

# Verklaring van Helsinki

[versie: 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008]

## De visie van de CCMO

### Inleiding

De Verklaring van Helsinki ('Declaration of Helsinki') is een document opgesteld door de World Medical Association (WMA) met als doel richtinggevend te zijn op het gebied van ethische principes voor artsen en andere betrokkenen bij medisch onderzoek. De Verklaring van Helsinki werd voor het eerst gepubliceerd in 1964 en is sindsdien zesmaal gereviseerd. In oktober 2008, is de laatst gereviseerde versie van de Verklaring van Helsinki gepubliceerd<sup>1</sup>.

Naar aanleiding van de voorgaande revisie in 2000 is veel discussie ontstaan over de interpretatie van artikel 29 met betrekking tot het gebruik van placebo's in medisch onderzoek en artikel 30 met betrekking tot het continueren van onderzoeksmedicatie na beëindiging van het onderzoek. In 2002 en 2004 is een Note of Clarification bij respectievelijk artikel 29 en artikel 30 verschenen.

Bij de laatste herziening van de Verklaring van Helsinki zijn de twee Notes of Clarification toegevoegd aan de betreffende artikelen. Daarbij zijn de beperkingen voor het gebruik van placebo nog wat aangescherpt. Nieuwe artikelen in de Verklaring handelen over toestemming voor het gebruik van humaan materiaal of data en verplichte registratie van trials in een openbaar register.

De CCMO ontvangt geregeld vragen over de recente wijzigingen van de Verklaring, over de interpretatie van het artikel over gebruik van placebo's en een aantal andere artikelen uit de Verklaring van Helsinki. Daarom geeft zij in dit document haar visie op en toelichting bij de Verklaring van Helsinki in algemene zin en enkele specifieke artikelen die voor Nederland mogelijk vragen kunnen oproepen.

In bijlage 1 worden de belangrijkste verschillen met de vorige versie van de Verklaring van Helsinki (oktober 2000) vermeld.

### FDA & Verklaring van Helsinki

De laatste herziening van de Verklaring van Helsinki is voor de FDA (de Food and Drug Administration van de Verenigde Staten) aanleiding geweest om in oktober 2008 een nieuwe regel voor internationale geneesmiddelenstudies uit te brengen (<http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocumentDetail&o=090006480537f08>). De nieuwe regel stelt het niet langer verplicht om te refereren aan de Verklaring van Helsinki. In plaats daarvan moeten data uit internationale studies die bij de FDA worden ingediend afkomstig zijn van onderzoek dat volgens GCP is uitgevoerd en beoordeeld en goedgekeurd is door een medisch-ethische toetsingcommissie. De FDA voert hiervoor de volgende argumenten aan:

- GCP deelt vele belangrijke ethische principes met de Verklaring van Helsinki, maar GCP is gedetailleerder en preciezer in de verantwoordelijkheden van de verschillende

---

<sup>1</sup> De CCMO is van mening dat in het onderzoeksprotocol naar de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki moet worden verwezen.

- partijen, inclusief monitoring van studies en rapporteren van ongewenste voorvallen en bijwerkingen;
- GCP biedt meer zekerheid dat data geloofwaardig en accuraat zijn en voorziet in het verstrekken van monitoring gegevens en uitvoer in overeenstemming met het protocol;
  - De Verklaring van Helsinki kan worden aangepast zonder FDA zeggenschap en zou dan regels kunnen bevatten die niet overeenkomen met wet- en regelgeving in de VS, hetgeen verwarrend kan zijn voor sponsors.

In een commentaar in de Lancet naar aanleiding van de FDA beslissing [Kimmelman et al, 2009] wordt gewezen op eisen in de Verklaring van Helsinki die ontbreken in GCP, te weten:

- Melden door onderzoekers van financiering en andere potentiële belangenconflicten aan METC's en deelnemers aan de studie
- Openbaar maken van het studie design (bv in clinical trial registers)
- Onderzoek in met name ontwikkelingslanden dient aan te sluiten bij de gezondheidsbehoeften van deze populaties en dient deze populaties ten goede te komen.
- Beperking van gebruik van placebo controles
- Voortzetting van gebruik van behandeling na afloop van het onderzoek
- Publiceren van resultaten op accurate wijze, ook bij negatieve bevindingen

De CCMO schaart zich achter dit commentaar in de Lancet. Genoemde eisen in de Verklaring die ontbreken in de GCP richtlijnen acht de CCMO zaken waaraan onderzoek zou behoren te voldoen. Bovendien zijn deze zaken (nog) niet allemaal vastgelegd in Nederlandse wetgeving.

Voor alle duidelijkheid stelt de CCMO wel dat de Verklaring in geen geval in de plaats van GCP kan komen. In Nederland dient ten minste al het geneesmiddelenonderzoek dat onder de WMO valt volgens de GCP-richtlijnen te worden uitgevoerd.

De CCMO ziet de Verklaring van Helsinki als een belangrijk document waarnaar bij onderzoek altijd dient te worden gerefereerd. Verwijzing dient altijd naar de laatste versie van de Verklaring van Helsinki te zijn.

Wel heeft de CCMO enkele opmerkingen bij specifieke artikelen in de Verklaring van Helsinki, zoals in het vervolg van dit document weergegeven.

