

Raadgevend Comité voor Bio-ethiek

Advies nr. 26 van 15 december 2003 betreffende de invoering van een farmacogenetisch luik in onderzoeksprotocollen

Vraag om advies van 25 februari 2003

van Dr. F. Demeulemeester, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Camillus te Sint-Denijs-Westrem;

Vraag van 11 juni 2003

van Prof. P. Hermans, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Sint-Pietersziekenhuis te Brussel;

Vraag van 25 juni 2003

van Dr. J. Boland, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Centre Hospitalier Régional de la Citadelle te Luik.

Voorafgaande opmerking:

Het Raadgevend Comité gebruikt voortaan “commissie voor ethiek” in plaats van “ethisch comité”.

Vragen gesteld aan het Comité

Het Bureau van het Raadgevend Comité heeft meerdere brieven ontvangen vanwege Voorzitters van commissies voor ethiek betreffende de invoering van een farmacogenetisch luik in klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

1. Op 25 februari 2003 was er een vraag om advies van Dr. F. Demeulemeester, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Camillus in Sint-Denijs-Westrem, waarin werd vermeld dat deze commissie een negatief advies had uitgebracht betreffende een onderzoek naar het antwoord van schizofreniepatiënten op een neurolepticum. Er was een DNA-staal vereist om in een eerste fase na te gaan of er identificeerbare factoren waren die het antwoord op het geteste geneesmiddel beïnvloedden. Dit staal zou door de firma worden bewaard om andere erfelijke factoren te onderzoeken die verband zouden kunnen houden met schizofrenie.
2. Op 15 april 2003 stuurde de firma GlaxoSmithKline (GSK) een rondschrijven naar de voorzitters van de plaatselijke commissies voor ethiek in verband met de farmacogenetische studies die zij wil realiseren (zie Bijlage I). Twee voorzitters van plaatselijke commissies voor ethiek zonden deze brief door naar het Raadgevend Comité, vergezeld van een vraag om advies:
 - a) Prof. P. Hermans, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Sint-Pietersziekenhuis te Brussel, in een brief van 11 juni 2003;
 - b) Dr. J. Boland, voorzitter van de commissie voor ethiek van het Centre Hospitalier Régional de la Citadelle te Luik, in een brief van 25 juni 2003.

Het rondschrijven van GSK maakt gewag van het nut van de farmacogenetica om het antwoord op een geneesmiddel in termen van veiligheid, tolerantie en doeltreffendheid te voorspellen. De firma GSK heeft dan ook beslist sinds januari 2003 een farmacogenetisch luik, met name de inzameling van bloedmonsters, op te nemen in **al** haar fase I- en fase II-studies en in sommige van haar fase III-studies¹: *“Deze bloedstalen collectie zal dus SYSTEMATISCH gebeuren, zelfs wanneer een hypothese van een individuele variatie die de oorzaak kan zijn van een onverwachte of onverklaarde reactie, al dan niet a priori zou zijn gesteld. De deelname, van een centrum, aan het farmacogenetisch luik zal dus verplicht zijn indien deze wenst deel te nemen aan een klinische studie in fase I of II en aan bepaalde studies in fase III”.*

¹ De termen « fase I, II en III » wijzen op de verschillende fasen in de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel : in fase I wordt het geneesmiddel getest bij een klein aantal personen, gewoonlijk gezonde vrijwilligers, in fase II wordt het geneesmiddel getest bij een klein aantal patiënten met de betreffende aandoening, in fase III volgt dan de test bij een groot aantal van deze patiënten.

In het rondschrijven wordt bovendien gemeld dat onafhankelijke deskundigen inzake ethiek zijn geraadpleegd en dat het elke patiënt vrij zal staan zijn deelname aan het farmacogenetische onderdeel van de studie te weigeren.

De Voorzitter van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek heeft op 19 juni 2003 een brief gestuurd naar de Voorzitters van alle plaatselijke commissies voor ethiek waarin hij aankondigt dat het Raadgevend Comité naar aanleiding van deze brieven een advies zal formuleren over de problematiek van het farmacogenetisch onderzoek in het kader van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het formuleren van het advies werd toevertrouwd aan de beperkte commissies 2000/2bis (Toepassing genetica voor medische doeleinden) en 97/8bis (Klinisch onderzoek).

A. Farmacogenetica: definities en terminologie

Farmacogenetisch onderzoek berust op de ervaring dat niet alle patiënten op dezelfde manier reageren op een geneesmiddel, en dat deze verschillen, tenminste gedeeltelijk, van genetische oorsprong kunnen zijn. De verschillen kunnen ofwel de farmacokinetiek van het geneesmiddel – en derhalve diens concentratie in het organisme – beïnvloeden, ofwel de gevoeligheid van de geïsoleerde organen veranderen. Hierdoor zal ofwel de doeltreffendheid ofwel het risico van ongewenste effecten beïnvloed worden.

