



*cutting through complexity*

# Actal

## Onderzoek regeldruk geneesmiddelen

Juli 2015

[kpmg.nl](http://kpmg.nl)





## Managementsamenvatting

### Achtergrond

Het door farmaceutische bedrijven ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen is een kostbaar en tijdrovend proces. De ramingen van de kosten voor het ontwikkelen van één nieuw geneesmiddel lopen uiteen van EUR 310 miljoen tot EUR4,4 miljard<sup>1</sup>. Het hele ontwikkelproces neemt ongeveer 10 tot 16 jaar in beslag. Met oog op de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van het nieuwe geneesmiddel zijn farmaceutische bedrijven gehouden aan Europese en nationale wet- en regelgeving. Het wegnemen van belemmeringen bij het op de markt brengen van nieuwe medicijnen kan ertoe leiden dat de kosten en benodigde tijd voor het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel afneemt. KPMG heeft in opdracht van Actal onderzoek uitgevoerd naar de ervaren regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen en de mogelijkheden deze regeldruk te verminderen.

De hoofdvraag luidt als volgt:

*Hoe kan de regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen worden verminderd?*

### Reikwijdte en aanpak

Dit onderzoek richt zich op de regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen. Bij het op de markt brengen van geneesmiddelen doorlopen ondernemers verschillende processtappen. Dit proces loopt van de ontwikkeling van het geneesmiddel tot de fase na de registratie van het geneesmiddel. De focus in dit onderzoek ligt op het preklinisch onderzoek (dierproeven), het klinisch geneesmiddelen onderzoek (testen op mensen) tot het registreren van het nieuwe geneesmiddel middels de nationale of de Europese registratieprocedure (blauwe processtappen in onderstaande figuur). De regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen is in kaart gebracht aan de hand van deskresearch, interviews met overheidsorganisaties, brancheorganisaties en farmaceutische bedrijven en bijeenkomsten met een klankbordgroep van experts en belanghebbenden.



### Conclusie onderzoek

Uit dit onderzoek blijkt dat farmaceutische bedrijven positief zijn over de infrastructuur en de hoogwaardige kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek in Nederland, maar dat zij onnodige belemmeringen ervaren gedurende de verschillende fasen (preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek en registratie) bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Dit heeft tot

<sup>1</sup> Forbes (2013). <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/>. Wisselkoers van dollar naar euro (1 dollar is 0,88 euro) op 22 juni 2015.

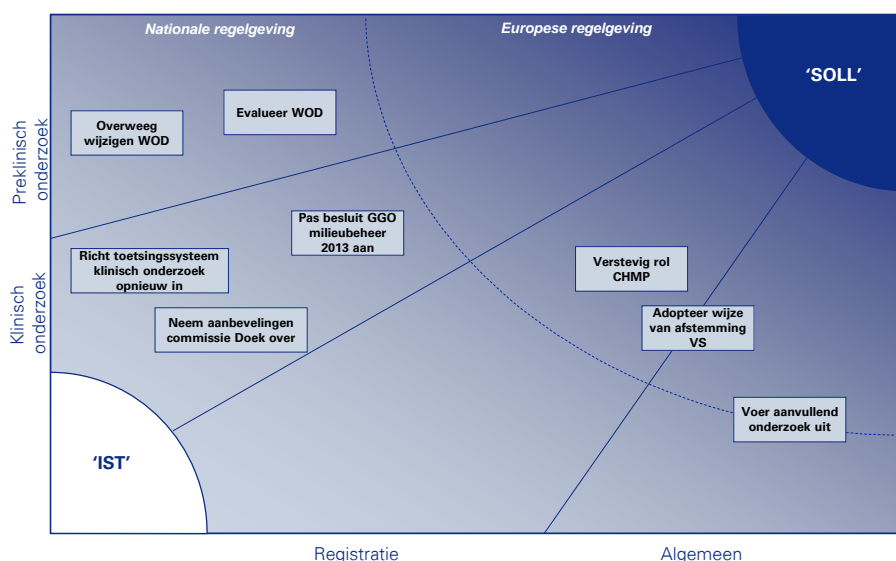
gevolg dat in Nederland procedures rondom goedkeuring voor (pre)klinisch onderzoek of registratie in totaal circa een jaar langer duren dan nodig is, hierdoor kosten onnodig stijgen en dit de innovatie beperkt.

Farmaceutische bedrijven hebben te maken met een veelheid aan wet- en regelgeving op nationaal en Europees niveau. Veranderingen in het wetgevend kader van de afgelopen jaren zorgen voor een toenemende complexiteit en stijging van de administratieve lasten voor ondernemers. Op dit moment zorgt bijvoorbeeld de nationale invulling van Europese richtlijnen voor preklinisch en klinisch onderzoek voor verschillen tussen landen. In vergelijking met omliggende landen kent Nederland afwijkende en uitgebreidere (bij klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen) toetsingssystemen. Gevolg is dat in Nederland het aanvragen van de benodigde vergunningen bij preklinisch onderzoek gemiddeld een maand langer duurt en bij de drie stadia van het klinisch onderzoek gemiddeld negen maanden langer, wat resulteert in ongeveer 10 maanden onnodige vertraging. Hierdoor is Nederland voor het uitvoeren van (pre)klinisch onderzoek voor ondernemers minder aantrekkelijk dan de omringende landen (hierdoor wordt de Nederlandse concurrentiepositie verslechterd). Gevolg is dat ondernemers steeds vaker aangeven de keuze te maken om dit onderzoek in het buitenland uit te voeren.

Naast knelpunten op nationaal niveau, zijn er ook knelpunten die hun oorsprong vinden op EU niveau. Het registreren van een nieuw geneesmiddel vindt veelal plaats via de centrale procedure. De wijze waarop deze procedure is ingericht met commissies, vaste vergadermomenten en een specifieke rol voor de Europese Commissie, zorgt voor vertraging van gemiddeld twee tot drie maanden.

### Mogelijkheden om regeldruk terug te dringen

Uit het onderzoek zijn diverse aanbevelingen naar voren gekomen om de in de huidige situatie ervaren regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen terug te dringen. Het verdient aanbeveling om op korte termijn de knelpunten aan te pakken met een groot effect op de ervaren regeldruk. Onderstaande figuur geeft het resultaat hiervan weer.



Op korte termijn kan het doorvoeren van onderstaande reductiemogelijkheden de totale doorlooptijd met 12 tot 13 maanden verkorten. Dit is gelijk aan een verkorting van de

doorlooptijd met 6% tot 10%. Gelet op het effect op de doorlooptijd en de omvang van de ontwikkelkosten hebben deze reductiemogelijkheden naar verwachting ook een substantieel effect op het verlagen van de ontwikkelkosten en daarmee op de prijzen van geneesmiddelen.

*I. Overweeg wijzigen artikel 1 en artikel 10c van de herziene Wet op de dierproeven (WOD)*

Uit dit onderzoek komt naar voren dat met het oog op het dierenwelzijn de WOD in Nederland ten opzichte van Europese richtlijn 2010/63 voor ondernemers aanvullende verplichtingen kent. Artikel 1, lid 1a van de WOD hanteert een striktere definitie van een dierproef dan de Europese richtlijn doet in artikel 3.1. Artikel 10c van de WOD stelt, in tegenstelling tot de Europese richtlijn, de verplichting om wijzigingen met neutrale of positieve gevolgen te melden bij de CCD (Centrale Commissie Dierproeven). Het door de ministerie van Economische Zaken wijzigen van artikel 1, lid 1a versnelt de doorlooptijd van het preklinisch onderzoek met 40 dagen en draagt bij aan het gebruik van organen als alternatief voor een dierproef. Wijziging van artikel 10c vermindert de administratieve lasten voor ondernemers met minimaal één dag per ingediend amendement.

*II. Evalueer gevolgen van de herziene WOD op de aanvraag van een projectvergunning*

Sinds het inwerking treden van de herziene WOD op 18 december 2014 besluit de CCD over verlening van een projectvergunning op basis van advies van de DEC (Dierexperimentencommissie). Eerste ervaringen van ondernemers wijzen op dubbele toetsing van de vergunningsaanvraag, toename van de doorlooptijd van gemiddeld een maand voor vergunningverlening en toegenomen risico's voor openbaar worden van bedrijfsgevoelige informatie door WOB-verzoeken (Wet openbaarheid van bestuur). Het evalueren van de WOD door het ministerie van Economische Zaken en het indien nodig nemen van passende maatregelen kan bijdragen aan het efficiënter inrichten van de vergunningsprocedure, en daarmee de concurrentiepositie van Nederland verbeteren. Evalueer de regeling en de praktische uitvoering ervan in elk geval op de volgende punten:

- Meervoudig aanleveren van dezelfde informatie over de onderzoeksopzet.
- Dubbele toetsing van het onderzoeksprotocol door DEC en CCD.
- Duur van de vergunningverlening in vergelijking met omliggende landen.
- Verstrekken van bedrijfsgevoelige informatie tijdens WOB-procedures.

*III. Adopteer de wijze van afstemming en communicatie met ondernemers uit de VS*

Tussentijdse afstemming met de EMA (European Medicines Agency) verloopt op dit moment op een vrij formele wijze, waarbij ondernemers vragen stellen en de EMA (al dan niet via een wetenschappelijk comité) na een aantal maanden met reactie komt. Ondernemers geven aan dat het eenvoudiger is om rechtstreeks en frequenter af te stemmen met de FDA in de Verenigde Staten. Europa kan leren van de mogelijkheden die de FDA biedt in de vorm van 'break through designation', 'fast track designation' en 'accelerated approval'. Kenmerken hiervan zijn het bieden van intensievere begeleiding vanuit de autoriteit, commitment op senior management niveau en continue review. Het invoeren van vergelijkbare systemen waarbij het voor ondernemers, onder voorwaarden, mogelijk is op een dynamische en laagdrempelige wijze met de EMA af te stemmen kan de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen versnellen. Ondernemers hoeven immers niet langer weken of maanden (gemiddeld twee tot vier maanden) te wachten op reactie.

#### *IV. Richt het toetsingssysteem voor verkrijgen goedkeuring klinisch onderzoek opnieuw in*

De implementatie van de nieuwe verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek is medio 2016 voorzien. Dit biedt Nederland de kans om zich met het toetsingssysteem in positieve zin te onderscheiden ten opzichte van andere Europese landen en zo de Nederlandse concurrentiepositie te verbeteren, door:

- Het terugbrengen van het aantal medisch ethische toetsingscommissies (METC's) (conform plannen adviescommissie);
- Verkorten doorlooptijd;
- Uniformeren van de werkwijze en te gebruiken documenten (standaardcontracten, standaard patiëntinformatie, 'algemeen beoordeling en registratie formulier' en 'clinical trail application formulier');
- Aanpassen CCMO-richtlijn externe toetsing 2012 (parallele goedkeuring binnen maximum termijn).

Het inrichten van de nieuwe situatie is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, CCMO en METC's. Doorvoeren van bovenstaande maatregelen kan de doorlooptijd per fase van het klinisch onderzoek met gemiddeld drie maanden verkorten. Voor de drie fasen van het klinisch gezamenlijk zorgt dit in potentie voor een verkorting van de doorlooptijd met negen maanden.

#### *V. Neem aanbevelingen van Commissie Doek over inzake klinisch onderzoek met kinderen*

Reeds in 2009 heeft de Commissie Doek de Nederlandse overheid geadviseerd om de regels voor klinisch onderzoek bij kinderen te verruimen. De aanbevelingen van de commissie zijn echter door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport destijds onder meer als gevolg van de val van het kabinet Balkenende IV niet overgenomen. Dit belemmert het uitvoeren van klinisch onderzoek met kinderen. Het wegnemen van deze belemmeringen draagt bij aan de mogelijkheden om in Nederland klinisch onderzoek met kinderen uit te voeren zoals verplicht door de PDCO (Pediatric Committee) van de EMA, zodat er in overeenstemming met de Europese verordening bij alle relevante categorieën effectiviteits- en veiligheidsgegevens worden verkregen. Dit bevordert de vooruitgang en de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen.

#### *VI. Pas besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 aan*

Het besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 regelt de wijze waarop ondernemers in Nederland een vergunning moeten aanvragen voor het werken met genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) (zoals bij gentherapie). Dit besluit legt vast dat het werken met GGO's gezien wordt als een 'introductie in het milieu'. Pas het besluit zodanig aan dat het werken met GGO's, net als in ons omringende landen, wordt gezien als 'ingeperkt gebruik'. Aanvullend moet het eenvoudiger zijn voor ondernemers om een vergunning te krijgen en uit te breiden naar meerdere locaties. Maak bij de aan te leveren informatie voor de aanvraag voor een vergunning onderscheid naar 'algemene' en 'locatie en/of instelling' specifieke gegevens. Dit verkort de doorlooptijd van de gunningsprocedure met minimaal 45 dagen en voorkomt dat ondernemers besluiten om dit type onderzoek in het buitenland uit te voeren.

*VII. Verstevig rol van Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) op Europees niveau*

De CHMP is de commissie van de EMA die beslist over de markttoelating van een nieuw geneesmiddel. De CHMP komt op een vast moment per maand bij elkaar. Aanvragen voor een nieuw geneesmiddel die dan niet (volledig) afgehandeld kunnen worden moeten wachten op de volgende bijeenkomst, een maand later. Vervolgens dient goedkeuring van de CHMP formeel (er vindt geen aanvullende beoordeling plaats) bekrachtigd te worden door de Europese Commissie (EC). De EC heeft hier gemiddeld twee maanden voor nodig (wettelijke termijn is 67 dagen). Het verhogen van de vergaderfrequentie van de CHMP en het bindend maken van de besluiten van de CHMP, zonder inmenging van de EC, kan de doorlooptijd voor de registratie met twee tot drie maanden verkorten.

*VIII. Voer aanvullend onderzoek uit*

Tijdens de gesprekken voor dit onderzoek zijn een aantal knelpunten naar voren gekomen, die dermate complex zijn dat binnen de mogelijkheden van dit onderzoek een oplossing niet direct voorhanden was. Om meer inzicht te krijgen in deze knelpunten en de verbetermogelijkheden is verdiepend onderzoek nodig door:

- Het ministerie van Economische Zaken naar de versimpeling van subsidie- en kredietregelingen voor de life-science-sector in Nederland.
- De EMA naar mogelijkheden voor registratie op basis van werkingsmechanisme.
- De Europese Commissie naar verdere harmonisatie binnen de EU van eisen voor enerzijds de registratie en anderzijds voor vergoeding van een geneesmiddel en over het omgaan met ATMP's.

## Inhoudsopgave

Managementsamenvatting	i	
<b>1</b>	<b>Achtergrond en reikwijdte</b>	<b>8</b>
1.1	Aanleiding	8
1.2	Doelstelling van de opdracht	8
1.3	Vraagstelling	9
1.4	Reikwijdte opdracht	9
1.5	Leeswijzer	10
<b>2</b>	<b>Opzet onderzoek</b>	<b>11</b>
2.1	Focus op (pre)klinisch onderzoek en registratie	11
2.2	Brede betrokkenheid vanuit de branche	12
2.4	Oog voor diverse belangen: tijdigheid, kosten, innovatie en veiligheid	13
2.5	Gehanteerde aanpak	14
2.5.1	Deskresearch KPMG	14
2.5.2	Interviews overheidsorganisaties, brancheorganisaties en farmaceutische bedrijven	15
2.5.3	Klankbordgroep	15
<b>3</b>	<b>Regeldruk geneesmiddelen</b>	<b>16</b>
3.1	Proces overstijgende regeldruk	16
3.1.1	Ervaren regeldruk	16
3.1.2	Impact	19
3.1.3	Reductiemogelijkheden algemeen	20
3.2	Regeldruk preklinisch onderzoek	21
3.2.1	Ervaren regeldruk preklinisch onderzoek	22
3.2.2	Impact	25
3.2.3	Reductiemogelijkheden preklinisch onderzoek	26
3.3	Regeldruk klinisch onderzoek	27
3.3.1	Ervaren regeldruk klinisch onderzoek	28
3.3.2	Impact	34
3.3.3	Reductiemogelijkheden klinisch onderzoek	35
3.4	Regeldruk registratie	37
3.4.1	Ervaren regeldruk registratie	37
3.4.2	Impact	40
3.4.3	Reductiemogelijkheden registratie	41
3.5	Tot slot	42
<b>4</b>	<b>Conclusie en aanbevelingen</b>	<b>44</b>
4.1	Conclusie: belemmeringen vertragen nieuwe geneesmiddelen	44
4.2	Aanbevelingen	45





A	Bronnen	49
B	Deelnemers interviews en klankbordgroep	51

*Disclaimer: Dit rapport is uitsluitend bestemd voor Actal. Het is niet bedoeld voor andere partijen, buiten deze doelgroep, en het gebruik van dit rapport door andere partijen is dan ook voor eigen risico.*

# 1 Achtergrond en reikwijdte

## 1.1 Aanleiding

Sinds 2011 kent Nederland een topsectoren beleid. Het Kabinet heeft de sector Life Sciences & Health aangewezen als één van de negen topsectoren. Deze sector beslaat het brede terrein van medische technologie, (bio)farmacie en regeneratieve geneeskunde. Als geen ander kan de sector bijdragen aan de kwaliteit van (dier)gezondheid, oplossingen voor maatschappelijke vraagstukken en meer bedrijvigheid en economische welvaart. Een concreet voorbeeld hiervan is het door farmaceutische bedrijven ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen.

Het ontwikkelen en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen is een kostbaar en tijdrovend proces. De ramingen van de kosten voor het ontwikkelen van één nieuw geneesmiddel lopen uiteen van EUR 310 miljoen tot EUR 4,4 miljard<sup>2</sup>. Het hele ontwikkelproces neemt ongeveer 10 tot 16 jaar in beslag. Met oog op de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van het nieuwe geneesmiddel zijn farmaceutische bedrijven gehouden aan Europese en nationale wet- en regelgeving. Deze wet- en regelgeving stelt onder meer eisen aan de toelating van een nieuw geneesmiddel tot de markt. In de afgelopen periode heeft Actal signalen ontvangen over regeldruk, welke belemmeringen oplevert bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Het verminderen of wegnemen van de ervaren regeldruk kan ertoe leiden dat de kosten en benodigde tijd voor het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel afneemt. Op de achtergrond speelt hierbij de wens om geneesmiddelen sneller beschikbaar te hebben voor (Nederlandse) patiënten.

Ook de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft laten weten dat het te lang duurt, voordat nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen op de markt komen. Om deze reden wil zij het aanstaande EU-voorzitterschap van Nederland, begin 2016, aangrijpen om gesignaleerde belemmeringen op Europees niveau weg te nemen of te verminderen. De afgelopen jaren zijn, onder meer door het RIVM, verschillende onderzoeken uitgevoerd naar de hiervoor geschetste problematiek. Vanuit deze onderzoeken is al meer bekend over de ervaren belemmeringen, maar nog niet over de oplossingsrichtingen. Een onderzoek naar deze belemmeringen en de korte en lange termijn mogelijkheden om deze belemmeringen weg te nemen kan haar hierbij helpen.

Na overleg met het ministerie van VWS, is Actal gestart met een onderzoek naar de ervaren regeldruk bij het op de markt brengen van (nieuwe) geneesmiddelen. Actal heeft KPMG gevraagd dit onderzoek uit te voeren.

## 1.2 Doelstelling van de opdracht

De doelstelling van het onderzoek is het in kaart brengen van de knelpunten en belemmeringen bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen als gevolg van ervaren regeldruk, teneinde concrete voorstellen te formuleren om de belemmeringen te verminderen dan wel weg te nemen.

---

<sup>2</sup> Forbes (2013). <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/>. Wisselkoers van dollar naar euro (1 dollar is 0,88 euro) op 22 juni 2015.

Aan KPMG is gevraagd om door onderzoek inzicht te verschaffen in:

- de (omvang van de) ervaren regeldruk voor de ondernemers bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen;
- de (belangrijkste) ervaren knelpunten en belemmeringen voor de ondernemers bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen;
- mogelijkheden om de belemmeringen te verminderen dan wel weg te nemen.

### 1.3 Vraagstelling

KPMG hanteert voor deze opdracht de volgende centrale vraagstelling:

*Hoe kan de regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen worden verminderd?*

Daarbij zijn de volgende deelvragen gehanteerd:

- 1 Met welke relevante wettelijke regelingen en procedures hebben de ondernemers te maken bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen?
- 2 Wat zijn (aanvullend op wettelijke regelingen en procedures) criteria die invloed hebben op de door ondernemers ervaren regeldruk?
- 3 Welke regeldruk, knelpunten en belemmeringen ervaren de ondernemers in het onderzoek bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen?
- 4 Wat is de omvang van de regeldruk die met het onderzoek in beeld is gebracht?
- 5 Welke aanbevelingen kunnen worden gedaan om de gesignaleerde regeldruk, knelpunten en belemmeringen te verminderen respectievelijk weg te nemen?
- 6 Wat is het effect van de aanbevelingen op de omvang van de gesignaleerde regeldruk die in het onderzoek in beeld is gebracht?

### 1.4 Reikwijdte opdracht

- Het onderzoek heeft zich gericht op de term ‘ervaren regeldruk’. Dit heeft betrekking op zowel administratieve lasten / toezichtslasten als (inhoudelijke) nalevingskosten en irritaties.
- De beleving van de ondernemers heeft centraal gestaan. Naast het inzichtelijk maken van de regeldruk hebben wij ons gericht op het vaststellen van de regeldruk die belemmeringen voor individuele ondernemers oplevert bij het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen.
- Waar mogelijk zijn de lasten in tijd en/of euro’s geraamd, waar het administratieve lasten of nalevingskosten betreft.
- We hebben voor de berekeningswijze van administratieve lasten aangesloten bij de handleiding Meten is Weten II. Daarbij hebben we echter niet de administratieve lasten, maar het omvattender begrip ‘ervaren regeldruk’ geraamd.



- Dit onderzoek heeft zich gericht op de fase van experimenten met dieren van het preklinisch onderzoek, de fase van klinisch onderzoek en de registratiefase. Buiten de scope van het onderzoek vallen daarmee: de ontwikkelfase van het geneesmiddel, het laboratoriumonderzoek in de preklinische fase en de post-registratie fase, inclusief vergoedingen.

## **1.5 Leeswijzer**

De opzet van het onderzoek is in hoofdstuk 2 beschreven. Dit onderzoek focust zich op regeldruk rondom het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de ervaren regeldruk, de knelpunten en de reductiemogelijkheden in de verschillende onderzoeksfasen: van preklinisch onderzoek, naar klinisch onderzoek tot en met de registratie. Tot slot, geeft hoofdstuk 4 een overzicht van de belangrijkste conclusies en aanbevelingen.

## 2 Opzet onderzoek

Bij de opzet van het onderzoek staan de volgende uitgangspunten centraal:

- 1 Focus op (pre)klinisch onderzoek en registratie;
- 2 Brede betrokkenheid vanuit de branche;
- 3 Oog voor diverse belangen: tijdigheid, kosten, innovatie en veiligheid.

De aanpak van dit onderzoek is gestoeld op deze uitgangspunten.

### 2.1 Focus op (pre)klinisch onderzoek en registratie

Voor het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen doorlopen ondernemers verschillende processtappen. Onderstaand figuur geeft schematisch het proces weer dat farmaceutische bedrijven doorlopen bij het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel. Dit proces loopt van de ontwikkeling van het geneesmiddel tot de fase na de registratie van het geneesmiddel. De focus in dit onderzoek ligt op de fasen na de ontwikkeling van het geneesmiddel tot en met de registratie ervan. Deze fasen lopen van het preklinisch onderzoek (dierproeven), het klinisch onderzoek (testen op mensen) tot het registreren van het nieuwe geneesmiddel middels de nationale of de Europese registratieprocedure (de blauwe processtappen in de figuur).



Figuur 1. Overzicht proces ontwikkeling en op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen.

Hieronder volgt een korte toelichting op de drie hoofdprocessen die dit onderzoek beslaat:

- 1 Preklinisch onderzoek; Het is noodzakelijk om veiligheid, farmacokinetiek (de lotgevallen van geneesmiddelen in een lichaam) en doeltreffendheid van het geneesmiddel te bepalen voordat dit op mensen wordt getest. Dit wordt bewerkstelligd door preklinisch onderzoek, bestaande uit laboratorium onderzoek en dierproeven, uit te voeren. Het universitair laboratorium onderzoek valt buiten scope van dit onderzoek. De gemiddelde doorlooptijd van deze fase is 1 tot 2 jaar.
- 2 Klinisch onderzoek<sup>3</sup>; De fase van klinisch onderzoek waarin het effect van nieuwe geneesmiddelen bij patiënten wordt gemeten, neemt ongeveer 6 tot 8 jaren in beslag. Het klinisch onderzoek dat verplicht moet plaats vinden vóór registratie van een geneesmiddel beslaat uit drie fasen:

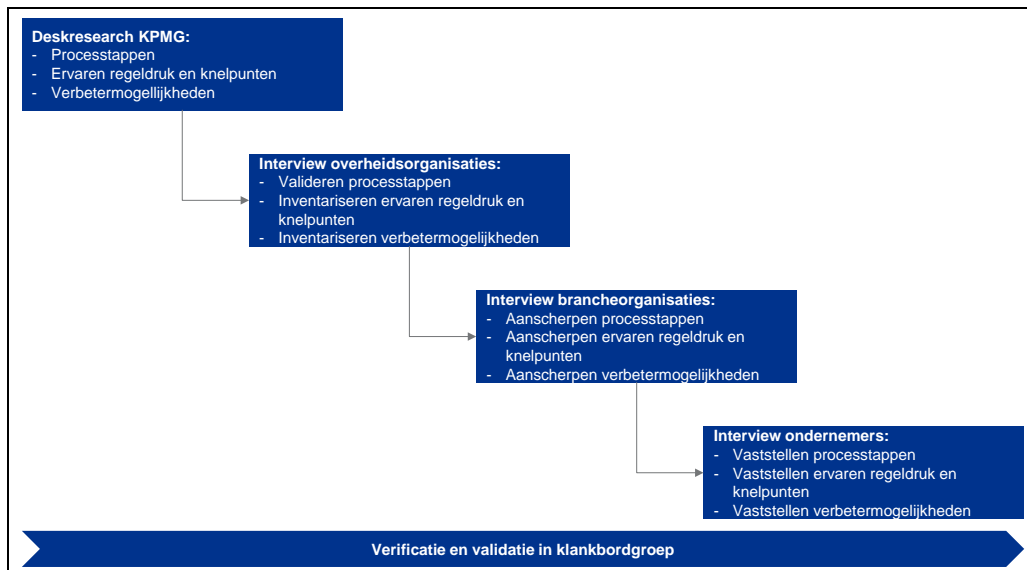
<sup>3</sup> In dit onderzoek wordt met klinisch onderzoek bedoeld op klinisch geneesmiddelen onderzoek.

- Fase 1: Het testen van de veiligheid van het geneesmiddel bij ca. 20 - 100 gezonde proefpersonen.
  - Fase 2: Het testen van de doeltreffendheid en veiligheid van het geneesmiddel bij ca. 100 - 300 patiënten.
  - Fase 3: Het testen van de doeltreffendheid en veiligheid van het geneesmiddel op grotere schaal (ca. 1.000 – 2.000 patiënten).
- 3 Registratie; Het registreren en daarmee het verkrijgen van een handelsvergunning duurt gemiddeld 1 tot 2 jaar. Ondernemers hebben drie verschillende procedures om een handelsvergunning te verkrijgen:
- Nationale procedure: Voor het verkrijgen van een handelsvergunning die alleen geldig is in Nederland dient de nationale procedure te worden gevolgd. De coördinatie van de nationale procedure berust bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG).
  - Wederzijdse erkenningsprocedure: De procedures voor wederzijdse erkenning (de decentrale procedure en de wederzijdse erkenningsprocedure) berusten op het erkennen van een handelsvergunning afgegeven in een lidstaat van de Europese Unie (EU), door de andere lidstaten.
  - Centrale procedure: Voor het verkrijgen van een Europese handelsvergunning die geldig is in alle EU-lidstaten dient de centrale procedure te worden gevolgd. De coördinatie van de centrale procedure berust bij het Europese bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (European Medicines Agency, EMA).

## 2.2 Brede betrokkenheid vanuit de branche

Om de regeldruk en reductiemogelijkheden voor ondernemers in kaart te brengen heeft het onderzoek zich niet alleen op de ondernemers zelf gericht, maar ook op alle partijen die betrokken zijn bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen; toezichhoudende- en wetgevende instanties, brancheorganisaties en farmaceutische bedrijven (inclusief contract research organisaties). Om – naast de regeldruk voor de ondernemers – ook een scherp beeld te krijgen bij de reductiemogelijkheden die er zijn voor de ervaren regeldruk, knelpunten en belemmeringen is een ‘cascademodel’ gebruikt, waarbij de regeldruk en de reductiemogelijkheden voor de ondernemers in de keten zijn geïnventariseerd en gevalideerd.

Onderstaand figuur geeft een overzicht van de gehanteerde methoden in het cascademodel.



Figuur 2. Onderzoeksmethoden volgens cascademodel

## 2.4 Oog voor diverse belangen: tijdigheid, kosten, innovatie en veiligheid

Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen spelen verschillende belangen een rol, vanuit zowel de farmaceutische bedrijven als vanuit maatschappelijk oogpunt. Deze belangen komen terug in een viertal thema's, die nauw met elkaar samenhangen:

### Beschikbaarheid geneesmiddelen (time to market)



De 'time to market' is de snelheid waarmee nieuwe geneesmiddelen op de markt beschikbaar komen. Een kortere time to market maakt dat ondernemers eerder kunnen beginnen met het terugverdienen van de investering en dat zij langer de tijd hebben om binnen de periode van het octrooi de investering terug te verdienen. Vanuit maatschappelijk oogpunt zorgt het sneller beschikbaar komen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen voor een verbetering van de kwaliteit van de zorg.

### Kosten (nieuwe) geneesmiddelen



De kosten voor de ontwikkeling en het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen. De verwachting is dat lagere kosten voor de ontwikkelingen en het op de markt brengen van nieuwe (innovatieve) geneesmiddelen uiteindelijk zal resulteren in goedkopere medicijnen voor de consument. Het beschikbaar hebben van goedkopere medicijnen op de markt kan ertoe bijdragen dat de zorgkosten voor het verstrekken van geneesmiddelen dalen<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Het bepalen van de impact van goedkopere geneesmiddelen op de zorgkosten valt niet binnen scope van dit onderzoek.

## Innovatie



Innovatie draagt ertoe bij dat voor meer aandoeningen en ziekten een geneesmiddel beschikbaar komt. Het verminderen van de regeldruk draagt bij aan een toenemende innovatie, waardoor sneller en meer nieuwe geneesmiddelen op de markt beschikbaar komen.

## Veiligheid en effectiviteit



Een belangrijk deel van de huidige regelgeving omtrent het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen richt zich op het waarborgen van de veiligheid en effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen. Om de veiligheid en effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen kan het zijn dat ondernemers bijvoorbeeld dubbele testen moeten uitvoeren om de veiligheid aan te tonen. Dit biedt mogelijk ruimte om verbetermogelijkheden door te voeren, waarbij de veiligheids- en effectiviteitswaarborg in tact dient te blijven.

Een verandering binnen een van de thema's raakt altijd aan de andere, dit maakt het lastig om een optimale balans te vinden. Het stimuleren van innovatie zorgt ervoor dat geneesmiddelen sneller beschikbaar zijn, maar dat er mogelijk minder kennis is over de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel. Bij het zoeken naar mogelijkheden om de regeldruk te verminderen dan wel weg te nemen vormen deze belangen het uitgangspunt. Uit dit gemeenschappelijke belang blijkt dat het wegnemen van belemmeringen voor ondernemers ook positief is voor de maatschappij.

## 2.5 Gehanteerde aanpak

Het doel van de opdracht is inzicht verschaffen in de belemmeringen die de farmaceutische bedrijven ervaren bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Voor dit onderzoek werden per fase diverse belemmeringen en verplichtingen verwacht, waardoor het van belang werd meerdere partijen per fase te betrekken bij het onderzoek. Dit heeft de basis gevormd voor de gehanteerde aanpak en vormt daarmee het fundament voor de hierna beschreven deskresearch, interviews en validatie.

### 2.5.1 Deskresearch KPMG

Startpunt van het onderzoek vormde de deskresearch. In de deskresearch zijn de volgende documenten bestudeerd (zie bijlage A):

- Relevante wet- en regelgeving op nationaal en Europees niveau;
- Sectorregelingen;
- Richtlijnen;
- Recent uitgevoerde onderzoeken (o.a. RIVM, IGZ, Escher)



De wettelijke verplichtingen en criteria zijn op basis van deskresearch inzichtelijk gemaakt en hebben als toetsingskader gefungeerd voor de interviews. Door de drie verschillende fasen als uitgangspunt te nemen is de (ervaren) regeldruk van de ondernemers inzichtelijk gemaakt.

## **2.5.2 Interviews overheidsorganisaties, brancheorganisaties en farmaceutische bedrijven**

De eisen en verplichtingen die de wetgever oplegt zijn onderzocht tijdens het deskresearch. De resultaten uit dit deskresearch vormden de startpositie voor de verdiepende interviews met de betrokken organisaties (zie bijlage B voor een overzicht van de gesprekspartners).

Op basis van de (deskresearch in de) voorbereiding zijn er zeven interviews afgenomen bij betrokken overheidsorganisaties. De gesprekken met deze organisaties hadden tot doel om 1) meer achtergrondinformatie te krijgen over de reeds uitgevoerde onderzoeken, 2) om het proces dat ondernemers moeten doorlopen aan te scherpen en 3) de knelpunten daarbij te inventariseren.

Vervolgens is met een representatieve groep brancheorganisaties (vier in totaal) gesproken om concreter invulling te geven aan de ervaringen vanuit de sector.

Tot slot is gesproken met zestien farmaceutische bedrijven, waaronder ook contract research organisaties (CRO's). Hierbij is gesproken met organisaties betrokken bij de verschillende fasen van het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen: preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek en registratie. Deze interviews zorgen voor inzicht in de ervaren regeldruk (kwalitatief en kwantitatief) en mogelijke oplossingsrichtingen.

## **2.5.3 Klankbordgroep**

Op basis van de interviews is de regeldruk in kaart gebracht voor de drie fasen: preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek en registratie. Voor iedere fase is per knelpunt:

- Een omschrijving gegeven;
- De wettelijke of beleidsoorsprong benoemd;
- De impact in tijd geraamd;
- Gemak van implementatie verbetervoorstellen geduid;
- Eventuele mogelijkheden om de knelpunten weg te nemen omschreven.

De eerste bevindingen zijn opgenomen in een nota van bevindingen. Deze nota is besproken met de opdrachtgever en vormde de basis voor verificatie in de klankbordgroep bijeenkomsten.

Tijdens deze klankbordgroep bijeenkomsten, waarin betrokken stakeholders hebben geparticipeerd (toezichhoudende- en wetgevende instanties, brancheorganisaties, farmaceutische bedrijven en contract research organisaties) zijn enerzijds de bevindingen uit de interviews gevalideerd en anderzijds mogelijke verbetervoorstellen om de (ervaren) regeldruk te verminderen geïdentificeerd (een overzicht van de leden van de klankbordgroep is opgenomen in bijlage B).

### 3 Regeldruk geneesmiddelen

Dit hoofdstuk beschrijft de regeldruk voor farmaceutische bedrijven bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Dit hoofdstuk gaat specifiek in op de regeldruk bij:

- Preklinisch onderzoek;
- Klinisch onderzoek;
- Registratie.

De ervaren regeldruk verschilt tussen de drie fasen van het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel. De eerste paragraaf geeft een overzicht van de fase overstijgende aandachtspunten, waarna de overige paragrafen de ervaren regeldruk voor de drie fasen beschrijven. Per paragraaf bespreken we de ervaren regeldruk voor farmaceutische bedrijven, de impact hiervan en mogelijke reductiemogelijkheden. Bij de regeldruk is aangegeven welke lasten voortvloeien uit wet- en regelgeving. Een deel van de ervaren regeldruk vloeit voort uit de wijze waarop in Nederland invulling wordt gegeven aan de Europese wet- en regelgeving.

#### 3.1 Proces overstijgende regeldruk

Deze paragraaf geeft een overzicht van de (ervaren) regeldruk van farmaceutische bedrijven die het preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek en de registratie overstijgen. Eerst volgt een beschrijving van de ervaren regeldruk, vervolgens vindt een duiding van de impact plaats, waarna tot slot reductiemogelijkheden worden beschreven.

##### 3.1.1 Ervaren regeldruk

Niet alle regeldruk die tijdens dit onderzoek naar voren is gekomen is direct te koppelen aan een van de fasen, in onderstaande gevallen overstijgt de ervaren regeldruk de drie fasen:

- 1 Toenemend aantal regels en richtlijnen zorgt voor toenemende regeldruk en onduidelijkheid
- 2 Bestaand regelgevend kader is complex en zorgt voor onduidelijke situaties
- 3 Formele afstemmingsmogelijkheden met EMA zorgen voor vertraging
- 4 Verkrijgen van subsidies en andere financieringsmogelijkheden is tijdrovend

Hieronder volgt per aspect een overzicht van de (ervaren) regeldruk.

*Ad 1) Toenemend aantal regels en richtlijnen zorgt voor toenemende regeldruk en onduidelijkheid*

In de afgelopen jaren is, met het oog om de risico's te beperken, nieuwe regelgeving geïntroduceerd. Nieuwe wet- en regelgeving is vaak aanvullend op bestaande wet- en regelgeving en is veelal meer gedetailleerd. Gevolg is dat er meer wet- en regelgeving bijkomt, met nieuwe verplichtingen voor de ondernemers. Ondernemers vragen zich hierbij af of de aanvullende regels en de hiermee gepaarde regeldruk bijdraagt aan het op de markt brengen van betere producten of dat het doel van het geneesmiddel hierdoor juist verder uit het zicht raakt (dit komt overeen met resultaten uit eerder onderzoek van Escher, 2014: 98). De effectiviteit en praktische uitvoerbaarheid van nieuwe regelgeving staat hierdoor ter discussie, dit bleek ook het geval in 2006 (RIVM, 2006: 42). Voorbeelden hiervan zijn:

- Introductie van nieuwe farmacovigilantie wetgeving in 2012. De nieuwe wetgeving zorgt voor een betere bescherming en bevordering van de volksgezondheid door de uitvoering van farmacovigilantie verder te verbeteren en de Europese burger meer te betrekken en beter van informatie te voorzien. Er is meer aandacht voor transparantie en betere communicatie over besluitvorming. Tevens zijn de regels rond spontane meldingen van bijwerkingen vereenvoudigd. De nieuwe wet biedt een wettelijke basis voor meer proactieve farmacovigilantie. Naast het bevorderen van de bescherming van de volksgezondheid was vooraf de verwachting dat introductie van de nieuwe wetgeving tevens zou zorgen voor een afname van de regeldruk. In praktijk blijkt dit laatste niet het geval en zorgt de wetgeving voor een toename van de regeldruk, omdat veel meer (ogenschijnlijk) verdachte situaties gemeld worden.
- Ondernemers zijn verplicht om ‘dear healthcare professional letters’ te versturen op het moment dat er nieuwe inzichten in de (bij)werkingen van een geneesmiddel zijn. Deze verplichting vloeit voort uit artikel 9, 1085/2003/EC. Via deze brieven informeren farmaceutische bedrijven de zorgprofessionals, die op basis hiervan hun patiënten nader moeten informeren. Ondernemers met een generiek geneesmiddel op de markt geven aan geen volledig zicht op de doelgroep (de zorgprofessionals) te hebben, wat hen bemoeilijkt in het bereiken van de doelgroep. Aanvullend geven farmaceutische bedrijven aan in praktijk van artsen de reactie te krijgen dat ze deze brieven zien als reclame. Voorgaande maakt dat deze verplichting niet voor alle farmaceutische bedrijven uitvoerbaar is en roept tevens de vraag op of het beoogde resultaat wordt bereikt.
- Farmaceutische bedrijven zijn verplicht om risicomanagementplannen op te stellen en de effectiviteit hiervan te evalueren. Deze risicomanagementplannen bevatten aanvullende risicomitigerende maatregelen die ongewenste effecten van het gebruik van medicijnen moet tegengaan, denk aan patiënt alert kaarten en arts informatie. Voor geen van de gesproken organisaties is op dit moment duidelijk hoe ze de verplichte evaluatie moeten uitvoeren.
- Op Europees niveau zijn farmaceutische bedrijven verplicht om een periodieke update van de veiligheid van een geneesmiddel te geven via de PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report). Voorheen verliepen deze updates via de PSUR (Periodic Safety Update Report). De verwachting ten tijde van de impact assessment was dat de PBRER zou bijdragen aan het verminderen van de regeldruk. Echter, tussen het moment van de impact assessment en invoering van de PBRER een paar jaar later zijn de verplichtingen hieromtrent gewijzigd. Hierdoor neemt het opstellen van een PBRER 60% meer tijd in beslag dan het opstellen van een PSUR (Escher, 2014: 90). Deze updates vinden periodiek plaats (half jaarlijks tot eens per 3 jaar), waarbij de frequentie afhangt van de leeftijd van het geneesmiddel en de bekendheid met de bijwerkingen.
- Op nationaal niveau moeten problemen met de kwaliteit of veiligheid van een geneesmiddel gemeld worden bij zowel het CBG als bij de IGZ (Inspectie Gezondheidszorg). Dit zorgt voor een dubbele (inhoudelijk dezelfde) melding en het maakt het onduidelijkheid wie waarvoor verantwoordelijk is.
- Overige regelgeving die in de afgelopen jaren is geïntroduceerd betreft onder meer de introductie van de richtlijn vervalste geneesmiddelen (2011/62/EU) die zorgt voor aanvullende maatregelen om de authenticiteit te controleren en de kwaliteit van bestanddelen te verbeteren. Daarnaast verscheen een aangepaste richtlijn voor good distribution practice (2013/C 343/01), over de interpretatie van wetgeving rondom de bemiddeling, het vervoer en de opslag van geneesmiddelen. Onduidelijk is of invoering van beide richtlijnen het beoogde

effect heeft gehad. Wel is duidelijk dat organisaties die reeds conform de uitgangspunten van deze richtlijnen werken sinds de invoering van beide richtlijnen expliciet moeten aan tonen, waardoor de regeldruk voor deze ondernemers is gestegen.

*Ad 2) Bestaand regelgevend kader is complex en zorgt voor onduidelijke situaties*

Ondernemers geven unaniem aan dat de veelheid aan regels en betrokken instanties complex is, zowel binnen Nederland als binnen Europa. Individuele regelgeving is vaak duidelijk, maar de samenhang tussen verschillende wet- en regelgeving maakt het geheel complex en zorgt voor onduidelijkheid bij de uitvoering. In de praktijk leidt dit tot onwenselijke situaties, waarbij ook de verantwoordelijke autoriteiten niet altijd de gewenste duidelijkheid kunnen verschaffen. Dit doet zich meestal voor bij het gebruik van nieuwe innovatieve technieken, voorbeelden hiervan zijn:

- Discussie rondom het classificeren van een insulinepomp. In de discussies met de verantwoordelijke autoriteiten blijkt dat het onduidelijk is of dit als een geneesmiddel of als een medisch hulpmiddel gezien moet worden.
- Organisaties die zich bezig houden met stamcelonderzoek proberen hierover in een vroegtijdig stadium in contact te treden met de verantwoordelijke autoriteiten. De afstemming richt zich dan op interpretatie en toepassing van bestaande wet- en regelgeving. Door het innovatieve karakter van bijvoorbeeld stamcelonderzoek is het voor ondernemers wenselijk om in een vroegtijdig stadium onder meer onderzoeksopzetten af te stemmen met de autoriteiten. Hierbij werd een situatie aangehaald waarbij de bevoegde autoriteit in eerste instantie op basis van de huidige wet- en regelgeving instemt met een onderzoeksopzet om vervolgens een paar maanden later, binnen dezelfde wet- en regelgeving, dezelfde onderzoeksopzet af te keuren. Inconsistentie in de uitspraken van de autoriteiten maakt dat ondernemers geen duidelijkheid hebben over hun de opzet van hun onderzoek, dit vereist extra afstemming tussen ondernemer en autoriteit. Dit zorgt voor vertraging van de start van het onderzoek en brengt extra kosten met zich mee.

*Ad 3) Formele afstemmingsmogelijkheden met EMA zorgen voor vertraging*

Bij nieuwe ontwikkelingen is het voor farmaceutische bedrijven mogelijk om tussentijds afstemming te hebben met een wetenschappelijk comité. In praktijk wordt dit als een erg ‘formele’ procedure ervaren, die in veel gevallen twee tot vier maanden duurt. Ondernemers ervaren het als een groot gemis dat Europa geen systeem heeft waarbinnen het onder voorwaarden mogelijk is om tijdens de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel op een meer informele, rechtstreekse wijze frequenter (tot op een dagelijkse basis) inhoudelijke discussies te hebben met de autoriteiten over de uit te voeren onderzoeken. De FDA in de Verenigde Staten heeft dit wel in de vorm van de ‘break through designation’, ‘fast track designation’ en ‘accelerated approval’. Kenmerken hiervan zijn het bieden van intensievere begeleiding vanuit de FDA, commitment op senior management niveau en continue reviewmogelijkheden. Dit zijn systemen waarbij het voor ondernemers onder voorwaarden mogelijk is om direct en frequent (indien gewenst op dagelijkse basis) af te stemmen met de FDA. Wetenschappelijk onderzoek

**“Met de FDA kunnen we op dagelijkse basis afstemmen, bij de EMA wachten we een paar maanden op reactie.”**

bevestigt het beeld dat het ontwikkelen en registreren van geneesmiddelen in de Verenigde Staten sneller gaat dan in Europa<sup>5</sup>.

*Ad 4) Verkrijgen van subsidies en andere financieringsmogelijkheden is tijdrovend*

In de gesprekken met ondernemers die geen onderdeel uit maken van een internationaal concern kwam naar voren dat het krijgen van voldoende financiering om de benodigde onderzoeken te doen erg lastig is. In de eerste fase van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel bedragen de kosten al snel tientallen miljoenen. Kleine organisaties hebben dit geld niet altijd tot hun beschikking en zijn hierbij afhankelijk van externe financiering. Een mogelijkheid zijn subsidies of kredieten van de overheid. Ondernemers geven aan blij te zijn met de mogelijkheden die er zijn, maar merken daarbij ook op dat:

- Het aanvragen van een subsidie veel tijd en kosten met zich meebrengt. Ondernemers vragen zich hierbij af of de benodigde inspanning om een subsidie te verkrijgen wel in verhouding staat tot de omvang van de subsidie.
- Bestaande subsidieregelingen kennen relatief lage bedragen toe. Binnen de ‘life science’-sector biedt een subsidie van EUR 10.000 of EUR 25.000 een ondernemer weinig extra mogelijkheden (kosten preklinisch onderzoek overstijgen dit ruimschoots).
- Voor het verkrijgen van een innovatiekrediet worden aanvullende voorwaarden gesteld waar een startende ondernemer niet aan voldoet. Voorbeeld is de verplichting om reeds externe investeerders te betrekken. Bij startende ondernemers ontbreekt het vaak nog aan externe investeerders, dit is immers een belangrijke reden om gebruik te maken van dit type subsidie- en kredietregelingen.

### 3.1.2 Impact

Uit voorgaand paragraaf blijkt dat wet- en regelgeving rondom geneesmiddelen erop gericht is om de veiligheid en effectiviteit van (gebruik van) het geneesmiddel te waarborgen. Dit onderzoek maakt duidelijk dat ondernemers hierdoor regeldruk ervaren. Het waarborgen van dit belang van veiligheid en effectiviteit heeft impact op de andere belangen ‘time to market’, de kosten voor de ontwikkeling en de innovatie. Onderstaande tabel geeft de impact weer.

Knelpunt	Time to market	Kosten	Innovatie
1. Toenemend aantal regels en richtlijnen zorgt voor toenemende regeldruk en onduidelijkheid	X	X	X
2. Bestaand regelgevend kader is complex en zorgt voor onduidelijke situaties	X	X	X
3. Formele afstemmingsmogelijkheden met EMA zorgen voor vertraging	X		X
4. Verkrijgen van subsidie is tijdrovend			X

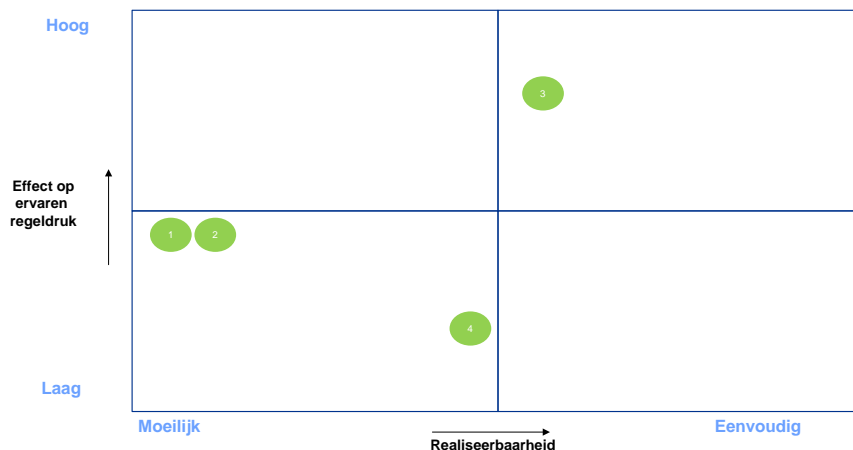
De veelheid en complexiteit aan regelgeving resulteert in hogere kosten, onder meer door het inrichten van een juridische afdeling en zet een rem op de innovatie. Specifieke wet- en regelgeving heeft tevens gevolgen voor de ‘time to market’, omdat de afstemming met de EMA

<sup>5</sup> Howie et.al. (2013). A Comparison of FDA and EMA Drug Approval: Implications for Drug Development and Cost of Care. Oncology. 15 december 2013.

tijdrovend is (twee tot vier maanden wachten op reactie). De effecten van specifieke wet- en regelgeving zijn opgenomen in de volgende paragrafen.

In samenspraak met de klankbordgroep zijn deze knelpunten op basis van de impact (ervaren regeldruk) en de realiseerbaarheid van mogelijke oplossingen grafisch weergegeven. Aan de hand van deze figuur zijn de knelpunten onder te verdelen in vier kwadranten, te weten:

- Kwadrant I: in dit kwadrant zijn de knelpunten opgenomen met een beperkt effect op de ervaren regeldruk en waar het nemen van maatregelen relatief eenvoudig is. Het verdient prioriteit om voor deze knelpunten de reductiemogelijkheden zo spoedig mogelijk door te voeren.
- Kwadrant II: in dit kwadrant zijn de knelpunten opgenomen met een groot effect op de ervaren regeldruk en waar het nemen van maatregelen relatief eenvoudig is. Het verdient hoge prioriteit om op relatief korte termijn de reductiemogelijkheden voor deze knelpunten door te voeren.
- Kwadrant III: in dit kwadrant zijn de knelpunten opgenomen met een groot effect op de ervaren regeldruk en waar het nemen van maatregelen relatief moeilijk is. Het doorvoeren van de reductiemogelijkheden voor deze knelpunten kent prioriteit voor de middellange termijn.
- Kwadrant IV: in dit kwadrant zijn de knelpunten opgenomen met een beperkt effect op de ervaren regeldruk en waar het nemen van maatregelen relatief moeilijk is. Het doorvoeren van de reductiemogelijkheden voor deze knelpunten vindt plaats op de lange termijn en kent daardoor lage prioriteit.



Figuur 3. Overzicht algemene knelpunten afgezet naar impact en realiseerbaarheid.

### 3.1.3 Reductiemogelijkheden algemeen

Het doorvoeren van onderstaande reductiemogelijkheden zal de innovatie bevorderen en waar mogelijk kosten en de time to market reduceren:

- 1 Onderzoek mogelijkheden om het regelgevend kader te versimpelen
- 2 Verbeter de (tussentijdse) afstemmingsmogelijkheden met bevoegde autoriteiten
- 3 Onderzoek mogelijkheden voor vereenvoudigen subsidie- en kredietregelingen

#### *Ad 1) Onderzoek mogelijkheden om het regelgevend kader te versimpelen*

Het is niet realistisch om te veronderstellen dat het huidige als complex ervaren regulerend kader direct kan worden verwisseld voor een regulerend kader dat als simpel wordt ervaren. Echter, in paragraaf 3.1.1 valt te lezen dat in de afgelopen jaren het aantal verplichtingen voor ondernemers is toegenomen en dat er geen voorbeelden zijn van regelgeving die is komen te vervallen. Deze toename in verplichtingen zorgt bij ondernemers steeds meer voor een beknellend gevoel. Om het aantal verplichtingen te verminderen en waar mogelijk het beknellende gevoel bij ondernemers weg te nemen is onderzoek naar versimpeling van de regelgeving nodig. Dit onderzoek dient voor de sector als geheel te kijken naar alle bestaande wet- en regelgeving, de relatie hiertussen en de mogelijkheden om wet- en regelgeving te vereenvoudigen. Aandachtspunten hierbij zijn onder meer het systeem van ‘dear healthcare professional letters’ en de verplichte evaluatie van risicomanagementplannen die beide in praktijk lastig uitvoerbaar zijn. Het vereenvoudigen van wet- en regelgeving draagt bij aan het verkorten van de ‘time to market’, verlagen van de kosten en stimuleert de innovatie.

#### *Ad 2) Verbeter de (tussentijdse) afstemmingsmogelijkheden met bevoegde autoriteiten*

Uit de gesprekken met farmaceutische bedrijven komt naar voren dat bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen het wenselijk is om op een laagdrempelige en dynamische wijze af te stemmen met bevoegde autoriteiten (EMA). In de huidige praktijk merken ondernemers dat het in de Verenigde Staten eenvoudiger is om rechtstreeks en frequent af te stemmen met de bevoegde autoriteiten. In Europa kunnen we leren van de mogelijkheden die de FDA biedt in de vorm van ‘break through designation’, ‘fast track designation’ en ‘accelerated approval’. Het invoeren van vergelijkbare systemen in Europa, waarbij het onder voorwaarden mogelijk is voor ondernemers om op een laagdrempelige en dynamische wijze te schakelen met de EMA kan de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen versnellen. Dit maakt dat ondernemers niet langer weken of maanden moeten wachten op reactie vanuit de EMA, maar indien nodig op een dagelijkse basis afstemming hebben. Dit stimuleert de innovatie mogelijkheden van ondernemers.

#### *Ad 3) Onderzoek mogelijkheden voor versimpeling subsidie- en kredietregelingen*

Voor het aanvragen van subsidies in het algemeen geldt dat de benodigde inspanning voor het aanvragen van een subsidie in verhouding dient te staan met de hoogte van de subsidie. In het verlengde hiervan kunnen subsidies gericht op de ‘life-science’-sector wellicht meer effect hebben op het moment dat een aantal subsidieregelingen wordt samengevoegd, waardoor het subsidiebedrag groter wordt. Voorbeelden van subsidieregelingen zijn diverse subsidieprogramma’s van ZonMw gericht op gezondheidsonderzoek en de Mkb-innovatiestimulering Regio en Topsectoren. Tevens is het te overwegen om startende ondernemers, zonder externe investeerders, de mogelijkheid te bieden tot het aanvragen van kredieten, zoals het innovatiekrediet. Koppel hiervoor het verstrekken van het innovatiekrediet los van de voorwaarde voor het hebben van externe investeerders.

## **3.2 Regeldruk preklinisch onderzoek**

Deze paragraaf geeft een overzicht van de (ervaren) regeldruk van farmaceutische bedrijven rondom het preklinisch onderzoek. Eerst volgt een beschrijving van de ervaren regeldruk, vervolgens vindt een duiding van de impact plaats, waarna tot slot reductiemogelijkheden worden beschreven.

### 3.2.1 Ervaren regeldruk preklinisch onderzoek

Het preklinisch onderzoek bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen bestaat uit een veelheid aan onderzoeken, waaronder universitair laboratoriumonderzoek en het uitvoeren van dierproeven. Universitair laboratoriumonderzoek gaat vooraf aan het testen van nieuwe geneesmiddelen door de ondernemers en valt buiten scope van dit onderzoek. Dit onderzoek richt zich enkel op het laatstgenoemde aspect; de ervaren regeldruk bij het uitvoeren van dierproeven.

De wettelijke verplichtingen rondom het opstarten en uitvoeren van dierproeven zijn op Europees niveau beschreven in Richtlijn 2010/63/EU. Voordat richtlijn 2010/63/EU werd geïntroduceerd had Nederland al sinds 1977 een Wet op de Dierproeven. Introductie van deze richtlijn heeft in Nederland geleid tot de herziene wet op de dierproeven (WOD). Het dierproevenbesluit 2014 en de dierproevenregeling 2014 vormen binnen Nederland een nadere concretisering van de WOD. Binnen dit onlangs veranderde regelgevend kader ervaren farmaceutische bedrijven met name bij de start van het traject, waar het voor ondernemers noodzakelijk is om, in tegenstelling tot in andere landen, een vergunning voor het uitvoeren van een dierexperiment aan te vragen, regeldruk.

Farmaceutische bedrijven ervaren hierbij in de volgende situaties regeldruk:

- 1 Herziene WOD bevat aanvullende verplichtingen bovenop de Europese richtlijn
- 2 Nieuwe rollen Dierexperimentencommissie (DEC) en Centrale Commissie Dierproeven (CCD) zorgen voor lange doorlooptijd
- 3 Openbare vergunningsprocedure zorgt voor spanning over vertrouwelijkheid onderzoek
- 4 Wettelijke verplichting tot uitvoeren van dierproeven zorgt voor extra dierproeven
- 5 Wet- en regelgeving sluit niet op elkaar aan
- 6 Naamswijziging zorgt voor praktische problemen

Hieronder volgt per aspect een overzicht van de (ervaren) regeldruk.

#### *Ad 1) Herziene WOD bevat aanvullende verplichtingen bovenop de Europese richtlijn*

Bij invoering van de Europese Richtlijn 2010/63/EU bleek dat Nederland in de originele WOD uit 1977 bepalingen had die verder gaan dan de Europese richtlijn voorschrijft. Door de Nederlandse overheid is besloten om deze striktere bepalingen te behouden. Dit met als doel het hoge niveau van bescherming van proefdieren (dierenwelzijn) in de Nederlandse wetgeving te handhaven. Dit heeft tot gevolg dat farmaceutische bedrijven binnen Nederland regeldruk ervaren bij het opstarten en uitvoeren van dierproeven:

- In Nederland wordt het doden van dieren voor het gebruik van hun organen gezien als een dierproef (WOD artikel 1, lid 1a). Dit in tegenstelling tot artikel 3.1 van Richtlijn 2010/63/EU die aangeeft dat het doden van dieren voor het gebruik van organen niet als een dierproef wordt gezien. Door het doden van dieren voor het gebruik van hun organen te oormerken als dierproef zijn ondernemers gehouden aan de verplichtingen vanuit de WOD, wat voor de ondernemers zorgt voor extra administratieve lasten omdat een officiële vergunningsaanvraag nodig is (wettelijke termijn is 40 dagen). Ter vergelijking: in het buitenland valt het doden van dieren voor het gebruik van hun organen niet onder de lokale WOD, waardoor ondernemers zonder verdere goedkeuring dieren kunnen doden ten behoeve van hun organen. Tevens bemoeilijkt dit het gebruik van dierlijke organen voor alternatieve experimenten. Zo



zijn experimenten op koeien- of kippenogen soms een goed alternatief voor dierproeven op konijnen.

- Wijzigingen van het onderzoeksprotocol zijn toegestaan mits deze naar het oordeel van de IvD (Instantie voor Dierenwelzijn) neutrale of positieve gevolgen voor het dierenwelzijn hebben (WOD, artikel 10c, lid 1). Deze wijzigingen aan het onderzoeksprotocol dient de ondernemer bij de CCD te melden (WOD, artikel 10c, lid 2). Bij de aanvraag van een vergunning gaan ondernemers uit van een ‘worst-case’ scenario. Hierdoor valt in praktijk vrijwel ieder dierenexperiment uiteindelijk positiever uit voor het dierenwelzijn. Het melden van deze wijzigingen (amendement) bij de CCD wordt ervaren als een onnodige extra handeling die minimaal een dag tijd in beslag neemt. Deze verplichting melding zorgt voor het onnodig doorvoeren van formele amendementen.

#### *Ad 2) Nieuwe rollen DEC en CCD zorgen voor lange doorlooptijd*

Sinds de herziene WOD is de rolverdeling tussen de DEC's (Dieren Experimenten Commissies) en de CCD (Centrale Commissie Dierproeven) gewijzigd. In de nieuwe situatie geeft de DEC een onafhankelijk en onpartijdig advies aan de CCD over de dierproeven binnen een project. Voorheen gaf de DEC dit advies aan de vergunninghouder (instellingsvergunning). Onder andere op basis van het advies van de DEC neemt de CCD nu een besluit over het al dan niet verlenen van de projectvergunning. Tevens dient de IvD voor start van de dierproef goedkeuring (positief advies) te verlenen. De IvD toetst de proef (het werkprotocol) aan de 3V's (vervanging, vermindering, verfijning) en aan de projectvergunning. Voor fokkers, leveranciers en gebruikers van dierproeven is het verplicht om een IvD in te richten (artikel 14a WOD). Een eerste ervaring met een projectaanvraag in de nieuwe situatie laat zien dat de CCD aan de goedkeuring heeft toegevoegd dat ‘testen voor niet-EU richtlijnen niet binnen Nederland zou moeten plaatsvinden’. Door deze aanvullende voorwaarde kunnen in Nederland gevestigde CRO's geen onderzoek uitvoeren voor ondernemers uit de Verenigde Staten of Japan.

Op het moment van dit onderzoek hebben farmaceutische bedrijven slechts beperkt ervaring met de nieuwe situatie. Farmaceutische bedrijven die een dierproef willen uitvoeren dienen hun plannen hiervoor af te stemmen met de lokale IvD, DEC en CCD. Deze afstemming maakt dat vanuit ondernemers angst bestaat dat het doorlopen van de vergunningsprocedure in de nieuwe situatie meer tijd in beslag neemt dan in de oude situatie. Dit zorgt voor de volgende belemmeringen:

- Oordeelsvorming van de betrokken instanties vindt sequentieel plaats en niet parallel. Eerst stelt de DEC een advies op, waarna de CCD al dan niet een projectvergunning verstrekt. De IvD toetst, vervolgens voor aanvang van de proef, de voorgestelde proef aan de hand van de 3Vs en de projectvergunning.
- Ondernemers zijn verplicht om bij de vergunningaanvraag bij alle drie de instanties grotendeels dezelfde informatie aan te leveren (opzet onderzoek, betrokken onderzoekers).
- Specifiek voor de CCD zijn ondernemers verplicht een voor leken begrijpelijke niet-technische samenvatting op te stellen. Deze verplichting vloeit voort uit de richtlijnen. Deze samenvatting wordt gepubliceerd op de site van de CCD. Het opstellen van de samenvatting vergt minimaal twee dagen werk.
- De eerste praktijkervaring (inzichtelijk dankzij een WOB-verzoek) geeft ondernemers de indruk dat de CCD en de DEC aanvragen op een zelfde detailniveau en aan de hand van dezelfde criteria toetsen. Dit zorgt voor dubbele toetsing.

De maximale termijnen die de WOD voorschrijft zijn langer dan de maximaal twee weken doorlooptijd die in de oude situatie nodig was om goedkeuring te verkrijgen. Ter vergelijking: ondernemers geven aan dat in Frankrijk op dit moment enkel een melding van de dierproef nodig is, zonder aanvullende termijnen. Deze afwijkende verplichting zorgt in Nederland in vergelijking met omringende landen voor een langere doorlooptijd van de vergunningverlening. In Nederland zijn de wettelijke termijnen:

- Algemeen: binnen 40 werkdagen
- Complex: binnen 55 werkdagen
- Spoed: uitspraak in 10 werkdagen

Voorheen was het voor ondernemers noodzakelijk om voor ieder afzonderlijke dierproef een aparte vergunning aan te vragen. Het verschil met de oude situatie, voor de herziening van de WOD, is dat het voor ondernemers mogelijk is geworden een vergunning aan te vragen die maximaal 5 jaar geldig is. Dit zorgt ervoor dat binnen vooraf afgestemde en goedgekeurde kaders de ondernemers een serie aan dierproeven kunnen uitvoeren.

#### *Ad 3) Openbare vergunningsprocedure zorgt voor spanning over vertrouwelijkheid onderzoek*

In Nederland is op basis van Europese Richtlijn 2010/63/EU een officiële vergunningsprocedure ingericht, terwijl in bijvoorbeeld België<sup>6</sup> enkel goedkeuring van de Ethische Commissie vereist is. Dit maakt dat in Nederland vergunningsaanvragen vallen onder de Wet openbaarheid van bestuur (WOB). Middels deze wet kunnen burgers inzage krijgen in overheidshandelen. In het geval van het verlenen van een projectvergunning betekent dit dat burgers middels een WOB-verzoek inzicht kunnen krijgen in het aanvraagdossier voor de vergunning en de correspondentie tussen ondernemer en de DEC/CCD. Recente ervaringen met WOB-verzoeken laten zien dat:

- De CCD alle informatie niet alleen naar de persoon die het WOB-verzoek heeft ingediend stuurt, maar alle informatie direct op de website plaatst.
- Ondernemers op last van de rechter ook (voor ondernemers) bedrijfsgevoelige informatie openbaar dienen te maken. Dit kan afbreuk doen aan de vertrouwelijkheid van het onderzoek.
- Bevoegde instanties zich niet altijd bewust lijken te zijn van het effect van openbaar maken van specifieke informatie. Hierdoor is een beter onderscheid tussen 'need to know' en 'nice to know' informatie nodig.

Bij voorgaande merken we op dat altijd discussie zal bestaan over hetgeen een ondernemer als bedrijfsgevoelige informatie ziet en hetgeen de overheid of een rechter aanmerkt als dusdanig aanmerkt.

#### *Ad 4) Wettelijke verplichting tot uitvoeren van dierproeven zorgt voor extra dierproeven*

De ondernemers geven aan dat ondanks de aandacht voor het verminderen van dierproeven vanwege wettelijke verplichtingen onnodig dierproeven plaatsvinden. Uit de gesprekken blijkt dat dit voornamelijk speelt bij de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen:

- Voor het uitvoeren van een toxicologisch onderzoek is het uitvoeren van een dierproef verplicht (ICH-richtlijnen). Bij nieuwe innovatieve geneesmiddelen (biotech en ATMP's) is voorafgaand aan het uitvoeren van de dierproef reeds duidelijk dat de inzichten uit de dierproef niet representatief zijn. Dit beeld komt overeen met inzichten uit onderzoek van

---

<sup>6</sup> Federale overheidsdienst Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu. [Health.belgium.be](http://Health.belgium.be)

RIVM (RIVM, 2014: 36). Zo levert een dierproef met antilichamen niet het gewenste resultaat, omdat daarvoor de organische verschillen tussen mens en dier te groot zijn. Ondanks deze wetenschap bestaat de verplichting om een dergelijke dierproef uit te voeren voor de registratie.

#### *Ad 5) Wet- en regelgeving sluit niet op elkaar aan*

Bij het uitvoeren van dierproeven zijn ondernemers niet alleen gehouden aan wet- en regelgeving met betrekking tot de opzet en uitvoering van een dierproef. Ook de ‘algemene’ nationale wetgeving, denk aan bouw- en milieuregelgeving, dienen ze in acht te nemen. Deze wet- en regelgeving zorgt in praktijk voor onuitvoerbare situaties. Voorbeelden vanuit de bouwregelgeving zijn:

- Op een locatie waar dierproeven worden gehouden met verschillende chemische stoffen zijn in sommige gevallen tot wel 500.000 verschillende chemische stoffen in kleine hoeveelheden aanwezig. De samenstelling van de aanwezige stoffen wisselt. Vanuit het bouwbesluit dient de ondernemer op een centrale plek voor de brandweer een fysiek overzicht te hebben van alle in het gebouw aanwezige stoffen. Het opstellen en bijhouden van een dergelijk brengt administratieve lasten met zich mee.
- Het bouwbesluit verplicht ondernemers om brandslangen op te hangen op de verschillende afdelingen in de organisatie. Op deze afdelingen wordt echter gewerkt met chemische stoffen die de brandweer niet met water mag blussen. Om toch aan de regelgeving te voldoen zijn de brandslangen opgehangen, maar is vervolgens het water afgesloten.

**“We hebben van onze wettelijk verplichte brandslangen het water afgesloten om ongewenste chemische reacties te voorkomen.”**

#### *Ad 6) Naamswijziging zorgt voor praktische problemen*

Bij het uitvoeren van (pre)klinische onderzoek zorgt het overnemen van laboratoriumfaciliteiten voor extra regeldruk:

- Het komt voor dat ondernemers een (deel) van elkaars organisatie en bijbehorende faciliteiten overnemen. Eén van de ondernemers had recente ervaring met het overnemen van een laboratorium. Bij de overname van dit volledig erkende laboratorium, dat werkt op basis van bestaande vergunningen en de bestaande werkzaamheden voort blijft zetten, diende de ondernemer de instellings- en projectvergunningen (verplicht vanuit de wet op de dierproeven om te morgen werken met dierproeven) in zijn geheel opnieuw aan te vragen. Feitelijk kan deze situatie gezien worden als een naamswijziging. Desondanks dient de ondernemer alle instellings- en projectvergunningen opnieuw aan te vragen.

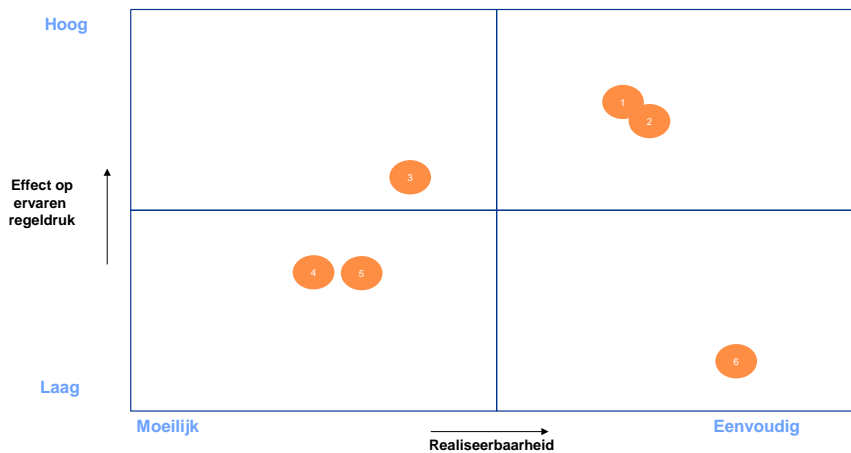
### **3.2.2 Impact**

Deze paragraaf beschrijft de impact van de knelpunten die farmaceutische bedrijven ervaren rondom het preklinisch onderzoek. Onderstaande tabel laat zien wat de impact is van deze knelpunten op ‘time to market’, kosten voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel en de innovatie.

Knelpunt	Time to market	Kosten	Innovatie
1. Herziene WOD bevat aanvullende verplichtingen bovenop de Europese richtlijn		X	
2. Nieuwe rollen DEC en CCD zorgen voor lange doorlooptijd en beperkt dierproefonderzoek	X		
3. Openbare vergunningsprocedure zorgt voor spanning over betrouwbaarheid onderzoek	X	X	X
4. Wettelijke verplichting tot uitvoeren van dierproeven zorgt voor extra dierproeven	X	X	
5. Wet- en regelgeving sluit niet op elkaar aan		X	
6. Naamswijziging zorgt voor praktische problemen		X	

Richtlijn 2010/63/EU is in december 2014 in Nederland doorgevoerd in de herziene wet op de dierproeven. De eerste ervaringen duiden erop dat de doorlooptijd (vertraging een maand) en de kosten voor ondernemers onnodig toenemen. Hierdoor verslechtert de concurrentiepositie van Nederland rondom het uitvoeren van dierproeven.

In samenspraak met de klankbordgroep zijn deze knelpunten op basis van de impact (ervaren regeldruk) en de realiseerbaarheid van mogelijke oplossingen grafisch weergegeven. Aan de hand van deze figuur zijn de knelpunten onderverdeeld in de vier kwadranten zoals eerder beschreven.



Figuur 4. Overzicht knelpunten preklinisch onderzoek afgezet naar impact en realiseerbaarheid.

### 3.2.3 Reductiemogelijkheden preklinisch onderzoek

Het doorvoeren van onderstaande verbetervoorstellen heeft de potentie om de doorlooptijd van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel met gemiddeld één maand te verkorten. Tevens bevordert dit de concurrentiepositie van Nederland in Europa rondom het uitvoeren van preklinisch onderzoek. De verbetervoorstellen zijn:

- 1 Minimaliseer 'nationale koppen' in artikel 1 en artikel 10c uit herziene wet op de dierproeven
- 2 Evalueer nieuwe procedure aanvraag projectvergunning
- 3 Maak overnemen instellings- en projectvergunningen eenvoudiger

*Ad 1) Minimaliseer 'nationale koppen' uit herziene wet op de dierproeven*

In Nederland kent de herziene WOD in artikel 1 en artikel 10c met het oog op het dierenwelzijn een aantal aanvullende verplichtingen in vergelijking met de wijze waarop andere Europese landen de Europese regelgeving hebben doorgevoerd. Artikel 1, lid 1a van de WOD hanteert een striktere definitie van een dierproef dan de Europese richtlijn doet in artikel 3.1. Artikel 10c van de WOD stelt, in tegenstelling tot de Europese richtlijn, de verplichting om wijzigingen met neutrale of positieve gevolgen te melden bij de CCD. Wijziging van artikel 1, lid 1a versnelt de doorlooptijd van het preklinisch onderzoek met 40 dagen. Wijziging van artikel 10c vermindert de administratieve lasten voor ondernemers met minimaal één dag per ingediend amendement. Tevens wordt het voor ondernemers eenvoudiger om dieren te doden voor het gebruik van hun organen. Bijkomend effect hiervan is dat het voor ondernemers eenvoudiger wordt om organen te gebruiken bij alternatieve experimenten die het gebruik van dierproeven verminderd.

