

Elisa de Weerd

masterstudent gezondheidseconomie en lid van Universities Allied for Essential Medicine

Edwin Duijzer

arts en lid van Universities Allied for Essential Medicine

Jaume Vidal

beleidsadviseur Europa bij Health Action International

NEDERLAND HOUDT ZICH SLECHT AAN EUROPESE TRANSPARANTIEREGELS

Registratieplicht klinische trials massaal ontlopen

Resultaten van trials – positief of negatief – moeten worden geregistreerd in Europees verband. Nederlandse onderzoekers blijken deze verplichting echter op grote schaal te negeren. Daarmee gaat belangrijke kennis verloren.

Klinische trials zijn complex en duur en kosten veel tijd. De kennis die hieruit voortvloeit is dan ook kostbaar. Om deze waardevolle informatie vrij toegankelijk te maken is het binnen de Europese Unie vanaf juli 2014 verplicht om van iedere klinische trial, na het afronden hiervan, de belangrijkste resultaten binnen twaalf maanden te rapporteren in het Europese trialregister (clinicaltrialsregister.eu). Op deze manier worden wetenschappers gedwongen om van iedere trial, ook de trials die lastig te publiceren zijn in de academische literatuur, de resultaten openbaar te maken. Om weloverwogen beoordelingen te geven over de effectiviteit van behandelingen is een goede registratie van essentieel belang. Gegevens uit openbare bronnen laten echter zien dat Nederlandse universiteiten dit nog amper doen.

Transparantieregels

In het Europese register moeten alle klinische trials worden geregistreerd, ook die van voor 2014 en ook die al gepubliceerd zijn in een wetenschappelijk tijdschrift. Het gaat daarbij niet alleen om grootschalige fase-III- of -IV-medicijnonderzoeken, maar om ieder mensgebonden

onderzoek naar medicijnen, hulpmiddelen of andere interventies. De daadwerkelijke registratie wordt gemonitord door de EU Trials Tracker, ontwikkeld door de Universiteit van Oxford.¹ Hieruit blijkt dat Nederlandse universiteiten in totaal 1160 klinische trials geregistreerd hebben die onderhevig zijn aan de Europese transparantieregels. Van slechts 2 van deze trials zijn de belangrijkste resultaten gerapporteerd in het Europese register. Over de hele breedte zijn er 25 trials die de Europese transparantieregels overtreden, omdat van deze trials bekend is dat ze langer dan twaalf maanden geleden voltooid zijn. Dit is slechts 2 procent van het totaal aantal geregistreerde trials; er staan echter honderden andere trials nog geregistreerd als lopend, terwijl de eerste trials al uit 2004 komen. Deze resultaten zijn mogelijk allang binnen, maar de status van de trials is waarschijnlijk niet tijdig geactualiseerd door onderzoekers of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), waardoor de ware grootte van het probleem verhuld blijft. De meeste universiteiten hebben van geen enkele trial resultaten gepubliceerd in het Europese openbare register. De Universiteit van

Utrecht en de Radboud Universiteit Nijmegen hebben beide van slechts één voltooide trial de resultaten verstrekt (zie ook de *tabel* op blz. 36).

Andere registers

Naast het Europese trialregister bestaan er internationaal nog andere registers voor klinische onderzoeken, waaronder het Nederlandse register (trialregister.nl) en het Amerikaanse register (clinicaltrials.gov). Alle drie de registers voldoen aan de eisen op het gebied van kwaliteit, veiligheid en transparantie die door de WHO zijn gesteld. Registratie van een trial in een van deze registers volstaat daarom vaak wanneer prospectieve registratie een voorwaarde is voor subsidieverstrekking of publicatie in een academisch tijdschrift. De wettelijke verplichting in de EU om tevens de belangrijkste resultaten van een onderzoek te verstrekken geldt echter exclusief voor het Europese trialregister. Het is niet onderzocht hoe vaak de resultaten van Nederlandse klinische onderzoeken aan een van de andere registers is verstrekt.