## **Artikel 25**

De volledige tekst van artikel 25 is als volgt:

*'For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.'*

Allereerst een opmerking over de term 'identifiable': hiermee is bedoeld tot individuen herleidbaar waaronder mede wordt begrepen gecodeerd(e) materiaal en data.

Wanneer geen individuele toestemming wordt gevraagd geldt een verplichte goedkeuring door een 'research ethics committee' (zie artikel 15 van de Verklaring van Helsinki voor de hieraan gestelde eisen). Een dergelijke toetsing wordt ook genoemd in de hieronder beschreven gedragscodes. Wanneer sprake is van een WMO-plichtig onderzoek geldt in Nederland een wettelijke verplichting tot goedkeuring door een erkende METC, wat slechts voor een deel van het onderzoek dat gebruik maakt van lichaamsmateriaal of data zal gelden. Voor opslag en nader gebruik van lichaamsmateriaal bestaat op dit moment geen wetgeving. Door het ministerie van VWS is de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (WZL) in voorbereiding.

Wel zijn in de Wet op de Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst (WGBO) voorwaarden opgenomen voor het gebruik van data en van lichaamsmateriaal.

Uitgangspunt bij identificeerbaar materiaal is toestemming, wel worden enkele mogelijke uitzonderingen hierop beschreven. De regelingen van artikel 457 en 458 betreffende het gebruik van data zijn uitgewerkt in een, door de beroepsgroep opgestelde, gedragscode voor onderzoekers, de Code Goed Gedrag ([www.federa.org](http://www.federa.org)). Op enkele punten gaat deze gedragscode verder dan de wet. Zo is toetsing door een medisch-ethische commissie vereist bij vermoeden of weten dat het onderzoek vanuit privacy-oogpunt vragen kan oproepen, en dat is in ieder geval zo als zonder toestemming persoonsgegevens worden gebruikt. Voor nader gebruik van lichaamsmateriaal is naast artikel 467 van de WGBO de gedragscode Code Goed Gebruik ([www.federa.org](http://www.federa.org)) opgesteld. In deze code is opgenomen dat onderzoek met gecodeerd of identificerend lichaamsmateriaal steeds aan een medisch-ethische commissie moet worden voorgelegd. Voor onderzoek met anoniem lichaamsmateriaal hoeft deze procedure alleen gevolgd te worden als de resultaten van het onderzoek naar verwachting grote consequenties zullen hebben voor een herkenbare groep van personen of bij onderzoek met anoniem lichaamsmateriaal van wilsonbekwamen, met foetaal weefsel of embryo's en geslachtscellen. De in beide gedragscodes bedoelde toetsingscommissie kan een erkende METC zijn, maar kan ook een andere, meer op dit onderzoek toegespitste commissie zijn.

## **Artikelen 32 en 33**

Naar aanleiding van de voorgaande wijziging van de Verklaring van Helsinki (oktober 2000) en de toen ontstane discussie over de interpretatie van de artikelen betreffende het gebruik van placebo en het continueren van onderzoeksmedicatie na beëindiging van het onderzoek heeft de CCMO in overleg met het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC) een bijeenkomst over de Verklaring van Helsinki georganiseerd op 14 juni 2002. Naar aanleiding van die bijeenkomst heeft de CCMO haar visie op de artikelen 32 en 33 geformuleerd (toen artikel 29 en 30). Deze visie is niet veranderd door de laatste wijziging van de Verklaring van Helsinki. Haar visie moet gezien worden als handreiking bij de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

In de toelichting bij de betreffende artikelen wordt aangegeven welke overwegingen een rol kunnen spelen bij de aanvaardbaarheid van placebo's en open-label extensie studies. Hoe deze overwegingen precies zullen uitvallen in concrete casussen blijft een kwestie van interpretatie en dit zal veelal vatbaar zijn voor discussie.

## Artikel 32 en gebruik van een placebo-controle groep

De volledige tekst van artikel 32 is als volgt:

*'The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:*

- *The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or*
- *Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option'.*

Binnen de discussie over artikel 32 zijn een aantal punten van consensus:

- Als er geen bewezen effectieve behandeling voorhanden is, dan is een controlegroep die een placebo krijgt aangewezen. Dat wil overigens niet zeggen dat deze groep helemaal geen behandeling krijgt, want er kan sprake zijn van co-interventies en placebo's hebben veelal zelf een (aspecifiek) therapeutisch effect.
- Als er een bestaand bewezen effectieve behandeling is, en het (tijdelijk) onthouden van deze behandeling zou kunnen resulteren in ernstige of onherstelbare schade voor de patiënt of in vroegtijdig overlijden van de patiënt dan zou deze behandeling, en niet een placebo, als controle moeten dienen.
- Mocht er een 'placebo-controlegroep' zijn, waarbij een behandeling wordt onthouden die in zekere mate effectief is, dan moet de onderzoeker dit duidelijk motiveren in het onderzoeksprotocol en opnemen in de patiënteninformatie en informed consent.

De discussie over artikel 32 heeft in het bijzonder betrekking op het onthouden van een behandeling, al dan niet door een placebo-controlegroep in het onderzoek te betrekken, wanneer er een bewezen effectieve behandeling voorhanden is. In deze discussie is het van belang onderscheid te maken tussen 'het onthouden van een behandeling' en 'het gebruik van placebo', omdat dit twee verschillende aspecten van de onderzoeksopzet betreft.

