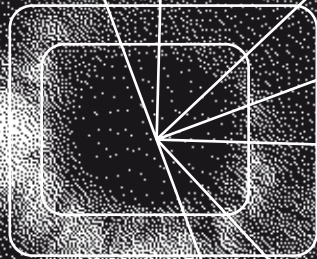


Jaarverslag 2009

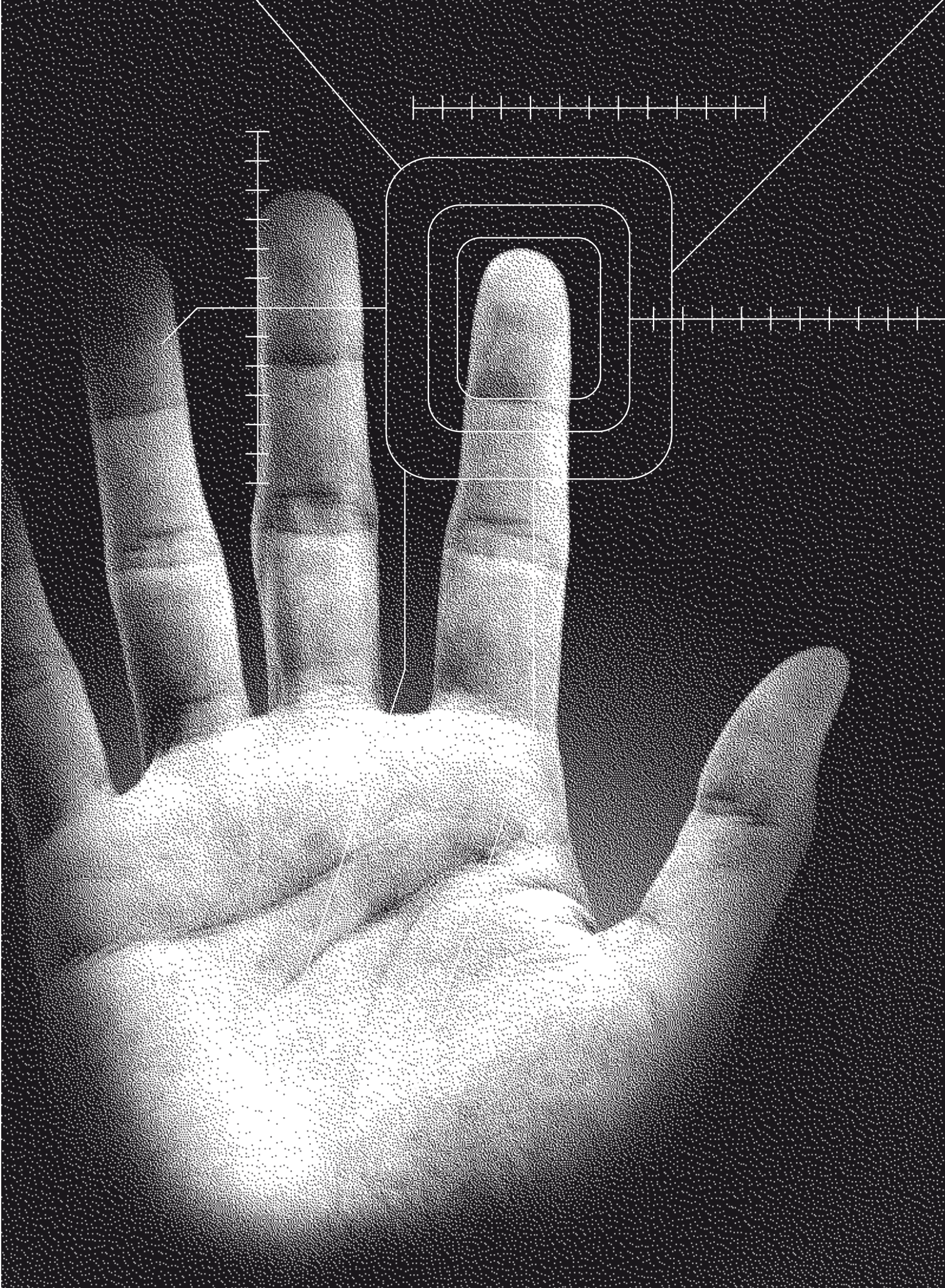
CCMO



Onderzoek met proefpersonen 2005–2009

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek





Inhoud

5	Voorwoord
6	Samenvatting
8	Summary
11	Interview ‘Het gaat erom dat je de beoordeling van de andere METC vertrouwt’
12	Deel 1. Onderzoek met mensen
12	Onderzoek met mensen
13	<i>Kader: Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek</i>
15	<i>Kader: PROPATRIA-studie</i>
17	Interview ‘Je moet heel goede veiligheidskleppen inbouwen’
18	Cijfers 2009
18	– Afgewezen onderzoek
23	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
24	<i>Kader: Advies commissie Doek</i>
26	– Geslachtscellen, embryo’s en de foetus
28	– Centraal beoordeeld onderzoek
29	<i>Kader: Geregistreerde vaccins naar erkende METC’s</i>
31	<i>Kader: Informatie aan de proefpersoon</i>
32	Transparantie onderzoek
35	– Wob-verzoeken
37	Interview: ‘Patiënten staan constructief ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek’
38	Deel 2. Wet- en regelgeving
38	– Stand van zaken wijziging WMO
38	– Wetswijziging Embryowet
39	<i>Kader: Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek</i>
40	– CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten
40	– Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen
42	<i>Kader: Codering onderzoekscontracten</i>
42	– Overige ontwikkelingen
45	Interview ‘Onderzoek wordt gekenmerkt door de drang naar vernieuwing’
46	Deel 3. Toetsingssysteem
47	Toetsingscommissies
56	<i>Kader: Voorzittersoverleg</i>
57	<i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>
58	Transparantie toetsingssysteem
59	<i>Kader: Toekomstvisie</i>
61	Interview ‘We moeten echt saneren in de bureaucratie’
62	Digitalisering
64	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
72	Gebruikte afkortingen

Voorwoord

Na het ontstaan van de kredietcrisis afgelopen jaar was een van de eerste vragen: ‘Hoe kon dit gebeuren?’. Op het eerste gezicht lijkt daar maar één antwoord op mogelijk. De banken hebben het slecht gedaan, de burger heeft de rekening gekregen en de roep om meer toezicht ligt voor de hand. Waarbij de overheid meer machtsmiddelen moet krijgen om de banken in het gareel te houden.

De roep om meer toezicht was ook de eerste reactie nadat de uitkomsten van de PROPATRIA-studie bekend werden. Bij deze studie bleken meer ernstig zieke patiënten te zijn overleden die het experimentele probioticamengsel hadden gekregen als onderdeel van onderzoek naar de behandeling van een acute pancreatitis, dan in de placebogroep. De Inspectie voor de Volksgezondheid, de Voedsel en Waren Autoriteit en de CCMO startten vervolgens een onafhankelijk onderzoek naar de opzet, beoordeling en uitvoering van de studie. In hun rapport, dat eind 2009 verscheen, bleek dat het onderzoek niet volledig volgens de geldende wet- en regelgeving en *best practices* was uitgevoerd, en dat hierdoor de veiligheid van de deelnemers niet goed was geborgd.

De CCMO heeft een wettelijke toezichthoudende taak op de door haar erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Dit moet er toe bijdragen dat de commissies op hoog niveau medisch-wetenschappelijk onderzoek met patiënten of gezonde proefpersonen toetsen. De CCMO geeft op verschillende manieren uitvoering aan haar toezichthoudende taak. Alle leden van de erkende METC's, in totaal ongeveer zeshonderd personen, worden oa aan de hand van hun cv beoordeeld. Daarnaast ontwikkelen de medewerkers van de CCMO allerlei ICT-hulpmiddelen, modellen en templates waarmee de METC's hun taken efficiënter kunnen uitvoeren en werkprocessen kunnen vastleggen. Twee maal

per jaar komen de voorzitters van de erkende METC's bijeen om over inhoudelijke zaken te spreken.

Natuurlijk kunnen er, ondanks alle voorzorgsmaatregelen, zaken mis gaan. Een commissie kan iets over het hoofd zien, of door gebrek aan mensen en middelen administratief steken laten vallen. Gelukkig komt dat in ons land maar zelden voor. Maar het klinisch onderzoek wordt steeds complexer en ook de toegenomen werkdruk maakt dat we veel vragen van de toetsingscommissies en hun medewerkers. De komende jaren zal daarom geïnvesteerd moeten worden om te komen tot een excellent en efficiënt toetsingssysteem.

Signalen vanuit het veld hebben ertoe geleid dat de CCMO in 2009 gestart is met een nieuwe toezichtmethodiek die zich richt op oa inhoudelijke controle van de onderzoeksprotocollen die reeds door een erkende commissie waren goedgekeurd. Met deze aanpak beoogt de CCMO een verdere toename van de kwaliteit en efficiëntie van de toetsing te bewerkstelligen. Het zal de naam van Nederland als onderzoeksland versterken, en de veiligheid van proefpersonen (nog) beter borgen.

De CCMO hoopt hierbij ook voor 2010 weer op een goede samenwerking met de leden van de commissies en hun medewerkers.

Gerard Koëter
Voorzitter CCMO

Samenvatting

In het verslagjaar publiceerde de commissie haar toekomstvisie *'Toetsing en toezicht in de toekomst'*. Het rapport werd uitgereikt aan staatssecretaris Bussemaker tijdens het symposium gehouden ter gelegenheid van het tienjarige bestaan van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo) en de CCMO. In het rapport schetst de CCMO op basis van tien jaar toetsing- en toezichtervaring de ontwikkelingen op het gebied van het medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO pleit voor gerichte investeringen in de toetsing. Dit moet leiden tot een excellent toetsingsstelsel en optimale dienstverlening aan onderzoekers en bedrijven door de erkende toetsingscommissies en de CCMO. Meer en slimmer gebruik van ICT-hulpmiddelen moet de bureaucratie beteugelen en de administratieve lasten voor onderzoekers en bedrijven omlaag brengen. Gebruikersvriendelijke ICT en uitstekende ondersteuning van de leden van de toetsingscommissies door de secretariaten moet voor de professionals het toetsingswerk doenlijk en interessant houden. In de toekomstvisie pleit de CCMO verder voor het opzetten van een scholingsprogramma voor zowel de leden van de toetsingscommissies als voor de medewerkers van de secretariaten. Ook het toezicht van de CCMO op de toetsingscommissies zal worden verbeterd. De noodzaak daartoe werd afgelopen jaar duidelijk in het rapport *'Onderzoek naar de PROPATRIA-studie'* dat de CCMO samen met de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de Voedsel en Waren Autoriteit publiceerde. De CCMO ontwikkelde in 2009 een nieuwe toezichtmethodiek dat moet leiden tot een effectieve vorm van doorlopend toezicht, waarbij op regelmatige basis inhoudelijk gekeken wordt naar de kwaliteit van de toetsing door de erkende toetsingscommissies.

