

**Advies nr. 51 van 12 maart 2012
over de openbaarmaking van
onderzoeksresultaten van
experimenten met mensen**

Inhoud

Vraag om advies
Voorafgaande beschouwing
Samenvatting

1. Registratie en openbaarmaking
 - 1.1. Onderrapportering van onderzoeksresultaten
 - 1.2. Prospectieve registratie in een openbaar register
 - 1.3. Openbaarmaking van alle onderzoeksresultaten
2. Rol van de commissies voor medische ethiek
 - 2.1. Gids van de Raad van Europa bestemd voor *Research Ethics Committees* (REC's)
 - 2.2. Richtlijn van de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO)
3. Algemeen standpunt en aanbevelingen
 - 3.1. Context
 - 3.2. Algemeen standpunt m.b.t. de openbaarmaking van onderzoeksresultaten
 - 3.3. Aanbevelingen
 - a. Aanbeveling met betrekking tot de middelen van de commissies voor medische ethiek: een noodzakelijke voorwaarde
 - b. Aanbeveling met betrekking tot de ethische toetsing en de opvolging van protocollen door de commissies voor medische ethiek
 - c. Aanbeveling in het kader van de evaluatie/herziening van de Europese richtlijn 2001/20/EG

Bijlagen bij het advies 1 tot 4: zie afzonderlijk document

Vraag om advies

Op 15 oktober 2008 richtte Dr G. Bauherz, Voorzitter van de Commissie voor Medische Ethiek van de IRIS Ziekenhuizen Zuid (IZZ, Brussel), de volgende vraag aan het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (vrije vertaling van een uittreksel uit de brief):

“Het Ethisch comité IZZ bespreekt regelmatig het probleem van het publiek maken van de resultaten van de klinische studies die aan het comité worden voorgelegd. Vooral als het gaat over studies over geneesmiddelen of *devices*, weten we niet wat er gebeurt met de resultaten van de studies als deze negatief zijn. We willen graag weten of het Raadgevend Comité hierover een mening heeft geformuleerd en als dat niet het geval is, dan willen we dit graag met u bespreken.”¹

Op de plenaire vergadering van 17 november 2008 werd de vraag ontvankelijk verklaard en toegewezen aan de beperkte commissie ‘Klinisch onderzoek’, wat ook in een brief van 19 januari 2009 aan de vraagsteller werd meegedeeld. Het derde mandaat van het Comité liep af op 20 april 2009 en de vraag werd overgedragen naar het vierde mandaat, wat mede de lange duur voor het totstandkomen van dit advies verklaart.

De beperkte commissie ‘Klinisch onderzoek’ heeft de vraagstelling als volgt geherformuleerd: “mag/moet een commissie voor medische ethiek (CME) bij de ethische toetsing van een protocol voor een experiment met mensen, nagaan op welke wijze de onderzoeksresultaten – positieve, negatieve of niet-significante – zullen worden gepubliceerd of openbaar gemaakt?”

Hierna volgt eerst een voorafgaande beschouwing bij het begrip ‘klinische studie’ in dit advies. Vervolgens worden de vraagstelling, de context en de aanbevelingen samengevat. De context wordt in de punten 1 en 2 ruimer toegelicht. Zo wordt in punt 1 de problematiek van de onderrapportering van onderzoeksresultaten geschetst. Daarbij wordt ingegaan op de noodzaak van het voorafgaandelijk of prospectief registreren van klinische studies en van het openbaar maken van de resultaten ervan. In punt 2 komt de mogelijke rol van de commissies voor medische ethiek aan bod. Punt 3 sluit af met het algemeen standpunt en de aanbevelingen van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Ten slotte volgen enkele bijlagen met aanvullende informatie.

¹ Originele versie:

“Régulièrement, le Comité d’Ethique HIS discute, lorsque des études cliniques lui sont soumises, de la question de la publication des résultats.

En particulier, lorsqu’il s’agit d’études concernant des médicaments ou des techniques thérapeutiques nous ignorons le sort réservé aux résultats d’études qui s’avèreraient négatifs.

Nous souhaiterions savoir si le Comité Consultatif a formulé une opinion sur ce sujet et, à défaut, aimerions pouvoir en discuter avec vous.”

Voorafgaande beschouwing

Vooreerst wordt het gebruik van enkele begrippen doorheen het advies toegelicht. De definitie van klinische studies kan immers verschillen tussen instanties of organisaties.

In de Europese richtlijn 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van *klinische proeven* met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wordt een eerder enge definitie gebruikt: onder klinische proeven worden enkel interventionele studies met geneesmiddelen (getest bij mensen) bedoeld. De Belgische wetgever heeft bij de omzetting van de Europese richtlijn in de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon de definitie van klinische proef zoals bepaald in de richtlijn, overgenomen (art. 2, 7^o):

“elk onderzoek bij de menselijke persoon dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen, en/of eventuele bijwerkingen van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen”.

Het toepassingsgebied van de Belgische wet reikt echter veel verder dan dergelijke interventionele studies met geneesmiddelen zoals blijkt uit de volgende definitie van ‘experiment’ in art. 2, 11^o:

“Experiment: elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen zoals bedoeld in koninklijk besluit n^o 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen.”

De wet voorziet één uitzondering in art. 3, §2^o: louter retrospectieve studies vallen niet onder het toepassingsgebied van de wet.

Verder in het advies zal blijken dat ook de Nederlandse wetgever een ruimere regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft ingevoerd dan voorzien in de Europese richtlijn. De *Food and Drug Administration* van de Verenigde Staten hanteert ook een bredere definitie van *clinical trial* dan bepaald in de Europese richtlijn. De Raad van Europa en de Wereldgezondheidsorganisatie gaan daarin nog verder.

In de tekst die volgt dient de omschrijving ‘klinische studies’ in de brede zin geïnterpreteerd te worden, d.i. in de zin van elk onderzoek uitgevoerd met mensen, wat ook beter aansluit bij het toepassingsgebied van de Belgische wet, namelijk experimenten uitgevoerd met mensen die bijdragen tot de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen. Wanneer echter verwezen wordt naar de Europese richtlijn 2001/20/EG gaat het enkel om interventionele studies met geneesmiddelen (zie ook de bovenvermelde definitie van ‘klinische proef’ in de Belgische wet).³

² Art. 3, §2: “Deze wet is niet van toepassing op louter retrospectieve studies op basis van gegevens uit het verleden die zich in bestaande patiëntendossiers, medische dossiers of administratieve dossiers of bestanden bevinden en voor zover voor deze studies op geen enkele wijze nieuwe gegevens met betrekking tot deze patiënten worden bekomen.”

³ In het inleidend verslag bij advies nr. 13 van 9 juli 2001 betreffende experimenten met mensen, definieert het Comité in punt B. het begrip experiment. Het Comité licht tevens de verscheidene fasen van het biomedisch experiment met potentieel geneeskrachtige stoffen toe, wat in dit advies ook een interventionele studie met geneesmiddelen wordt genoemd.

Zie webpagina:

<http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?&fdnlang=nl>

Samenvatting

Dr. G. Bauherz, Voorzitter van de Commissie voor Medische Ethiek van de IRIS Ziekenhuizen Zuid (IZZ, Brussel), legde aan het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek het probleem voor dat de leden van de commissie voor medische ethiek vaak niet weten wat er gebeurt met de resultaten van studies over geneesmiddelen of *devices* als deze negatief zijn.

Deze vraag om advies werd door het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek als volgt **geherformuleerd**:

Mag/moet een commissie voor medische ethiek (CME) bij de ethische toetsing van een protocol voor een experiment met mensen, nagaan op welke wijze de onderzoeksresultaten – positieve, negatieve of niet-significante – zullen worden gepubliceerd of openbaar gemaakt?

Het advies vertrekt vanuit de **context** van de problematiek van de onderrapportering van onderzoeksresultaten (*publication bias*).

Het laatste decennium zijn er meerdere initiatieven ontstaan die als doel hebben de transparantie – en dus ook de integriteit – van het wetenschappelijk onderzoek te bevorderen, waaronder initiatieven voor verplichte prospectieve registratie van klinische studies in openbare registers en richtlijnen voor de openbaarmaking van onderzoeksresultaten.

Zo wordt er in de Gids van de Raad van Europa (2010) bestemd voor de leden van *research ethics committees*, aanbevolen dat onderzoekers na de voltooiing van het onderzoek, (1) een rapport of overzicht van hun bevindingen indienen bij de toetsingscommissie die het onderzoek initieel evalueerde, en tevens (2) hun initiële voorstellen voor het publiceren van de onderzoeksresultaten in wetenschappelijke vakbladen, of de openbaarmaking ervan via andere wegen, bevestigen. Om *publication bias* van de onderzoeksresultaten tegen te gaan, wordt er in de gids van de Raad van Europa ook voorgesteld om de ethische goedkeuring door de ethische toetsingscommissies afhankelijk te maken van een prospectieve registratie van het protocol in een openbaar register. Bovendien zouden deze commissies er steeds moeten op aandringen de volledige onderzoeksresultaten openbaar te maken.

Als concreet voorbeeld kan hier worden verwezen naar de richtlijn ‘Beoordeling onderzoekscontract’ waarmee de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) de opdracht geeft aan de Medisch-Ethische toetsingscommissies (METC’s) na te gaan of protocollen geen onredelijke beperkingen bevatten ten aanzien van de openbaarmaking van onderzoeksresultaten.

Uitgaande van het **algemeen standpunt** dat het een ethische plicht is om alle resultaten – positieve, negatieve of niet-significante – van wetenschappelijk onderzoek met mensen in de mate van het mogelijke openbaar te maken, doet het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek de volgende **aanbevelingen** aan de Belgische overheid.

- a. De commissies voor medische ethiek moeten voldoende middelen krijgen om hun opdrachten naar behoren te kunnen uitvoeren;
- b. De commissies voor medische ethiek moeten de opdracht krijgen (1) om de protocollen te toetsen op het voorziene beleid voor de openbaarmaking van de onderzoeksresultaten, en (2) om de protocollen waarvoor zij een gunstig advies uitbrachten, op te volgen tot en met het openbaar maken van de resultaten;
- c. De problematiek van de openbaarmaking van de volledige onderzoeksresultaten dient op Europees niveau aangekaart te worden, bijvoorbeeld in het kader van de herziening van de Europese richtlijn 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

1. Registratie en openbaarmaking

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek heeft in advies nr. 13⁴ de ethische problematiek die experimenten met mensen met zich meebrengen, besproken.

Hier wordt specifiek ingegaan op de noodzaak van een prospectieve registratie van alle klinische studies⁵ uitgevoerd met mensen en van een zo groot mogelijke openbaarmaking van de resultaten daarvan om onderrapportering van wetenschappelijke bevindingen – het betreft hier de problematiek van *publication bias* – te voorkomen.

1.1. Onderrapportering van onderzoeksresultaten

Studiebevindingen zijn statistisch significant of niet. De classificatie van resultaten als positief of negatief, gunstig of ongunstig, belangrijk of onbeduidend houdt reeds een interpretatie in.⁶ Zo zullen resultaten doorgaans positief worden genoemd wanneer zij de vooropgestelde hypothese van de klinische studie bevestigen: een nieuw ontwikkeld geneesmiddel, bijvoorbeeld, scoort statistisch significant beter dan de *comparator* (placebo of standaardbehandeling).⁷ Los van de vaststelling of er een statistisch significant verschil is of niet, moet ook de hoegrootheid van de eventuele verschillen worden bekeken.

Wanneer de classificatie van statistisch significante en niet-significante resultaten als ‘positief’, ‘negatief’, of ‘onbeduidend’, de verspreiding ervan beïnvloedt, kan een onderrapportering of *publication bias* van de resultaten ontstaan. Zo kan bijvoorbeeld een grotere verspreiding van de positieve resultaten over de doeltreffendheid van een nieuw ontwikkeld geneesmiddel ten opzichte van de minder positieve of onbeduidende resultaten, leiden tot een overschatting van de doeltreffendheid van het nieuwe geneesmiddel.⁸

NIHR-rapport 2010

Het National Institute for Health Research (Verenigd Koninkrijk) publiceerde in februari 2010 in het kader van zijn Health Technology Assessment Programme, het onderzoeksrapport “Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases”.

Zoals de titel aangeeft, is dit rapport een update van een eerste rapport⁹ dat in juli 2000 verscheen en waarvan de conclusie onder meer luidde dat hoewel de omvang, de richting en de impact van *publication bias* onzeker zijn, het redelijk lijkt om te besluiten dat studies met significante of gunstige resultaten op grotere schaal en sneller verspreid¹⁰ worden dan

⁴ Advies nr. 13:

<http://www.health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/Bioethics/Opinions/index.htm?fdnlang=nl>

⁵ Brede definitie zie de voorafgaande beschouwing.

⁶ Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. (2010), “Dissemination and publication of research findings : an updated review of related biases”, *Health Technol Assess* 14(8), 234 p., zie p. 2. Voor het volledige rapport, hierna verkort weergegeven als ‘NIHR-rapport 2010’, zie webpagina: www.hta.ac.uk/project/1627.asp

⁷ Rasmussen N, Lee K, Bero L. (2009), “Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs”, *Trials*, 10:116, zie p. 4.
Zie webpagina: www.trialsjournal.com/content/10/1/116.

⁸ NIHR-rapport 2010, p. 2.

⁹ Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. (2000), “Publication and related biases”, *Health Technol Assess*, 4(10), 115 p.
Voor het volledige rapport zie webpagina <http://www.hta.ac.uk/project/1051.asp>.

¹⁰ In het rapport van de NIHR wordt geopteerd voor het ruimere begrip ‘verspreiding’ of *dissemination* omdat publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift slechts één van de mogelijkheden is om onderzoeksresultaten te verspreiden, zie NIHR-rapport 2010, p. 2.

studies met niet-significante of ongunstige resultaten.¹¹

In de update van 2010 wordt tot een gelijkaardige conclusie¹² gekomen, namelijk dat de verspreiding van onderzoeksbevindingen een *biased* of vertekend proces is waarvan de werkelijke impact onzeker is. Hiermee zou rekening moeten worden gehouden bij *evidence-based* besluitvorming. In deze update wordt verwezen naar recente initiatieven voor de prospectieve registratie van klinische studies en richtlijnen voor het rapporteren van onderzoeksresultaten, maar er wordt tegelijkertijd opgemerkt dat de prospectieve registratie van fundamenteel onderzoek, vroege fases¹³ van klinische studies en observationele studies nog onvoldoende ontwikkeld is. Prospectieve registratie is slechts nuttig om *publication bias* te verminderen wanneer ook de resultaten van de geregistreerde studies toegankelijk worden gesteld. Voor *systematic reviews* wordt voorgesteld om systematisch te zoeken naar gepubliceerde en ongepubliceerde studies om de impact van *publication bias* te minimaliseren.

Voorbeelden van onderzoek naar het voorkomen van onderrapportering en van aanverwante problemen die aanleiding geven tot het ontstaan van misinformatie in de medische-wetenschappelijke literatuur

In een onderzoek van Turner et al.¹⁴ werden de rapporten van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) over bij de FDA geregistreerde klinische studies betreffende twaalf antidepressiva, vergeleken met de resultaten die daarover in wetenschappelijke publicaties waren verschenen. Van de 74 geregistreerde klinische studies – waaraan in totaal 12.564 patiënten deelnamen – werd over 31% niets gepubliceerd (~3.449 proefpersonen). Bijna alle gepubliceerde studies (94%) gaven positieve resultaten aan, terwijl op basis van alle FDA-rapporten - d.i. zowel de gepubliceerde als de niet gepubliceerde data - slechts de helft (51%) positief was. Van de 36 studies met negatieve of twijfelachtige uitkomsten, werden er 22 niet gepubliceerd. Van de 14 die wel werden gepubliceerd, waren er 11 waarin de resultaten ten onrechte als positief werden voorgesteld. In dit onderzoek werd dus niet alleen een onderrapportering van de onderzoeksresultaten vastgesteld met een publicatiebias in het voordeel van klinische studies met een positief resultaat, maar ook een vertekening van de resultaten zelf: de gegevens van studies met een negatief resultaat werden in de publicaties zó gepresenteerd dat het resultaat positief leek.

Een ander voorbeeld waarnaar in een artikel van McGauran et al.¹⁵ wordt verwezen, betreft een studie van 900 klinische studies die betrekking hadden op 90 nieuwe en door de Amerikaanse FDA goedgekeurde geneesmiddelen. De resultaten van slechts 43% van de klinische studies werden gepubliceerd. Bovendien werd in die publicaties een selectieve rapportering van de resultaten vastgesteld: negatieve resultaten werden op een positieve wijze voorgesteld, conclusies bleken niet ondersteund te worden door de resultaatgegevens,

Zie hierover ook Rennie D. (2008), "The obligation to publish en disseminate results" in *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel JE et al., Oxford University Press, pp. 795-807, zie p. 796.

¹¹ NIHR-rapport 2010, p. 1.

¹² NIHR-rapport 2010, pp. III en XI.

¹³ NIHR-rapport 2010, p. 83: "Efforts so far have focused on the registration, publication and disclosure of confirmatory phase III/IV trials due to the perceived immediate consequences". Dat betekent echter niet dat er voor latere fases van klinische studies geen vertekening van de onderzoeksresultaten meer bestaat.

¹⁴ Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, and Rosenthal R. (2008), "Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy", *New England Journal of Medicine* 358, pp. 252-260.

Zie ook Doornbos B, de Jonge P, Bockting CLH. (2008), "Selectieve publicatie van onderzoek met antidepressiva: gevolgen voor de richtlijn 'Depressie'", *Ned Tijdschr Geneesk.*, 2008, 21 juni, 152(25), pp. 1406-1408.

¹⁵ McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller Y-B, Kölsch H, Kaiser T. (2010), "Reporting bias in medical research - a narrative review", *Trials*, 2010, 11:37, 15 p.

Zie webpagina: www.trialsjournal.com/content/11/1/37

Dit artikel heeft een lijst van meer dan 250 referentieartikelen waarvan er ook overlappen met de referenties opgenomen in het NIHR-rapport 2010.

bijwerkingen werden ondergerapporteerd, positieve secundaire uitkomsten werden benadrukt in plaats van negatieve primaire uitkomsten¹⁶.

Talrijke andere vergelijkbare onderzoeken naar *publication bias* werden gevoerd. Zo bevat het NIHR-rapport 2010 een lijst van 537 referentieartikelen. Eén van de doelstellingen van dit *health technology assessment* bestond er immers in om de empirische studies over *publication bias* en aanverwante bias die vanaf 1998 werden gepubliceerd, te identificeren en te evalueren.

Ook is het van belang dat de uitkomstvariabelen of de eindpunten van een klinische studie zorgvuldig worden gekozen en dat de beperkingen van deze variabelen of eindpunten worden toegelicht. Zo wijzen Hochman en McCormick¹⁷ erop dat zonder toelichting van de beperkingen ervan, het gebruik van surrogaat¹⁸, of samengestelde eindpunten in plaats van klinische eindpunten of van ziektespecifieke mortaliteit in plaats van totale sterfte of het rapporteren van relatieve in plaats van absolute risico's, kan maken dat de resultaten misleidend zijn wat het interpreteren daarvan voor artsen, patiënten en beleidsmakers bemoeilijkt.

In een artikel van Lexchin et al.¹⁹ wordt gesteld dat geneesmiddelenstudies die door farmaceutische firma's gesponsord worden, meer positieve onderzoeksresultaten voortbrengen dan dezelfde geneesmiddelenstudies uitgevoerd door onderzoekers die niet in opdracht van de farmaceutische industrie werken.

Steen²⁰ stelt in zijn artikel dat 85% van de klinische studies die door de industrie worden gesponsord positieve resultaten geeft, terwijl dat voor 50% van de studies met overheidsfondsen geldt. Dat kan ook verband houden met het feit dat de industrie meer latere studiefases onderzoekt waarin een positieve uitkomst waarschijnlijker is dan in de beginfase van een onderzoek.