In dit jonge onderzoeksdomein is het belangrijk de gebruikte termen duidelijk te definiëren. In de literatuur is er geen consensus over de betekenis van de begrippen farmacogenetica en farmacogenomics. Beide worden dikwijls door elkaar gebruikt. Het “European Agency for the Evaluation of Medicinal Products” (EMA)², evenals bepaalde Angelsaksische tijdschriften³ geven volgende definities:

- "Farmacogenetica" betreft de studie van de interindividuele variaties van de DNA-sequentie in verhouding tot het antwoord op het geneesmiddel.
- "Farmacogenomics" betreft de studie van de variabiliteit van de expressie van de individuele genen in verhouding tot het antwoord op het geneesmiddel op cel- of weefselniveau, en dit zowel op het niveau van het individu als op het niveau van een populatie. De term kan in zeer ruime zin betrekking hebben op het concipiëren, op de ontdekking of op de klinische ontwikkeling van een geneesmiddel.

In het rondschrijven van de firma GSK heeft de term farmacogenetica wellicht betrekking op de twee aspecten van het onderzoek naar de verhouding tussen genetica en geneesmiddel. Het is in deze ruime betekenis dat de term verder in dit advies wordt gebruikt.

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek is zich bewust van het grote belang van de ontwikkeling van de farmacogenetica. Op grond van een genetische analyse tijdens de klinische studies in de ontwikkelingsfase van een nieuw geneesmiddel zou het mogelijk moeten worden patiënten te identificeren die kans maken om het gewenste effect te vertonen (de *responders*), en ze te onderscheiden van diegenen die minder kans hebben om het

² “Position paper on terminology in pharmacogenetics” (EMA/CPMP/3070/01)

³ GOLDSTEIN D.B. “Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic”, N.Eng. J. Med. (editorial), vol. 348, pp. 553-556 (2003);

EVANS W.E. and HOWARD L.M. “Pharmacogenomics – Drug disposition, drug targets, and side effects”, N. Eng. J. Med. (editorial), vol. 348, pp. 538-549 (2003).

gewenste effect te vertonen (*non responders*). Op dezelfde manier zou het mogelijk worden patiënten te identificeren die een hoger risico op ongewenste effecten lopen (*adverse responders*). Op termijn zou de farmacogenetica een geïndividualiseerd therapeutisch voorschrijven mogelijk moeten maken. Momenteel behoort de toepassing ervan echter nog tot het domein van het onderzoek en blijft ze beperkt tot enkele referentiecentra. Een breder gebruik in de toekomst lijkt geen grote technologische moeilijkheden met zich mee te brengen, maar roept tal van ethische, sociale en wettelijke vragen op.

De wijze waarop stalen voor een farmacogenetische studie afgenomen, bewaard en gelabeld worden is van groot belang voor de ethische vraagstelling en voor de verplichtingen van de onderzoeker en de opdrachtgever (sponsor). Onderzoeker, sponsor, de overheid en de commissies voor ethiek, moeten eenzelfde betekenis geven aan de gebruikte termen.

De term **anoniem** betekent dat het onmogelijk is een verband te leggen tussen het staal en de identiteit van de donor, en dit vanaf het beginstadium van het experiment. Het is evenwel niet uitgesloten dat individuele of klinische kenmerken gekoppeld blijven aan het staal, zoals leeftijd, geslacht, etnische afkomst, plaats van afname, aard van de aandoening...

De term **anonymiseren** heeft betrekking op een verbreking van de link tussen donoridentiteit en staal op een later ogenblik en dit houdt in dat het staal gedurende een deel van het experiment identificeerbaar was. Anonimiseringsprocedures hebben uiteraard tot gevolg dat indien, na anonimisering, een voor de patiënt belangrijke vaststelling wordt gedaan, het onmogelijk zal zijn de band tussen hem en het staal te herstellen en hem zodoende individueel te laten profiteren van de ontdekking.

De term **gecodeerd** betekent dat het monster niet meer wordt geïdentificeerd door verwijzing naar de donor, maar alleen via codelijsten. Aan de hand van deze codelijsten is het evenwel mogelijk een link met de identiteit van de donor te herstellen. In dit geval is het essentieel te weten wie deze lijsten bewaart, wie over de toegang tot de codes beschikt en in welke omstandigheden de band tussen het staal en de donor kan worden hersteld. Gecodeerde stalen kunnen uiteraard op een gegeven ogenblik worden geanonimiseerd door de codelijsten te vernietigen.

Het verdient aanbeveling bij de codering gebruik te maken van *at random* toegekende cijfers of letters, waarbij elk systeem wordt vermeden dat een gemakkelijke identificatie van de patiënt zou mogelijk maken, zoals bv. het gebruik van het nummer van het centrum. Wanneer in dit centrum slechts een beperkt aantal proefpersonen worden geïncludeerd, kan inderdaad zonder veel moeite een verband worden gelegd tussen de proefpersonen en hun staal.

Zelfs na anonimisering of codering kan uit de gegevens die aan de stalen gekoppeld blijven, blijken dat deze horen bij zeer specifieke populaties qua ethnische of geografische oorsprong, sociaal-economisch niveau en zelfs levensstijl. Vandaar dat het belangrijk is nauwkeurig te weten welk soort gegevens na anonimisering aan het monster gekoppeld blijven.

B. Ethische reflecties

Na analyse van de problematiek besliste het Raadgevend Comité zich te buigen over *drie belangrijke ethische vragen*. De bespreking beperkt zich niet tot het specifieke probleem gesteld in de geciteerde brieven, maar richt zich ook tot de ruimere ethische problematiek die

wordt gesteld door de ontwikkeling van de farmacogenetica in het kader van studies met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

1. Kan een opdrachtgever, vóór er enig advies is van een commissie voor ethiek, een deel van het protocol opleggen en er een *conditio sine qua non* van maken voor de deelname van de instelling aan het klinisch onderzoek?
2. Stelt het nemen van een bloedstaal met het oog op een farmacogenetische studie een ethisch probleem dat verschilt van dat bij klassieke staalafnamen die bijvoorbeeld gebeuren om een toxisch effect op te sporen?
3. Wat zijn de aanbevelingen die moeten worden geformuleerd aan de commissies voor ethiek, de onderzoekers en de overheid? Over welke voorafgaande informatie dient de gezonde of zieke vrijwilliger die deelneemt aan de studie te beschikken?

1. Kan een opdrachtgever, vóór er enig advies is van een commissie voor ethiek, een deel van het protocol opleggen en er een *conditio sine qua non* van maken voor de deelname van de instelling aan het klinisch onderzoek?

Het rondschrijven van de firma GSK kondigt voor alle fase I- en fase II-studies en sommige fase III-studies de realisatie van een farmacogenetisch luik aan, waarbij systematisch stalen zullen worden genomen, ongeacht of er al dan niet een hypothese dient te worden geverifieerd betreffende een genetische anomalie of een genetisch polymorfisme dat een invloed heeft op de doeltreffendheid of het risico van ongewenste effecten van het geteste geneesmiddel. Verder wordt gesteld dat deelname aan het farmacogenetisch luik verplicht zal zijn als het centrum wenst deel te nemen aan de betrokken studies.

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek meent dat deze voorwaarde een belemmering vormt voor de opdrachten, toegewezen aan de commissies voor ethiek, zoals het die afleidt uit de bepalingen van het Koninklijk Besluit van 12 augustus 1994⁴, de Wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987⁵, de Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd door de Programmawet van 24 december 2002⁶, de Richtlijn 2001/20/EC⁷, en uit de ethische voorschriften betreffende de werking van de Commissies voor ethiek (verklaring van Helsinki-Edinburgh 2000⁸ van de World Medical Association en de International Ethical

⁴ Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 23 oktober 1964 tot bepaling van de normen die door de ziekenhuizen en hun diensten moeten worden nageleefd.

⁵ “Het Comité oefent (...) een adviserende functie (uit) met betrekking tot alle protocollen inzake experimenten op mensen en menselijk voortplantingsmateriaal.” (Art. 70 ter, 2,3° van de Wet op de ziekenhuizen)

⁶ “...is het gunstig advies van een ethische commissie verplicht voor het uitvoeren van iedere klinische proef” (art. 6bis, §2 van de Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, zoals gewijzigd door de Programmawet van 24 december 2002 – BS 31/12/02 – Ed. 1).

⁷ Tot de opdrachten van het ethisch comité behoort het controleren van de wetenschappelijke verantwoording van de verschillende onderdelen van de studie die aan het comité wordt voorgelegd. Het is zijn plicht om de voorzienbare risico's en nadelen te beoordelen voor de proefpersoon in kwestie, in elke fase van het protocol (manipulaties en staalnamen). Het comité moet er zich in dit verband van vergewissen dat de fysieke, sociale en psychologische risico's die worden gelopen door de proefpersoon, redelijk blijven en opwegen tegen het verwachte voordeel voor de proefpersoon in kwestie en voor andere, huidige of toekomstige patiënten. (Richtlijn 2001/20/EC, art. 3, §2).

⁸ “Het concept en de uitvoering van ELKE fase van een experiment waarbij mensen betrokken zijn moeten duidelijk beschreven worden in een onderzoeksprotocol. Dit protocol dient voor onderzoek, commentaar en advies en indien nodig voor goedkeuring te worden voorgelegd aan een daartoe aangewezen toetsingscommissie voor ethiek. Deze commissie moet onafhankelijk zijn van de onderzoeker, de promotor of eender welke onbehoorlijke beïnvloedingsvorm en dient in overeenstemming te zijn met de wetten en reglementen van het land waarin het onderzoek uitgevoerd wordt.” (Verklaring van Helsinki-Edinburgh 2000, art. 13).

Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects van de Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)). De verschillende aanbevelingen impliceren dat de geraadpleegde commissie voor ethiek onafhankelijk moet zijn van zowel de promotor als van de onderzoeker.

Er kan weliswaar worden geargumenteed dat de commissie voor ethiek het recht heeft om het farmacogenetisch protocol te weigeren, maar in dat geval voorziet de firma GSK dat het centrum niet zal kunnen deelnemen aan het geplande onderzoek en het risico loopt niet meer te worden aangezocht voor latere protocollen, die hetzelfde farmacogenetische onderzoek zullen omvatten. Een dergelijke handelwijze vormt een onaanvaardbare morele druk op de commissie voor ethiek en op de aangezochte onderzoeker. Deelname aan de vroege fases (I of II) van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel is immers erg aantrekkelijk, biedt niet te verwaarlozen professionele voordelen voor de onderzoeker en valoriseert het imago van zijn instelling. Het is soms ook de enige mogelijkheid om in een vroeg stadium toegang te hebben tot een nieuw geneesmiddel, wat belangrijk kan zijn, bv. in gebieden zoals de behandeling van kanker of van AIDS. Het opleggen van de deelname aan het farmacogenetisch luik lijkt des te meer in tegenspraak te zijn met de opdrachten van de commissie voor ethiek dat het rondschrijven bepaalt dat de bloedstalen zullen worden genomen, zelfs als er a priori geen hypothese is betreffende hun gebruik om de oorzaak van een onverwachte, onverklaarde reactie te voorzien. De plaatselijke commissie voor ethiek moet haar advies dus uitbrengen zonder dat ze weet welk gebruik er later precies zal worden gemaakt van het staal. In soortgelijke termen stelt zich ook het probleem van het latere gebruik van de stalen genomen in de studie bij schizofreniepatiënten, zoals aangegeven in de brief van Dr. F. Demeulemeester.

2. Stelt het nemen van een bloedstaal met het oog op een farmacogenetische studie een ethisch probleem dat verschilt van dat bij klassieke staalnamen die bijvoorbeeld gebeuren om een toxisch effect op te sporen?

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek heeft zich afgevraagd welke verschillen er zijn tussen een traditionele staalname, zoals de bepaling van leverenzymen, en een staalname die dient voor een farmacogenetische studie in het kader van het testen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik.

De vrees die het vaakst wordt geuit, is dat de genetische informatie voor een ander doel dan het aanvankelijke wordt gebruikt, bijvoorbeeld om het farmaceutische onderzoek in een richting te sturen die ten koste gaat van een bevolkingsgroep met zeldzame kenmerken, of om bepaalde bevolkingsgroepen de toegang tot geneesmiddelen te ontfangen. Hoewel dergelijke hypothesen niet uitgesloten mogen worden, dient toegegeven dat de gegevens die farmacogenetische onderzoeken opleveren, op dit punt niet fundamenteel verschillen van die welke worden verkregen door meer traditionele onderzoeken.

Genetische gegevens zijn evenwel niet alleen van belang voor de proefpersoon, maar kunnen ook van nut zijn voor personen uit zijn omgeving die dezelfde genetische kenmerken vertonen. Dat is vandaag bijvoorbeeld reeds het geval wanneer via conventionele tests erfelijke aandoeningen worden aangetoond zoals een hemoglobinoopathie of hemofilie.

Het fundamentele verschil tussen farmacogenetisch onderzoek en de traditionele benadering, is dat een DNA-staal een uiterst lange, wellicht onbeperkte houdbaarheid heeft, ook zonder een beroep te doen op bijzondere technieken van bewaring. Dit houdt in dat het staal gemakkelijk bruikbaar blijft na het einde van de studie waarvoor het werd genomen. Dit voedt de vrees dat het zal worden gebruikt voor andere doeleinden dan de aanvankelijke, en roept op ethisch vlak de vraag op welke houding moet worden aangenomen tegenover een toepassing waarin het oorspronkelijke protocol niet voorzagt, en de vraag naar de grenzen van de geldigheid van de geïnformeerde toestemming, die door de patiënt in dergelijke context wordt gegeven.

3. Wat zijn de aanbevelingen die moeten worden geformuleerd aan de commissies voor ethiek, de onderzoekers en de overheid? Over welke voorafgaande informatie dient de gezonde of zieke vrijwilliger die deelneemt aan de studie, te beschikken?

Bij klinische studies met geneesmiddelen moeten de regels, vervat in internationale aanbevelingen, zoals de Good Clinical Practice-aanbevelingen, de Verklaring van Helsinki, de International Guidelines van de CIOMS, de adviezen 13 en 23 van het Raadgevend Comité,... worden nageleefd. Wanneer het protocol een farmacogenetisch luik bevat dienen de verschillende deelnemende actoren bijzondere aandacht te besteden aan een aantal meer specifieke aspecten die voornamelijk betrekking hebben op de vertrouwelijkheid van de gegevens, de informatie naar en de geïnformeerde toestemming van de patiënt.

3. 1. Aanbevelingen aan de plaatselijke commissies voor ethiek

Als het protocol een farmacogenetisch luik bevat, moet de plaatselijke commissie voor ethiek op basis van de opmerkingen onder punt 2 bijzondere aandacht hebben voor de volgende zaken.

- De commissie voor ethiek dient het hoofddoel van het experiment, en het belang van de genetische studie in het licht van dit doel, te evalueren. Er zijn verschillende situaties mogelijk.
 - Situatie 1. Er is uitsluitend sprake van een genetische analyse met een doel dat duidelijk wordt gespecificeerd in het protocol, en waarbij het staal onmiddellijk na de studie wordt vernietigd. Een voorbeeld is de studie van de genen die de enzymen regelen die instaan voor de metabolisering van een nieuw antimitoticum dat wordt gebruikt ter behandeling van dikkedarmkanker.
 - Situatie 2. Na een genetische analyse die duidelijk in het protocol is omschreven, wordt het staal niet vernietigd en wordt van in het begin voorzien in de mogelijkheid het staal achteraf te gebruiken voor een doel dat verband houdt met de doelstelling van de oorspronkelijke studie. Een voorbeeld is de studie van de genen die de enzymen regelen die instaan voor de metabolisering van een nieuw antimitoticum dat wordt gebruikt ter behandeling van dikkedarmkanker, met de mogelijkheid om achteraf andere genen te bestuderen die een niet-gepreciseerde rol spelen “op het gebied” van dikkedarmkanker. Het is inderdaad een dergelijke situatie die beschreven wordt in het protocol betreffende de schizofreniepatiënten (cfr. brief Dr. Demeulemeester), met de bijkomende bijzonderheid dat de studie betrekking heeft op psychische functies.

- Situatie 3. Er wordt een aanvankelijke genetische analyse in het protocol omschreven, maar er wordt ook voorzien in een verlengde bewaring van het staal, al dan niet in geanonimiseerde vorm, om het achteraf te gebruiken voor een niet-gespecificeerd doel. Het voornemen het staal op lange termijn te gebruiken, en de beperkingen waaraan dit gebruik onderhevig is, moeten in het protocol vermeld staan.
- De commissie voor ethiek dient nauwkeurig de identificatie van het staal, de codering of de anonimisering ervan na te gaan. In geval van codering moet de houder van de codelijst worden gepreciseerd. Idealiter zou dit een betrouwbare derde – Trusted Third Party – moeten zijn (K.B. van 13.02.2001 ter uitvoering van de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens - B.S., 13.03.2001). Bij ontstentenis hiervan komt deze verantwoordelijkheid toe aan de onderzoeker, die deze opdracht in alle onafhankelijkheid dient uit te oefenen. Het is niet toelaatbaar dat deze lijst zou berusten bij de sponsor. Als de stalen geanonimiseerd worden, moeten het ogenblik en de modaliteiten van de anonimiseringsprocedure gedetailleerd worden vermeld.
- De commissie voor ethiek moet aandacht besteden aan de specificaties betreffende degene die belast is met de bewaring van het staal en de plaats van bewaring. Het protocol moet nauwkeurig de tijd opgeven gedurende welke het staal zal worden bewaard, hetzij in identificeerbare vorm, hetzij na codering en/of anonimisering.
- De commissie voor ethiek moet de identiteit en de kwalificaties verifiëren van de onderzoeker of het team die/dat de genetische analyses zullen uitvoeren. De commissie voor ethiek moet weten of het staal slechts door dit team zal worden gebruikt dan wel of het achteraf kan worden bezorgd aan, of gedeeld wordt met andere onderzoekers. Het protocol moet preciseren of dit monster kan worden opgenomen in een DNA-bibliotheek die ter beschikking wordt gesteld van geïnteresseerde onderzoekers, bijvoorbeeld een DNA-bibliotheek van patiënten met dikkedarmkanker. Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek sluit zich aan bij de aanbevelingen, opgenomen in de Internationale Verklaring betreffende de menselijke genetische gegevens van de UNESCO van 16 oktober 2003, en benadrukt dat dergelijke DNA-bank dient te worden beheerd door een verantwoordelijke die onafhankelijk staat van commerciële organisaties.

Het belang van deze verschillende punten varieert natuurlijk naargelang de doelstelling waarvoor het staal wordt genomen, en de bewaring van dat staal (onder identificeerbare, gecodeerde of geanonimiseerde vorm).

3. 2. Aanbevelingen aan de onderzoeker

De onderzoeker moet zich ervan vergewissen dat de informatie die aan de commissie voor ethiek wordt verstrekt, volledig en waarheidsgetrouw is.

Hij moet er voor zorgen dat de proefprocedures en de gegevensverzameling gebeuren zoals beschreven in het protocol. Hij dient ook na te gaan of de patiënt of de gezonde vrijwilliger in het informatieformulier alle gegevens vindt over de doelstellingen van de studie, inclusief het farmacogenetisch luik en de gegevens betreffende een eventueel later gebruik van het DNA-

staal. Hij moet de proefpersoon alle nodige inlichtingen verstrekken zodat deze de procedure begrijpt en zijn toestemming kan geven met volledige kennis van zaken.

Overigens dient de onderzoeker te waken over de vertrouwelijkheid van de gegevens en zich ervan te vergewissen dat de codelijsten niet toegankelijk zijn voor de opdrachtgever-sponsor.

3. 3. Over welke voorafgaande informatie dient de gezonde of zieke vrijwilliger die deelneemt aan de studie, te beschikken?

Om zijn geïnformeerde toestemming te kunnen geven tot deelname aan de studie moet de proefpersoon beschikken over alle relevante informatie in begrijpelijke vorm.

Als het farmacogenetisch onderzoek een welbepaald doel nastreeft en gepaard gaat met de snelle vernietiging van het staal (situatie 1), wordt de toestemming gevraagd volgens de gebruikelijke procedure. Er wordt nochtans aangeraden de gegevens die betrekking hebben op het farmacogenetisch luik te voorzien op afzonderlijke formulieren, zodat men zeker is dat de patiënt volledig geïnformeerd is over de bijzonderheden van de farmacogenetische studie. Deze werkwijze laat daarenboven toe dat de proefpersoon zijn toestemming kan geven voor deelname aan de rest van de studie, met uitsluiting van het farmacogenetisch luik.

Ook indien, zoals beschreven in situatie 2, het staal niet wordt vernietigd, maar bewaard wordt - ongeacht of dit gebeurt in identificeerbare of geanonimiseerde vorm - met het oog op een latere analyse waarvan de aard en de doelstelling worden omschreven in het aanvankelijke protocol, lijkt de gebruikelijke toestemmingsprocedure voldoende. Het is niet onontbeerlijk om bij de implementatie van de tweede fase van de studie een nieuwe toestemming te vragen bij de proefpersoon of bij een commissie voor ethiek, op voorwaarde dat bij het onderzoek van het aanvankelijk protocol voldoende aandacht is besteed aan de omvang en de beschrijving van het later uit te voeren onderzoek.

Als het ten slotte gaat om stalen die bestemd zijn om te worden bewaard en te worden gebruikt voor een doel dat niet van in het begin is omschreven en geen verband houdt met het oorspronkelijke protocol (situatie 3), is het niet nodig te voorzien in een nieuwe vraag tot toestemming van de proefpersoon, indien deze akkoord ging met deze manier van werken. De patiënt moet wel geïnformeerd worden over de mogelijkheid zijn toestemming te beperken tot een gedeelte van de studie, en het gebruik van zijn staal te weigeren voor een niet van bij het begin omschreven doel. Het vragen van een nieuwe toestemming is overigens onmogelijk wanneer het staal in anonieme vorm bewaard wordt. Men zal zich er echter van dienen te vergewissen dat de proefpersoon het protocol en de aanwending van het staal volledig heeft begrepen. Het in het aanvankelijke protocol nog niet omschreven nieuwe project zal in deze situatie echter wel het voorwerp moeten vormen van een nieuw verzoek om advies aan een commissie voor ethiek, die onafhankelijk is van de opdrachtgever.

Een patiënt of vrijwilliger die deelneemt aan de studie van een geneesmiddel, moet, zoals vermeld in het rondschrijven van de firma GSK, het recht hebben om ofwel zijn deelname aan het farmacogenetisch luik in zijn geheel te weigeren, ofwel zijn bijdrage te beperken tot een deel ervan, bijvoorbeeld het onmiddellijke gebruik van het staal voor een welbepaald doel dat verband houdt met de bestudeerde aandoening. Hij moet de mogelijkheid hebben om zich te verzetten tegen later gebruik van het staal in identificeerbare vorm, of dit later gebruik kunnen beperken tot een geanonimiseerd staal. Ten slotte moet hij ook het recht hebben om het

gebruik van zijn staal voor bepaalde types van studies, bijvoorbeeld studies betreffende gedragsstoornissen, te verbieden.