Staatssecretaris Bussemaker ontving daarnaast de tweede CCMO-zelfevaluatie *'Voorwaarts ...'* waarin de commissie haar functioneren in de periode 2004 – 2008 onder de loep neemt. In dit

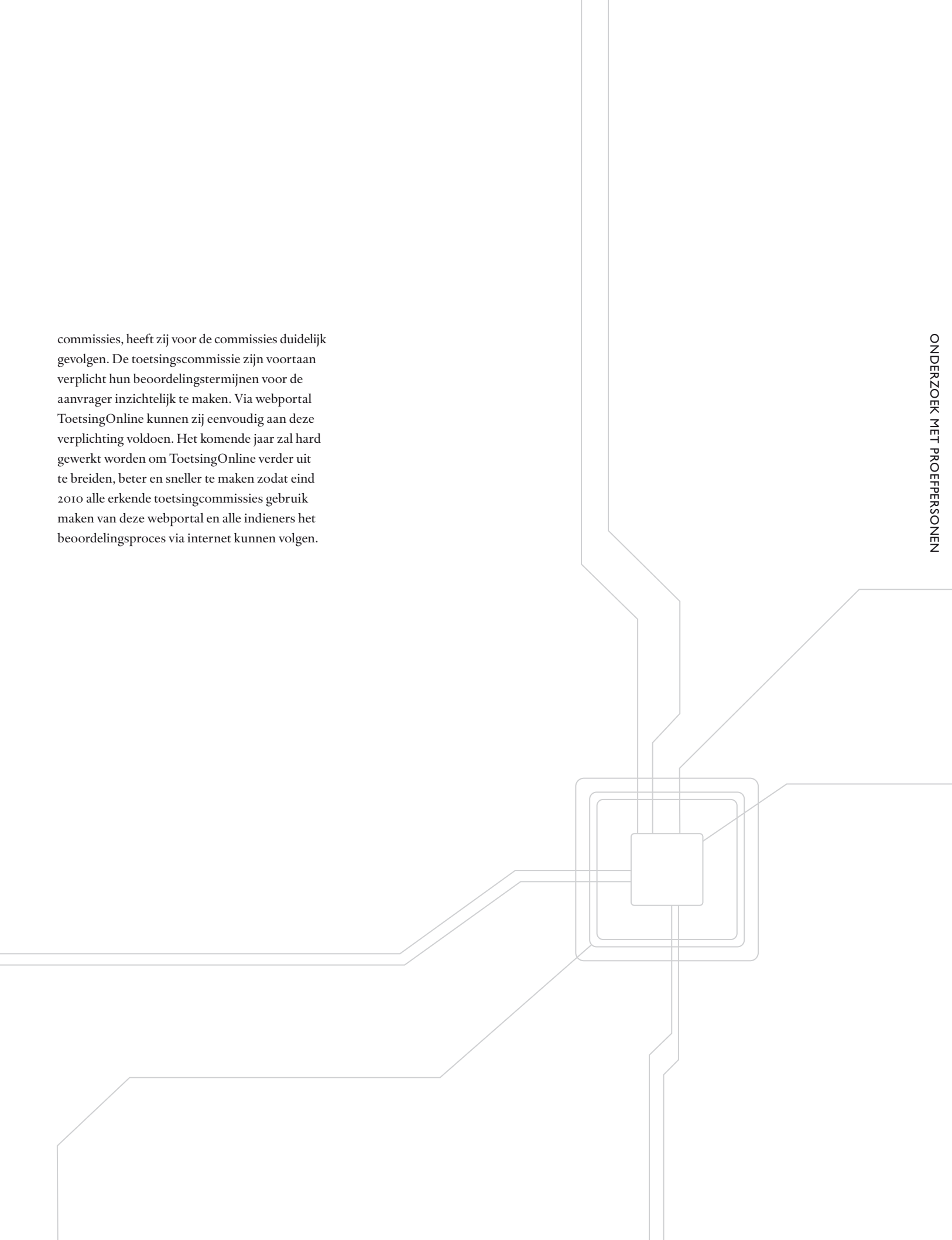
rapport vraagt de CCMO onder meer aandacht voor de traagheid waarmee noodzakelijke wijzigingen in de wmo tot stand komen. Het veld wacht bijvoorbeeld nog steeds op aanpassingen van de wet naar aanleiding van de eerste wetevaluatie uit 2004. De CCMO vraagt zich daarbij af of de verdeling van regulatoire bevoegdheden tussen het ministerie van vws en de CCMO nog wel van deze tijd is. Traditioneel kiest de wetgever voor hiërarchische sturing door middel van gedetailleerde wetgeving. Bij vakgebieden die snel aan veranderingen onderhevig zijn zoals biomedisch onderzoek en ICT, dreigt de wetgever al snel achter de feiten aan te lopen. Aanpassing van gedetailleerde regels vergt veel kennis van de praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De noodzakelijke capaciteit en kennis hiervoor zijn niet altijd vanzelfsprekend aanwezig op het ministerie van de vws, waardoor aanpassing van de regelgeving lang op zich laat wachten. De CCMO pleit dan ook, in navolging van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (wrr), voor minder gedetailleerde wetgeving ten aanzien van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De wetgever zou de grenzen moeten aangeven waarbinnen de CCMO dan de bevoegdheid zou moeten krijgen om samen met het veld te komen tot richtlijnen waarmee knelpunten die samenhangen met de praktische aspecten van de toetsing, efficiënt opgelost kunnen worden.

Een voorbeeld van te ver doorgevoerde regelgeving is de vws-regeling Stamceltransplantaties die in 2006 is aangepast. Als gevolg van die wijziging kan klinisch onderzoek met stamcellen sinds een paar jaar alleen nog een in beperkt aantal Nederlandse instellingen uitgevoerd worden. De CCMO ondersteunt de keuze van het ministerie van vws die paal en perk wilde stellen aan de wildgroei van onbewezen stamcelbehandelingen van patiënten in privéklinieken, maar ziet geen reden tot deze voorzorgsmaatregelen bij klinisch onderzoek met stamcellen. Dat kan in ons land

immers alleen van start gaan wanneer de CCMO daartoe goedkeuring heeft gegeven. Ondeugdelijke stamceltherapieën aanbieden onder het mom van wetenschappelijk onderzoek, is in ons land niet mogelijk. In haar beoordeling neemt de CCMO immers de plaats en omstandigheden van het onderzoek mee en ziet ook toe op de kwaliteit van de onderzoekers. De CCMO pleit dan ook voor het opheffen van de onnodige belemmeringen voor klinisch onderzoek met stamcellen en vraagt om een aanpassing van de vws-regeling.

Ook in 2009 zijn weer een aantal belangrijke stappen gezet op het gebied van de transparantie, zowel ten aanzien van het klinisch onderzoek zelf als van de toetsing daarvan. Vanaf november worden de kerngegevens van nieuw ingediend onderzoek in het openbare CCMO trialregister geplaatst. Hierdoor kunnen belangstellenden (bv patiënten) zien welk onderzoek binnenkort gaat lopen, waarmee een maatschappelijk belang wordt gediend. Wel kunnen opdrachtgevers bij de CCMO een gemotiveerd verzoek indienen om af te zien van de openbaarmaking van de kerngegevens. De openbaarmaking van de kerngegevens wordt gesteund door de universitaire medische centra, ziekenhuizen en Nefarma en is in lijn met het statement van de internationale farmaceutische koepelorganisaties van eind 2009. Ook de toetsing van onderzoek wordt inzichtelijker voor de indieners en bedrijven. Via webportal ToetsingOnline kunnen zij het beoordelingsproces van hun onderzoeksdossier volgen. ToetsingOnline registreert ook de beoordelingstermijn. Dit is zowel voor de indieners als voor de toetsingscommissie van belang. Sinds 1 oktober is namelijk de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen van kracht. Deze wet bepaalt dat aanvragers een dwangsom kunnen eisen wanneer de overheid niet tijdig beslist op de aanvraag. Hoewel deze wet niet speciaal is gemaakt voor de erkende toetsings-

commissies, heeft zij voor de commissies duidelijk gevolgen. De toetsingscommissie zijn voortaan verplicht hun beoordelingstermijnen voor de aanvrager inzichtelijk te maken. Via webportal ToetsingOnline kunnen zij eenvoudig aan deze verplichting voldoen. Het komende jaar zal hard gewerkt worden om ToetsingOnline verder uit te breiden, beter en sneller te maken zodat eind 2010 alle erkende toetsingscommissies gebruik maken van deze webportal en alle indieners het beoordelingsproces via internet kunnen volgen.



Summary

In the year under review, the committee published its vision paper entitled *Toetsing en toezicht in de toekomst* (Assessment and Oversight In The Future). State Secretary Bussemaker was presented with this report during the symposium to celebrate the tenth anniversary of both the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and the CCMO. In the report, the CCMO described the developments in the field of medical research on the basis of its ten years experience on review and oversight. The report called for targeted investments in the review of research so that an outstanding review system can be established and the accredited review committees and CCMO can provide researchers and sponsors with optimum service. Smarter and more regular use of IT tools would help curb bureaucracy and reduce the administrative burden on researchers and sponsors. User-friendly IT and the secretariats' full support to review committee members would also help to keep the review activities feasible and interesting for the professionals involved. In its outlook for the future, the CCMO also called for the establishment of a training programme for both the members of the review committees and the secretariat staff. Plans are also made to improve the CCMO's oversight of the review committees. The need for this emerged in the past year following the publication of the report *'Onderzoek naar de PROPATRIA-studie'* by the CCMO in cooperation with the Dutch Healthcare Inspectorate (IGZ) and the Food and Consumer Product Safety Authority (VWA). In 2009, the CCMO developed a new oversight method for realising an effective form of continuous oversight, where the quality of the accredited review committee's review is reviewed on a regular basis.

State Secretary Bussemaker was also presented with the second CCMO self-assessment entitled *'Voorwaarts ...'* (Go Ahead ...) in which the committee analysed its own performance in the 2004–2008 period. In this report, the CCMO also

called attention to the sluggishness in realising the necessary amendments to the WMO. For example, the field is still waiting for the law to be amended following the initial legislative evaluation of 2004. This prompted the CCMO to question whether the division of regulatory powers between the Ministry of Health, Welfare and Sport and the CCMO is still appropriate today. The legislator traditionally chooses hierarchical control by means of detailed legislation, and can easily fall behind in fields of expertise that are readily subject to changes, such as biomedical research and IT. Changing the detailed rules will require comprehensive knowledge of medical research practice. The Ministry of Health, Welfare and Sport does not automatically have the capacity and relevant knowledge available when needed, and this has led to delays in legislative changes. That is why, in line with an advice of the Scientific Council for Government Policy (WRR), the CCMO is calling for less detailed legislation with respect to medical research. The legislator should demarcate clear boundaries of the CCMO's powers with respect to cooperating with the field to arrive at regulations for overcoming obstacles to the practical aspects of the review.

An example of a regulation that has been taken too far is the amendment of the Ministry of Health, Welfare and Sport's ministerial order on stem-cell transplantations in 2006. The amendment has limited the clinical research using stem cells to a select number of institutes in the Netherlands. Though CCMO fully understands the Ministry's intention of clamping down on the proliferation of unproven stem-cell treatments administered to patients in private clinics, it sees no reason for these precautionary measures to also include clinical research using stem cells. After all, these cannot be launched in our country without the CCMO's approval. Offering inappropriate forms of stem-cell therapy under the guise of scientific research is not possible in the Netherlands.

After all, the CCMO takes the location and circumstances of the research into account in its assessment and also reviews the quality of the researchers. For that reason, the CCMO is calling for the lifting of unnecessary impediments to clinical stem cell research and an amendment of the ministerial order.

Several important steps were also taken in 2009 in the field of transparency concerning both clinical research itself and how it is reviewed. These included the decision to enter the core information of reviewed research into the CCMO's public trial register from November. This will serve a social purpose by allowing interested parties (eg patients) to see which research projects are about to start. Sponsors who do not want their core data disclosed will have the opportunity to submit a motivated request to that end to the CCMO. The public disclosure of core information is supported by the University Medical Centres, hospitals and Nefarma, and is consistent with the statement made by the international pharmaceutical umbrella organisations towards the end of 2009. Likewise also the review of research protocol will become more transparent for both applicants and sponsors. They will be able to track the review process of their research file via the ToetsingOnline web portal. ToetsingOnline (Assessment Online) also shows the assessment time period, which has been important to both applicant and review committee since the introduction of the new 'Penalties and Appeal with Untimely Decisions Act' (Penalties Act) for untimely decisions on 1 October. This act entitles applicants to ask for a penalty when the government fails to make a decision about their request within the designated time period. Although this act was not created for the accredited review committees specifically, it does have clear consequences for the committees, as it now compels review committees to make their assessment time periods known to the

applicant. The ToetsingOnline web portal facilitates compliance with this requirement. The upcoming year will see every effort being made to make ToetsingOnline more extensive, better and faster, so that, by the end of 2010, all accredited review committees will make use of this web portal and all applicants will be able to follow the progress of the assessment online.



**‘Deze aanpak
moet een
extra service
zijn voor de
onderzoekers’**

Prof dr Huib Pols
Vice-voorzitter Raad van Bestuur
ErasmusMC

‘Het gaat erom dat je de beoordeling van de andere METC vertrouwt’

Prof dr Huib Pols is internist-endocrinoloog en vice-voorzitter van de raad van bestuur van het Erasmus MC in Rotterdam. ‘Er wordt veel geklaagd over bureaucratie, terwijl als je het analyseert veel partijen zelf ook druk zijn met de instandhouding daarvan.’