Noodzaak van een adequate rapportering

Adequaat rapporteren over klinische studies is zowel om wetenschappelijke als om ethische redenen van belang.²¹

¹⁶ Vooreerst dienen de primaire en secundaire uitkomstvariabelen die op voorhand worden gedefinieerd – d.i. voorafgaand aan de uitvoering van het onderzoek –, onderscheiden te worden van de uitkomstvariabelen die per 'post hoc analyse' worden bepaald. De hiernavolgende omschrijving heeft betrekking op de eerstvermelde uitkomstvariabelen:

zie www.consort-statement.org/resources/glossary/m---p/outcome-primary-and-secondary/ :

“outcome, end point: An outcome variable of interest in the trial (also called an end point). Differences between groups in the outcome variable(s) are believed to be the result of the differing interventions. The primary outcome is the outcome of greatest importance. Data on secondary outcomes are used to evaluate additional effects of the intervention.”

(Vrije vertaling) uitkomst, eindpunt: Een belangrijke uitkomstvariabele in het onderzoek (ook wel een eindpunt genoemd). Verschillen tussen (onderzoeks)groepen in de uitkomstvariabele(n) worden verondersteld het gevolg te zijn van de verschillende interventies. De primaire uitkomst is het belangrijkste resultaat. Gegevens over secundaire uitkomsten worden gebruikt om de bijkomende effecten van de interventie te beoordelen.

¹⁷ Hochman M, McCormick D. (2011), “End point selection and relative (versus absolute) risk reporting in published medication trials”, *Gen Intern Med*, 6(11):1246–52, DOI: 10.1007/s11606-011-1813-7.

¹⁸ Een surrogaateindpunt zijn bijvoorbeeld de bloeddrukcijfers met als klinisch eindpunt de morbiditeit/mortaliteit.

¹⁹ Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. (2003) “Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review”, *BMJ*, 31 May 2003, vol. 329, pp. 1167-1170.

²⁰ Steen GR. (2011), “Misinformation in the medical literature: what role do error and fraud play?”, *JMedEthics*, 2011, vol. 37, pp. 498-503, zie p. 502.

²¹ Zie Chalmers I. “Underreporting research is scientific misconduct”, verkorte versie in *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, zie pp. 411-412. [Het artikel werd oorspronkelijk gepubliceerd in *JAMA* 263 (1990), pp.1405-1408]

Zie ook NIHR-rapport 2010, p. X.

Het niet openbaar maken van 'tegenvallende', 'niet interessante' resultaten, of het nalaten om voldoende gedetailleerde resultaten weer te geven (onderrapportering/selectieve rapportering) kan tot gevolg hebben dat patiënten langer dan nodig ondoeltreffende en misschien zelfs schadelijke zorgen krijgen toegediend of dat hen langer dan nodig een meer doeltreffende behandeling wordt ontzegd.²²

Patiënten en gezonde vrijwilligers die deelnemen aan klinische studies leveren een belangrijke bijdrage aan de vooruitgang van de wetenschappelijke kennis. Het niet adequaat rapporteren en het niet vrijgeven van alle resultaten, doet onrecht aan de proefpersonen die vrijwillig en vanuit een altruïstische motivatie deelnemen aan de proeven.

Het kan ook tot gevolg hebben dat schaarse middelen en fondsen niet optimaal worden ingezet en dus verspild.

Bovendien zet het de integriteit van het wetenschappelijk onderzoek op het spel. Wanneer markante onderzoeksresultaten meer verspreid worden dan niet-significante bevindingen, vormt dat een bedreiging voor de validiteit van een onderzoekssynthese.²³

Welke actoren zijn betrokken?

In het NIHR-rapport van 2010 wordt erop gewezen dat onderrapportering van onderzoeksresultaten of *publication bias* het gevolg kan zijn van een samenloop van belangen van onderzoekers, peer-reviewers, uitgevers en sponsors, waarbij wel wordt opgemerkt dat de mate waarin zij daarvoor verantwoordelijk zijn, kan verschillen. Ondanks het feit dat er verschillende complexe factoren een rol spelen bij het ontstaan van *publication bias* wordt in het NIHR-rapport gesteld dat het mogelijk is om *publication bias* tot op zekere hoogte te voorkomen en de impact daarvan te minimaliseren. Daartoe worden in het rapport maatregelen voorgesteld waaronder een aanpassing van het publicatiebeleid voor onderzoeksresultaten, de mogelijkheid van elektronisch publiceren, een open-accessbeleid, de prospectieve registratie van studies en het opzetten van grootschalige studies ter bevestiging van kleinschalige onderzoeksresultaten.²⁴

Ook de World Medical Association wijst in artikel 30 van de 6e versie van de Verklaring van Helsinki (Seoul, oktober 2008) op een aantal ethische verplichtingen van bepaalde actoren: (vrije vertaling)

"Auteurs, redacteuren en uitgevers hebben allen ethische verplichtingen met betrekking tot de publicatie van de resultaten van onderzoek. Auteurs hebben de plicht om de resultaten van hun onderzoek uitgevoerd met mensen openbaar toegankelijk te maken en zijn verantwoordelijk om volledige en nauwkeurige verslagen te leveren. Zij moeten daarbij de aanvaarde richtlijnen voor ethische verslaggeving volgen. Zowel negatieve en onbeduidende als positieve resultaten moeten worden gepubliceerd of anderszins openbaar toegankelijk gemaakt worden. De financieringsbronnen, de affiliaties met instellingen en de belangenconflicten moeten in de publicatie vermeld worden. Onderzoeksverslagen die niet in overeenstemming zijn met de beginselen van deze Verklaring mogen niet voor publicatie worden aanvaard."²⁵

Zie ook Rennie D. (2008), "The obligation to publish and disseminate results", in *The Oxford textbook of clinical research ethics*, Ezekiel, J.E. et al., Oxford University Press, pp. 795-807, zie p. 795.

Zie ook Strech D. (2012), "Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials", *Journal of Clinical Epidemiology* (Elsevier), 65 (2012) pp. 279-281 [Epub 2011 Oct 18/19] – webpagina: www.open-project.eu/publications.

²² Zie ook NIHR-rapport 2010, p. 39-40.

Zie ook Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, zie p. 32.

Zie webpagina: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full.

²³ NIHR-rapport 2010, p. X.

²⁴ NIHR-rapport 2010, pp. 50-51.

²⁵ Originele versie: "Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made

Iain Chalmers²⁶ wijst ook op de verantwoordelijkheid van *research ethics committees*. Zij leveren slechts half werk wanneer zij een klinische studie goedkeuren, maar vervolgens niet nagaan of het onderzoek is uitgevoerd in overeenstemming met het voorgelegde dossier en of er over de onderzoeksresultaten adequaat is gerapporteerd.

Voortgaand op het NIHR-rapport 2010 kan besloten worden dat onderrapportering van onderzoeksresultaten een complexe problematiek is die wel van belang is omdat dit een impact heeft op de integriteit van het wetenschappelijk onderzoek. In vele artikelen alsook in het NIHR-rapport wordt gewezen op de noodzaak van (1) het vooraf registreren van de protocolgegevens in openbare registers (met inbegrip van de definitie van de primaire uitkomsten) en (2) het toegankelijk maken van de volledige onderzoeksresultaten.

1.2. Prospectieve registratie in een openbaar register

De registratie van klinische studies vóór hun aanvang in een openbaar register is een eerste stap om onderrapportering of *publication bias* te kunnen detecteren en na te gaan of er risico is op een vertekende weergave van wetenschappelijke bevindingen. Immers, eens geregistreerd kan er naderhand worden nagegaan of er over de klinische studie resultaten werden gepubliceerd of openbaar gemaakt. Zo kan er ook worden opgespoord of de proef nog lopende is of voortijdig werd stopgezet en waarom. Tevens kunnen de gerapporteerde onderzoeksresultaten worden vergeleken met de aanvankelijke geregistreerde onderzoekshypothese(n).²⁷

Hierbij kan ook opgemerkt worden dat in de zesde versie van de Verklaring van Helsinki (Seoul, oktober 2008) een nieuw artikel 19 werd ingevoegd waarin uitdrukkelijk de noodzaak van prospectieve registratie van klinische studies wordt vermeld (vrije vertaling):

“Elke klinische studie moet worden geregistreerd in een publiek toegankelijke database vóór de eerste proefpersoon wordt gerekruteerd.”²⁸

In een *discussion paper*²⁹ van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt gewezen op de volgende voordelen van prospectieve registratie van klinische studies in openbare registers:

- het kan de rekrutering van proefpersonen voor klinische studies bevorderen door potentiële deelnemers en zorgverleners via deze weg op de hoogte te stellen van het bestaan van de studies;³⁰
- onbedoelde duplicatie van een onderzoek dat elders al loopt of liep, kan worden

publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.”

²⁶ Chalmers I. “Underreporting research is scientific misconduct”, verkorte versie in *Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary*, Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press, 2003, pp. 411-414, zie pp. 413-414.

²⁷ Idem, zie p. 414.

Zie ook NIHR-rapport 2010, p. 53.

Zie ook Askie L, Gherzi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, zie p. 237.

²⁸ Originele versie: “Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.”

²⁹ Gherzi D, Clarke M, Berlin J, Gülmezoglu AM, Kush R, Lumbiganon P, Moher D, Rockhold F, Sim I, Wager E. (2008), “Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper”, *Bulletin of the World Health Organization*, 86(6), pp. 492-493, zie p. 492.

Zie ook Chalmers I, Altman DG. (1999), “How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing”, *Lancet*, vol. 353, pp. 490-493, zie p. 491.

³⁰ Zie ook “WHO clinical trials initiative to protect the public”, *Bulletin of the World Health Organization*, January 2006, 84(1), pp. 10-11, zie p. 11.

Zie ook Askie L, Gherzi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, zie p. 237.

vermeden.

In het jaarverslag van 2010 van de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) wordt ook opgemerkt dat patiënten in toenemende mate geïnteresseerd zijn in onderzoek naar ‘hun’ ziekte en dat zij soms gericht op zoek zijn naar deelname aan klinische studies waardoor zij toegang kunnen krijgen tot innovatieve behandelingen.³¹

Dergelijke transparantie maakt het sponsors of opdrachtgevers ook mogelijk om hun middelen in te zetten in onderzoeksgebieden waar nog weinig *evidence based* kennis bestaat. Ook zij die overzichten van onderzoeksresultaten maken, waaronder de auteurs van *systematic reviews*, meta-analyses en *practice guidelines*, kunnen zo op een efficiënte en ondubbelzinnige wijze alle proeven identificeren die in hun interessegebied zijn uitgevoerd of nog lopen.³²

Zoals ook in het volgende punt zal blijken, wordt het belang van voorafgaande of prospectieve registratie van klinische studies (fase II-, III- en IV-proeven³³) vanuit diverse hoeken erkend. Over het vrijgeven van informatie over fase I-proeven of *first-into-man* studies bestaat er meer discussie.³⁴

Bestaande initiatieven en standpunten/richtlijnen

Hierna volgt een beknopt overzicht van een aantal bestaande initiatieven en standpunten/richtlijnen met betrekking tot de prospectieve registratie van onderzoeksprotocollen. In bijlage 1 wordt op een aantal daarvan uitgebreider ingegaan.

Europese Unie (EMA)

De protocollen van interventionele klinische studies met geneesmiddelen die onder de Europese richtlijn 2001/20/EG vallen, dienen in de EudraCT-databank prospectief geregistreerd te worden. Begin 2011 werd het *Clinical Trials Register*³⁵ gelanceerd, waarin het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een aantal informatievelden van de EudraCT-databank

³¹ CCMO Jaarverslag 2010, p. 32.

³² Zie ook Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, zie p. 237.

³³ De vier opeenvolgende fasen van het klinisch onderzoek worden als volgt omschreven in het inleidend verslag bij advies nr. 13 van 9 juli 2001 betreffende experimenten met mensen, van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (onder B. Definities) :

“Fase I betreft de eerste toediening van het middel, in principe aan een kleine groep gezonde vrijwilligers [nvdr: meestal bij gezonde vrijwilligers, maar niet altijd zoals bv. voor kankerproducten], met als doel het testen van de tolerantie, het bepalen van de maximumdosis die door de mens wordt verdragen, evenals van de minimumdosis waarbij het product nog werkzaam is, en het bestuderen van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen ervan.

Fase II betreft proeven op een beperkte groep personen die lijden aan de ziekte waarvoor het middel bestemd is. Hierdoor kan men de werkzaamheid ervan bevestigd zien, de therapeutische doeltreffendheid beoordelen, de verhouding achterhalen tussen de risico’s en de voordelen m.b.t. het toedienen, evalueren en aanwenden van de meest aangewezen dosis en wijze van toediening in functie van het onderzochte effect.

In fase III voert men studies uit op een groot aantal zieken, meestal ingedeeld in vergelijkbare groepen, en dit volgens een strikte methodologie (randomisatie). Deze studies hebben de tolerantie op middellange termijn en de werkzaamheid op het oog, zodat men de verhouding tussen de voor- en de nadelen (ongewenste effecten en kost) kan berekenen. Deze fase laat ook toe om nuttige informatie te vergaren voor de voorschrijvers van het middel. Zo de proeven afdoend zijn, kan men overwegen om het te commercialiseren en de stappen te ondernemen m.b.t. het bekomen van de vergunning voor het op de markt brengen.

Fase IV bevat de studies na het op de markt brengen van het middel. Deze studies laten toe het middel nauwkeuriger te kennen : de mogelijke associatie met andere behandelingen, de ontdekking van nieuwe effecten, de zeldzame of laattijdige ongewenste effecten, enz.”

³⁴ NIHR-rapport 2010, p. 83.

Zie ook bv. bijlage 3, punt 3. Toepassingsgebied: “De in punt 4 genoemde informatie die in Eudrapharm moet worden opgenomen, betreft klinische proeven van fase II, III en IV, (...).”

³⁵ <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

openbaar stelt. De Europese Commissie heeft het belang daarvan als volgt verwoord:

“Deze informatie kan van nut zijn voor patiënten, hun verzorgers en gezondheidswerkers, die belang kunnen hebben bij lopende of voltooide proeven. Bovendien kan een grotere transparantie van informatie de ontwikkeling van verder onderzoek ten goede komen doordat er betere proeven worden opgezet waarbij minder patiënten nodig zijn en dubbel werk wordt voorkomen. Andere mogelijke gebruikers van deze informatie zijn farmaceutische bedrijven, universiteiten, wetenschappers en regelgevers.”³⁶

Verenigde Staten (FDA)

In de Verenigde Staten bestaat er al sinds februari 2000 een gelijkaardig openbaar register van de *Food and Drug Administration* (FDA) waarin klinische studies voor hun aanvang worden geregistreerd, zie www.clinicaltrials.gov.

WHO (*World Health Organisation*)

Ook de Wereldgezondheidsorganisatie streeft met zijn *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) naar een volledig overzicht van klinische studies om zo te komen tot een grotere transparantie en validiteit van *evidence-based* wetenschappelijke kennis.³⁷

De WHO vertrekt eveneens vanuit een bredere definitie van klinische studie dan de Europese richtlijn 2001/20/EG (zie verder bijlage 1, B.2.).

Nederland (CCMO)

Net zoals in België is in Nederland het toepassingsgebied van de nationale wetgeving ruimer dan het toepassingsgebied van de Europese richtlijn 2001/20/EG.

In Nederland verzamelt de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) via het portaal <https://ToetsingOnline.ccmo.nl> de gegevens van de onderzoeksprotocollen die door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) worden geëvalueerd, alsook hun beslissingen. Voor nieuwe studies die vanaf 1 november 2009 voor beoordeling worden voorgelegd aan de METC's, worden de kerngegevens van het Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier automatisch openbaar gemaakt vanaf het ogenblik dat die gegevens door de METC die de studie heeft beoordeeld, in ToetsingOnline zijn ingevoerd. Vanaf 2010 wordt hier een uitzondering gemaakt voor fase-1 studies: de openbaarmaking van de kerngegevens van het ABR-formulier volgt zes maanden ³⁸ (en dus niet onmiddellijk) na de invoering ervan door de METC in ToetsingOnline. (zie verder bijlage 1, C.)

België (Raadgevend Comité voor Bio-ethiek en FAGG)

In België zijn er op dit ogenblik twee websites waarop informatie over klinische studies (experimenten) wordt geregistreerd, maar die zijn niet openbaar toegankelijk.

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek beheert een website waarop de commissies voor medische ethiek (CME's) jaarlijks hun activiteiten a posteriori rapporteren. Zo worden o.a. de titel en de kenmerken van de experimenten die voor advies aan de CME werden voorgelegd, gerapporteerd. Het gaat hier zowel om experimenten die onder het toepassingsgebied van de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon vallen, als om experimenten die daar niet onder vallen. Daarnaast rapporteren de CME's ook de ethische thema's die zij hebben besproken. Op basis van die gegevens maakt het Raadgevend Comité

³⁶ Zie ook bijlage 3, punt 1. Inleiding; einde tweede alinea.

³⁷ Zie webpagina www.who.int/ictrp/en : “The mission of the WHO International Clinical Trials Registry Platform is to ensure that a complete view of research is accessible to all those involved in health care decision making. This will improve research transparency and will ultimately strengthen the validity and value of the scientific evidence base.”

³⁸ CCMO Jaarverslag 2010, p. 32 - webpagina: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF

voor Bio-ethiek jaarlijks een verslag op van de activiteiten van de CME's. Het betreft hier een a posteriori verslag waarin enkel de geaggregeerde gegevens worden opgenomen.

Voor experimenten die onder het toepassingsgebied van de Belgische wet vallen maar die geen interventionele klinische studies met geneesmiddelen zijn zoals bedoeld in de Europese richtlijn 2001/20/EG³⁹, dient er ex ante een uniek Belgisch nummer aangevraagd te worden op een website beheerd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De interventionele klinische studies met geneesmiddelen die de Europese richtlijn beoogt⁴⁰, worden verplicht prospectief geregistreerd in de EudraCT-databank waaruit een aantal informatievelden via het *Clinical Trials Register* openbaar kan geraadpleegd worden.

Er dient opgemerkt dat er binnen het FAGG een project loopt om een interactieve website⁴¹ te ontwikkelen voor het registreren en opvolgen van klinische proeven.

Uitgevers (ICMJE)

Ook in de uitgeverwereld werd een belangrijk initiatief genomen. Doordat het *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) in 2004 heeft beslist om enkel nog klinische studies die prospectief⁴² in een erkend openbaar register zijn ingeschreven, voor publicatie in aanmerking te nemen, werd in 2005 een toename van meer dan 70% van het aantal geregistreerde klinische studies vastgesteld.⁴³ (zie verder bijlage 1, B.4.)

Farmaceutische industrie (IFPMA)

De farmaceutische industrie erkent het belang van het verschaffen van toegang tot informatie over klinische studies aan gezondheidszorgverstrekkers, patiënten en anderen, maar merkt op dat bij deze informatieontsluiting ook rekening moet worden gehouden met privacy, intellectuele eigendomsrechten en het contractenrecht. (zie verder bijlage 1, B.7.)

Enkele kanttekeningen

Prospectieve registratie kan enkel bijdragen tot meer transparantie in het wetenschappelijk onderzoek wanneer de data volledig worden geregistreerd en ook betekenisvol zijn. Uit een onderzoek op een steekproef van 5 % van de klinische studies die tijdens de periode van juni 2008 tot juni 2009 prospectief werden geregistreerd in een register dat opgenomen was in het *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) van de WHO, bleek dat belangrijke gegevens vaak ontbraken of informatie onvolledig of nietszeggend was⁴⁴ (zie verder bijlage 1, punt B.2.).

In het NIHR-rapport van 2010 wordt ook gesteld dat dergelijke registers pas nuttig zijn

³⁹ Of, met andere woorden, alle experimenten die onder het toepassingsgebied van de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon vallen, met uitzondering van de klinische proeven.

⁴⁰ Of, met andere woorden, de klinische proeven zoals bedoeld in de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

⁴¹ Zie ook de Omzendbrief nr. 512 van het FAGG (2008), punt 3: "De interactieve website heeft als doel de communicatie tussen de verschillende belanghebbenden voor de goedkeuring van een experiment (opdrachtgever – leidende commissie voor ethiek – lokale commissie voor ethiek – FAGG) te verbeteren" – zie webpagina: http://www.fagg-afmps.be/nl/items/lijt_omzendbrieven/2002-2008.

