



Een keur aan cro's



De Inspectie voor de Gezondheidszorg gaat de **kwaliteit** van *clinical research organizations* in kaart brengen. Heeft dat nut? 'Je krijgt iets dat lijkt op een ANWB-keurmerk bij hotels: het ziet er vooral aardig uit.'

ARNO VAN 'T HOOG

Clinical research organizations (cro's) vormen de spil in het outsourcen van veel taken rond het klinische geneesmiddelenonderzoek. Vaak zijn het cro's die de studie organiseren in opdracht van een farmaceut. Zij begeleiden de aan de studie deelnemende artsen, bewaken de uitvoering van het protocol, monitoren de bijwerkingen en zien erop toe dat alle data correct wordt verzameld.

Reden voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) om het RIVM onderzoek te laten doen naar cro's. De belangrijkste conclusies luiden dat er minstens 114 cro's actief zijn in Nederland, en dat betrokkenen de kwaliteit ervan als goed beoordelen, zonder dat er duidelijke criteria worden omschreven. Het RIVM publiceerde hierover eind vorig jaar een rapport.

MANOEUVREREN

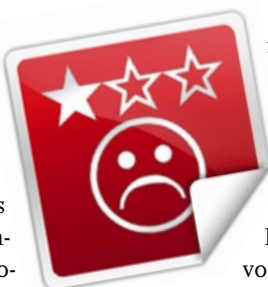
Het RIVM signaleert wel een gebrek aan toetsbare kwaliteitsnormen voor cro's. Die zogenaamde veldnormen zou de sector zelf moeten ontwikkelen. Bovendien is het volgens het rapport wenselijk dat er een openbaar cro-register komt, met daaraan gekoppeld een algemene verklaring van GCP-compliance. Good Clinical Practice (GCP) is een internationale kwaliteitsstandaard die omschrijft hoe klinisch

onderzoek moet worden opgezet, uitgevoerd en gecontroleerd.

De IGZ gaat dit jaar en volgend jaar de cro's nader onderzoeken. "Aangezien zowel het veld als de inspectie geïnteresseerd is in de borging van de kwaliteit van cro's, verdiept de inspectie zich nader in deze problematiek", laat een IGZ-woordvoerder in een reactie weten. "Gezien de diversiteit aan cro's en het feit dat hun rol en kwaliteit mogelijk onvoldoende geborgd zijn, wil de IGZ dit nader onderzoeken. Op dit moment wordt in kaart gebracht hoe dit onderzoek wordt vormgegeven."

"Ik deel de conclusie dat het kwaliteits-

'Nederland moet niet het beste jongetje van de klas willen zijn'



niveau behoorlijk hoog is", zegt Henk Kamsteeg, voorzitter van cro-koepel Acron en general manager bij cro Quintiles. "Natuurlijk staan we open voor eventuele verbeteringen.

Maar we moeten wel oppassen voor overregulering. Er is al veel wet- en regelgeving, en je moet je goed afvragen welke toegevoegde waarde extra regels hebben. Nederland moet zich niet in een uitzonderingspositie manoeuvreren en het beste jongetje van

de klas willen zijn. Het zou verstandiger zijn als dit in Europees verband wordt bekeken."

Kamsteeg wil het liefst zo snel mogelijk met de inspectie om de tafel. Het rapport roept bij hem veel vragen op en tot nu toe blijft onduidelijk wat de inspectie verder wil onderzoeken. "Het rapport meldt dat er 114 cro's in Nederland actief zijn. Ik ben verbaasd over dat hoge aantal, Acron heeft nu veertig leden. Misschien zitten er bij die 114 ook eenmansbedrijven en freelancers."

ALLERLEI AUDITS

Cro's worden teveel over een kam geschoren, is Kamsteegs indruk: "Het is zaak om goed te kijken waar je het precies over hebt." Er zijn namelijk ook cro's die zich richten op laboratoriumonderzoek, datamanagement of zelfs juridische dienstverlening, in plaats van onderzoek met patiënten. Dan staat cro voor *contract research organizations*. De meeste clinical research organizations begeleiden artsen die het onderzoek doen. Alleen fase-1-units of onderzoeksafdelingen van academische ziekenhuizen vormen daarop een uitzondering; daar is de arts werknemer van de cro.

