

# **Controleren Europese registratieautoriteiten of geneesmiddelenonderzoek in ontwikkelingslanden op ethische wijze wordt uitgevoerd?**

**Onderzoek door Stichting Wemos, Amsterdam**



**juni 2007**

## Inhoudsopgave

<b>1. Aanleiding voor het onderzoek</b>	<b>1</b>
<b>2. Opzet van het onderzoek</b>	<b>1</b>
<b>3. Belangrijkste onderzoeksresultaten</b>	<b>2</b>
3.1. Nauwelijks controle op samenstelling lokale medisch-ethische toetsingscommissies	2
3.2. Nauwelijks toetsing van relevantie voor onderzoekspopulatie	2
3.3. Nauwelijks controle op bescherming van kwetsbare onderzoekspopulatie	2
3.4. Onethisch uitgevoerd onderzoek niet automatisch reden voor weigeren toegang	3
3.5. Registratieautoriteiten hanteren onvoldoende transparante werkwijze	3
<b>4. Belangrijkste onderzoeksconclusies</b>	<b>3</b>
<b>5. Wemos' mening over de uitkomsten van het onderzoek</b>	<b>4</b>

# 1. Aanleiding voor het onderzoek

Geneesmiddelen worden steeds vaker getest in lagelonen- en ontwikkelingslanden. Farmaceutische bedrijven sparen hiermee kosten uit en kunnen de testen sneller (laten) uitvoeren dan in het Westen.

Om tot de Europese markt toegelaten te worden, dienen geneesmiddelen wel op ethische wijze te zijn getest. In de Europese Richtlijn 2003/63/EC staat hierover het volgende: "Buiten de Europese gemeenschap uitgevoerde klinische onderzoeken in verband met geneesmiddelen die bedoeld zijn om in de Europese Gemeenschap te worden gebruikt, moeten, om bij de beoordeling van een aanvraag in aanmerking te worden genomen, ten aanzien van goede klinische praktijken en ethische beginselen zijn opgezet, uitgevoerd en beschreven op basis van beginselen die gelijkwaardig zijn aan de bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG. Zij moeten bijvoorbeeld volgens de ethische beginselen van de verklaring van Helsinki zijn uitgevoerd."

De verantwoordelijkheid voor het toetsen van voorstellen voor geneesmiddelenonderzoek op ethische aspecten ligt primair bij de medisch-ethische toetsingscommissies in lagelonen- en ontwikkelingslanden. Uit onderzoek, bijvoorbeeld van de Indian Council of Medical Research, blijkt echter dat deze commissies vaak onvoldoende in staat zijn deze taak naar behoren uit te voeren, waardoor de rechten en de veiligheid van proefpersonen onvoldoende kunnen worden gewaarborgd. Dit onderstreept het belang van de controlefunctie van de Europese registratieautoriteiten, de instanties die verantwoordelijk zijn voor het goedkeuren en toelaten van nieuwe geneesmiddelen tot de Europese markt. Stichting Wemos heeft daarom onderzoek gedaan naar de mate waarin de Europese registratieautoriteiten bij de toelating van een nieuw geneesmiddel nagaan of het middel wel volgens de ethische richtlijnen is getest.

# 2. Opzet van het onderzoek

Controleren Europese registratieautoriteiten of geneesmiddelenonderzoek in ontwikkelingslanden ethisch is uitgevoerd? Hoe doen zij dit? Deze vragen legde Wemos eind 2006 voor aan alle 25 Europese registratieautoriteiten en het overkoepelende Europees Medicijnen Agentschap (EMA).

Tien instanties beantwoordden per telefoon een uitgebreide vragenlijst die was opgesteld aan de hand van de verschillende criteria genoemd in de Verklaring van Helsinki (zie box 1). Twee instanties beantwoordden de vragenlijst per e-mail. Dertien instanties reageerden niet, ondanks herhaaldelijke contactpogingen. Eén instantie liet weten niet te willen meewerken. De twaalf deelnemende registratieautoriteiten komen uit zowel de oude als de nieuwe lidstaten van de Europese Unie.

Wemos heeft de tijdens het onderzoek verzamelde gegevens anoniem verwerkt in een rapport. Dit rapport is op aanvraag bij Wemos beschikbaar. Hieronder worden de belangrijkste onderzoeksresultaten gepresenteerd, gevolgd door een aantal conclusies en aanbevelingen. Wanneer gesproken wordt over 'respondent', dan wordt hiermee een Europese registratieautoriteit bedoeld.

## 3. Belangrijkste onderzoeksresultaten

### 3.1. Nauwelijks controle op samenstelling lokale medisch-ethische toetsingscommissies

De meeste Europese registratieautoriteiten zeggen te controleren of het betreffende geneesmiddelenonderzoek is goedgekeurd door een lokale medisch-ethische toetsingscommissie, maar slechts twee respondenten geven aan ook te toetsen of de samenstelling van deze commissie wel aan de richtlijnen voor goede klinische praktijken voldoet. Volgens deze richtlijnen moet een medisch-ethische toetsingscommissie onafhankelijk zijn, wat bijvoorbeeld betekent dat de leden op geen enkele wijze gelieerd zijn aan de financier of uitvoerder van het onderzoek.

### 3.2. Nauwelijks toetsing van relevantie voor onderzoekspopulatie

Twee van de twaalf respondenten geven aan dat zij dossiers uit ontwikkelingslanden 'soms wat kritischer' bekijken. De vraag of de onderzoekspopulatie gebaat is bij het geneesmiddelenonderzoek, wordt ook slechts door twee respondenten gesteld. De Verklaring van Helsinki stelt dat onderzoek alleen dan gerechtvaardigd is wanneer de resultaten ten goede komen aan de onderzoekspopulatie. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer het een onderzoek betreft naar een ter plaatse veel voorkomende aandoening. Eén van de respondenten zegt in dit verband: 'We gebruiken de ontwikkelingslanden om een geneesmiddel te onderzoeken voor de ontwikkelde landen.'

### 3.3. Nauwelijks controle op bescherming van kwetsbare onderzoekspopulatie

Volgens de Verklaring van Helsinki behoeven kwetsbare onderzoekspopulaties speciale bescherming. Echter, slechts twee van de geïnterviewde respondenten bekijken of er bij het onderzoek kwetsbare (groepen van) proefpersonen zijn betrokken. Geen van de respondenten neemt in overweging of de proefpersonen na het onderzoek toegang hebben tot de beste beschikbare medische behandeling zoals door de Verklaring van Helsinki wordt voorgeschreven. De respondenten leggen de verantwoordelijkheid hiervoor bij de farmaceutische bedrijven en de overheden van ontwikkelingslanden.

Vier respondenten toetsen of de proefpersonen voldoende zijn geïnformeerd over het verloop en de risico's van het onderzoek waaraan ze deelnemen, bijvoorbeeld door te letten op de aanwezigheid van patiënteninformatie in het registratiedossier. Slechts één respondent toetst of de proefpersonen de aangeboden informatie ook daadwerkelijk gelezen en begrepen hebben en of zij hun toestemming vrijelijk hebben gegeven. Een andere respondent geeft aan dat dit tijdens een inspectie ter plaatse wordt gecontroleerd. Deze inspecties vinden echter zeer zelden plaats.

Geen van de respondenten bekijkt bij de beoordeling van een registratiedossier of de proefpersonen zijn betaald voor deelname aan het onderzoek.

Het toezicht op de naleving van ethische richtlijnen inzake alle bovenstaande punten wordt door de respondenten afgedaan als de verantwoordelijkheid van de lokale medisch-ethische toetsingscommissies.

### 3.4. Onethisch uitgevoerd onderzoek niet automatisch reden voor weigeren toegang

Onethisch uitgevoerd geneesmiddelenonderzoek in ontwikkelingslanden is voor de respondenten niet automatisch een reden om een geneesmiddel niet tot de Europese markt toe te laten. Slechts één respondent stelt dat onethisch uitgevoerd onderzoek zal leiden tot uitstel of annulering van de goedkeuring van het geneesmiddel. Een andere respondent zegt dat het de registratieprocedure zal beïnvloeden, maar geeft niet aan hoe.

Vaak wordt een geneesmiddel in meerdere landen getest. 'Als één onderzoek voor een aanvraag niet correct was, kunnen de andere nog steeds goed zijn', meldt een respondent. 'Als de andere onderzoeken de effectiviteit en veiligheid aantonen, dan kunnen we een handelsvergunning toekennen', bevestigt een ander, 'maar we kunnen ze niet straffen'.

### 3.5. Registratieautoriteiten hanteren onvoldoende transparante werkwijze

Slechts bij zeven van de twaalf registratieautoriteiten is de beoordeling van een nieuw geneesmiddel publiekelijk toegankelijk, via de eigen website, die van EMEA of door de informatie bij de registratieautoriteit in kwestie op te vragen. Dit betekent dat informatie over de beoordeling van de ethische aspecten van het geneesmiddelenonderzoek ook niet openbaar is.

## 4. Belangrijkste onderzoeksconclusies

- De Europese registratieautoriteiten controleren in zeer beperkte mate of geneesmiddelenonderzoek in ontwikkelingslanden op ethische wijze is uitgevoerd.
- Wanneer een geneesmiddel onethisch is getest, heeft dit niet per definitie negatieve gevolgen voor de toelating tot de Europese markt.
- De Europese registratieautoriteiten leggen een groot deel van de verantwoordelijkheid voor het naleven van ethische richtlijnen bij de medisch-ethische toetsingscommissies in de lagelonen- en ontwikkelingslanden waar het geneesmiddelenonderzoek heeft plaatsgevonden, maar controleren nauwelijks of deze commissies qua samenstelling en functioneren wel voldoen aan de richtlijnen voor goed medisch onderzoek.
- Bij veel Europese registratieautoriteiten is de beoordeling van het registratiedossier niet openbaar.

## 5. Wemos' mening over de uitkomsten van het onderzoek

Het is zorgwekkend dat de Europese registratieautoriteiten, ondanks de bestaande richtlijnen binnen de Europese Unie, zo weinig aandacht besteden aan de ethische aspecten uit de Verklaring van Helsinki en andere ethische beginselen. De autoriteiten leggen opvallend vaak de verantwoordelijkheid voor de controle op deze ethische aspecten bij medisch-ethische toetsingscommissies ter plaatse, terwijl bekend is dat deze vaak niet volgens de regels opereren en over onvoldoende capaciteit beschikken.

De gebrekkige controlefunctie van de Europese registratieautoriteiten heeft vergaande consequenties, niet in de laatste plaats daar waar het de kwetsbare positie van proefpersonen betreft. Het is zeer de vraag of proefpersonen in lagelonen- en ontwikkelingslanden bewust en goed geïnformeerd toestemming geven voor deelname aan onderzoek. Veel mensen kunnen immers niet lezen en schrijven en de verhouding tussen arts en patiënt is hiërarchisch. Proefpersonen vertrouwen blind op het advies van hun arts, terwijl deze financieel belang kan hebben bij het aanmelden van zoveel mogelijk deelnemers. Door hun slechte economische positie en het vaak gebrekkige toezicht in eigen land zijn proefpersonen in ontwikkelingslanden kwetsbaarder dan proefpersonen in het Westen. Deelname aan onderzoek is vaak de enige kans op een behandeling. Na afloop wacht hen echter geen goed functionerend gezondheidssysteem, waarin voldoende medicijnen voorhanden zijn. Het is dus essentieel om goede afspraken te maken over toegang tot zorg na afloop van het onderzoek.

Ook het feit dat de Europese registratieautoriteiten nauwelijks toetsen of onderzoeken relevant zijn voor de betreffende onderzoekspopulatie, draagt bij aan het gevaar dat proefpersonen in ontwikkelingslanden worden misbruikt, bijvoorbeeld om geneesmiddelen te testen waarvan vooral het Westen profiteert. Zo'n uitbuitingsrelatie kan mede voorkomen worden door geneesmiddelenonderzoek uit ontwikkelingslanden aan een strenge controle te onderwerpen en door onethisch geteste medicijnen niet goed te keuren voor gebruik binnen Europa.

Wemos vindt dat de situatie in ontwikkelingslanden noopt tot een grotere verantwoordelijkheid en zorgvuldigheid van de registratieautoriteiten binnen de Europese Unie. Het is niet acceptabel dat onethische geteste geneesmiddelen worden geregistreerd en toegelaten tot de Europese markt.

## Box 1 Relevante paragrafen uit de Verklaring van Helsinki

8. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized. Special attention is also required for those who cannot give or refuse consent for themselves, for those who may be subject to giving consent under duress, for those who will not benefit personally from the research and for those for whom the research is combined with care.
13. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol. This protocol should be submitted for consideration, comment, guidance, and where appropriate, approval to a specially appointed ethical review committee, which must be independent of the investigator, the sponsor or any other kind of undue influence. This independent committee should be in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed. The committee has the right to monitor ongoing trials. The researcher has the obligation to provide monitoring information to the committee, especially any serious adverse events. The researcher should also submit to the committee, for review, information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest and incentives for subjects.
19. Medical research is only justified if there is a reasonable likelihood that the populations in which the research is carried out stand to benefit from the results of the research.
20. The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.
22. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail. The subject should be informed of the right to abstain from participation in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. After ensuring that the subject has understood the information, the physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be obtained in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.
23. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a well-informed physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this relationship.
30. At the conclusion of the study, every patient entered into the study should be assured of access to the best proven prophylactic, diagnostic and therapeutic methods identified by the study.

De volledige Verklaring van Helsinki is te lezen op [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm).

wemos

## Colofon

Titel: Controleren Europese registratieautoriteiten of  
geneesmiddelenonderzoek in ontwikkelingslanden op ethische wijze  
wordt uitgevoerd?

Documentnummer: M3.01

Auteur(s): Wemos-medewerkers

Datum: juni 2007

Stichting Wemos  
Postbus 1693  
1000 BR Amsterdam

T 020 435 20 50  
F 020 468 60 08  
E [info@wemos.nl](mailto:info@wemos.nl)  
[www.wemos.nl](http://www.wemos.nl)