



# 36 jaar BEBO

Gerard Koëter en Jaap Jedema

## Inleiding

De Stichting BEBO (Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek) is gehuisvest in een fraai, representatief pand aan de dr. Nassaulaan in Assen, waar het mogelijk is onder één dak alle taken van de Stichting uit te voeren. Voorheen was dit niet mogelijk. Het verhuizen was noodzakelijk gelet op het groeiend aantal medewerkers en de behoefte aan eigen vergaderruimte en gold als voorbereiding op de komende jaren waar veel van de stichting verwacht wordt. Dit moge blijken uit de visie op haar taken die het bestuur van de Stichting recent heeft geformuleerd:

*“We streven naar topkwaliteit binnen korte tijdslijnen en willen erkend worden als een (inter-) nationaal betrouwbaar en gezaghebbend instituut voor het toetsen van biomedisch wetenschappelijk onderzoek bij mensen, conform de modernste wetenschappelijke inzichten en (Europese) wet- en regelgeving.*

*We zijn een wendbare lerende professionele organisatie, die snel kan inspelen op veranderingen in de maatschappij, zoals nieuwe wetenschappelijke inzichten en/of veranderingen in de wet- of regelgeving.”*

Als missie heeft de Stichting hierbij gesteld:

*“Wij toetsen medisch-wetenschappelijk onderzoek aan wettelijke bepalingen, bewaken de kwaliteit van het onderzoek en beoordelen de voorlichting aan de proefpersonen. Hierbij staat de bescherming van de proefpersonen voorop.”*

Toen de Stichting meer dan 36 jaar geleden werd opgericht heeft niemand van de aanwezigen kunnen bedenken welke ontwikkelingen de Stichting zou doormaken en waar we in 2020 zouden staan als Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC).

In deze terugblik geven we kort de geschiedenis van de Stichting BEBO weer. Hierbij putten we vooral uit ons geheugen, waarbij we

ons realiseren dat het geheugen selectief is. Eerst geven we de huidige situatie weer en daarna volgt de historie vanaf de oprichting van de Stichting.

### *De huidige situatie*

Aan de dr. Nassaulaan hebben de medewerkers van het bedrijfsbureau hun werkplek en de medisch ethische toetsingscommissie, onderverdeeld in drie kamers, hun vergaderruimte waarin de ingediende studies worden besproken. Met uitzondering van kamer C, zij vergadert in het MCL (Medisch centrum Leeuwarden). De verschillende kamers en het houden van meerdere vergaderingen in de maand, maken de Stichting efficiënt en wendbaar. Ook de oproepelden dragen daar aan bij, zij kenmerken zich door hun flexibiliteit.

Ook het bestuur van de Stichting vergadert aan de dr. Nassaulaan. In het verleden was dat incidenteel, maar de laatste jaren is de vergaderfrequentie opgevoerd vanwege de toename van de werkzaamheden.

De groei betekende dat de personeelsformatie van het bureau moest worden uitgebreid tot negen medewerkers die verantwoordelijk zijn voor de directe ondersteuning van de METC, de administratieve werkzaamheden verbonden aan het beoordelingstraject en het beheer van de financiën.

Door de groei van de Stichting vergadert elke kamer eens per maand, waarbij gestreefd wordt naar 5 protocollen per vergadering (met een maximum van 6 protocollen). Hierdoor ontstaat de mogelijkheid om elke studie grondig te bespreken door de in totaal 50 leden van de commissie die voldoen aan de criteria zoals opgesteld door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De vergaderingen door de kamers worden geleid door de voorzitter of een van de vicevoorzitters van de medische ethische toetsingscommissie van de Stichting.