*Ad 2) Evalueer nieuwe procedure aanvraag projectvergunning*

Door de beperkte ervaring met het aanvragen van een projectvergunning in de nieuwe situatie is het wenselijk om op korte termijn de nieuwe situatie te evalueren. Eerste signalen vanuit de ondernemers duiden erop dat de formele vergunningsprocedure met daarin de gewijzigde rollen van de DEC en de CCD de concurrentiepositie voor Nederland op het gebied van preklinisch onderzoek doen verslechteren. De evaluatie heeft tot doel om vast te stellen of de ervaren belemmeringen een tijdelijk gevolg zijn van de overgangssituatie of een structureel karakter kennen. Evalueer de regeling en de praktische uitvoering ervan in elk geval op de volgende punten:

- Meervoudig aanleveren van dezelfde informatie over de onderzoeksopzet.
- Dubbele toetsing van het onderzoeksprotocol door DEC en CCD.
- Duur van de vergunningverlening in vergelijking met omliggende landen.
- Verstrekken van bedrijfsgevoelige informatie tijdens WOB-procedures.

Het wegnemen van belemmeringen op deze punten zorgt dat de Nederlandse procedure meer gelijk wordt met de procedure in ons omringende landen. Dit leidt tot een afname van de doorlooptijd met circa een maand.

*Ad 3) Maak overnemen instellings- en projectvergunningen eenvoudiger*

Het moet voor ondernemers eenvoudiger zijn om instellings- en projectvergunningen over te nemen. Schrap hiervoor de verplichting om de reeds bestaande instellings- en projectvergunningen opnieuw aan te vragen. Dit maakt het voor ondernemers makkelijker om faciliteiten en bijbehorende werkzaamheden van elkaar over te nemen en voorkomt daarmee extra kosten voor de ondernemer.

### **3.3 Regeldruk klinisch onderzoek**

Deze paragraaf geeft een overzicht van de (ervaren) regeldruk van farmaceutische bedrijven rondom het klinisch onderzoek. Eerst volgt een beschrijving van de ervaren regeldruk, vervolgens vindt een duiding van de impact plaats, waarna tot slot reductiemogelijkheden worden beschreven.

### 3.3.1 Ervaren regeldruk klinisch onderzoek

In de fase van klinisch onderzoek wordt het effect van het nieuwe geneesmiddel gemeten bij patiënten die tot de doelgroep van het geneesmiddel behoren. Het belangrijkste doel in deze fase is de dosis, veiligheid en de effectiviteit van het geneesmiddel vast te stellen. De wettelijke verplichtingen rondom klinisch onderzoek zijn op Europees niveau beschreven in de Richtlijnen 2001/20/EG en 2005/28/EG en in verschillende door de EMA (European Medicines Agency) opgestelde ‘guidelines’. Overigens is reeds bekend dat richtlijn 2001/20/EG vervangen gaat worden door een nieuwe Europese verordening (536/2014), welke naar verwachting medio 2016 van kracht wordt. Op nationaal niveau is er de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen voor uitvoering van de richtlijn. Tevens zijn het besluit centrale beoordeling medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen, besluit immunologische farmaceutische producten, besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en de regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen van belang bij het opzetten en uitvoeren van klinisch onderzoek.

Van het klinisch onderzoek voor geneesmiddelen in Nederland wordt 57% gefinancierd door farmaceutische bedrijven. Dit levert de Nederlandse economie jaarlijks EUR 600 miljoen en zorgt voor hoogwaardige werkgelegenheid<sup>7</sup>.

**“Omvang klinisch onderzoek in Nederland is in potentie EUR 1 miljard per jaar.”**

Betrokkenen onderkennen in de gesprekken het belang van de huidige regelgeving. Kwaliteit en veiligheid van het onderzoek dienen voorop te staan. In de ogen van de farmaceutische bedrijven biedt het huidige proces nog wel mogelijkheden om te winnen in duidelijkheid en snelheid gedurende het proces. Dit resulteert in de volgende ervaren knelpunten in de klinische fase:

- 1 24 medisch ethische toetsingscommissies (METC’s) geven op verschillende wijzen invulling aan hun rol
- 2 Goedkeuring door METC duurt langer dan in omliggende landen
- 3 CCMO-richtlijn Externe Toetsing vereist goedkeuring (onderzoeksverklaring) van Raad van Bestuur ziekenhuis
- 4 Wet Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) beperkt mogelijkheden klinisch onderzoek met kinderen
- 5 Op nationaal niveau verschillende invulling Europese regelgeving
- 6 Gebrek aan uniformiteit zorgt voor vertraging in goedkeuring onderzoek en keuze voor VS
- 7 Veranderd zorgstelsel maakt opstarten klinisch onderzoek lastiger en zorgt voor vertraging

Hieronder volgt per aspect een overzicht van de (ervaren) regeldruk.

#### *Ad 1) 24 METC’s geven op verschillende wijzen invulling aan hun rol*

In Nederland zijn er op dit moment 24 erkende Medisch Ethische Toetsingscommissies, die veelal verbonden zijn aan een academisch medisch centrum of een ziekenhuis. Huidige plannen zijn om dit aantal terug te brengen naar 10 METC’s. Het aantal METC’s in Nederland verschilt van de situatie in andere Europese landen.

<sup>7</sup> Dutch Clinical Trail Foundation (2008), Beleidsadvies: Toetsingskader adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid.

In de praktijk zijn het de hiervoor genoemde METC's die de meeste onderzoeksprotocollen beoordelen. METC's zijn zelfstandige bestuursorganen en opereren in praktijk allemaal onafhankelijk van elkaar, waardoor ze op verschillende wijzen invulling geven aan hun rol. Farmaceutische bedrijven ervaren hierdoor regeldruk, omdat ze verschillen zien in de wijze van informatie aanleveren, de duur van de procedure en de wijze waarop de communicatie tussen METC en de ondernemer plaatsvindt.

Voorbeelden hiervan zijn:

- Verschillen in de rolopvatting en prioritering tussen METC's. De ene METC legt de nadruk veel meer op het borgen van het wetenschappelijk niveau van het onderzoek, terwijl een andere METC de nadruk legt op de veiligheid van het onderzoek. Deze focus van de METC heeft direct invloed op de (aanvullende) informatie die de METC wenst te ontvangen en de (aanvullende) vragen die de METC stelt. In vergelijking met de procedure bij andere METC's kost het bedrijven extra tijd om deze informatie aan te leveren en de vragen te beantwoorden.
- Differentiatie in de eisen en wensen die er zijn met betrekking tot het verstrekken van de patiëntinformatie en de te hanteren contracten. In de afgelopen periode is er door betrokkenen vanuit de branche gewerkt om te komen tot een uniform document voor de patiëntinformatie en standaardcontracten. Deze afstemming heeft onder meer een uniform document voor de patiëntinformatie opgeleverd welke beschikbaar is via DCTF (Dutch Clinical Trial Foundation). Dit document wordt in praktijk echter nog niet gebruikt.
- Er is een verschil in de wijze waarop de METC's communiceren met de betrokken ondernemers. Dit heeft met name betrekking op het moment dat er vragen of onduidelijkheden zijn over het door de ondernemer ingediende onderzoeksprotocol. Zo biedt de ene METC aan ondernemers de mogelijkheid een mondelinge toelichting te geven op het onderzoeksprotocol en mondeling vragen te beantwoorden tijdens een bijeenkomst van de METC. Andere METC's hanteren het uitgangspunt dat enkel schriftelijke communicatie mogelijk is.
- In het verlengde hiervan zijn er verschillen tussen de METC's in de reactietijd. In sommige gevallen zorgt ziekte of vakantie van een contactpersoon dat de reactie op zich laat wachten (persoonsafhankelijke invulling), terwijl in andere gevallen het werk wordt overgenomen (procesgerichte invulling).

**“Iedere METC geeft op eigen wijze invulling aan zijn rol.”**

#### *Ad 2) Goedkeuring door METC duurt langer dan in omliggende landen*

Farmaceutische bedrijven geven aan dat de snelheid waarmee zij goedkeuring verkrijgen voor het uitvoeren van klinisch onderzoek van groot belang is. Dit is een van de redenen waarom veel van de farmaceutische bedrijven hun klinisch onderzoek in meerdere landen tegelijk uitzetten. Bij het uitvoeren van klinisch onderzoek in meerdere landen, worden de verschillende werkwijze en invulling van de rol van de METC's tussen de landen duidelijk. Hierbij valt op dat het in Nederland in vergelijking met andere Europese landen langer duurt voordat er de benodigde goedkeuring is voor het uitvoeren van het klinisch onderzoek. Hierbij ervaren de ondernemers geen verschil in de kwaliteit van de toetsing. De langere duur is te herleiden tot de volgende punten:

**“Bij fase 1 klinisch onderzoek kiezen we voor België, daar doorlopen we de procedure in 30 dagen (Nederland 60 dagen).”**

- In de Europese richtlijn is de wettelijke termijn voor de goedkeuring gezet op 60 dagen (90 dagen, met de mogelijkheid tot 30 dagen verlening, bij proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, met inbegrip van xenogene celtherapie en alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten). De WMO hanteert ook het uitgangspunt dat de goedkeuring door de CCMO binnen 60 dagen verleend moet zijn. Deze termijn is dus ook in Nederland rechtstreeks overgenomen (art. 13g WMO) en farmaceutische bedrijven geven aan dat ze in veel gevallen merken dat deze termijn volledig wordt benut. In België en Engeland is de doorlooptijd korter. Zo is in België bij wet vastgelegd dat voor fase 1 klinisch onderzoek de termijn maximaal 30 dagen is. Voor fase 1 onderzoek is in Nederland de goedkeuringstermijn 30 dagen langer dan in België.
- De (extra) afstemming met de METC's zorgt voor een langere doorlooptijd. Ondernemers hebben vanuit verschillende onderzoeken ervaren met meerdere METC's, waardoor ze deze met elkaar kunnen vergelijken. Zoals hiervoor aangegeven geven de 24 METC's elk een andere invulling aan hun rol. Een ondernemer moet zorgen dat hij van deze verschillen tussen METC's op de hoogte is. De verschillen tussen METC's zorgen niet alleen voor onduidelijkheid over de procedure, maar maakt ook dat de doorlooptijd van de procedure verschilt per METC.

Farmaceutische bedrijven geven aan dat de ervaringen met Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek erg positief zijn. De communicatie met deze METC verloopt soepel, waardoor ook de snelheid in het proces gewaarborgd blijft en goedkeuring van het onderzoeksprotocol in 30 dagen mogelijk is.

Het feit dat de goedkeuring van een voorstel voor klinisch onderzoek in Nederland langer duurt heeft twee gevolgen:

- 1 Internationaal opererende farmaceutische bedrijven maken de keuze om het klinisch onderzoek niet langer in Nederland uit te voeren. De ondernemers geven aan omwille van de doorlooptijd eerder voor omringende landen, zoals België te kiezen. Dit maakt dat deze bedrijven ongeveer 20% van het klinisch onderzoek dat zij voorheen in Nederland lieten uitvoeren voortaan in het buitenland laten uitvoeren.
- 2 Minder Nederlandse patiënten kunnen deelnemen aan multi-nationaal klinisch onderzoek. Veel onderzoeksprotocollen hanteren het principe van competitieve inclusie. Bij multi-nationaal onderzoek vindt op dit moment een inhoudelijke beoordeling per land plaats, waardoor het feitelijk mogelijk is dat het ene land goedkeuring verleent en een ander land niet. Dit heeft tot gevolg dat uit de landen die het snelst zijn met het verlenen van toestemming voor het onderzoek patiënten worden geïncludeerd.

*Ad 3) CCMO-richtlijn Externe Toetsing vereist goedkeuring van Raad van Bestuur ziekenhuis*



Behalve dat de ondernemer goedkeuring verkrijgt van het CCMO en de METC's voor het uitvoeren van het klinisch onderzoek is in Nederland, in tegenstelling tot in andere landen, ook de toestemming van de Raad van Bestuur (RvB) van het betrokken ziekenhuis vereist. De verplichte onderzoeksverklaring is opgenomen in de Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012)<sup>8</sup>. Afhankelijk van het aantal ziekenhuizen dat bij een klinisch onderzoek betrokken is betekent dit dat één of meerdere Raden van Bestuur toestemming moeten verlenen.

**“Het lijkt alsof RvB's van ziekenhuizen geen vertrouwen hebben in de METC's”**

Bij de goedkeuring dient de RvB onder meer vast te stellen dat benodigde faciliteiten in het ziekenhuis aanwezig zijn, betrokken onderzoekers, afdelingen en de apotheek op de hoogte zijn. Dit is voornamelijk een controle van praktische zaken. Ondernemers hebben allemaal ervaring met RvB's die ook delen van de inhoudelijke toetsing nogmaals overdeden. Dit vertraagde de goedkeuring door de RvB.

Deze RvB's geven pas toestemming, nadat de verantwoordelijke METC het onderzoek heeft goedgekeurd. Er is geen termijn, waarbinnen de RvB goedkeuring moet verlenen. De doorlooptijd hiervoor kan dan ook verschillen van twee weken tot meer dan één jaar, in de meeste gesprekken werd een duur van minimaal drie maanden genoemd. Dit zorgt voor vertraging bij de start van het onderzoek.

#### *Ad 4) WMO beperkt mogelijkheden klinisch onderzoek met kinderen*

Bij de EU-registratie van geneesmiddelen is vrijwel altijd inzicht nodig in de werking en het gebruik van het geneesmiddel bij kinderen. Om deze reden is klinisch onderzoek bij kinderen een vereiste. In Nederland zijn in de WMO speciale regels (artikel 4, 6 en 13e) opgenomen voor klinisch onderzoek bij minderjarigen. De regelgeving hieromtrent is in Nederland strenger dan in andere landen (Engeland, Frankrijk en België). De WMO verbiedt klinisch onderzoek bij minderjaren, tenzij het onderzoek de minderjarige zelf ten goede komt ('nee, tenzij'-principe). Als dit niet het geval is, dan is klinisch onderzoek alleen onder voorwaarden mogelijk; er moet sprake zijn van een verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren. In andere landen is het uitgangspunt om de risico's en bezwaren te minimaliseren. Het verschil tussen het 'minimaliseren' of 'verwaarlozen' van risico's is het verschil tussen het al dan niet aanvaarden van beperkte risico's.

Deze bevindingen komen overeen met de bevindingen die de Commissie Doek in 2009 deed. De aanbevelingen die de Commissie Doek op dit gebied heeft gedaan zijn tot op heden niet verwerkt. Voorgaande maakt klinisch onderzoek met minderjaren in Nederland volgens de farmaceutische bedrijven onmogelijk, waardoor zij zich genooddaakt zien om dit type onderzoek in het buitenland uit te voeren. Bijkomend gevolg is dat patiënten geen gebruik kunnen maken van experimentele nieuwe behandelmethoden.

#### *Ad 5) Op nationaal niveau verschillende invulling Europese regelgeving*

In het huidige farmaceutische landschap ervaren farmaceutische bedrijven een gebrek aan harmonisatie. Vaak wordt een klinisch onderzoek in meerdere landen uitgevoerd, waar de ondernemers vervolgens met internationale verschillen van doen krijgt (zie ook RIVM, 2006). De

<sup>8</sup> De CCMO heeft op 1 juli 2015 de RET 2012 op dit punt aangepast. In de onderzoeksverklaring is echter nog steeds opgenomen dat toetsing na elkaar plaats moet vinden: "Tot effectivering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan nadat de oordelende toetsingscommissie het onderzoeksdossier en de uitvoerbaarheid in deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven én nadat bestuur/directie van deze instelling daarop volgend toestemming heeft gegeven voor de start van het onderzoek."

invoering van nieuwe Europese regelgeving rondom klinisch onderzoek dient dit te ondervangen. In de huidige situatie zorgt dit voor:

- Het dubbel invullen en aanleveren van een aanvraagformulier. Zo is vanuit Europa het CTA (Clinical Trial Application) formulier verplicht, terwijl in Nederland het voor ondernemers ook nog verplicht is om het ABR formulier (algemeen beoordelings- en registratieformulier) in te vullen. Dit maakt dat op nationaal niveau grotendeels dezelfde vragen opnieuw moeten worden beantwoord. Dit zorgt voor dubbel werk.
- Binnen Europa is er een grote diversiteit aan de eisen die worden gesteld aan bijvoorbeeld de patiëntinformatie en de contracten die worden gehanteerd. Dit vraagt bij ieder onderzoek opnieuw afstemming per lidstaat en vervolgens per instelling. De komst van de Clinical Trial Regulation in 2016 biedt de kans om deze processen te optimaliseren.
- Naast de documentatie is er ook geen uniformiteit in de certificeringseisen van artsen. Artsen die klinisch onderzoek uitvoeren moeten een Europees trainingscertificaat in het bezit hebben. Dit houdt in dat ondernemers checken of het personeel voldoende gekwalificeerd is. De eisen hiervoor verschillen per land. Zo mag in Duitsland het trainingscertificaat niet meer dan een jaar oud zijn, terwijl in Nederland het trainingscertificaat maximaal vijf jaar oud mag zijn. Op dit moment loopt een wereldwijd initiatief (Transclerate) om de certificering wereldwijd te regelen.

**“Nadeel van een Europese richtlijn is dat ieder land hier anders invulling aan geeft.”**

*Ad 6) Gebrek aan uniformiteit zorgt voor vertraging in goedkeuring onderzoek en keuze voor VS*

Bij de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen ligt de focus steeds meer op de ontwikkeling van ATMP's (Advanced therapy medicinal product). Een voorbeeld hiervan is het gebruik van genterapie. Om klinisch onderzoek te mogen uitvoeren is net als bij klinisch onderzoek met 'reguliere' geneesmiddelen een goedkeuring vereist. Het verkrijgen van deze goedkeuring duurt in Europa, en in Nederland in het bijzonder, langer dan in de Verenigde Staten. Hieronder staan de oorzaken hiervan beschreven.

- Om klinisch onderzoek uit te voeren met genetisch gemodificeerde organismen is in Europa een aparte vergunning noodzakelijk. De nationale invulling van de Europese wetgeving met betrekking tot deze vergunningverlening verschilt per land. De farmaceutische bedrijven die hiermee ervaring hebben geven aan dat landen op nationaal niveau hier op een erg algemene wijze invulling aan geven. Gevolg is dat per land met de verantwoordelijke autoriteiten discussies plaatsvinden over de mogelijkheden om te werken met genetisch gemodificeerde organismen. Voorgaande zorgt voor onduidelijkheid over de criteria die van toepassing zijn op het uitvoeren van klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen.
- Ervaring van ondernemers is dat het aanvragen van een vergunning voor een klinisch onderzoek in Nederland langer duurt dan de termijn van 90 dagen (zonder verlenging) die de Europese richtlijn voorschrijft. De ervaring van de ondernemers is dat de autoriteiten in Duitsland of Denemarken wel binnen 90 dagen met een reactie komen. Gevolg is dat, in de ogen van de ondernemers, relatief weinig klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen in Nederland plaatsvindt.
- De toetsingsprocedure duurt in Nederland onnodig lang. In Nederland wordt namelijk het gebruik van genterapie gezien als een 'introductie in het milieu', waardoor de richtlijn inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu

(2001/18/EC) van toepassing is (termijn is 90 dagen). Andere Europese landen hanteren het uitgangspunt van 'beperkt gebruik', en hanteren de richtlijn inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (2009/41/EC) als uitgangspunt (termijn is 45 dagen). Dit was reeds een van de conclusies van onderzoek van het RIVM (RIVM, 2006). Aanvullend kent de Nederlandse procedure, in tegenstelling tot in andere landen, twee perioden van elk 6 weken (samen 12 weken), waarin het voornemen tot verlenen van de vergunning publiekelijk ter inzage ligt. De richtlijn die Nederland als uitgangspunt hanteert kent niet alleen langere termijnen, maar stelt ook meer eisen. Zo dienen ondernemers bij het uitvoeren van het onderzoek aan te geven wanneer de eerste patiënt is geïncludeerd en een jaarlijks voortgangsrapport op te stellen.

- Na goedkeuring vanuit ministerie van VWS en CCMO voor het uitvoeren van het klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen, kan een ondernemer niet direct starten. De ervaring van ondernemers is dat na goedkeuring een lokale METC of instellingscommissie de goedkeuring integraal overdoet. Doorlooptijd hiervan is veelal twee à drie maanden. Dit zorgt voor een onnodige dubbele toetsing.
- Bij onderzoek met meerdere instellingen dient iedere instelling afzonderlijk een vergunning aan te vragen. Gevolg is dat de hiervoor genoemde procedure voor iedere instelling afzonderlijk wordt doorlopen. Buiten de instelling en locatie specifieke kenmerken zijn de aanvragen exact hetzelfde. Bij vragen vanuit de betrokken instanties dienen alle instellingen afzonderlijk op dezelfde vragen te antwoorden. Ook wanneer in een later stadium het nodig is het onderzoek uit te breiden naar een andere instelling dient de hele procedure in zijn geheel doorlopen te worden (gemiddeld zes maanden doorlooptijd). Onduidelijk is waarom voor iedere (aanvullende) instelling de vergunningsprocedure nogmaals integraal moet worden doorlopen.
- De benodigde vergunningen zijn bedoeld om risico's voor patiënt en milieu te minimaliseren. Ondernemers vinden het vreemd dat zij gedurende de onderzoeksfase gehouden zijn aan strikte regelgeving, bijvoorbeeld rondom gentherapie. Gentherapie is ondertussen een goedgekeurd concept, waardoor aanvullende eisen niet meer noodzakelijk zijn. Te meer daar na het verkrijgen van een registratie er voor gentherapieën geen aanvullende verplichtingen zijn.

#### *Ad 7) Veranderd zorgstelsel maakt opstarten klinisch onderzoek lastiger en zorgt voor vertraging*

Het Nederlandse zorgstelsel is de afgelopen jaren sterk aan het veranderen. Dit maakt het opstarten van klinisch onderzoek lastiger en zorgt voor vertraging, doordat:

- Steeds meer zorg naar de eerste lijn (o.a. huisarts) verschuift. Hierdoor is bij sommige geneesmiddelen de doelgroep van het klinisch onderzoek niet langer bij een ziekenhuis onder behandeling. Dit betekent dat farmaceutische bedrijven voor het uitvoeren van klinisch onderzoek meer zullen moeten samenwerken met huisartsen (Nederland telde in 2013 8.865 huisartsen) in plaats van met ziekenhuizen (Nederland telt in 2014 85 ziekenhuisorganisaties<sup>9</sup>). Zowel voor huisartsen als voor de farmaceutische bedrijven vergt dit een nieuwe invulling van hun rol, waardoor het in praktijk lastig is om voldoende patiënten te bereiken.

<sup>9</sup> <http://www.zorgatlas.nl/zorg/ziekenhuiszorg/algemene-en-academische-ziekenhuizen/aanbod/locaties-algemene-en-academische-ziekenhuizen/#breadcrumb>

- De financiering van ziekenhuizen gekoppeld is aan de behandeling van patiënten. In de praktijk komt het voor dat meerdere ziekenhuizen in Nederland patiënten behandelen met een zelfde ziektebeeld. Het huidige stelsel kent financiële prikkels die de samenwerking tussen ziekenhuizen beperkt. Het overdragen van patiënten betekent voor een ziekenhuis direct een verlies aan omzet. Zo heeft een arts in ziekenhuis A er geen belang bij om zijn patiënt over te dragen naar een arts in ziekenhuis B, die betrokken is bij een klinisch onderzoek. Deze achterliggende prikkels bemoeilijken samenwerking tussen ziekenhuizen en bemoeilijken het includeren van patiënten in klinisch onderzoek. Gevolg is dat het niet lukt om het benodigde aantal patiënten in het klinisch onderzoek te betrekken of dat het langer duurt voordat voldoende patiënten bij het onderzoek zijn betrokken.
- Ziekenhuizen ontvangen middels de DBC (Diagnose Behandel Combinatie) een vergoeding voor de behandeling van patiënten. Een patiënt die deelneemt aan een klinisch onderzoek is zowel onder behandeling als onderdeel van het onderzoek. Betrokken ondernemers merken in de afgelopen jaren, mogelijk door de stijgende druk op de zorgkosten, meer discussie over wie wat betaalt. Welke kosten vallen onder de reguliere behandeling? Welke kosten vallen onder het onderzoek? Dit zorgt voor onduidelijkheid over de verdeling van de kosten van het klinisch onderzoek. Gevolg is vertraging in de onderhandelingen tussen deelnemende onderzoekscentra en farmaceutische bedrijven, waardoor het onderzoek pas later van start kan gaan.

**“Ziekenhuis A brengt in vergelijking met ziekenhuis B het zesvoudige in rekening voor het zelfde product.”**

### 3.3.2 Impact

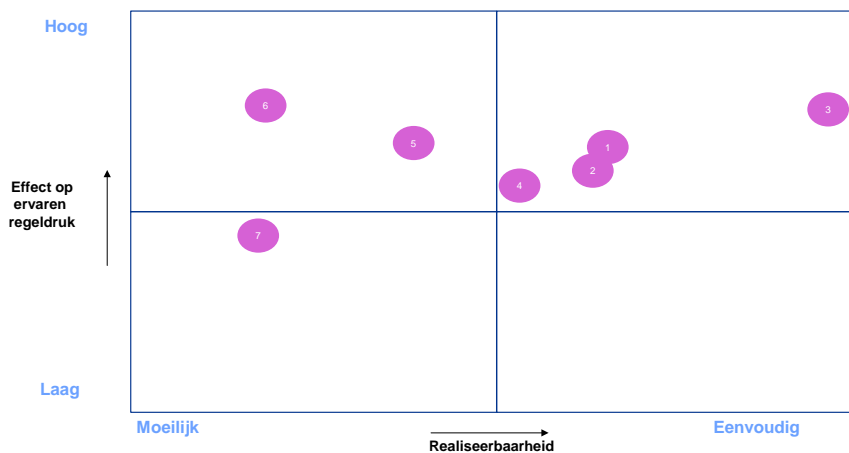
Deze paragraaf beschrijft de impact van de knelpunten die farmaceutische bedrijven ervaren rondom het klinisch onderzoek. Onderstaande tabel laat zien wat de impact is van deze knelpunten op ‘time to market’, kosten voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel en de innovatie.

Knelpunt	Time to market	Kosten	Innovatie
1. 24 METC's geven verschillende invulling aan hun rol		X	
2. Goedkeuring door METC duurt langer dan in omliggende landen	X		
3. CCMO-richtlijn Externe Toetsing vereist goedkeuring van Raad van Bestuur ziekenhuis	X		
4. WMO beperkt mogelijkheden klinisch onderzoek met kinderen	X	X	X
5. Op nationaal niveau verschillende invulling Europese regelgeving	X	X	
6. Gebrek aan uniformiteit zorgt voor vertraging in goedkeuring onderzoek en keuze voor VS	X		
7. Veranderd zorgstelsel maakt opstarten klinisch onderzoek lastiger en zorgt voor vertraging	X	X	

De wet- en regelgeving met betrekking tot het klinisch onderzoek staat met het inwerkingtreden van Europese verordening 536/2014 op het punt van veranderen. Het doorvoeren van deze verordening binnen Nederland biedt kansen om de concurrentiepositie van Nederland op dit vlak

te verbeteren. Voor deze verbetering is het nodig om de knelpunten die in vergelijking met omringende landen resulteren in een langere doorlooptijd (per fase van het klinisch onderzoek gemiddeld 3 maanden, 3 maanden in totaal) van de procedures en hogere kosten weg te nemen.

In samenspraak met de klankbordgroep zijn deze knelpunten op basis van de impact (ervaren regeldruk) en de realiseerbaarheid van mogelijke oplossingen grafisch weergegeven. Aan de hand van deze figuur zijn de knelpunten onderverdeeld in de vier kwadranten zoals eerder beschreven.



Figuur 5. Overzicht knelpunten klinisch onderzoek afgezet naar impact en realiseerbaarheid.

### 3.3.3 Reductiemogelijkheden klinisch onderzoek

Hieronder volgt een beschrijving van reductiemogelijkheden om de hiervoor beschreven knelpunten rondom het klinisch onderzoek op te lossen. Het doorvoeren van deze reductiemogelijkheden zorgt ervoor dat de tijd die in Nederland nodig is voor het doorlopen van de toetsingsprocedures met gemiddeld 9 maanden kan worden teruggebracht bij de ontwikkeling van reguliere geneesmiddelen. Bij de goedkeuring van klinisch onderzoek met gentherapie is het mogelijk de doorlooptijd terug te brengen van gemiddeld 120 dagen (huidige situatie) naar ongeveer 45 dagen. De reductiemogelijkheden zijn:

- 1 Richt het toetsingssysteem voor verkrijgen goedkeuring klinisch onderzoek opnieuw in
- 2 Verplicht in Nederland gebruik van standaard patiëntinformatie en standaard contracten
- 3 Pas de Richtlijn Externe Toetsing 2012 aan
- 4 Neem de aanbevelingen van de Commissie Doek over inzake klinisch onderzoek met kinderen
- 5 Schrap in Nederland (vragen uit) het algemeen beoordelings- en registratieformulier
- 6 Pas besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 aan

*Ad 1) Richt het toetsingssysteem voor verkrijgen goedkeuring klinisch onderzoek opnieuw in*

De implementatie van de nieuwe verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek is medio 2016 voorzien. De introductie van deze verordening biedt Nederland kansen om het huidige toetsingssysteem te herzien. Op dit moment is een adviescommissie ter begeleiding van de aanpassing van de richtlijn klinisch onderzoek bij mensen (in het vervolg: adviescommissie) hier

reeds mee bezig. Uit de gesprekken komt naar voren dat ondernemers op korte termijn behoefte hebben aan een vermindering van het aantal betrokken METC's (de adviescommissie denkt na onderzoek aan terugbrengen van aantal METC's tot 10 à 15), verhogen van de uniformiteit in werkwijze tussen de METC's en een systeem waarin het mogelijk is om (net als in omliggende landen) sneller goedkeuring te krijgen voor onderzoek. Dit vermindert enerzijds de administratieve lasten voor ondernemers, maar bovenal beperkt dit de doorlooptijd waardoor sneller gestart kan worden met het onderzoek en uiteindelijk geneesmiddelen eerder beschikbaar zijn. Het terugbrengen van de termijnen van de wettelijke 60 dagen naar 30 dagen zorgt ervoor dat, ceteris paribus, een geneesmiddel minimaal drie maanden eerder beschikbaar is.

*Ad 2) Verplicht in Nederland gebruik van standaard patiëntinformatie en standaard contracten*

Stel het gebruik van standaard contracten en standaard formulieren voor de patiëntinformatie verplicht. In Nederland zijn standaard contracten en standaard formulieren voor patiëntinformatie opgesteld in samenspraak met de branche. In praktijk worden deze documenten niet breed geaccepteerd door instellingen en internationale hoofdkantoren van ondernemers, waardoor alsnog extra afstemming plaatsvindt over de inhoud en vorm van de documenten. Verplichtstelling van een door de branche gedragen documenten bevordert de uniformering van gebruikte en gevraagde documentatie binnen Nederland. Bijkomend gevolg is dat tussen ondernemers, betrokken overheidsorganisaties en instellingen minder afstemming nodig is.

*Ad 3) Pas de Richtlijn Externe Toetsing 2012 aan*

Pas de CCMO-richtlijn inzake externe toetsing zodanig aan dat het mogelijk is voor het bestuur van een instelling om parallel aan de beoordeling van een METC toestemming te geven voor uitvoering van het onderzoek in de betreffende instelling. Toestemming onder voorbehoud van goedkeuring van het onderzoeksprotocol door de METC. Kom met een maximale termijn na goedkeuring door METC, waarbinnen een bestuur toestemming dient te verlenen. Een termijn van maximaal een maand verkort de doorlooptijd met gemiddeld twee maanden (in de gesprekken werd een doorlooptijd van drie maanden het meest genoemd) per onderzoek. Dit zorgt minimaal voor een verkorting van de doorlooptijd van 6 maanden (3 klinische fasen met elk minimaal 1 klinisch onderzoek).

*Ad 4) Neem aanbevelingen van Commissie Doek over inzake klinisch onderzoek met kinderen*

Reeds in 2009 heeft de Commissie Doek de Nederlandse overheid geadviseerd om de regels voor klinisch onderzoek bij kinderen te verruimen. De belangrijkste aanbevelingen van de Commissie Doek zijn:

- Ga niet meer uit van 'nee, tenzij' maar van 'ja, mits';
- Hanteer bij niet-therapeutisch onderzoek geen absolute grens aan risico's en bezwaren, maar stel dat deze zoveel mogelijk worden geminimaliseerd;
- Houdt rekening met de omstandigheden van het kind en andere kinderen met dezelfde aandoening.

De aanbevelingen van de commissie zijn echter niet overgenomen (vanwege val van het Kabinet Balkenende IV), waardoor ondernemers op dit moment nog steeds beperkingen ervaren bij het uitvoeren van klinisch onderzoek met kinderen. Het wegnemen van deze belemmeringen draagt bij aan de mogelijkheden om in Nederland klinisch onderzoek met kinderen uit te voeren zoals verplicht door de PDCO van de EMA, zodat er in overeenstemming met de Europese verordening

bij alle relevante categorieën effectiviteits- en veiligheidsgegevens worden verkregen. Dit bevordert de vooruitgang en de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen.

*Ad 5) Schrap in Nederland (vragen uit) het algemeen beoordelings- en registratieformulier*

Het schrappen van (vragen uit) het ABR-formulier voorkomt dat ondernemers bij de aanvraag van een klinisch onderzoek twee keer dezelfde vragen moeten beantwoorden. Vanuit Europa bestaat reeds de verplichting om een CTA-formulier (clinical trial application) in te vullen bij de aanvraag van een klinisch onderzoek. Het ontdebelen van de informatieverplichtingen vermindert de administratieve lasten voor een ondernemer bij het aanvragen van een goedkeuring voor een klinisch onderzoek.

*Ad 6) Pas besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 aan*

Het besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 regelt de wijze waarop ondernemers in Nederland een vergunning moeten aanvragen voor het werken met een gentherapie. In dit besluit is vastgelegd dat in Nederland het werken met onder meer gentherapie gezien wordt als een 'introductie in het milieu'. Pas het besluit zodanig aan dat het werken met gentherapie, net als in ons omringende landen, niet langer wordt gezien als een 'introductie in het milieu', maar als 'ingeperkt gebruik'. Dit verkort de doorlooptijd van de gunningsprocedure met minimaal 45 dagen en voorkomt dat ondernemers besluiten om dit type onderzoek in het buitenland uit te voeren.

Aanvullend moet het eenvoudiger zijn voor ondernemers om een vergunning te krijgen voor meerdere locaties. Maak bij de aan te leveren informatie voor de aanvraag voor een vergunning onderscheid naar 'algemene' en 'locatie en/of instelling' specifieke gegevens. Dit voorkomt dat bijvoorbeeld voor iedere locatie afzonderlijk een milieurisicobeoordeling, een monitoringplan of een samenvatting van het dossier moet worden aangeleverd. Dit kan ertoe bijdragen dat in de huidige situatie de doorlooptijd voor een vergunning voor een extra locatie van zes maanden kan worden teruggebracht.

## **3.4 Regeldruk registratie**

Deze paragraaf geeft een overzicht van de (ervaren) regeldruk van farmaceutische bedrijven rondom het registreren van nieuwe geneesmiddelen. Eerst volgt een beschrijving van de ervaren regeldruk, vervolgens vindt een duiding van de impact plaats, waarna tot slot reductiemogelijkheden worden beschreven.

### **3.4.1 Ervaren regeldruk registratie**

Voordat een geneesmiddel in Nederland in de handel mag worden gebracht, moet het een registratie (ook wel handelsvergunning genoemd) krijgen. Voor het verkrijgen van een handelsvergunning moet een ondernemer het geneesmiddel registreren middels een van de procedures: nationale procedure, wederzijdse erkenningsprocedure of de centrale procedure.

Uit de gesprekken blijkt dat ondernemers geen gebruik meer maken van de nationale procedure, maar voornamelijk gebruik maken van de centrale procedure. Via de centrale procedure verkrijgen zij via één procedure direct markt toelating voor heel Europa. Deze procedure verplicht voor biotechnologisch bereide geneesmiddelen, en voor nieuwe geneesmiddelen die bedoeld zijn voor de behandeling van o.a. kanker, AIDS, neurodegeneratieve ziekten en diabetes.

Het registreren van nieuwe geneesmiddelen levert de volgende aandachtspunten:

- 1 Bij uitbreiden van bestaande registraties geen mogelijkheid voor verkorte registratieprocedure
- 2 Opzet Europese registratieprocedure zorgt voor vertraging
- 3 Onduidelijkheid over invloed PRAC en SAG bij centrale registratie procedure
- 4 Wijzigingen in papieren bijsluiter zijn niet real-time door te voeren

Hieronder volgt per aspect een overzicht van de (ervaren) regeldruk.

*Ad 1) Bij uitbreiden van bestaande registraties geen mogelijkheid voor verkorte registratieprocedure*

Registratie van nieuwe geneesmiddelen vindt plaats aan de hand van een specifieke indicatie. Dit betekent dat in praktijk een geneesmiddel meerdere registraties kan hebben, wanneer het op meerdere indicaties effect sorteert. In praktijk vraagt dit, tenzij de indicaties tegelijkertijd bekend zijn, om het aanvragen van een nieuwe registratie. Bij deze registraties is het mogelijk om een verkort dossier in te leveren. Het is dan bijvoorbeeld niet nodig om chemisch-farmaceutische gegevens aan te leveren, dat zijn de gegevens omtrent de samenstelling en bereiding en kwaliteitscontrole van een geneesmiddel. Het is echter wettelijk niet mogelijk om met één registratie de toepassing van een geneesmiddel ook voor mogelijke nieuwe indicaties te regelen. Per indicatie wordt de registratieprocedure, duur 210 dagen zonder klokstops, volledig doorlopen.

Met de opkomst van persoonsgebonden medicijnen (personalised medicines) geeft de huidige registratiesystematiek een verhoogd risico op off label gebruik. Persoonsgebonden medicijnen werken bij ziekten met een specifieke mutatie. Dit zijn unieke mutaties, die in de huidige situatie gekoppeld zijn aan meerdere indicaties. In dat geval zijn ook meerdere registraties noodzakelijk. Het huidige registratiesysteem is hier niet op ingesteld. Voorgaande speelt ook op het moment dat een geneesmiddel reeds een registratie heeft voor een specifieke indicatie, waarbij bij de uitbreiding van de registratie naar een nieuwe indicatie om een registratie te verkrijgen opnieuw alle stadia van het klinisch onderzoek opnieuw moeten worden uitgevoerd.

Bij de registratie van generieke geneesmiddelen is het in de huidige situatie mogelijk om een Duplex procedure te doorlopen, waarbij het mogelijk is om een kopie van een bestaand dossier in te dienen bij de bevoegde autoriteit (in Nederland CBG). Uit de gesprekken komt naar voren dat er op dit moment discussie is over het bestaansrecht van deze procedure. Hierdoor is onduidelijk of deze mogelijkheid ook in de toekomst blijft bestaan. Dit betekent dat er voor een generiek middel (bijvoorbeeld paracetamol) dat al lang bestaat, waarvan de risico's bekend zijn, een geheel nieuw dossier aangemaakt moet worden. Voor dit specifieke dossier moet tevens een nieuw risk-management plan geschreven worden (kosten ongeveer €1000).

*Ad 2) Opzet Europese registratieprocedure zorgt voor vertraging*

De CHMP heeft wettelijk gezien een maximum termijn van 210 dagen (exclusief klokstops) om een aanvraag te beoordelen. In praktijk duurt deze procedure, inclusief klokstops, gemiddeld meer dan 400 dagen. Hiervan zijn gemiddeld 60 dagen nodig voor de formele goedkeuring van de Europese Commissie en 5 dagen om te zorgen voor de benodigde vertalingen. Naast de klokstop zorgt de opzet van de centrale registratieprocedure voor vertraging. Dit komt doordat:

- De CHMP, net als andere commissies, vaste maandelijkse vergadermomenten kent. De CHMP heeft één week per maand waarin zij de ingediende verzoeken tot registratie behandelt en beoordeelt. Tijdens een dergelijke bijeenkomst kan de CHMP nog aanvullende verzoeken



richting de indiener worden gestuurd. Dit verzoek kan een kleine wijziging in een bijsluiter betreffen, maar ook een wijziging in de opzet van de post autorisatie studies (bijvoorbeeld 10.000 patiënten in plaats van 1.000 patiënten). Van de indiener wordt verwacht om op korte termijn (vaak hetzelfde dagdeel nog) een reactie te geven. Indien de indiener niet tijdig reageert, dan wordt het verzoek pas een maand later tijdens de volgende maandelijks CHMP bijeenkomst in behandeling genomen. De vaste vergadermomenten van de CHMP en de late aanvullende verzoeken zorgen voor ongeveer een maand vertraging.

- Na goedkeuring door de CHMP nog een formele goedkeuring dient plaats te vinden door de Europese Commissie. In praktijk betekent dit dat de Europese Commissie de goedkeuring van de CHMP overneemt. De formele goedkeuring, zonder aanvullend onderzoek van de Europese Commissie vindt echter pas gemiddeld 2 maanden later plaats dan het besluit van de CHMP (wettelijke termijn is 67 dagen). Door deze procedure is een nieuw geneesmiddel gemiddeld pas 2 maanden later op de markt beschikbaar.
- Verplichting voor vroege beschikbaarheid van ‘pediatric investigation plan’ (PIP) resulteert in onnodige aanvullende amendementen en aanvullend onderzoek. Bij een registratie is een PIP verplicht. Het PIP heeft tot doel ervoor te zorgen dat voldoende inzicht is in het toepassen van het geneesmiddel bij kinderen. Binnen de EU dient een eerste versie van het PIP bij de start van het fase 1 klinisch onderzoek ingediend te worden. Bij start van fase 1 klinisch onderzoek bestaat nog veel onduidelijkheid, die mogelijk later in het onderzoek zorgt voor amendementen op het PIP. Het goedkeuren van een amendement duurt gemiddeld 3 maanden. Ter vergelijking, in de Verenigde Staten is de eis dat er een gedegen PIP aanwezig is bij de start van de registratie, waardoor er tussentijds minder of geen amendementen noodzakelijk zijn. Binnen de EU geeft het PDCO (Pediatric Committee) onder meer de CHMP advies rondom de registratie. In praktijk ervaren farmaceutische bedrijven veelvuldig dat de PDCO aanvullende eisen stelt en aanvullend onderzoek nodig is, waardoor een registratie nog niet kan plaatsvinden.
- Bij de wederzijdse erkenningsprocedure en de decentrale procedure verschillen over interpretatie en lokale invulling van Europese regelgeving duidelijk worden. Afstemming hierover tussen landen zorgt voor vertraging in de registratie van een nieuwe geneesmiddel.
- Gebrek aan afstemming tussen eisen vanuit EMA en vanuit HTA (Health Technology Assessment organisaties, in Nederland Zorginstituut Nederland) zorgt voor vertraging bij het in gebruik nemen van geneesmiddelen. Om de kosteneffectiviteit aan te tonen zijn aanvullende onderzoeken nodig, voordat een nieuwe geneesmiddel ook vergoed wordt.

**“Heb je eenmaal een registratie, moet je daarna nog een vergoeding zien te krijgen.”**

### *Ad 3) Onduidelijkheid over invloed PRAC en SAG bij centrale registratie procedure*

Het registreren van een nieuw geneesmiddel via de centrale procedure wordt door betrokkenen als een complex proces ervaren. Ondernemers weten welke commissies bij de registratie betrokken zijn. Voor ondernemers is echter onduidelijk wat de rol is van de verschillende commissies, de wijze waarop de commissie invulling geven aan die rol en de gevolgen daarvan op het registratieproces. Bij de registratie is er sprake van een rapporteur (bevoegde autoriteit van een land dat de leiding heeft), een co-rapporteur (bevoegde autoriteit van een ander land), betrokkenheid van de PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) en de CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use). Dit zorgt in praktijk voor procedures waarbij

de rol van de betrokken instanties onduidelijk is en de procedures als onnodig lang worden ervaren, voornamelijk in vergelijking met de Verenigde Staten. Dit komt voort uit:

- De PRAC richt zich specifiek op het beoordelen van risico's van het geneesmiddel. De PRAC geeft de CHMP advies over registratie van een nieuw geneesmiddel. De CHMP neemt dit advies echter niet per definitie over. Voor betrokken ondernemers is niet altijd duidelijk waarom niet, en wat dan de waarde is van het advies van de PRAC.
- De SAG (scientific advisory group) is een commissie van wetenschappelijke experts in een specifiek vakgebied die net als de PRAC een advies geven over het ingediende voorstel tot registratie. Het is voor ondernemers niet mogelijk om tussentijds met deze commissie te communiceren of zaken toe te lichten. Ondernemers geven aan de rol van de SAG derhalve als een 'black box' te zien.

*Ad 4) Wijzigingen in papieren bijsluiter zijn niet real-time door te voeren*

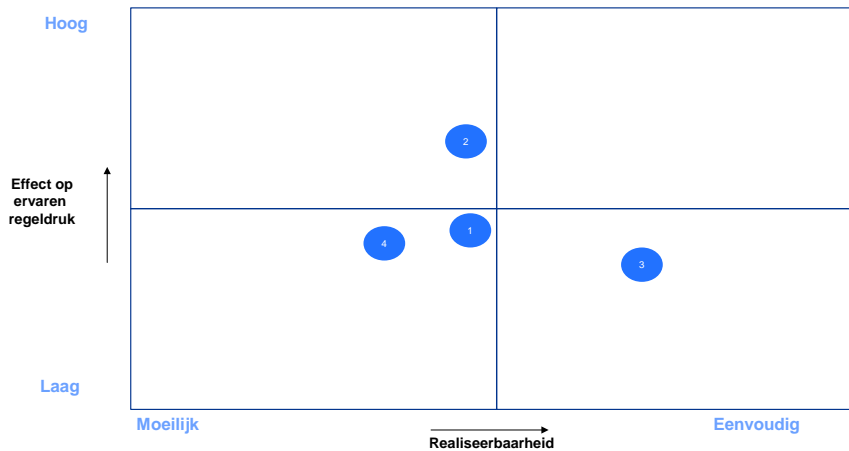
- De regelgeving met betrekking tot geneesmiddelenbijsluiters is vastgelegd in Richtlijn 2001/83/EG. Deze richtlijn is in Nederland geïmplementeerd in de Geneesmiddelenwet. Uit Richtlijn 2001/83 en de Geneesmiddelenwet blijkt dat bij ieder geneesmiddel een papieren bijsluiter moet zijn toegevoegd (art. 58 Richtlijn 2001/83, art. 71 Geneesmiddelenwet). In de wetgeving zijn strikte eisen gesteld aan de fysieke vorm, de inhoud, de taal en opmaak. Op dit moment is het voor ondernemers niet toegestaan om de bijsluiter enkel digitaal beschikbaar te maken, bijvoorbeeld met behulp van QR-codes, zodat de gebruiker altijd de meest up-to-date informatie heeft. Bij nieuwe inzichten over risico's of bijwerkingen van een geneesmiddel is het nodig de bijsluiter te actualiseren. De reeds in omloop gebrachte papierenbijsluiters zijn dan namelijk niet meer actueel.

### 3.4.2 Impact

Deze paragraaf beschrijft de impact van de knelpunten die farmaceutische bedrijven ervaren bij het registreren van een nieuw geneesmiddel. Onderstaande tabel laat zien wat de impact is van deze knelpunten op 'time to market', kosten voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel en de innovatie.

Knelpunt	Time to market	Kosten	Innovatie
1. Bij uitbreiden van bestaande registraties geen mogelijkheid voor verkorte registratieprocedure	X	X	
2. Opzet Europese registratieprocedure zorgt voor vertraging	X	X	
3. Onduidelijkheid over invloed PRAC en SAG bij centrale registratie procedure			X
4. Wijzigingen in bijsluiter zijn niet real-time door te voeren	X	X	

Het huidige systeem voor het registreren van een nieuw geneesmiddel heeft vooral gevolgen voor de tijd die nodig is om een product op de markt te krijgen. Dit zorgt voor een vertraging van gemiddeld twee à drie maanden. De afstemming die dit met zich meebrengt zorgt tevens voor extra kosten.



Figuur 6. Overzicht knelpunten registratie afgezet naar impact en realiseerbaarheid.

In samenspraak met de klankbordgroep zijn deze knelpunten op basis van de impact (ervaren regeldruk) en de realiseerbaarheid van mogelijke oplossingen grafisch weergegeven. Aan de hand van deze figuur zijn de knelpunten onderverdeeld in de vier kwadranten zoals eerder beschreven.

### 3.4.3 Reductiemogelijkheden registratie

De knelpunten bij het registreren van nieuwe geneesmiddelen zorgen voor vertraging bij het registreren van een nieuw geneesmiddel. Onderstaande reductiemogelijkheden kunnen ertoe bijdragen dat de duur van de registratieprocedure met ongeveer twee tot drie maanden kan worden ingekort. De reductiemogelijkheden zijn:

- 1 Onderzoek mogelijkheden voor registratie op basis van werkingsmechanisme
- 2 Verhoog frequentie van vaste vergadermomenten van CHMP
- 3 Maak CHMP besluit over toetreding nieuw geneesmiddel bindend
- 4 Stel net als in VS een PIP pas verplicht bij registratie
- 5 Zorg dat EMA meer duidelijkheid geeft over rolverdeling en invloed commissies
- 6 Onderzoek mogelijkheden om de eisen nodig voor registratie en vergoeding van een geneesmiddel te harmoniseren

#### *Ad 1) Onderzoek mogelijkheden voor registratie op basis van werkingsmechanisme*

De bestaande registratie van geneesmiddelen op basis van indicatie is niet toegespitst op de ontwikkeling naar steeds meer 'personalised medicines'. Dit vergt een aanpassing aan het huidige registratiesysteem. Een alternatief voor het registreren van geneesmiddelen op basis van indicaties is het registreren van geneesmiddelen op basis van het werkingsmechanisme (bijvoorbeeld een specifieke genmutatie). Op dit moment is nog niet geheel duidelijk hoe dit systeem er precies uit zou kunnen zien en welke voor- en nadelen dit met zich meebrengt. Uit de gesprekken met farmaceutische bedrijven komt naar voren dat dit het aantal registraties vermindert, waardoor (bij nieuwe inzichten) een geneesmiddel sneller gebruikt kan worden bij nieuwe indicaties. Doordat geneesmiddelen op deze wijze sneller op de markt beschikbaar zijn is het mogelijk om het off-label gebruik terug te dringen.

*Ad 2) Verhoog frequentie van vaste vergadermomenten van CHMP*

Uit de gesprekken komt naar voren dat de goedkeuring door de CHMP met periodes van een maand vertraging op kan lopen, doordat de CHMP aanvullende informatie nodig heeft. Het verhogen van de frequentie waarmee de CHMP bij elkaar komt, bijvoorbeeld continu of (twee)wekelijks in plaats van maandelijks kan dit proces versnellen. Op deze wijze wordt de registratie van een nieuwe geneesmiddel met minimaal twee weken versneld. Een organisatie als de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) kan dit bij de EMA onder de aandacht te brengen.

*Ad 3) Maak CHMP besluit over toetreding nieuw geneesmiddel bindend*

Door het besluit van het CHMP over markttoelating van een nieuw geneesmiddel bindend te verklaren is een formele goedkeuring door de Europese Commissie niet langer noodzakelijk. Het accorderen van een besluit van de CHMP door de Europese Commissie duurt gemiddeld twee maanden. Op dit moment is het ondanks de goedkeuring door de CHMP, maar zonder de formele goedkeuring van de Europese Commissie voor ondernemers niet mogelijk om het geneesmiddel op de markt te verstrekken. Het wegvallen van deze formele accordering door de Europese Commissie zorgt ervoor dat geneesmiddelen twee maanden eerder op de markt beschikbaar zijn.

*Ad 4) Stel net als in VS een PIP pas verplicht bij registratie*

Binnen Europa dienen farmaceutische bedrijven reeds bij de start van fase 1 van het klinisch onderzoek te beschikken over een PIP (pediatric investigation plan). Gebrek aan informatie en inzichten leiden ertoe dat gedurende de fase van het klinisch onderzoek het PIP nog diverse keren wordt gewijzigd in de vorm van een amendement. De wijziging neemt drie maanden per keer in beslag en zorgt in die drie maanden voor extra afstemming tussen ondernemer en PDCO. Door de PIP pas bij de start van de registratie verplicht te stellen wordt deze extra afstemming voorkomen. Dit scheelt tijd en geld voor zowel de ondernemer als voor de PDCO.

*Ad 5) Zorg dat EMA meer duidelijkheid geeft over rolverdeling en invloed commissies*

Het is een taak van de EMA om ervoor te zorgen dat de rol en invloed van diverse commissies (PRAC, SAG) voor farmaceutische bedrijven duidelijk is. Dit draagt bij aan de transparantie over het besluitvormingsproces dat uiteindelijk leidt tot registratie van een nieuw geneesmiddel. Dit voorkomt dat het voor ondernemers onduidelijk is op welke wijze bijvoorbeeld adviezen of oordelen van deze commissies door de CHMP worden meegewogen in hun beslissing. Het is van belang dat de EMA de communicatie hieromtrent richting ondernemers verbetert.

*Ad 6) Onderzoek mogelijkheden om de eisen nodig voor registratie en vergoeding van een geneesmiddel te harmoniseren*

Op dit moment voeren farmaceutische bedrijven aanvullende onderzoeken uit om onder meer de kosteneffectiviteit van een nieuwe geneesmiddel aan te kunnen tonen. Het harmoniseren van de eisen die registratieautoriteiten en vergoedingsautoriteiten stelt farmaceutische bedrijven in staat om hun klinisch onderzoek effectiever in te richten. Dit voorkomt dat na registratie van een geneesmiddel aanvullend onderzoek nodig is, waar extra tijd en geld mee gemoeid is.

## **3.5 Tot slot**

Voorgaande laat zien dat farmaceutische bedrijven te maken hebben met een veelheid aan wet- en regelgeving op nationaal en Europees niveau. Wet- en regelgeving die ieder afzonderlijk duidelijk is, maar in samenhang een complex geheel vormt. Veranderingen in het wetgevend



kader van de afgelopen jaren zorgen voor een toenemende complexiteit en stijging van de administratieve lasten voor ondernemers. Op nationaal niveau wordt dit duidelijk door de, in vergelijking met omliggende landen, afwijkende en striktere (bij klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen) toetsingssystemen die Nederland heeft rondom het preklinisch en klinisch onderzoek. De procedures hieromtrent werken vertragend, waardoor farmaceutische bedrijven aangeven vaker besluiten om dit type onderzoek niet langer in Nederland uit te voeren.

Dit hoofdstuk laat zien dat het mogelijk is om veel van de knelpunten die ondernemers ervaren weg te nemen. Het doorvoeren van deze reductiemogelijkheden maakt het op de lange termijn mogelijk om de doorlooptijd voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel met ongeveer 12 tot 13 maanden in te korten. Dit draagt ertoe bij dat geneesmiddelen sneller op de markt beschikbaar zijn en dat het mogelijk is om deel van de ontwikkelkosten te reduceren.

## 4 Conclusie en aanbevelingen

In dit onderzoek is de regeldruk rondom het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen in kaart gebracht, teneinde te komen tot voorstellen om deze geïdentificeerde belemmeringen te verminderen.