Het Erasmus MC staat te boek als vooruitstrevend. Een voorbeeld daarvan is de wijze waarop het de lokale uitvoerbaarheidstoets organiseert. ‘Ik ben daar zelf wat verbaasd over’, zegt Pols. ‘Onze aanpak is erg voor de hand liggend. Als wij willen instappen bij multicenteronderzoek, dan is het onderzoeksprotocol soms al beoordeeld door de erkende METC van een andere instelling. Vervolgens wordt het ook bij ons uitgevoerd. Bij veel ziekenhuizen beoordeelt de eigen METC het onderzoeksprotocol dan nog eens opnieuw. Dat is het organiseren van wantrouwen. Het kan niet zo zijn dat de normen en waarden waarop de andere erkende METC toetst, ten principale verschillen van die van de commissie van het Erasmus MC. Wij moeten dus echt alleen nagaan of het onderzoeksprotocol uitvoerbaar is. En daar heeft het Erasmus MC gewoon een keurige bestuurlijke afbakening voor gemaakt. De klinische afdeling geeft zelf de uitvoerbaarheidsverklaring af. Die wordt automatisch onderschreven door de raad van bestuur. Dat is vertrouwen geven en ontvangen. We richten niet zelf nog eens een hele procedure in, maar gaan uit van de regelgeving. Ik denk dat die in het hart ook zo is bedoeld’, zegt Pols. ‘Er wordt veel geklaagd over bureaucratie, terwijl als je het analyseert veel partijen zelf ook druk zijn met de instandhouding daarvan.’ Vaak gebeurt dat uit angst, denkt hij. ‘Natuurlijk moet je zorgvuldig zijn. Maar in principe gaat het erom dat je de toets van de ander vertrouwt, zodat je sneller de verklaring van lokale uitvoerbaarheid kunt afgeven.’

Pols is er overigens geen voorstander van om te denken ‘vertrouw die dokters gewoon, laat ze nou maar’. ‘Klinisch onderzoekers moeten aan de hoogste standaarden voldoen en volgens de laatste richtlijnen zijn getraind. We hebben met elkaar wetten gemaakt, ook in het belang van de patiënten. Die zijn echt niet gemaakt om onderzoekers dwars te zitten. Je kunt je er als onderzoeker niet aan onttrekken dat je onderdeel bent van die zelfde maatschappij, dus die mag er ook even iets over zeggen.’

Niet alleen toetsers en getoetste, ook de UMC's moeten bijdragen aan de kwaliteit van het klinisch onderzoek, vindt Pols.

‘Grote, door de farmacie gesponsorde trials kennen allemaal een *data safety monitoring board* (DSMB), waarbij de data tussentijds worden gevolgd en naar veiligheidsparameters en bijwerkingen wordt gekeken. Bij kleinschalige onderzoeken zie je dat veel minder structureel. Het Erasmus MC wil nu ook voor *investigator initiated* onderzoek een DSMB. We overleggen met het Leids Universitair Medisch Centrum of het mogelijk is dat hun dokters bij ons een aantal onderzoeken bekijken. Zo krijgen onze onderzoekers een kritische meelezer én borgen we de onafhankelijkheid. Vervolgens zouden artsen van het Erasmus MC kunnen meekijken bij onderzoek van het LUMC.’

Het gaat erom, zo benadrukt Pols, een manier te vinden om elke trial, hoe klein dan ook, serieus te nemen. Toch wil hij zo'n DSMB niet aan elk onderzoek koppelen. ‘Er moet wel een zekere noodzaak zijn. We nemen eerst at random een steekproef uit lopende onderzoeken om te oefenen hoe dat werkt. Dit is de fase van de eerste verkenning. In 2010 zal die zijn voltooiing krijgen’, zegt Pols. ‘Uiteindelijk moet deze aanpak een extra service zijn voor de onderzoekers.’

Het onderzoeksveld zelf zal zich de komende tijd verder verbreden en verdiepen, aldus Pols. ‘Twintig jaar geleden had niemand gedacht dat men bij Philips het woord *personalized medicines* dagelijks zou uitspreken. Kijk wat er nu allemaal mogelijk is als het gaat om *prediction markers*. Ook komen er steeds meer operatietechnieken met robots en nieuwe vormen van beeldverwerking en wordt er vaker technologie toegepast bij de patiënt. ‘Deden het Erasmus MC en de Technische Universiteit Delft vroeger wel eens iets samen, tegenwoordig is dat dagelijkse kost. Daar waar techniek en geneeskunde elkaar ontmoeten, zullen nog veel ontwikkelingen volgen. Dat heeft ook consequenties voor de medisch-ethische toetsing’, zegt hij. ‘Ik kan me dus voorstellen dat er in een erkende METC op termijn ook een lid van een technische universiteit zit.’

Deel I. Onderzoek met mensen

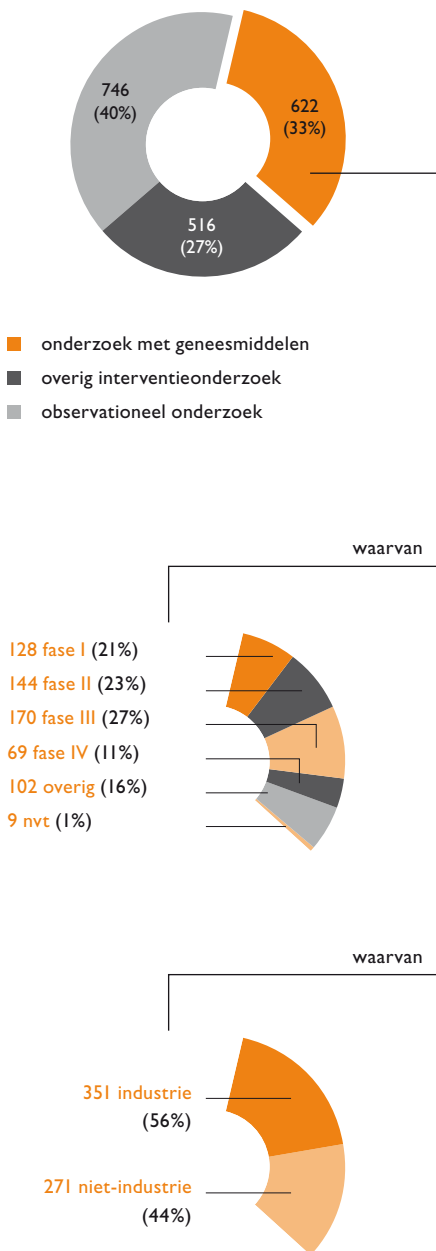
Aantal onderzoeksdoossiers in 2009

Onderzoek met mensen

CCMO | jaarverslag 2009

12 | 13

totaal 1884 onderzoeksdoossiers



In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 tot 1900 onderzoeksdoossiers voor beoordeling ingediend bij een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). In een klein aantal gevallen vindt de beoordeling plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Pas als één van deze commissies het onderzoeksdoossier heeft goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan. Dit systeem van beoordeling vooraf door een onafhankelijke commissie van deskundigen, is vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de WMO staat tevens aan welke eisen het onderzoek moet voldoen. De toetsingscommissie beoordeelt of het voorliggende onderzoek ook daadwerkelijk aan die eisen voldoet.

De beoordeling van onderzoek met geslachts-cellen en/of embryo's die overblijven na een in-vitrofertilisatiebehandeling, is o.a. geregeld in de Embryowet. Ook deze wet stelt een inhoudelijke beoordeling van het gehele onderzoek, ditmaal voorbehouden aan de CCMO, verplicht.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdoossiers die in 2009 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. In deel 2 staan de belangrijkste wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. In deel 3 vindt u informatie over het Nederlandse toetsingsstelsel en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat grofweg uit twee hoofdcategorieën: interventie-onderzoek en observationeel onderzoek.

Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon opzettelijk gewijzigd. De proefpersoon krijgt een prikkel toegediend en het effect daarvan op het lichaam

wordt bestudeerd. Voorbeelden van zo'n prikkel zijn het toedienen van een (nieuw) geneesmiddel, het testen van een nieuw medisch hulpmiddel of een voedingsmiddel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, bijvoorbeeld onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt.

Bij observationeel onderzoek wordt geen prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie. Bij observationeel onderzoek worden soms wel invasieve handelingen verricht zoals het afnemen van een buisje bloed om normaalwaarden vast te stellen.

Net als in voorgaande jaren bestond in 2009 meer dan de helft uit van alle beoordeelde onderzoeksdoossiers uit interventieonderzoek (60%). De rest (40%) viel onder de categorie observationeel onderzoek.

Een derde (33%) van de onderzoeksdoossiers heeft betrekking op geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie diende van deze doossiers 56 procent zelf in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als uiteindelijk doel de registratie van het geneesmiddel voor de markt. De overige 44 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral uitgevoerd om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van reeds bestaande middelen te optimaliseren of het indicatiegebied ervan uit te breiden.

Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) staat omschreven aan welke eisen onderzoek met proefpersonen moet voldoen.

Onderzoek valt onder de WMO als aan de volgende twee voorwaarden is voldaan:

- er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek, en
- de proefpersonen worden aan handelingen onderworpen, en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

De wet geeft niet aan wat precies moet worden verstaan onder het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek. Om op dit punt meer duidelijkheid te geven, heeft de CCMO in 2005 een definitie opgesteld:

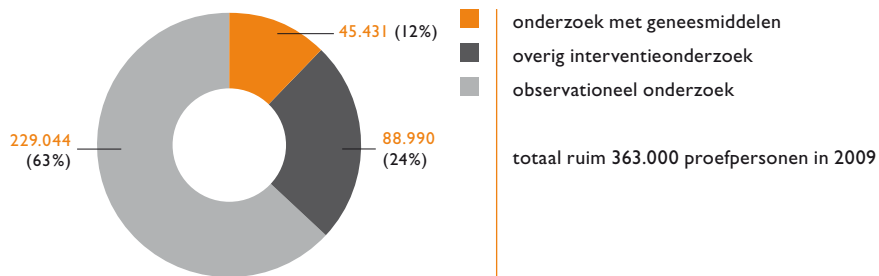
‘Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook gereed is voor populaties buiten de directie onderzoekspopulatie.’

In de toelichting bij deze definitie heeft de CCMO aangegeven dat de resultaten en conclusies uit het onderzoek moeten kunnen leiden tot algemene uitspraken die niet aan tijd en plaats zijn gebonden. Studies die men uitvoert in het kader van een kwaliteitsanalyse van verschillende laboratoriuminstrumenten en die alleen een lokaal doel dienen, worden niet gezien als medisch-wetenschappelijk onderzoek.

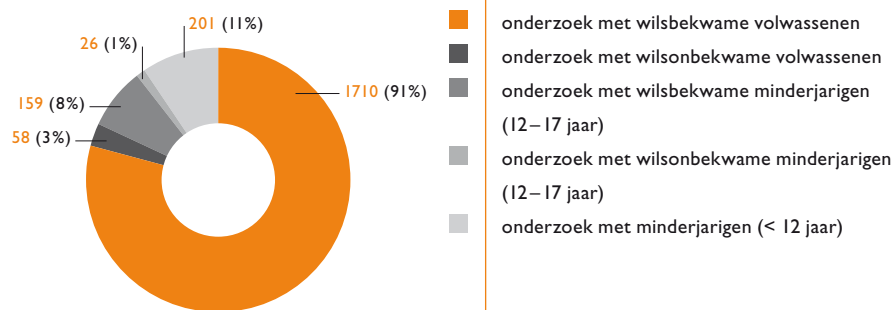
De CCMO krijgt regelmatig vragen over de reikwijdte van de WMO, bijvoorbeeld wanneer een bepaalde handeling waar proefpersonen aan worden onderworpen een ‘WMO-handeling’ is. Omdat een handeling niet op zichzelf staat, is het echter niet eenvoudig om met een standaardlijstje van interventies te komen. Om te bepalen of een studie onder de WMO valt, is onder meer van belang of de handeling speciaal voor de studie wordt uitgevoerd of dat deze al onderdeel is van de standaardbehandeling van de patiënt.

De CCMO staat open voor suggesties die kunnen leiden tot verduidelijking van de definitie.

Aantal proefpersonen in 2009



Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen*



* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven.

Proefpersonen

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is de medewerking van proefpersonen noodzakelijk. Zelfs als alle testen in het laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met gezonde proefpersonen en met patiënten essentieel. Alleen zo kan worden onderzocht of het nieuwe geneesmiddel, of de nieuwe behandeling, veilig en werkzaam is bij de mens.

De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek. In de dossiers die in 2009 zijn beoordeeld, geven de onderzoekers aan in totaal circa 365.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat aantal komt redelijk overeen met de jaren vóór 2008. In de periode 2004-2007 liggen de opgegeven aantallen benodigde proefpersonen steeds tussen de 300-500.000. In 2008 gaven de onderzoekers aan circa 877.000 mensen nodig te hebben, wat aanzienlijk meer is dan voorgaande jaren maar het gevolg is van twee studies met grote aantallen proefpersonen. Ruim 45.000 proefpersonen (12%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen; bijna 90.000 voor het overige interventieonderzoek. Veruit de meeste proefpersonen zijn echter betrokken bij observatieel onderzoek: bijna 230.000 (63%).