Vergaande gevolgen

Uit eerdere analyse blijkt dat de helft van de niet-geregistreerde trials ook niet gepubliceerd wordt in wetenschappelijke tijdschriften.² Trials met negatieve resultaten worden daarbij twee keer zo vaak achtergehouden als trials met positieve resultaten.³ Het nalaten van de vereiste rapportages heeft vergaande gevolgen voor zowel



GETTY IMAGES

Onderzoekers weten vaak niet dat het registreren van trialresultaten wettelijk verplicht is.

individuele patiënten als de gezondheidszorg.⁴ Want niet-gerapporteerde trials kunnen ook niet bijdragen aan het voortschrijden van medische kennis en zijn daardoor kostbare verspilling. Het wél rapporteren daarentegen kan medische vooruitgang juist versnellen: door de maximale termijn van twaalf maanden wordt nieuwe kennis veel sneller verspreid dan via het trage proces van publicatie in een academisch tijdschrift. In 2016 publiceerden twee medewerkers van een farmaceutisch bedrijf een onderzoek

waaruit bleek dat 67 van de 69 klinische onderzoeken die het bedrijf in 2010 met succes had voltooid, ter publicatie aan academische tijdschriften waren voorgelegd.⁵ Drie jaar later was echter slechts 54 procent van de studies gepubliceerd. Daarentegen hebben registers van klinische trials doorgaans slechts enkele weken nodig om de resultaten te beoordelen en te publiceren. Dit maakt het voor wetenschappers mogelijk om onderzoeksresultaten veel sneller te delen. Daarnaast geven de resultaten in registers een accurater

beeld zowel van de eindpunten die relevant zijn voor patiënten als van ernstige bijwerkingen dan artikelen in academische tijdschriften. Ook leent rapportage in registers zich beter voor een vergelijking tussen de oorspronkelijk beoogde onderzoeksopzet en eindpunten en de uiteindelijk gehanteerde eindpunten, waardoor een getrouwer beeld van de resultaten ontstaat. En, zo heeft het International Committee of Medical Journal Editors expliciet kenbaar gemaakt, het rapporteren van de belangrijkste resultaten in openbare registers wordt niet beschouwd als het reeds publiceren van de resultaten. Tijdschriften zullen betreffende artikelen gewoon accepteren.

Britse universiteiten

De belangrijkste reden (zo blijkt uit navraag en uit eigen ervaring binnen de organisatie) waarom onderzoekers het overgrote deel van de trialresultaten niet registreren, is de onbekendheid van deze wettelijke verplichting en van het grote maatschappelijke en wetenschappelijke belang hiervan. Daarnaast worden onderzoekers noch intern noch extern afgerekend op het niet registreren van de resultaten. Wanneer een onderzoeker besluit dit wel te doen is dit in de regel een individueel ingegeven initiatief dat tijdrovend is, zeker wanneer hier geen institutionele ondersteuning tegenover staat. Een blik over de grens laat zien dat het rapporteren van trialresultaten in openbare registers geen onmogelijke opgave hoeft te zijn. Britse universiteiten – voorlopers op dit gebied – rapporteren gemiddeld 62 procent van de voltooide trials in het Europese trialregister en enkele universiteiten hebben zelfs registratiepercentages van 90 of hoger.⁶ Het King's College in London bijvoorbeeld, heeft de registratie in een halfjaar tijd weten op te hogen van 18 naar 93 procent. Deze resultaten zijn niet uit de lucht komen vallen, maar zijn bereikt dankzij aanhoudende inspanning en druk vanuit het parlement, onderzoeksfinanciers, maatschappelijke organisaties en universiteiten zelf. De Britse overheid is op dit moment een monitoringssysteem aan het opzetten dat iedere

In registers geven onderzoeksresultaten een accurater beeld

Nederlandse trials in Europees register

universiteit	totaal geregistreerde trials	aantal trials gemarkeerd als afgerond	aantal afgeronde trials met resultaten	afgeronde trials met resultaten (% van totaal afgeronde trials)
Radboud Universiteit Nijmegen	198	3	1	33,3%
Universiteit van Utrecht	136	7	1	14,3%
Universiteit van Amsterdam	175	5	0	0,0%
Vrije Universiteit Amsterdam	141	4	0	0,0%
Erasmus Universiteit Rotterdam	178	3	0	0,0%
Universiteit Maastricht	67	2	0	0,0%
Universiteit Leiden	139	1	0	0,0%
Rijksuniversiteit Groningen	125	0	0	n/a
Tilburg University	1	0	0	n/a
TOTAAL	1160	25	2	8,0%