### Het gebruik van placebo

Het gebruik van placebo in een onderzoek naar de effectiviteit van een nieuwe behandeling kan twee verschillende redenen hebben, namelijk het schatten van het specifieke effect van de nieuwe behandeling en blinding. Wetenschappelijk gezien geeft een vergelijking tussen een nieuwe behandeling en een placebo het meest direct duidelijkheid over het al dan niet (in specifieke zin) effectief zijn van de nieuwe behandeling. Anderzijds moet de arts die betrokken is bij het onderzoek handelen in het beste belang van de patiënt en dat betekent dat de controlegroep de best bestaande behandeling dient te worden aangeboden. De reden om toch gebruik te maken van een placebo-controlegroep is methodologisch van aard en heeft veelal als doel om het placebo-effect, het fenomeen dat iedere interventie, naast een eventueel specifiek effect, ook een aspecifiek effect heeft, uit te sluiten. Alhoewel dit onderscheid tussen een specifiek en aspecifiek effect wetenschappelijk van belang kan zijn, maakt het voor de patiënt in kwestie niet uit. De vraag of de nieuwe behandeling beter is dan de bestaande effectieve behandeling blijft onbeantwoord, en aanvullend (gerandomiseerd) onderzoek is hiertoe vereist, met de bestaande effectieve behandeling als controlegroep. Het onthouden van een bewezen effectieve behandeling, al dan niet door

een placebo-controlegroep in het onderzoek te betrekken, om een specifiek effect van een interventie te schatten, zal in de meeste situaties, ethisch niet aanvaardbaar zijn. Er kunnen echter situaties zijn waarin dit wel acceptabel kan zijn. Welke criteria hierbij van belang zijn wordt in een van de volgende paragrafen besproken.

Het gebruik van placebo met als doel blinding, om daarmee vertekening in de effect schatting (informatie bias) uit te sluiten, is daarentegen altijd wenselijk, hoewel het niet altijd even belangrijk zal zijn en ook niet altijd haalbaar. Blinding kan op verschillende niveaus plaatsvinden, kan soms ook zonder het gebruik van placebo worden gerealiseerd en hoeft niet te betekenen dat patiënten een bewezen effectieve behandeling wordt onthouden. De verschillende niveaus waarop blinding kan plaatsvinden zijn de patiënt, de behandelaar, degene die de uitkomst vaststelt en degene die de data analyseert. Hieronder volgen een aantal voorbeelden, welke alle ethisch aanvaardbare pogingen zijn tot blinding en waarbij de patiënt geen bewezen effectieve behandeling wordt onthouden.

*Add-on studie:*

*Een onderzoek naar de effectiviteit van een TNF antagonist bij patiënten met hartfalen waarbij de standaardbehandeling bestaat uit het gebruik van diuretica, ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers. De TNF antagonist is een nieuw middel voor de behandeling van hartfalen en het werkingsmechanisme is complementair ten opzichte van de middelen die deel uit maken van de standaardbehandeling van deze patiënten. Om de interventie en behandelingscondities vergelijkbaar te houden tussen de onderzoeksgroepen is het nodig om te blinderen. Tevens is het ook mogelijk (praktisch uitvoerbaar) om de behandeling te blinderen. Eén onderzoeksgroep zal de TNF antagonist ontvangen en de andere placebo. Beide onderzoeksgroepen krijgen de standaardbehandeling bestaande uit diuretica, ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers.*

*Double-dummy onderzoek:*

*Een onderzoek naar de effectiviteit van een nieuwe ACE-remmer bij patiënten met hartfalen waarbij de standaardbehandeling bestaat uit het gebruik van diuretica, ACE-remmers en  $\beta$ -blokkers. De nieuwe ACE-remmer heeft hetzelfde veronderstelde werkingsmechanisme als de al bestaande ACE-remmers, maar zou mogelijk een betere effectiviteit en/of gunstiger bijwerkingsprofiel kunnen hebben dan de bestaande ACE-remmers. Om de interventie en behandelingscondities vergelijkbaar te houden tussen de onderzoeksgroepen is het nodig om te blinderen. Tevens is het ook mogelijk (praktisch uitvoerbaar) om de behandeling te blinderen. Eén onderzoeksgroep krijgt de nieuwe ACE-remmer plus een placebo ACE-remmer (gelijkend qua uiterlijk en toedieningsvorm op de bestaande ACE-remmer) en de andere onderzoeksgroep krijgt de bestaande ACE-remmer plus een placebo ACE-remmer (gelijkend op de nieuwe ACE-remmer)<sup>2</sup>. Beide onderzoeksgroepen mogen vanzelfsprekend geen andere ACE-remmers toegediend krijgen. Wel is het gebruik van de overige middelen uit de standaardbehandeling, zoals diuretica en  $\beta$ -blokkers, toegestaan.*

*Blinding zonder placebo*

---

<sup>2</sup> Indien de twee middelen die met elkaar vergeleken worden in exact dezelfde vorm kunnen worden aangeboden hoeft de double-dummy opzet niet te worden uitgevoerd, en is er sprake van blinding zonder dat er een placebo aan te pas komt.