Genoemde cijfers zijn gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting in Nederland zullen worden gevraagd om deel te nemen aan onderzoek. De cijfers geven slechts een globale indruk. Veel onderzoek wordt in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder aanvangt dan in Nederland, zullen minder proefpersonen uit ons land worden gevraagd een bijdrage te leveren. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in ons land eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter.

Voor het meeste onderzoek worden alleen volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (91%). Bij circa elf procent van de beoordeelde onderzoeksdossiers wil men onderzoek uitvoeren met kinderen onder de twaalf jaar. In tien procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van twaalf tot en met zeventien jaar. Bij circa drie procent, ten slotte, is de deelname van wilsbekwame volwassenen noodzakelijk. Soms maken proefpersonen deel uit van een studie met meer dan één van deze doelgroepen, bijvoorbeeld een onderzoek waarvoor zowel kinderen van onder als boven de twaalf jaar worden geworven. Dit leidt ertoe dat bij de hier genoemde percentages soms sprake is van dubbeltellingen, waardoor het totaal boven de honderd procent uitkomt.

PROPATRIA-studie

Op 17 december 2009 presenteerde de CCMO samen met de twee andere toezichhouders, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), het overkoepelde rapport naar aanleiding van de PROPATRIA-studie. In deze studie werd onderzocht in hoeverre patiënten met een ernstige vorm van acute alvleesklierontsteking baat hebben bij een toediening van een probioticamengsel. Tegelijkertijd verscheen daarnaast het CCMO-rapport, over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de METC uit het UMC Utrecht.

In het overkoepelende rapport constateerden de toezichhouders diverse tekortkomingen. Men stelde vast dat de raad van bestuur van het UMC Utrecht als opdrachtgever van de studie de studie niet op adequate wijze heeft opgezet en vastgelegd in een deugdelijk onderzoeksprotocol. De oordelende METC toetste het onderzoeksprotocol vervolgens te weinig kritisch. Ook bij de uitvoering van de klinische studie werden diverse tekortkomingen geconstateerd.

Om lessen te trekken uit dit onderzoek en haar onverwachte uitkomsten volgden in het overkoepelende rapport een aantal algemene aanbevelingen voor opdrachtgevers/raden van bestuur van de onderzoeksinstituten, oordelende METC's en producenten van onderzoeksmiddelen. Naar de mening van de toezichhouders behoeft ook de wetgeving op een aantal punten aanpassing. Zo moet het tijdig melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij klinisch onderzoek (ook bij niet-geneesmiddelenonderzoek) helder in de wet komen te staan. Daarbij is van belang dat de meldingen op eenvoudige en gestructureerde wijze digitaal geschieden, zodat de erkende METC's ze snel en efficiënt kunnen beoordelen. Daarnaast zou er bij multicenteronderzoek één centrale regeling moeten komen voor de proefpersonenverzekering. De huidige procedure is te bureaucratisch en foutgevoelig.

Vooruitlopend op de voorgestelde wijzigingen heeft de CCMO in het afgelopen verslagjaar het eerste deel van de zogenaamde bijwerkingenmodule van de webportal ToetsingOnline in gebruik genomen waarmee ernstige bijwerkingen en voorvallen digitaal gemeld kunnen worden (zie blz 62).

Verder organiseerde de CCMO, mede naar aanleiding van de PROPATRIA-studie, op 11 december het symposium 'De bewaking van de veiligheid van de proefpersoon in klinisch onderzoek'. (zie blz 67).



**‘Het is voor alle
Europese landen
van belang om
tot meer harmo-
nisatie te komen’**

Prof dr Gabriël Rinkel
Voorzitter METC UMC Utrecht

‘Je moet heel goede veiligheidskleppen inbouwen’

Prof dr Gabriël Rinkel is hoogleraar neurologie bij het UMC Utrecht. ‘Mijn voorzitterschap van de medisch-ethische toetsingscommissie begon in 2003 met een grote knal: de hyperthermie-affaire. En ik eindigde in 2009 met de PROPATRIA-affaire.’ Rinkel pleit voor meer training van METC-leden en betere voorlichting voor onderzoekers.

‘Binnen het *investigator driven* onderzoek lopen onderzoekers tegen allerlei hordes aan’, constateert Rinkel. ‘Wil je een studie doen met een ongeregistreerd geneesmiddel, dan moet je een volledig IMPD indienen. De meeste onderzoekers kunnen dat niet alleen, want een IMPD gaat over de bereiding van een geneesmiddel en dat is typisch iets voor apothekers. Daarnaast moeten er bij internationaal multicenteronderzoek internationale contracten worden afgesloten. Onderzoekers hebben daarvoor meestal niet voldoende juridische kennis.’

De vooruitgang zit volgens hem deels in ICT en digitalisering. ‘Die maken het makkelijker om overzicht te houden. Toetsing-Online, door de CCMO ontwikkeld voor onder andere het melden van bijwerkingen, is een belangrijke verbetering. Via het Europese meldingssysteem is dat bijna niet te doen’, zegt Rinkel. ‘Een andere belangrijke belemmering is dat onderzoekers het bij een internationale multicenterstudie bijna niet voor elkaar krijgen om in andere landen hun geneesmiddel ingevoerd te krijgen, ook al is dat een bestaand geneesmiddel. Het is voor alle Europese landen van belang om tot meer harmonisatie te komen, zodat niet elke landsgrens een nieuw obstakel vormt’, zegt hij. ‘In Nederland mogen onderzoekers en METC’s heel blij zijn met ToetsingOnline en de manier waarop de CCMO toetst en faciliteert. Een tweede stap is om dat ook in Brussel op de kaart te zetten.’

Terugkijkend op de PROPATRIA-studie spreekt Rinkel van een *investigator driven* onderzoek met een valide vraagstelling, namelijk of de prognose van patiënten met een acute alvleesklierontsteking verbetert als je hen probiotica geeft. ‘Onderzoekers uit Utrecht en van andere centra vonden dat het effect eens goed moest worden bestudeerd. Op een heleboel ic’s werd het middel al aan patiënten gegeven. Was de PROPATRIA-studie niet gedaan, dan gebeurde dat nu nog steeds. Met alle gevolgen van dien.’

Rinkel stelt dat er gedurende het onderzoek zeker zaken zijn geweest die in de toekomst beter moeten. ‘Het opzetten en uitvoeren van *investigator driven* onderzoek dient goed en volgens de regels

te verlopen, met maximale bescherming voor de proefpersonen. Je moet dus heel goede veiligheidskleppen inbouwen. Als blijkt dat een nieuwe interventie slechter is dan de bestaande behandeling, dan dient dat snel naar buiten te komen.’

Veel onderzoekers, zo is zijn ervaring, blijken echter niet precies te weten wat er nu wel en niet moet worden gemeld aan bijwerkingen, wat wel of niet SAE’s en SUSAR’s zijn. ‘Daar kun je als METC een actievere rol in spelen. Je zou binnen de METC-secretariaten een functionaris kunnen aanstellen met een signalerende en educatieve taak’, zegt Rinkel. ‘Ik denk overigens dat voorlichting zowel bij de CCMO als bij de erkende METC’s thuishoort. Deels moet dat overkoepelend zijn, zodat niet iedereen het wiel opnieuw uitvindt. Als er in centrum A een probleem is en daar een oplossing voor wordt gevonden, dan is het goed als de CCMO daarover wordt geïnformeerd en die kennis doorgeeft aan andere METC’s. Maar de faciliterende en signalerende functie moet je juist dicht bij de onderzoekers houden, bij de erkende METC’s in de instellingen.’

Rinkel pleit ook voor meer training van METC-leden. ‘En dan niet alleen bij binnenkomst, maar herhaaldelijk. Daarbij moeten we ons wel realiseren dat zij het METC-werk naast hun klinische en onderzoekswerk doen. Je moet dus ontzettend oppassen met elke verzwaaring die je aan hun taken geeft.’ Meer training van METC-leden houdt het niveau van de toetsingscommissie op hoog peil en is volgens hem ook een goed signaal naar onderzoekers. ‘Er is altijd veel commentaar op het werk van de METC. Aan die weerstand kun je wel wat doen. Met goed getrainde leden wordt het makkelijker om te zeggen: “hoor eens, de METC is deskundig en de leden voldoen aan een reeks kwalificaties, houd dat even in je achterhoofd”.’

Toetsen is en blijft de primaire taak van een erkende METC, benadrukt Rinkel, ‘Hoewel ik het een erg goede zaak vindt als de METC daarnaast meer in overleg treedt over welke gegevens onderzoekers direct moeten melden bij ongewenste voorvallen en welke bijvoorbeeld eens per kwartaal. Daarmee kun je ze helpen en de veiligheid voor proefpersonen vergroten.’

Cijfers 2009

In 2009 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO samen ongeveer evenveel onderzoeksdossiers als in 2008. In dat jaar kregen (na correctie van nagezonden oordelen) 1989 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2009 zijn dat er 1884. Dat laatste aantal zal nog iets hoger uitkomen als alle nagekomen METC-besluiten uit 2009 bij de CCMO zijn binnengekomen en verwerkt. De CCMO zal hierover rapporteren in haar volgende jaarverslag.

Het aantal geneesmiddelenstudies was in 2009 op hetzelfde niveau als in 2006, het jaar waarin de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken voor geneesmiddelenonderzoek in Nederland werd ingevoerd. De verhouding tussen door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek en onderzoek ingediend door onderzoekers blijft met een verhouding van 56:44 ongeveer gelijk ten opzichte van de afgelopen jaren. Driekwart van het fase 1-onderzoek wordt uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Daarbij gaat het in circa veertig procent van de gevallen om zogenaamde *first in man* studies, waarbij het geneesmiddel voor het eerst in de mens wordt getest. Het overige deel van het fase 1-onderzoek wordt uitgevoerd met patiënten. Hiervan is een kwart *first in man* onderzoek. Ongeveer 65 procent van de fase 1-studies met patiënten heeft betrekking op kankeronderzoek.

Een mogelijke verklaring voor het relatief gunstige onderzoeksklimaat voor niet-commercieel geneesmiddelenonderzoek is het feit dat Nederland de EU-richtlijn op een pragmatische wijze heeft ingevoerd. Daarbij is zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de bestaande situatie, waarin decentrale erkende METC's de inhoudelijke beoordeling van het volledige onderzoeksdossier uitvoeren. De bevoegde instantie voert in ons land slechts een marginale toets uit. Deze beperkt zich tot het controleren van de Europese bijwerkingendatabank op recente onverwachte ernstige bijwerkingen die niet nog niet zijn opgenomen in het onderzoeksdossier bij studies met

ongeregistreerde geneesmiddelen (zie blz 65). Het relatief gunstige klimaat voor *investigator initiated* onderzoek is in het buitenland niet ongemerkt gebleven. Zo pleitten Engelse onderzoekers in 2009 publiekelijk voor een toetsingsstelsel volgens 'the Dutch model' (zie blz 52).

Afgewezen onderzoek

In 2009 zijn in totaal zeventig negatieve besluiten geregistreerd. Afgezet tegen de in totaal 1884 genomen besluiten komt het totale afwijzingspercentage op 3,7 procent. Daarmee zet de stijgende lijn in percentage afgewezen onderzoeksdossiers die zich sinds een paar jaar aftekent, ook dit jaar verder door.

De verschillen in afwijzingspercentage tussen de toetsingscommissies onderling zijn onverminderd groot. Iets meer dan de helft van de commissies, om precies te zijn zestien, heeft het afgelopen jaar geen enkel negatief oordeel gegeven. De overige veertien commissies hebben allemaal ten minste één afgewezen studie geregistreerd.

De CCMO heeft met twaalf negatieve besluiten (22%) procentueel niet meer de meeste afwijzingen op haar naam staan. Dat is voor het eerst.

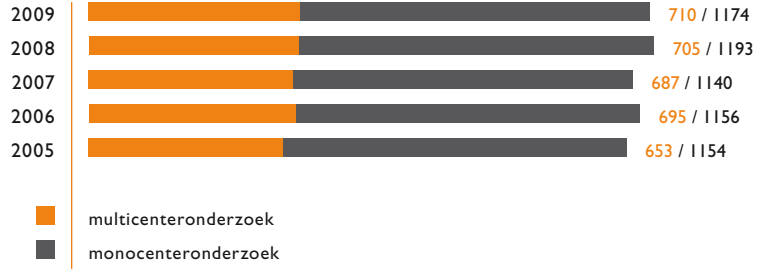
Koploper nu is de VCMO, met zeven negatieve besluiten (24%). De METC van het UMC Utrecht keurde afgelopen jaar 32 studies af en staat daarmee op de derde plaats (21%). De IRBN zit met één afgewezen onderzoeksdossier op tien procent, de overige METC's hebben elk een afwijzingspercentage van rond de één procent.