## *Het begin*

Het was in de jaren zeventig professor Orië, hoogleraar longziekten, opgevallen dat sommige patiënten met astma goed reageerden op thiazinamium (Multergan R), een anticholinergicum, terwijl andere patiënten er juist geen baat bij hadden. Hij vermoedde als oorzaak dat het medicament na inname mogelijk wisselend werd opgenomen in het bloed. Om uit dit dilemma te komen werd samenwerking gezocht met prof. De Zeeuw, hoogleraar toxicologie, met de vraag of het mogelijk was de bloedspiegels van thiazinamium te bepalen. Dit werd inderdaad mogelijk door de ontwikkeling van nieuwe scheikundige analysemethoden zoals gaschromotografie, waarbij steeds lagere concentraties van stoffen in lichaamsmateriaal konden worden gemeten. Promovendus op dit gezamenlijke project was Jan Jonkman, die zijn werkzaamheden in 1971 startte in nauwe samenwerking met Eudia van Bork, longarts. Samen bepaalden ze de farmacokinetiek en farmacodynamiek van dit medicament. In 1977 promoveerde Jan Jonkman op het proefschrift "Thiazinamium methylsulphate, bioanalysis and Pharmacokinetics". Na het afronden van het proefschrift ging Jonkman werken als apotheker in Assen in apotheek Karsten. Het geneesmiddelenonderzoek bleef echter trekken en in een klein laboratorium startte hij onderzoek met theophylline, een oud geneesmiddel met een luchtwegverwijdende werking. Aan dergelijk onderzoek bestond grote behoefte, want een aantal farmaceuten hadden tabletten ontwikkeld waaruit theophylline vertraagd kon worden vrijgegeven. Hierdoor konden patiënten nauwkeuriger worden gedoseerd en namen de bijwerkingen af.

Jonkman en Koëter onderzochten vervolgens of de farmacokinetiek mogelijk afhankelijk was van de hoogte van de dosering. Hiervoor werden medewerkers van de afdeling longziekten gevraagd om deel te nemen aan de studie zonder dat er ook maar een METC aan te pas kwam!

Nationaal en internationaal bleek in die tijd een grote behoefte te bestaan aan instituten die geneesmiddelenonderzoek konden uitvoeren in opdracht van de farmaceutische industrie. Jonkman besloot in 1984, na een stage in de Verenigde Staten, een dergelijk bedrijf te starten in Assen met de naam Pharma Bio Research (PBR). Opdrachtgevers in de Verenigde Staten wilden in de nieuwe onderneming wel studies laten uitvoeren, maar stelden de eis dat een METC hiervoor goedkeuring moest geven, hetgeen gebruikelijk was in hun land. Jonkman vroeg vervolgens bekenden en (oud) collega's om zitting te nemen in een dergelijke METC die studies voor het jonge bedrijf zou gaan beoordelen, waarna de studie bij een positief oordeel kon starten.

De eerste vergadering werd gehouden in 1984 in apotheek Karsten. Aanwezig waren Geene, advocaat te Assen, Jedema, ziekenhuisapotheker in Assen, Koëter longarts in het AZG, De Zeeuw, hoogleraar toxicologie aan de RUG en Jonkman zelf. Ter beoordeling lag een studie met ibuprofen. Geene, als goed jurist, vond wel dat er een Stichting moesten worden opgericht zodat we daar niet als privépersonen zaten. Tevens zou ons dit de mogelijkheid bieden om ook voor andere opdrachtgevers studies te beoordelen, een vooruitziende blik, gelet op de huidige positie van de BEBO met opdrachtgevers uit heel Nederland. Vanaf die avond was de stichting BEBO een feit.

### *De eerste jaren*

De BEBO had in de beginjaren geen wettelijk kader waaraan ze moest voldoen; pas in 1999 werd door de tweede kamer een wet aangenomen die een medische ethische toetsing wettelijk regelde voordat een studie kon worden uitgevoerd. Tot die tijd moest alles dus door de leden van de METC van de BEBO zelf worden ontwikkeld.

Allereerst ging de aandacht uit naar goede voorlichting aan de proefpersonen door middel van geschreven informatie. We hebben

ons toen niet gerealiseerd hoe moeilijk dat eigenlijk was. Hoe schriftelijke informatie voor deelnemers aan een studie op papier moet worden gezet is een discussie die na 36 jaar nog steeds niet is afgerond.

Ook de veiligheid van de proefpersonen was een discussiepunt. De eerste studies werden uitgevoerd in gehuurde zomerhuisjes bij jonge gezonde vrijwilligers, waarbij bloed werd afgenomen door een verpleegkundige. Dit was natuurlijk geen optimale setting voor het uitvoeren van klinisch wetenschappelijke studies. Verplaatsing naar een pand in de Beilerstraat in Assen was dan ook een verbetering.

Een deel van de studies werd poliklinisch uitgevoerd. Het advies van de BEBO was om de proefpersonen een brief mee te geven waarin stond welk medicament de proefpersonen slikten. Koëter heeft deze oplossing gemeld aan Prof. Mandema, destijds hoogleraar interne geneeskunde in het AZG. Hij keurde deze ontwikkelingen, inclusief de betrokkenheid van Koëter af, omdat hij het niet passend vond dat vrijwilligers in een studie werden betaald en klinisch wetenschappelijk onderzoek commerciële trekken kreeg.

Het was in een tijd waarin klinisch wetenschappelijk onderzoek nog in volle vrijheid werd uitgeoefend en amateuristische trekken vertoonde in de uitvoering ervan. Good Clinical Practice stond nog in de kinderschoenen. Ook de discussies waren nog heel basaal van opzet. Ter illustratie hiervan 2 voorbeelden uit de eerste jaren.

- In de jaren tachtig begon de HIV-epidemie en de farmaceutische industrie wilde zeker weten dat de gezonde vrijwilliger niet besmet was met het virus. De oplossing leek eenvoudig. Elke vrijwilliger kreeg bij de keuring een HIV-test. Daar hadden de ethici bezwaren tegen. Aids was toen nog een dodelijke ziekte waarvoor geen behandeling mogelijk was en de proefpersoon kreeg bij een positieve test een ernstige diagnose te horen met een buitengewoon sombere prognose. Het was een antwoord op een vraag die door de

proefpersoon niet gesteld werd. De ethici vonden dat je recht had op “niet weten”. We hebben toen besloten dat de test wel werd uitgevoerd, maar niet zou worden verteld aan de proefpersoon. Bij een positieve test werd hij of zij afgekeurd zonder de reden te weten.

- Het tweede voorbeeld was onderzoek naar landbouwgif. Vaak was niet bekend hoeveel gif door de huid werd opgenomen bij expositie aan gif. Het onderzoek leek eenvoudig. Je bracht landbouwgif aan op de huid van de proefpersoon en bepaalde de concentratie van het gif in het bloed. Na lange discussies hebben we besloten om dit pad niet op te gaan.

### *Professionalisering van de BEBO*

Aanvankelijk vergaderde de METC in ruimtes van PBR in aanwezigheid van de directeur Jonkman. Zijn secretaresse maakte de notulen en verzorgde de correspondentie. De leden van de METC zagen de vergadering als een vriendendienst naar Jonkman en kregen voor hun werkzaamheden geen vergoeding. Naar mate het aantal te beoordelen protocollen toenam, alsmede de complexiteit ervan, was het functioneren op basis “van liefdewerk oud papier” niet langer houdbaar. Aanvankelijk bestonden de onderzoeken uit simpele biologische beschikbaarheidsstudies van een bestaand geneesmiddel, later werden echter vooral fase I-studies van nieuwe geneesmiddelen aangeboden en nam de complexiteit toe. Zo werd de METC van de BEBO de eerste commissie in Nederland waar de leden een vergoeding kregen voor hun werkzaamheden. Ook was de BEBO de eerste commissie waar de besluitvorming mede werd gebaseerd op twee van elkaar onafhankelijke preadviezen van leden van de METC of externe deskundigen. Dit preadvies werd bovendien al voor de vergadering geschreven waardoor de vergaderingen in kwaliteit en efficiëntie verbeterden. Ook de termijnen van de beoordeling werden korter en dit bepaalde mede de groei in het aantal te beoordelen protocollen.

Besloten werd een secretariaat te starten met eigen secretaresse. Een eigen kantoor was er niet en het archief werd in de woning van de medewerkster, Anita ter Horst, opgeslagen. Maandelijks werd er vergaderd, eerst in het kantoor van PBR en later in vergaderruimte aan de Brink in Assen die gehuurd werd. Er was een zaal op de derde verdieping met als nadeel dat de deurbel voor laatkomers niet of nauwelijks kon worden gehoord. Dit leidde er eens toe dat Korver, internist en ziekenhuisdirecteur en later de voorzitter van de tweede kamer, bij een late aankomst merkte dat er niet gereageerd werd op zijn aanbellen. Tot verbazing van de aanwezigen tijdens de vergadering klopte hij toen op het raam van de derde verdieping. Hij was via de brandtrap naar boven geklommen. Levensgevaarlijk!

De Stichting BEBO werd als instelling, die onafhankelijk opereerde van het ziekenhuis, door het veld kritisch bekeken. In de overkoepelende vereniging van METC's (NVMETC) – in de begin jaren had elk ziekenhuis in Nederland een METC - werd de BEBO dan ook geplaatst in sectie F (farma-industrie), naast andere secties zoals die van de academische ziekenhuizen en de algemene ziekenhuizen. Iedere sectie had zijn eigen bijeenkomsten, maar later werd dit, mede op aandringen van de BEBO, veranderd en kwam er één NVMETC.

Ook was de BEBO, voor de komst van de CCMO, regelmatig onderwerp van onderzoek door de Inspectie van de Volksgezondheid. Zo vond men dat het secretariaat niet vanuit een particulier adres mocht worden gevoerd. Dit was reden om te gaan zoeken naar andere huisvesting en die werd gevonden op het advocatenkantoor van Geene, als jurist lid van de commissie. Toen dit kantoor ging uitbreiden, gingen we verhuizen naar het industrieterrein van Assen en deelden ruimtes met een woningbouwvereniging. Enige jaren later gingen we naar de Stationsstraat met meer ruimte en centraal gelegen, waar we tot 2018 verbleven. Door bemiddeling van Korver werden de vergaderingen van de METC verplaatst naar het WZA ziekenhuis.



## *Bestuur van de Stichting*

Aanvankelijk was de Stichting klein en ging er vrijwel geen geld in om. Later werden tarieven voor de beoordeling van studies opgesteld en waren de bedragen die voor de opdrachtgever werden gerekend afhankelijk van de moeilijkheidsgraad van de studie. Ook werden vacatiegelden uitgekeerd aan de leden van de METC.

Om de onafhankelijkheid van de Stichting en haar METC te benadrukken werd het bestuur van de Stichting losgekoppeld van de oordelende commissie. Het bestuur werd verantwoordelijk voor de Stichting en trad hierbij op als werkgever richting medewerkers en onderhield contacten met opdrachtgevers. De METC zelf ging uitsluitend over de inhoud van het beoordelingsproces.

In de jaren negentig groeide PBR hard, waardoor de Stichting BEBO meer en meer afhankelijk werd van het aanbod. Naarstig werd daarom gezocht naar andere opdrachtgevers. Deze kwamen er ook, maar de financiële afhankelijkheid van PBR werd pijnlijk duidelijk toen dit bedrijf in 1999 failliet ging. Even leek het erop dat ook de BEBO zou ophouden te bestaan. Door nieuwe afspraken na een doorstart van PBR met de nieuwe directie bleef de BEBO bestaan.

Ook de mogelijkheden van een fusie met de medische ethische toetsingscommissie van het AZG/UMCG werden bekeken. Dit laatste mislukte echter op een laat moment ondanks een getekende intentieverklaring.

## *De CCMO*

In 1999 werd de WMO van kracht en begon de CCMO met haar werkzaamheden als toetsende commissie en als toezichthouder op de werkzaamheden van de medisch ethische toetsingscommissies. De CCMO stelde eisen aan de leden van de METC. Pas na goedkeuring van de CCMO kon een lid van de medische ethische toetsingscommissie worden benoemd. Hierna nam het aantal

medische ethische toetsingscommissies in Nederland in rap tempo af van ongeveer 100 tot 25. De verwachting is dat dit nog verder zal zakken naar 10 METCs die zich met geneesmiddelonderzoek zullen bezighouden. De CCMO startte met het voorzitters- en secretarissenoverleg waardoor meer eenheid in het toetsen ontstond.

### *Leeuwarden*

Ook in Friesland voerden in het MCL medewerkers klinisch wetenschappelijk onderzoek uit, waarbij de beoordeling van de studies in handen lag van de Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO). Deze beoordeelde echter maar een bescheiden aantal geneesmiddelen studies. Besloten werd om de beoordeling onder de vlag van de BEBO te laten uitvoeren en de leden van de RTPO in kamer C te laten plaatsnemen. Het voordeel was dat Kamer C de kennis en kunde over Fase III onderzoek zou inbrengen en dat de leden van kamer C op deze manier meer geneesmiddelonderzoek konden beoordelen. Ook was uitwisseling van kennis en kunde met kamer A en B mogelijk en kon een uitwisseling van leden gemakkelijk worden gerealiseerd.

### *De latere jaren*

Het aantal protocollen nam toe en de BEBO werd landelijk de METC die de meeste ervaring kreeg in het beoordelen van Fase I-onderzoek. Ook nam het aantal opdrachtgevers gestaag toe tot ongeveer 40. De afgelopen 10 jaar nam het aantal protocollen dat werd aangeboden voor een beoordeling dan ook toe van ongeveer 60 protocollen per jaar tot bijna 200. Er zijn nu 3 kamers onderverdeeld in kamer A, B en C die elk 1 maal per maand vergaderen. Zo nodig organiseren wij een kamer X, waarin vaak oproepelden plaatsnemen, waardoor er 4 vergaderingen in 1 maand zijn. In totaal heeft de METC nu bijna 50 leden met een voorzitter en twee vicevoorzitters.

De snelle groei van de organisatie en de vele ontwikkelingen in het veld hebben veel impact gehad op het bedrijfsbureau. De Stichting groeide op verschillende momenten zo snel, dat de uitbreiding van het personeel er achteraan kwam. Ook is de samenstelling van het bedrijfsbureau veranderd, er zijn inmiddels meerdere medisch-wetenschappelijke medewerkers werkzaam. De organisatie op het bedrijfsbureau groeide zodanig dat een volledige platte organisatie niet meer efficiënt was. Door het bestuur werd besloten om een Algemeen Manager te zoeken die leidinggevende is voor de medewerkers en samen met de voorzitter van de METC leiding geeft aan de medische ethische toetsingscommissie.

### *De toekomst*

Verwacht wordt dat de Europese Verordening (ECTR) in december 2021 in uitvoering treedt en dit betekent dat de CCMO nog sterker een regie functie krijgt. Wanneer de ECTR in uitvoering treedt zal de werkwijze van de Stichting drastisch veranderen. Studies worden aangeboden in een Europees portaal, de METC is verplicht 4 rapporten op te stellen voor elke beoordeling en de vergadering moet leiden tot een lijst met GNA's (grounds for non-acceptance). De METC heeft de afgelopen jaren geoefend met de nieuwe werkwijze door middel van de VHP (Vrijwillige harmonisatie procedure). Komend jaar zullen we dat oefenen verder uit breiden door ook nationale studies op deze werkwijze te beoordelen.

In het voorjaar van 2020 begon wereldwijd een pandemie door het COVID-19 virus. De bureaumedewerkers gingen noodgedwongen (deels) thuiswerken en de kamers vergaderden digitaal. De toekomst zal leren of dit een nieuwe manier van werken zal worden.

Hoe de toekomst er ook uit gaat zien, we nemen altijd de volgende, nieuw opgestelde, kernwaarden in acht:

*“Betrouwbaar, Onafhankelijk, Wendbaar, Transparant en Verbindend.”*

### *Tot slot*

De BEBO bestaat meer dan 36 jaar en heeft de ontwikkelingen van de medische ethiek in Nederland mede vormgegeven. Als METC behoort het nu tot een van de grootste in dit land. Het beoordeelt ongeveer 70% van alle Fase I-studies in Nederland en wordt steeds vaker ook voor het beoordelen van klinisch fase 2/3 onderzoek geraadpleegd. De BEBO en haar commissie valt dan ook niet meer weg te denken in geneesmiddel toetsend Nederland.