⁴² Zowel de ICMJE als de WHO definiëren prospectieve registratie als de opname van een klinische studie in een register vóór de rekrutering van de eerste deelnemer.

⁴³ NIHR-rapport 2010, zie p. 54 [met verwijzing naar Zarin DA, Tse T, Ide NC. (2005), "Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005", *N Engl J Med* 2005; 353:2779-87].

⁴⁴ Viergever RF, Ghersi D. (2011), "The quality of registration of clinical trials", *PLoS ONE*, February 2011, 6(2), e14701, pp. 1-8.- webpagina: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0014701>.

wanneer de data door opstellers van *systematic reviews* en meta-analyses worden opgenomen in hun zoekstrategieën⁴⁵. Zo kunnen op een doeltreffende en efficiënte wijze klinische studies worden opgespoord waarvan geen onderzoeksresultaten zijn bekend en kan de reden daarvan worden achterhaald (nog lopend, vroegtijdig beëindigd, ...) ⁴⁶ of kunnen de gepubliceerde resultaten geverifieerd worden aan de hand van de vooropgestelde onderzoekshypothese en met de *primary/secondary outcomes* beschreven in het protocol, of met de volledige onderzoeksgegevens.

Enkele besluiten

Een eerste noodzakelijke stap om onderrapportering of *publication bias* van onderzoeksresultaten te voorkomen, bestaat erin om te streven naar een wereldwijde prospectieve registratie van klinische studies – in hun brede definitie en met inbegrip van het basisonderzoek. Die registratie kan pas daadwerkelijk bijdragen tot meer transparantie wanneer de geregistreerde data volledig en betekenisvol zijn en ook up-to-date worden gehouden. Uit het initiatief van de ICMJE blijkt bovendien dat prospectieve registratie pas effectief is als ze verplicht is.

1.3. Openbaarmaking van alle onderzoeksresultaten

Een zorgvuldige prospectieve registratie van klinische proeven alleen is niet voldoende om transparantie van het wetenschappelijk onderzoek te garanderen. Ook de onderzoeksresultaten moeten blijvend toegankelijk zijn waarbij de bewaarfunctie misschien best aan een onafhankelijke instantie wordt toegewezen.

Idealiter zouden dus alle klinische studies van bij de aanvang in openbare registers moeten worden opgenomen en zouden daarin naderhand ook alle onderzoeksresultaten moeten worden geregistreerd. Immers, elke nieuwe studie bouwt voort op vroeger onderzoek.

Ook de farmaceutische industrie erkent het belang van voorafgaande of prospectieve registratie van klinische studies, maar maakt voorbehoud voor concurrentiegevoelige informatie⁴⁷. Wat de openbaarmaking van onderzoeksresultaten betreft, stelt de farmaceutische industrie zich nog wat voorzichtiger op en schaaft zij zich vooralsnog achter de openbaarmaking van de resultaten van fase IV, en bij uitbreiding, van fase III-proeven (zie bijlage 1, B.7.). De industrie vindt terecht ook de bescherming van het intellectueel eigendomsrecht en van het contractenrecht belangrijk. Door een voortijdig bekend geraken van onderzoeksresultaten, bijv. vooraleer de patentering in orde is, kan een firma een belangrijk concurrentievoordeel verliezen.

Om te komen tot een grotere transparantie van het wetenschappelijk onderzoek, stellen Spielmans en Parry⁴⁸ in hun artikel dat er een betere toegang tot de volledige ‘ruwe’ onderzoeksdata (*raw data*) zou moeten komen. De *clinical trial registers* waarin de protocollen vooraf worden geregistreerd, hebben het probleem van onderrapportering of selectieve rapportering niet opgelost. Uitgevers, peer reviewers e.d. zouden idealiter moeten verifiëren of de gepubliceerde data overeenstemmen met de ‘ruwe’ onderzoeksdata en met het vooraf geregistreerde protocol. Ook zouden de rapporten die worden overgemaakt aan de

⁴⁵ NIHR-rapport 2010, p. 83.

⁴⁶ NIHR-rapport 2010, p. 56.

⁴⁷ Zie bijlage 1, B.2.: De farmaceutische industrie heeft bedenkingen bij het prospectief vrijgeven van informatie over items 10, 13, 17, 19 en 20, maar de WHO houdt vast aan het prospectief registreren en openbaar maken van alle items. De betreffende items zijn: 10. Scientific Title - 13. Intervention(s) - 17. Target Sample Size - 19. Primary Outcome(s) - 20. Key Secondary Outcomes.

⁴⁸ Spielmans GI, Parry PI. (2010), “From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents”, *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), pp. 13-29.
Zie webpagina: i.bnet.com/blogs/spielmans-parry-ebm-to-mbm-jbioethicinqu-2010.pdf

regelgevende instanties zoals de FDA, openbaar toegankelijk moeten zijn omdat er vaak een discrepantie wordt vastgesteld tussen de daar gerapporteerde data en de data die in medische vakbladen worden gepubliceerd.⁴⁹

Niet alleen farmaceutische firma's, maar ook uitgevers hebben commerciële belangen die moeten worden afgewogen tegenover de voordelen van een brede toegang tot accurate data voor de wetenschap. Zo wensen ook uitgevers controle te hebben over de verspreiding van de onderzoeksresultaten (zie bijlage 1, B.4. o.a. Ingelfinger rule) en wijzen zij op de noodzaak van peer review⁵⁰ als kwaliteitswaarborg. Veelal geven ook zij de voorkeur aan het publiceren van klinische studies met 'positieve' resultaten⁵¹.

Spielmanns en Parry verwijzen in hun artikel naar een mogelijke oplossing afkomstig van Richard Smith, een voormalige uitgever van de *British Medical Journal*. Zijn voorstel bestaat er in om onderzoeksprotocollen en-resultaten alleen nog te publiceren in een *online* register en in tijdschriften enkel nog besprekingen over de geldigheid van de onderzoeksstudies te publiceren. Dat lijkt misschien een zonderlinge oplossing, maar volgens beide auteurs bestaat er weinig evidentie dat peer review leidt tot een beduidend betere rapportering van onderzoeksresultaten.⁵²

In het NIHR Rapport 2010 wordt er in dat verband ook op gewezen dat elektronisch publiceren de mogelijkheid van een onbegrensde publicatieruimte biedt waardoor er meer informatie en gegevens toegankelijk zouden kunnen worden gemaakt. Zo zouden studies ook kunnen worden beoordeeld op basis van het onderzoeksopzet en de gevolgde methodologie naast de onmiddellijke relevantie van de resultaten voor de praktijk. Uitgevers van elektronische tijdschriften zouden ook de publicatie van studies met negatieve of niet-significante resultaten kunnen aanmoedigen.⁵³

Ten slotte kan er op gewezen worden dat transparantie van de onderzoeksresultaten eveneens noodzakelijk is om wetenschapsfraude zoals het bewust achterhouden van negatieve resultaten of het vertekenen van onderzoeksbevindingen op te sporen.

Bestaande initiatieven en standpunten/richtlijnen

Ook hier volgt een beknopt overzicht van een aantal initiatieven en standpunten/richtlijnen die op internationaal en Europees niveau bestaan om de openbaarmaking van onderzoeksresultaten te bevorderen. In bijlage 1 wordt op een aantal daarvan uitgebreider ingegaan.

Verenigde Staten (FDA)

Zoals al vermeld werd, bestaat er in de Verenigde Staten sinds februari 2000 een openbaar register waarin klinische studies voor hun aanvang worden geregistreerd. De *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27 september 2007) heeft in 2007 dat register

⁴⁹ Idem, zie pp. 25-26.

⁵⁰ NIHR-rapport 2010, pp. 51-52.

⁵¹ Spielmanns GI, Parry PI. (2010), "From evidence-based medicine to marketing-based medicine: evidence from internal industry documents", *Journal of Bioethical Inquiry*, Springer, 2010(7), pp. 13-29, zie p. 26.

⁵² Idem, zie p. 26. [met verwijzing naar Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, Davidoff F. (2007) "Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2].

⁵³ Rapport NIHR 2010, pp. 52-53.

Zie ook Chalmers I. "Underreporting research is scientific misconduct, verkorte versie in: Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary", Ezekiel JE et al., Johns Hopkins University Press 2003, pp. 411-414, zie pp. 413-414.

Zie ook Sandercock P. (2011 copyright) "Negative results: why do they need to be published?", *International Journal of Stroke*, Vol 7, January 2012, pp. 32-33, zie p. 33.

Zie webpagina: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2011.00723.x/full.

uitgebreid met de opname van de resultaten van die klinische studies. (zie ook bijlage 1, B.1.) Bovendien heeft in 2011 een subcommissie van het *US Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*, namelijk het '*International Research Panel*', onder meer de aanbevelingen⁵⁴ gedaan dat overheden moeten overwegen om te verplichten dat alle onderzoeksstudies die meer dan een minimaal risico inhouden, worden geregistreerd en daarvan ook de resultaten worden bekend gemaakt. Ook is een grotere transparantie en monitoring van het onderzoek nodig om onderzoekers en onderzoeksinstellingen verantwoordelijk te kunnen stellen wanneer er regels, normen, e.d. worden geschonden.

Europese Unie (EMA)

Zoals ook al werd vermeld, heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) op 22 maart 2011 het *Clinical Trials Register* (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) gelanceerd waarin informatievelden over protocollen die prospectief worden geregistreerd in de EudraCT-databank, openbaar worden gemaakt. Voorlopig is er nog geen openbare consultatie van de resultaten van alle geregistreerde klinische proeven mogelijk, maar volgens een ontwerptekst van de Europese Commissie van 1 juni 2010⁵⁵ die voor publieke consultatie werd voorgelegd, is dat wel degelijk de bedoeling⁵⁶. In die ontwerptekst wordt voor klinische proeven vooropgesteld dat de resultaten ten laatste binnen de twaalf maanden na de beëindiging ervan – ongeacht of de proef is afgerond zoals voorzien of vroegtijdig beëindigd – aan het EMA worden overgemaakt zodat het EMA de resultaten in de EudraCT-databank kan opnemen. Voor pediatrische proeven wordt die termijn ingekort tot zes maanden. De resultaten zouden ook publiek toegankelijk moeten worden via het *Clinical Trials Register* binnen de vijf werkdagen nadat een geldige dataset werd overgemaakt aan het EMA (zie verder bijlage 1, A.2.).

Eind 2011 ging het OPEN-project dat medegefinancierd wordt door de Europese Commissie (7th Framework Programme) van start. Het is een 24-maanden durend project dat loopt van 1 november 2011 tot en met 31 oktober 2013. De hoofddoelstelling bestaat erin om na te gaan hoe de onderrapportering van negatieve resultaten kan ondervangen worden ("to Overcome the failure to Publish nEgative fiNDings"). De partners, de doelstellingen en beoogde resultaten en de verscheidene werkpakketten staan beschreven op de website www.open-project.eu. Zo zal in het vierde werkpakket een evaluatie worden gehouden van het beleid en de procedures van de commissies voor medische ethiek in het voorkomen van *publication bias*.⁵⁷

Raad van Europa (Europees Verdrag Mensenrechten en Biogeneeskunde)

De Raad van Europa wijdt in het Additioneel Protocol over biomedisch onderzoek bij het Verdrag van Oviedo inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde ook een artikel aan de beschikbaarheid van onderzoeksresultaten. De principes daarvan werden verder uitgewerkt in de onlangs verschenen gids bestemd voor de leden van commissies voor ethiek die protocollen evalueren. In die gids gaat de Raad van Europa ook in op de rol van die commissies om erop toe te zien dat onderzoeksresultaten worden openbaar gemaakt. In punt 2 over de 'Rol van de commissies voor medische ethiek' wordt daar nader op ingegaan.

⁵⁴ "US commission recommends increased protection for people in research after reviewing 1940s syphilis study", *BMJ* 2011; 343.d5577 (published 2 September 2011) - originele versie:

"Greater transparency and monitoring of research are needed to hold investigator and institutions responsible and accountable for violations of rules, standards and practices. Governments should consider requiring all research involving more than minimal risk to be registered and results reported".

⁵⁵ Document van 1 juni 2010 met referentie SANCO/C/8/SF D(2010) 326416: Implementing technical guidance – List of fields for result-related information to be submitted to the 'EudraCT' clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft – submitted for public consultation. Zie webpagina: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf

⁵⁶ De verdere uitbouw van het *Clinical Trials Register* verloopt geleidelijk.

⁵⁷ "Work Package 4: Evaluation of policies and procedures of research ethics committees to prevent and monitor publication bias."

WHO (*World Health Organisation*)

Binnen de Wereldgezondheidsorganisatie is een werkgroep tot de volgende conclusie gekomen (zie verder bijlage 1, B.2.) (vertaling):

“De resultaten van alle klinische proeven moeten publiek beschikbaar worden gemaakt”.⁵⁸

Verklaring van Helsinki van de WMA (*World Medical Association*)

Zoals al werd vermeld, wordt in de zesde versie van de Verklaring van Helsinki (Seoul, oktober 2008) in artikel 30 gewezen op het belang van volledige transparantie in de openbaarmaking van de resultaten van klinisch onderzoek waarbij auteurs, redacteuren en uitgevers allemaal ethische verplichtingen hebben met betrekking tot de publicatie van onderzoeksresultaten.⁵⁹

Wetenschappelijke organisaties

De “Ethische code voor het wetenschappelijk onderzoek in België”⁶⁰ is een gemeenschappelijk initiatief van de Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten, de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, de Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux Arts de Belgique en de Académie Royale de Médecine de Belgique, hierbij ondersteund door de POD Wetenschapsbeleid. Deze code legt de grote principes van een verantwoorde wetenschapsbeoefening vast.

Europese wetenschappelijke organisaties wijzen ook op de noodzaak om alle resultaten van klinische studies openbaar te maken en daartoe geïntegreerde databanken voor klinisch onderzoek te ontwikkelen (zie verder bijlage 1, B.5 en B.6).

De CONSORT-groep is een internationaal netwerk waarvan onderzoekers (*‘trialists’*), methodologen (*‘methodologists’*) en redacteuren van medische vakbladen deel uitmaken. Deze groep heeft een verklaring uitgewerkt – de recentste *CONSORT-statement* dateert van 2010 – waarin een minimale *evidence-based* set van aanbevelingen wordt gedaan voor het rapporteren van *randomized clinical trials (RCTs)* (www.consort-statement.org).

Uit deze groep is in 2006 ook het EQUATOR-project ontstaan dat streeft naar de verbetering van de betrouwbaarheid en van de waarde van medische onderzoeksliteratuur door een transparante en accurate rapportering van studies te bevorderen. De officiële inhuldiging van het EQUATOR netwerk vond plaats in 2008 te London (www.equator-network.org). Het is een overkoepelende organisatie waarvan onderzoekers (*‘researchers’*), redacteuren van medische vakbladen, (*‘medical journal editors’*), peer-reviewers, deskundigen in het ontwikkelen van rapporteringsrichtlijnen (*‘developers of reporting guidelines’*) onderzoeksfinancierende instanties (*‘research funding bodies’*) deel uitmaken, m.a.w. al diegenen die belang hebben bij het bevorderen van de kwaliteit van zowel de publicaties over onderzoek als van het onderzoek zelf.

Hierbij wordt ook opgemerkt dat in 2002 het *Journal of Negative Results in Biomedicine* geïntroduceerd.⁶¹ Het betreft een *open access peer-reviewed online* tijdschrift.

Enkele besluiten

Vanuit diverse hoeken wordt het belang ingezien van het toegankelijk stellen van alle

⁵⁸ Originele versie: “*The findings of all clinical trials must be made publicly available*”.

⁵⁹ Voor meer details zie punt 1.1. Onderrapportering van onderzoeksresultaten - Welke actoren zijn betrokken?

⁶⁰ Zie www.belspo.be/belspo/organisation/publ/Eth_code_nl.stm

⁶¹ NIHR-rapport 2010, p. 53.

Zie ook webpagina: www.jnrbrm.com: “*Journal of Negative Results in BioMedicine is an open access, peer-reviewed, online journal that promotes a discussion of unexpected, controversial, provocative and/or negative results in the context of current tenets.*”

onderzoeksresultaten: niet alleen de toegang tot de doorgaans 'positieve' resultaten die in wetenschappelijke tijdschriften worden gepubliceerd, maar ook tot de resultaten die niet-significant of negatief zijn of tot de volledige 'ruwe' onderzoeksresultaten. Een volledige transparantie van de wetenschappelijke bevindingen is ook nodig om te kunnen komen tot een werkelijke *evidence-based* geneeskunde. Tegenover dat belang staan echter ook de reële commerciële, economische belangen van o.a. de farmaceutische industrie. Toch worden er meer en meer initiatieven genomen die een volledige transparantie van onderzoeksresultaten nastreven.

2. Rol van de commissies voor medische ethiek

Mag/moet een commissie voor medische ethiek bij de ethische toetsing van een protocol voor een experiment met mensen, nagaan op welke wijze de onderzoeksresultaten – positieve, negatieve of niet-significante – zullen worden gepubliceerd of openbaar gemaakt? Dit is de concrete adviesvraag zoals die door het Comité werd geherformuleerd.

Over deze vraag bogen zich recent de Raad van Europa en de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek.

2.1. Gids van de Raad van Europa bestemd voor *Research Ethics Committees* (REC's)⁶²

De Raad van Europa heeft op 7 februari 2011 een gids bestemd voor de leden van *research ethics committees* (REC's) uitgebracht. Al in het Additioneel Protocol over biomedisch onderzoek bij het Verdrag van Oviedo inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde staat in artikel 28 vermeld dat bij de beëindiging van een onderzoek een rapport of een samenvatting moet worden overgemaakt aan de commissie voor ethiek of de bevoegde overheid.

De gids is in de eerste plaats bedoeld voor interventieel onderzoek uitgevoerd met mensen, maar er wordt in vooropgesteld dat sommige punten zoals de toegang tot onderzoeksresultaten relevant zijn voor alle biomedisch-wetenschappelijke onderzoeksprojecten waarbij mensen worden betrokken.⁶³

In de gids worden drie onderzoeksstadia⁶⁴ onderscheiden. Enkele aanbevelingen van de gids worden kort vergeleken met wat de Europese richtlijn 2001/20/EG inzake interventionele studies met geneesmiddelen en de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon⁶⁵ daarover bepalen.

a. Vóór de start van een onderzoek

De Gids stelt dat de REC's de ethische aanvaardbaarheid ("*ethical acceptability*") van een onderzoeksproject dienen te beoordelen ("*their primary objective*").

b. Tijdens de looptijd van het onderzoek

Volgens de Gids zouden de REC's de onderzoeksprojecten die zij gunstig hebben geëvalueerd, moeten opvolgen en deze opnieuw moeten beoordelen indien er zich nieuwe belangrijke ontwikkelingen voordoen tijdens het onderzoek of er relevante kennis wordt verworven.

c. Na de beëindiging van het onderzoek

De Gids stelt dat de rol van de REC's in dit stadium nog eerder beperkt te noemen is: (vrije vertaling)

"De rol van de REC's na de voltooiing van het onderzoek [...] is momenteel eerder beperkt. Dit wordt algemeen niet als het belangrijkste gebruik van de REC-expertise beschouwd en bovendien hebben REC's zelden de wettelijke bevoegdheid, de tijd en de middelen om voor dit doel efficiënt te functioneren."⁶⁶

⁶² Zie ook bijlage 1, B.3. en de webpagina: [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)_en.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_en.pdf)

⁶³ Guide for research ethics committee members, 1. The Guide: a tool for research ethics committee (REC) members, 2e alinea.

⁶⁴ Guide for research ethics committee members, 5.A.1. Roles and activities of REC's in the research process.

⁶⁵ In deze wet werden ook de bepalingen van de Europese richtlijn 2001/20/EG omgezet.