*Als het niet mogelijk is om de behandeling te blinderen, terwijl het open karakter van het onderzoek toch van invloed kan zijn op de uitkomst van het onderzoek dan is de PROBE opzet wellicht een oplossing. PROBE staat voor Prospective Randomized Open Trial with Blinded Endpoint Assessment (zie artikel van Hansson et al, 1992). Dit houdt in dat het eindpunt gescoord wordt door een blinde beoordelaar of de analyse van de gegevens van het onderzoek uitgevoerd wordt door een commissie die niet weet welke behandelingen de verschillende onderzoeksgroepen hebben ondergaan. Een ander voorbeeld van blinding van de uitkomstmeting zonder placebo bestaat uit het afplakken van de plaats van het mogelijke litteken bij vergelijking tussen een chirurgische ingreep en een conservatieve behandeling. Uiteraard lukt het in deze twee voorbeelden niet om behandelaar en patiënt te blinderen, en zijn vaak aanvullende maatregelen (bv patiënt instrueren de interventie geheim te houden) nodig om de effect evaluatie te blinderen.*

### **Wat zijn de criteria om het onthouden van een bewezen effectieve behandeling, al dan niet door een placebo-controlegroep in het onderzoek te betrekken, te rechtvaardigen?**

Wanneer er geen bewezen effectieve behandeling beschikbaar is dan zijn er over het algemeen geen ethische bezwaren tegen een placebo-controlegroep. Als er wel een bewezen effectieve behandeling voorhanden is dan moet de afweging gemaakt worden of het acceptabel is om patiënten (tijdelijk) een bewezen effectieve behandeling te onthouden. Zoals eerder al gesteld is, is het niet acceptabel om een behandeling te onthouden wanneer bekend is dat deze behandeling levensreddend of op zijn minst levensverlengend is voor patiënten of dat het onthouden ervan resulteert in ernstige of onherstelbare schade. Er zijn echter ook situaties waarbij de patiënten hoogstens tijdelijk enig ongemak en/of zeer beperkte reversibele schade ondervinden van het onthouden van een behandeling. Bijvoorbeeld een placebo gecontroleerd onderzoek naar een nieuw middel voor allergische rhinitis. Het tijdelijk onthouden van de bestaande bewezen effectieve behandeling zal geen blijvende nadelige gevolgen hebben voor de gezondheid van de patiënt en veroorzaakt ook geen ernstig ongemak. Vergelijkbare situaties doen zich bijvoorbeeld ook voor bij een onderzoek naar de behandeling van kaalheid of spanningshoofdpijn.

Naast de afweging van de risico's en ongemakken van het onthouden van een bewezen effectieve behandeling kunnen er wetenschappelijke en methodologische redenen zijn om voor te stellen patiënten een bewezen effectieve behandeling te onthouden. Deze redenen hebben te maken met de voorwaarde dat de opzet van een onderzoek wetenschappelijk valide moet zijn zodat de onderzoeksvraag adequaat beantwoord kan worden. Het uitvoeren van een onderzoek dat niet aan deze voorwaarde voldoet is niet ethisch. Het is dus van belang dat de onderzoeksopzet ethisch en wetenschappelijk verantwoord is.

Indien een onderzoek met een placebo-controlegroep wordt opgezet zijn er verschillende varianten mogelijk, zoals een onderzoek met 3 armen (inclusief een actieve controle en een placebo), een beperking van de duur van de interventie, het vaststellen van escape-criteria in geval de toestand van de patiënt dermate verslechtert dat hij uit het onderzoek moet worden gehaald, het vaststellen van criteria wanneer en welke rescue-medicatie is toegestaan. Ook het soort uitkomstparameters kunnen medebepalend zijn voor het al dan niet acceptabel vinden van een placebogroep. Bijvoorbeeld, als primaire effectparameter wordt gekeken naar de duur tussen de start van de behandeling en een van tevoren

vastgestelde en acceptabele maat van verslechtering van de aandoening. In de verschillende guidelines van de CPMP en de ICH kunnen allerlei varianten worden gevonden van onderzoeksopzetten waarbij een placebogroep acceptabel kan zijn in aanwezigheid van een bewezen effectieve therapie (<http://www.emea.europa.eu> en [www.ich.org](http://www.ich.org)).

Degene die het onderzoeksvoorstel indient bij de medisch-ethische toetsingscommissie dient dit vergezeld te laten gaan van informatie over de bestaande bewezen effectieve behandelingen en eventueel over zeer gangbare niet bewezen effectieve behandelingen en een sluitende argumentatie ten aanzien van het toelaatbaar zijn van een placebogroep om methodologische of pragmatische redenen indien er een bewezen effectieve behandeling voorhanden is. Vervolgens is het aan de medisch-ethische toetsingscommissie om te beoordelen of de methodologie, risico's en bezwaren van het onderzoek, ethisch en medisch aanvaardbaar zijn. Uiteraard staan de wetenschappelijke motieven voor het wel of niet toevoegen van een placebogroep niet los van de ethische en medische afweging die gemaakt moet worden.

### **Wat is een bewezen effectieve behandeling?**

Om te kunnen beoordelen of de gekozen onderzoeksopzet van een onderzoek naar de effectiviteit van een nieuwe behandeling bij een bepaalde indicatie al dan niet in strijd is met artikel 32 van de Verklaring van Helsinki hoort expliciet een bespreking van de effectiviteit van bestaande behandelingen, waarbij tevens aangegeven moet worden welke van deze behandelingen 'bewezen effectief' zijn.