Daarbij moet wel worden opgemerkt dat de CCMO van rechtswege andere typen studies ter beoordeling krijgt voorgelegd dan de erkende METC's. Dat maakt een één op één vergelijking tussen de centrale beoordeling van de CCMO en de decentrale beoordeling door de erkende METC's minder voor de hand liggend. Voor de bespreking van aan de CCMO toegewezen onderzoek, zie blz 28. Ook zijn er verschillen in de aard van de protocollen die de verschillende METC's krijgen aangeboden. Het is de vraag of hiermee de geconstateerde verschillen zijn te verklaren.

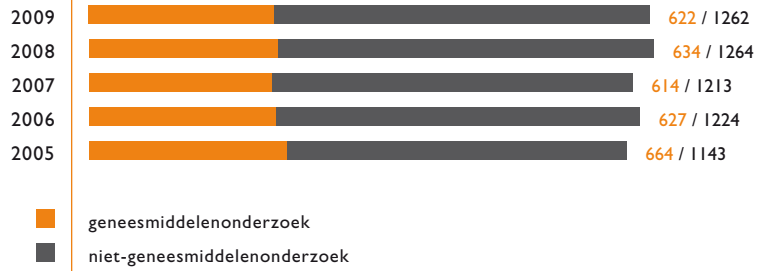
Beroepen

In 2009 zijn bij de CCMO drie administratief beroepzaken gevoerd tegen (negatieve) besluiten van een erkende METC. Dit is een lichte stijging ten opzichte van 2008, toen sprake was van slechts één nieuw beroep. Het blijft evenwel een

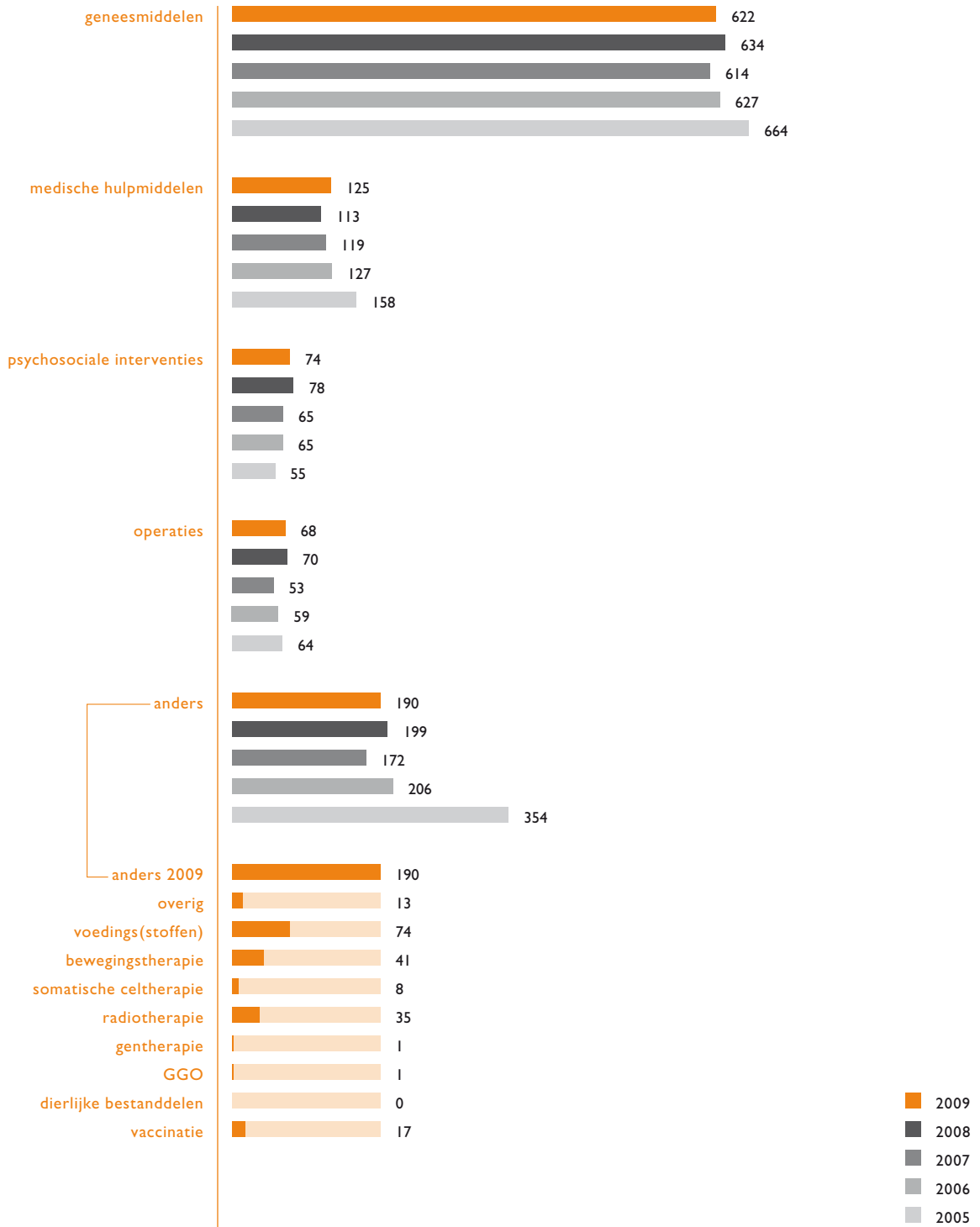
Aandeel multicenterstudies



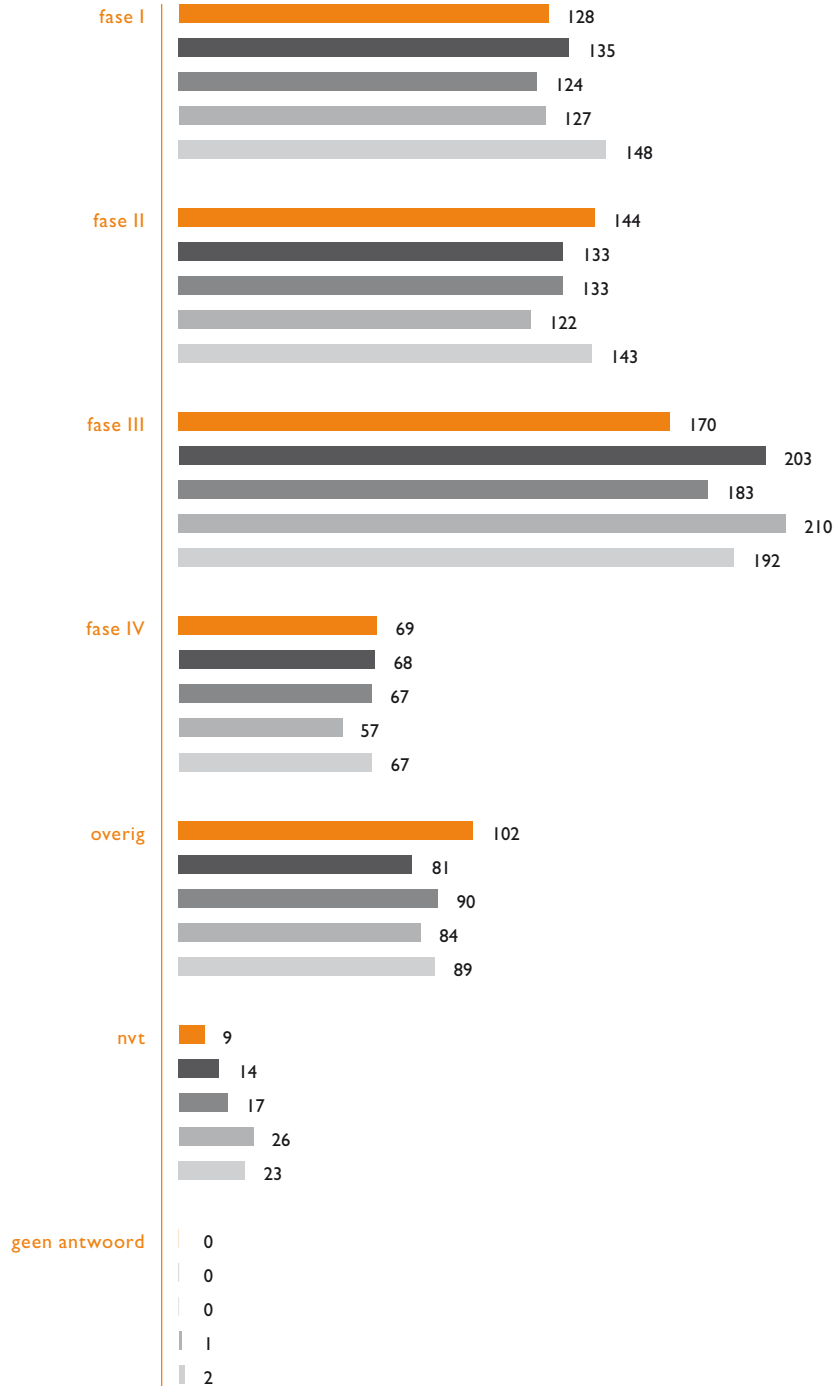
Aandeel geneesmiddelenstudies



Type interventieonderzoek



Geneesmiddelenonderzoek per fase



gering aantal op een totaal van ca 1900 besluiten op jaarbasis.

Eén van de drie ontvangen beroepen werd kort na de indiening weer ingetrokken. Een ander beroep ontving de CCMO pas eind 2009 zodat die niet meer dat jaar kon worden afgerond.

Het derde beroep is door de CCMO behandeld en verworpen. Het betrof een onderzoek naar het belang van seksualiteit en intimiteit voor patiënten in de laatste levensfase en hun partners, en de betrokkenheid/rol hierbij van zorgprofessionals. Het ging om een exploratieve studie waarbinnen data verzameld zouden worden door middel van het afnemen van kwalitatieve interviews. Het onderzoek zou plaatsvinden in een zogeheten open setting: de fenomenologisch-hermeneutische onderzoeksmethode.

Het punt van geschil in dit beroep betrof met name de onderzoeksopzet en de onderzoeksmethodologie, waartegen de oordelende METC ernstige bezwaren had. De CCMO deelde deze bezwaren van de METC en vond dat de METC in haar besluit op goede gronden had verwezen naar de gangbare criteria voor het doen van betrouwbaar kwalitatief empirisch onderzoek. De CCMO voegde hieraan toe dat ook de gekozen methode in het onderzoeksprotocol niet of nauwelijks stond omschreven. Verder vroeg de METC zich, naar de mening van de CCMO terecht, af of het onderzoek wel kon leiden tot nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap. Met de METC achtte de CCMO ook de doelgroep van het onderzoek te breed, te divers en te vaag omschreven. Verder deelde de CCMO de twijfel van de METC over de wetenschappelijke ervaring van de onderzoeker met betrekking tot het specifieke type onderzoek.

Bezwaren

In 2009 heeft de CCMO vijf nieuwe bezwaren ontvangen tegen (negatieve) besluiten van

haarzelf. Zes bezwaarschriften uit 2008 moesten nog worden afgehandeld. Twee daarvan zijn in 2009 alsnog ingetrokken, een derde is wegens het wegvallen van belang komen te vervallen.

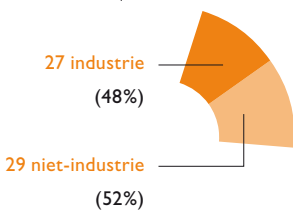
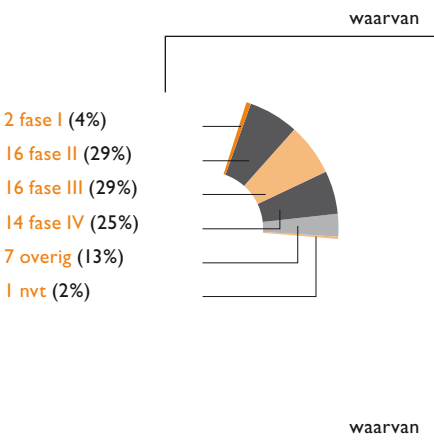
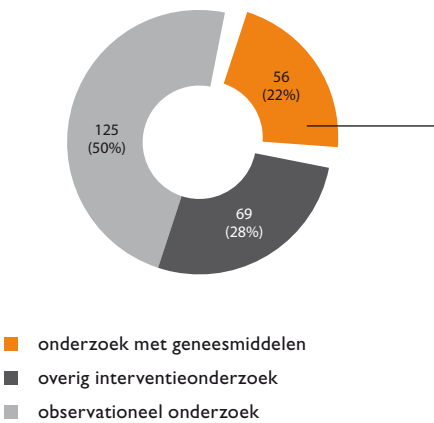
Van de overige drie bezwaren uit 2008 betrof de eerste een onderzoek naar de behandeling van de Ziekte van Alzheimer. De CCMO achtte de wilsbekwaamheid van de proefpersonen in eerste instantie onvoldoende en niet onafhankelijk geborgd. Verder had zij bezwaren tegen de opzet van het onderzoek en vond zij dat in de product-informatie onvoldoende aandacht was besteed aan enkele ongewenste voorvallen. Ook achtte zij de informatiebrief in algemene zin te lang en op een aantal punten niet voldoende of onjuist. Tijdens de behandeling van het bezwaar is door middel van aanpassing van het onderzoeksprotocol en aanpassingen van de informatiebrief voldoende tegemoet was gekomen aan deze knelpunten, zodat de commissie alsnog tot een positief oordeel kwam.

De overige twee uit 2008 afgekeurde studies waartegen men bezwaar had aangetekend, konden ook in 2009 de toets der kritiek niet doorstaan. Eén daarvan betrof een onderzoek met somatische stamcellen, uit te voeren in een ziekenhuis dat niet voorkomt op de lijst met stamcelinstellingen in de vws-regeling Stamceltransplantatie van februari 2007. Hoewel de commissie begrip had voor het verzoek, bleef zij in bezwaar niet bevoegd hier anders over te oordelen en moest haar negatieve besluit ten aanzien van dit punt handhaven. Wel heeft zij het ministerie verzocht de regeling aan te passen (zie ook blz 42). Het andere ongegronde bezwaar betrof de bestudering van de farmacodynamiek en kinetiek van atorvastatine bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De CCMO handhaafde in bezwaar haar bedenkingen ten aanzien van de wetenschappelijke rationale, de groepsgebondenheid en de belasting van het onderzoek.

Van de vijf nieuw ontvangen bezwaren in 2009 zijn er twee afgewezen. Het eerste betrof onderzoek bij minderjarigen waarbij de longen zouden worden gespoeld met een zoutoplossing. De commissie achtte het niet noodzakelijk om kinderen voor het onderzoek te gebruiken, en vond ook de belasting te hoog. De tweede afwijzing betrof een veiligheidsstudie naar een nieuw anti-epilepticum, waarbij de commissie het onnodig belastend vond aanvullende onderzoeken in de opzet mee te nemen. Eén bezwaar werd tijdens de hoorzitting ingetrokken, het onderzoeksprotocol is vervolgens aangepast en opnieuw ingediend. De laatste twee bezwaren zijn vlak voor het einde van het jaar ingediend, zodat de feitelijke behandeling daarvan in 2010 zal plaatsvinden.

Studies met minderjarigen

totaal 250 studies met minderjarigen



Minderjarigen en wilsonbekwamen

Wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en/of wilsonbekwame volwassenen is verboden, op twee uitzonderingen na:

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch onderzoek, groepsgebonden onderzoek. Hiervan is sprake als de studie niet aan de proefpersoon ten goede kan komen, maar alleen kan worden uitgevoerd met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort. Als extra eis stelt de wmo dat de risico's bij dergelijk onderzoek verwaarloosbaar moeten zijn en de bezwaren minimaal.

Bij 295 van de in totaal 1884 onderzoeksdossiers die in 2009 zijn beoordeeld waren minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen betrokken (16%). Dit is een lichte toename ten opzichte van 2008, toen sprake was van 266 van de 1877 studies bij deze categorie proefpersonen (14%). De 295 besluiten betroffen in 134 gevallen therapeutisch en in 161 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 138 keer om observationeel onderzoek en 23 keer om niet-therapeutisch interventieonderzoek. De 23 niet-therapeutische interventiestudies zijn allemaal door de ccmo beoordeeld. Drie van deze

studies betrof vaccinonderzoek; de bespreking ervan vindt u op pagina 28.

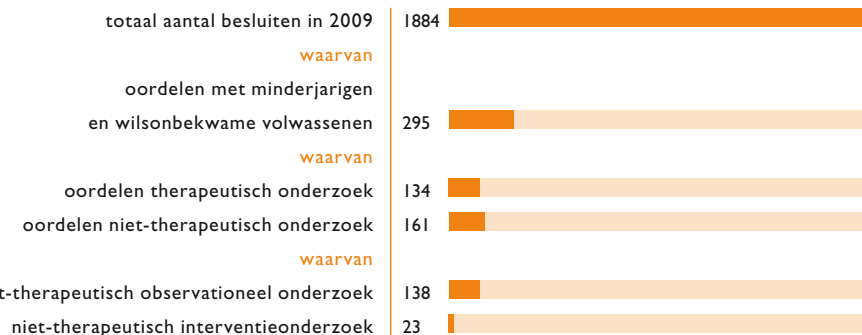
Negen van de overige twintig studies zijn afgekeurd. Vier daarvan zijn (in combinatie met andere factoren) afgewezen omdat de belasting en/of risico's meer dan minimaal waren. In drie van deze gevallen was de commissie verder van mening dat het onderzoek niet zou leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap.

In twee van deze gevallen was ook de groepsgebondenheid niet overtuigend aangetoond. Tegen één van deze vier afgewezen studies (een onderzoek naar de vraag naar schadelijke effecten van mechanische ventilatie met hoge versus lage teugvolumina bij kinderen met en zonder longschade op de Intensive Care) is bezwaar aangetekend. Echter, ook in bezwaar bleef de ccmo bij haar afwijzing (zie blz 22).

Drie andere studies werden afgewezen vanwege een ondeugdelijk onderzoeksprotocol in combinatie met een beperkt medisch-wetenschappelijk belang van de vraagstelling.

Een achtste studie betrof een onderzoek bij neonaten naar de vraag of een procalcitoninebepaling de duur van een antibioticabehandeling (ingesteld wegens verdenking op sepsis) kan verkorten. Ook dit voorstel werd in eerste instantie afgewezen vanwege een ondeugdelijk onderzoeksprotocol.

Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



Later is dit onderzoeksprotocol in gereviseerde vorm opnieuw ingediend en goedgekeurd. Het negende negatieve oordeel betrof een in 2008 afgewezen fase I/II-studie bij minderjarigen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De eind 2008 in gang gezette bezwaarprocedure werd begin 2009 afgerond; het bezwaar is ongegrond verklaard (zie blz 22).

Van de 138 observationele studies is er één door de erkende METC (CMO regio Arnhem–Nijmegen) ter beoordeling overgedragen aan de CCMO. Het ging om een studie die in dezelfde onderzoekslijn viel als een eerder door de CCMO beoordeeld protocol. Het onderzoek, een case-control studie naar neuropsychologische verschillen tussen kinderen met en zonder ADHD, werd afgewezen vanwege een te hoge belasting voor de kinderen zonder ADHD en problemen met de interne validiteit van de studie.

Alle overige onderzoeks dossiers met minderjarigen en/of wilsonbekwame proefpersonen zijn door de erkende METC's beoordeeld.

Studies met minderjarigen

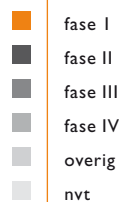
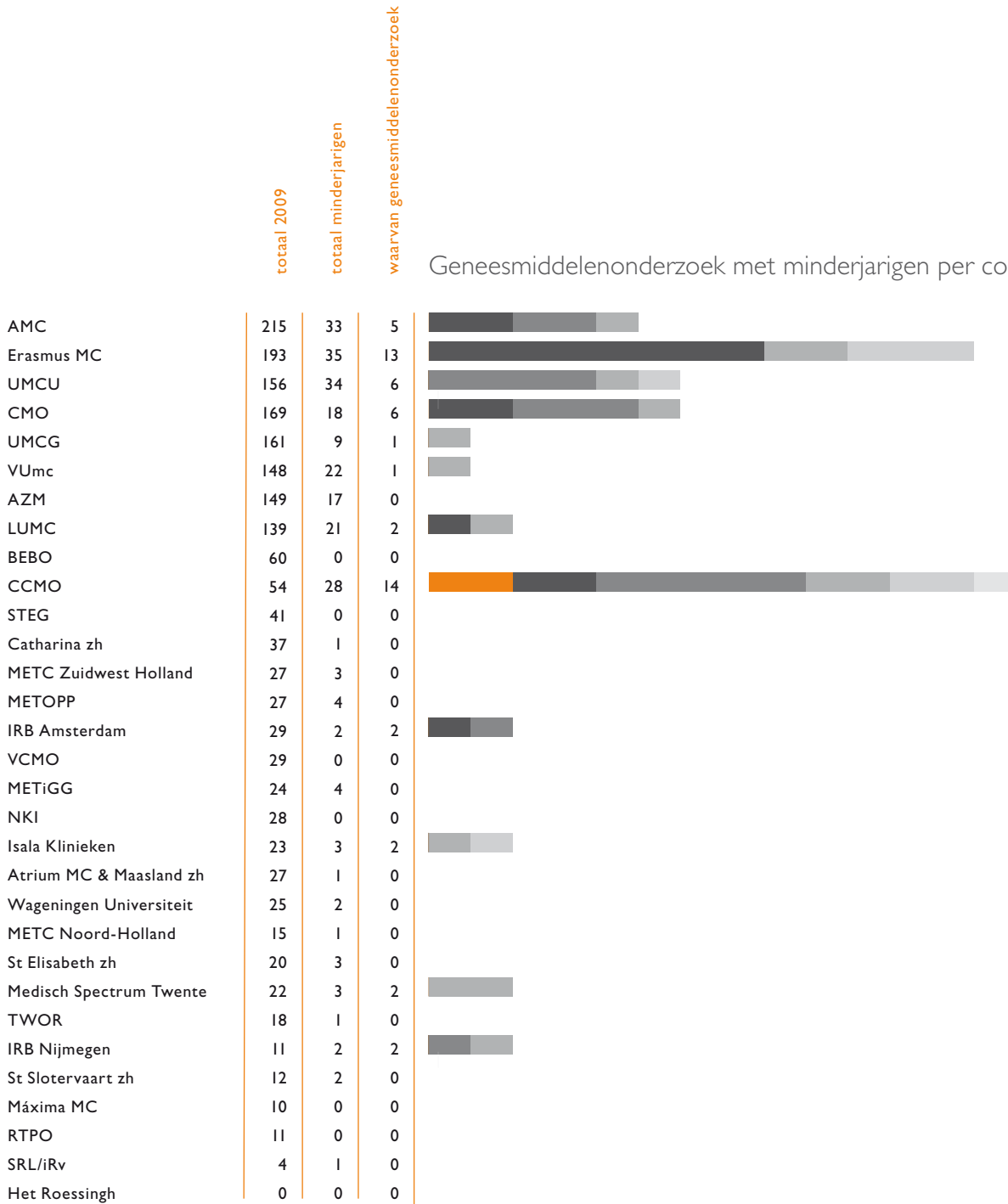
Bij 250 van de in totaal 1884 beoordeelde studies waren minderjarigen betrokken. In 56 gevallen ging het daarbij om geneesmiddelenonderzoek, waarbij het twee keer een fase I-studie betrof. Beide fase I-studies werden door de CCMO beoordeeld. Zestien keer ging het om een fase II-studie, nog eens zestien keer om een fase III-studie, en veertien keer om een fase IV-studie. In de overige acht gevallen werd de categorie 'overig' dan wel 'niet van toepassing' ingevuld.

Advies commissie Doek

In het jaarverslag 2006 deed de CCMO via het stuk '*Op zoek naar een nieuwe balans*' een oproep tot discussie over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen waarbij zij zelf geen baat kunnen hebben. De CCMO stelde de vraag of de regels voor dit type onderzoek niet verruimd zouden moeten worden. Naar aanleiding van deze oproep stelde staatssecretaris Bussemaker een adviescommissie in onder leiding van emeritus hoogleraar jeugd- en familierecht, de heer J Doek. Eind 2009 heeft deze haar advies aan de staatssecretaris aangeboden.

De commissie Doek constateert in haar advies dat de huidige wet belemmeringen opwerpt voor het onderzoek met kinderen. Zij beschrijft voorts een aantal voorstellen om deze belemmeringen weg te nemen. Na het verschijnen van het advies vroeg de CCMO een lid van de commissie Doek het rapport toe te lichten tijdens de jaarlijkse themabespreking. Bij die bijeenkomst heeft ook onderzoekster Westra haar visie op het advies gegeven. De CCMO zal het advies van de commissie Doek in 2010 bespreken en spiegelen aan de ruim tien jaar toetsingservaring die zij heeft ten aanzien van het onderzoek met kinderen.

Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie



Geslachtscellen, embryo's en de foetus

In 2009 ontving de CCMO drie nieuwe dossiers over onderzoek met geslachtscellen, vier met rest-embryo's en twee met de foetus *in utero*. De vijf studies met geslachtscellen en foetussen *in utero* keurde de CCMO allemaal goed. De beoordeling van de vier studies met rest-embryo's was eind 2009 nog niet afgerond.

Het eerste onderzoek met geslachtscellen betrof een studie naar cryopreservatie van testisweefsel bij jongens die behandeld worden voor testiscarcinoom. Een tweede onderzoek betrof het bepalen van het aantal CAG herhalingen in DNA van spermacellen bij dragers van de ziekte van Huntington. Het derde onderzoek met geslachtscellen was een nieuwe indiening van een studie die in 2008 werd afgewezen: het gecontroleerd invoeren van de *in-vitro* maturatietechniek (IVM) in Nederland, met een follow-up programma voor de kinderen. Alle drie de studies zijn na een aantal aanpassingen goedgekeurd.

De eerste van de twee ingediende studies met de foetus *in utero* betrof een multicenterstudie naar de vraag of Allopurinol, voor de geboorte toegediend aan de moeder vanwege foetale nood, na de geboorte de schade aan de hersenen ten gevolge van zuurstofgebrek kon beperken. De tweede studie onderzocht het effect van het opheffen van obstructie van de foetale lagere urinewegen door middel van shunting van de foetale blaas naar de amnionholte. Beide studies met de foetus *in utero* werden goedgekeurd; ze betroffen de voorkoming of behandeling van ernstige aandoeningen bij de betreffende foetus. Daarmee zijn deze studies onder de huidige Embryowet mogelijk.

De CCMO heeft in eerdere jaren ook studies met de nog ongeboren foetus ter beoordeling voorgelegd gekregen waarbij met echografie het ongeboren kind op systematische wijze werd

bestudeerd. Deze onderzoeken waren risicoloos maar, in tegenstelling tot de hiervoor beschreven onderzoeks dossiers, niet-therapeutisch van opzet. Dit soort studies zijn onder de huidige Embryowet niet toegestaan. Om die reden heeft de CCMO deze dossiers indertijd niet kunnen beoordelen en aangedrongen op een wetswijziging op dit punt (zie ook de jaarverslagen van 2007 en 2008). Inmiddels is de toegezegde wetswijziging in voorbereiding. (Zie verder pagina 38).

Nieuwe ontwikkelingen

Op basis van de Embryowet is de CCMO wettelijk verplicht jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. Met de voormalige staatssecretaris is afgesproken dat de CCMO, in verband met de kosten, slechts een beknopte paragraaf over deze nieuwe ontwikkelingen opneemt in haar jaarverslag.

Op 23 januari 2009 gaf de Amerikaanse toezichthouder FDA toestemming voor het eerste klinische experiment ter wereld met embryonale stamcellen. Het betrof een onderzoek bij patiënten met een dwarslaesie bij wie uit stamcellen gekweekte zenuwcellen zouden worden ingespoten. In augustus 2009 werd de trial, nog voor de eerste patiënt behandeld kon worden, tijdelijk gestaakt door de FDA omdat er zorgen waren over het ontstaan van microscopische cysten in het regenererende weefsel in een dierexperimentele dosis-escalatiestudie. Op basis van nader onderzoek, dat uitwees uit dat de cysten goedaardig waren en geen aanleiding gaven tot serieuze bij-effecten, gaf de FDA in november toestemming de klinische studie te herstarten.

Op 9 maart besliste president Obama dat het maken van embryonale stamcellen uit restembryo's met overheidssubsidie weer was toegestaan. Dat was sinds 2001 verboden.

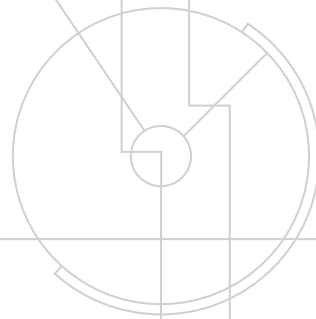
Twee jaar geleden werd bekend dat lichaamscellen geherprogrammeerd kunnen worden tot geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). Hierdoor kan het gebruik van embryonale stamcellen in de toekomst wellicht beperkt worden. In 2009 verscheen er een aantal publicaties over nieuwe technieken om gedifferentieerde lichaamscellen te veranderen in pluripotente cellen. Dit blijkt bijvoorbeeld ook mogelijk te zijn met eiwitten, dus zonder het gebruik van genen en virale vectoren. Deze nieuwe ontwikkeling maakt de procedure een stuk veiliger. Voordat de methode eventueel klinisch toegepast zou kunnen worden dient er meer fundamenteel onderzoek plaats te vinden, met name om het gevaar van tumorvorming uit ongedifferentieerde stamcellen te verminderen. Het ZonMw-programma 'Translationeel Adult Stamcelonderzoek' is opgezet voor onderzoek met volwassen (adulte) stamcellen. Dit veertienjarige programma is bedoeld om klinische toepassingen mogelijk te maken van onderzoek waarvan de werkzaamheid in het laboratorium is aangetoond.

Veel aandacht was er in de zomer van 2009 voor het voornemen van het AMC om eicellen te gaan invriezen van vrouwen met een uitgestelde kinderwens, bijvoorbeeld omdat ze nog geen partner hebben. Het plan was om alle vrouwen vanaf hun vijfendertigste de mogelijkheid te bieden hun eicellen te laten invriezen. De nieuwe techniek (vitrificatie geheten) werd al aangeboden aan kankerpatiënten, voorafgaand aan hun behandeling met chemotherapie of bestraling. Het AMC wil nu ook vrouwen die om sociale redenen, bijvoorbeeld het ontbreken van een partner, kinderloos dreigen te blijven, de nieuwe techniek aanbieden. Het voorstel leidde tot veel discussie in de media en politiek. De staatssecretaris liet medio 2009 weten dat het plan niet in strijd is met de Embryowet maar vond wel dat het AMC het invriezen op sociale indicatie alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek

mag doen. Verder is de beroepsgroep gevraagd om hun standpunt ten aanzien van de voorwaarden voor eicelvitricatie te verbreden.

Onderzoekers van het AMC zijn er als eersten ter wereld in geslaagd om stamcellen op te kweken uit menselijk testisweefsel. Het onderzoek vond plaats met testisweefsel van zes mannen bij wie vanwege prostaatkanker de testes moesten worden verwijderd.

In het laboratorium werd een kweekmethode ontwikkeld voor de voorlopers van spermacellen. De resultaten zijn ook van belang voor de onlangs door de CCMO goedgekeurde studie naar cryopreservatie van testisweefsel van prepuberale jongens.



Centraal beoordeeld onderzoek

De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot een aantal specifieke onderzoeksgebieden:

- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen;
- onderzoek naar vaccins (per 1 november alleen nog ongeregistreeerde vaccins);
- onderzoek op het gebied van celtherapie;
- onderzoek op het gebied van gentherapie;
- onderzoek met antisense oligonucleotiden;
- onderzoek op het gebied van RNA-interferentie;
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen;
- onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet (zoals heroïneverslaving);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij voor het verkrijgen van deze cellen de proefpersonen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen (bijvoorbeeld het langs chirurgische weg verkrijgen van sperma);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij in het kader van een ivf-behandeling embryo's tot stand worden gebracht (Embryowet);
- onderzoek met embryo's die zijn overgebleven na een ivf-behandeling (rest-embryo's) (Embryowet)

De beoordeling door de CCMO van niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen is eerder al besproken, omdat het meeste andere onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen door erkende METC's wordt beoordeeld (blz 23). Ook de centrale beoordeling van onderzoek met geslachtscellen, embryo's en de foetus is hiervoor aan bod gekomen (blz 26).

In dit deel van het verslag wordt nader gekeken naar de overige genoemde onderzoeksgebieden. Dit soort onderzoek is lastig in te delen naar type proefpersoon. Als criterium geldt dat, gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten, centrale beoor-

deling gewenst is. In totaal ging het hierbij in 2009 om 29 besluiten:

Vaccins

De CCMO beoordeelde in 2009 zeventien dossiers voor vaccinonderzoek. Daarnaast beoordeelde de CCMO nog vier dossiers met een tumorcelvaccin; de bespreking daarvan komt aan de orde bij Celtherapie (zie hierna).

Van de zeventien beoordeelde onderzoeks dossiers wees de CCMO er in eerste instantie twee af. Eén daarvan betrof het vaccineren van patiënten na het ontvangen van chemotherapie. De CCMO was van mening dat geen goede rationale voor het onderzoek aanwezig was en dat de opzet van het onderzoek niet voldeed. De indiener ging hier tegen in eerste instantie in bezwaar, maar trok dat later in. Vervolgens stuurde de indiener mede op advies van de CCMO een sterk aangepast onderzoek als nieuw dossier in. Dit onderzoek is door de CCMO goedgekeurd. Het tweede afgewezen dossier betrof een onderzoek naar het vaccinatie-schema in het Rijks Vaccinatie Programma (RVP). De CCMO was van mening dat het onderzoek niet goed was opgezet en geen toegevoegde waarde had. Het bezwaar van de indiener hiertegen was eind 2009 nog in behandeling.

De overige vijftien onderzoeks dossiers zijn allemaal goedgekeurd. Eén goedkeuring betrof een beslissing op een bezwaar van een in 2008 afgewezen onderzoek naar een Alzheimer-vaccin. Na voldoende borging van de wilsbekwaamheid van de deelnemers kregen de onderzoekers alsnog groen licht.

Bij vijf studies ging het om patiënten met een verminderde immunorespons. De vraag hierbij was steeds of het zinvol is deze mensen te vaccineren, en zo ja, op welk moment dan of met welk vaccin. Eén onderzoek betrof vaccinatie van patiënten na chemotherapie (zie hiervoor genoemd); één onderzoek betrof vaccinatie van niertransplantatiepatiënten tegen *Herpes zoster* (gordelroos); één onderzoek ging over vaccinatie

van kinderen die HIV hebben of immuunonderdrukkende medicijnen gebruiken, ter voorkoming van hepatitis A en B. Een vierde onderzoek ging over vaccinatie tegen HPV bij kinderen met een autoimmuunziekte, en het vijfde onderzoek betrof het hervaccineren van kinderen en jongvolwassenen na behandeling van acute lymfatische leukemie tegen diverse kinderziekten en infecties met pneumokokken.

Bij vier andere studies stond het nieuwe H1N1-griepvirus centraal. Deze werden met enige voorrang besproken, gelet op het maatschappelijk belang. Drie studies hiervan onderzochten de effectiviteit en veiligheid van twee nog niet geregistreerde vaccins bij volwassenen en bij kinderen. Eén onderzoek was een observationele studie naar vóórkomen van de Mexicaanse griep en immunogeniciteit bij wel en niet gevaccineerden. Een vijfde onderzoek met het H1N1-vaccin werd vlak voor afronding van de beoordeling ingetrokken omdat in andere landen al voldoende deelnemers waren gerekruteerd voor dit onderzoek.

Ook keurde de CCMO twee studies goed met vaccins voor toepassing bij patiënten met bepaalde typen kanker, en één studie bij gezonde vrijwilligers met een nieuw TBC-vaccin. Verder werd een onderzoek goedgekeurd dat de mogelijkheid onderzocht om zwangeren te vaccineren tegen kinkhoest om via deze weg hun baby's tot circa vijf maanden oud tegen deze ziekte te beschermen. Het vijftiende en laatste door de CCMO goedgekeurde vaccinonderzoek had tot doel de effectiviteit van een nieuw (seizoens-)griepvaccin bij oudere mensen te onderzoeken in het derde jaar van toediening.

Naast de haar wettelijk toegewezen zeventien onderzoeks dossiers heeft de CCMO in 2009 tevens een onderzoek beoordeeld dat om pragmatische redenen door de CMO Arnhem-Nijmegen aan haar was overgedragen. Het betrof een studie naar een malaria infectie-model, in

een later stadium toe te passen om de effectiviteit van malariavaccins te onderzoeken. De studie werd goedgekeurd.

Vanaf 1 november 2009 beoordeelt de CCMO vaccinonderzoek alleen nog wanneer het niet-geregistreerde vaccins betreft of niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen of wils- onbekwamen (zie kader). Tien dossiers betroffen alleen geregistreerde vaccins. Hiervan werden vijf onderzoeken uitgevoerd bij wilsbekwame volwassen proefpersonen (METC) en vijf bij kinderen.

Van de onderzoeken bij kinderen waren er vier therapeutisch en was er één niet-therapeutisch. De overige zeven onderzoeken betroffen een niet geregistreerd vaccin. Na 1 november 2009 is één onderzoek met een geregistreerd vaccin door een erkende METC beoordeeld.