⁶⁶ Originele versie: "*The roles of RECs after the research is completed (...) are currently rather limited. This is not generally regarded as the most important use of REC expertise and moreover RECs seldom have the legal competence, the time and other resources to function effectively for this purpose.*"

Toch wordt in de gids gesteld dat REC's ook zouden moeten nagaan of er over de resultaten van de onderzoeksprojecten die zij hebben beoordeeld, op een transparante wijze werd gerapporteerd: (vrije vertaling)

“Een andere ethische verplichting van de onderzoekers of de opdrachtgevers van het onderzoek bestaat erin de conclusies van het onderzoek openbaar te maken door middel van eerlijke en adequate publicatie. Soms worden onderzoeksresultaten, vooral ‘negatieve’ resultaten, weggelaten; een dergelijke tendentieuze onderrapportering is niet alleen onwetenschappelijk en onethisch, maar kan ook al schadelijk zijn voor patiënten, bijvoorbeeld wanneer nadelige effecten van behandelingen verborgen worden gehouden. Hoewel er verschillende mechanismen werden ingevoerd om een transparante rapportering over onderzoeksresultaten te bevorderen – bv. de vereiste van prospectieve registratie van elke klinische proef voor geneesmiddelen in een publieke database voor de aanvang van de proef (zie hoofdstuk 6 – Onafhankelijke toetsing van een onderzoeksproject door een REC) – kunnen REC's nog steeds helpen om de aandacht te vestigen op deze belangrijke kwestie, aangezien het deel uitmaakt van de projecten die zij hebben geëvalueerd.”⁶⁷

In de Belgische wet is bepaald dat het einde van een experiment moet worden meegedeeld aan de commissie voor medische ethiek die een positief advies over het experiment uitbracht. In geval van een klinische proef moet dat zeker ook aan de nationaal bevoegde autoriteit (het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten als ‘competent authority’) worden meegedeeld. Het einde van een experiment wordt in dat geval ook opgenomen in de EudraCT-databank. In het *Clinical Trials Register* wordt ook per protocol aangeduid of de studie lopende is of beëindigd. Noch in de Belgische wet, noch in de Europese richtlijn is een verplicht publiek maken van de onderzoeksresultaten voorzien. Zoals ook al in punt 1.3. werd vermeld, is het op termijn wel de bedoeling om ook de onderzoeksresultaten van klinische proeven die prospectief geregistreerd worden in de EudraCT-databank, daarin op te nemen en via het *Clinical Trials Register* deels openbaar te maken.

Hoofdstuk 6 van de gids gaat in op wat een **onafhankelijke beoordeling van een onderzoeksproject door een REC** inhoudt. Daarbij handelt punt 6.C over de informatie die ter beoordeling aan een REC moet worden bezorgd. Daaronder vallen ook de onderzoeksresultaten (6.C.20) waarvoor de volgende aanbevelingen worden gedaan:

- **beschikbaarstelling van de resultaten voor de REC en de proefdeelnemers:** (vrije vertaling)

“[...] na voltooiing van het onderzoek moeten de onderzoekers een rapport of een overzicht van hun bevindingen indienen bij het REC. Op dat ogenblik moeten de onderzoekers ook hun initiële voorstellen bevestigen voor het publiceren van de onderzoeksresultaten in wetenschappelijk tijdschriften, of de openbaarmaking ervan via andere wegen.

De algemene conclusies van het onderzoek moeten, in een begrijpelijke vorm, ter beschikking worden gesteld van elke deelnemer die ze wenst in te kijken. Hoewel bij het verstrekken van deze informatie de belangen van derden, zoals de opdrachtgever van het onderzoek of de onderzoekers zelf moeten worden gerespecteerd, mag dit niet als excuus worden gebruikt om deelnemers van hun legitieme recht te beroven om het resultaat te kennen van het onderzoek waaraan ze hebben meegewerkt. Een redelijke uitsteltermijn kan echter aanvaardbaar

⁶⁷ Originele versie: “Another ethical obligation of the researchers or of the sponsors of research is to make the conclusions of the research publicly available by means of fair and adequate publication. Sometimes research results, especially ‘negative’ results, are suppressed; such biased underreporting is not only unscientific and unethical but has also harmed patients, for example when adverse effects of treatments have been concealed. Although several mechanisms are being introduced to aid transparent reporting of research information - e. g. the requirement for pre-registration of any clinical trial on medicinal products in a public database before the trial begins (See Chapter 6 – Independent REC examination of a research project) - RECs can still help by being attentive to this important issue as it pertains to projects completed following their review.”

zijn.”⁶⁸

Noch in de Europese richtlijn, noch in de Belgische wet staat uitdrukkelijk vermeld dat naast het einde van het experiment (dat wel moet meegedeeld worden), ook de resultaten moeten worden ter beschikking gesteld van de commissie voor medische ethiek die het onderzoeksproject gunstig adviseerde, of van de bevoegde overheid in geval van een klinische proef (FAGG), of van de deelnemers aan het experiment.

Zoals al vermeld, wordt in een ontwerptekst van de Europese Commissie wel voorgesteld om in de toekomst ook de resultaten van klinische proeven via het *Clinical Trials Register* openbaar te maken binnen een termijn van maximum twaalf maanden na de beëindiging ervan, ongeacht de klinische proef is afgerond of vroegtijdig beëindigd. Voor pediatrische proeven wordt die termijn ingekort tot zes maanden (zie verder bijlage 1, A.2.).

- **beschikbaarstelling van de resultaten voor wetenschappelijke en gezondheidszorgdoeleinden:** (vrije vertaling uit de Gids van de Raad van Europa)

“Het is belangrijk om onderzoeksresultaten beschikbaar te stellen, ongeacht of ze de onderzoekshypothese bevestigen (“positief”), weerleggen (“negatief”), of niet-overtuigend zijn.

[...]

Het Additioneel Protocol over biomedisch onderzoek bij het Verdrag van Oviedo vereist dat er op het einde van een studie een rapport of overzicht bij het REC wordt ingediend. Als een studie voortijdig wordt beëindigd, moet er ook een rapport met de redenen voor de beëindiging worden ingediend. Verder vereist het protocol dat de resultaten binnen een redelijke termijn openbaar worden gemaakt en dat de conclusies van het onderzoek ter beschikking worden gesteld van de deelnemers die ze opvragen. Daarom moet aan het REC bevestigd worden dat de onderzoekers een publicatiebeleid hebben opgesteld en het beleid hebben besproken met eventuele externe opdrachtgevers, zodat zij contractueel niet verhinderd worden in het verspreiden van hun resultaten. Een ‘redelijke’ vertraging in de publicatie is aanvaardbaar om een octrooiaanvraag niet te schaden, maar mag niet als een excuus worden gebruikt om de resultaten voor onbepaalde termijn achter te houden.

Er is bezorgheid gerezen over *publication bias* van onderzoeksresultaten met betrekking tot mogelijke nieuwe behandelingen, in het bijzonder over het verhullen van “ongunstige” resultaten. Om die vertekening tegen te gaan en bij te dragen tot de uiteindelijke publicatie van onderzoeksbevindingen, zouden onderzoekers biomedische onderzoeksprojecten van bij de aanvang ervan moeten registreren in een openbaar toegankelijk register. De leden van een REC kunnen dit streven naar transparantie aanmoedigen door hun ethische goedkeuring afhankelijk te maken van een dergelijke registratie. Indien de nationale wetgeving niet toelaat de goedkeuring van het protocol van deze voorwaarde afhankelijk te maken, zouden de REC’s er nog steeds moeten op aandringen de volledige onderzoeksresultaten openbaar toegankelijk te maken.”⁶⁹

⁶⁸ Originele versie: “(...) on completion of the research the researchers must submit a report or summary of their findings to the REC. At this point, the researchers should also confirm their proposals as outlined in the application for publication of the research results in scientific journals or making them publicly available by other means. The overall conclusions of the research should be made available, in a comprehensible form, to any participant who wishes to see them. Although provision of this information has to respect the interests of third parties such as the research sponsor or researchers themselves, this should not be used as an excuse to deprive participants of their legitimate right to know the outcome of the research to which they contributed. However a reasonable delay may be acceptable.”

⁶⁹ Originele versie: “It is important to make available the results of research, irrespective of whether they substantiate the research hypothesis (“positive”), refute the research hypothesis (“negative”) or are inconclusive. (...)

The Additional Protocol to the Oviedo Convention concerning Biomedical Research requires that at the end of a study a report or summary be submitted to the REC. In the case of premature termination of a study, a report including reasons for termination should also be submitted. Furthermore, the Protocol requires that the results should be made publicly available in a reasonable time, and that the conclusions of the research be made available to participants who request them. The REC must therefore be assured that the researchers have formulated a publication policy and

Noch in de Europese richtlijn 2001/20/EG, noch in de Belgische wet van 7 mei 2004 staat uitdrukkelijk vermeld dat een commissie voor medische ethiek bevoegd is om het publicatiebeleid met betrekking tot een onderzoeksproject na te gaan. In Nederland werd dat wel voorzien.

2.2. Richtlijn van de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

De Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) vaardigde op 13 november 2008 de richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract' bestemd voor de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's), uit die in 2009 in werking trad. In 2010 werd deze richtlijn geëvalueerd en op 30 augustus 2011 volgde de herziene richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'⁷⁰. Het vroegere artikel 3 is artikel 4 geworden waarin punt c werd herwerkt en punt d werd toegevoegd.

"Artikel 4

In de overeenkomst mogen geen onredelijke beperkingen zijn opgenomen ten aanzien van de openbaarmaking van de resultaten van het onderzoek. Als onredelijke beperkingen worden in elk geval opgevat:

- a. de voorwaarde dat openbaarmaking alleen is toegestaan na goedkeuring door de verrichter of uitvoerder⁷¹;
- b. een recht van de verrichter of uitvoerder om openbaarmaking door de ander te verbieden zonder opgaaf van redenen of onder opgaaf van redenen die niet opwegen tegen het belang van openbaarmaking van de gegevens;
- c. een verbod op openbaarmaking van de gegevens of een deel daarvan onder de voorwaarde dat de voorgenomen openbaarmaking aan de andere partij moet worden voorgelegd, wanneer de termijn waarvoor dit verbod geldt meer dan negentig dagen is, behoudens bijzondere omstandigheden die een langere termijn kunnen rechtvaardigen;
- d. een verbod op of beperkingen ten aanzien van openbaarmaking van de gegevens of delen daarvan dat voortduurt nadat twaalf maanden zijn verstreken na beëindiging van het onderzoek en publicatie van de resultaten is uitgebleven;
- e. een alleenrecht op openbaarmaking van de verrichter of uitvoerder, tenzij dat in de gegeven omstandigheden als niet onredelijk moet worden beschouwd."

that they have negotiated the policy with any external research sponsors so that they are not contractually inhibited from disseminating their results. A "reasonable" delay in publication is acceptable so as not to prejudice a patent application but should not be used as an excuse to withhold results indefinitely.

There have been particular concerns about biased publication of research results relevant to possible new treatments, especially concealment of "unfavourable" results. To counter this bias and to help ensure the eventual publication of the findings, researchers should register biomedical research projects at the outset in a publicly accessible registry. REC members can encourage this drive towards transparency by making their ethical approval conditional upon such registration. If national law does not permit conditional approval on these grounds, the REC should still request that the full research results be made publicly accessible."

⁷⁰ Herziene CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract van 30 augustus 2011: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20herziene%20CCMO-richtlijn%20Beoordeling%20onderzoekscontracten%2030aug11.pdf

(oorspronkelijke CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract van 13 november 2008: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf)

⁷¹ Het onderscheid tussen 'verrichter' en 'uitvoerder' is gedefinieerd in artikel 1 van de Nederlandse Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) zoals herzien op 1 maart 2006:

"f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;" dit komt overeen met de 'opdrachtgever' zoals omschreven in de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon;

"g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert;"dit komt overeen met de 'onderzoeker' zoals omschreven in de Belgische wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon.

Bij dit artikel wordt de volgende toelichting verstrekt:

“De richtlijn stelt [...] vast dat onredelijke beperkingen in de openbaarmaking niet toelaatbaar zijn [...] De contractspartijen zijn uiteraard vrij zelf overeen te komen op welke wijze openbaarmaking wordt gerealiseerd, mits daarbij het uitgangspunt dat de gegevens openbaar worden gemaakt voorop staat en één van de partijen niet onredelijk wordt beperkt in de mogelijkheden zelf met de resultaten naar buiten te treden. Zo zal als redelijk mogen worden geacht de begrenzing dat bij multicenter-onderzoek eerst de centrale openbaarmaking van alle gegevens wordt afgewacht, voordat individuele centra of onderzoekers hun resultaten naar buiten brengen, mits de centrale openbaarmaking binnen een redelijke termijn plaats vindt; daarbij wordt een termijn van meer dan 12 maanden als onredelijk beschouwd. Ook kan een verrichter [opdrachtgever] bepalen dat voorgenomen openbaarstellingen van de onderzoekers eerst aan de verrichter [opdrachtgever] worden voorgelegd, zodat deze binnen een redelijke termijn daarop kan reageren of bijvoorbeeld de kans krijgt om patentaanvragen in te dienen. Van belang is dat de partijen in goed overleg eventuele verschillen van inzicht weten op te lossen, en dat geen van de betrokken partijen een vetorecht heeft.”

De Nederlandse CCMO geeft hiermee dus uitdrukkelijk de bevoegdheid aan de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) om na te gaan of onderzoeksovereenkomsten geen onredelijke beperkingen inhouden voor de openbaarmaking van onderzoeksresultaten. Daarnaast wordt in dezelfde richtlijn beoogd om de voortijdige beëindiging van wetenschappelijke onderzoeksprojecten (artikel 3) te beperken, voor zover in die projecten al onderzoeken met proefpersonen werden uitgevoerd.

Of, zoals de CCMO het verwoordt in zijn jaarverslag 2010 (p. 42):

“De richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïncorporeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek.”

Tot slot, kan ook gesteld worden dat Nederland vooruitloopt op de Europese initiatieven en ontwikkelingen. Daar waar de kerngegevens van de onderzoeksprotocollen die vallen onder de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO) al vanaf 2009 openbaar kunnen worden geraadpleegd (<https://ToetsingOnline.ccmo.nl>), is dat pas vanaf 22 maart 2011 mogelijk voor onderzoeksprotocollen die zijn opgenomen in de EudraCT-databank. Ook dient opgemerkt dat het toepassingsgebied van de Nederlandse wet ruimer is dan dat van de Europese richtlijn 2001/20/EG, wat een punt van overeenkomst vormt met de Belgische wet. Tot op heden worden er geen resultaten in het openbare register ToetsingOnline opgenomen, maar de CCMO beoogt wel om in de toekomst een samenvatting daarvan te registreren (zie verder bijlage 1, C.).

Op die wijze streeft de CCMO naar transparantie van zowel het medisch-wetenschappelijk onderzoek als zijn (ethische) toetsing ervan.⁷²

Enkele besluiten

Uit de initiatieven van zowel de Europese Raad als van de Nederlandse CCMO blijkt dat er een tendens bestaat om aan commissies voor medische ethiek de bevoegdheid toe te kennen om bij de goedkeuring van protocollen ook het bekendmakingsbeleid met betrekking tot de onderzoeksresultaten op zijn redelijkheid te toetsen. Ook zouden CME's de bekendmaking van de onderzoeksresultaten moeten kunnen opvolgen.

⁷² CCMO Jaarverslag 2010 : samenvatting p. 6.

3. Algemeen standpunt en aanbevelingen

3.1. Context

Publication bias of onderrapportering van onderzoeksresultaten – zeker van deze die negatief zijn – is een complexe problematiek waarin verscheidene actoren een rol spelen.

Het laatste decennium zijn er meerdere initiatieven ontstaan die als doel hebben de transparantie – en dus ook de integriteit – van het wetenschappelijk onderzoek te bevorderen.

Openbare registers waarin protocollen prospectief worden geregistreerd, bieden de mogelijkheid om de uitvoering van klinische studies op te volgen en de resultaten ervan op te sporen. Wel wordt er bij de farmaceutische industrie terughoudendheid vastgesteld om informatie uit protocollen met betrekking tot vroege onderzoeksfases vrij te geven. Dat kan immers concurrentiegevoelige informatie zijn.

Een zorgvuldige prospectieve registratie in openbare registers alleen is niet voldoende om transparantie van het wetenschappelijk onderzoek te garanderen. Ook de onderzoeksresultaten moeten toegankelijk gemaakt worden. Ook de farmaceutische industrie is voorstander van transparantie, maar wijst daarbij ook op de noodzakelijke bescherming van het eigendomsrecht, het contractenrecht, e.d.

In ons land zijn er tot op heden geen openbare registers waarin protocollen prospectief worden geregistreerd. Hierbij dient echter opgemerkt dat alle interventionele klinische studies met een geneesmiddel vóór hun aanvang in de Europese EudraCT-databank moeten worden geregistreerd. Sinds begin 2011 kan een deel van de informatie daarvan openbaar geraadpleegd worden in het Clinical Trials Register of <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. De onderzoeksresultaten zelf worden nog niet in de Europese databank opgenomen, maar zoals uit een ontwerp tekst van de Europese commissie blijkt, is het de bedoeling om in de toekomst ook de resultaten te registreren. Er kan ook worden gesteld dat het Geneesmiddelenbureau van de Europese Unie (EMA) hierin, met enige vertraging, de initiatieven van het Amerikaanse FDA volgt, dat sinds 2007 wel al resultaten opneemt in het openbare register www.clinicaltrials.gov.

Wat de commissies voor medische ethiek betreft, worden er in de Gids van de Raad van Europa (2010) die bestemd is voor de leden van *research ethics committees*, de volgende aanbevelingen gedaan: onderzoekers zouden na de voltooiing van het onderzoek (1) een rapport of overzicht van hun bevindingen moeten overmaken aan de ethische toetsingscommissie die het onderzoek initieel beoordeelde en (2) hun initiële voorstellen voor het publiceren van de onderzoeksresultaten in wetenschappelijke vakbladen, of de openbaarmaking ervan via andere wegen, moeten bevestigen. Om *publication bias* van onderzoeksresultaten tegen te gaan, wordt er aanbevolen om de ethische goedkeuring door de ethische toetsingscommissies afhankelijk te maken van de prospectieve registratie van het protocol in een openbaar register. Bovendien zouden deze commissies er steeds moeten op aandringen de volledige onderzoeksresultaten openbaar te maken.

In Nederland is sinds 2009 de richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract' van kracht, waarbij de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) onder meer de opdracht geeft aan de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) na te gaan of er in protocollen geen onredelijke beperkingen zijn opgenomen ten aanzien van de openbaarmaking van onderzoeksresultaten.

In deze context formuleert het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek hierna eerst zijn algemeen standpunt met betrekking tot de openbaarmaking van onderzoeksresultaten. Daarna volgen enkele aanbevelingen als antwoord op de concrete vraag om advies die als volgt werd geherformuleerd:

Mag/moet een commissie voor medische ethiek (CME) bij de ethische toetsing van een protocol voor een experiment met mensen, nagaan op welke wijze de onderzoeksresultaten – positieve, negatieve of niet-significante – zullen worden gepubliceerd of openbaar gemaakt?

3.2. Algemeen standpunt m.b.t. de openbaarmaking van onderzoeksresultaten

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek meent dat het een ethische plicht is om alle resultaten – positieve, negatieve of niet-significante – van wetenschappelijk onderzoek met mensen in de mate van het mogelijke openbaar te maken.

Door hun vrijwillige deelname aan een experiment dragen proefpersonen – zowel gezonde vrijwilligers als patiënten – immers bij tot het vergroten van de wetenschappelijke kennis, wat ten goede dient te komen van de hele gemeenschap. Ongeacht de herkomst van de middelen (gemeenschap en/of andere sponsors) die voor wetenschappelijk onderzoek met mensen worden aangewend, dienen de onderzoeksresultaten van experimenten met mensen openbaar gemaakt te worden, alleen al omwille van het feit dat er op mensen wordt getest. Wanneer daarenboven de gemeenschap onderzoeksmiddelen ter beschikking stelt, heeft die vanzelfsprekend recht op de openbaarmaking van de onderzoeksresultaten. Gezondheidseconomische keuzes en beslissingen zijn ook gebaseerd op wetenschappelijke bevindingen. Indien deze bevindingen vertekend worden weergegeven, kan dat leiden tot minder opportune beleidsbeslissingen en dus gevolgen hebben voor de volledige samenleving, meer bepaald economische consequenties (inadequate financiering, verspilling, enz.).

Hierbij dient opgemerkt dat ‘openbaar maken’ (‘rendre public’/‘to make publicly available’) een ruimere betekenis heeft dan ‘publiceren’ (‘publier’/‘to publish’).

3.3. Aanbevelingen

a. Aanbeveling met betrekking tot de middelen van de commissies voor medische ethiek: een noodzakelijke voorwaarde

In dat kader verwijst het Comité naar zijn opmerking in het inleidend verslag bij advies nr. 13 van 9 juli 2001 betreffende experimenten met mensen, punt E, 4, c, einde tweede paragraaf: “de bestaande commissies voor medische ethiek moeten echte middelen krijgen (secretariaat, personeel) en geleidelijk aan moet een opleidingsprogramma op poten worden gezet”.

Het Comité herhaalt hier dat pleidooi. Een eventuele uitbouw van de opdrachten van de commissies voor medische ethiek dient samen te gaan met een verdere professionele ondersteuning van deze commissies zodat zij hun taken naar behoren kunnen uitvoeren. Dit is tevens een noodzakelijke voorwaarde voor de volgende aanbeveling.

b. Aanbeveling met betrekking tot de ethische toetsing en de opvolging van protocollen door de commissies voor medische ethiek

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek adviseert de Belgische overheid om, zoals de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO), de commissies voor medische ethiek de opdracht te geven om protocollen ook te toetsen op het voorziene beleid voor de openbaarmaking van de onderzoeksresultaten. Dit houdt in:

- dat een protocol duidelijke informatie moet bevatten over de wijze waarop de onderzoeksresultaten zullen worden gepubliceerd of openbaar gemaakt;
- dat de opdrachtgever geen onredelijke beperkingen m.b.t. publicatie of openbaarmaking mag opleggen: opdrachtgevers mogen publicaties of openbaarmakingen van negatieve resultaten niet verbieden of verhinderen; zij mogen hun toestemming niet eisen voor publicaties of openbaarmakingen, e.d.

Om de belangen van de opdrachtgever te vrijwaren, vindt het Comité het aanvaardbaar dat deze kan vragen om een redelijke termijn – in de grootteorde van een jaar – te respecteren tussen het moment waarop de onderzoeksresultaten beschikbaar zijn en het tijdstip van de

publicatie of openbaarmaking ervan.

Het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek beveelt aan om de commissies voor medische ethiek uitdrukkelijk de opdracht te geven de protocollen waarvoor zij een gunstig advies uitbrachten, verder op te volgen tot en met het openbaar maken van de resultaten.

c. Aanbeveling in het kader van de eventuele herziening van de Europese richtlijn 2001/20/EG

De problematiek van de openbaarmaking van de **volledige** onderzoeksresultaten is complex en vraagt een aanpak die verder reikt dan het Belgische grondgebied. Het Comité adviseert daarom de Belgische overheid om deze problematiek op Europees niveau aan te kaarten. In het kader van de aan de gang zijnde evaluatie/herziening van de Europese richtlijn 2001/20/EG inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, meent het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek dat het opportuun is om de bespreking van deze problematiek op de agenda te plaatsen.

De bijlagen 1 tot 4 bij het advies vormen het voorwerp van een afzonderlijk document

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie 2010/1, samengesteld uit:

Covoorzitters	Verslaggever	Leden	Lid van het Bureau
Marc Bogaert	Marc Bogaert	Mylène Baum	Paul Schotsmans
André Herchuelz		Paul Cosyns	
		Patrick Cras	
		Yvonne Denier	
		Martin Hiele	
		Guy Lebeer	
		Jean-Marie Maloteaux	
		Marie-Geneviève Pinsart	
		Robert Rubens	

Lid van het secretariaat

Veerle Weltens

De werkdocumenten van de beperkte commissie 2010/1 – vraag, bijdragen van de leden, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 2010/1 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.

Het advies is beschikbaar op www.health.belgium.be/bioeth, onder de rubriek 'Adviezen'.

Bijlagen bij advies nr. 51 van 12 maart 2012 over de openbaarmaking van onderzoeksresultaten van experimenten met mensen

Bijlage 1 – Initiatieven/Standpunten	28
Bijlage 2 – Overzicht EU-regelgeving	43
Bijlage 3 – EU-richtsnoeren klinische proeven	47
Bijlage 4 – EU-richtsnoeren pediatrische proeven.....	50

Bijlage 1 – Initiatieven/Standpunten

A. Europese Unie (Clinical Trials Register)	29
A.1 Prospectieve registratie van <i>clinical trials</i> of klinische proeven	29
A.2 Openbaarmaking van de resultaten van interventionele studies met geneesmiddelen	31
B. Internationale initiatieven/standpunten	33
B.1 Verenigde Staten (FDA – www.clinicaltrials.gov).....	33
B.2 Wereldgezondheidsorganisatie - WHO	33
(<i>International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP</i>).....	33
B.3 Raad van Europa.....	36
B.4 ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors (‘Vancouver Group’).....	37
B.5 ESF - European Science Foundation	38
B.6. FEAM - Federation of the European Academies of Medicine.....	39
B.7. IFPMA – International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations ...	39
C. De Nederlandse situatie	41
C.1 Nederlands portaal <i>ToetsingOnline</i>	41
C.1.1 Situering van CCMO en METC’s	41
C.1.2 Openbaar register	42
C.2. Herziene CCMO-richtlijn ‘Beoordeling onderzoekscontract’	42

Hierna volgt eerst een overzicht van de maatregelen die de Europese Unie heeft genomen voor het registreren van interventionele studies met geneesmiddelen. Een jaar geleden werd het mogelijk om die informatie publiekelijk te raadplegen. Er zijn ook vooruitzichten om de resultaten daarvan in de toekomst in dat openbare register op te nemen.

Vervolgens worden andere internationale initiatieven of standpunten betreffende de registratie van *clinical trials* of klinische proeven en de openbaarmaking van de resultaten daarvan toegelicht. Zo volgt de Europese Unie – op enige afstand in de tijd – het voorbeeld van de Verenigde Staten. Diverse invalshoeken komen aan bod zoals de standpunten van de Wereldgezondheidsorganisatie, van de Raad van Europa, van de uitgevergroep voor wetenschappelijke tijdschriften ICMJE, van de internationale organisatie van farmaceutische ondernemingen IFPMA, ...

A. Europese Unie (Clinical Trials Register⁷³)

A.1 Prospectieve registratie van *clinical trials*⁷⁴ of klinische proeven

Op 22 maart 2011 werd het openbaar *Clinical Trials Register* gelanceerd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

a. Van welke interventionele studies met geneesmiddelen wordt er informatie in het *Clinical Trials Register* opgenomen?

a.1 Interventionele studies met geneesmiddelen zoals omschreven in de Europese richtlijn 2001/20/EG van 4 april 2001, hierna ook *Clinical Trials Directive* genoemd.

Het betreft informatie over interventionele studies met geneesmiddelen zoals omschreven in de *Clinical Trials Directive*, waarvoor een toelating werd verleend binnen de Europese Unie, ongeacht de studie in één lidstaat of in meerdere lidstaten plaatsvindt of door een farmaceutische onderneming of een (academische) onderzoeksinstelling wordt opgezet.

Een interventionele studie met geneesmiddelen kan pas van start gaan in een lidstaat van de Europese Unie van zodra de *competent authority* (de nationaal bevoegde autoriteit in België is het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten of FAGG) zijn toelating daarvoor heeft gegeven en voor zover er ook een gunstig advies is van een commissie voor medische ethiek.

Alle interventionele studies met geneesmiddelen die daaraan voldoen en vanaf 1 mei 2004 van start gingen in de Europese Unie, werden en worden geregistreerd in de Europese EudraCT-databank⁷⁵. De opdrachtgever dient de nodige informatie mee te delen aan de nationaal bevoegde autoriteit die de gegevens invoert in de EudraCT-databank. De gegevens worden aangevuld met informatie over de toelating van de nationaal bevoegde autoriteit en met het gunstig advies van de commissie voor medische ethiek.

De EudraCT-databank is enkel toegankelijk voor de nationale bevoegde autoriteiten en het EMA. Eens de toelating is gegeven voor een interventionele studie met geneesmiddelen in de Europese Unie, wordt de in de EudraCT-databank opgenomen informatie gedeeltelijk openbaar gemaakt via het *Clinical Trials Register* en enkel voor fase II-IV proeven.

a.2 Interventionele studies met geneesmiddelen zoals omschreven in de *Clinical Trials Directive* die in IJsland, Liechtenstein en Noorwegen een toelating ontvingen⁷⁶.

Samengevat, in het *Clinical Trials Register* wordt er informatie opgenomen over

⁷³ <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

⁷⁴ Zoals in de voorafgaande beschouwing van dit advies is uiteengezet, wordt hierbij uitgegaan van de enge definitie van *clinical trial* of klinische proef in de zin van de Europese richtlijn 2001/20/EG: interventionele studies met geneesmiddelen

⁷⁵ Zie art. 11 van de Europese richtlijn 2001/20/EG, zie bijlage 2, punt 1.

⁷⁶ <http://secretariat.efta.int/eea/eea-agreement.aspx> : "The Agreement on the European Economic Area (EEA), which entered into force on 1 January 1994, brings together the 27 EU Member States and the three EFTA [nvd: European Free Trade Association of de Europese Vrijhandelsorganisatie waarvan Zwitserland de vierde lidstaat is] countries — Iceland, Liechtenstein and Norway — in a single internal market, referred to as the "Internal Market."

"The EEA Agreement provides for the inclusion of EU legislation covering the four freedoms — the free movement of goods, services, persons and capital — throughout the 30 EEA States. In addition, the Agreement covers cooperation in other important areas such as research and development, education, social policy, the environment, consumer protection, tourism and culture, collectively known as "flanking and horizontal" policies. The Agreement guarantees equal rights and obligations within the Internal Market for citizens and economic operators in the EEA."

interventionele fase II-IV-studies met geneesmiddelen met ten minste één onderzoekslocatie in de Europese Economische Ruimte.

a.3 Interventionele studies met geneesmiddelen die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek (*paediatric investigation plan*), hierna afgekort als 'pediatrische proeven'

De voorgaande punten a.1. en a.2. zijn vanzelfsprekend ook van toepassing op interventionele studies met geneesmiddelen bij pediatrische populaties (0-18 jaar). Daarenboven worden ook de in derde landen uitgevoerde pediatrische proeven opgenomen in de EudraCT-databank. Bovendien worden de pediatrische proeven waarvoor een commissie voor medische ethiek een negatief advies heeft uitgebracht, ook bekendgemaakt inclusief de inhoud van het negatieve advies⁷⁷.

b. Welke informatie wordt er in het *Clinical Trials Register* openbaar gemaakt?

b.1 Regelgevende documenten

De volgende twee Europese verordeningen met bijhorende richtsnoeren bepalen welke informatie velden van de EudraCT-databank via het *Clinical Trials Register* worden openbaar gemaakt:

1. Verordening nr. 726/2004 van 31 maart 2004, in het bijzonder artikel 57 (zie bijlage 2, 2.1.);
2. Richtsnoeren voor de informatie velden van de databank over klinische proeven overeenkomstig artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG die moeten worden opgenomen in de databank over geneesmiddelen overeenkomstig artikel 57 van Verordening (EG) nr. 726/2004 (volledige tekst zie bijlage 3);
3. Verordening nr. 1901/2006 van 12 december 2006 betreffende *paediatric clinical trials*, in het bijzonder artikel 41 (zie bijlage 2, 2.2.);
4. Richtsnoeren inzake de informatie over klinische proeven die moet worden opgenomen in de Europese databank van klinische proeven (EudraCT) en inzake de informatie die door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) moet worden bekendgemaakt, overeenkomstig artikel 41 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 (volledige tekst zie bijlage 4).

In die verordeningen en de richtsnoeren wordt er verwezen naar de EudraPharm-databank⁷⁸ voor de openbaarmaking van de informatie. Om informaticatechnische redenen werd het *Clinical Trials Register* daaraan gekoppeld.

b.2 Publiek toegankelijke informatie velden

Interventionele studies met geneesmiddelen (zie a.1 en a.2)

Het betreft informatie over lopende of voltooide interventionele studies met geneesmiddelen van fase II, III en IV⁷⁹, ongeacht of voor het desbetreffende geneesmiddel in de Europese Unie al een vergunning voor het in de handel brengen is verleend of niet, met name (voor meer gedetailleerde informatie zie punt 4. van bijlage 3):

- identificatie van de klinische proef en de opdrachtgever;
- identificatie van het geneesmiddel;
- vermelding van de in de proef bestudeerde indicatie en eventuele aanwijzing als weesgeneesmiddel;
- algemene beschrijving van de klinische proef en de patiëntenpopulatie.

⁷⁷ Zie bijlage 4, punt 3.1. informatie over het protocol, laatste opsommingstreepje.

⁷⁸ Publiek toegankelijke databank van de EMA met informatie over in de Europese Unie toegelaten geneesmiddelen (d.i. met een vergunning om in de handel te brengen).

⁷⁹ Zie bijlage 3, punt 3. Toepassingsgebied, 3^e en 4^e alinea.

Van fase I-proeven worden bepaalde gegevens niet openbaar gemaakt (bijvoorbeeld bepaalde gegevens met betrekking tot de karakterisering van de geneesmiddelen voor onderzoek en de opzet van de klinische proef, de locaties van de klinische proeven, ...).⁸⁰

Pediatrische proeven (zie a.3)

Het betreft informatie over geplande, lopende of afgeronde pediatrische proeven die deel uitmaken van een plan voor pediatriesch onderzoek en met ten minste één onderzoekslocatie in de Europese Economische Ruimte of in derde landen, in het bijzonder (uit punt 3.1. van bijlage 4):

- identificatie van de klinische proef en het protocol;
- opdrachtgever;
- financieringsbron;
- contactpunt voor het publiek;
- identificatie en beschrijving van de in de studie toe te passen behandelingsvormen (geneesmiddelen voor onderzoek);
- therapeutisch doel van de proef (te onderzoeken ziekte);
- belangrijkste doelstellingen en eindpunten;
- opzet van de proef, waaronder de landen waar deze zal plaatsvinden;
- populatie;
- opname-/uitsluitingscriteria;
- status van de proef (per land of regio, naar gelang van het geval) en indien op ethische gronden geweigerd, de weigeringsgronden.

A.2 Openbaarmaking van de resultaten van interventionele studies met geneesmiddelen

Hoewel er op dit ogenblik nog geen resultaten via het *Clinical Trials Register* worden openbaar gemaakt⁸¹, zijn daarover bepalingen opgenomen in de voornoemde richtsnoeren.

Interventionele studies met geneesmiddelen

De Europese richtsnoeren voor de klinische proeven in het algemeen voorzien de opname van zowel negatieve als positieve resultaten van klinische II-IV-proeven in de EudraCT-databank met openbaarmaking via het *Clinical Trials Register* (zie bijlage 3, punt 4. "In Eudrapharm op te nemen informatie-elementen", laatste alinea):

"In aansluiting op de verdere ontwikkeling van de databank EudraCT als gevolg van internationale convergentie en de uitvoering van Verordening (EG) nr. 1901/2006, worden gepubliceerde resultaten van klinische proeven, zowel positieve als negatieve, opgenomen wanneer deze informatie in de databank beschikbaar komt; [...]"

Pediatrische proeven

De Europese richtsnoeren met betrekking tot klinische proeven in het kader van een goedgekeurd plan voor pediatriesch onderzoek, blijken al concretere maatregelen te voorzien (zie bijlage 4, punt 2.2.2. "Informatie over de resultaten":

"Informatie over de resultaten van pediatrische proeven moet uiterlijk zes maanden na afloop van de proef door het EMA worden ingediend, zodat deze in

⁸⁰ Zie bijlage 3, punt 3, 2e alinea.

⁸¹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, zie rubriek 'About', 'FAQ', Q4. *What information can I find in the EU Clinical Trials Register?*

EudraCT kan worden opgenomen, ongeacht of de proef is afgerond⁸² of vroegtijdig is beëindigd.”

Deze richtsnoeren voorzien een afwijking daarvan onder bepaalde voorwaarden met een opname van de resultaten uiterlijk twaalf maanden na afloop van de proef.

De bekendmaking van de resultaten van pediatrische proeven vindt *automatisch* plaats van zodra deze door het EMA in EudraCT zijn ingevoerd (zie bijlage 4, punt 3.3., 2^e alinea).

Uit het voorgaande kunnen we afleiden dat vooralsnog de resultaten van fase I-proeven niet openbaar zullen worden gemaakt.

Op dit ogenblik worden er **nog geen resultaten openbaar gemaakt** via het *Clinical Trials Register*⁸³. Volgens een ontwerptekst van de Europese Commissie van 1 juni 2010⁸⁴ die de bovenvermelde richtsnoeren technisch verder uitwerkt en voor publieke consultatie werd voorgelegd, is dat wel degelijk de bedoeling. Algemeen wordt er voor interventionele studies met geneesmiddelen vooropgesteld dat de resultaten ten laatste binnen de twaalf maanden na de beëindiging ervan – ongeacht een proef is afgerond of vroegtijdig beëindigd – aan het EMA moeten worden verstrekt zodat het EMA de resultaten in de EudraCT-databank kan opnemen. Voor pediatrische proeven wordt die termijn ingekort tot zes maanden. De resultaten zouden ook publiek toegankelijk moeten zijn via het *Clinical Trials Register* binnen de vijf werkdagen nadat een geldige dataset werd overgemaakt aan het EMA.⁸⁵ In de ontwerptekst wordt ook gewezen op het belang van coherentie met andere openbare registers. Zo is in de bijlage aan de ontwerptekst een uitvoerige vergelijking opgenomen van de datavelden voor resultaatgebonden gegevens tussen het EudraCT-databank en www.clinicaltrials.gov, een portaal dat in het volgende punt kort wordt toegelicht.

⁸² Bijlage 4, punt 2.2.2.: “In dit verband wordt een proef als afgerond beschouwd als het laatste bezoek van de laatste patiënt heeft plaatsgevonden, zoals in de meest recente versie van het protocol is vastgelegd”.

⁸³ De verdere uitbouw van dit register verloopt geleidelijk.

⁸⁴ Document met referentie SANCO/C/8/SF D(2010) 326416 van 1 juni 2010: *Implementing technical guidance – List of fields for result-related information to be submitted to the ‘EudraCT’ clinical trials database, and to be made public, in accordance with article 57 (2) of Regulation (EC) No 726/2004 and article 41 of Regulation (EC) No 1901/2006 and their implementing guidelines 2008/C168/02 and 2009/C28/01, Draft – submitted for public consultation.*

Zie webpagina: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/technical_guidance_en.pdf

⁸⁵ “The result-related data to be made public will be accessible in the EU Clinical Trials Register within 5 working days from the submission of a valid data set.”

B. Internationale initiatieven/standpunten

B.1 Verenigde Staten (FDA – www.clinicaltrials.gov)

In de Verenigde Staten bestaat er al sinds februari 2000 een gelijkaardig openbaar register waarin *clinical trials* voor hun aanvang worden geregistreerd, zie www.clinicaltrials.gov⁸⁶. De *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007* (27 september 2007) heeft het openbaar register uitgebreid met de opname van de resultaten van die *clinical trials*.⁸⁷

Op de website⁸⁸ wordt een *clinical trial* als volgt omschreven:

“Although there are many definitions of clinical trials, they are generally considered to be biomedical or health-related research studies in human beings that follow a pre-defined protocol. ClinicalTrials.gov includes both interventional and observational types of studies. Interventional studies are those in which the research subjects are assigned by the investigator to a treatment or other intervention, and their outcomes are measured. Observational studies are those in which individuals are observed and their outcomes are measured by the investigators.”

Uit de toelichting bij de vier fasen van een *clinical trial* blijkt dat het kan gaan om een “*experimental drug or treatment*”.

Waar de Europese richtlijn 2001/20/EG enkel interventionele studies met geneesmiddelen regelt, worden in de Verenigde Staten niet alleen interventionele, maar ook observationele *clinical trials* geregistreerd waarbij proefpersonen worden toegewezen aan een behandeling of een andere interventie.⁸⁹ Fase I-IV-proeven hebben niet alleen betrekking op experimentele geneesmiddelen, maar ook op experimentele behandelingen.

B.2 Wereldgezondheidsorganisatie - WHO (*International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP*)⁹⁰

The Mexico statement on health research n.a.v. de ministeriële top van 16-20 november 2004 in Mexico-city, bevat een

“Call for action by (...) 7. All major stakeholders, facilitated by WHO Secretariat, to establish a platform linking a network of international clinical trials registers to

⁸⁶ Zie <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/fdama-113.html>

⁸⁷ Zie

www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm:

Titel VIII Clinical trial databases, section 801 Expanded clinical trial registry data bank, (j) (3) Expansion of registry data bank to include results of clinical trials.

⁸⁸ Zie www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand

⁸⁹ Zie ook Drazen JM (2012), “Transparency for clinical trials – The TEST Act”, *New England Journal of Medicine*, August 30, 2012, vol. 369;9, pp. 863-864, p. 863: “*The TEST Act expands reporting requirements under existing federal law by broadening the scope to include all interventional studies of drugs or devices, regardless of phase (i.e., including phase 1), design (i.e., including single-group trials), or approval status (i.e., making no distinction between trials of approved vs. unapproved products); requiring all foreign trials that are used to support marketing in the United States to be registered; mandating results reporting for all trials within 2 years after study completion (including trials of unapproved drugs or devices); and extending results reporting to include the deposition of consent and protocol documents approved by institutional review boards.*”

Zie <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1209433>

Zie ook webpagina ivm deze “TEST Act”: <http://www.govtrack.us/congress/bills/112/hr6272>

⁹⁰ Zie www.who.int/ictrp/en/

ensure a single point of access and the unambiguous identification of trials.

Het initiatief van de WHO betreft dus niet de oprichting van een nieuw openbaar register, maar de uitbouw van een netwerk van openbare registers die voldoen aan de criteria⁹¹ van de WHO, genaamd het *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). In mei 2007 lanceerde de WHO het *Clinical Trials Search Portal* (CTSP zie www.who.int/trialsearch) als *single point of access* tot dat netwerk of platform. In het begin betrof het drie registers waaronder het Amerikaanse *clinicaltrials.gov* en het ISRCTN register van het Verenigd Koninkrijk.⁹² Het aantal dataproviders voor het CTSP bedraagt nu twaalf, waaronder een Duits en een Nederlands register. De grootste dataprovider blijft evenwel het Amerikaanse *ClinicalTrials.gov*.

De WHO geeft de volgende redenen waarom registratie belangrijk is:

"The registration of all interventional trials is considered to be a scientific, ethical and moral responsibility because:

- There is a need to ensure that decisions about health care are informed by all of the available evidence*
- It is difficult to make informed decisions if publication bias and selective reporting are present*
- The Declaration of Helsinki states that "Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject"*
- Improving awareness of similar or identical trials will make it possible for researchers and funding agencies to avoid unnecessary duplication*
- Describing clinical trials in progress can make it easier to identify gaps in clinical trials research*
- Making researchers and potential participants aware of recruiting trials may facilitate recruitment*
- Enabling researchers and health care practitioners to identify trials in which they may have an interest could result in more effective collaboration among researchers. The type of collaboration may include prospective meta-analysis*
- Registries checking data as part of the registration process may lead to improvements in the quality of clinical trials by making it possible to identify potential problems (such as problematic randomization methods) early in the research process."*

De hoofddoelstelling van de WHO met het ICTRP is *"to facilitate the prospective registration of the WHO Trial Registration Data Set on all clinical trials, and the public accessibility of that information."*

De WHO definieert daarbij *clinical trial* als volgt:

"For the purposes of registration, a clinical trial is any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Clinical trials may also be referred to as interventional trials. Interventions include but are not restricted to drugs, cells and other biological products, surgical procedures, radiologic procedures, devices, behavioural treatments, process-of-care changes, preventive care, etc. This definition includes Phase I to Phase IV trials."

Ook hier kunnen we besluiten dat de definitie van *clinical trial* of klinische proef van de WHO ruimer is dan de definitie in de Europese richtlijn 2001/20/EG.

De WHO voorziet in het registreren van de volgende twintig items (i.e. [WHO Trial Registration Data Set](#)):

⁹¹ Criteria met betrekking tot "content, quality and validity, accessibility, unique identification, technical capacity and administration" zie website WHO.

⁹² Ghersi D, Pang T. (2009), "From Mexico to Mali: four years in the history of clinical trial registration", *Journal of Evidence-Based Medicine (JEBM)*, 2009 (2), pp. 1-7, zie p. 2.

1. Primary Register and Trial Identifying number
2. Date of Registration in Primary Register
3. Secondary identifying numbers
4. Source(s) of Monetary or Material Support
5. Primary Sponsor
6. Secondary Sponsor(s)
7. Contact for Public Queries
8. Contact for Scientific Queries
9. Public Title
10. Scientific Title
11. Countries of Recruitment
12. Health Condition(s) or Problem(s) studied
13. Intervention(s)
14. Key Inclusion and Exclusion Criteria
15. Study Type
16. Date of First Enrollment
17. Target Sample Size
18. Recruitment Status
19. Primary Outcome(s)
20. Key Secondary Outcomes

De farmaceutische industrie heeft bedenkingen bij het prospectief vrijgeven van informatie over items 10, 13, 17, 19 en 20 (zie verder punt B.7.), maar de WHO houdt vast aan het prospectief registreren en openbaar maken van alle items.⁹³

In een recente studie⁹⁴ werd de kwaliteit van de geregistreerde data (zie 20 items) onderzocht. Daarvoor werd uitgegaan van een steekproef van klinische proeven die van juni 2008 tot juni 2009 werden geregistreerd in een openbaar register opgenomen in het ICTRP van de WHO. 731 records werden onderzocht op de volgende punten (p.1):

“the presence of contact information, the presence of intervention specifics in drug trials and the quality of primary and secondary outcome reporting.”

Enkele bevindingen (p. 6) :

“Arguably the two most important pieces of information about a clinical trial that need to be registered are the description of the interventions being compared, and the outcomes upon which any conclusion about the safety and effectiveness of the interventions will be made. As demonstrated by this and previous studies, the quality of this information, [...], has been poor.

[...] more information is required about the intervention than the name. There should also be a description that is detailed enough for it to be possible to distinguish between the arms of the study. For trials of drugs, biologicals and vaccines this means information on the dose, frequency, route of administration and duration of treatment. In the current study less than half of the intervention arms where this information was relevant provided it.

[...]To be complete the record should contain the name of the outcome, information on the instrument that is being used to measure it (when applicable),

⁹³ Askie L, Ghersi D, Simes J. (2006), “Prospective registration of clinical trials”, *Australian Journal of Physiotherapy*, vol. 52, pp. 237-239, p. 238: “(...), in November 2005 the WHO International Trials Registry Platform recommended the registration of all interventional clinical trials, including early phase uncontrolled trials in patients or healthy volunteers (...). They also state that all registration data items should be publicly disclosed at the time of registration. Certain groups, in particular the pharmaceutical industry, have argued that in some circumstances revealing information such as details of the intervention to be tested, may put companies at a competitive disadvantage if rivals know about novel new treatments before a product is ready for licensing. However, after extensive public consultation, the WHO has declared it does not support any mechanism for delayed disclosure of data items. Both the ICMJE and WHO have outlined 20 specific data items as being the minimal information that must be provided to satisfy trial registration criteria (...). These are data items that would enable the public to reasonably discern what the trial was about and include information on the trial’s participants, interventions, outcomes, sample size, funder(s), contact persons, and other design features.”

⁹⁴ Viergever RF, Ghersi D. (2011), “The quality of registration of clinical trials”, *PLoS ONE*, February 2011, 6(2), e14701, pp. 1-8, zie pp. 1, 3 en 6. - webpagina www.plosone.org.

and the time points at which it will be measured. [...] Given the critical importance of the primary outcome to the scientific integrity of the study it is of enormous concern that this key information is still not being made public in a way that is meaningful or informative. Since the primary outcome is the one that the study should be designed to evaluate, and hence used to calculate the sample size, it is also concerning that so many trials claim to have multiple primary outcomes with almost one in ten trials claiming four or more. The combined problem of multiple primary outcomes, lack of specification of the instrument being used to measure the outcome, and non-reporting of time frames leaves the door open for fishing expeditions and will not solve the problem of selective reporting bias.”

De voorwaarden opdat prospectieve registratie effectief kan bijdragen tot het verbeteren van de transparantie over klinische proeven, kunnen als volgt worden samengevat (p. 3):

“To be able to fulfill the promise of clinical trials registration, it is of paramount importance that registration is comprehensive, complete and accurate. That is, that all trials in all countries are registered, that meaningful data are registered for every item in the WHO Trial Registration Data Set, and that registered data are correct and up-to-date.”

De conclusie van het onderzoek is echter (p.1) de volgende:

“Clinical trials registration has the potential to contribute substantially to improving clinical trial transparency and reducing publication bias and selective reporting. These potential benefits are currently undermined by deficiencies in the provision of information in key areas of registered records.”

Wat de publicatie van onderzoeksresultaten betreft, staat het volgende vermeld op de website van de WHO:

“As there is no formal consensus on international norms and standards for reporting the findings of clinical trials, a working group was established to advise the ICTRP on this issue. This working group has proposed the following position:

The findings of all clinical trials must be made publicly available.

An online survey was recently conducted in order to obtain feedback on this proposed position. The results of the survey will be posted to this site once they have been analyzed and the report finalized.”⁹⁵

B.3 Raad van Europa

a. Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde, Oviedo, 4 april 1997⁹⁶ - Additioneel protocol over biomedisch onderzoek van 25 januari 2005

In artikel 28 van het Additioneel Protocol over biomedisch onderzoek van 25 januari 2005 staat het volgende geschreven over de toegang tot onderzoeksresultaten:

- “1. On completion of the research, a report or summary shall be submitted to the ethics committee or the competent body.*
- 2. The conclusions of the research shall be made available to participants in reasonable time, on request.*
- 3. The researcher shall take appropriate measures to make public the results of research in reasonable time.”*

Deze principes worden verder toegelicht in de gids die binnen de Raad van Europa werd uitgewerkt voor de leden van commissies voor ethiek die onderzoeksprotocollen evalueren.

⁹⁵ www.who.int/ictcp/results/en/

⁹⁶ België heeft dit Verdrag niet geratificeerd.

b. Guide for research ethics committee members⁹⁷

De Raad van Europa, meer bepaald het *Steering Committee* van de CDBI (Committee of Directors on Bioethics), heeft op 3 december 2010 de herziene versie van de gids bestemd voor de leden van de commissies voor ethiek inzake onderzoek, aangenomen. De tekst werd uitgebracht op 7 februari 2011.

Deze gids richt zich in de eerste plaats op interventioneel onderzoek, maar er wordt in vooropgesteld dat sommige punten zoals de toegang tot onderzoeksresultaten ook relevant zijn voor alle onderzoeksprojecten waarbij mensen worden betrokken.⁹⁸

In het glossarium bij de gids wordt het begrip 'interventie' als volgt gedefinieerd⁹⁹:

"All interventions carried out for the purposes of research in the fields of preventive care, diagnosis, treatment, or rehabilitation, including physical interventions and any other interventions in so far as they involve a risk to the psychological health of the person concerned. The term 'intervention' must be understood broadly, as in the Convention on Human Rights and Biomedicine, to include all medical acts and interventions relating to the health or wellbeing of persons in the framework of healthcare systems or any other setting for scientific research purposes."

Ook hier kunnen we besluiten dat interventioneel onderzoek ruimer is opgevat dan in het kader van de Europese richtlijn 2001/20/EG die enkel interventionele studies met geneesmiddelen betreft.

In de hoofdtekst wordt nader ingegaan op wat er in de gids over de beschikbaarstelling van onderzoeksresultaten wordt vermeld, meer bepaald punt 6.C.20 van de gids.

B.4 ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors ('Vancouver Group')

Ook enkele uitgevers van medisch-wetenschappelijke tijdschriften hebben richtlijnen opgesteld waaraan manuscripten moeten voldoen opdat zij voor publicatie in aanmerking kunnen komen: zie de *Uniform Requirements for Manuscripts* van het ICMJE.¹⁰⁰

Eén van hun voorwaarden bestaat erin dat onderzoeksresultaten slechts voor publicatie in aanmerking kunnen komen wanneer de studie voor de aanvang ervan in een openbaar register werd opgenomen. Zij stellen geen welbepaald register voorop, maar leggen wel voorwaarden op waaraan het register moet voldoen.¹⁰¹

Voor de openbaarmaking zelf van onderzoeksresultaten in een openbaar register wijst de ICMJE erop dat er problemen kunnen rijzen wanneer die resultaten openbaar worden gemaakt

⁹⁷ [www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF\(2011\)_en.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/source/INF(2011)_en.pdf)

⁹⁸ Idem, p. 5: 1. *The guide: a tool for research ethics committee (REC)*, tweede alinea.

⁹⁹ Zie ook het Additioneel Protocol over biomedisch onderzoek dat betrekking heeft op "any research involving interventions on human beings in the field of biomedicine" waarbij onder 'interventie' wordt begrepen: "a physical intervention, and any other intervention in so far as it involves a risk to the psychological health of the person concerned".

¹⁰⁰ www.icmje.org/urm_main.html: webpagina Uniform Requirements for Manuscripts.

¹⁰¹ Voorbeelden van registers die voldoen aan de voorwaarden van de ICMJE: www.clinicaltrials.gov (FDA, USA) alsook de *primary registries* erkend door de WHO (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html). Volgens inlichtingen van het FAGG zijn er vergevorderde gesprekken met de ICMJE om EudraCT te erkennen als *primary registry*.

zonder eerst aan een onafhankelijk *peer review* te zijn onderworpen (kwaliteitscontrole?).¹⁰²

Wat de *Ingelfinger rule*¹⁰³ betreft, is het statement van de ICMJE dat zolang de onderzoeksresultaten worden opgenomen in het *primary registry* (bijv. www.clinicaltrials.gov) waarin het protocol ook initieel werd geregistreerd, dat niet als *prior publication* wordt beschouwd.

De ICMJE erkent dat het ‘klimaat’ voor de registratie van onderzoeksresultaten nog drastisch zal wijzigen in de komende jaren en dat het ICMJE mogelijks zijn aanbevelingen zal moeten aanpassen.

B.5 ESF - European Science Foundation¹⁰⁴

Deze Europese wetenschappelijke stichting omschrijft zichzelf als een onafhankelijke, niet-gouvernementele organisatie met tachtig leden uit dertig landen waaronder “*national funding agencies, research performing agencies, academies and learned societies*”.

In een publicatie van maart 2009 over *Investigator-driven clinical trials* doet de stichting de volgende aanbevelingen¹⁰⁵:

“There is a need to promote the publication of clinical trial results.

[...]

We recommend that:

- Negative results as well as positive results are published;*
- Sponsors, funders and all responsible organizations be obliged to register and publish all clinical trial data regardless of the type of trial or the phase;*
- The WHO recommendations and the WHO clinical trial platform should be implemented through national governments quickly and registration should be free of charge and done rapidly;*
- The quality of data deposited in clinical trials registries be improved;*
- The transfer of results into clinical practice be facilitated.”*

¹⁰² www.icmje.org/publishing_10register.html:

“It is important to note that the ICMJE requires registration of trial methodology but does not require registration of trial results; it recognizes the potential problems that could arise from the posting of research results that have not been subjected to an independent peer-review process. However, the ICMJE understands that the U.S. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA) does require researchers to register results. The ICMJE will not consider results to be previous publication if they are posted in the same primary clinical trial registry as the initial registration and if the results are posted in the tabular form dictated by the FDAAA. Researchers should be aware that editors of journals that follow the ICMJE recommendations may consider more detailed description of trial results and results published in registries other than the primary registry (in the case of FDAAA, ClinicalTrials.gov) to be prior publication. The ICMJE anticipates that the climate for results registration will change dramatically over coming years and the ICMJE may need to amend these recommendations as additional agencies institute other mandates related to results registration.”

¹⁰³ “The Ingelfinger rule revisited”, *New England Journal of Medicine*, Nov. 7 1991, vol. 325, n° 19, pp. 1371-1373.

De *Ingelfinger rule* houdt in dat uitgevers van biomedische tijdschriften geen manuscripten voor publicatie aanvaarden wanneer de inhoud ervan al ergens anders is verschenen of voor publicatie is voorgelegd. Sommigen brengen tegen de *Ingelfinger rule* in dat het de publicatie van onderzoeksresultaten vertraagt. Anderen verdedigen de *Ingelfinger rule* omdat:

1. zo wordt vermeden dat hetzelfde artikel in meerdere wetenschappelijke tijdschriften verschijnt, wat enkel leidt tot overtollige publicaties;
2. een manuscript eerst aan een onafhankelijk *peer-review* wordt onderworpen en er dus een kwaliteitscontrole gebeurt alvorens de publicatie plaatsvindt.

¹⁰⁴ “*The European Science Foundation (ESF) is an independent, non-governmental organisation, the members of which are 80 national funding agencies, research-performing agencies, academies and learned societies from 30 countries. (...) Since its establishment in 1974, ESF, which has its headquarters in Strasbourg with offices in Brussels and Ostend, has assembled a host of organizations that span all disciplines of sciences, to create a common platform for cross-border cooperation in Europe.*”

¹⁰⁵ www.esf.org/fileadmin/links/EMRC/FL_IDCT.pdf (p. 11)

B.6. FEAM - Federation of the European Academies of Medicine

De Federatie van Europese Academiën voor Geneeskunde heeft in augustus 2010 een verklaring uitgebracht over “*Opportunities and Challenges for Reforming the EU Clinical Trials Directive: an Academic Perspective*”, waarin o.a. het volgende wordt vermeld:

*“Creating a strategy for improving the EU clinical research environment requires much more than reform of the CTD [Clinical Trials Directive]. FEAM recommends that policy-makers also prioritise action to: (a) Increase funding for academic clinical research and its infrastructure; (b) Identify and implement new approaches to multi-disciplinary research and to partnership between academia and industry; (c) Support clinical research training, career pathways and mobility between the sectors; (d) **Develop integrated clinical research databases to register all research and, in due course, document research outputs** (vetjes door redactie); (e) Ensure that the clinical academic community has early awareness of impending EU policy developments.”*

B.7. IFPMA - International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

In zijn gemeenschappelijk standpunt van 10 november 2009 verklaarde deze federatie het volgende¹⁰⁶ :

“The innovative pharmaceutical industry is committed to the transparency of clinical trials that are sponsored by our member companies.

*We recognize that there are important public health benefits associated with making clinical trial information more widely available to healthcare practitioners, patients and others. **Such disclosure, however, must maintain protections for individual privacy, intellectual property and contract rights** (vetjes door redactie), as well as conform to legislation and current national practices in patent law.”*

Hierna volgen enkele uittreksels over de **aard van de studies** die volgens de federatie dienen geregistreerd te worden en het tijdstip daarvan:

“All clinical trials in patients conducted on a medicinal product at a minimum should be submitted for listing.”

[nvdr: waarbij *clinical trial* omschreven wordt als “*an interventional trial involving human subjects from Phase 1 and beyond*”]

“No later than 21 days after the initiation of patient enrollment, without prejudice to national requirements.”

Voor de **minimale registratiegegevens** verwijst de federatie naar de “*Minimum 20 items trial registration data set*” van de WHO, 19 mei 2006, maar koppelt aan vijf items het voorbehoud voor een uitgestelde openbaarmaking wegens concurrentiegevoelige informatie (10. *scientific title*, 13. *intervention(s)*, 17. *target sample size*, 19. *primary outcome(s)*, 20. *key secondary outcomes*).

Wat de **openbaarmaking** van onderzoeksresultaten betreft, verklaart de federatie in datzelfde standpunt het volgende:

“a. The results of all clinical trials in patients at a minimum, conducted on a medicinal product that has been approved for marketing and is commercially

¹⁰⁶ Joint position on the disclosure of clinical trial information via clinical trial registries and databases, updated november, 10, 2009 :

http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/EN/November_10_2009_Updated_Joint_Position_on_the_Disclosure_of_Clinical_Trial_Information_via_Clinical_Trial_Registries_and_Databases.pdf

available in at least one country should be publicly disclosed, regardless of outcome.

