

HET OPZETTEN VAN EEN PRAGMATISCHE TRIAL IS EEN
HUZARENSTUKJE

EU zadelt eenvoudig onderzoek op met hoofdbrekens

Het vergelijken van twee bestaande geneesmiddelen kan bijzonder nuttig zijn en zou in de praktijk eenvoudig uitvoerbaar moeten zijn. Ware het niet dat EU-regels dit type onderzoek nodeloos compliceren

GETTY IMAGES

Als een nieuw medicijn op de markt komt, wil je weten wat de meerwaarde is ten opzichte van bestaande medicijnen. In de reguliere zorg wordt dan het inmiddels geregistreerde nieuwe medicijn vergeleken met een relevant alternatief. Dit heet een pragmatische trial.

De farmaceutische industrie financiert veel klinische medicatietrials. Maar aanzien het voor een farmaceut minder aantrekkelijk is om geld te steken in al geregistreerde medicatie, is een pragmatische trial lastiger te financieren.

In theorie zijn pragmatische trials makkelijk uitvoerbaar. Veel van de onderzoeksvisites kunnen bijvoorbeeld samenvallen met de reguliere controlebezoeken aan de arts. Ook allerlei uitkomstmaten zoals bloeddruk en cholesterolwaarden worden al standaard verzameld in de klinische praktijk. Er hoeft dus weinig 'extra' te gebeuren voor zo'n onderzoek, wat veel scheelt in tijd, moeite en kosten. Helaas wordt dit type onderzoek ernstig bemoeilijkt door onzinnige bureaucratie, zoals we ondervonden bij ons eigen onderzoek.

Simpel onderzoek

De opzet van onze multicenter klinische trial is doodsimpel: we randomiseren patiënten met reumatoïde artritis naar twee geregistreerde en veelgebruikte anti-reumatica (prednison 10 mg per dag p.o. versus tocilizumab wekelijks 162 mg s.c.), en vergelijken vervolgens de klinische effectiviteit, veiligheid en kosten-effectiviteit. Beide medicijnen zijn al jaren op de markt voor deze patiëntengroep. Omdat er geen duidelijk onderbouwde voorkeur is voor één van beide behandelingen, willen we onderzoeken welk middel (kosten)effectiever is. De studie is niet geblindeerd; iedereen weet welke behandeling een patiënt ontvangt. Feitelijk leveren we tijdens de studie dus de reguliere zorg, maar dan gerandomiseerd en met enkele gestandaardiseerde bezoeken en uitkomstmaten: een pragmatische trial. Makkelijker kan eigenlijk niet. Omdat de medicatie on-label wordt voorgeschreven – zoals dat ook in de reguliere zorg gebeurt – kunnen we de medi-

catie declareren bij de zorgverzekeraar. Het is een door onszelf geïnitieerd onderzoek met een relatief klein studiebudget; zonder declaratie bij de zorgverzekeraar zou deze studie niet mogelijk zijn. Omdat we randomiseren en de effectiviteit en veiligheid van medicijnen in kaart willen brengen, valt de medicatie volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) onder de definitie 'studiemedicatie'.¹ Het maakt hierbij niet uit dat beide medicijnen al jaren op de markt zijn en geregistreerd zijn voor behandeling van deze patiëntengroep. Helaas blijken op 'studiemedicatie' nogal wat extra regels van toepassing te zijn. Allereerst moet de medicatie als zodanig geëtiketteerd worden. Op zowel het doosje als op elke pilstrip en elke losse spuit moet een sticker worden geplakt met daarop de naam van het ziekenhuis, de naam van de hoofdonderzoeker en een patiëntidentificatienummer. Al deze gegevens staan ook al in het epd, en alle informatie over de trial en bijbehorende contactpersonen zijn bovendien ook op internet te vinden. Het is dus niet duidelijk wat deze stickers nog toevoegen aan de veiligheid voor de patiënt. Mocht een patiënt onverhoopt toch een ernstige bijwerking van deze medicatie krijgen en op de SEH belanden, dan voegt deze informatie niks toe aan de juiste behandeling of registratie van bijwerkingen. Deze extra stickers moeten dus alleen maar geplakt omdat dat nu eenmaal is voorgeschreven in artikel 32 van Annex 13 van de EU-richtlijnen voor Good Manufacturing Practices (GMP).