Rapportage van resultaten van klinische trials door Nederlandse universiteiten in het Europees trialregister.

klinische trial op Brits grondgebied volgt tot aan publicatie van de resultaten. Al met al prestaties waar Nederlandse universiteiten een voorbeeld aan zouden kunnen en moeten nemen.

Inhaalslag

Het tijdig rapporteren van de belangrijkste resultaten van trials is een ethische en wetenschappelijke plicht die onderstreept wordt in internationale standaarden van onder andere de WHO en de verklaring van Helsinki.^{7,8} In de Europese Unie is deze morele plicht inmiddels omgezet in regelgeving. Nederlandse universiteiten hebben wat dat betreft een inhaalslag te maken.

Maar het zijn niet alleen de universiteiten die aan zet zijn. Het is aan de CCMO om de status van klinische trials beter bij te houden. ZonMw, als een van de grootste financiers van gezondheidsonderzoek in Nederland, kan bijdragen door onderzoeksinstituten aan te spreken wanneer door hen gefinancierd onderzoek niet tijdig wordt gepubliceerd in openbare registers. De Nederlandse overheid kan, in navolging van de Britse overheid, een landelijk systeem opzetten om de registratie van klinische onderzoeken te vervolgen. Onderzoekers die hun resultaten niet binnen twaalf maanden na afronding van het onderzoek publiceren kunnen hierdoor makkelijker worden aangesproken. Daarnaast valt er nog veel aan gebruiksgemak

te winnen in de rapportageprocedures van het Europees trialregister.

Tot slot speelt ook de maatschappij een belangrijke rol bij het waarborgen van de transparantie en een ethische uitvoering van klinische trials. Maatschappelijke organisaties kunnen waardevolle juridische en institutionele kennis bieden, waardoor onderzoeksinstituten beter kunnen leren van ervaringen op Europees en wereldwijd niveau. Zij kunnen bijvoorbeeld de registratieprestaties van onderzoeksinstituten bijhouden, en adviezen geven om de registers compleet te maken.

Patiënten nemen deel aan klinisch onderzoek omdat ze verwachten dat hun deelname tot kennis, en daardoor tot betere behandelingen leidt. Om die reden, en om verspilling van publiek geld te voorkomen, hebben onderzoekers een verantwoordelijkheid om niet achteloos om te gaan met de resultaten van hun onderzoek. Bovenstaande oplossingen kunnen hen hierbij helpen. ■

contact

eduijzer@gmail.com
cc: redactie@medischcontact.nl

web

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

REACTIE NFU: STEEDS BETER GEREGELD

De universitair medische centra (umc's) vinden het belangrijk dat resultaten van klinische trials gedeeld worden met de samenleving. Gegevens van de trials en de resultaten zijn (in het Engels) voor eenieder vrij toegankelijk via het Nederlandse Trial Register, dat internationaal erkend wordt. Specifiek voor Europees geneesmiddelenonderzoek is inderdaad ook registratie bij het EU Clinical Trial Register verplicht. Ook daar zijn klinische trials van de umc's te vinden, alleen zijn niet in alle gevallen de resultaten genoteerd. Reden hiervoor is dat deze website verre van gebruiksvriendelijk is, zoals de auteurs van het artikel zelf al aangeven. Met de komst van de EMA-portal (European Medicines Agency), eind 2020, zou dat probleem voor geneesmiddelenstudies opgelost moeten zijn. Uiteraard worden resultaten van de trials ook (uitgebreider) beschreven in wetenschappelijke tijdschriften. Vrije toegang tot deze wetenschappelijke publicaties is dankzij het lokale, nationale en Europese openaccessbeleid ook steeds beter geregeld voor iedere geïnteresseerde burger.

Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra