

# AFBAKENING AANBEVOLEN

*Geneesmiddelenonderzoek is in de WMO geen eenduidig begrip*

Verwarring, frustraties en meer toetsing dan nodig. Dat zijn de gevolgen van het onduidelijke onderscheid tussen geneesmiddelen- en andersoortig proefpersonenonderzoek in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het UMC St Radboud doet een voorstel en demarqueert de begrippen.



FRANS VAN AGT C.S.

Sinds 1999 geldt de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Kern hiervan is het verbod op de uitvoering van proefpersonenonderzoek zonder een positief oordeel van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of, in sommige gevallen, de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO).

## DUALE TOETSING

In 2006 is de WMO met het oog op de implementatie van de Europese geneesmiddelenrichtlijn 2001/20/EG gewijzigd. Nieuw is het onderscheid tussen geneesmiddelen- en andersoortig proefpersonenonderzoek. Voor geneesmiddelenonderzoek gelden aanvullende regels, zoals de eis van duale toetsing. Die houdt in dat niet alleen een erkende METC

proefpersonenonderzoek moet beoordelen, maar ook een zogenoemde bevoegde instantie. Meestal is dat de CCMO, soms ook de minister van VWS. Daarnaast moeten voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek bijvoorbeeld aanvullende stukken aan erkende METC's worden aangeleverd, onder meer over de productie van het te gebruiken geneesmiddel.

Het lastige is echter dat het onderscheid tussen geneesmiddelen- en andersoortig proefpersonenonderzoek niet helder is. Dit schept verwarring en frustrert onderzoekers en METC's. Door de onduidelijkheid bestaat namelijk de neiging om de veilige weg te kiezen en veel onderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, toch maar wel zo aan te merken. De CCMO constateerde in haar jaarverslag over 2006 dan ook dat het dringend nodig is om geneesmiddelenonderzoek beter af te bakenen van overig proefpersonenonderzoek.<sup>1</sup>

## ERNSTIG

Ons voorstel is om een proefpersonenonderzoek alleen aan te merken als een geneesmiddelenonderzoek als aan twee voorwaarden is voldaan (zie *schema*). De eerste is dat in het onderzoek *mede*

deze mate of heftigheid) is gezien en waarbij redelijkerwijs niet kan worden uitgesloten dat ze het gevolg is van het onderzoeksgeneesmiddel.

Of rekening moet worden gehouden met het optreden van SUSARs hangt af van verschillende zaken. Bijvoorbeeld van de beperkte ervaring die er bestaat met het onderzoeksgeneesmiddel, de te onderzoeken dosering, de combinatie ervan met andere geneesmiddelen die deelnemende patiënten krijgen evenals de toedieningsvorm ervan. Ook het soort patiënten dat het geneesmiddel in het onderzoek krijgt, is van belang voor de beoordeling van het risico op het optreden van SUSARs.

## CONTRASTMIDDEL

Wil er sprake zijn van een geneesmiddelonderzoek, dan moet een middel mede met het oog op het beantwoorden van de onderzoeksvraag aan proefpersonen worden toegediend. Daarbij kan het geneesmiddel voorwerp van onderzoek zijn, zoals bij een gerandomiseerd fase-III-onderzoek. Het is echter ook mogelijk dat een geneesmiddel met het oog op een onderzoek wordt toegediend, maar zelf geen voorwerp van onderzoek is. Dat is bijvoorbeeld het geval bij een onderzoek

## *Het is geen geneesmiddelenonderzoek als het middel als laatste redmiddel wordt gegeven*

met het oog op het beantwoorden van de vraagstelling aan proefpersonen een geneesmiddel wordt toegediend. De tweede voorwaarde is dat in het onderzoek rekening moet worden gehouden met een *noemenswaardig risico* op het optreden van een *suspected unexpected serious adverse reaction* (SUSAR). Een SUSAR is een ernstige verslechtering van de gezondheidstoestand van een proefpersoon die bij het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel niet eerder (in

waarin het beloop van een bepaalde aandoening wordt bestudeerd en patiënten periodiek worden onderworpen aan een beeldvormende techniek waarbij wordt gebruikgemaakt van een (als geneesmiddel aan te merken) contrastmiddel.

## OFF-LABEL

Ons voorstel houdt in dat er geen sprake is van geneesmiddelenonderzoek als weliswaar een geneesmiddel voorwerp van onderzoek is, maar het besluit het

## GENEESMIDDELENONDERZOEK OF NIET?

Medisch-wetenschappelijk onderzoek in de zin van de WMO		
met een geneesmiddel dat wordt toegediend mede met het oog op het onderzoek		met een geneesmiddel dat niet wordt toegediend mede met het oog op het onderzoek
en waarbij een noemenswaardige kans bestaat op SUSARs	en waarbij geen noemenswaardige kans bestaat op SUSARs	
is een geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO	is geen geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO	is geen geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO
Schema afbakeningsvoorstel UMC St Radboud.		



toe te dienen aan deelnemende patiënten geheel losstaat van het uitvoeren van het onderzoek. Hierbij maakt het niet uit of het te onderzoeken geneesmiddel al dan niet is geregistreerd. Dit betekent ook dat er geen sprake is van een geneesmiddelonderzoek, als het middel off-label of als laatste redmiddel wordt gegeven.<sup>2</sup>

De reden hiervoor is de volgende. De WMO biedt patiënten en anderen een bijzondere vorm van bescherming tegen handelingen die niet louter en alleen een medisch oogmerk hebben, maar (mede) worden verricht met een wetenschappelijk motief. Die bijzondere bescherming is nodig omdat bij deze handelingen degenen die eraan worden onderworpen een middel zijn tot het bereiken van een doel dat buiten henzelf ligt, namelijk het vermeerderen van de wetenschappelijke kennis.

Welnu, in onderzoeken waarin het besluit het geneesmiddel toe te dienen aan deelnemende patiënten geheel losstaat van het uitvoeren ervan, is de enige beweegreden voor het toedienen van al dan niet geregistreerde medicamenten het verbeteren van de gezondheidstoestand. Hiertegen biedt de WMO dan ook geen bescherming, maar dan a fortiori ook niet de aanvullende bescherming die sinds 2006 wordt aangeboden aan proefpersonen in geneesmiddelenonderzoek.

### RISICO

Wil er sprake zijn van een geneesmiddelenonderzoek, dan moet er ook een noemenswaardig risico bestaan op het optreden van SUSARs. Dat risico ontbreekt bijvoorbeeld in een gerandomiseerd fase-III-onderzoek waarin twee geneesmiddelen worden vergeleken, die geregistreerd zijn voor de indicatie waarvoor, de dosis en de vorm waarin zij in

het onderzoek aan patiënten worden toegediend.

De reden voor het stellen van deze tweede voorwaarde is de volgende. Wordt een proefpersonenonderzoek als een geneesmiddelenonderzoek gekwalificeerd, dan is het gevolg dat aan het onderzoek aanvullende en zwaardere eisen worden gesteld. Deze eisen veronderstellen dat er met het betreffende onderzoek iets bijzonders aan de hand is: de proefpersonen in zulk onderzoek moeten bijzondere risico's lopen waartegen extra bescherming nodig is. Patiënten die in onderzoek worden blootgesteld aan geregistreerde geneesmiddelen lopen echter geen bijzondere risico's. Dat is alleen het geval als er een noemenswaardig risico bestaat dat bij hen een SUSAR zal optreden. Bestaat dat risico, dan is er pas reden het betreffende onderzoek aan te merken als een geneesmiddelenonderzoek.

Wij hopen voor onderzoekers en METC's dat ons voorstel zal bijdragen aan een betere afbakening van het geneesmiddelenonderzoek en dat de beoordeling ervan zodoende wordt verhelderd. ■

Mr. drs. F.M. van Agt,  
jurist en lid van de commissie mensgebonden onderzoek,  
UMC St Radboud

Prof. dr. Y. A. Hekster, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog; drs. L.M. Damen, secretaris commissie mensgebonden onderzoek; dr. M. Verlaan, secretaris commissie mensgebonden onderzoek; dr. M.J.J. Prick, neuroloog en vice-voorzitter commissie mensgebonden onderzoek; dr. F.Th.M. Huysmans, nefroloog en voorzitter commissie mensgebonden onderzoek, allen werkzaam bij het UMC St Radboud.

Correspondentieadres: f.vanagt@medzaken.umcn.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### SAMENVATTING

- In 2006 is de EU-geneesmiddelenrichtlijn 2001/20/EG in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) geïmplementeerd. Hierdoor wordt in de WMO een nieuw onderscheid gemaakt, en wel tussen geneesmiddelen- en niet-geneesmiddelenonderzoek.
- Voor geneesmiddelenonderzoek gelden aanvullende regels. Het is echter onduidelijk wat als geneesmiddelenonderzoek moet worden aangemerkt.
- Dit artikel omvat een voorstel tot afbakening.
- Voor de kwalificatie 'geneesmiddelenonderzoek' moet aan twee voorwaarden worden voldaan: het middel wordt mede met het oog op beantwoording van de onderzoeksvraag toegediend en er bestaat een noemenswaardig risico op het optreden van SUSARs.



Meer MC-artikelen over geneesmiddelenonderzoek vindt u via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).

### Literatuur

1. CCMO. Jaarverslag 2006. Den Haag, 2007. 2. Zie voor een andere opvatting: VOS EJ, Huitema ADR. Afbakening van geneesmiddelenonderzoek volgens de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met Mensen (WMO). NTVG 2006; 150: 2104-7.