(nota van de redactie: dus minimum fase IV-proeven)

b. This disclosure policy applies to medicinal products that have been approved for marketing and are commercially available in at least one country. However, if trial results for an investigational product that has failed in development have significant medical importance, study sponsors are encouraged to post the results if possible.

[...]

The results should be posted no later than one year after the medicinal product is first approved and commercially available in any country.

For trials completed after this initial approval, results should be posted no later than one year after trial completion.”

In een daaropvolgend gemeenschappelijk standpunt over de publicatie van klinische studieresultaten in wetenschappelijke literatuur van 10 juni 2010¹⁰⁷, verklaart de federatie het volgende (uittreksels):

“We recognize the importance of seeking to publish results of clinical trials in the peer-reviewed scientific literature (...).”

*“All industry-sponsored clinical trials should be considered for publication in the scientific literature irrespective of whether the results of the sponsors’ medicine(s) are positive or negative. At a minimum, results from **all phase 3 clinical trials and any clinical trial results of significant medical importance should be submitted for publication. This includes investigational clinical products whose development programs are discontinued.**”* (vetjes door redactie)

“Primary publication(s) (i.e. the results from all centers) should be published before, or in parallel with, any secondary publications (such as sub-group analyses or results from individual centers). For a multi-site clinical trial, analyses based on single-site data usually have significant statistical limitations, and frequently do not provide meaningful information for health care professionals or patients.”

“The primary publication for the study should provide an accurate report of the clinical trial findings, including adverse events. This should include primary efficacy analyses, safety results with relevance for patient care and, when informative (and within the space constraints for abstracts), secondary and exploratory analyses. Post-hoc analyses should be clearly described as such. Journal articles should include sufficient details of methods so that readers may judge the validity and generalizability of the results. There should be a discussion of the strengths and limitations of the study.”

De federatie schaaft zich achter de vraag naar transparantie over *clinical trials*. Bij de vrijgave van informatie over *clinical trials* blijft wel de bescherming van intellectuele eigendom¹⁰⁸ en

¹⁰⁷ Webpagina:

http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/fileadmin/files/pdfs/20100610_Joint_Position_Publication_10Jun2010.pdf

¹⁰⁸ Zie ook www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=8056 : brochure “EFPIA, The voice of the pharmaceutical industry in Europe”, p. 2 “EFPIA priorities”: “*Innovation focuses on efforts towards creating a strong science base in Europe and making Europe an attractive location for the best researchers - ensuring a fair reward for innovation, including incremental innovation and ensuring a high level of protection for Intellectual Property Rights.*” (vetjes door redactie)

Bij het afwerken van het advies blijkt voormelde link niet meer te bestaan, maar er wordt op twee andere webpagina’s (geraadpleegd op 10-9-2012) verwezen naar bovenvermelde zin.

contractrechten belangrijk. Ook de ‘plicht’ om onderzoeksresultaten openbaar te maken, blijkt in de eerste plaats betrekking te hebben op onderzoeksresultaten van fase III- en fase IV-proeven.

C. De Nederlandse situatie

Er bestond in Nederland al vóór de Europese richtlijn 2001/20/EG (*Clinical Trials Directive*) de wet van 28 februari 1998 die medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen regelde. De *Clinical Trials Directive* werd er geïmplementeerd door de wijzigingswet van 24 november 2005 die op 1 maart 2006 in werking trad.

In België bestond er geen regelgeving voorafgaand aan de omzetting van de Europese richtlijn. Wel werd bij koninklijk besluit van 12 augustus 1994¹⁰⁹ “een adviserende functie met betrekking tot alle protocollen inzake experimenten op mensen” toegekend aan de commissie voor medische ethiek dat binnen ieder ziekenhuis diende opgericht te worden.

Net zoals in België is in Nederland het toepassingsgebied van de nationale wetgeving ruimer dan het toepassingsgebied in de *Clinical Trials Directive*.

In art. 1, b van de Nederlandse wet wordt ‘wetenschappelijk onderzoek’ gedefinieerd als “medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze”.

Net zoals in de Belgische wet een apart hoofdstuk aan klinische proeven in de enge zin van interventionele studies met geneesmiddelen wordt gewijd, voorziet ook de Nederlandse wet in aanvullende regelen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

Zowel het verschil als de overeenkomst met Nederland, nodigen uit om te onderzoeken hoe in Nederland wordt omgegaan met de registratie en de openbaarmaking van resultaten van medisch-wetenschappelijk onderzoek.¹¹⁰

C.1 Nederlands portaal *ToetsingOnline*¹¹¹

C.1.1 Situering van CCMO en METC’s

De functie van de Nederlandse Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO) kan vergeleken worden met de functie van het Belgisch Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, althans in de zin van nationaal bevoegde autoriteit of *competent authority* in de *Clinical Trials Directive*.

De Nederlandse erkende medisch-ethische toetsingscommissies of METC’s kunnen grosso modo vergeleken worden met de Belgische commissies voor medische ethiek die bevoegd zijn om het enkel advies uit te brengen (voor de periode van 1 april 2012 tot en met 31 maart 2015 betreft het 37 commissies voor medische ethiek of CME’s).

(1) <http://www.shwebisonline.com/c/eucall/profiles/124-efpia-european-federation-of-pharmaceutical-industry-associations.htm?Itemid=58>;

(2) http://en.wikipedia.org/wiki/European_Federation_of_Pharmaceutical_Industries_and_Associations

¹⁰⁹ Koninklijk besluit van 12 augustus 1994 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.

¹¹⁰ Voor meer informatie, zie ook het artikel van Kenter Marcel JH. (2009), “Regulating Human Participants Protection in Medical Research and the Accreditation of Medical Research Ethics Committees in the Netherlands”, *J. Acad Ethics* 2009, DOI 10.1007/s10805-009-9091-2.

¹¹¹ <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>

C.1.2 Openbaar register

De CCMO verzamelt via het portaal <https://ToetsingOnline.ccmo.nl>¹¹² de gegevens van de onderzoeksprotocollen die door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) worden geëvalueerd, alsook hun beslissingen. De METC's vullen daartoe het Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier of ABR-formulier in.

De CCMO startte in december 2008 met een proefversie van haar openbaar register¹¹³ met kerngegevens over mensgebonden onderzoek. De opname van deze basale gegevens was toen op vrijwillige basis, maar is sinds 1 november 2009 verplicht voor alle nieuwe studies.

Vanaf november 2009 worden de ABR-kerngegevens van nieuwe studies automatisch openbaar gemaakt nadat de beoordeling is afgerond en geregistreerd in ToetsingOnline. Begin 2010 voerde de CCMO enkele gesprekken met een aantal *Contract Research Organizations* (CRO's) die van mening waren dat deze openbaarmaking hun concurrentiepositie ten opzichte van het buitenland zou schaden. Hoewel deze opvatting niet door alle actieve CRO's werd onderschreven, had de CCMO wel enig begrip daarvoor en besloot zij in 2010 haar beleid bij te stellen voor fase-1-studies, met name dat de ABR-kerngegevens van fase-1-studies met gezonde vrijwilligers niet direct plaatsvindt na de registratie van het besluit van de oordelende METC, maar zes maanden daarna.¹¹⁴

C.2. Herziene CCMO-richtlijn 'Beoordeling onderzoekscontract'¹¹⁵

Hiervoor wordt verwezen naar de hoofdtekst waarin nader wordt ingegaan op deze herziene CCMO-richtlijn.

¹¹² Naast deze website, bestaat er ook het Nederlands Trial Register (NTR) dat door de WHO erkend is als *Primary Registry*. Het betreft hier een register waarin op vrijwillige basis gegevens worden opgenomen.

¹¹³ Voor meer informatie: www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=70

¹¹⁴ CCMO Jaarverslag 2010: transparantie onderzoek, p. 32 - webpagina: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catc/CCMO%20jaarverslag%202010.PDF

¹¹⁵ Herziene CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract van 30 augustus 2011: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20herziene%20CCMO-richtlijn%20Beoordeling%20onderzoekscontracten%2030aug11.pdf

(oorspronkelijke CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontract van 13 november 2008: www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_catp/Staatscourant%20CCMO-richtlijn%20onderzoekscontracten.pdf)

Bijlage 2 – Overzicht EU-regelgeving

Relevante documenten voor de registratie en de openbaarmaking van resultaten van *clinical trials* in de Europese Unie/EER.

1. EudraCT-databank

Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik:

<p>Artikel 11 Uitwisseling van informatie</p> <p>1. De lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef plaatsheeft, voeren de volgende gegevens in in een Europese database die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde instanties van de lidstaten, voor het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Commissie:</p> <p>a) de gegevens uit het in artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating;</p> <p>b) eventuele wijzigingen van dat verzoek overeenkomstig artikel 9, lid 3;</p> <p>c) eventuele wijzigingen van het protocol overeenkomstig artikel 10, onder a);</p> <p>d) het gunstige oordeel van de ethische commissie;</p> <p>e) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd;</p> <p>f) de inspecties die hebben plaatsgevonden naar de naleving van de goede klinische praktijken.</p> <p>2. Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie waaraan het verzoek om toelating is toegestuurd, alle aanvullende inlichtingen betreffende de klinische proef in kwestie die nog niet in de Europese database zijn ingevoerd.</p> <p>3. De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren aangaande welke gegevens in deze tezamen met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling beheerde Europese database moeten worden ingevoerd en aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling. Bij de opstelling van deze gedetailleerde richtsnoeren wordt rekening gehouden met de vertrouwelijkheid van de gegevens.</p>	<p>Article 11 Échange d'informations</p> <p>1. Les États membres, sur le territoire desquels l'essai clinique a lieu, introduisent dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence et à la Commission:</p> <p>a) des données extraites de la demande d'autorisation visée à l'article 9, paragraphe 2;</p> <p>b) d'éventuelles modifications apportées à cette demande, conformément à l'article 9, paragraphe 3;</p> <p>c) d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément à l'article 10, point a);</p> <p>d) l'avis favorable du comité d'éthique;</p> <p>e) la déclaration de fin de l'essai clinique;</p> <p>f) la mention des inspections réalisées sur la conformité aux bonnes pratiques cliniques.</p> <p>2. À la demande justifiée d'un État membre, de l'Agence ou de la Commission, l'autorité compétente à laquelle a été adressée la demande d'autorisation fournit tous les renseignements complémentaires autres que ceux déjà introduits dans la base européenne de données concernant l'essai clinique en question.</p> <p>3. En consultation avec les États membres, la Commission formule et publie des indications détaillées concernant les données à introduire dans cette base européenne de données dont elle assure le fonctionnement avec le concours de l'agence, ainsi que les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données. Ces indications détaillées sont élaborées dans le strict respect de la confidentialité des données.</p>
--	--

2. EudraPharm-databank/*Clinical Trials Register* (4 documenten)

2.1. Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (Voor de EER relevante tekst):

<p>Artikel 57</p> <p>1. Het bureau verstrekt de lidstaten en de instellingen van de Gemeenschap het best mogelijke wetenschappelijk advies over alle vraagstukken in verband met de beoordeling van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen voor menselijk of diergeneeskundig gebruik, die in overeenstemming met de bepalingen van het Gemeenschapsrecht inzake geneesmiddelen aan dit bureau worden voorgelegd.</p> <p>Hiertoe verricht het bureau, met name door middel van zijn comités, de volgende taken:</p> <p>[a)...s]</p> <p>l) het opzetten van een voor het publiek toegankelijke databank over geneesmiddelen en het waarborgen dat deze los van farmaceutische bedrijven wordt bijgewerkt en beheerd; met behulp van de databank kan worden gezocht naar informatie waarvoor reeds toestemming is verleend om deze op de bijsluiter te vermelden; de databank bevat een sectie over geneesmiddelen die voor de behandeling van kinderen zijn toegelaten; de informatie voor het publiek moet op passende en begrijpelijke wijze worden geformuleerd;</p> <p>2. De in lid 1, onder l) bedoelde databank bevat met name de samenvatting van de productkenmerken, de bijsluiter voor de patiënt of de gebruiker en de op het etiket vermelde gegevens. De databank wordt stapsgewijze ontwikkeld en betreft in de eerste plaats de geneesmiddelen waarvoor krachtens deze verordening een vergunning is verleend, alsmede de geneesmiddelen waarvoor krachtens titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/83/EG en titel III, hoofdstuk 4, van Richtlijn 2001/82/EG een vergunning is verleend. De databank wordt naderhand tot alle in de Gemeenschap in de handel gebrachte geneesmiddelen uitgebreid.</p> <p>Eventueel bevat de databank tevens verwijzingen naar gegevens over lopende resp. reeds afgeronde klinische proeven die zijn vervat in de databank voor klinische proeven als bedoeld in artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten richtsnoeren vast inzake de informatievelden die zouden kunnen worden opgenomen en die voor het publiek toegankelijk kunnen worden gemaakt.</p>	<p>Article 57</p> <p>1. L'Agence donne aux États membres et aux institutions de la Communauté les meilleurs avis scientifiques possibles sur toute question relative à l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à usage humain ou vétérinaire qui lui est soumise conformément aux dispositions de la législation communautaire relative aux médicaments.</p> <p>À cette fin, l'Agence assure, notamment par ses comités, les fonctions suivantes:</p> <p>[a)...s]</p> <p>l) établir une banque de données sur les médicaments accessible au public et assurer son actualisation et sa gestion de manière indépendante vis-à-vis des firmes pharmaceutiques; la banque de données permet la recherche d'informations qui sont déjà autorisées pour les notices; elle comprend une section sur les médicaments qui sont autorisés pour le traitement des enfants; les informations destinées au public doivent être formulées de façon appropriée et compréhensible;</p> <p>2. La banque de données prévue au paragraphe 1, point l), contient notamment le résumé des caractéristiques du produit, la notice destinée au patient ou à l'utilisateur et les informations contenues dans l'étiquetage. Elle est développée par étapes et concerne en priorité les médicaments autorisés en vertu du présent règlement ainsi que les médicaments autorisés respectivement en vertu du titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE et du titre III, chapitre 4, de la directive 2001/82/CE. Cette banque de données est étendue par la suite à tout médicament mis sur le marché dans la Communauté.</p> <p>Le cas échéant, la banque de données contient également des références aux données relatives aux essais cliniques en cours ou déjà réalisés, contenues dans la banque de données sur les essais cliniques prévue par l'article 11 de la directive 2001/20/CE. La Commission détermine, en concertation avec les États membres, des lignes directrices sur les types de données qui pourraient être incluses et qui peuvent être rendues accessibles au public.</p>
--	--

2.2. Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (Voor de EER relevante tekst)

<p>TITEL VI</p> <p>COMMUNICATIE EN COÖRDINATIE</p> <p>Artikel 41</p> <p>1. De bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank omvat, naast de in de artikelen 1 en 2 van die richtlijn bedoelde klinische proeven, ook de in derde landen uitgevoerde klinische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek. In het geval van in derde landen uitgevoerde klinische proeven worden de in artikel 11 van die richtlijn opgesomde gegevens door de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek in de databank opgenomen. In afwijking van artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG maakt het bureau de in de databank opgenomen informatie over klinische proeven ten dele openbaar.</p> <p>2. Nadere gegevens over de resultaten van alle in lid 1 bedoelde proeven en van eventuele andere proeven die overeenkomstig de artikelen 45 en 46 bij bevoegde autoriteiten zijn ingediend, worden door het bureau openbaar gemaakt ongeacht of de proef al dan niet voortijdig is beëindigd. De sponsor van de klinische proeven, de adressaat van het besluit van het bureau betreffende het plan voor pediatrisch onderzoek of de vergunninghouder, naargelang het geval, dient die resultaten onverwijld in bij het bureau.</p> <p>3. De Commissie stelt in overleg met het bureau, de lidstaten en belanghebbende partijen, richtsnoeren op over de aard van de in lid 1 bedoelde informatie die in de bij artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG opgerichte Europese databank moet worden opgenomen, over de vraag welke informatie overeenkomstig lid 1 voor het publiek toegankelijk moet worden gemaakt, over de wijze waarop de resultaten van klinische proeven moeten worden ingediend en overeenkomstig lid 2 moeten worden bekendgemaakt, en over de taken en verantwoordelijkheden die in dit verband bij het Bureau berusten.</p>	<p>TITRE VI</p> <p>COMMUNICATION ET COORDINATION</p> <p>Article 41</p> <p>1. La base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE comprend les essais cliniques réalisés dans des pays tiers figurant dans un plan d'investigation pédiatrique approuvé, en plus des essais cliniques visés aux articles 1er et 2 de ladite directive. Dans le cas de tels essais cliniques réalisés dans des pays tiers, les informations énumérées à l'article 11 de ladite directive sont introduites dans la base de données par le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique. Par dérogation aux dispositions de l'article 11 de la directive 2001/20/CE, l'Agence rend accessible au public une partie des informations sur les essais cliniques pédiatriques introduites dans la base européenne de données.</p> <p>2. Les détails des résultats de l'ensemble des essais visés au paragraphe 1 et de tout autre essai soumis aux autorités compétentes conformément aux articles 45 et 46 sont rendus publics par l'Agence, qu'ils aient été ou non achevés prématurément. Ces résultats sont communiqués sans délai à l'Agence par le promoteur de l'essai clinique, le destinataire de la décision de l'Agence concernant le plan d'investigation pédiatrique ou le titulaire de l'autorisation de mettre le produit sur le marché, selon les cas.</p> <p>3. En concertation avec l'Agence, les États membres et les parties intéressées, la Commission établit des lignes directrices concernant la nature des informations visées au paragraphe 1 qu'il y a lieu d'introduire dans la base européenne de données créée par l'article 11 de la directive 2001/20/CE, les informations à rendre accessibles au public en application du paragraphe 1, la façon dont les résultats des essais cliniques sont présentés et rendus accessibles au public en application du paragraphe 2 ainsi que les responsabilités et les tâches qui incombent à l'Agence à cet égard.</p>
--	---

2.3. Mededeling van de Commissie betreffende de richtsnoeren voor de informatievelden van de databank over klinische proeven overeenkomstig artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG die moeten worden opgenomen in de databank over geneesmiddelen overeenkomstig artikel 57 van Verordening (EG) nr. 726/2004 (2008/C 168/02) – zie **bijlage 3**.

2.4. Mededeling van de commissie — Richtsnoeren inzake de informatie over klinische proeven die moet worden opgenomen in de Europese databank van klinische proeven (EudraCT) en inzake de informatie die door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) moet

worden bekendgemaakt, overeenkomstig artikel 41 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 (2009/28 C/01) – zie **bijlage 4**.

Bijlage 3 – EU-richtsnoeren klinische proeven

Mededeling van de Commissie betreffende de richtsnoeren voor de informatievelden van de databank over klinische proeven overeenkomstig artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG die moeten worden opgenomen in de databank over geneesmiddelen overeenkomstig artikel 57 van Verordening (EG) nr. 726/2004

(2008/C 168/02)

1. INLEIDING

Artikel 57 van Verordening (EG) nr. 726/2004 (1) bepaalt dat het Europees Geneesmiddelenbureau een publiek toegankelijke databank over in de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen opzet, genaamd EudraPharm (2). Verder bepaalt dit artikel dat de databank eventueel ook verwijzingen bevat naar gegevens over lopende of reeds afgeronde klinische proeven die zijn vervat in de databank voor klinische proeven als bedoeld in artikel 11 van Richtlijn 2001/20/EG (3), EudraCT (4).

(1) PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1.

(2) <http://eudrapharm.eu>

(3) PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

(4) <http://eudract.emea.europa.eu>

Ook wordt bepaald dat de Commissie richtsnoeren opstelt voor de informatievelden die zouden kunnen worden opgenomen in de databank voor klinische proeven en die voor het publiek toegankelijk kunnen worden gemaakt, door aan te geven welke informatievelden uit de databank voor klinische proeven informatie bevatten die in EudraPharm kan worden opgenomen. Deze informatie kan van nut zijn voor patiënten, hun verzorgers en gezondheidswerkers, die belang kunnen hebben bij lopende of voltooide proeven. Bovendien kan een grotere transparantie van de informatie de ontwikkeling van verder onderzoek ten goede komen doordat er betere proeven worden opgezet waarbij minder patiënten nodig zijn en dubbel werk wordt voorkomen. Andere mogelijke gebruikers van deze informatie zijn farmaceutische bedrijven, universiteiten, wetenschappers en regelgevers.

De databank EudraCT bevat klinische proeven over geneesmiddelen voor menselijk gebruik die op ten minste één locatie in de Gemeenschap worden uitgevoerd en in ten minste één lidstaat zijn begonnen nadat Richtlijn 2001/20/EG is omgezet. Klinische proeven die al eerder waren begonnen of die niet op een locatie in de Gemeenschap worden uitgevoerd, zijn niet in EudraCT opgenomen en daarnaar kunnen dan ook geen verwijzingen in EudraPharm worden opgenomen (behalve als het gaat om in een derde land uitgevoerde pediatrie klinische proeven die deel uitmaken van een plan voor pediatrie onderzoek overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1901/2006; voor het publiceren van informatie over pediatrie klinische proeven zullen aparte richtsnoeren verschijnen).

In deze richtsnoeren wordt aangegeven welke velden van EudraCT informatie bevatten die in EudraPharm moet worden opgenomen, welke proeven daarin worden opgenomen en aan de hand van welke criteria die informatie moet worden bijgewerkt. Dit alles is bedoeld om voor de volksgezondheid relevante informatie aan het publiek te verstrekken.

De informatievelden van EudraCT zijn op dit moment grotendeels in overeenstemming met internationale initiatieven op het gebied van registers van klinische proeven, zoals het *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) van de WHO en het *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). EudraCT kan weliswaar extra velden bevatten, maar als de openbaar te maken informatie in overeenstemming is met het ICTRP wordt het voor opdrachtgevers en onderzoekers makkelijker om informatie voor verschillende doeleinden bij verschillende registers in te dienen en wordt die informatie beter toegankelijk voor patiënten, gezondheidswerkers en het grote publiek.

2. DEFINITIES

De gehanteerde definities staan in de Richtlijnen 2001/83/EG en 2001/20/EG.

3. TOEPASSINGSGEBIED

Om de vertrouwelijkheid van de gegevens te waarborgen en de legitieme belangen van de opdrachtgevers te beschermen is EudraCT alleen toegankelijk voor de bevoegde instanties van de lidstaten en het Europees Geneesmiddelenbureau; bij het bepalen welke informatie openbaar gemaakt moet worden, moet dit principe zorgvuldig worden afgewogen tegen de noodzaak om het publiek in het belang van de volksgezondheid en de transparantie te informeren.

Gezien het bovenstaande moet de openbaar gemaakte informatie zinvol zijn voor het publiek, waarbij onder meer op internationaal niveau overeengekomen normen moeten worden gevolgd. Verder worden bij fase I-proeven bepaalde gegevens met betrekking tot de karakterisering van de geneesmiddelen voor onderzoek en de opzet van de klinische proef, informatie met betrekking tot de vrijgave van charges, de wettelijke status van de opdrachtgever, de locaties van de klinische proeven en alle persoonsgebonden informatie niet openbaar gemaakt.

De in punt 4 genoemde informatie die in EudraPharm moet worden opgenomen, betreft klinische proeven van fase II, III en IV, ongeacht of voor het desbetreffende geneesmiddel in de Gemeenschap al een vergunning voor het in de handel brengen is verleend.

Bij elke klinische proef wordt aangegeven of die „lopend” of „voltooid” is. Deze status wordt voor elke lidstaat met de bijbehorende data aangegeven.

Wanneer de bevoegde instantie in een lidstaat een besluit genomen heeft over een klinische proef en/of de ethische commissie in die lidstaat een gunstig oordeel heeft uitgesproken, wordt dat in EudraPharm aangegeven. Na goedkeuring wordt de klinische proef als „lopend” aangemerkt. Dit wordt veranderd in „voltooid” wanneer de klinische proef als zodanig in EudraCT is geregistreerd.

4. IN EUDRAPHARM OP TE NEMEN INFORMATIE-ELEMENTEN

In EudraPharm worden de volgende informatieelden over de klinische proeven opgenomen:

a) Identificatie van de klinische proef en de opdrachtgever:

- EudraCT-nummer van de klinische proef;
- aanduiding van de opdrachtgever en protocolnummer;
- volledige naam van de proef;
- *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN), indien in EudraCT beschikbaar;
- andere, nader te bepalen identificatoren;
- contactpunt(en) voor nadere informatie.

b) Identificatie van het geneesmiddel:

Het geneesmiddel wordt geïdentificeerd met behulp van de onderstaande gegevens, voor zover in EudraCT beschikbaar (het is mogelijk dat sommige gegevens vanwege de aard van de klinische proef niet in EudraCT zijn opgenomen):

- naam van het geneesmiddel;
- werkzame stof(fen);
- wijze van toediening;
- code voor de therapeutische klasse;

- relevante internationale identificatoren.

c) Vermelding van de in de proef bestudeerde indicatie en eventuele aanwijzing als weesgeneesmiddel:

De indicaties worden beschreven met de overeengekomen internationale terminologie zoals gebruikt in de aanvraag voor de klinische proef.

Indien een product voor de bestudeerde indicatie als weesgeneesmiddel is aangewezen, wordt dit aangegeven onder vermelding van het nummer van de aanwijzing.

d) Algemene beschrijving van de klinische proef en de patiëntenpopulatie:

- belangrijkste doel;
- voornaamste in- en exclusiecriteria van de klinische proef;
- fase van de klinische proef;
- opzet (bv. gerandomiseerd, gecontroleerd);
- comparators (geneesmiddelen/andere behandelingen), indien onderdeel van de klinische proef;
- verwacht aantal patiënten in de klinische proef;
- leeftijdsgroep(en);
- geslacht.

In aansluiting op de verdere ontwikkeling van de databank EudraCT als gevolg van internationale convergentie en de uitvoering van Verordening (EG) nr. 1901/2006, worden gepubliceerde resultaten van klinische proeven, zowel positieve als negatieve, opgenomen wanneer deze informatie in de databank beschikbaar komt; deze informatie moet worden verstrekt volgens de aanwijzingen in het aanvraagformulier voor klinische proeven en de verklaring aan het eind van het formulier, zoals door het directoraat-generaal Ondernemingen en industrie gepubliceerd in deel 10 van EudraLex (1).

(1) <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev10.htm>

5. RICHTSNOEREN VOOR DE IMPLEMENTATIE

Op de website van de databank wordt ten behoeve van het grote publiek een glossarium geplaatst waarin technische en juridische termen en letterwoorden worden verklaard.

Het directoraat-generaal Ondernemingen en industrie zal uitvoerige gegevenselementen publiceren die overeenkomen met de in EudraPharm op te nemen informatie.

De eigenlijke fysieke en logische gegevensmodellen die bij de implementatie van deze richtsnoeren moeten worden gebruikt, worden opgesteld met behulp van objectmodellering. Andere functionaliteiten moeten worden vastgesteld in technische specificaties die worden opgesteld als deze richtsnoeren worden geïmplementeerd.

Bijlage 4 – EU-richtsnoeren pediatrische proeven

Mededeling van de commissie — Richtsnoeren inzake de informatie over klinische proeven die moet worden opgenomen in de Europese databank van klinische proeven (EudraCT) en inzake de informatie die door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) moet worden bekendgemaakt, overeenkomstig artikel 41 van Verordening (EG) nr. 1901/2006

(2009/C 28/01)

1. INLEIDING EN REIKWIJDTE

Verordening (EG) nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik (1) (hierna de „pediatrische verordening” genoemd) trad op 26 januari 2007 in werking. Volgens artikel 41, lid 3, van de verordening moet de Commissie richtsnoeren opstellen over de aard van de informatie over pediatrische klinische proeven die in de databank voor klinische proeven (EudraCT) (2) moet worden opgenomen, over de vraag welke informatie voor het publiek toegankelijk moet worden gemaakt, over de wijze waarop de resultaten van klinische proeven moeten worden ingediend en moeten worden bekendgemaakt, en over de taken en verantwoordelijkheden die in dit verband bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) berusten.

Deze bepaling heeft als doel de beschikbare informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij de pediatrische populatie te vergroten en te voorkomen dat onderzoek nodeloos wordt herhaald. De informatie is gericht op het publiek, dat bestaat uit leken, patiënten en hun families, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, onderzoekers en academici, alsmede de industrie en wetgevers.

Deze richtsnoeren beschrijven de aard van de informatie die in EudraCT moet worden opgenomen, de informatie die voor het publiek toegankelijk moet worden gemaakt, de resultaten van pediatrische klinische proeven die moeten worden ingediend en bekendgemaakt en de verantwoordelijkheden die in dit verband bij het EMA berusten.

De in deze richtsnoeren bedoelde informatie omvat informatie over het protocol van pediatrische klinische proeven en over de resultaten van pediatrische proeven. Deze informatie moet in EudraCT worden opgenomen indien de desbetreffende pediatrische proef ten minste één onderzoekslocatie in de Europese Economische Ruimte (EER) heeft en/of deel uitmaakt van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek (3). Het betreft geplande, lopende of afgeronde pediatrische proeven in de EER of in andere landen („derde landen”); voor de proeven in derde landen geldt dat deze deel moeten uitmaken van een plan voor pediatrisch onderzoek. Van elke pediatrische klinische proef wordt de status bepaald (bv. te beoordelen, goedgekeurd of afgekeurd, lopend, voortijdig beëindigd of afgerond). Deze status wordt voor elke lidstaat vermeld.

De informatie velden van EudraCT komen grotendeels overeen met die van internationale initiatieven op het gebied van registers van klinische proeven, zoals het International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) van de WHO en het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). EudraCT kan weliswaar extra velden bevatten, maar als de openbaar te maken informatie in overeenstemming is met het ICTRP, wordt het voor sponsors en onderzoekers makkelijker om informatie voor verschillende doeleinden bij verschillende registers in te dienen en wordt die informatie beter toegankelijk.

Het Directoraat-generaal Ondernemingen en Industrie (DG ENTR) (4) zal een lijst beschikbaar stellen met de specifieke informatie velden die in EudraCT moeten worden opgenomen en de informatie velden die moeten worden bekendgemaakt.

(1) PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1.

(2) <http://eudract.emea.europa.eu/>

(3) Zie artikel 2, lid 2, van de pediatrie verordening.

(4) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm

2. AARD VAN DE IN EUDRACT OP TE NEMEN INFORMATIE EN TIJDSHEMA

2.1. Aard van de informatie

De aard van de vereiste informatie die in EudraCT moet worden opgenomen, is gebaseerd op het belang voor de klinische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek. Er zijn twee soorten informatie nodig:

- informatie over het protocol van de pediatrie proef - deze wordt aan het begin van de proef verstrekt en zo nodig tijdens de proef bijgewerkt en beschrijft het onderzoeksprotocol, geneesmiddelen voor onderzoek, therapeutische indicaties, onderzoekpopulatie, vergunning voor de proef en de huidige status van de proef;
- informatie over de resultaten van de pediatrie proef - deze moet na afronding van de proef worden verstrekt en een samenvatting van de resultaten en conclusies bevatten.

2.2. Tijdschema voor invoering van de informatie in EudraCT

2.2.1. Informatie over het protocol

Alle interventionele pediatrie klinische proeven met ten minste één locatie in de EER moeten uiterlijk op het tijdstip van de geldige vergunningsaanvraag voor een klinische proef bij de nationale bevoegde autoriteiten (NBA's) in EudraCT worden ingevoerd.

Ook alle klinische proeven die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek, moeten worden ingevoerd, ongeacht of de proeven gepland, lopend of afgerond zijn.

Met name alle pediatrie proeven die op minstens één locatie in een derde land worden uitgevoerd en die deel uitmaken van een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek moeten in EudraCT worden opgenomen, en wel uiterlijk één maand na de goedkeuring van het plan voor pediatrisch onderzoek door het EMEA dan wel na de eerste goedkeuring van of het eerste positieve advies over de proef van de bevoegde autoriteit en/of de ethische commissie van het derde land, naargelang welke van deze gebeurtenissen het meest recent is.

2.2.2. Informatie over de resultaten

Informatie over de resultaten van pediatrie proeven moet uiterlijk zes maanden na afloop van de proef door het EMEA worden ingediend, zodat deze in EudraCT kan worden opgenomen, ongeacht of de proef is afgerond of vroegtijdig is beëindigd.

In afwijking van het bovenstaande mag, indien

- de klinische proef niet binnen de werkingssfeer van artikel 46, lid 1, van de pediatrie verordening valt; en
- het om objectieve wetenschappelijke redenen niet mogelijk is de informatie over de resultaten binnen zes maanden in te dienen en dit door de indienende partij is aangetoond;

informatie over de resultaten van pediatrie proeven uiterlijk twaalf maanden na afloop van de proef door het EMEA worden verstrekt, zodat deze in EudraCT kan worden opgenomen, ongeacht of de proef is afgerond of vroegtijdig is beëindigd.

In dit verband wordt een proef als afgerond beschouwd als het laatste bezoek van de laatste

patiënt heeft plaatsgevonden, zoals in de meest recente versie van het protocol is vastgelegd. Dit betekent dat verlengingen van de proeven voor onbepaalde tijd, bijvoorbeeld voor onderhoudsbehandelingen, niet als onderdeel van de proef worden beschouwd voor wat betreft het indienen van informatie over de resultaten die in EudraCT moet worden opgenomen.

2.2.3. Invoering van de informatie in EudraCT

De sponsor, de houder van het plan voor pediatrisch onderzoek of de vergunninghouder voert de informatie elektronisch in de *staging area* van EudraCT in zodra deze operationeel is.

In afwachting daarvan wordt de informatie in elektronische vorm ingediend.

3. INFORMATIE DIE VOOR HET PUBLIEK TOEGANKELIJK MOET WORDEN GEMAAKT

3.1. Informatie over het protocol

De informatie die moet worden opgenomen in EudraCT en moet worden bekendgemaakt, omvat de volgende elementen:

- identificatie van de klinische proef en het protocol;
- sponsor;
- financieringsbron;
- contactpunt voor het publiek;
- identificatie en beschrijving van de in de studie toe te passen behandelingsvormen (geneesmiddelen voor onderzoek);
- therapeutisch doel van de proef (te onderzoeken ziekte);
- belangrijkste doelstellingen en eindpunten;
- opzet van de proef, waaronder de landen waar deze zal plaatsvinden;
- populatie;
- opname-/uitsluitingscriteria;
- status van de proef (per land of regio, naar gelang van het geval) en indien op ethische gronden geweigerd, de weigeringsgronden.

3.2. Informatie over de resultaten

De informatie die in EudraCT moet worden opgenomen en bekendgemaakt, moet worden ingediend volgens het model voor de samenvatting van de resultaten dat in de ICE E3-richtsnoer is beschreven (1).

(1) <http://www.ich.org/>

Deze omvat de volgende elementen:

- administratieve informatie en identificatie van de proef;
- opzet van de proef;
- wetenschappelijke achtergrond en toelichting op de motivering van de proef;
- deelnemers aan de proef - informatie over de populatie, waaronder de opname- en uitsluitingscriteria en demografische informatie;
- interventies - de toegepaste behandelingen;
- doelstelling(en) van de proef;
- meetresultaten;
- toepassing van randomisatie;
- blinding;
- statistische methoden;
- toestand van de patiënt;
- afwijkingen van het protocol;
- aanwerving;
- basisgegevens;

- onderbreking van de proef;
- uitkomsten en raming;
- bijkomende analyses;
- ongewenste voorvallen;
- beëindiging van de proef;
- bespreking en interpretatie van de resultaten van de studie (indien beschikbaar, interpretatie van de resultaten door zowel de sponsor als de bevoegde autoriteit);
- een verklaring van de indienende partij over de aansprakelijkheid voor de juistheid van de ingediende informatie.

3.3. Tijdschema voor de bekendmaking van de informatie

De informatie over het protocol wordt automatisch bekendgemaakt als de gegevens in EudraCT zijn ingevoerd en de proef door de betrokken NBA is goedgekeurd. Indien een negatief advies door een ethische commissie is uitgebracht, zal de informatie over de proef nog steeds worden bekendgemaakt, met een veld waarin de redenen voor het negatieve advies worden aangegeven.

De bekendmaking van informatie over de resultaten vindt automatisch plaats zodra deze door het EMEA in EudraCT zijn ingevoerd.

3.4. Wijze van bekendmaking van de informatie

De informatie wordt regelmatig bekendgemaakt via een speciale website voor het publiek die een deelverzameling van informatie bevat en die regelmatig op basis van informatie uit EudraCT wordt bijgewerkt. Er worden passende verklaringen inzake afwijzing van aansprakelijkheid opgenomen om het stadium van de wettelijke evaluatie van de proef weer te geven.

Studies die niet in EudraCT zijn opgeslagen en waarvoor geen informatie over het protocol beschikbaar is, bv. omdat de studies plaatsvonden voordat de eis van opname in EudraCT van kracht werd, moeten specifiek worden aangegeven.

De informatie over de resultaten wordt pas gevalideerd nadat deze in EudraCT is ingevoerd. De verantwoordelijkheid voor de informatie over de resultaten ligt bij de sponsor, de houder van het plan voor pediatrisch onderzoek of de vergunninghouder die de resultaten heeft ingediend.

EudraCT zal in dit verband een verklaring tot afwijzing van aansprakelijkheid opnemen.

Indien de resultaten ter beoordeling worden ingediend (bv. bij een vergunningaanvraag) wordt een link met het openbaar beoordelingsrapport gegeven.

4. VERANTWOORDELIJKHEDEN VAN HET EMEA¹¹⁶ EN DAARMEE SAMENHANGENDE TAKEN

4.1. Verantwoordelijkheden van het EMEA

Het EMEA is verantwoordelijk voor:

- de bekendmaking van de informatie over het protocol van pediatrische klinische proeven overeenkomstig deze richtsnoeren, alsmede van de door DG ENTR gepubliceerde lijsten van informatievelen;
- de bekendmaking van de informatie over de resultaten van proeven die in EudraCT zijn opgenomen, alsmede van andere pediatrische studies die overeenkomstig de artikelen 45 en 46 van de pediatrische verordening zijn ingediend;
- de coördinatie van de informatie-uitwisseling;

¹¹⁶ Opmerking redactie: EMEA is intussen EMA geworden.

- het beheer van EudraCT.

4.2. Aanverwante taken

De verantwoordelijkheid voor het starten van de procedure, de elektronische indiening van gegevens over het protocol en de resultaten alsmede het bijwerken van de gegevens ligt bij:

- de vergunninghouder, indien de resultaten van een toegelaten geneesmiddel volgens de vereisten van de artikelen 45 en 46 van de pediatrische verordening worden verstrekt;
- de in artikel 41 bedoelde sponsor van de proef, ongeacht of dit de vergunninghouder is;
- de adressaat van het plan voor pediatrisch onderzoek.

Het EMEA is verantwoordelijk voor:

- invoering in EudraCT van de elektronisch ontvangen informatie over het protocol over proeven in derde landen, waaronder de status van hun vergunning en informatie over de beëindiging van de proefstatus;
- invoering van de elektronisch ontvangen informatie over de resultaten in EudraCT;
- bekendmaking van de informatie over het protocol en over de resultaten overeenkomstig punt 3.4.

De NBA's (nota van de redactie: lees 'nationale bevoegde autoriteiten') zijn verantwoordelijk voor:

- invoering van de elektronisch ontvangen informatie over het protocol in EudraCT;
- invoering van de informatie over de beoordeling en het overzicht van de pediatrische proef;
- de uitwisseling van informatie met het EMEA over de ingediende studies;
- invoering van aanvullende gegevens met betrekking tot de beoordeling en toelating, wijziging en beëindiging van de proef, die rechtstreeks door de NBA's in EudraCT moeten worden opgeslagen of door nationale databanken over klinische proeven worden doorgegeven.

5. UITVOERING

De in deze mededeling beschreven richtsnoeren zijn van toepassing op:

- de informatie over het protocol, zodra de programmering van EudraCT is voltooid;
- de informatie over de resultaten, zodra de gedetailleerde richtsnoeren voor de wijze van verslaglegging zijn bekendgemaakt en de daarmee samenhangende programmering is voltooid.

De voltooiing van de programmering zal openbaar worden aangekondigd.