De Verklaring van Helsinki geeft geen toelichting op wat verstaan moet worden onder een bewezen effectieve behandeling en er zijn ook geen richtlijnen op dit gebied. De CCMO stelt voor om de volgende criteria te hanteren:

- de behandeling is geregistreerd voor de betreffende indicatie, en/of
- de behandeling wordt aanbevolen in een relevante 'clinical guideline', het farmacotherapeutisch kompas en/of gezaghebbende handboeken, en/of
- de behandeling is effectief bevonden in een recente systematische review.

### **Conclusie**

- Bij een voorstel voor onderzoek naar de effectiviteit van een nieuwe behandeling bij een bepaalde indicatie hoort expliciet een bespreking van de effectiviteit van bestaande behandelingen.
- Indien er geen bewezen effectieve behandeling voorhanden is dan is het gebruik van een placebo-controle groep toegestaan.
- Indien er wel een bewezen effectieve behandeling voorhanden is, dan moet er bij de keuze van de onderzoeksopzet rekening worden gehouden met de volgende aspecten:
  - Is het nodig en praktisch uitvoerbaar om de behandeling te blinderen middels het gebruik van een placebo? Zijn er alternatieven voor blinding?
  - Kan met de gekozen onderzoeksopzet een wetenschappelijk valide antwoord worden verkregen op de onderzoeksvraag?
  - Wat zijn de risico's en ongemakken indien de bewezen effectieve behandeling (tijdelijk) de patiënten wordt onthouden?
  - Wat is de termijn waarin het medisch-ethisch nog verantwoord is om patiënten de bewezen effectieve behandeling te onthouden?
  - Welke voorzorgsmaatregelen zijn er protocollair vastgelegd om de risico's voor de patiënt te beperken, zoals escape criteria en het gebruik van rescue-medicatie?

- Wat zijn de uitkomstparameters van het onderzoek?
- De keuze van de opzet van het onderzoek moet duidelijk beargumenteerd zijn in het onderzoeksprotocol. Indien gebruik wordt gemaakt van een placebo moet dit steekhoudend gemotiveerd worden.
- Als er een placebogroep is, ondanks dat er een bewezen effectieve behandeling is, dan moet dit duidelijk beargumenteerd worden in het onderzoeksprotocol en vermeld worden in de patiënteninformatie en de toestemmingsverklaring.

## Artikel 33 (&14) en open-label extensie studies

De volledige tekst van artikel 33 is als volgt:

*'At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial or to other appropriate care or benefits'*

Hiermee samenhangend is aan artikel 14 toegevoegd:

*'...The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.'*

Artikel 33 van de Verklaring van Helsinki is met name geschreven om te voorkomen dat bepaalde groepen mensen worden uitgebuit. Het is onwenselijk dat onderzoek met AIDS medicijnen in Afrika wordt uitgevoerd wanneer de Afrikaanse deelnemers na afloop van de studie nooit over de medicatie kunnen beschikken omdat het niet betaalbaar of niet beschikbaar is. De implicatie van het artikel zou kunnen zijn dat alle deelnemers aan klinisch onderzoek de beschikking zouden moeten hebben over de onderzoeksmedicatie na afloop van het onderzoek als zij baat hebben gehad bij de behandeling. De reden hiervoor is dat de fabrikant moreel verplicht is om de onderzoeksbehandeling gratis of tegen een lage prijs aan te bieden aan patiënten die aan een klinisch onderzoek hebben meegedaan. Een tegenargument kan zijn dat het ethisch niet aanvaardbaar is om patiënten het vooruitzicht van een langdurige gratis/goedkope behandeling te bieden als stimulans voor deelname aan een onderzoek. Continuering van onderzoeksmedicatie na afloop van het onderzoek kan op individueel of op groepsniveau plaatsvinden. Indien dit op individueel niveau plaatsvindt is er sprake van compassionate use of named-patient use. In dat geval is de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) niet van toepassing. In de regeling geneesmiddelenwet (artikel 3.17 en 3.18) is vastgelegd wat geregeld dient te worden voor het verstrekken van niet geregistreerde geneesmiddelen. Eén mogelijkheid is het verstrekken van een geneesmiddel op basis van een artsenverklaring (named-patient). Dit valt onder de bevoegdheid van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Een tweede mogelijkheid is via een compassionate use programma. Hiervoor dient een verzoek te worden ingediend bij het CBG (zie voor meer informatie [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).

Vaak wordt continuering van het onderzoeksmiddel echter in onderzoeksverband gedaan bij een groep patiënten in de vorm van open-label extensie studies. Dergelijke studies vallen onder de WMO en dienen als zodanig getoetst te worden. Bij de beoordeling van open-label extensie studies door de medisch-ethisch toetsingscommissies staat met name het wetenschappelijk belang en de onderzoeksopzet ter discussie. Soms domineren marketing overwegingen open-label extensie studies en zijn de wetenschappelijke motieven afwezig of ondergeschikt. Dergelijke studies voldoen niet aan de toetsingscriteria



zoals geformuleerd in artikel 3 van de WMO en kunnen als zodanig geen positief oordeel krijgen.

### **Open-label extensie studies**

In het algemeen is een open-label extensie studie een vervolgonderzoek op een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek waarbij het onderzoeksmiddel aan alle of aan een selectie van de patiënten wordt aangeboden met als primair doel de lange-termijn veiligheid van het middel te onderzoeken. Als secundair doel wordt soms ook de lange termijn effectiviteit onderzocht.

### **Wetenschappelijk belang**

De open-label extensiestudie volgt direct op het geblindeerde onderzoek waarbij het primaire doel het vaststellen van effectiviteit was. De resultaten van deze studie zijn op het moment van de start van de open-label extensiestudie in de regel nog niet bekend, zodat er nog geen gegevens zijn over de effectiviteit van het geneesmiddel. Vaak wordt de werkzaamheid van een nieuw middel in verscheidene studies onderzocht, waarbij soms verschillende aspecten worden bestudeerd. Een onderzoek naar de lange termijn veiligheid van het geneesmiddel zal pas relevant zijn als is gebleken dat langdurige toediening van het geneesmiddel gunstig is voor de behandeling van de ziekte. Daar komt bij dat de omvang van open-label extensie studies veelal te gering is om relatief zeldzame ernstige veiligheidsproblemen te kunnen aantonen. Ten aanzien van de ambitie om in een open-label extensie studie de lange-termijn effectiviteit te onderzoeken geldt dat de onderzoeksdesign daar nauwelijks geschikt voor is. Immers, zowel de gewenste blinding als het contrast met de comparator (ander middel, placebo, usual care) zijn afwezig in de open-label extensie studie. Het wetenschappelijke belang van extensiestudies kan om bovenstaande redenen in twijfel worden getrokken. Desondanks kunnen er goede wetenschappelijke vragen worden gesteld die in een dergelijke opzet kunnen worden beantwoord. Een voorbeeld zijn de zogenaamde populatiekinetische studies waarbij factoren die op de lange termijn de farmacokinetiek beïnvloeden kunnen worden bestudeerd. Een dergelijk onderzoek vergt geen (placebo) controle.

### **Opzet van het onderzoek**

Een algemeen kenmerk in de onderzoeksopzet van open label extensie studies is dat er een omzettingsperiode plaatsvindt waarin sommige patiënten worden omgezet van het geblindeerde middel naar het onderzoeksmiddel (niet geblindeerd, open label). Tijdens deze periode wordt de blinding in de regel niet verbroken zodat niet bekend is wie het onderzoeksmiddel heeft gehad en wie niet (dit kan ook placebo zijn geweest). Het verbreken van de blinding wordt door de verrichter meestal niet wenselijk geacht omdat dit van invloed kan zijn op de resultaten van de studie naar de effectiviteit van het geneesmiddel. Dit betekent dat voor een patiënt die placebo heeft gehad en daar 'baat' bij had, kan worden omgezet naar het onderzoeksmiddel, terwijl dit niet nodig is. Daarnaast kan het ook gevolgen hebben voor patiënten die het onderzoeksmiddel hebben gehad, en die de studie voortijdig hebben verlaten vanwege een gebrek aan effectiviteit of een ongunstig bijwerkingenprofiel. Deze patiënten krijgen opnieuw het onderzoeksmiddel aangeboden, niet wetende dat ze dit al eerder gehad hebben, en worden dan weer blootgesteld aan een middel dat voor hen niet werkt of tot ongewenste bijverschijnselen leidt.

Overigens zal het vrijwel altijd mogelijk zijn om per deelnemer de blinding bij afsluiting van de studie (voor de betreffende deelnemer) te doorbreken zonder de validiteit van de data-analyse te compromitteren. Het argument dat de blinding niet mag worden doorbroken omdat dit de resultaten van de studie zou kunnen beïnvloeden is daarom naar de mening van de CCMO niet terecht.

De beslissing van de patiënt om al dan niet mee te doen met de open-label extensie studie wordt genomen in samenspraak met de behandelend arts/onderzoeker. Daarbij wordt door beide afgewogen of deelname zinvol is op basis van de toestand van de patiënt, het verloop in de voorafgaande effectiviteitsstudie en de beschikbaarheid van andere therapieën. De beoordeling of deelname zinvol is op basis van de individuele resultaten van het voorafgaande onderzoek, is niet eenvoudig wanneer men niet weet welk middel men gehad heeft tijdens dit onderzoek. Daarbij is het ook nog van belang welke effectiviteitsparameters gebruikt worden ter beoordeling hiervan. Het vaststellen van de werkzaamheid van een middel is moeilijker bij subjectieve dan bij objectieve effectiviteitsparameters. Bijvoorbeeld, een onderzoek naar de effectiviteit van een geneesmiddel bij patiënten met gedragsstoornissen heeft als primaire effectparameter het aantal patiënten dat een terugval heeft. Een terugval wordt vastgesteld op basis van de uitkomst van vragenlijsten die het gedrag scoren aan de hand van een aantal gedragskenmerken. Deze parameter heeft een sterk subjectief karakter en kan worden beïnvloed door allerlei zaken die niet in relatie staan tot de werkzaamheid van het geneesmiddel. Hierdoor is interpretatie op het niveau van de individuele patiënt bijzonder lastig. Dit is anders bij een onderzoek naar de effectiviteit van een anti-epilepticum bij epilepsie patiënten met als primaire effectparameter 'de percentuele afname in het aantal epileptische aanvallen'. Het aantal epileptische aanvallen is makkelijk te meten, objectief, goed evalueerbaar en op individueel niveau interpreteerbaar. Epilepsie is bovendien een ziekte die meestal verslechtert wanneer een therapie wordt onttrokken en de behandeling is vaak levenslang. Hiervan is niet altijd sprake bij de behandeling van gedragsstoornissen. Wanneer effectiviteit niet gemakkelijk is vast te stellen, is het ook niet eenvoudig te beslissen of continuering van het gebruik van het geneesmiddel in de open-label extensiestudie voor de betreffende patiënt zinvol is. Vaak geeft de verrichter aan dat patiënten in de extensiestudie op ieder moment kunnen stoppen ongeacht de reden. Dus als blijkt dat de patiënt geen baat heeft van het geneesmiddel in de extensie studie kan hij/zij besluiten te stoppen met het onderzoek en samen met de behandelend arts de mogelijkheden van andere behandelingen bekijken. Echter, wanneer effectiviteit niet eenvoudig is te bepalen, bestaat de kans dat een patiënt onnodig en te lang het onderzoeksmiddel gebruikt. Daarbij is het ook van belang het bijwerkingsprofiel van het middel te betrekken. Wanneer een geneesmiddel een hoge 'risk/benefit ratio' heeft, is het nog minder gewenst om een, voor deze patiënt, niet werkzaam geneesmiddel te gebruiken.

### **Welke aspecten zijn van belang bij het beoordelen van open-label extensiestudies?**

Bij het beoordelen van open-label extensiestudies zijn een aantal punten van belang:

- *Wetenschappelijk belang*

Uiteraard moet de beoordeling van het wetenschappelijk belang van een onderzoek altijd plaatsvinden. In het geval van extensiestudies moet in het bijzonder gekeken worden naar de gegevens over de effectiviteit van het middel en de gegevens waaruit

- blijkt dat langdurige toediening van het middel gunstig is voor de te bestuderen aandoening.
- *Onderzoeksopzet*  
In hoeverre is de open-label extensie studie in staat om de onderzoeksvragen op valide wijze te beantwoorden? En in hoeverre zijn de patiëntenaantallen en de follow-up duur hiertoe toereikend?
  - *Ethische aspecten*  
Hierbij dient de vraag beantwoord te worden of het ethisch aanvaardbaar is om de patiënten het geneesmiddel te onthouden, daarbij rekening houdend met wellicht andere mogelijkheden om het geneesmiddel aan te bieden aan de patiënten op individueel niveau, bijvoorbeeld via compassionate use of off-label use. Nadelen hiervan zijn, onder andere, dat het middel aan kleine groepen individuen verstrekt wordt waardoor er geen aanvullende wetenschappelijke verantwoorde conclusies over het gebruik kunnen worden getrokken, dat er bij off-label use geen meldingsplicht is aan de autoriteiten en er dus geen toezicht meer is en er veelal terughoudendheid is met betrekking tot het melden van bijwerkingen.  
Overigens zijn de ethische aspecten ook sterk afhankelijk van de fase van onderzoek waar een nieuw middel in verkeert, de ernst van de aandoening en de beschikbare alternatieven. Als er al veel gegevens zijn die het zeer aannemelijk maken dat een middel werkt en die werking uniek is, zullen patiënten en hun behandelaars vaak de voortgezette behandeling kiezen - zeker als de werking therapeutisch belangrijk is. Een voorbeeld is het middel Glivec, een effectieve behandeling voor chronisch myeloïde leukemie waarvan de lange termijn effecten en veiligheid nog niet duidelijk zijn.
  - *(De)-blinding van de onderzoeksgegevens*  
In hoeverre is het noodzakelijk om de blinding van de onderzoeksgegevens in stand te houden? De verrichter wil de blinding van de gegevens veelal niet verbreken omdat dit van invloed kan zijn op de resultaten, wat niet gewenst is in het kader van registratie van het product. Echter, een gedeeltelijke 'de-blinding' kan goed mogelijk zijn zonder de data-analyse geweld aan te doen. Hierbij kan men denken aan het 'de-blinderen' van de lokale onderzoeker nadat alle gegevens voor het effectiviteitsonderzoek zijn verzameld en verstuurd door hem. Wanneer de blinding niet kan worden verbroken, zullen ook de patiënten op placebo het middel aangeboden krijgen. Er zijn trials waarbij dat ongewenst is maar er zijn ook situaties (zie bovenstaand voorbeeld met Glivec) waar de blinding zelfs gewenst is.
  - *Indicatiegebied en het objectief vaststellen van de werkzaamheid van het geneesmiddel*  
Welke subjectieve en/of objectieve criteria zijn er om de werkzaamheid van het middel vast te stellen? Wordt het verloop van de ziekte bepaald door vele externe factoren of bestaat er een duidelijke relatie tussen een verslechtering van de ziekte en het onthouden van het geneesmiddel?
  - *Risk/benefit ratio*  
Wat is het bijwerkingenprofiel van het geneesmiddel en hoe staat dit in verhouding tot de werkzaamheid van het geneesmiddel. Bij ernstige ziekten kan een zeer ongunstig bijwerkingenprofiel acceptabel zijn als het middel wel effectief is in de behandeling van de ziekte. Daarentegen is dit niet acceptabel als de werkzaamheid van het middel niet is bewezen.

