



Op 10 maart 2011 is het volgende advies (A11.007) gegeven.

1. Het verzoek:

X is door Y belast met de begeleiding in Nederland van een door Y gesponsord observationeel, niet-gerandomiseerd, open label, multicenter, studie naar de behandeling van patiënten met een gevorderde ziekte Z met het geneesmiddel A. B is belast met de verantwoordelijkheid voor de praktische uitvoering van de studie.

Geneesmiddel A heeft een Europese handelsvergunning als zogeheten “weesgeneesmiddel” voor de behandeling van patiënten met gevorderde ziekte A na het falen van geneesmiddelen C en D of van patiënten die niet met laatstgenoemde middelen kunnen worden behandeld. Het doel van het onderzoek is het evalueren in de praktijk van gebruikspatronen, gerelateerde uitkomsten en symptomatische respons in de behandeling van patiënten die voor behandeling met geneesmiddel A in aanmerking komen. Onderzocht zal niet alleen worden de behandeling met geneesmiddel A, maar ook andere conventionele zorgprogramma's, zoals andere palliatieve therapie, biologische therapie of best ondersteunende zorg, die bij de betrokken patiënten worden toegepast.

Het onderzoek vindt plaats op verzoek van de registratieautoriteiten. In Nederland zullen naar verwachting 100 patiënten in het onderzoek worden betrokken.

Bij de aanvraag is de volgende documentatie gevoegd:

- een omschrijving van de doelstelling en de uitvoering van het onderzoek
- de volmacht van X door Y
- het onderzoeksprotocol
- het Case Report Form (CRF)
- het patiënteninformatie- en toestemmingformulier
- de overeenkomst met de onderzoekscentra, inclusief een verklaring van B dat de daarin vermelde vergoedingen marktconform zijn
- de SmPC van geneesmiddel A

In de patiënteninformatie wordt medegedeeld dat de medisch-ethische commissie van het LUMC is geïnformeerd over het onderzoek en de uitvoering daarvan heeft goedgekeurd. Aangezien METC's doorgaans alleen een standpunt innemen met betrekking tot WMO-plichtig onderzoek, heeft de Codecommissie aanvraagster gevraagd de tekst van het standpunt van de medisch-ethische commissie ter zake aan de Codecommissie ter beschikking te stellen.

In Nederland zal het onderzoek worden uitgevoerd in 5 gerenommeerde medische onderzoekscentra.

De onderzoekscentra ontvangen een vergoeding van € 300 per patiënt voor de registratie en het invullen van de patiëntenformulieren in de intakefase. Voor iedere volledige opvolgende visite inclusief rapportage – iedere 3 maanden na de start – zal een vergoeding van € 100 worden betaald. Tenslotte ontvangen de centra een vergoeding van € 300 na completering van het case report form, nadat alle follow up



visites en rapportages hebben plaatsgevonden, dat wil zeggen tot de dood van de patiënt, de opzegging van diens medewerking aan het onderzoek of de afsluiting van de studie.

De finale evaluatie van het onderzoek zal worden uitgevoerd binnen 4 jaar na de start daarvan, teneinde de Nederlandse registratieautoriteiten niet later dan het tweede kwartaal 2014 een rapportage te kunnen aanbieden.

Verzoekster vraagt de Codecommissie het onderzoek te toetsen aan de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.

2. Het oordeel van de Codecommissie:

Volgens artikel 16 van de Gedragscode is de Code van toepassing op onderzoek met geneesmiddelen voor zover dat onderzoek niet valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Aangenomen mag worden dat het voorgestelde onderzoek niet-WMO-plichtig is, nu daarvan geen deel uitmaakt het onderwerpen van proefpersonen aan handelingen of het opleggen aan proefpersonen van een bepaalde gedragswijze. Het onderzoek is derhalve terecht ter toetsing aan de Codecommissie voorgelegd.

De aan een niet-WMO-plichtig onderzoek te stellen eisen zijn uitgewerkt in nadere richtlijnen van de CGR, waarbij centraal staat het voorkomen van onwenselijke beïnvloeding van het voorschrijfgedrag nadat het geneesmiddel is geregistreerd. Het onderzoek dient met name aan een viertal eisen te voldoen, welke eisen zijn opgenomen in artikel 3 van de Nadere Uitwerking van artikel 16 van de Gedragscode. Zo dienen de doelstelling en uitvoering helder te zijn omschreven; de doelstelling dient zinvol en legitiem te zijn en de opzet en uitvoering ervan behoren voldoende kwaliteit te waarborgen. De overeenkomst ter zake van de dienstverlening door de onderzoekers moet bovendien schriftelijk zijn vastgelegd, met een omschrijving van die diensten en de daarvoor te verrichten tegenprestatie.

Het onderzoek heeft betrekking op het UR-geneesmiddel geneesmiddel A, dat als “weesgeneesmiddel” een Europese handelsvergunning heeft verkregen. Het is gebruikelijk dat voor geneesmiddelen met deze status nader onderzoek wordt geëntameerd teneinde meer inzicht te verkrijgen in de effecten van de toepassing daarvan bij patiënten die voor de behandeling met deze middelen in aanmerking komen, met inbegrip van een vergelijking met de toepassing van andere conventionele zorgprogramma's die bij deze categorie patiënten worden toegepast.

Op basis van de overgelegde uitvoerige documentatie komt de Codecommissie tot de conclusie dat het voorgestelde onderzoek beantwoordt aan alle, in artikel 3. sub a. t/m c. van genoemde nadere richtlijnen, opgenomen eisen, met inbegrip van de in artikel 3. sub c. opgenomen parameters. De conclusie op deze onderdelen is derhalve dat het onderzoek als zinvol en legitiem mag worden gekwalificeerd en de uitvoering daarvan ook voldoende kwaliteit waarborgt.

Deze conclusie is in lijn met het standpunt van de Commissie Medisch Ethiek van het LUMC. Deze Commissie heeft zowel op 29 november 2010 als op 31 januari 2011 een standpunt ingenomen met betrekking tot het onderhavige onderzoek. Het standpunt van 31 januari 2011 had betrekking op een, op onderdelen gewijzigd,



onderzoekprotocol en een nieuwe versie van het proefpersonen-informatieformulier met toestemmingsverklaring, de versies zoals voorgelegd aan de Codecommissie. In beide brieven stelt de Commissie Medische Ethiek uitdrukkelijk het onderzoek niet te hebben getoetst in het kader van de WMO, maar alleen in het kader van de code 'Goed Gebruik', de code 'Goed Gedrag' en de Wet bescherming persoonsgegevens. Op basis van die toetsingskaders heeft de Commissie Medische Ethiek van het LUMC 'geen bezwaar' tegen de uitvoering van het onderzoek in het LUMC.

Het standpunt van 'geen bezwaar' van de Commissie Medische Ethiek heeft tegen die achtergrond per definitie een beperkt karakter. Niet uitgesloten is immers dat op grond van andere toetsingskaders, zoals die van de Code geneesmiddelenreclame, de uitvoering van het onderzoek alsnog op bezwaren kan stuiten. Naar de mening van de Codecommissie zou de Commissie Medische Ethiek er goed aan hebben gedaan indien zij de aanvragers daar expliciet op zou hebben gewezen. In ieder geval is de ongeclausuleerde mededeling in het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier "dat de Medisch-ethische Commissie van het LUMC is geïnformeerd en het onderzoek heeft goedgekeurd" geen adequate weergave van het standpunt van de Commissie Medische Ethiek.

Dit neemt overigens niet weg dat de Codecommissie de toetsing door de Commissie Medische Ethiek op basis van de code 'Goed Gebruik', de code 'Goed Gedrag' en de Wet bescherming persoonsgegevens op zich zeer op prijs stelt. De Commissie Medisch Ethiek is wellicht meer dan welke andere toetsingsinstantie ook gelegitimeerd zich daarover een oordeel te vormen. Als zodanig heeft het standpunt van de Commissie Medische Ethiek ook een zeer waardevolle bijdrage geleverd aan het hierboven vermelde oordeel van de Codecommissie dat het onderzoek als zinvol en legitiem mag worden gekwalificeerd en de uitvoering daarvan ook voldoende kwaliteit waarborgt.

Resteert de, in ieder geval tot de exclusieve toetsingsbevoegdheid van de Codecommissie behorende, vraag of de met de onderzoekscentra overeengekomen tegenprestatie resp. vergoedingen in een redelijke verhouding staan tot de verrichte werkzaamheden, zoals vereist in artikel 3. sub d. van genoemde nader richtlijnen. B deelt weliswaar mede dat die tegenprestatie/vergoedingen marktconform zijn, maar dat ontslaat de Codecommissie niet aan de verplichting die tegenprestatie/vergoedingen te toetsen aan artikel 3. sub d. van de nadere richtlijnen.

Uit de overgelegde rapportageformulieren blijkt dat met betrekking tot de in het onderzoek op te nemen patiënten een zeer uitvoerige voorgeschiedenis moet worden aangeleverd, gevolgd door rapportages over alle relevante ontwikkelingen sedertdien bij de driemaandelijke follow up visites, gevolgd tenslotte door een uitvoerige eindrapportage. Een deel van die onderzoeken/rapportages zal zeker betrekking hebben op werkzaamheden die behoren tot de standaardpraktijk bij patiënten die met geneesmiddel A worden behandeld, maar dat betekent niet per definitie dat die onderzoeken/rapportages ook plaatsvinden in de vorm en de uitvoerigheid zoals in het onderzoek vereist. In veel gevallen zal ook geen sprake zijn van directe aansluiting van interne rapportagesystemen op het rapportagesysteem van het onderhavige onderzoek. Dat impliceert veel extra, wellicht zelfs deels dubbel werk, waarvoor een adequate vergoeding op zijn plaats is.



Het bovenstaande, gevoegd bij het feit dat het hier gaat om een maximaal verwacht aantal in het onderzoek op te nemen patiënten van ca. 100, verdeeld over 5 onderzoekscentra, en het grote belang van het verkrijgen van meer onderzoeksgegevens met betrekking tot de categorie “weesgeneesmiddelen” leidt de Codecommissie tot de conclusie dat in casu voldaan is aan de eisen vermeld in voornoemd artikel 3. sub d. van de nadere richtlijnen.

Het oordeel met betrekking tot de adviesaanvraag luidt derhalve positief, met uitzondering van de genoemde passage in het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier. De Codecommissie zou geen bezwaar hebben indien deze passage zou worden aangepast door te vermelden dat het onderzoek ter toetsing is voorgelegd aan de Commissie Medische Ethiek van het LUMC alsmede aan de Codecommissie Geneesmiddelenreclame en dat beide instanties daarover een positief oordeel hebben uitgebracht.

3. Kosten:

De Codecommissie bepaalt dat de aan deze adviesaanvraag verbonden kosten aan verzoekster separaat in rekening zullen worden gebracht.

Aldus gedaan te Gouda op 10 maart 2011 door mr. J.W.A.H. Leenen, voorzitter.