

Klinische Studies bij Cystic Fibrosis: Informatie voor Patiënten

Hoe kunnen patiënten meewerken aan de ontwikkeling
van nieuwe medicijnen?



European Cystic Fibrosis Society

Clinical Trials Network

(netwerk voor klinisch onderzoek)



Inhoudstabel

DISCLAIMER	2
1. Inleiding	3
2. Soorten geneesmiddelen	4
3. Wat is klinisch onderzoek, wat zijn de doelstellingen?	5
4. Wat is het proces voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel?	6
5. Waarom worden er ook kinderen betrokken bij klinische studies?	8
6. Hoe wordt vrijwillige deelname gegarandeerd?	8
7. Hoe wordt de veiligheid gewaarborgd?	9
8. Wat vraagt het van de patiënt om deel te nemen aan een studie?	11
9. Waar kun je aan denken voordat je deelneemt aan een klinische studie?	12
10. Wat is de rol van het klinisch onderzoeksnetwerk van de “European Cystic Fibrosis Society” (ECFS-CTN)?	13
11. Wat moet ik doen als ik wil deelnemen aan een klinische studie? Hoe kan ik te weten komen of er nu studies bezig zijn of zullen starten?	14
12. Verklarende woordenlijst	16
13. Referenties en aanvullende informatie:	18
14. Lijst van websites van nationale patiëntenorganisaties in Europa:	19

DISCLAIMER

De informatie in deze ECFS-CTN informatie brochure “Klinische studies bij Cystic Fibrosis, informatie voor patiënten” is voor algemene informatieve doeleinden. ECFS-CTN geeft geen verklaringen of garanties van welke aard dan ook, uitdrukkelijk of impliciet, over de volledigheid, nauwkeurigheid, betrouwbaarheid, geschiktheid of beschikbaarheid met betrekking tot de inhoud van deze informatiebrochure. Alle vertrouwen die u in dergelijke informatie stelt is daarom strikt op eigen risico. In geen geval zijn wij aansprakelijk voor enig verlies of schade, inclusief maar niet beperkt tot, indirecte of gevolgschade of schade, of enig verlies of schade als gevolg van verlies van gegevens of winsten voortvloeiend uit of in verband met het gebruik van deze informatie.

De informatiebrochure verstrekt koppelingen naar andere websites buiten de controle van ECFS-CTN. Wij hebben geen controle over de aard, inhoud en beschikbaarheid van deze sites. Het opnemen van een link impliceert niet noodzakelijkerwijs een aanbeveling van de link of een ondersteuning van de standpunten binnen die link.

1. Inleiding

Deze brochure geeft informatie over de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en over de wijze waarop mensen met Cystic Fibrosis (CF) kunnen helpen om dit onderzoek zo snel en veilig mogelijk te laten verlopen.

CF is een erfelijke ziekte. De belangrijkste symptomen zijn terugkerende longinfecties en problemen met de vertering. Met de huidige geneesmiddelen komt het steeds vaker voor dat patiënten de middelbare leeftijd bereiken, ook als de diagnose op jonge leeftijd is gesteld. Toch is het nog steeds een levensverkortende ziekte. Met het verslechteren van de gezondheidstoestand, worden de behandelingen ingewikkelder en duurder, terwijl de levenskwaliteit vermindert. De ziekte komt wereldwijd voor bij mannen en vrouwen en is de bij blanken meest voorkomende levensbedreigende erfelijke ziekte. Toch wordt CF gerangschikt onder de zeldzame ziekten (of “weesziekten”). In de 27 landen van de Europese Unie komt de ziekte voor bij 0.74 personen per 10.000 en ongeveer 30.000 CF-patiënten zijn geregistreerd in 35 Europese landen.

De genetische oorzaak van de ziekte is 20 jaar bekend en bestaat uit fouten op beide chromosomen van het gen dat de code bevat voor het CFTR-eiwit (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). CF is een **autosomaal recessieve ziekte**. Dit betekent dat het voorkomt bij beide geslachten (“autosomaal” betekent dat het gen niet ligt op de chromosomen die het geslacht bepalen). “Recessief” betekent dat alleen de personen die een fout hebben op beide chromosomen van het CFTR-gen, de ziekte ook werkelijk zullen hebben. Dit wil dus zeggen dat personen met CF een abnormaal CFTR-gen hebben geërfd van beide ouders. De ouders zijn gezond en dragen elk 1 foutief CFTR-gen. Ze worden “dragers” genoemd. Als beide ouders een foutief CFTR-gen dragen, is er bij elke zwangerschap een kans van 1 op 4 dat het kind de ziekte zal hebben.

Bij CF is er een fout in de genetische code waardoor een eiwit dat CFTR heet niet goed kan werken.