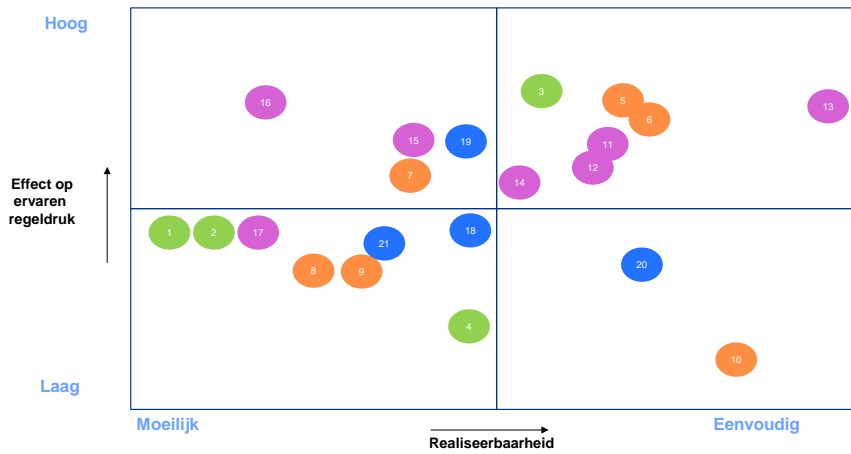
### 4.1 Conclusie: belemmeringen vertragen nieuwe geneesmiddelen

Uit dit onderzoek blijkt dat farmaceutische bedrijven positief zijn over de infrastructuur en de hoogwaardige kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek in Nederland, maar dat zij deels onnodige belemmeringen ervaren gedurende de verschillende fasen (preklinisch onderzoek, klinisch onderzoek en registratie) bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Dit heeft tot gevolg dat in Nederland procedures rondom goedkeuring voor (pre)klinisch onderzoek of registratie in totaal gemiddeld een jaar langer duren dan nodig is, hierdoor kosten onnodig stijgen en dit de innovatie beperkt.

Farmaceutische bedrijven hebben te maken met een veelheid aan wet- en regelgeving op nationaal en Europees niveau. Veranderingen in het wetgevend kader van de afgelopen jaren zorgen voor een toenemende complexiteit en stijging van de administratieve lasten voor ondernemers. Op dit moment zorgt bijvoorbeeld de nationale invulling van Europese richtlijnen voor preklinisch en klinisch onderzoek voor verschillen tussen landen. In vergelijking met omliggende landen kent Nederland een afwijkend en strikter (bij klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen) toetsingssysteem. Gevolg is dat in Nederland het aanvragen van de benodigde vergunningen bij preklinisch onderzoek gemiddeld een maand langer duurt en bij de drie stadia van het klinisch onderzoek gemiddeld negen maanden langer, wat resulteert in ongeveer 10 maanden onnodige vertraging. Hierdoor is Nederlands voor het uitvoeren van (pre)klinisch onderzoek voor ondernemers minder aantrekkelijk dan ons omringende landen (verslechterende concurrentiepositie). Gevolg is dat ondernemers steeds vaker aangeven de keuze te maken om dit onderzoek in het buitenland uit te voeren.

Naast knelpunten op nationaal niveau, zijn er ook knelpunten die hun oorsprong vinden op EU niveau. Het registreren van een nieuw geneesmiddel vindt veelal plaats via de centrale procedure. De wijze waarop deze procedure is ingericht met commissies, vaste vergadermomenten en een specifieke rol voor de Europese Commissie, zorgt voor vertraging van gemiddeld twee tot drie maanden bij de registratie.

Onderstaande figuur geeft een overzicht van de knelpunten in de verschillende onderzoeksfasen.

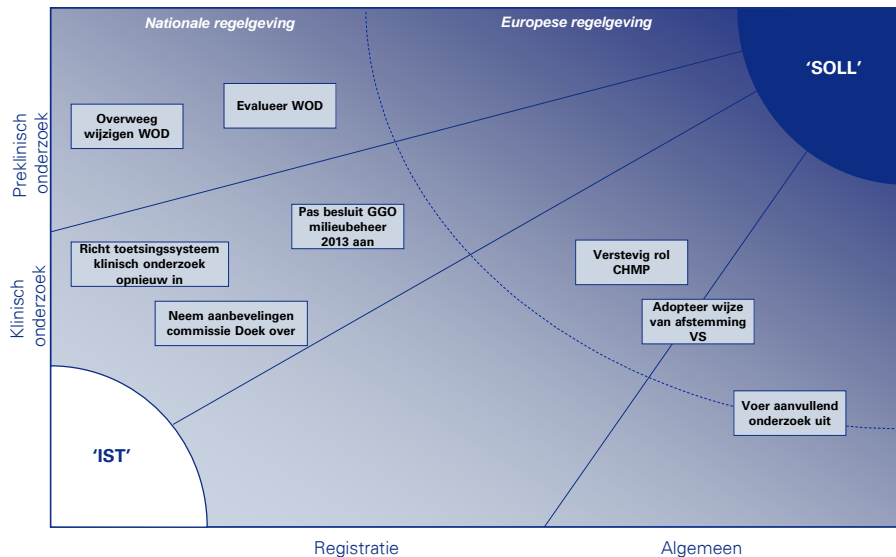


● Knelpunten algemeen	● Knelpunten preklinisch	● Knelpunten klinisch	● Knelpunten registratie
1. Toenemend aantal regels en richtlijnen zorgt voor toenemende regeldruk en onduidelijkheid	5. Herzienne WOD bevat aanvullende verplichtingen bovenop EU richtlijn	11. 24 METC's geven verschillend invulling aan hun rol	18. Bij uitbreiden registraties geen mogelijkheid voor verkorte procedure
2. Bestaand regelgevend kader is complex en zorgt voor onduidelijke situaties	6. Nieuwe rollen DEC en CCD zorgen voor lange doorlooptijd	12. Goedkeuring door METC duurt langer dan omliggende landen	19. Opzet Europese registratieprocedure zorgt voor vertraging
3. Formele afstemmingsmogelijkheden met EMA zorgen voor vertraging	7. Openbare vergunningsprocedure zorgt voor spanning vertrouwelijkheid onderzoek	13. CCMO-richtlijn Externe Toetsing vereist goedkeuring van RvB ziekenhuis	20. Onduidelijkheid over invloed PRAC en SAG bij centrale registratie procedure
4. Verkrijgen van subsidies en financieringsmogelijkheden is tijdrovend	8. Wettelijke verplichting uitvoeren van extra dierproeven	14. WMO beperkt mogelijkheden klinisch onderzoek met kinderen	21. Wijzigingen in bijsluiter zijn niet real-time door te voeren
	9. Wet- en regelgeving sluit niet op elkaar aan	15. Op nationaal niveau verschillende invulling Europese regelgeving	
	10. Naamswijziging zorgt voor praktische problemen	16. Gebrek uniformiteit geeft vertraging in goedkeuring onderzoek en daardoor keuze voor VS	
		17. Veranderd zorgstelsel maakt opstarten klinisch onderzoek lastiger en zorgt voor vertraging	

Figuur 7. Overzicht knelpunten afgezet naar impact en realiseerbaarheid.

## 4.2 Aanbevelingen

Uit het onderzoek zijn diverse aanbevelingen naar voren gekomen om de in de huidige situatie ervaren regeldruk bij het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen terug te dringen. Het verdient aanbeveling om op korte termijn de knelpunten aan te pakken met een groot effect op de ervaren regeldruk. Onderstaande figuur geeft het resultaat hiervan weer.



Figuur 8. Overzicht prioritering aanbevelingen.

Op korte termijn kan het doorvoeren van onderstaande reductiemogelijkheden de totale doorlooptijd met 12 tot 13 maanden verkorten. Dit is gelijk aan een verkorting van de doorlooptijd met 6% tot 10%. Gelet op het effect op de doorlooptijd en de omvang van de ontwikkelkosten hebben deze reductiemogelijkheden naar verwachting ook een substantieel effect op het verlagen van de ontwikkelkosten en daarmee op de prijzen van geneesmiddelen.

*I. Overweeg wijzigen artikel 1 en artikel 10c van de herziene WOD*

Uit dit onderzoek komt naar voren dat met het oog op het dierenwelzijn de WOD in Nederland voor ondernemers aanvullende verplichtingen kent ten opzichte van Europese richtlijn 2010/63. Artikel 1, lid 1a van de WOD hanteert een striktere definitie van een dierproef dan de Europese richtlijn doet in artikel 3.1. Artikel 10c van de WOD stelt, in tegenstelling tot de Europese richtlijn, de verplichting om wijzigingen met neutrale of positieve gevolgen te melden bij de CCD. Het door de ministerie van Economische Zaken wijzigen van artikel 1, lid 1a versnelt de doorlooptijd van het preklinisch onderzoek met 40 dagen en draagt bij aan het gebruik van organen als alternatief voor een dierproef. Wijziging van artikel 10c vermindert de administratieve lasten voor ondernemers met minimaal één dag per ingediend amendement.

*II. Evalueer gevolgen van de herziene WOD op de aanvraag van een projectvergunning*

Sinds het inwerking treden van de herziene WOD op 18 december 2014 besluit de CCD over verlening van een projectvergunning op basis van advies van de DEC. Eerste ervaringen van ondernemers wijzen op dubbele toetsing van de vergunningsaanvraag, toename van de doorlooptijd van gemiddeld een maand voor vergunningverlening en toegenomen risico's voor openbaar worden van bedrijfsgevoelige informatie door WOB-verzoeken. Het evalueren van de WOD door het ministerie van Economische Zaken en het indien nodig nemen van passende maatregelen kan bijdragen aan het efficiënter inrichten van de vergunningsprocedure, en daarmee de concurrentiepositie van Nederland verbeteren. Evalueer de regeling en de praktische uitvoering ervan in elk geval op de volgende punten:

- Meervoudig aanleveren van dezelfde informatie over de onderzoeksopzet.
- Dubbele toetsing van het onderzoeksprotocol door DEC en CCD.



- Duur van de vergunningverlening in vergelijking met omliggende landen.
- Verstrekken van bedrijfsgevoelige informatie tijdens WOB-procedures.

### III. *Adopteer de wijze van afstemming en communicatie met ondernemers uit de VS*

Tussentijdse afstemming met de EMA (European Medicines Agency) verloopt op dit moment op een vrij formele wijze, waarbij ondernemers vragen stellen en de EMA (al dan niet via een wetenschappelijk comité) na een aantal maanden met reactie komt. Ondernemers geven aan dat het eenvoudiger is om rechtstreeks en frequenter af te stemmen met de FDA in de Verenigde Staten. Europa kan leren van de mogelijkheden die de FDA biedt in de vorm van 'break through designation', 'fast track designation' en 'accelerated approval'. Kenmerken hiervan zijn het bieden van intensievere begeleiding vanuit de autoriteit, commitment op senior management niveau en continue review. Het invoeren van vergelijkbare systemen waarbij het voor ondernemers, onder voorwaarden, mogelijk is op een dynamische en laagdrempelige wijze met de EMA af te stemmen kan de ontwikkeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen versnellen. Ondernemers hoeven immers niet langer weken of maanden (gemiddeld twee tot vier maanden) te wachten op reactie.

### IV. *Richt het toetsingssysteem voor verkrijgen goedkeuring klinisch onderzoek opnieuw in*

De implementatie van de nieuwe verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek is medio 2016 voorzien. Dit biedt Nederland de kans om zich met het toetsingssysteem in positieve zin te onderscheiden ten opzichte van andere Europese landen en zo de Nederlandse concurrentiepositie te verbeteren, door:

- Het terugbrengen van het aantal METC's (conform plannen adviescommissie);
- Verkorten doorlooptijd;
- Uniformeren van de werkwijze en te gebruiken documenten (standaardcontracten, standaard patiëntinformatie, 'algemeen beoordeling en registratie formulier' en 'clinical trail application formulier');
- Aanpassen CCMO-richtlijn externe toetsing 2012 (parallele goedkeuring binnen maximum termijn).

Het inrichten van de nieuwe situatie is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, CCMO en METC's. Doorvoeren van bovenstaande maatregelen kan de doorlooptijd per fase van het klinisch onderzoek met gemiddeld drie maanden verkorten. Voor de drie fasen van het klinisch gezamenlijk zorgt dit in potentie voor een verkorting van de doorlooptijd met negen maanden.

### V. *Neem aanbevelingen van Commissie Doek over inzake klinisch onderzoek met kinderen*

Reeds in 2009 heeft de Commissie Doek de Nederlandse overheid geadviseerd om de regels voor klinisch onderzoek bij kinderen te verruimen. De aanbevelingen van de commissie zijn echter door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport destijds onder meer als gevolg van de val van het kabinet Balkenende IV niet overgenomen. Dit belemmert het uitvoeren van klinisch onderzoek met kinderen. Het wegnemen van deze belemmeringen draagt bij aan de mogelijkheden om in Nederland klinisch onderzoek met kinderen uit te voeren zoals verplicht door de PDCO (Pediatric Committee) van de EMA, zodat er in overeenstemming met de Europese verordening bij alle relevante categorieën effectiviteits- en veiligheidsgegevens worden verkregen. Dit bevordert de vooruitgang en de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen.

#### *VI. Pas besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 aan*

Het besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 regelt de wijze waarop ondernemers in Nederland een vergunning moeten aanvragen voor het werken met GGO's (zoals bij gentherapie). Dit besluit legt vast dat het werken met GGO's gezien wordt als een 'introductie in het milieu'. Pas het besluit zodanig aan dat het werken met GGO's, net als in ons omringende landen, wordt gezien als 'ingeperkt gebruik'. Aanvullend moet het eenvoudiger zijn voor ondernemers om een vergunning te krijgen en uit te breiden naar meerdere locaties. Maak bij de aanvraag te leveren informatie voor de aanvraag voor een vergunning onderscheid naar 'algemene' en 'locatie en/of instelling' specifieke gegevens. Dit verkort de doorlooptijd van de gunningsprocedure met minimaal 45 dagen en voorkomt dat ondernemers besluiten om dit type onderzoek in het buitenland uit te voeren.

#### *VII. Versterk rol van CHMP op Europees niveau*

De CHMP is de commissie van de EMA die beslist over de markttoelating van een nieuw geneesmiddel. De CHMP komt op een vast moment per maand bij elkaar. Aanvragen voor een nieuw geneesmiddel die dan niet (volledig) afgehandeld kunnen worden moeten wachten op de volgende bijeenkomst, een maand later. Vervolgens dient goedkeuring van de CHMP formeel (er vindt geen aanvullende beoordeling plaats) bekrachtigd te worden door de Europese Commissie (EC). De EC heeft hier gemiddeld twee maanden voor nodig (wettelijke termijn is 67 dagen). Het verhogen van de vergaderfrequentie van de CHMP en het bindend maken van de besluiten van de CHMP, zonder inmenging van de EC, kan de doorlooptijd voor de registratie met twee tot drie maanden verkorten.

#### *VIII. Voer aanvullend onderzoek uit*

Tijdens de gesprekken voor dit onderzoek zijn een aantal knelpunten naar voren gekomen, die dermate complex zijn dat binnen de mogelijkheden van dit onderzoek een oplossing niet direct voorhanden was. Om meer inzicht te krijgen in deze knelpunten en de verbetermogelijkheden is verdiepend onderzoek nodig door:

- Het ministerie van Economische Zaken naar de versimpeling van subsidie- en kredietregelingen voor de life-science-sector in Nederland.
- De EMA naar mogelijkheden voor registratie op basis van werkingsmechanisme.
- De Europese Commissie naar verdere harmonisatie binnen de EU van eisen voor enerzijds de registratie en anderzijds voor vergoeding van een geneesmiddel en over het omgaan met ATMP's.

## A Bronnen

### *Literatuurlijst:*

Autoriteit Consument & Markt (2015). Farmacie onder de loep: Kansen voor toetreding generieke geneesmiddelen en keuzes voor patiënten. Den Haag februari 2015.

Dutch Clinical Trial Foundation (2008). Beleidsadvies: 'Toetsingskader adviserende Commissie Lokale Uitvoerbaarheid'. 4 september 2008.

Escher (2014). Improving the EU system for the marketing authorization of medicines: Learning from regulatory practice. September 2014.

European Medicines Agency: Standard Operating Procedure (2008). Urgent Safety Restrictions.

Forbes (2013). <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/>. Wisselkoers van dollar naar euro (1 dollar is 0,88 euro) op 22 juni 2015.

Howie et.al. (2013). A Comparison of FDA and EMA Drug Approval: Implications for Drug Development and Cost of Care. Oncology. 15 december 2013.

Nederlandse Zorgautoriteit (2014). Marktscan en beleidsbrief. Extramurale Farmaceutische zorg: weergave van de markt 2010-2014. Oktober 2014.

Nefarma (2013). Biologische geneesmiddelen en biosimilars.

Raad voor de Volksgezondheid & Zorg (2008). Farmaceutische industrie en geneesmiddelengebruik: Evenwicht tussen publiek en bedrijfsbelang. Den Haag 2008.

Report to the European Commission on Pharmacovigilance audits carried out in the Medicines Evaluation Board, The Netherlands period of time. July 2012 to September 2013.

RIVM Rapport (2006). Ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen: Geregeld in de knel? Bilthoven 2006.

RIVM Rapport (2009). Europese Farmacopee: Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen. Bilthoven 2009.

RIVM Report (2014). Minds Open – Sustainability of the European regulatory System for medicinal products.

RIVM Rapport (2011). Knelpunten bij de ontwikkeling, validatie en implementatie van Alternatieven voor Dierproeven.

Stichting Informatie Dierproeven. Veiligheid van medicijn wordt op dieren getest: Omschrijving van standaard testprogramma.

SEO Rapport (2014). De farmaceutische industrie in het maatschappelijk debat: Een feitelijke beschrijving van de markt voor innovatieve geneesmiddelen in Nederland.

World Health Organization (2013). Priority Medicines for Europe and the World. 9 juli 2013.



***Wet- en regelgeving:***

Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Besluit immunologische farmaceutische producten

Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Dierproevenbesluit 2014

Dierproevenregeling 2014

Herziene Wet op de dierproeven

Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Richtlijn 2001/20/EG

Richtlijn 2005/28/EG

Richtlijn 2010/63/EU

Verordening 726/2004/EG

Verordening 1394/2007/EG

Verordening 1901/2006/EG

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

***Websites:***

[www.actal.nl](http://www.actal.nl)

[www.wetten.overheid.nl](http://www.wetten.overheid.nl)

[www.rijksoverheid.nl](http://www.rijksoverheid.nl)

[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

[www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

[www.nefarma.nl](http://www.nefarma.nl)

[www.hollandbio.nl](http://www.hollandbio.nl)

[www.eur-lex.europa.eu](http://www.eur-lex.europa.eu)

[www.health.belgium.be](http://www.health.belgium.be)



## **B Deelnemers interviews en klankbordgroep**

Omwille van de privacy van de geïnterviewden en om te voorkomen dat bedrijfsspecifieke gegevens te koppelen zijn aan een specifieke organisatie is geen overzicht van deelnemers aan de interviews en de klankbordgroep opgenomen. Actal beschikt over een overzicht van de geïnterviewden en de deelnemers aan de klankbordgroep.

kpmg.nl

© 2015 KPMG Advisory N.V., ingeschreven bij het handelsregister in Nederland onder nummer 33263682, is lid van het KPMG-netwerk van zelfstandige ondernemingen die verbonden zijn aan KPMG International Cooperative ("KPMG International"), een Zwitserse entiteit. Alle rechten voorbehouden. Gedrukt in Nederland.  
De naam KPMG, logo en 'cutting through complexity' zijn geregistreerde merken van KPMG International Cooperative.