## Literatuurreferenties

- Anonymous. Choice of control groups in clinical trials, ICH Topic E10. London: EMEA, 2000
- Ellenberg SS and Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 464-470.
- Emanuel EJ and Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials – A middle ground. *Lancet* 2001; 345: 915-8.
- Hansson L, Hedner T and Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Blood pressure* 1992; 1: 113-119.
- Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics and international drug trials. *Lancet* 2009; 373 (9657): 13-14
- Leenen H, JCJ Dute en W Kastelein. 'Wetenschappelijk onderzoek', hoofdstuk 5 in *Handboek gezondheidsrecht, deel II: Gezondheidszorg en recht*, 2008
- Simon R. Are placebo-controlled clinical trials ethical or needed when alternative treatment exists? (Editorial) *Ann Intern Med* 2000; 133: 474-475.
- Temple R and Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-463.

## Bijlage 1

### De verschillen tussen de versie van oktober 2008 en de versie van oktober 2000 en note's of clarification van 2002 en 2004

De belangrijkste verschillen met de vorige versie van de Verklaring van Helsinki (oktober 2000) worden hieronder vermeld. Tevens wordt de praktische betekenis hiervan aangegeven. De nummers in het overzicht refereren naar het overeenkomstige nummer in het document (= Declaration of Helsinki (DoH), amended october 2008) met tussen haakjes het oorspronkelijke nummer van het betreffende artikel:

#### A. INTRODUCTION

Nr	Tekst in DoH	Wijziging
1	<i>The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.</i>	Deze tekst is nieuw
2	<i>Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.</i>	Dit artikel is nieuw en is een meer expliciete beschrijving van wat oorspronkelijk in artikel 1 was toegevoegd ' <i>..to provide guidance to physicians <b>and other participants in medical research involving human subjects.</b></i> '
3 (2)	<i>It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of <b>patients, including those who are involved in medical research.</b></i>	Oorspronkelijke tekst sprak over <i>the people</i>
5 (4)	<i>Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. <b>Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.</b></i>	Vet gedrukt betreft een nieuwe toevoeging
10 (9)	<i>Research Investigators should ...</i>	Oorspronkelijk was sprake van <i>Physicians</i>

#### B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH

14	<i><b>The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.</b></i>	Deze tekst is afkomstig uit de Note of Clarification bij artikel 30 (toegevoegd 2004)
15	<i><b>No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.</b></i>	Nieuwe toevoeging aan dit artikel
16 (15)	<i>... Research on patients or healthy volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician <b>or other health care professional</b> ....</i>	In de vorige versie was sprake van een <i>clinically competent medical person</i>
17	<i>Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if</i>	Dit artikel is een uitgebreidere versie van het oorspronkelijke artikel 19

Nr	Tekst in DoH	Wijziging
	<i>the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.</i>	
19	<i>Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database <b>before recruitment of the first subject</b></i>	Dit artikel is nieuw, betreft een aangescherpte versie van de laatste zin van artikel 16 ‘ <i>The design of all studies should be publicly available.</i> ’
21 (18)	<i>Medical research involving human subjects <b>may</b> only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the <b>research</b> subjects.</i>	Geschrapt is de toevoeging ‘ <i>This is especially important when the human subjects are healthy volunteers.</i> ’
22 (20)	<i>Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. <b>Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.</b></i>	Dit artikel is in de plaats gekomen van artikel 20: ‘ <i>The subjects must be volunteers and informed participants in the research project.</i> ’
24 (22)	<i>In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed ... <b>Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information.</b> ...</i>	De vetgedrukt zin is toegevoegd aan dit artikel
25	<i>For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.</i>	Nieuw artikel, zie de toelichting in deze notitie
27 (24)	<i>For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, <b>and the research entails only minimal risk and minimal burden.</b></i>	De vetgedrukt tekst is toegevoegd aan dit artikel
28 (25)	<i>When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. <b>The potential subject’s</b></i>	De vetgedrukt tekst is toegevoegd aan dit artikel

Nr	Tekst in DoH	Wijziging
	<b><i>dissent should be respected.</i></b>	
29 (26)	<i>Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. <b>In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent</b> provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.</i>	De vetgedrukt tekst is toegevoegd aan dit artikel
30 (27)	<i>Authors, <b>editors</b> and publishers... <b>They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting.</b> Negative <b>and inconclusive</b> as well as positive results should be publishes or otherwise made publicly available. ...</i>	De vetgedrukt tekst is toegevoegd aan dit artikel

C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE

31 (28)	<i>The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value <b>and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.</b></i>	De vetgedrukte tekst is in de plaats gekomen van: <b><i>When medical research is combined with medical care, additional standards apply to protect the patients who are research subjects.</i></b>
32 (29)	<i>The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or</i></li> <li>– <i>Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention <b>and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm.</b></i></li> </ul>	Tekst deels gebaseerd op de Note of Clarification bij het oorspronkelijke artikel 29. Zie elders in deze notitie

Nr	Tekst in DoH	Wijziging
	<i>Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.</i>	
33 (30)	<i>At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled <b>to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it</b>, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.</i>	De vetgedrukt tekst is nieuw toegevoegd. Voor verdere reactie op dit artikel zie elders in deze notitie.
34 (31)	<i>The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study <b>or the patient's decision to withdraw from the study</b> must never interfere with the patient-physician relationship.</i>	De vetgedrukt tekst is toegevoegd aan dit artikel