Er is eigenlijk al geen ontkomen aan (internationale) regelgeving en toetsing, vindt Kamsteeg. Cro's vallen onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), die regels bevat over onder meer de uitvoering, de toetsing en het verzekeren van proefpersonen. De bij het



onderzoek betrokken artsen zijn gebonden aan hun beroepsregels. “Daarnaast doen de opdrachtgevers voorafgaand aan, en tijdens, de studie allerlei audits. Achteraf kan de FDA of EMA ook nog een audit doen.” Als cro’s niet de gewenste kwaliteit leveren, zullen zij eenvoudigweg niet meer worden ingezet bij latere studies. Het leveren van kwaliteit is dus een absolute voorwaarde voor cro’s, stelt hij.

SCHILDJE

De kwaliteit van het fase-1-onderzoek zou extra aandacht moeten hebben, volgens het RIVM-rapport. Omdat een medicijn dan voor het eerst wordt toegediend aan mensen, zouden er extra risico’s zijn voor proefpersonen, is de gedachte. Die analyse is veel te kort door de bocht, zegt Adam Cohen, directeur van het Centre for Human Drug Research in Leiden, een cro gespecialiseerd in fase-1-trials. “Natuurlijk is bij een eerste toediening een heleboel informatie niet voorhanden. Maar er is voorafgaand wel een analyse mogelijk van de farmacologische eigenschappen en de eventuele risico’s. Als je dat goed doet, is het risico laag, ook omdat het middel maar eenmalig wordt toegediend. Het is onze verantwoordelijkheid als cro om daar goed naar te kijken, ook al is het protocol al goedgekeurd door een ethische commissie. Wij hebben hiervoor zelfs een externe adviesraad.”

Cohen memoreert een dramatisch verlopen fase-1-trial van het Duitse bedrijf TeGenero met het monoclonale

antilichaam TGN1412. Daarbij belandden zes vrijwilligers kort na de eerste toediening op de intensive care met meervoudig orgaanfalen. “Dat is vreselijk misgegaan doordat er in eerste instantie een veel te hoge dosis is gegeven.”

Het ontbrak bij het opstellen van het protocol aan integratie van alle beschikbare wetenschappelijke kennis uit immunologie en dierproeven, volgens Cohen. “Risicobeheersing wordt

‘Protocollen creëren een vals gevoel van veiligheid’

sterk beïnvloed door specifieke wetenschappelijke kennis van onderzoekers. Die is moeilijk te toetsen en te normeren. Je kunt een fout protocol tot in puntjes navolgen, met alle gevolgen van dien. Het klinische onderzoek is vergelijkbaar met

het werk van piloten in de luchtvaart: veel ligt vast in processen, maar je hebt ervaren professionals nodig die uitzonderlijke situaties op tijd herkennen en daarop bijsturen.”

Wie alleen focust op het eerste, creëert een vals gevoel van veiligheid, zegt Cohen. “In de GCP-normering staat bijvoorbeeld dat betrokken onderzoekers adequaat getraind moeten zijn voor reanimatie. Dat klinkt goed, maar het is in de praktijk vrijwel nooit waar het om

draait als er signaleren van ernstige bijwerkingen zijn. Een norm met weinig praktische betekenis dus.”

Het is maar de vraag of de eventueel in te voeren veldnormen en certificering van cro’s veel zullen veranderen, stelt Cohen. Een farmaceut wil altijd van tevoren

vaststellen of een cro voor een specifieke studie voldoet. “Elke studie heeft een ander protocol en risicoanalyse.” Algemene veldnormen en GCP-certificering kunnen dan nooit heel gedetailleerd worden. Cohen: “Je krijgt dan iets dat lijkt op een ANWB-keurmerk, zo’n schildje naast hoteldeuren. Het ziet er vooral aardig uit.”

Een register met certificering zal nog het meest in het commerciële verkeer met klanten een rol gaan spelen, denkt hij. Dat was ook het geval toen de IGZ eind jaren 90 een aantal jaren GCP-certificeringen uitvoerde. Cohen: “Cro’s die het eerst aan de beurt waren, konden soms 6 maanden langer met hun zwemdiploma pronken, terwijl anderen nooit aan de beurt kwamen. Het is niet aan de overheid om te zorgen voor ongewenst concurrentievoordeel. Als certificering wordt ingevoerd, moet dat veel beter worden geregeld.”

Cro’s moeten vooral het onderzoek doen dat ze qua complexiteit aankunnen, zegt Cohen. “In onze staf zitten bijvoorbeeld medisch specialisten, dat hebben niet alle cro’s.’ Ook Kamsteeg denkt dat het vervolgonderzoek van de IGZ beter moet kijken naar verschillen tussen reguliere cro’s en bedrijven die complex onderzoek doen.

