te evalueren en te analyseren, om op die manier aanbevelingen te kunnen doen voor verbetering van de huidige richtlijn.

Aanbevelingen vanuit onze ervaring om de huidige situatie te verbeteren zijn, ten eerste, een verduidelijking van de taakverdeling tussen lokale en centrale METC's, en ten tweede een toezicht op de naleving van de maximale termijn van 60 dagen waarbinnen de beoordelingsprocedure dient te worden afgerond.

Dit onderzoek is cross-sectioneel van aard. Longitudinaal onderzoek is noodzakelijk om in Europese landen afzonderlijk de effecten van regelgeving voor en na implementatie van de Europese richtlijn vast te leggen. Het zou kunnen dat de beoordelingstermijn na implementatie van de Europese richtlijn is verkort, maar nog steeds langer is dan in landen die nationale regelgevingprocedures volgen. Daarnaast moet worden vermeld dat de huidige analyses uitgevoerd zijn vlak nadat de Europese richtlijn was ingevoerd. De laatste jaren

hebben METC's en bevoegde instanties meer ervaring opgedaan en kunnen ze daardoor efficiënter zijn gaan werken. Nader onderzoek is nodig om de situatie anno 2009 te evalueren.

Concluderend kan gesteld worden dat de invoering van de Europese richtlijn voor klinisch geneesmiddelonderzoek niet heeft geleid tot verkorting van de beoordelingstermijn van medisch-ethische toetsingsprocedures. Dit heeft tot gevolg dat Europa een minder aantrekkelijke markt wordt voor het uitvoeren van internationaal geneesmiddelonderzoek, en kan ertoe leiden dat er een (verdere) verschuiving plaatsvindt op het gebied van klinisch geneesmiddelonderzoek van Europa naar de Verenigde Staten. Dit is zeker niet wat de Europese Unie ten doel had toen zij de Europese richtlijn invoerde.

LITERATUUR

- 1 Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *J Eur Comm* 2001;(L 121):34-44.
- 2 Thema onderzoeksklimaat. Hoe aantrekkelijk blijft Nederland voor onderzoek naar geneesmiddelen. www.nefarma.nl. Geraadpleegd 23 september 2008.
- 3 Lemaire F, Baeyens AJ. Clinical research: a European Union Directive. *Intens Care Med* 2002;28:660.
- 4 Baeyens AJ. Impact of the European Clinical Trials Directive on academic clinical research. *Med Law* 2004;23:103-10.
- 5 European Commission. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use. 2006. www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216.pdf. Geraadpleegd 15 januari 2008.
- 6 43 Federal Register 56177. 46[16], 8365-8392. 1981. www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm. Geraadpleegd 16 januari 2008.
- 7 The national commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. 1979. ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html. Geraadpleegd 1 juli 2009.
- 8 van Santvoort HC, Besselink MGH, Gooszen HG. Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische, gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152(38):2077-83.
- 9 McNay LA, Tavel JA, Oseekey K, et al. Regulatory approvals in a large multinational clinical trial: the ESPRIT experience. *Control Clin Trials* 2002;23:59-66.
- 10 Dutch Clinical Trial Foundation. www.clinical-trials.nl. Geraadpleegd 4 december 2008.
- 11 Top Instituut Pharma. The Escher Project. www.tipharma.nl. Geraadpleegd 25 september 2008.
- 12 European Commission. European Medicines Agency Conference on the operation of the clinical trials directive (Directive 2001/20/EC) and perspectives for the future. European Medicines Agency; 2007. www.emea.europa.eu/meetings/conferences/3oct07.htm. Geraadpleegd 15 januari 2008.