Drilsergeant

Het etiketteren van medicatie blijkt overigens helemaal niet gemakkelijk. Volgens de GMP is alleen een apotheek met een zogeheten fabrikantenvergunning geautoriseerd om de hiervoor genoemde drie dingen op een etiket te zetten. Doorgaans hebben alleen apotheken in umc's zo'n vergunning. Aan onze trial doen meerdere niet-academische centra mee en blijkbaar worden die apothekers niet in staat geacht om betrouwbare etiketten te produceren. Omdat we ons aan de wet

willen houden, vragen we de apotheker in ons academisch centrum om de etiketten te maken, zodat we deze kunnen versturen naar de apotheken van de deelnemende perifere centra, waar ze vervolgens op de medicatie geplakt kunnen worden. Dit blijkt echter geen optie, omdat ook het plakken van de stickers op het doosje alleen mag gebeuren onder een fabrikantenvergunning. Je vraagt je af wat apothekers moeten doen om deze fabrikantenvergunning te verkrijgen. Bestaat er een trainingskamp, waar tientallen apothekers op een rij onder leiding van een drilsergeant etiketten op doosjes moeten plakken?

De stickerregels zijn desastreus voor een studie als de onze

De stickerregels zijn desastreus voor een studie als de onze, want het betekent dat de medicatie centraal vanuit ons umc moet worden verstrekt. Gevolg daarvan is dat we de medicatie vanuit het studiebudget moeten betalen, want voor patiënten die niet in ons ziekenhuis worden behandeld, kunnen we de medicatie niet bij de zorgverzekeraar declareren. Doorverkopen aan perifere apotheken is volgens de wet ook niet toegestaan. Voor ons onderzoek gaat het om enkele honderdduizenden euro's aan medicatie, waarvoor we geen budget hebben. Het enige haalbare alternatief is dat perifere apotheken op één of andere manier hun eigen medicatie naar ons opsturen, waarna wij het geëtiketteerd terugsturen. De extra kosten hiervan lopen in de tienduizenden euro's. Daarbij komen nog de

honderden uren werk die alle betrokkenen hierin moeten steken om alles te regelen. Er moet bijvoorbeeld met elke apotheek apart een contract worden afgesloten, en bij elk vervoer moet de overdracht van medicatie met bijbehorende temperatuurlogs uitgebreid geadministreerd worden. De medicatie gaat bovendien door veel verschillende handen, wat de kans op fouten alleen maar vergroot.

Finale controle

Gelukkig heeft de EU nieuwe regelgeving aangenomen, waarmee etikettering bij dit type studies niet meer nodig is.³ Hoewel deze regelgeving in 2014 al is aangenomen, moet deze nog wel 'van kracht worden'. Dit zou aanvankelijk in 2018 al plaatsvinden, maar is inmiddels uitgesteld naar eind 2020 en het is niet duidelijk of het niet opnieuw zal worden uitgesteld.⁴ De inspectie verlangt in de tussentijd dat we de oude regelgeving (waarvan we in 2014 al besloten hebben dat deze obsoleet is) blijven volgen. Hierdoor wordt onze studie meer dan een jaar vertraagd, zijn de studiekosten tienduizenden euro's hoger uitgevallen en leveren we alleen maar in op de patiëntveiligheid.

Voordat we kunnen starten, wordt het onderzoek beoordeeld door de medisch-ethische toetsingscommissie. Tot in elk detail wordt de studie gecontroleerd op inhoud, methodiek en ethische aspecten. Je kunt je afvragen hoe ethisch het is om honderden uren werk en tienduizenden euro's van zeldzaam onderzoeksgeld te besteden aan het plakken van onzinnige stickers, ten koste van de patiënt. Hier stelt de commissie geen vragen over. ■

contact

m.s.vanderleeuw-17@umcutrecht.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

web

De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl.