

**Position paper:**  
**« Clinical Innovation »**

# Position Paper: “Clinical Innovation”

Date: 12-04-2019

---

**Background:** In the beginning of 2018, BioWin set up a series of task forces to implement the centre’s strategy over the period 2018-2019. One of these task forces is geared to the development and improvement of clinical research in Wallonia. This task force has identified essentially two key points that would require dovetailing or a specific effort: a challenge concerning training (in SMEs and in clinical research structures) and one concerning the very structure of the clinical research landscape. The second point goes beyond the competence and level of action of BioWin, since the structure of the hospital landscape falls under the purview of the federal government while the financing of universities depends on the communities. BioWin therefore wanted to draw up a position paper for the attention of the political world and the public authorities. This text consequently contains the essential observations of the recommendations on structural matters. It should be co-signed by the many partners in this thinking process on clinical research.

---

**Objectives:** This text and the underlying work have many objectives. The text is geared first and foremost to taking stock of clinical research in Wallonia and, more broadly, in Belgium. It is also aimed at underscoring the difficulties encountered by SMEs and research centres in this field (and to a lesser extent, by large companies as well). Furthermore, this document is intended to inform the public authorities and the political world of the stakes for the state and its federated entities, while suggesting potential solutions.

---

## Challenges of Clinical Innovation in Wallonia and in Belgium

### Introduction

Belgium has been known throughout the world for several decades now as a very favourable place for conducting clinical research projects. This position is due to several factors: the presence of excellent universities and research centres, a tax framework that encourages R&D, the presence of a very rich ecosystem in the life sciences in general (a high number of large companies are headquartered in the country, but there is also a very large number of SMEs that are innovative and/or provide specialized services to this sector), and finally, adapted legislation that leads in particular to a very high effectiveness in opinions from various ethics committees, which for that matter constitutes a bottleneck in the conduct of clinical trial projects. This position is altogether in line with the determination of a good number of political figures in Belgium to position our country as a leader in the “knowledge economy.” In parallel, we note that enhanced clinical research is beneficial not only to the industrial fabric of the sector, but also to the quality of healthcare, in two ways: seasoned medical staff in clinical research simply provide better care for patients, including in clinical routine, for one, and secondly, new medical technologies are evidently available more rapidly in areas where those same technologies have been tried and

tested by the medical staff and the patients (over three years, according to Maggie De Block<sup>1</sup>). This in turn constitutes a virtuous circle, as providers who are aware of their institution's requirement to provide excellent care will naturally endeavour to innovate in their practice.

Nevertheless, the stakeholders in clinical research are currently encountering growing difficulties in maintaining this leadership. More global elements attest to this observation, such as for instance the regression of Belgium to third place among the most attractive countries in clinical trials (behind Denmark and Estonia).

Some difficulties have to do with a critical shortage of training in clinical research disciplines, both in the academic and hospital sector (research nurses, research clinicians, regulatory aspects and good clinical practices), and in SMEs (overall design of a clinical development plan, drafting of trial protocols, regulatory aspects, etc.). Large companies are less subject to this pitfall. This point relating to training has to be addressed as a matter of urgency but does not fall under the scope of this paper.

Other difficulties have to do with a structural problem in the organization of clinical research, which is the subject of this document. Each of the three sections which follow broaches a topic. One or more observations are made for each topic, and a potential solution is proposed.

## **1. Structure deficit in funding clinical research**

### **1.1 Observation**

An initial major challenge is the **availability of research staff** in hospitals in charge of clinical research. There are essentially four types of profiles: research nurses, persons proficient in good clinical practices, particularly as regards regulatory constraints, the management and administrative staff of such projects (contractualization, insurance, coordination, etc), and finally researcher-clinicians. The problem of training, which makes most of these profiles rare, was mentioned at the outset in this text. We have noted a **real structural deficit in funding clinical research**. In practice, there are no provisions in the hospital funding system for remunerating activities relating purely to clinical research projects, as can be the case elsewhere, for instance in the UK, where hundreds of millions of euros are budgeted annually for clinical research staff. Consequently, the research nursing staff, in addition to being rare, is moreover underfunded, and they are seen to migrate rapidly from clinical research entities to large companies in the field. Some SMEs are trying to compensate for the lack of staff in medical centres that participate in these trials by recruiting such profiles themselves, which will then be placed at the disposal of the different participating centres. Here once again, the conditions are not always conducive to keeping these profiles (if there were found after all). For their part, the clinicians have only very little incentive to take part in clinical research projects, and even less so, for instance, to participate in prospective meetings with innovative SMEs in the field.

### **1.2 Potential solutions**

Against the background of the reform of the hospital landscape in Belgium, we considered it vital to **acknowledge that clinical research has to be a key activity of academic medical centres (in particular in their Clinical Trial Centres (CTCs), see below), and consequently, to provide ad hoc, explicit and competitive funding for those activities.**

---

1 During the HealthTech Belgium Press conference

Clinicians in the academic world have a particular status at this time that enables them to combine clinical research and practice, making it an interesting status for clinical research. Their numbers and related financial means and resources could stand being increased.

The practice of clinical research could also be **integrated in the hospital quality assessment system**.

These points could be included in the hospital landscape reform project sponsored by the Minister for Health Maggie De Block. The same applies to the sustainability of Belgium's pioneering position in the field of clinical research.

Another possibility would be to **change the way in which certain trials are devised and conducted**, to veer more towards trials based on more numerous population registers that cover routinely a larger part of the population, such as the Veterans Health Administration in the United States. In this case for example, the effectiveness of certain types of care (the safety of which has already been validated) or certain practices are compared randomly, in clinical routine, at a minor additional cost.

## **2. Lack of coherence in the implementation and conduct of clinical trials**

### **2.1 Observation concerning the implementation of clinical trials**

A second challenge is the **administrative red tape** involved in the implementation of a trial on the contractual and administrative level. More specifically, the sponsor of a clinical trial must at this time conclude a contract with each participating clinical department. And each department operates with **different contractual procedures**, in terms of both form and substance. This multiplies the time needed for the sponsor to review and negotiate each contract.

Each department will also have its **own fee schedule**, with different rationales (some with fixed costs, others with variable cost, at times both, covering different realities). This is not an optimal situation, either for the sponsor (loss of considerable time) or for the clinical services, which are thus pitted in competition.

It is also worth pointing out that this administrative surcharge is reinforced by the fact that the Belgian hospital (and academic) landscape is highly fragmented, and therefore it is often necessary to contact a good number of departments at time in order to achieve the recruitment objectives.

### **2.2 Observation concerning the conduct of clinical trials**

A third challenge concerns the **conduct of the clinical trials itself**. This is a concern highly practical in nature. We observe **disparities between different types of hospitals**, for examples between regional hospital centres and academic medical centres, which do not always have the same baggage in terms of training and experience in clinical research.

We moreover observe **disparities between academic medical centres**. Most academic medical centres in Belgium have established CTCs to coordinate clinical research activities in their midst. There are seven of them (CHU Liège, Erasmus, St Luc, UZGent, UZ Leuven, VUB). Nevertheless, this term 'Clinical Trial Centre' or CTC, is relatively shared by the academic medical centres, covers very different realities from one institution to the other. In the very least, it will entail a team in charge of the contractualization, all regulatory aspects, but also the day-to-day monitoring of the progress of the trials, of the data, etc. The sponsors of the trial are therefore often faced with quite disparate management systems from one centre to the other and have to insource certain skills only for certain centres and not for others. This geometrically variable situation is here once again particularly detrimental to SMEs.

### 2.3 Potential solutions

A potential solution would be to **make it official that, save for some exceptions, clinical research should be managed by the CTCs of the academic medical centres** and not by other types of hospitals. This would make it possible to homogenize the skills encountered and the level of experience. I would also reduce the number of participating departments to coordinate. This does not however mean that non-academic centres would not have a role to play, although in any event not the role of coordinator or initiator of clinical research projects (see below for the useful role that they could play). This line of conduct could be integrated in the future reform of the hospital landscape at federal level.

Another possibility would be for the **different CTCs to define**, on a voluntary basis or otherwise, **a list of activities to be covered by all of them without fail**. The CTCs of most academic medical centres currently meet in a regular basis to exchange good practices. This informal entity could be assigned by the public authorities to define the largest possible base for activities to be provided and an overall strategy for the distribution of areas of expertise. Coordination should ideally take place at the federal level. If such an initiative cannot be supported at this level, the CRef (Conseil des Recteurs de universités francophones) [Council of Rectors of French-Speaking Universities] and the VIR (Vlaamse Interuniversitaire Raad) [Flemish Inter-University council] could assume this task. Otherwise, a board of medical officers could step in.

Furthermore, to address the inefficiency of the administrative component of the implementation of trials, it should be possible to propose a similar system to that put in place recently in France, where a **single contract** is negotiated with a coordinating centre on the contractual front and in terms of the related costs. The main investigator of this coordinating service is responsible for consulting his counterparts to conclude a contract that could then be reproduced as such with all the participating centres. This measure would go in the same direction as the central ethics committee put in place recently in Belgium which provides considerable relief from the administrative burden of launching a clinical trial, while ensuring consistent funding from one department to the other. Another example of the single contract or the transparent calculation of costs for clinical research projects is that of the programme for funding clinical trials of the centre of expertise of the INAMI (KCE) [National Institute for Health and Disability Insurance (Belgian Healthcare Knowledge Centre)].

As mentioned above, the CTCs of the academic medical centre meet regularly to exchange good practices. But this impetus does not go as far at this time as to implement common procedures. It would be beneficial if such standardization is put in place in this hitherto informal platform, under the initiative of the public authorities or the universities. To be successful, this standardization work could also take account of the needs of industrial players, particular SMEs, as well. Once completed, this work should then be ratified by the public authorities.

As the standardizations proposed above (scope of activities to be covered, and the definition of common rates and procedures) do not pertain to competitive aspects, they should be concluded relatively rapidly, provided the impetus to that end is given.

### 3. Access to patients, cooperation and competition between clinical centres

#### 3.1 Observation

A fourth major challenge is the **recruitment of patients for the trials**. This problem **has to do with numbers and efficiency**.

Problem with numbers: clinical protocols are geared to increasingly rarer and specific populations. It is generally an established fact (which is not specific to Belgium) that pertains to factors such as the emphasis on rare diseases (most other pathologies being already better served in terms of healthcare), or the customization of care, geared thus to even more select populations. This aspect is not in the least related to the way in which clinical research is structured or funded in Belgium. So, we shall not address it here.

Problem of efficiency: Another aspect is the lack of access to patient, even when the patients sought do exist. There are several reasons for this:

- **Difficulty in communicating with patients:** patients are usually not aware of trials that are in progress or are to be launched and therefore do not come to the trials sufficiently of their own initiative, even at the time of patient empowerment, when patients wish to take control of their health.
- **Difficulty in identifying recruitable patients:** Investigators lack the means to identify patients likely to be included in the trials. In particular, it is still very difficult to conduct any automated pre-screening based on the medical files in a given hospital, let alone between institutions.
- **Too much competition, too little cooperation:** We observe keen competition between medical centres when it comes to the recruitment of patients. At present, each hospital which carries out clinical activities covers quite a reduced population pool. As such, the number of recruitable patients per trial and per hospital will be reduced. Now conducting a trial on few patients has several consequences:
  - First, the (human and financial) **cost** of initiating a trial in a centre is the same, irrespective of the number of patients recruited by this centre. As such, recruiting only a few patients makes the trial rather unappealing on the investment front (and purely for this aspect it would be desirable to turn to a French or German hospital).
  - Then, conducting a trial on few patients makes the staff less seasoned with each protocol, which could possibly entail a **drop in the quality** of collecting data or conducting protocol procedures, or even a **vicious circle** on the recruitment.

#### 3.2 Potential solutions

**Improvement of the perception of clinical research among the Belgian population so as to promote a positive attitude to it among potential participants:** One possibility to that end would be to launch communication campaigns in a very accessible language, in the mainstream media, through greater awareness raising among GPs or through testimonials on the social networks ( by participants, eminent investigators, personalities, etc.). Patients' associations can play a role as relays of such efforts.

**Improvement of communication to patients:** It is important to ensure that patients come to clinical trials more of their own initiative. The "publicity" of these trials is under strict control (and for good reasons) and it is therefore not a common practice in Europe. Nevertheless, the beneficial aspect for the patients (participants) and society in general (future patients and the economic and industrial fabric) suffer as a result. One potential solution would be to authorize more broadly the communication of sponsors and/or investigators among patients as regards the conduct of clinical trials, for example through the patients' associations concerned, when they exist. Strictly from this point of view, American practices could be a source of inspiration, for instance for the dissemination of information on clinical trials in the mass media, or the social networks.

**Assistance in identifying potentially recruitable patients by the research staff:** Another possibility would be for investors to gain greater access to structural medical data, even outside their own institution, so as to be able to

contact (albeit indirectly perhaps) the patients targeted by clinical trials in order to suggest that they participate (without compromising the informed consent process). To that end, the effective implementation of such initiatives as the InAH in Wallonia, or Data4BetterHealth at the federal level, so as to be able to make requests on the medical databases in the long run, or veering towards greater standardization of software for highly structured medical files in hospitals (Electronic Health Records, EHR or Electronic Medical Records, EMR) are crucial. (Controlled) access to other medical data bases on a large scale (IMA, INAMI) would be another useful option. The proof that this possibility is of particular interest: the two countries that are currently more attractive than Belgium when it comes to clinical trials, Denmark and Estonia<sup>2</sup>, are those that have fully digitized, structured, centralized and opened their medical records (in a controlled manner). Here once again, the key players to move this issue forward are in large measure on the federal level, e.g. via the KCE or Sciensano.

**Cooperation and “Smart Specialization:”** It is vital that medical centres which conduct clinical trials are less numerous per population pool, and that consequently other types of hospitals in the same pool can play a crucial role as partners in the recruitment of patients by identifying and referring them to the investigating centres of their own pool. In this framework, the academic medical centres would communicate fully with the regional hospital centres or even GPs on the trials in progress in their midst, and the latter would refer patients to the academic medical centres that are conducting the trials. This seems perfectly in keeping with the rationale to reform the hospital landscape currently being implemented in Belgium. A step further, better cohesion between academic medical centres, would be beneficial through a smart specialization mechanism. In this model, each of the country’s different academic medical centres would identify key topics in which they specialize, by cooperating closely. The academic medical centres could then refuse certain trials in certain areas for the benefit of other academic medical centres, depending on the declared areas of specialization, as well as refer the patients concerned from one pool to the other. In both cases, this rationale leads to a rationalization of efforts and a greater number of patients per trial and per investigating centre.

These problems concerning access to patients and recruitment **have to** be addressed if Belgium wishes to maintain a strong position in clinical research, since the country is de facto penalized compared to other neighbouring countries because of its small population. It is important for recruiting to be proportionally all the more effective.

#### 4. Conclusions

BioWin’s Clinical Innovation task force has identified a series of major challenges for this key sector for healthcare and the economy in Belgium. It concerns structural problems to with the funding of hospitals that conduct clinical research, effective implementation and the conduct of clinical trials, as well as major difficulties in the effective recruiting of patients to take part in these trials. Beyond the obvious impact of these problems on the centres which conduct such research, the adverse consequences on the SMEs in the sector have to be underscored. The causes of each of these problems are identified, but potential solutions are also suggested. There is nonetheless a need to broach them at the federal and regional level, outside the ordinary course of activities of such entities as BioWin, flanders.bio, etc.

Most of these possibilities are to be considered under the reform of the hospital landscape. The Clinical Trial Centres of academic medical centres will have a role to play beyond the federal political level. The KCE could act as a catalyst in implementing some of these solutions, particularly with regard to greater standardization and interoperability of computerised medical information. On the funding front, however, the regions are also vested with the necessary powers to solve part of the problem, for example by accepting that incentive policies for R&D cover clinical research activity fully (and therefore by accepting that academic medical centres, which are often non-profit organizations, are also eligible for such funding). Training problems have also been identified. They will be treated in another publication.

---

2 <https://www.lecho.be/actualite/archive/nouvelle-hausse-des-essais-cliniques/10013192.html>

**Authors:**

- Sylvie Ponchaut, Marianne Ghyoot and Thibault Helleputte

**Acknowledgements:**

This text is the result of consultation work among many stakeholders in the field. We would like to thank the following people for their participation: **Paul d'Otreppe (Association Belge des Directeurs d'Hopitaux) [Belgian Association of Hospital Directors], Frank Hulstaert (KCE), Jean-Luc Balligand (UCL), Jean-Michel Hougardy (CTC Erasme), Yves Horsmans (UCL/AFMPS/INAMI), Anne-Marie Hamoir (PFMD/The Synergist), Didier Malherbe (UCB), Michel Detheux (Iteos Therapeutics), Jean-Marie Dethy (Aepodia), Chantal Gossuin (Tools4Patient), Laurent Paul (3D Side).**

**About BioWin:** Created in July 2006, BioWin is the player of reference in health, biotechnology and medical technologies in Wallonia (a region situated to the south of Brussels in Belgium). The cluster federates all the Walloon stakeholders involved in all the stages of research, development and production of innovative products and services: academic and clinical research laboratories, accredited research centres, major industrial groups, SMEs, service providers, colleges and universities, business incubators, related authorities and administrations.



# Position Paper « Innovation Clinique »

Date : 12-04-2019

---

**Contexte :** Début 2018, Biowin a mis en place une série de « task-forces » visant à implémenter la stratégie du pôle sur la période 2018-2019. L'une de ces task-forces vise le développement et l'amélioration de la recherche clinique en Wallonie. Cette task force a identifié principalement deux points clés qui mériteraient des aménagements ou un effort spécifique : un défi de formation (tant dans les PME que dans les structures de recherche clinique), un défi relatif à la structure-même du paysage de la recherche clinique. Le second point dépasse les compétences et le niveau d'action de Biowin, puisque la structure du paysage hospitalier est de la compétence du fédéral, et que le financement des universités, lui, dépend des communautés. Dès lors, Biowin a souhaité rédiger un « position paper » à l'attention du monde politique et des pouvoirs publics. Ce texte reprend l'essentiel des constats et des recommandations en matière de structure. Il devrait être co-signé par les nombreux partenaires de ce travail de réflexion sur la recherche clinique.

---

**Objectifs :** Les objectifs de ce texte et du travail qui le sous-tend sont multiples. Il vise tout d'abord à faire un état des lieux de la thématique de la recherche clinique en Wallonie et plus largement en Belgique. Il vise aussi à souligner les difficultés que rencontrent PME et les centres de recherches dans ce domaine (et dans une moindre mesure, des grandes entreprises également). Ce document vise aussi à informer les pouvoirs publics et le monde politique des enjeux pour l'état ainsi que ses entités fédérées, tout en suggérant des pistes de solutions.

---

## Les défis de l'Innovation Clinique en Wallonie et en Belgique.

### Introduction

La Belgique est connue de par le monde depuis plusieurs décennies comme un endroit très favorable à la conduite de projets de recherche clinique. Ce positionnement est dû à plusieurs facteurs : la présence d'excellentes universités et centres de recherche, un cadre fiscal encourageant la R&D, la présence d'un écosystème très riche dans le domaine des sciences du vivant en général (un nombre élevé de grandes entreprises y ayant leur siège, mais aussi une très grande quantité de PME innovantes et/ou fournissant des services spécialisés à ce secteur), et enfin une législation adaptée, qui induit notamment une très grande efficacité dans la remise d'avis de la part des différents comités d'éthique, ce qui constitue ailleurs un goulot d'étranglement dans la conduite de projets d'études cliniques. Ce positionnement est par ailleurs tout à fait en ligne avec la volonté de bons nombres de dirigeants politiques en Belgique de positionner notre pays comme leader en matière « d'économie du savoir ». En parallèle, on note qu'une pratique accrue de la recherche clinique est bénéfique non-seulement pour le tissu industriel du secteur, mais aussi bénéfique en matière de qualité des soins de santé, et ce par deux biais : d'une part, un personnel médical aguerri à la recherche clinique prodigue tout simplement de meilleurs soins aux patients également en routine clinique, et d'autre part, les nouvelles technologies médicales sont évidemment plus rapidement disponibles dans les zones où ces mêmes technologies

ont pu être éprouvées par le personnel médical et les patients (de l'ordre de 3 ans, d'après Maggie De Block<sup>3</sup>). Et ceci constitue un cercle vertueux, puisque des prestataires conscients de l'exigence de leur institution de prodiguer des soins d'excellence seront naturellement plus en recherche d'innovation dans leur pratique.

Néanmoins, les parties prenantes à la recherche clinique font actuellement le constat de difficultés croissantes dans le maintien de ce leadership. Des éléments plus globaux témoignent de ce constat, comme par exemple la régression de la Belgique à la troisième place des pays les plus attractifs en matière d'études cliniques (derrière le Danemark et l'Estonie).

Certaines difficultés sont liées à un manque criant de formation aux métiers de la recherche clinique, tant en milieu académique et hospitalier (infirmiers/infirmières de recherche, cliniciens-chercheurs, aspects réglementaires et good clinical practices...) que dans les PME (conception globale d'un plan de développement clinique, rédaction de protocoles d'étude, aspects réglementaires...). Les grandes entreprises sont moins sujettes à cet écueil. Ce point lié à la formation mérite de toute urgence un débat en soi, mais qui n'est pas l'objet de ce papier.

D'autres difficultés relèvent d'un problème structurel dans l'organisation de la recherche clinique. C'est ce qui fait l'objet du présent document. Les trois sections suivantes abordent chacune un thème. Pour chaque thème, un ou plusieurs constats de difficultés sont faits, et pour chaque constat, une piste de solution est proposée.

## **1. Déficit structurel de financement de la recherche clinique.**

### **1.1 Constat**

Un premier défi – majeur – est la **disponibilité du personnel de recherche** au sein des hôpitaux en charge de recherche clinique. Il s'agit essentiellement de quatre types de profils : des infirmiers/infirmières de recherche, des personnes ayant une maîtrise des « good clinical practices » notamment en ce qui concerne les contraintes réglementaires, le personnel de gestion et d'administration de tels projets (contractualisation, assurances, coordination...) et enfin les cliniciens-chercheurs. On a évoqué, dans l'introduction de ce texte, le problème de formation qui rend la plupart de ces profils rares. Mais ce n'est pas la seule cause de ce manque. Nous constatons un vrai **déficit structurel en matière de financement de la recherche clinique**. En pratique, il n'est pas prévu dans le système de financement des hôpitaux, de rémunérer les activités purement liées à des projets de recherche clinique, comme cela peut être le cas ailleurs, par exemple en Grande-Bretagne où des centaines de millions d'euros sont budgétisés annuellement pour du personnel de recherche clinique. Dès lors, le personnel de type infirmier/infirmières de recherche, en plus d'être rare, est sous-financé, et on constate leur migration rapide des entités de recherche clinique vers les grandes entreprises du domaine. Certaines PME tentent de suppléer au manque de ce personnel dans les centres hospitaliers participants à ces études en recrutant eux même de tels profils, qui seront alors mis à disposition des différents centres participants. Mais là encore, les conditions ne permettent pas toujours de retenir ces profils (si toutefois ils ont pu être trouvés). Quant aux cliniciens, ils n'ont que très peu d'incitants à participer à des projets de recherche clinique, et encore moins à, par exemple, participer à des événements de rencontres prospectives avec des PME innovantes dans le domaine.

## 1.2 Pistes de solution

Dans le contexte de la réforme du paysage hospitalier en Belgique, il nous semble primordial de **reconnaître que la recherche clinique doit être une des activités clés des CHUs (en particulier au sein de leur CTCs, voir plus loin), et, par conséquent, de prévoir un financement ad hoc, explicite et compétitif pour ces activités.**

Les cliniciens en milieu académique ont actuellement un statut particulier qui leur permet d'allier recherche et pratique clinique, ce qui en fait un statut intéressant pour la recherche clinique. Leur nombre, et donc les moyens financiers associés, pourraient être augmentés.

La pratique de la recherche clinique pourrait aussi être **intégrée dans l'évaluation du système qualité des hôpitaux.**

Ces points pourraient être inclus dans le projet de réforme du paysage hospitalier porté par la Ministre de la Santé Maggie De Block. Il en va de la pérennité de la position de pionnier de la Belgique dans le domaine de la recherche clinique.

Une autre voie serait de **modifier la manière dont certaines études sont pensées et menées**, pour aller vers plus d'études basées sur des registres de population plus nombreux et couvrant une plus grande part de la population en routine, comme le fait par exemple l'agence américaine qui gère la santé des vétérans militaires. Dans ce cas par exemple, l'efficacité de certains soins (dont la sécurité a déjà été validée) ou de certaines pratiques sont comparées de façon aléatoire, en routine clinique, pour un coût additionnel mineur.

## 2. Manque de cohérence dans la mise en œuvre et dans la conduite d'études cliniques

### 2.1 Constat concernant la mise en œuvre d'études cliniques

Un deuxième défi est la **lourdeur administrative** associée à la mise en œuvre d'une étude, sur le plan contractuel et administratif. En effet, à l'heure actuelle, le sponsor d'une étude clinique doit mettre en place un contrat avec chaque service clinique participant. Et chaque service fonctionne avec **des modalités contractuelles différentes**, tant sur le fond que sur la forme. Cela multiplie donc le temps nécessaire pour le sponsor afin de revoir et négocier chaque contrat.

Chaque service va aussi avancer sa **propre grille tarifaire**, avec des logiques différentes (certains avec des coûts fixes, d'autres variables, parfois les deux, et recouvrant des réalités différentes). Cette situation n'est ni optimale pour le sponsor (perte de temps considérable), ni pour les services cliniques, étant ainsi mis en concurrence.

Il faut aussi rappeler que cette surcharge administrative est renforcée par le fait que le paysage hospitalier (et universitaire) belge est très fragmenté, et que dès lors il est souvent nécessaire, pour atteindre les objectifs de recrutement, de contracter avec bon nombre de services à la fois.

### 2.2 Constat concernant la conduite d'études cliniques

Un troisième défi est relatif à la **conduite elle-même des études cliniques**. Il s'agit ici d'un souci d'ordre très pratique. On constate des **disparités entre différents types d'hôpitaux**, par exemple entre des centres hospitaliers régionaux et des centres hospitaliers universitaires, qui n'ont pas toujours le même bagage en termes de formation et d'expérience de la recherche clinique.

On constate aussi des **disparités entre hôpitaux universitaires**. La plupart des CHUs en Belgique ont instauré des « Clinical Trial Centers » (CTC) afin de mener à bien la coordination des activités de recherche clinique en leur sein. On en a dénombré sept (CHU Liège, Erasme, St Luc, UZAntwerpen, UZGent, UZLeuven, VUB). Néanmoins, ce terme de CTC, relativement partagé par les CHUs, recouvre des réalités très différentes d'une institution à l'autre. Au minimum, il s'agira d'une équipe en charge de la contractualisation, et qui redirigera pour les aspects médicaux et pratiques vers les différents services de son institution. Au mieux, il s'agira d'une équipe complète, capable de gérer la conception d'un protocole (en bonne collaboration avec le ou les services médicaux concernés), la contractualisation, l'ensemble des aspects réglementaires, mais aussi le suivi au jour le jour de l'avancée des études, le monitoring des données, etc. Les sponsors des études se retrouvent donc souvent avec des gestions très disparates d'un centre à l'autre, et doivent internaliser certaines compétences seulement pour certains centres et pas d'autres. Cette situation à géométrie variable est ici encore particulièrement préjudiciable aux PME.

### 2.3 Pistes de solutions

Une piste de solution serait d'**acter que la recherche clinique, sauf exception, devrait être pilotée par les CTCs des CHUs** et non par les autres types d'hôpitaux. Cela permettrait de rendre plus homogènes les compétences rencontrées et le niveau d'expérience. Cela réduirait aussi le nombre de services participants à coordonner. Ceci n'implique pas pour autant que les centres non-universitaires n'auraient pas de rôle à jouer, mais en tous cas pas celui de coordinateur ou d'initiateur de projets de recherche clinique (voir plus bas pour le rôle qu'ils pourraient jouer de façon utile). Cette ligne de conduite pourrait aussi être intégrée à la future réforme du paysage hospitalier au niveau fédéral.

Une autre piste serait que sur base volontaire ou non, **les différents CTCs définissent une liste des activités à absolument couvrir par tous les CTCs**. A l'heure actuelle, les CTC de la plupart des CHU se réunissent régulièrement pour échanger de bonnes pratiques. Cette entité informelle pourrait être mandatée par les pouvoirs publics pour arrêter un socle commun le plus large possible d'activités à assurer et une stratégie globale de répartition des domaines d'expertise. Le niveau idéal de coordination est le niveau fédéral. Si une telle initiative ne pouvait être soutenue à ce niveau, le CRef (Conseil des Recteurs de universités francophones) et le VIR (Vlaamse Interuniversitaire Raad) pourraient prendre cette mission à leur charge. A défaut, un collège des directions médicales pourrait collégialement prendre cela en charge.

En outre, pour résorber l'inefficacité du volet administratif de la mise en place des études, il devrait être possible de proposer un système similaire à celui mis en œuvre récemment en France, où un **contrat unique** est négocié avec un centre coordinateur, tant sur le plan du contrat que des coûts associés. L'investigateur principal de ce service coordinateur a pour responsabilité de consulter ses homologues d'autres services afin d'aboutir à un contrat qui pourra alors être reproduit tel quel avec tous les centres participants. Cette mesure irait dans le même sens que le mécanisme de comité d'éthique central mis en place récemment en Belgique et permettrait d'alléger considérablement la surcharge administrative liée au démarrage d'une étude clinique, tout en assurant des financements cohérents d'un service à l'autre. Un autre exemple en matière de contrat unique ou de calcul transparent de coûts pour des projets de recherche clinique est celui du programme de financement d'études cliniques du centre d'expertise de l'INAMI (KCE).

Comme évoqué plus haut, les CTCs des CHUs se réunissent régulièrement pour échanger des bonnes pratiques. Mais cette dynamique ne va pas à l'heure actuelle jusqu'à implémenter des procédures communes. Il serait bénéfique que, sous l'impulsion des autorités publiques, ou universitaires, un tel objectif d'uniformisation puisse être mis en place au sein de cette plateforme jusqu'ici informelle. Ce travail d'uniformisation, pour être un succès, devrait aussi tenir compte des besoins des acteurs industriels également, des PME notamment. Ce travail une fois abouti devrait être ensuite ratifié par les pouvoirs publics.

Les uniformisations proposées ci-dessus (de scope d'activités à couvrir, et de définitions de procédures et de tarifs communs) ne portant pas sur des aspects compétitifs, elles devraient pouvoir aboutir relativement rapidement pour autant qu'une impulsion en ce sens soit donnée.

### 3. Accès aux patients, collaboration et compétition entre centres cliniques

#### 3.1 Constat

Un quatrième défi important est le **recrutement des patients dans les études**. Il s'agit ici à la fois d'un **problème de nombre et d'efficacité**.

Problème de nombre : les protocoles cliniques visent des populations de plus en plus rares et spécifiques. C'est un état de fait généralisé (qui n'est pas propre à la Belgique) et lié à des facteurs tels que l'accent mis sur les maladies rares (la plupart des autres pathologies étant déjà mieux servies en termes de soins de santé), ou encore la personnalisation des soins, s'adressant donc à des populations plus restreintes. Cet aspect n'est en rien lié à la manière dont la recherche clinique est financée ou structurée en Belgique. Nous ne le remettons donc pas en question ici.

Problème d'efficacité : Un autre aspect est le manque d'accès aux patients, et ce même quand les patients recherchés existent bel et bien. Et cet aspect trouve lui-même plusieurs causes :

- **Une difficile communication vers les patients** : les patients n'ont d'ordinaire pas connaissance des études en cours ou qui vont démarrer et ne viennent donc pas suffisamment d'eux-mêmes vers les études, même à l'heure du « patient empowerment », où les patients souhaitent être acteurs de leur santé.
- **Une difficile identification des patients recrutables** : les investigateurs manquent de moyens pour identifier les patients susceptibles d'être inclus dans les études. Notamment, il est encore très difficile de réaliser de pré-screening automatisés sur base des dossiers médicaux au sein d'une institution hospitalière, encore moins entre institutions.
- **Trop forte compétition, trop faible collaboration** : On constate une forte compétition entre centres hospitaliers en ce qui concerne le recrutement des patients. Actuellement, chaque hôpital menant des activités de recherche clinique couvre un bassin de population assez réduit. Ce faisant, le nombre de patients recrutables par étude et par hôpital sera réduit. Or, mener une étude sur peu de patients a plusieurs incidences :
  - D'abord, le **coût** (humain et financier) d'initialisation d'une étude dans un centre est le même indépendamment du nombre de patients recrutés par ce centre. En cela, ne recruter que quelques patients rend l'étude peu attractive sur le plan de l'investissement (purent pour cet aspect, on souhaitera s'orienter vers un hôpital français ou allemand).
  - Ensuite, mener une étude sur peu de patients rend le personnel moins aguerrri à chaque protocole, ce qui aura pour conséquences possibles une **baisse de qualité** dans la collecte des données ou la conduite des procédures du protocole, voire même un **cercle vicieux** sur le recrutement : comme le personnel est moins habitué à un protocole (car peu de patients), il aura tendance à encore moins bien repérer les quelques patients recrutables (et donc, à en recruter encore moins).

#### 3.2 Pistes de solution

**Amélioration de la perception de la recherche clinique par la population belge, afin de favoriser une attitude positive vis-à-vis de celle-ci chez les participants potentiels** : Une piste pour cela serait de mettre sur pieds des campagnes de communication, avec un niveau de langage très accessible, dans les média grand-public, via une sensibilisation plus grande des médecins généralistes ou encore via des témoignages sur les réseaux sociaux (faisant intervenir des participants, des investigateurs de renom, des personnalités, ... ). Les associations de patients peuvent jouer un rôle clé en tant que relais de ces efforts.

**Amélioration de la communication vers les patients** : Il est important de faire en sorte que les patients viennent d'avantage d'eux-mêmes vers les études cliniques. La « publicité » (au sens de rendre public) de ces études est fort contrôlée (pour de bonnes raisons) et n'est dès lors pas une pratique courante en Europe. Néanmoins, il ne faudrait pas que l'aspect bénéfique pour les patients (participants) et la société en général (les patients futurs et le tissu industriel et économique) en pâtissent pour autant. Une piste de solution viserait à autoriser de façon

plus large la communication des sponsors et/ou des investigateurs auprès des patients quant à la conduite des études cliniques, par exemple via les associations de patients concernées quand elles existent. De ce point de vue-là strictement, des pratiques américaines pourraient être inspirantes, par exemple la diffusion d'informations relatives aux études cliniques dans des médias de masse, voire des réseaux sociaux.

**Aide à l'identification par le personnel de recherche des patients potentiellement recrutables :** Une autre piste serait que les investigateurs aient accès de façon plus large à des données médicales structurées, même hors de leur propre institution, permettant de contacter (peut-être de façon indirecte) les patients visés par des études cliniques, afin de leur proposer d'y participer (sans que cela remette en question la démarche de consentement éclairé). Pour ce faire, la mise en œuvre effective d'initiatives telles que l'InAH en région Wallonne, ou Data4BetterHealth au niveau fédéral, permettant à terme de formuler des requêtes sur des bases de données médicales, ou encore tendre vers une plus grande uniformisation des logiciels de dossiers médicaux très structurés dans les hôpitaux (Electronic Health Records, EHR ou Electronic Medical Records, EMR) sont cruciales. L'accès (de façon contrôlée) à d'autres bases de données médicales à grande échelle (IMA, INAMI), serait une autre piste tout aussi utile. Preuve que cette piste est d'un intérêt majeur : les deux pays maintenant plus attractifs que la Belgique en matière d'études cliniques, le Danemark et l'Estonie<sup>4</sup>, sont ceux qui ont complètement numérisé, structuré, centralisé et ouvert (de façon contrôlée) leurs registres médicaux. Ici encore, dans une large mesure, c'est le niveau fédéral, par exemple via le KCE ou Sciensano, qui sont des acteurs clé pour faire progresser cette thématique.

**Collaboration et « Smart Specialisation » :** Il est capital que les centres hospitaliers conduisant des études cliniques soient moins nombreux par bassin de population, mais que par conséquent d'autres types d'hôpitaux dans le même bassin puissent avoir un rôle crucial de partenaire dans le recrutement des patients, en les identifiant et en les référant vers les centres investigateurs de leur propre bassin. Dans ce schéma, les CHU communiqueraient abondamment vers les CHR voire les généralistes quant aux études en cours en leur sein, et ces derniers renverraient les patients vers les CHUs conduisant les études. Ceci semble parfaitement cohérent avec la logique de réforme du paysage hospitalier en cours d'implémentation en Belgique. Un pas plus loin, une meilleure cohésion entre CHUs serait bénéfique via un mécanisme de « smart specialization ». Dans ce modèle, les différents CHUs du pays identifieraient chacun des thématiques clés qui seraient leur spécialité, en bonne intelligence les uns avec les autres. Les CHUs pourraient dès lors refuser certaines études dans certains domaines au profit d'autres CHUs, selon les spécialités déclarées, et ainsi référer les patients concernés d'un bassin à l'autre. Dans les deux cas, cette logique conduit à une rationalisation des efforts et une plus grande masse de patients par étude et par centre investigateur.

Ces problèmes d'accès aux patients et d'efficacité du recrutement **doivent** être adressés si la Belgique veut garder une position forte dans le domaine de la recherche clinique étant donné que, de facto, la Belgique est pénalisée par rapport à d'autres états voisins de par sa population faible. Il est important que, proportionnellement, le recrutement soit d'autant plus efficace.

#### 4. Conclusions

La task force Innovation Clinique de Biowin a identifié une série d'enjeux importants pour ce secteur clé pour l'économie et la santé en Belgique. Il s'agit de problèmes structurels en matière de financement des hôpitaux actifs dans la recherche clinique, d'efficacité dans la mise en œuvre et la conduite des études cliniques, ainsi que de grandes difficultés dans le recrutement efficace des patients participants à ces études. Au-delà de l'impact évident de ces problèmes sur les centres qui conduisent ces recherches, on ne peut que souligner les conséquences néfastes pour les PME du domaine. Pour chacun de ces problèmes, des causes sont identifiées, mais des pistes de solutions sont également suggérées. Il y a cependant une nécessité de les aborder au niveau fédéral et régional, en sortant du cadre d'activités d'entités telles que BioWin, flanders.bio, etc.

---

4 <https://www.lecho.be/actualite/archive/nouvelle-hausse-des-essais-cliniques/10013192.html>

La plupart de ces pistes sont à considérer dans le cadre de la réforme du paysage hospitalier. Mais outre le niveau politique fédéral, les Clinical Trial Centers des hôpitaux universitaires auront un rôle clé à jouer. Le KCE pourrait avoir un rôle de catalyseur dans la mise en œuvre de certaines de ces solutions, notamment en vue d'une plus grande harmonisation et interopérabilité des informations médicales informatisées. En matière de financement, cependant, les régions ont également les compétences nécessaires pour résoudre également une partie du problème, par exemple en acceptant que les politiques d'incitants à la R&D couvrent pleinement des activités de recherche clinique (et donc, en acceptant que les hôpitaux universitaires, souvent des ASBLs, soient également éligibles pour de tels financements). Des problèmes de formation ont aussi été identifiés. Ils feront l'objet d'une autre publication.

**Auteurs :**

- **Sylvie Ponchaut, Marianne Ghyoot et Thibault Helleputte**

**Remerciements aux contributeurs :**

Ce texte est le fruit d'un travail de consultation auprès de nombreux acteurs du domaine. Nous tenons à remercier les personnes suivantes pour leur participation : **Paul d'Otreppe (Association Belge des Directeurs d'Hôpitaux), Frank Hulstaert (KCE), Jean-Luc Balligand (UCL), Jean-Michel Hougardy (CTC Erasme), Yves Horsmans (UCL/AFMPS/INAMI), Anne-Marie Hamoir (PFMD/The Synergist), Didier Malherbe (UCB), Michel Detheux (Iteos Therapeutics), Jean-Marie Dethy (Aepodia), Chantal Gossuin (Tools4Patient), Laurent Paul (3D Side).**

**A propos de BioWin :** Créé en juillet 2006, BioWin est l'acteur de référence dans le domaine de la biotechnologie santé et des technologies médicales en Wallonie (région située au sud de Bruxelles, en Belgique). Le pôle fédère tous les acteurs wallons investis à tous les stades dans la recherche, le développement et la production de produits et services innovants : laboratoires de recherche académique et clinique, centres de recherche agréés, grands groupes industriels, PME, prestataires de services, hautes écoles et universités, incubateurs, investisseurs, autorités et administrations associées.

# Position Paper “Klinische Innovatie”

Datum: 12-04-2019

---

**Achtergrond:** Begin 2018 heeft BioWin een reeks 'taskforces' opgericht om de strategie van de cluster voor de periode 2018-2019 te implementeren. Een van deze taskforces heeft tot doel het klinisch onderzoek in Wallonië te ontwikkelen en te verbeteren. Deze taskforce heeft hoofdzakelijk twee belangrijke punten geïdentificeerd die aanpassingen of een specifieke inspanning zouden verdienen: een opleidingsuitdaging (zowel in de kmo's als in klinische onderzoeksstructuren), een uitdaging met betrekking tot de structuur van het klinische onderzoekslandschap zelf. Het tweede punt gaat verder dan de expertise en het actieniveau van BioWin, aangezien de structuur van het ziekenhuislandschap onder federale bevoegdheid valt en de financiering van de universiteiten afhangt van de gemeenschappen. Daarom heeft BioWin een “position paper” willen schrijven voor de politieke wereld en de overheid. Deze tekst bevat de belangrijkste vaststellingen en aanbevelingen in termen van structuur. Het moet mede worden ondertekend door de vele partners van dit reflectiewerk over klinisch onderzoek.

---

**Doelstellingen:** De doelstellingen van deze tekst en het werk dat eraan ten grondslag ligt, zijn veelvoudig. Het beoogt ten eerste een stand van zaken op te maken van het klinisch onderzoek in Wallonië en meer in het algemeen in België. Het wil ook de aandacht vestigen op de problemen waarmee kmo's en onderzoekscentra in dit domein (en in mindere mate ook grote bedrijven) te maken krijgen. Dit document heeft ook tot doel de overheid en de politieke wereld te informeren over de belangen voor de staat en de gefedereerde entiteiten, en mogelijke oplossingen voor te stellen.

---

## De uitdagingen voor Klinische Innovatie in Wallonië en in België.

### Inleiding

België staat al meerdere decennia wereldwijd bekend als een zeer gunstige plek om klinische onderzoeksprojecten uit te voeren. Deze positionering is toe te schrijven aan verschillende factoren: de aanwezigheid van uitstekende universiteiten en onderzoekscentra, een fiscaal kader dat O&O stimuleert, de aanwezigheid van een zeer rijk ecosysteem op het gebied van de biowetenschappen in het algemeen (een groot aantal bedrijven dat er zijn zetel heeft, maar ook een zeer groot aantal innovatieve kmo's en/of kmo's die gespecialiseerde diensten leveren aan deze sector) en ten slotte aangepaste wetgeving, die met name leidt tot een zeer hoge efficiëntie in het uitbrengen van adviezen door de verschillende ethische commissies, wat een ander knelpunt is bij de uitvoering van klinische onderzoeksprojecten. Deze positionering is overigens in lijn met de bereidheid van veel politieke leiders in België om ons land te positioneren als een leider in de "kenniseconomie". Tegelijkertijd merken we dat een toegenomen praktijk van klinisch onderzoek niet alleen gunstig is voor het industriële weefsel van de sector, maar ook gunstig is voor de kwaliteit van de gezondheidszorg, en dat op twee manieren: enerzijds biedt medisch personeel met ervaring in klinisch onderzoek



biedt eenvoudigweg ook een betere patiëntenzorg in de routinematige klinische praktijk en anderzijds zijn de nieuwe medische technologieën uiteraard gemakkelijker beschikbaar in de zones waar deze zelfde technologieën door medisch personeel en de patiënten zijn getest (ongeveer 3 jaar, volgens Maggie De Block<sup>5</sup>). En dat is een virtueuze cirkel, omdat dienstverleners die zich bewust zijn van de eis van hun instelling om uitstekende zorg te bieden, uiteraard meer naar innovatie streven in hun praktijk.

Desondanks ondervinden de belanghebbenden in klinisch onderzoek momenteel toenemende moeilijkheden bij het handhaven van dit leiderschap. Meer algemene elementen getuigen van deze vaststelling, zoals de terugval van België op de derde plaats van de meest aantrekkelijke landen in termen van klinische onderzoeken (achter Denemarken en Estland).

Sommige problemen houden verband met een flagrant gebrek aan opleiding op het gebied van klinisch onderzoek, zowel in het academisch en het ziekenhuismilieu (onderzoeksverpleegkundigen, arts-onderzoekers, regelgevingsaspecten en goede klinische praktijken, ...) als in de kmo's (algemene conceptie van een klinisch ontwikkelingsplan, het opstellen van onderzoeksprotocollen, regelgevingsaspecten, enz.). Grote bedrijven zijn minder vatbaar voor deze valkuil. Dit opleidingsprobleem verdient een dringend debat op zich, maar dat is niet het onderwerp van deze paper.

Andere problemen komen voort uit een structureel probleem in de organisatie van het klinisch onderzoek. Wat in dit document aan bod komt. De volgende drie secties behandelen elk een thema. Voor elk thema worden een of meer vaststellingen van problemen gedaan en voor elke vaststelling wordt een mogelijke oplossing voorgesteld.

## 1. Structureel tekort in de financiering van klinisch onderzoek.

### 1.1 Vaststelling

Een eerste - grote - uitdaging is de **beschikbaarheid van onderzoekspersoneel** in de ziekenhuizen die verantwoordelijk zijn voor klinisch onderzoek. Het gaat hierbij voornamelijk om vier soorten profielen: onderzoeksverpleegkundigen, personen met een beheersing van de "good clinical practices", vooral met betrekking tot de reglementaire verplichtingen, management- en administratief personeel voor dergelijke projecten (contracten, verzekeringen, coördinatie, ...) en tot slot klinische onderzoekers. In de inleiding van deze tekst wezen we op het opleidingsprobleem waardoor de meeste van deze profielen zeldzaam zijn. Maar dat is niet de enige oorzaak van dit tekort. We stellen echt **structureel tekort vast in de financiering van klinisch onderzoek**. In de praktijk voorziet het ziekenhuisfinancieringssysteem niet in een vergoeding voor activiteiten die uitsluitend verband houden met klinische onderzoeksprojecten, zoals elders wel het geval kan zijn, bijvoorbeeld in Groot-Brittannië waar jaarlijks honderden miljoenen euro's worden begroot voor klinisch onderzoekspersoneel. Als gevolg is het personeel van het type verpleegkundige/onderzoeksverpleegkundige niet alleen schaars, maar ook ondergefinancierd, en stellen we een snelle migratie vast van klinische onderzoeksinstituten naar grotere bedrijven in het domein. Sommige kmo's proberen het gebrek aan dergelijk personeel in de ziekenhuizen die aan deze onderzoeken deelnemen te compenseren door zelf dergelijke profielen aan te werven, die vervolgens ter beschikking van de verschillende deelnemende centra worden gesteld. Maar nogmaals, de voorwaarden laten niet altijd toe om deze profielen te behouden (als ze al te vinden zijn). Wat de medici betreft, zij worden weinig gestimuleerd om deel te nemen aan klinische onderzoeksprojecten, en nog minder om bijvoorbeeld deel te nemen aan prospectieve ontmoetingen met innovatieve kmo's in het domein.

---

5 Tijdens de persconferentie van HealthTech Belgium

## 1.2 Mogelijke oplossingen

In het kader van de hervorming van het ziekenhuislandschap in België lijkt het ons van essentieel belang te **erkennen dat klinisch onderzoek een van de kernactiviteiten van de universitaire ziekenhuizen moet zijn (vooral binnen hun CTC's, zie hieronder), en bijgevolg voor een ad-hoc, expliciete en concurrerende financiering voor deze activiteiten te zorgen.**

Clinici in het academisch milieu hebben momenteel een speciale status die hen in staat stelt onderzoek en klinische praktijk te combineren, waardoor het een interessante status is voor klinisch onderzoek. Hun aantal, en dus de bijbehorende financiële middelen, zouden verhoogd kunnen worden.

De beoefening van klinisch onderzoek zou ook kunnen worden **opgenomen in de evaluatie van het kwaliteitssysteem van de ziekenhuizen.**

Deze punten zouden kunnen worden opgenomen in het hervormingsproject van het ziekenhuislandschap die wordt gedragen door minister van Volksgezondheid Maggie De Block. De duurzaamheid van de pionierspositie van België op het gebied van klinisch onderzoek staat op het spel.

Een andere oplossing zou zijn om **de manier waarop sommige onderzoeken worden ontworpen en uitgevoerd, te veranderen** om te gaan naar meer onderzoeken gebaseerd op meer bevolkingsregisters en die een groter deel van de bevolking routinematig dekken, zoals bijvoorbeeld het Amerikaans agentschap doet dat de gezondheid van militaire veteranen beheert. In dat geval wordt de doeltreffendheid van bepaalde behandelingen (waarvan de veiligheid al gevalideerd is) of bepaalde praktijken willekeurig vergeleken, in de klinische routine, voor lage meerkosten.

## 2. Gebrek aan samenhang in de tenuitvoerlegging en uitvoering van klinische onderzoeken

### 2.1 Vaststelling betreffende de tenuitvoerlegging van klinische onderzoeken

Een tweede uitdaging is de **administratieve last** die gepaard gaat met de tenuitvoerlegging van een onderzoek, op contractueel en administratief vlak. Op dit moment moet de sponsor van een klinisch onderzoek een contract sluiten met elke deelnemende klinische dienst. En elke dienst werkt met **andere contractuele voorwaarden**, zowel qua inhoud als qua vorm. Dat vermenigvuldigt de tijd die de sponsor nodig heeft om elk contract te beoordelen en erover te onderhandelen.

Elke dienst zal ook **zijn eigen tariefschema** toepassen, met verschillende logica's (sommige met vaste kosten, andere met variabele, soms met beide, en die verschillende realiteiten dekken). Deze situatie is noch optimaal voor de sponsor (aanzienlijk tijdverlies), noch voor de klinische diensten die daardoor in concurrentie met elkaar worden gebracht.

Er moet ook aan worden herinnerd dat deze administratieve overlast wordt versterkt door het feit dat het Belgische ziekenhuis- en (universiteits)landschap sterk gefragmenteerd is en dat het vaak noodzakelijk is om contracten aan te gaan met een aantal diensten tegelijk om de wervingsdoelstellingen te bereiken.

### 2.2 Vaststelling betreffende de uitvoering van klinische onderzoeken

Een derde uitdaging houdt verband met **de uitvoering van de klinische onderzoeken** zelf. Dit is een zorg van een zeer praktische orde. We stellen **ongelijkheden** vast **tussen verschillende typen ziekenhuizen**, bijvoorbeeld tussen regionale ziekenhuizen en universitaire ziekenhuizen, die niet altijd dezelfde achtergrond hebben op het gebied van opleiding en ervaring in klinisch onderzoek.

We stellen ook **ongelijkheden** vast tussen **universitaire ziekenhuizen**. De meeste universitaire ziekenhuizen in België hebben Clinical Trial Centers (CTC's) opgericht om hun klinische onderzoeksactiviteiten te coördineren. Er zijn er zeven (CHU Liège, Erasme, St. Luc, UZAntwerpen, UZGent, UZLeuven, VUB). Desondanks dekt de term CTC, die relatief gedeeld wordt door de universitaire ziekenhuizen, erg verschillende realiteiten van de ene instelling tot de andere. Het gaat in het minste geval om een team dat belast is met de contracten en dat voor de medische en praktische aspecten doorverwijst naar de verschillende diensten van zijn instelling. In het beste geval gaat het om een compleet team zijn dat in staat is om het ontwerp van een protocol (in goede samenwerking met de betrokken medische dienst(en)), de contracten, alle reglementaire aspecten, maar ook de dagelijkse opvolging van de voortgang van de onderzoeken, de monitoring van de gegevens enz. te beheren. De sponsors van de onderzoeken worden dus vaak geconfronteerd met een totaal ander beheer van het ene centrum tot het andere en moeten bepaalde competenties alleen voor sommige centra internaliseren en niet voor andere. Deze situatie met een variabele geometrie is opnieuw bijzonder nadelig voor kmo's.

### 2.3 Mogelijke oplossingen

Een mogelijke oplossing zou zijn om te **stellen dat klinisch onderzoek, behoudens uitzonderingen, moet worden beheerd door de CTC's van universitaire ziekenhuizen** en niet van andere typen ziekenhuizen. Dat zou de aangetroffen competenties en het ervaringsniveau homogener maken. Dat zou ook het aantal te coördineren deelnemende diensten verminderen. Dat betekent daarom niet dat de niet-universitaire centra geen rol te spelen zouden hebben, maar in ieder geval niet die van coördinator of initiatiefnemer van klinische onderzoeksprojecten (zie hieronder voor de nuttige rol die zij zouden kunnen spelen). Deze gedragslijn ook kunnen worden opgenomen in de toekomstige hervorming van het ziekenhuislandschap op federaal niveau.

Een andere oplossing zou zijn dat **de verschillende CTC's** al dan niet op vrijwillige basis **een lijst definiëren met activiteiten die absoluut door alle CTC's moeten worden gedekt**. Op dit moment komen de CTC's van de meeste universitaire ziekenhuizen regelmatig bijeen om goede praktijken uit te wisselen. Deze informele entiteit zou door de overheid kunnen worden gemandateerd om de breedste gemeenschappelijke basis van te verzekeren activiteiten en een algemene strategie voor de verdeling van de expertisedomeinen tot stand te brengen. Het ideale coördinatie niveau is het federale niveau. Als een dergelijk initiatief niet op dit niveau zou kunnen worden ondersteund, zouden de CRef (Raad van Rectoren van de Franstalige Universiteiten) en VIR (Vlaamse Interuniversitaire Raad) deze taak op zich kunnen nemen. Als dat niet lukt, kan een college van medische directies dat collegiaal op zich nemen.

Om de inefficiëntie van het administratieve luik van de tenuitvoerlegging van de onderzoeken te verminderen, zou het bovendien mogelijk moeten zijn om een systeem voor te stellen dat vergelijkbaar is met het systeem dat onlangs in Frankrijk is ingevoerd, waar **één enkel contract** wordt gesloten met een coördinatiecentrum, zowel op het vlak van het contract als van de bijbehorende kosten. De hoofdonderzoeker van deze coördinerende dienst is verantwoordelijk voor het raadplegen van zijn tegenhangers van andere diensten om tot een contract te komen dat vervolgens als zodanig kan worden gereproduceerd met alle deelnemende centra. Deze maatregel zou in dezelfde richting gaan als het mechanisme van de centrale ethische commissie dat onlangs in België is ingevoerd en zou de administratieve overlast bij het starten van een klinisch onderzoek aanzienlijk verminderen, terwijl tegelijkertijd een coherente financiering van een dienst tot de andere zou worden gewaarborgd. naar de andere. Een ander voorbeeld van één enkel contract of een transparante kostenberekening voor klinische onderzoeksprojecten is het programma voor financiering van klinische onderzoeken van het expertisecentrum van het RIZIV.

Zoals hierboven vermeld, komen de CTC's van universitaire ziekenhuizen regelmatig bijeen om goede praktijken uit te wisselen. Maar deze dynamiek gaat momenteel niet zo ver dat er gemeenschappelijke procedures worden geïmplementeerd. Het zou goed zijn als, onder impuls van de overheids- of universitaire instanties, een dergelijk doel van uniformering binnen dit tot dusver informele platform zou kunnen worden opgezet. Dit uniformeringswerk moet, om te slagen, ook rekening houden met de behoeften van industriële spelers, met name van de kmo's. Dit werk zou na voltooiing door de overheid geratificeerd moeten worden.

De hierboven voorgestelde uniformeringen (de reikwijdte van te dekken activiteiten en het vastleggen van procedures en gemeenschappelijke tarieven) die geen betrekking hebben op concurrentieaspecten, zouden relatief snel tot stand kunnen worden gebracht, mits er een impuls in die zin wordt gegeven.

### 3. Toegang tot de patiënten, samenwerking en competitie tussen klinische centra

#### 3.1 Vaststelling

Een vierde grote uitdaging is **de werving van patiënten voor de onderzoeken**. Dit is zowel een **probleem qua aantal als qua efficiëntie**.

Probleem qua aantal: klinische protocollen zijn gericht op steeds zeldzamere en specifiekere populaties. Dat is een algemene stand van zaken (die niet eigen is aan België) en is te wijten aan factoren zoals de focus op zeldzame ziekten (de meeste andere ziekten zijn al beter gediend in termen van gezondheidszorg), of de personalisatie van de zorg, dus gericht op meer beperkte populaties. Dit aspect houdt op geen enkele manier verband met de manier waarop het klinisch onderzoek in België wordt gefinancierd of gestructureerd. We stellen het hier dus niet in vraag.

Probleem qua efficiëntie: Een ander aspect is het gebrek aan toegang tot patiënten, zelfs wanneer de gezochte patiënten bestaan. En dat aspect heeft zelf verschillende oorzaken:

- **Moeilijke communicatie naar de patiënten toe:** de patiënten zijn meestal niet op de hoogte van lopende onderzoeken of onderzoeken die gaan beginnen en komen bijgevolg te weinig op eigen initiatief naar de onderzoeken toe, zelfs in deze tijd van “patient empowerment” waarin de patiënten actoren van hun gezondheid willen zijn.
- **Moeilijke identificatie van de patiënten die geworven kunnen worden:** de onderzoekers hebben niet de middelen om de patiënten te identificeren die in de studies kunnen worden opgenomen. In het bijzonder is het nog steeds erg moeilijk om geautomatiseerde pre-screening uit te voeren op basis van de medische dossiers binnen een ziekenhuisinstelling, laat staan tussen instellingen.
- **Te veel concurrentie, te weinig samenwerking:** we stellen een sterke concurrentie vast tussen ziekenhuizen voor de werving van patiënten. Momenteel dekt elk ziekenhuis dat klinische onderzoeksactiviteiten uitvoert een relatief klein bevolkingsgebied. Daardoor is het aantal te werven patiënten per studie en per ziekenhuis vrij beperkt. Het uitvoeren van een onderzoek bij slechts enkele patiënten heeft echter verschillende gevolgen:
  - Ten eerste zijn de (personeels- en financiële) **kosten** van het starten van een onderzoek in een centrum hetzelfde ongeacht het aantal patiënten dat door het centrum wordt geworven. Slechts enkele patiënten werven maakt de studie weinig aantrekkelijk op het vlak van investeringen (alleen al om die reden zal men zich eerder tot een Frans of Duits ziekenhuis wenden).
  - Vervolgens maakt het uitvoeren van een onderzoek met weinig patiënten het personeel minder vaardig in elk protocol met als mogelijke gevolgen een **daling van de kwaliteit** bij de gegevensverzameling of de uitvoering van de procedures; of zelfs een **vicieuze cirkel** bij de werving: aangezien het personeel minder vertrouwd is met een protocol (omdat er maar weinig patiënten zijn), zal het de neiging hebben om de enkele patiënten die geworven kunnen worden minder goed te herkennen (en er dus nog minder te werven).

### 3.2 Mogelijke oplossingen

**Verbetering van de perceptie van klinisch onderzoek bij de Belgische bevolking, om een positieve houding tegenover klinisch onderzoek bij de potentiële deelnemers te bevorderen:** Een oplossing daarvoor zou zijn om communicatiecampagnes op te zetten, met een zeer toegankelijk taalniveau, in de massamedia, via een grotere bewustmaking van de huisartsen of getuigenissen op de sociale media (waarbij deelnemers, bekende onderzoekers, persoonlijkheden, ... worden betrokken). Patiëntenverenigingen kunnen een sleutelrol spelen als tussenpersoon die verwijst naar de onderzoeken.

**Verbetering van de communicatie naar de patiënten toe:** Het is belangrijk ervoor te zorgen dat patiënten uit zichzelf komen voor klinische onderzoeken. "Publiciteit" (in de zin van het openbaar maken) rond deze onderzoeken wordt streng gecontroleerd (om goede redenen) en is daarom niet gebruikelijk in Europa. Niettemin zou het voordeel voor de patiënten (deelnemers) en de samenleving in het algemeen (toekomstige patiënten, en de industriële en economische structuur) niet daaronder moeten lijden. Een mogelijke oplossing zou zijn om een bredere communicatie van de sponsors en/of onderzoekers bij de patiënten over de uitvoering van klinische onderzoeken toe te staan, bijvoorbeeld via de relevante patiëntenverenigingen waar deze bestaan. In dat opzicht kunnen de Amerikaanse praktijken, zoals de verspreiding van informatie over klinische onderzoeken in de massamedia, of zelfs in de sociale media, strikt genomen een inspiratiebron kunnen vormen.

**Hulp bij de identificatie door het onderzoekspersoneel van de patiënten die geworven kunnen worden:** Een andere oplossing zou zijn om de onderzoekers een bredere toegang te bieden tot gestructureerde medische gegevens, zelfs buiten hun eigen instelling, om contact te kunnen opnemen (misschien onrechtstreeks) met de patiënten die door klinische onderzoeken worden beoogd, om hun voor te stellen om eraan deel te nemen (zonder het proces van geïnformeerde toestemming ter discussie te stellen). Daarvoor zijn de effectieve implementatie van initiatieven zoals InAH in het Waals Gewest, of Data4BetterHealth op federaal niveau, waardoor het op termijn mogelijk wordt om verzoeken op basis van medische databases te formuleren, of het streven naar een grotere uniformering van software voor gestructureerde medische dossiers in de ziekenhuizen (Electronic Health Records, EHR of Electronic Medical Records, EMR) cruciaal. Toegang (op een gecontroleerde manier) tot andere grootschalige medische databases (IMA, RIZIV), zou een even nuttige oplossing zijn. Het bewijs dat deze oplossing erg nuttig is: de twee landen die nu aantrekkelijker zijn dan België voor klinische onderzoeken, Denemarken en Estland<sup>6</sup>, zijn deze die hun medische dossiers volledig hebben gedigitaliseerd, gestructureerd, gecentraliseerd en opengesteld (op een gecontroleerde manier). Ook hier is het, voor een groot deel, het federale niveau, bijvoorbeeld via het KCE of Sciensano, die belangrijke spelers zijn bij het bevorderen van dit thema.

**Samenwerking en "smart specialisation":** het is van cruciaal belang dat de ziekenhuizen die klinische onderzoeken uitvoeren minder talrijk zijn per bevolkingsgebied, maar dat andere soorten ziekenhuizen in hetzelfde gebied een cruciale rol kunnen spelen als partner bij de werving van de patiënten, door hen te identificeren en door te verwijzen naar de onderzoekscentra in hun eigen gebied. In dit schema zouden de universitaire ziekenhuizen uitgebreid communiceren met de regionale ziekenhuizen of huisartsen over hun lopende onderzoeken, en deze laatste zouden de patiënten doorverwijzen naar de universitaire ziekenhuizen die de onderzoeken uitvoeren. Dat lijkt perfect in overeenstemming met de logica van de hervorming van het ziekenhuislandschap die in België wordt doorgevoerd. Een stap verder zou een betere samenhang tussen de universitaire ziekenhuizen via een "smart specialisation"-mechanisme nuttig zijn. In dit model zouden de verschillende universitaire ziekenhuizen in het land elk van de hoofdthema's identificeren die hun specialiteit zouden zijn, in goede overeenstemming met elkaar. De universitaire ziekenhuizen zouden dan bepaalde studies in bepaalde domeinen kunnen weigeren ten voordele van andere universitaire ziekenhuizen, volgens de aangegeven specialiteiten, en dus de betrokken patiënten van het ene gebied naar het andere doorverwijzen. In beide gevallen leidt deze logica tot een rationalisatie van de inspanningen en een grotere massa van patiënten per onderzoek en per onderzoekscentrum.

---

6 <https://www.lecho.be/actualite/archive/nouvelle-hausse-des-essais-cliniques/10013192.html>

Deze problemen van toegang tot de patiënten en wervingsefficiëntie **moeten** worden aangepakt als België een sterke positie op het gebied van klinisch onderzoek wil handhaven, aangezien België de facto wordt benadeeld ten opzichte andere buurlanden vanwege zijn zwakke bevolking. Het is belangrijk dat de werving verhoudingsgewijs des te efficiënter is.

#### 4. Conclusies

De taskforce Klinische Innovatie van BioWin heeft een aantal belangrijke uitdagingen geïdentificeerd voor deze sleutelsector voor de economie en gezondheid in België. Het gaat om structurele problemen op het vlak van de financiering van de ziekenhuizen die actief zijn in klinisch onderzoek, op het vlak van de efficiëntie bij de tenuitvoerlegging en de uitvoering van de klinische onderzoeken, evenals grote moeilijkheden op het vlak van de werving van de patiënten die aan deze onderzoeken deelnemen. Afgezien van de duidelijke impact van deze problemen op de centra die deze onderzoeken uitvoeren, kunnen we alleen de negatieve gevolgen voor de kmo's in het domein benadrukken. Voor elk van deze problemen worden oorzaken geïdentificeerd, maar ook mogelijke oplossingen voorgesteld. Het is echter nodig om deze problemen op federaal en regionaal niveau aan te pakken door het activiteitenkader van entiteiten zoals BioWin, flanders.bio, enz. te overstijgen.

De meeste van deze oplossingen zijn te overwegen in het kader van de hervorming van het ziekenhuislandschap. Maar afgezien van het federale politieke niveau zullen de Clinical Trial Centers van de universitaire ziekenhuizen een sleutelrol te spelen hebben. Het KCE zou een katalyserende rol kunnen spelen bij de tenuitvoerlegging van sommige van deze oplossingen, met name met het oog op een grotere harmonisatie en interoperabiliteit van geautomatiseerde medische informatie. Wat de financiering betreft, beschikken de gewesten echter ook over de nodige competenties om een deel van het probleem op te lossen, bijvoorbeeld door te aanvaarden dat het O&O-stimuleringsbeleid de klinische onderzoeksactiviteiten volledig dekt (en dus te aanvaarden dat universitaire ziekenhuizen, die vaak vzw's zijn, ook in aanmerking voor dergelijke financiering). Er zijn ook opleidingsproblemen geïdentificeerd. Deze laatste zullen behandeld worden in een andere publicatie.

#### Auteurs:

- Sylvie Ponchaut, Marianne Ghyoot en Thibault Helleputte

#### Met dank aan de bijdragers:

Deze tekst is het resultaat van een uitgebreide raadpleging veel actoren in het domein. Wij danken de volgende personen voor hun bijdrage: **Paul d'Otreppe (Association Belge des Directeurs d'Hopitaux), Frank Hulstaert (KCE), Jean-Luc Balligand (UCL), Jean-Michel Hougardy (CTC Erasme), Yves Horsmans (UCL/AFMPS/RIZIV), Anne-Marie Hamoir (PFMD/The Synergist), Didier Malherbe (UCB), Michel Detheux (Iteos Therapeutics), Jean-Marie Dethy (Aepodia), Chantal Gossuin (Tools4Patient) en Laurent Paul (3D Side).**

#### Over BioWin

Het in juli 2006 opgerichte BioWin is de toonaangevende speler op het gebied van gezondheidsbiotechnologie en medische technologie in Wallonië. De cluster verenigt alle Waalse stakeholders die betrokken zijn bij alle stadia van het onderzoek, de ontwikkeling en de productie van innovatieve producten en diensten: universitaire en klinische onderzoekslaboratoria, erkende onderzoekscentra, grote industriële groepen, kmo's, ...