

## Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden

### 2199

Vragen van de leden **Wiegman-van Meppelen Scheppink** (ChristenUnie) en **Irrgang** (SP) aan de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport en aan de staatssecretaris van Buitenlandse Zaken over *mensen in ontwikkelingslanden gebruikt als proefpersoon* (ingezonden 24 februari 2011).

Antwoord van minister **Schippers** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport), mede namens de staatssecretaris van Buitenlandse Zaken (ontvangen 13 april 2011). Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2010–2011, nr. 1924.

#### Vraag 1

Heeft u kennisgenomen van het bericht op de website Vice Versa: «Mensen in ontwikkelingslanden gebruikt als proefpersoon»?<sup>1</sup>

#### Antwoord 1

Ja ik heb hier kennis van genomen.

#### Vraag 2

Wat is uw reactie op het bericht dat het toezicht op medicijntesten in ontwikkelende regio's als India, Brazilië en Argentinië zeer te wensen over laat?

#### Antwoord 2

Ik ben op de hoogte van de ontwikkeling dat het uitvoeren van klinisch onderzoek steeds internationaler wordt. De redenen hiervoor zijn divers, bijvoorbeeld de beschikbaarheid van patiënten met een bepaalde ziekte, bereidheid van patiënten en artsen om deel te nemen aan klinisch onderzoek, de efficiëntie van het toetsingssysteem (Medisch Ethische Commissies) in een bepaald land, de kosten van het onderzoek enzovoort. Klinische onderzoeken ten behoeve van de registratie van geneesmiddelen in de EU waar ook ter wereld uitgevoerd, moeten voldoen aan alle regelgeving op het gebied van «Good Clinical Practice» (GCP) die geldt in de EU. Wat dat betreft maakt het niet uit of een onderzoek in of buiten Europa wordt uitgevoerd. Mocht worden getwijfeld aan het ingediende registratiedossier of de uitvoering van het onderzoek dan wordt, wanneer Nederland betrokken is, bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg een verzoek tot inspectie gedaan, die deze inspectie vervolgens uitvoert. Op Europees niveau worden in zo'n geval EU inspecteurs ingeschakeld via het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA).

<sup>1</sup> Vicevercaonline.nl, Mensen in ontwikkelingslanden gebruikt als proefpersoon, februari 2011.

#### Vraag 3

Bent u op de hoogte dat in de helft van de gevallen de farmaceutische bedrijven hun eigen medicijntesten niet meer uitvoeren, maar dat dit wordt uitbesteed aan onderaannemers, zogeheten Contract Research Organisations (CRO's)?

#### Antwoord 3

Ja ik ben ervan op de hoogte dat veel farmaceutische bedrijven hun klinische onderzoeken met geneesmiddelen uitbesteden aan CRO's.

Wereldwijd is er een tendens dat het klinisch onderzoek steeds meer via CRO's wordt uitgezet (zie artikel NJEM 04-10-2007, Steinbrook). Ik hecht er echter aan enige nuancering aan te brengen. Er zijn verschillende typen CRO's. Sommige CRO's zijn in feite niet meer dan een administratiekantoor voor de farmaceutische industrie en verzorgen de documentenstromen, maar leveren zelf geen inhoudelijke bijdrage aan het onderzoek. Daarnaast zijn er CRO's die zelf de daadwerkelijke uitvoering van het onderzoek met proefpersonen ter hand nemen. Binnen deze groep van CRO's kan weer een onderscheid gemaakt worden tussen organisaties die met name een commercieel belang nastreven en CRO's die in stichtingsverband onderzoek uitvoeren en zich sterk richten op het verwerven van nieuwe kennis.

De opkomst van de CRO's (en met name van de CRO's die zich beperken tot de administratieve zaken) wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt door de uitgebreide en complexe regelgeving bij geneesmiddelenonderzoek. Klinisch onderzoekers hebben in toenemende mate moeite om de regelgeving te overzien en te volgen. Om deze reden wordt steeds vaker een CRO ingeschakeld die de administratieve zaken voor haar rekening neemt. In ons land krijgen klinisch onderzoekers hulp in de vorm van voorbeeldbrieven, sjablonen en ICT-hulpmiddelen. In alle gevallen geldt dat CRO's zich ook aan de regelgeving omtrent klinische onderzoeken moeten houden.

#### Vraag 4

Kunt u een reactie geven op het feit dat uitbesteding van medicijntesten aan CRO's leidt tot het opknippen van verantwoordelijkheden en minder overkoepelend overzicht over de test?

#### Antwoord 4

In Nederland is de opdrachtgever (verrichter) van de studie altijd eindverantwoordelijk voor het klinisch onderzoek. Hij dient te allen tijde een goed overzicht te hebben over het verloop van klinisch onderzoek, «aan het roer» te staan en wanneer nodig tijdig maatregelen te nemen. Daarnaast moet iedere instelling die onderzoek met mensen uitvoert beschikken over goed opgeleide klinische onderzoekers en een juiste infrastructuur voor het doen van klinisch onderzoek.

#### Vraag 5

Bent u van mening dat de uitbesteding aan CRO's in niet-traditionele onderzoekslanden ten koste gaat van de zorgvuldigheid, kwaliteit en naleving van ethische normen, en dat dit uiteindelijk ten koste gaat van de veiligheid van de proefpersonen en de kwaliteit van de medicijnen?

#### Antwoord 5

Zoals hierboven genoemd zijn er vele vormen van CRO's en daarnaast zijn er ook vele vormen van klinisch onderzoek. Of een klinisch onderzoek wel of niet zorgvuldig uitgevoerd kan worden in niet-traditionele onderzoekslanden is sterk afhankelijk van deze twee zaken. Ik kan mij voorstellen dat er ook in sommige opkomende landen in bepaalde situaties uitstekend klinisch onderzoek kan worden uitgevoerd. Maar helaas is het ook mogelijk dat in bepaalde landen de zorgvuldigheid rond klinisch onderzoek niet goed geborgd is.

#### Vraag 6

Bent u ervan op de hoogte dat volgens de statistische gegevens van de European Medicines Agency (EMA) over de medicijntesten die bepalend zijn voor markttoegang van medicijnen in Europa, 40% van de proefpersonen zich

bevinden in niet-traditionele onderzoekslanden zoals India, Latijns-Amerika, China etc?<sup>2</sup> Wat is uw reactie hierop?

Antwoord 6

Deze gegevens zijn mij bekend. Voor mijn reactie verwijs ik u naar het antwoord op vraag 2.

Vraag 7

Bent u ervan op de hoogte dat uit verschillende publicaties, waaronder een strategiepapier van het Europees Medicijnagentschap EMA<sup>3</sup> blijkt dat bij het beoordelen van een geneesmiddel voor markttoegang dat getest is in niet-traditionele test regio's, nauwelijks aandacht wordt besteed aan de naleving van ethische richtlijnen zoals de Verklaring van Helsinki, en het EMA daarom in 2010 voorstellen heeft gedaan om ethische richtlijnen beter te verankeren in het toelatingsproces van geneesmiddelen tot de Europese markt die in deze regio's getest zijn? Kunt u inzicht verschaffen in de wijze waarop het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) nu de naleving van de Verklaring van Helsinki verifieert in het toelatingsproces van medicijnen die in niet-traditionele regio's zijn getest?

Antwoord 7

Het CBG is, in nationaal of Europees verband via het Europese Geneesmiddelenbureau, betrokken bij verschillende fasen van het klinisch onderzoek. Daarbij gaat het om wetenschappelijk advies voorafgaand aan een aanvraag voor een handelsvergunning tot aan het beoordelen van de uiteindelijke onderzoeksresultaten. Het CBG werkt samen met EMA om de ethische richtlijnen Europees beter verankerd te krijgen en heeft hiervoor input geleverd aan EMA. Het CBG dient, net als EMA, erop toe te zien dat de Verklaring van Helsinki wordt nageleefd, alsmede de GCP-richtsnoeren. Dit betekent in het kort dat gekeken wordt of:

- een trial heeft plaatsgevonden met een verklaring van informed consent;
- het voor de deelnemer aan de trial zowel fysiek als mentaal mogelijk was te tekenen voor informed consent;
- indien van toepassing ouders/voogd hun toestemming hebben verleend in lijn met de Europese Richtlijn Clinical trails;
- de deelnemer aan het onderzoek niet eerder bezwaren tegen deelname heeft geuit die de onderzoeker bekend zijn.

Vraag 8

Kunt u inzicht verschaffen in de wijze waarop het CBG nu de naleving van de Verklaring van Helsinki door de contractpartners van farmaceutische bedrijven verifieert?

Antwoord 8

Het CBG krijgt in principe de resultaten van de klinische onderzoeken in het dossier achteraf (retrospectief). Daarbij gaat het vaak om klinische onderzoeken die in meerdere landen tegelijk zijn uitgevoerd. Hierdoor kunnen mogelijke problemen of ongerechtigheden pas ontdekt worden als ze al hebben plaatsgevonden. Gecontroleerd wordt wél of door de uitvoerder en/of de verrichter van het onderzoek verklaard is dat de studie conform wet- en regelgeving is uitgevoerd. Wanneer het CBG twijfelt aan de uitvoering van een klinisch onderzoek, wordt overleg gezocht met de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Dit kan gebeuren op nationaal (Inspectie voor de Gezondheidszorg), maar ook op Europees niveau (de zogenaamde Inspectors Working Party bij EMA).

Vraag 9

Deelt u de zorg dat in de huidige markttoegang procedures te weinig onafhankelijke verificatie van de naleving van de Verklaring van Helsinki door de contractpartner van farmaceutische bedrijven bieden? Zo ja, wat bent u van plan hieraan te doen?

<sup>2</sup> SOMO: «Ethics for Drug Testing in Low and Middle Income Countries» 2008.

<sup>3</sup> EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications. London, 5 December 2008. Doc. Ref. General-EMA/228067/2008

#### Antwoord 9

Het kan altijd beter en zorgvuldiger. Het is daarom goed om te weten dat de Europese Commissie momenteel de huidige Richtlijn met betrekking tot klinisch onderzoek gaat herzien. In oktober 2009 tot januari 2010 is er een consultatie door de Europese Commissie gedaan waarin er onder meer aandacht voor is gevraagd hoe toezicht op klinisch onderzoek in lage loonlanden kan worden verbeterd, inclusief de nationale toestemming om een onderzoek te starten. Daarnaast is er van 6–7 september 2010 een internationale workshop gehouden door EMA.

Daarnaast heeft Nederland de afgelopen jaren geïnvesteerd in het vergroten van de capaciteit in ontwikkelingslanden om zelf voorwaarden te kunnen stellen aan de (ethische) kwaliteit van klinische studies, onder andere via het European Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) en via het VN onderzoeksprogramma voor tropische ziekten (TDR).

#### Vraag 10

Bent u bereid u zowel op Europees niveau als in Nederland er hard voor te maken dat ethische richtlijnen daadwerkelijk worden verankerd in het toelatingsproces van medicijnen die in niet-traditionele regio's zijn getest, zodat rechten van proefpersonen in ontwikkelingslanden zullen worden beschermd?

#### Antwoord 10

Ja ik ben bereid mij ervoor in te zetten dat de ethische richtlijnen daar waar dat nog niet voldoende het geval is daadwerkelijk worden verankerd in het toelatingsproces.

#### Vraag 11

Bent u bereid tot het invoeren van een verplichte registratie van alle medicijntesten die ten grondslag liggen aan een aanvraag voor toegang tot de Europese markt, inclusief de testen die buiten Europa plaatsvinden, in de Europese publieke database van medicijntesten EudraPharm, zoals ook organisaties als SOMO dit vinden? Bent u van mening dat per medicijntest in deze database ook alle betrokken organisaties en bedrijven zouden moeten worden geregistreerd, inclusief de locaties waar de testen worden uitgevoerd?

#### Antwoord 11

Ik ben groot voorstander van meer transparantie rond klinisch onderzoek. In ons land wordt inmiddels van vrijwel alle klinische studies basisinformatie via de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) openbaar gemaakt. Ook als het gaat om klinisch onderzoek dat buiten Nederland en Europa wordt uitgevoerd is transparantie belangrijk. Veel farmaceutische bedrijven doen dat inmiddels en melden hun studies aan bij openbare databanken zoals [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) en de International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (zie <http://www.who.int/ictcp/en/>).

Eudrapharm is de Europese geneesmiddeleninformatiebank voor humane geneesmiddelen die een handelsvergunning hebben. Daarnaast is er de zogenaamde EudraCT databank voor klinische onderzoeken die zijn gestart, stopgezet of afgerond in de EU. EudraCT is een afgeschermd website. Zeer recentelijk heeft de EMA bekend gemaakt (zie: <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/Lancering-Europees-register-klinisch-onderzoek/default.htm>) dat er een openbaar EU klinisch onderzoeksregister (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) van start is gegaan dat toegang geeft tot informatie die voorheen nog niet openbaar was. Het register geeft voor het eerst aan het publiek informatie over klinisch onderzoek met geneesmiddelen uit de 27 EU lidstaten, en daarnaast ook uit IJsland, Liechtenstein en Noorwegen. De informatie van dit register komt uit het niet voor het publiek openbare EudraCT register.

Deze vorm van transparantie betekent dat het voor NGO's als SOMO en WEMOS en alle andere geïnteresseerde partijen transparanter wordt welke onderzoeken er op welke locatie zijn en worden uitgevoerd.