Het CFTR-eiwit zorgt voor het transport van zout in verschillende organen. Als het CFTR-eiwit niet of onvoldoende werkt, zullen er in de luchtwegen problemen optreden met de verwijdering van ingeademde bacteriën en ander organismen die ziekten veroorzaken. Deze zogenoemde micro-organismen zullen een chronische luchtweginfectie veroorzaken. In het maag-darmkanaal resulteert het abnormale zouttransport in een verslechterde afscheiding van verteringsenzymen, zodat verteringsproblemen en ondergewicht kunnen voorkomen.

De toegenomen kennis over het slecht functioneren van het eiwit, heeft tot een nieuw tijdperk in het onderzoek geleid. Verschillende chemische stoffen werden ontdekt die in celkweken effect hebben op het basisdefect van CF. Deze nieuwe strategieën worden

nu geëvalueerd bij patiënten. Daarnaast blijft onderzoek van belang naar middelen die de longfunctie en de vertering verbeteren .

Voor een zeldzame ziekte als CF is er voor farmaceutische firma's een relatief kleine afzetmarkt om geneesmiddelen te verkopen. **Gelukkig bestaan er wetten en regelgeving die onderzoek naar zeldzame ziekten en mogelijke behandelingen aanmoedigen.**

In 2008 werd er een mijlpaal bereikt in het gevecht tegen CF. Voor de eerste keer werd er in kleine tot middelgrote studies aangetoond dat geneesmiddelen die als doel hebben in te werken op de oorzaak van de ziekte, zogenaamde "ziekte wijzigende geneesmiddelen", veilig zijn, goed verdragen worden en een zekere werkzaamheid hebben. Deze geneesmiddelen, maar ook andere nieuwe geneesmiddelen die de verslechtering door de ziekte vertragen, moeten nu getest worden op een grote groep patiënten.



2. Soorten geneesmiddelen

- **CFTR modulators:** Deze geneesmiddelen hebben als doel de slechte functie van het foutieve CFTR-eiwit te herstellen. Er zijn verschillende werkingsmechanismen mogelijk, die verband houden met de verschillende soorten genetische mutaties in het CFTR gen. Deze therapieën zijn veelbelovend omdat ze inwerken op de basisfout (zogenaamde "ziekte wijzigende geneesmiddelen"). Ze zijn gericht op het herstellen van de oorzaak van CF en niet alleen op de gevolgen, zoals longinfecties,. Voorbeelden die momenteel getest worden bij patiënten zijn VX-770 and VX-809 (Vertex) en Ataluren® (PTC Therapeutics).
- **Herstel van bevochtiging van de luchtwegen:** Deze behandelingen werken niet op CFTR maar op andere eiwitten met een gelijksoortige functie (beweging van zout in of uit de cellen). Dit kan leiden tot betere bevochtiging en verwijdering van het taaie slijm.
- **Wijziging van de taatheid van het slijm:** Goed bekend is rhDNase of Pulmozyme®. RhDNase breekt delen van het slijm af zodat het minder kleverig wordt. Dit medicijn is beschikbaar gekomen na vele jaren testen bij grote groepen CF patiënten. Ook hypertoon zout is beschikbaar als medicijn en verschillende andere producten zijn in het stadium van klinisch onderzoek.

- **Ontstekingsremmers:** Deze geneesmiddelen hebben als doel het ontstekingsproces in de longen te kalmeren. Een voorbeeld is Ibuprofen. Verschillende andere stoffen worden getest in klinische studies.
- **Antibiotica:** Antibiotica vallen micro-organismen aan die acute en chronische longinfecties veroorzaken. Voorbeelden zijn Tobramycine (TOBI®) en Azithromycine. Andere producten worden getest in klinische studies, meestal gaat het om antibiotica waarvan bekend is dat ze actief zijn tegen *Pseudomonas aeruginosa* en die ontwikkeld worden voor gebruik door verneveling (aerosols). Omdat bacteriën als *Pseudomonas aeruginosa* resistent kunnen worden, is het belangrijk om verschillende soorten antibiotica beschikbaar te hebben.
- **Voeding:** Dit betreft supplementen zoals vitamines, maar ook enzymen die het voedsel helpen verteren, zoals Creon®, Pancrease®, of Panzytrat®.
- **Andere behandelingsstrategieën:** Gentherapie is nog in de vroege ontwikkelingsfase. Het gaat er om een manier te vinden om normale kopieën van het gen dat defect is bij CF in de luchtwegen in te brengen en om tot genexpressie te komen (omzetting van de genetische informatie naar een gezond CFTR-eiwit).

3. Wat is klinisch onderzoek, wat zijn de doelstellingen?

Klinisch onderzoeken zijn studies bij vrijwilligers om de veiligheid en de werkzaamheid van mogelijke nieuwe behandelingswijzen te testen

“Werkzaamheid” betekent dat het nieuwe geneesmiddel beter werkt dan de huidige gebruikte behandeling en dat het helpt voor de patiënt om zich beter te voelen.

Geen enkel geneesmiddel is volledig vrij van bijwerkingen, maar het wordt veilig beschouwd als de voordelen om het in te nemen groter zijn dan de mogelijke negatieve effecten. Om te garanderen dat een geplande klinische studie verantwoord is, zijn er verschillende regelgevende instanties in elk land. Het is hun taak om de resultaten van de laboratoriumstudies (preklinisch onderzoek) na te kijken op veiligheid en werkzaamheid en te checken of het doel en de procedures van de klinische studie gerechtvaardigd en aanvaardbaar zijn. De goedkeuring van een Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC) is verplicht voordat een klinische studie van start kan gaan. De METC toetst ook of de rechten en het welzijn van de patiënten die deelnemen zijn gewaarborgd (zie hieronder).

4. Wat is het proces voor de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel?



Bij de ontwikkeling van een nieuw medicijn worden de eerste studies uitgevoerd in een zogenaamde **preklinische fase**. Dit betekent dat het geneesmiddel eerst uitgebreid onderzocht wordt in het laboratorium, bij cellen en in dierstudies. Indien deze studies een positief effect vertonen zonder ernstige bijwerkingen, kan het product de volgende klinische fases doorlopen, waarbij het getest wordt bij mensen tijdens klinische studies.

Na de preklinische fase zijn er nog 3 opeenvolgende onderzoeksfases nodig voordat het geneesmiddel goedgekeurd kan worden door de autoriteiten en vervolgens op de markt gebracht kan worden.



In **Fase 1 onderzoek** testen onderzoekers een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling voor de eerste keer bij een kleine groep mensen om de veiligheid te evalueren, een veilige dosis te bepalen en bijwerkingen te identificeren. Ongeveer 20, gewoonlijk gezonde vrijwilligers, nemen hier aan deel. De behandelingsperiode per persoon is slechts enkele dagen tot enkele weken.



In **Fase 2 onderzoek** wordt het uit te testen geneesmiddel of de uit te testen behandeling toegediend aan een grotere groep (20-400) patiënten met CF, om te kijken hoe goed het werkt en om de veiligheid te evalueren. De behandelingsperiode per persoon is ongeveer 1 tot 3 maanden.



In **Fase 3 onderzoek** worden meer patiënten betrokken (100-1000) om de werkzaamheid te bevestigen, de bijwerkingen te bepalen en om te kunnen vergelijken met de gewoonlijk gebruikte geneesmiddelen. Als de resultaten beter zijn, kan het de nieuwe standaardbehandeling worden). Er wordt ook informatie verzameld over de veiligheid van het nieuwe geneesmiddel. De behandelingsperiode per persoon varieert van 1 maand tot meer dan een jaar.

Na een succesvol verloop van het fase 3 onderzoek, kan een geneesmiddel door de autoriteiten **goedgekeurd** en vervolgens **op de markt** gebracht worden.



Het geneesmiddel komt dan in fase 4, waarin op lange termijn informatie over risico's en voordelige effecten verzameld wordt bij alle patiënten aan wie de behandeling wordt voorgeschreven.

Het kan 10 tot 15 jaren duren voordat een nieuw geneesmiddel dat in een laboratorium ontdekt wordt, klaar is om voorgeschreven te worden aan patiënten. Maar een klein percentage van de geteste 'kandidaatmedicijnen' zal het einde van het proces bereiken. Dit maakt de ontwikkeling van medicijnen zeer duur voor bedrijven, in het bijzonder omdat CF een zeldzame ziekte (of "weesziekte") is, waardoor de mogelijke afzetmarkt voor deze "weesgeneesmiddelen" relatief klein is.

Gelukkig heeft de Europese Gemeenschap speciale regels opgesteld, zodat er toch nog voordelen zijn voor bedrijven om te werken aan de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen. Meer informatie over dit onderwerp kunt u vinden op de Eurordis website: <http://www.eurordis.org>.

5. Waarom worden er ook kinderen betrokken bij klinische studies?



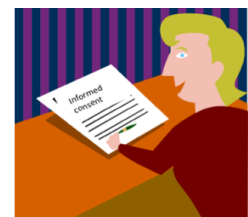
- CF is een ziekte die **kinderen treft vanaf de geboorte**. Vanaf zeer jonge leeftijd is de begeleiding en behandeling gericht op het afremmen van de ziekte.
- **“Een kind is geen kleine volwassene”**: Er zijn leeftijdsafhankelijke, specifieke verschillen in de werking van het lichaam die ervoor zorgen dat kinderen verschillend reageren op hetzelfde geneesmiddel. Daarom is het niet veilig en ook niet efficiënt om eenvoudigweg de dosis die voor een volwassene geldt om te rekenen. Ook is vaak een andere vorm van het geneesmiddel nodig voor de kleinere kinderen (bijvoorbeeld siroop in plaats van pillen).
- Daarom zijn er **Europese regels** die de farmaceutische bedrijven verplichten om een onderzoeksplan voor kinderen (“pediatric investigation plan” of “PIP”) voor te stellen wanneer ze een nieuw geneesmiddel willen uittesten. Dit is een ontwikkelingsplan dat moet garanderen dat de noodzakelijke gegevens om het geneesmiddel te kunnen goedkeuren voor gebruik bij kinderen, verzameld zijn door middel van studies bij kinderen en dat dit op een veilige manier gebeurt. Meer informatie hierover is te vinden op de website van het Europese Geneesmiddelen Agentschap EMA (“European Medicines Agency”) <http://www.ema.europa.eu>.

Ook (kleine) kinderen worden betrokken bij klinisch onderzoek voor CF.. Dit wordt natuurlijk nooit gedaan zonder de ouders te informeren en hun toestemming te vragen (“geïnformeerde toestemming” of “informed consent”). Kinderen vanaf 12 jaar moeten ook zelf toestemming geven.

6. Hoe wordt vrijwillige deelname gegarandeerd?

Informatie en Geïnformeerde Toestemming

Bij Geïnformeerde toestemming of “Informed consent” worden de belangrijkste feiten over een klinisch onderzoek uitgelegd, voordat men beslist om al dan niet deel te nemen. Om iemand te helpen beslissen, leggen de dokters en verpleegkundigen die betrokken zijn bij het onderzoek de details uit van de studie. Daarna geeft het onderzoeksteam het formulier voor geïnformeerde toestemming, dat de details over de studie bevat, zoals het doel, de duur, de nodige procedures en de belangrijkste contactinformatie. Ook de mogelijke risico’s en voordelen worden uitgelegd in het formulier voor geïnformeerde toestemming. Vervolgens beslist de kandidaat deelnemer en/of de ouders/verzorgers om het document al dan niet te ondertekenen.



Een geïnformeerde toestemming is geen contract en de deelnemer mag zich op elk ogenblik weer terugtrekken uit de studie. De geïnformeerde toestemming zorgt ervoor dat deelnemers vragen kunnen stellen en antwoorden krijgen vóór, tijdens en na de studie. U kunt het formulier thuis bespreken met familie of vrienden en u mag iemand meenemen naar de bespreking in het ziekenhuis.

Een persoon die beslist om niet deel te nemen aan de studie hoeft geen negatief effect te vrezen op zijn huidige of toekomstige medische zorg .

Elke persoon heeft het recht inzicht te krijgen in de aard, de risico's en de voordelen van onderzoek en toe te stemmen of niet toe te stemmen om eraan deel te nemen.

7. Hoe wordt de veiligheid gewaarborgd?

De financier (meestal een farmaceutische firma) en de onderzoekers die deelnemen aan een klinische onderzoek dragen de eindverantwoordelijkheid voor de uitvoering ervan. Daarnaast zijn er nog verschillende regels en instanties die dit helpen te waarborgen :

a. Regelgeving voor klinisch onderzoek

Er zijn verschillende regels opgesteld, om te garanderen dat de mensen die deelnemen aan klinisch onderzoek zo veilig mogelijk behandeld worden. In Europa is dit één van de taken van het EMA (Europees Agentschap voor Geneesmiddelen). In de Verenigde Staten wordt dit behandeld door de “Food And Drugs Administration” (FDA). In Nederland is dit een taak van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.



Deze regels heten: “**Good Clinical Practice**” (goede klinische praktijk) of “GCP”.

De bovengenoemde instituten kunnen inspecties uitvoeren op plaatsen waar klinisch onderzoek wordt uitgevoerd om te controleren of de GCP regels gevolgd worden en of de rechten van de deelnemers gerespecteerd worden. Ook wordt de kwaliteit en de integriteit van de gegevens nagekeken.

b. Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC)

De METC is een onafhankelijk orgaan dat als opdracht heeft de **rechten, veiligheid en het welzijn te beschermen** van mensen die betrokken zijn bij onderzoek. Alle instellingen die betrokken zijn bij onderzoek (zoals universiteiten en ziekenhuizen) moeten met zo'n commissie samenwerken. De leden zijn zowel



medisch-wetenschappelijke als niet-medisch, niet-wetenschappelijke beroepspersonen (bijvoorbeeld een specialist in ethiek). Een METC heeft de autoriteit om onderzoek goed te keuren, wijzigingen te eisen, of af te keuren.

De belangrijkste verantwoordelijkheden van de METC zijn:

1. Goedkeuring geven om een klinische studie uit te voeren
2. Controleren van de voortgang van de studie
3. Zorgen dat aan alle regels wordt voldaan.

c. Data Safety Monitoring Board

De “Data Safety Monitoring Board” of “DSMB” is een onafhankelijke commissie die gegevens controleert tijdens het verloop van een klinische studie om te zorgen dat de deelnemers niet aan onaanvaardbare risico's blootgesteld worden. Een DSMB mag aanbevelen een studie stop te zetten als er bezorgdheid is over de veiligheid of als de doelstellingen van de studie vroegtijdig bereikt worden.

Soms wordt het ook “Data Monitoring Committee” of “DMC” genoemd. Niet alle studies hebben een DSMB of DMC nodig.

8. Wat vraagt het van de patiënt om deel te nemen aan een studie?

Het studieteam zal het volledige **schema van de ziekenhuisbezoeken en de bijhorende onderzoeken of procedures** uitleggen. Dit is verschillend voor elke studie. De tijdsduur van een studie kan variëren van een paar weken tot meer dan een jaar.

Natuurlijk is het belangrijk om de **studiemedicatie** en ook de andere medicatie **in te nemen** volgens de gegeven instructies. Dit noemt men therapietrouw. Voor sommige studies kunnen er regels of beperkingen zijn in verband met de levensstijl of voeding, bijvoorbeeld voor het gebruik van anticonceptiemiddelen of het gebruik van alcohol of tabak.

Wie meedoet wordt onderzocht tijdens verschillende **ziekenhuisbezoeken** (“**studievisites**”). Indien mogelijk worden deze visites gecombineerd met de standaard geplande afspraken in het ziekenhuis. Soms worden visites thuis uitgevoerd of zelfs via de telefoon. Voor sommige meer ingewikkelde studies kan het nodig zijn af en toe te overnachten in het ziekenhuis.

2 belangrijke visites zijn de screening visite en de randomisatie visite

Screening visite: Dit is de eerste visite van de studie. Deze visite kan niet plaatsvinden voordat het formulier voor geïnformeerde toestemming werd getekend. Het doel van deze visite is om na te gaan of een kandidaat deelnemer aan alle inclusie- en exclusievoorwaarden van het protocol voldoet (bijvoorbeeld of de resultaten van een longfunctietest binnen vastgelegde waarden ligt). Mogelijk worden ook bloed, urine of sputum ter controle afgenomen. Als de kandidaat aan alle voorwaarden voldoet, mag hij of zij verder deelnemen aan de studie. Het doel van deze inclusie- en exclusie criteria is om de geschikte deelnemers te identificeren en voor een veilig verloop te zorgen.

Randomisatie visite: Randomisatie betekent dat willekeurig (“ad random”) beslist wordt welke studiemedicatie de patiënt zal krijgen (indien twee medicaties met elkaar vergeleken worden). Er kan ook willekeurig worden bepaald of hij/zij de actieve medicatie zal krijgen of de placebo (in een placebo gecontroleerde studie). Er zijn ook andere studiedesigns mogelijk. Tijdens of juist na deze visite begint de patiënt met het nemen van de studiemedicatie.

Een placebo is een pil, vloeistof of poeder die geen behandelingswerking heeft. Bij klinisch onderzoek worden nieuwe uit te testen behandelingen soms vergeleken met een placebo om het werkzaam effect van de nieuwe behandeling in te schatten. Deze

studie-opzet wordt alleen gebruikt als het voor die specifieke studie ethisch aanvaardbaar is.

De meeste studies zijn dubbel-blind. Dit betekent dat noch de patiënt, noch de dokter weet welke behandeling de patiënt toegediend krijgt, of dat de patiënt placebo neemt. Deze blindering kan soms in zeer specifieke situaties verbroken worden.

Voorbeelden van procedures en onderzoeken:

Vaak:

Lichamelijk onderzoek
Longfunctietesten
Electrocardiogram (ECG)
Bloed- en urine onderzoek
Sputumkweken
Vragenlijsten

Minder vaak:

Specifieke testen zoals neuspotentiaalmeting (NPD)
Gehoortest (audiogram ())
Zweettest
Ontlasting verzamelen
Ander onderzoek ...

9. Waar kun je aan denken voordat je deelneemt aan een klinische studie?

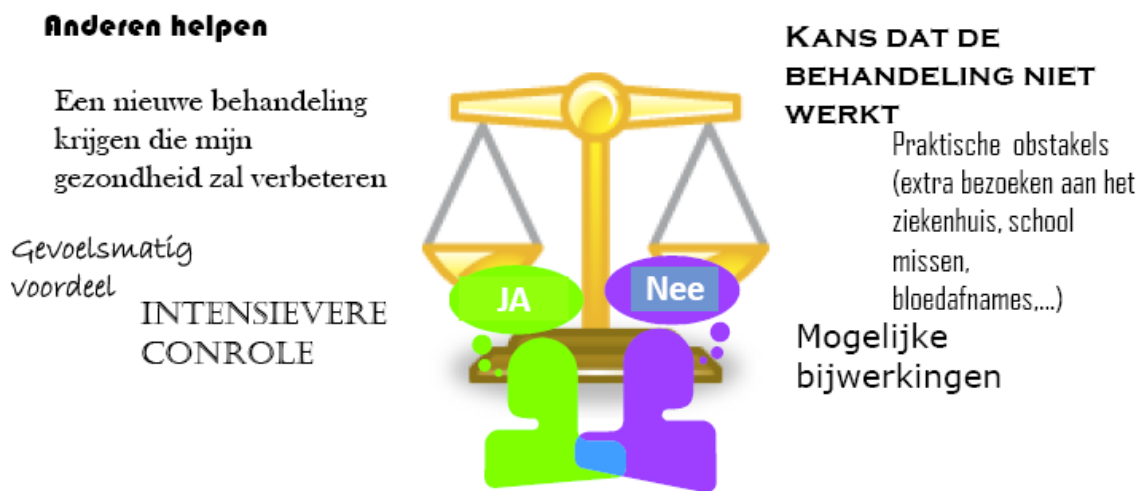
Bij deelname moet men zo veel mogelijk weten over de klinische studie en niet aarzelen vragen te stellen aan het medische team.

De volgende vragen kunnen nuttig zijn als leidraad. Sommige antwoorden op deze vragen zijn te vinden in het formulier voor geïnformeerde toestemming.

- *Wat is het doel van de studie?*
- *Wie gaat er deelnemen aan de studie?*
- *Waarom denken de onderzoekers dat het geteste medicijn werkzaam zou kunnen zijn? Werd het al eens eerder getest?*
- *Welk soort onderzoeken moet ik ondergaan en over welke experimentele behandelingen gaat het juist?*
- *Wat zijn de mogelijk risico's, bijwerkingen en positieve effecten in vergelijking met mijn huidige behandeling?*
- *Hoe zou dit onderzoek mijn dagelijkse leven kunnen beïnvloeden?*
- *Hoe lang gaat de studie duren?*

- *Moet ik in het ziekenhuis overnachten?*
- *Wie betaalt de geteste behandeling?*
- *Zal ik andere onkosten terugbetaald krijgen?*
- *Wat voor lange termijn onderzoeken zullen deel uitmaken van deze studie?*
- *Hoe zal ik te weten komen of de geteste behandeling effect heeft? Zal men mij informeren over de resultaten van de studie?*
- *Wie is er verantwoordelijk voor mijn reguliere zorg?*

Er zijn verschillende factoren die patiënten kunnen motiveren of ontmoedigen om deel te nemen aan klinische studies:



10. Wat is de rol van het klinisch onderzoeksnetwerk van de “European Cystic Fibrosis Society” (ECFS-CTN)?

Voor een zeldzame ziekte als CF is het belangrijk **dat verschillende landen zo veel mogelijk samenwerken**. Ook is er een nauwe samenwerking nodig tussen patiënten, patiëntenorganisaties, de farmaceutische industrie en academische onderzoeksgroepen (universiteiten).

Om **nieuwe of bestaande werkmethoden te standaardiseren** (bijvoorbeeld om een longfunctietest of een zweettest uit te voeren), is het ook belangrijk om een internationale dialoog te voeren. Als iedereen overal dezelfde werkwijze gebruikt, zal er minder variatie in de resultaten zijn, wat betekent dat er minder patiënten moeten deelnemen in een klinische studie om hetzelfde effect te kunnen bewijzen.

Om zo’n samenwerking te stimuleren, heeft de “European Cystic Fibrosis Society” (ECFS) - een wetenschappelijke Europese vereniging gewijd aan CF- het initiatief genomen om een klinisch onderzoeksnetwerk (“Clinical Trials Network” of “CTN”) op

te richten. Momenteel bevat dit netwerk CF-specialisten vanuit 18 CF-centra in 8 landen en zal het in 2012 uitgebreid worden naar 30 centra in 11 landen.

Een belangrijke taak van het ECFS-CTN is het beoordelen **van nieuwe studieprotocollen** door een team van deskundigen. Zij kijken naar de wetenschappelijke kwaliteit maar ook naar de praktische uitvoerbaarheid voor de patiënt en het therapeutische belang van het geteste medicijn. CF-centra die deel uitmaken van het onderzoeksnetwerk, zullen alleen studies uitvoeren die werden goedgekeurd door dit systeem van beoordeling.

Het doel van het CTN is om sneller nieuwe medicijnen bij de patiënten te krijgen door onderzoek van hoge kwaliteit op verschillende manieren te promoten.

Meer informatie over de CTN activiteiten is terug te vinden op de CTN-website : <http://www.ecfs.eu/ctn/>.

11. Wat moet ik doen als ik wil deelnemen aan een klinische studie? Hoe kan ik te weten komen of er nu studies bezig zijn of zullen starten?

Om nieuwe behandelingen sneller bij de patiënten te brengen, is het cruciaal dat er klinische studies uitgevoerd worden en dat patiënten deelnemen aan deze studies. Het is mogelijk dat, zelfs als iemand vrijwillig wil deelnemen aan een studie, men toch uitgesloten wordt vanwege de inclusie- en exclusiecriteria van dat specifieke protocol of omdat het aantal nodige patiënten reeds bereikt is. Wie wil deelnemen aan klinisch onderzoek, kan het beste informeren bij de behandelend arts of bij iemand anders van het **medische team**. Zij zijn de meest aangewezen personen om iemand met die vraag te helpen. Omdat zij de achtergrond kennen van de patient, zullen ze kunnen adviseren in welke studie iemand zou kunnen deelnemen en of men aan de criteria voldoet van één of meerdere studies die in een ziekenhuis lopen.