De proefpersoon moet eveneens de mogelijkheid hebben om te allen tijde zijn toestemming terug in te trekken, te vragen om vernietiging van zijn staal en het bewijs van deze vernietiging te krijgen. Hij moet vóór de aanvang van de studie wel weten dat deze optie niet meer bestaat eenmaal het staal geanonimiseerd is.

In het protocol moet ook staan in welke mate de patiënt geïnformeerd zal worden over de resultaten van de studie, of hij toegang zal hebben tot zijn persoonlijke gegevens en of hij de conclusies van de studie zal ontvangen. In elk geval heeft de patiënt het recht te weten, maar ook het recht niet te weten. In het eerste geval moet hij eveneens aanduiden of hij rechtstreeks wil ingelicht worden over de resultaten, of via een tussenpersoon, bv. zijn huisarts. Nogmaals dient vermeld dat er bij gebruik van geanonimiseerde stalen geen mogelijkheid meer is om de patiënt feedback te geven over een waarneming die nuttig zou kunnen zijn voor hem of voor zijn omgeving. In dit geval moeten de waarnemingen die pertinent zijn voor de proefpersonen of eventueel voor de hele bevolking, zo snel mogelijk worden bezorgd aan de onderzoeker, die ze dan op de meest adequate wijze moet doorgeven aan de belanghebbenden. Zowel de opdrachtgever (sponsor) als de onderzoeker heeft de morele verplichting zo vlug als mogelijk de vaststellingen van het onderzoek te verspreiden en geen informatie achter te houden.

3.4. Aanbevelingen aan de overheid

Op het vlak van onderzoek op mensen, en in het bijzonder op het vlak van het genetisch onderzoek, heeft de overheid de belangrijke taak in de wetgeving de rol en de verantwoordelijkheid van de verschillende actoren vast te leggen. Om te komen tot een maximale efficiëntie zouden de wettelijke regels op Europees niveau moeten geüniformiseerd worden. Wanneer de wetgeving hieromtrent in bepaalde staten minder streng is dan in andere houdt dit gevaren in en kunnen de proefpersonen worden blootgesteld aan een verhoogd risico.

De overheid dient controle- en auditororganen op te richten die onafhankelijk zijn ten opzichte van de farmaceutische industrie. Via inspecties moet worden nagegaan of de rechten van de patiënten worden gerespecteerd en of de wettelijke bepalingen, maar ook de in het protocol voorziene procedures betreffende meer bepaald het gebruik en de identificatie van de stalen en de vertrouwelijkheid van de gegevens strikt worden nageleefd.

De basisgegevens van de studie en de oorspronkelijke documenten moeten beschikbaar blijven zodat het enerzijds mogelijk is om de voorgestelde conclusies te valideren en anderzijds na te gaan of de procedures zoals beschreven in het protocol dat werd voorgelegd aan de commissie voor ethiek, daadwerkelijk gevolgd werden. Hiervoor is het natuurlijk noodzakelijk de band tussen patiënt en gegevens te kunnen leggen zodat het wenselijk lijkt slechts tot anonimisering over te gaan op het ogenblik dat er geen noodzaak meer is voor dergelijke verificatie, bv. na registratie van het geneesmiddel. Een volledige anonimisering van de stalen vermindert inderdaad de bruikbaarheid van de resultaten in de zin dat iedere verificatie van de authenticiteit van de gegevens door de bevoegde overheid erdoor onmogelijk wordt. Het is wenselijk dat de resultaten van dergelijke evaluaties verplicht deel zouden uitmaken van het registratiedossier van een nieuw geneesmiddel.

Besluit

De ontwikkeling van de farmacogenetica is een belangrijke stap in de evolutie van de farmacotherapie. Deze benadering zou het enerzijds mogelijk moeten maken de patiënten te identificeren die een goede kans hebben het gewenste antwoord op het geneesmiddel te vertonen (*responders* versus *non responders*) en anderzijds te voorspellen welke patiënten een hoger risico van ongewenste effecten zullen lopen.

Ongeacht het belang van de farmacogenetische benadering, legt het feit dat men van het aanvaarden van dit luik een voorwaarde tot deelname aan de klinische studie maakt, een onaanvaardbare morele druk op de plaatselijke commissie voor ethiek en op de betrokken onderzoeker. Krachtens de terzake eensluidende wettelijke bepalingen en internationale aanbevelingen is het immers de taak van deze commissies, en van hen alleen, om in alle onafhankelijkheid de gegrondheid van het onderzoek te beoordelen, door “de voorzienbare risico's en nadelen af te wegen tegen de verwachte voordelen” (art. 3.2.a., Richtlijn 2001/20/EC).

Deze evaluatie maakt deel uit van de basisopdracht van de plaatselijke commissie voor ethiek, “een onafhankelijke instantie die belast is met het toezicht op de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, en het publiek waarborgen te bieden van die bescherming, met name door onder andere een oordeel uit te spreken over het protocol van de proef, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en de methoden en documenten die worden gebruikt om de proefpersonen te informeren en hun geïnformeerde schriftelijke toestemming te verkrijgen” (art. 2, k, Richtlijn 2001/20/EC).

De plaatselijke commissie voor ethiek moet zich ervan vergewissen dat het protocol alle informatie bevat, nodig om de verschillende aspecten van zijn taak te vervullen. Meer speciaal wat het farmacogenetisch onderzoek betreft, moet de commissie voor ethiek worden ingelicht over de doelstellingen waarvoor het staal wordt genomen, de regels voor de bewaring ervan en de vertrouwelijkheid van de gegevens die resulteren uit de analyse ervan. De commissie voor ethiek moet er speciaal op letten of de voor de patiënt bestemde informatie wel duidelijk en verstaanbaar is verwoord en volledig is.

Voor het farmacogenetische luik moet een expliciete toestemming van de patiënt worden verkregen, ongeacht zijn akkoord om mee te werken aan het primaire protocol. Deze toestemming moet slaan op alle voorziene fasen van de farmacogenetische studie, op de bewaring en op de latere aanwending van het staal. De patiënt moet beschikken over de mogelijkheid om zijn akkoord te geven voor bepaalde fasen en hij moet zijn toestemming kunnen intrekken zonder dat dit leidt tot enig nadeel.

De behandeling van genetische gegevens moet gebeuren met inachtneming van de grootste vertrouwelijkheid. Deze gegevens mogen slechts gekoppeld blijven aan de identiteit van de persoon, voor zover deze identificatie onmisbaar is voor onderzoeksdoeleinden, en op voorwaarde dat het protocol alle voorzorgen bevat opdat de identiteit van de patiënt slechts bekend zou zijn aan de rechtstreeks betrokken onderzoekers.

Zelfs na anonimisering of codering zal het gebruik van deze gegevens strikt beperkt blijven tot het protocol waarvoor de patiënt zijn akkoord tot deelname heeft gegeven.

Het gebruik van het staal voor andere doeleinden dan deze omschreven in het protocol (situatie 3), vereist een nieuwe toestemming van de patiënt wanneer het staal identificeerbaar blijft, behalve indien de patiënt voorafgaandelijk had toegestemd in het gebruik van zijn gegevens voor alle verder onderzoek. Een akkoord van de commissie voor ethiek is in elk geval vereist, zelfs indien het gaat om geanonimiseerde of gecodeerde stalen, voor wat het nieuwe protocol betreft.

De stalen moeten worden vernietigd zodra blijkt dat er geen verder onderzoek binnen het omschreven domein meer zal plaatsvinden.

De onderzoeker van zijn kant moet bij het verzamelen van de gegevens en stalen waken over de naleving van de in het protocol beschreven procedures. Deze taak kadert in het samenwerkingscontract tussen proefpersoon en onderzoeker (zie advies 13 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek).

De overheid zal de in de Richtlijn 2001/20/CE voorgeschreven maatregelen moeten nemen om er met name voor te zorgen dat de procedures werkelijk worden uitgevoerd zoals beschreven in het protocol dat door de plaatselijke commissie voor ethiek is goedgekeurd. Dezelfde overheid zou binnen een wettelijk kader de rechten en verantwoordelijkheden van elk van de verschillende actoren moeten vastleggen en de opvolging en het beheer regelen van genetische gegevens die verzameld worden naar aanleiding van onderzoeken op mensen.

Het valt ten eerste aan te bevelen dat de verschillende problemen die zich stellen in verband met het beheer en de bewaring van genetische gegevens op Europees niveau zouden worden aangepakt.

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissies 97/8bis et 2000/2bis, samengesteld uit :

Covoorzitters	Corapporteurs	Leden	Bureaulid
M. Bogaert	M. Bogaert	M. Abramowicz	M. Roelandt
M.-L. Delfosse	G. Rorive	A. André	J.-A. Stiennon
G. Evers-		P. Cosyns	
Kiebooms		E. De Groot	
G. Lebeer		M. Dumont	
G. Rorive		Y. Englert	
		S. Friart	
		Y. Galloy	
		R. Haché	
		J. Herremans	
		R. Lallemand	
		R. Lambotte	
		L. Leunens	
		T. Locoge	
		G. Verdonk	
		E. Vermeersch	

Lid van het secretariaat : L. Dejager

Permanente externe experte : I. Liebaers, hoogleraar aan de Vrije Universiteit Brussel

De **werkdokumenten van de beperkte commissies 97/8bis et 2000/2bis** –vragen om advies, persoonlijke bijdragen van de deskundigen en de experts, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als Bijlagen 97/8bis et 2000/2bis op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.