- **Nationale Patiëntenorganisaties:** sommige nationale organisaties hebben informatie op hun website waarin vermeld wordt welke klinische studies gaande zijn in het land.
In Nederland is deze informatie op de onderzoekswebsite van de NCFS te vinden (vanaf 1 januari 2012 <http://www.CFonderzoek.nl>)
- **Clinicaltrials.gov** (<http://www.clinicaltrials.gov/>) is een dienst van de nationale gezondheidsdienst van de VS. Het is een online gegevensbank van klinische studies die uitgevoerd worden over de hele wereld. Op ClinicalTrials.gov is informatie te vinden over het doel van de studie, wie er mag deelnemen, waar de studie loopt, en telefoonnummers voor meer details. Deze informatie moet gebruikt worden in combinatie met het advies van gezondheidsspecialisten. Er is een zoekfunctie waarin men 1 of meerdere trefwoorden kan typen in het Engels (bijvoorbeeld "cystic fibrosis and pediatric").
- **ECFS-CTN Website** (<http://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials>)
Het gedeelte van de ECFS-CTN website over klinische studies geeft een overzicht van de studies die lopen in ziekenhuizen die deel uitmaken van het netwerk. Voor de studies die zijn afgelopen, worden de resultaten vermeld, indien ze beschikbaar zijn.

12. Verklarende woordenlijst

- **Controlegroep:** In vele klinische studies krijgt één groep van patiënten de te testen behandeling, terwijl de controlegroep een standaardbehandeling, of een placebo toegediend krijgt. Op die manier kan de werkzaamheid van de nieuwe behandeling bepaald worden.
- **Data Safety Monitoring Board (DSMB):** Een onafhankelijke commissie die gegevens nakijkt tijdens het verloop van een klinische studie, om te verzekeren dat de deelnemers niet blootgesteld worden aan onnodige risico's. Een DSMB mag het advies geven een studie stop te zetten als er bezorgdheid is over de veiligheid of als het effect zo groot blijkt dat het doel van de studie al is bereikt voordat iedereen heeft deelgenomen.
- **Dubbelblind onderzoek:** Een ontwerp van een klinische studie waarbij noch de deelnemers noch de onderzoekers weten welke deelnemers de geteste behandeling krijgen en welke placebo (of een andere behandeling). Men is van mening dat dubbelblind onderzoek leidt tot objectieve resultaten, omdat de verwachtingen van de onderzoeker en de deelnemer over het geteste medicijn geen effect kunnen hebben op de werkelijke resultaten.
- **Enrollment (deelnamestatus):** Het aantal personen in de studie.
- **Gerandomiseerde studie:** Een studie waarbij de deelnemers willekeurig (door loting) toegewezen worden aan één van de behandelingschema's. Soms wordt ook placebo gebruikt in één van de groepen.
- **Good Clinical Practice (GCP):** Goede klinische praktijk: een internationale kwaliteitsstandaard voor klinisch onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, ontwikkeld door de "International Conference on Harmonisation (ICH)", een internationaal orgaan dat normen opstelt, die nationale regeringen dan kunnen omzetten tot regels en wetten.
- **(Klinische) Onderzoeker:** een medisch onderzoeker die klinische studies of andere soorten klinisch onderzoek uitvoert.
- **Open-label onderzoek:** Een klinische studie waarbij zowel de onderzoekers als de deelnemers weten welke behandeling genomen wordt.
- **Pharmacokinetiek (PK):** Dit is de analyse hoe het lichaam een geneesmiddel absorbeert, verdeelt, afbreekt en uitscheidt. Dit wordt meestal gemeten door opeenvolgend bloed- en/of urine te verzamelen en daarin de hoeveelheid van het medicijn of de afbraakproducten ervan te meten.
- **Placebo:** Een placebo is een pil, vloeistof of poeder dat geen behandelingswaarde heeft. In klinische studies worden experimentele behandelingen vaak vergeleken met een placebo om de werkzaamheid van het geteste middel te bepalen. In sommige studies krijgen de deelnemers in de controlegroep een placebo in plaats van een actief medicijn of behandeling.

- **Protocol:** Klinische studies worden uitgevoerd volgens een specifiek plan, het zogenaamde protocol. Het protocol beschrijft welke patiënten kunnen deelnemen aan de studie, de schema's van de onderzoeken en procedures, de medicijnen en de dosering ervan, de lengte van de studie, en de resultaten (eindpunten).
- **Randomisatie visite:** Randomisatie betekent dat willekeurig ("ad random") beslist wordt welke studiemedicatie de patiënt zal krijgen (indien twee medicaties met elkaar vergeleken worden). Er kan ook willekeurig worden bepaald of hij/zij de actieve medicatie zal krijgen of de placebo (in een placebo gecontroleerde studie). Er zijn ook andere studiedesigns mogelijk. Tijdens of juist na deze visite begint de patiënt met het nemen van de studiemedicatie.
- **Resultaatmeting/Eindpunten:** Voordat een studie begint, moeten de onderzoekers bepalen welke punten zij zullen evalueren om de werkzaamheid van de studiebehandeling (of van een andere interventie) te meten. Bijvoorbeeld in een fase 3 CF-studie zijn de resultaten van de longfunctietest (éénsecondewaarde of FEV₁) vaak het primaire eindpunt.
- **Screen failure:** Een persoon die na de screening visite niet voldoet aan de inclusie- en exclusiecriteria van het protocol.
- **Screening visite:** Dit is het eerste bezoek voor de studie, waarbij gekeken wordt of de kandidaat deelnemer voldoet aan alle inclusie- en exclusiecriteria van een specifiek protocol.
- **Sponsor:** Een individu, bedrijf, instituut of organisatie die verantwoordelijk is voor het starten, beheren, en financieren van een studie.
- **Toelatingsvoorwaarden / Inclusie-Exclusie:** Dit zijn de criteria die bepalen of een persoon al dan niet toegelaten wordt tot een klinische studie. Deze criteria zijn gebaseerd op factoren zoals leeftijd, geslacht, het type en het stadium van de ziekte, vorige inname van medicijnen en andere medische aandoeningen. Het is belangrijk te weten dat inclusie- en exclusiecriteria niet gebruikt worden om iemand op persoonlijke basis te weigeren, maar wel om op een veilige manier de geschikte deelnemers te identificeren en hen in de studie op te nemen.

13.Referenties en aanvullende informatie:

Clinicaltrials.gov “understanding clinical trials”: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

National Cancer Institute “introduction to clinical trials”:

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/learning>

CFF-TDN website (Therapeutic Development Network of the Cystic Fibrosis Foundation in US): <http://www.cff.org/research/TDN/>

ECFS-CTN website: <http://www.ecfs.eu/ctn/>

US Food and Drug administration (FDA): <http://www.fda.gov/>

European Medicines Agency (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ECORN: Expertenadvies over cystic fibrose: <http://ecorn-cf.eu/>

Patient Partner project and European Network for Patients Partnering in Clinical research (ENPCR): <http://www.patientpartner-europe.eu/>

Onderzoekswebsite van de NCFS (vanaf 1 januari 2012) <http://www.CFonderzoek.nl>

14.Lijst van websites van nationale patiëntenorganisaties in Europa:

Wereldwijd: Cystic Fibrosis Worldwide - <http://www.cfw.org/>

Europa: Cystic Fibrosis Europe - <http://www.cfeurope.org/>

- **België**
Belgische Vereniging Voor Strijd Tegen Cystic fibrose - Site in Flemish: <http://nl.muco.be/>
Association Belge de Lutte contre la Mucoviscidose - Site in French: <http://fr.muco.be/>
- **Bulgarije**
Асоциация Муковисцидоза (Association Mucoviscidosis) - <http://www.lifewithcf.org/>
- **Denemarken**
Danish Cystic Fibrosis Association - <http://www.cystiskfibrose.dk/default.html>
- **Duitsland**
Mukoviszidose e.V. - <http://muko.info/>
CF-Selbsthilfe Koeln e.V - <http://www.cf-selbsthilfe-koeln.de/>
- **Frankrijk**
Association Vaincre la Cystic fibrose - <http://www.vaincrelamuco.org/>
- **Griekenland**
Hellenic C.F. Association - <http://www.hcfa.gr/>
- **Ierland**
The Cystic Fibrosis Association of Ireland - <http://www.cfireland.ie/>
- **Israël**
Cystic Fibrosis Foundation of Israel - <http://www.cff.org.il/>
- **Italië**
Italian Cystic Fibrosis Research Foundation - <http://www.fibrosicistica.com/it/>
Lega Italiana Fibrosi Cistica - <http://www.fibrosicistica.it/>
- **Nederland**
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting - <http://www.ncfs.nl/>
- **Noorwegen**
Norsk Forening For Cystisk Fibrose - <http://www.cfnorge.no/>
- **Oostenrijk**
Cystischen Fibrose Hilfe Österreich - <http://www.cf-austria.at/cms/>
- **Polen**
Polish Society Against CF - <http://www.ptwm.org.pl/>
- **Portugal**
Associação Portuguesa de Fibrose Quística - <http://www.apfq.pt/>
- **Rusland**
Russian Cystic Fibrosis Site - <http://www.mucoviscidos.ru/>
- **Slovenië**

Cystic Fibrosis Association Slovenia - <http://www.drustvocf.si/>

- **Spanje**

Federación Española contra la Fibrosis Quística - <http://www.fibrosisquistica.org/>

- **Tsjechië**

Klub nemocných Cystickou Fibrózou - <http://www.cfklub.cz/>

- **Verenigd Koninkrijk**

Cystic Fibrosis Trust - <http://www.cftrust.org.uk/>

- **Zweden**

Riksförbundet Cystisk Fibros - <http://www.rfcf.se/>

- **Zwitserland**

Schweizerische Gesellschaft für Cystische Fibrose (CFCH) - <http://www.cfch.ch/>