Celtherapie

In 2009 heeft de CCMO acht celtherapie- onderzoeken beoordeeld. Er volgde acht keer goedkeuring.

Eén onderzoek is, na eerst te zijn afgewezen, in aangepaste vorm opnieuw ingediend en toen alsnog goedgekeurd. Het betrof een studie bij kinderen met aangeboren stofwisselingsstoornissen en zonder geschikte beenmergdonor, die een navelstrengbloedtransplantatie zouden ontvangen. De proefpersonen ontvingen aanvullend een geselecteerd en bewerkt deel van het navelstreng- plantaat om het aanslaan van het trans- plantaat mogelijk te verbeteren. De CCMO wees de studie aanvankelijk af omdat zij een duidelijke rationale voor het onderzoek miste. Daarnaast vond de commissie het *design* van de studie, waarin men wilde gaan vergelijken met een historische controlegroep, niet juist. Verder waren er enkele onvolkomenheden in het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). De onder- zoekers dienden het onderzoek vervolgens opnieuw in, met een verbeterde rationale en een

Geregistreerde vaccins naar erkende METC's

In het gewijzigde Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB), van kracht sinds 1 februari 2006, staat dat voor 'wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin' de CCMO de aangewezen toetsingscommissie is. De CCMO heeft om pragmatische redenen aan deze omschrijving indertijd een ruime uitleg gegeven en de beoordeling van al het vaccinonderzoek zelf ter hand genomen. Na enige jaren ervaring met dit type onderzoek te hebben opgedaan zag de CCMO geen reden om alle typen vaccinonderzoek nog langer zelf te beoordelen. Zij heeft daarom besloten om vanaf 1 november 2009 de eigen beoordeling te beperken tot onderzoek met één of meerdere niet-geregistreerde vaccins. Een 'geregistreerd vaccin' heeft een RVG- (nationaal geregistreerd geneesmiddel) of EU- (Europees geregistreerd geneesmiddel) nummer.

Alleen niet-geregistreerd vaccinonderzoek gaat sinds 1 november 2009 in principe nog naar de CCMO. Op deze regel heeft de CCMO twee uitzonderingen gemaakt:

- interventieonderzoek met vaccins bij minderjarige en/of wilsonbekwame volwassen proef- personen waarbij zij zelf geen direct voordeel mogen verwachten. Dit type onderzoek moet altijd naar de CCMO, ook als het gaat om een geregistreerd vaccin (op grond van de WMO artikel 2, tweede lid, onder b, sub2). Een voorbeeld van deze categorie is een geregistreerd reizigersvaccin dat bij kinderen verblijvend in Nederland wordt onderzocht.
- onderzoek met mock-up griepvaccins. Als een nieuwe influenzastam wordt geïntroduceerd in een geregistreerd mock-up vaccin, dan ziet de CCMO dit mock-up vaccin niet als geregistreerd totdat het opnieuw is geautoriseerd. Tot die tijd moet het onderzoek voor de beoordeling naar de CCMO.

Al het andere onderzoek met geregistreerde vaccins kan sinds 1 november 2009 voor de beoor- deling naar een erkende METC. Dat geldt ook voor onderzoek naar uitbreiding van de indicatie of een andere dosering binnen het huidige registratiedossier. Er volgt in die gevallen immers geen nieuw RVG- of EU-nummer.

De wijziging is via de CCMO-website en e-mailattending aan het veld bekend gemaakt.

verbeterd IMPD. De commissie heeft het *design* waarin wordt vergeleken met een historisch controlegroep geaccepteerd voor zover het de vergelijking met *platelet engraftment* betreft. Voor een vergelijking van de mortaliteit kan de historische controlegroep niet worden gebruikt.

Een derde onderzoek ging over immunotherapie met dendritische cellen die tumorantigenen tot expressie brengen, welke in combinatie met cyclofosfamide naast de standaard chemotherapie zullen worden onderzocht in patiënten met asbestkanker.

Er werden twee onderzoeken goedgekeurd waarin een autologe, dendritische celvaccinatie wordt toegepast bij melanomapatiënten. Een van deze onderzoeken richt zich op patiënten met uveaal melanoom met een slechte prognose.

Daarnaast kon ook een onderzoek worden goedgekeurd waarin patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in remissie worden gevaccineerd met een dendritische celvaccinatie op basis van allogene dendritische cellen.

De CCMO heeft een onderzoek naar allogene stamceltransplantatie in oudere AML patiënten goedgekeurd.

Ten slotte kon een onderzoek naar toediening van autologe mesenchymale stamcellen verkregen uit beenmerg bij patiënten met ernstig longemfyseem die in aanmerking komen voor longvolume reductiechirurgie, ook worden goedgekeurd.

Gentherapie

De CCMO beoordeelde in 2009 drie gentherapie-studies. Eén onderzoek, naar de toediening van een genetisch gemodificeerd conditioneel replicerend adenovirus bij patiënten met een teruggekeerde hersentumor, keurde zij goed. De overige twee studies werden tijdens het beoordelingsproces teruggetrokken. Eén daarvan betrof een onderzoek met een genetisch gemodificeerd vaccin bij patiënten met een gemetastaseerd coloncarcinoom. De sponsor

besloot om niet door te gaan met de ontwikkeling van het onderzoeksmiddel. De andere studie betrof een onderzoek naar de veiligheid en mate van respons van een genetisch gemodificeerd vaccin bij vrouwen met CIN2/3 van de baarmoederhals geassocieerd met een hoog-risico HPV-infectie. De opdrachtgever besloot de studie niet in Nederland uit te voeren vanwege de verwachte vertraging in tijdslijnen door het beantwoorden van de vragen van de CCMO.

In de jaarverslagen van 2007 en 2008 berichtte de CCMO over de evaluatie van het Loket Gentherapie, dat in opdracht van het ministerie van VROM is uitgevoerd. Ook in 2009 is het evaluatierapport door het ministerie van VROM nog niet naar de Tweede Kamer gestuurd.

Antisense

De CCMO beoordeelde in 2009 drie antisense oligonucleotide studies. Eén daarvan, een studie met een antisense oligonucleotide dat ontwikkeld was voor de behandeling van diabetes type 2, keurde zij goed. Ook een studie met een antisense oligonucleotide dat ontwikkeld was voor de behandeling van hepatitis C, kreeg groen licht. Het derde onderzoeksdoosier betrof een studie naar onder andere de veiligheid en effectiviteit van systemische toediening van een antisense oligonucleotide bij kinderen met een ernstige erfelijke progressieve spierziekte. De beoordeling van deze studie was aan het einde van het verslagjaar nog niet afgerond.

Xenotransplantatie

Klinisch onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen is in Nederland wettelijk verboden. De toetsing van onderzoek met dode dierlijke bestanddelen wordt door de erkende METC's uitgevoerd. In 2009 zijn in Nederland geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie ontvangen.

Overig

In 2009 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie of heroïneonderzoek ter beoordeling ontvangen.

Informatie aan de proefpersoon

Goede informatie is van groot belang voor een (potentiële) proefpersoon bij het maken van een weloverwogen keuze om al of niet aan een studie mee te doen. Het gaat daarbij om informatie over de studie zelf. Maar ook over meer algemene zaken, die in wezen voor elk medisch-wetenschappelijk onderzoek gelden. Zaken als de verplichte proefpersonenverzekering, het recht op bedenktijd, het recht op tussentijds stoppen met de studie, het recht op bescherming van persoonlijke gegevens, enzovoorts.

Voor deze laatste, niet-studiespecifieke informatie kunnen proefpersonen vandaag de dag te rade gaan bij de algemene VWS-brochure over medisch-wetenschappelijk onderzoek. De brochure draagt het kenmerk 'Gewone taal' van de Stichting makkelijk Lezen en is eind 2008 in een grote oplage gedrukt en verstuurd naar ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen. Uitgangspunt is dat iedere proefpersoon voorafgaand aan eventuele deelname aan een wetenschappelijk onderzoek een exemplaar van deze brochure krijgt uitgereikt. De VWS-brochure moet daarmee op termijn de lokale informatiefolders gaan vervangen die nu nog in ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen circuleren.

De (gratis) brochure is in het veld goed ontvangen. Zo goed, dat reeds in de zomer van 2009 een tweede druk moest worden verzorgd, in een hogere oplage, om aan de vraag te kunnen voldoen. Bij die gelegenheid is de brochure op een aantal punten herzien en opnieuw vormgegeven. Daarbij zijn ook de reacties betrokken die de CCMO en VWS inmiddels over de brochure hadden ontvangen. De brochure is voorts in het Engels vertaald.

Door de komst van de algemene brochure kunnen onderzoekers zich tegenwoordig voor wat betreft de schriftelijke informatie aan de proefpersoon beperken tot hun eigen, studiespecifieke deel. Men kan hierdoor met veel minder tekst toe, wat de leesbaarheid van de informatie ten goede komt. Om de leesbaarheid van de studiespecifieke informatie verder te bevorderen heeft de CCMO, in aansluiting op de algemene brochure, voor onderzoekers een model informatiebrief opgesteld. De modelbrief is eveneens in heldere taal geschreven en voorziet in verschillende voorbeeldpassages en toestemmingsverklaringen.

Transparantie onderzoek

De samenleving vraagt om meer zicht op onderzoek dat met mensen wordt uitgevoerd. Deze trend is wereldwijd en heeft verschillende oorzaken. Patiënten zijn vaker geïnteresseerd in het onderzoek dat naar hun ziekte wordt uitgevoerd. Soms zijn zij ook gericht op zoek naar klinische studies om daar aan mee te doen. Een andere reden voor de roep om meer transparantie is het feit dat soms belangrijke gegevens uit klinische studies niet in de openbaarheid komen. Dat heeft in sommige gevallen ernstige gevolgen gehad.

Een bekend voorbeeld hiervan is het Engelse fase I TGN1412-onderzoek dat in maart 2006 zes gezonde vrijwilligers bijna fataal werd. Onderzoek naar de toedracht heeft inmiddels uitgewezen dat een vergelijkbaar middel eerder was getest bij mensen en aanleiding gaf tot zeer ernstige bijwerkingen. Deze gegevens waren echter niet bekend bij de opdrachtgever van de TGN1412-studie en de onafhankelijke beoordelaars. Als de resultaten van de eerder uitgevoerde studie breed bekend waren gemaakt, zou de dramatische uitkomst van de TGN1412-studie waarschijnlijk zijn voorkomen. Deze en andere incidenten kunnen gemakkelijk leiden tot afbrokkeling van de steun in de samenleving voor klinisch onderzoek. Voor de bedrijfstak is meer transparantie rond onderzoek met mensen echter ook om een andere reden voordelig. Als uit klinische studies van de eigen firma of van concurrenten blijkt dat een bepaald middel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen in dit type middel mogelijk niet meer interessant. Mensen en middelen kunnen dan ingezet worden op de middelen die wel veelbelovend zijn. Onderzoekslijnen kunnen in een vroeg stadium gestaakt worden, en proefpersonen staan niet onnodig bloot aan eventuele risico's en belasting.

Ook redacteurs van medische tijdschriften verlangen van onderzoekers openheid over voorgenomen onderzoek. Ze gaan ervan uit

dat hiermee medische fraude wordt voorkomen en vergelijkbaar onderzoek wordt vermeden.

De CCMO streeft al jaren naar meer openheid rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daartoe rapporteert zij jaarlijks in hoeverre opdrachtgevers bereid zijn om enkele kerngegevens openbaar te maken voorafgaande aan de start van de klinische studie. Wanneer de opdrachtgever daartoe toestemming verleent, plaatst de CCMO deze kerngegevens in het openbare CCMO-register. Eind 2009 waren van ruim 4.500 studies de gegevens in dat register te raadplegen. Uit de figuur hiernaast blijkt dat de bereidheid om toestemming te geven voor openbaarmaking de laatste jaren steeds verder is toegenomen. Ten opzichte van 2008 wordt de grootste stijging gevonden bij de farmaceutische industrie. Zij ging van 36% in 2008 naar 48% in 2009. De grootste bereid tot openbaarmaking van de kerngegevens wordt gevonden bij studies waarbij de ziekenhuizen en de universitair medische centra (UMC's) opdrachtgever zijn. In het jaarverslag 2008 schreef de CCMO dat zij door de ingebruikname van het openbare register een verdere toename verwacht van de bereidheid tot openbaarmaking. Kijken we naar de totaalcijfers dan is er inderdaad sprake van een toename, maar deze is bescheiden (van 73% in 2008 naar 78% in 2009).

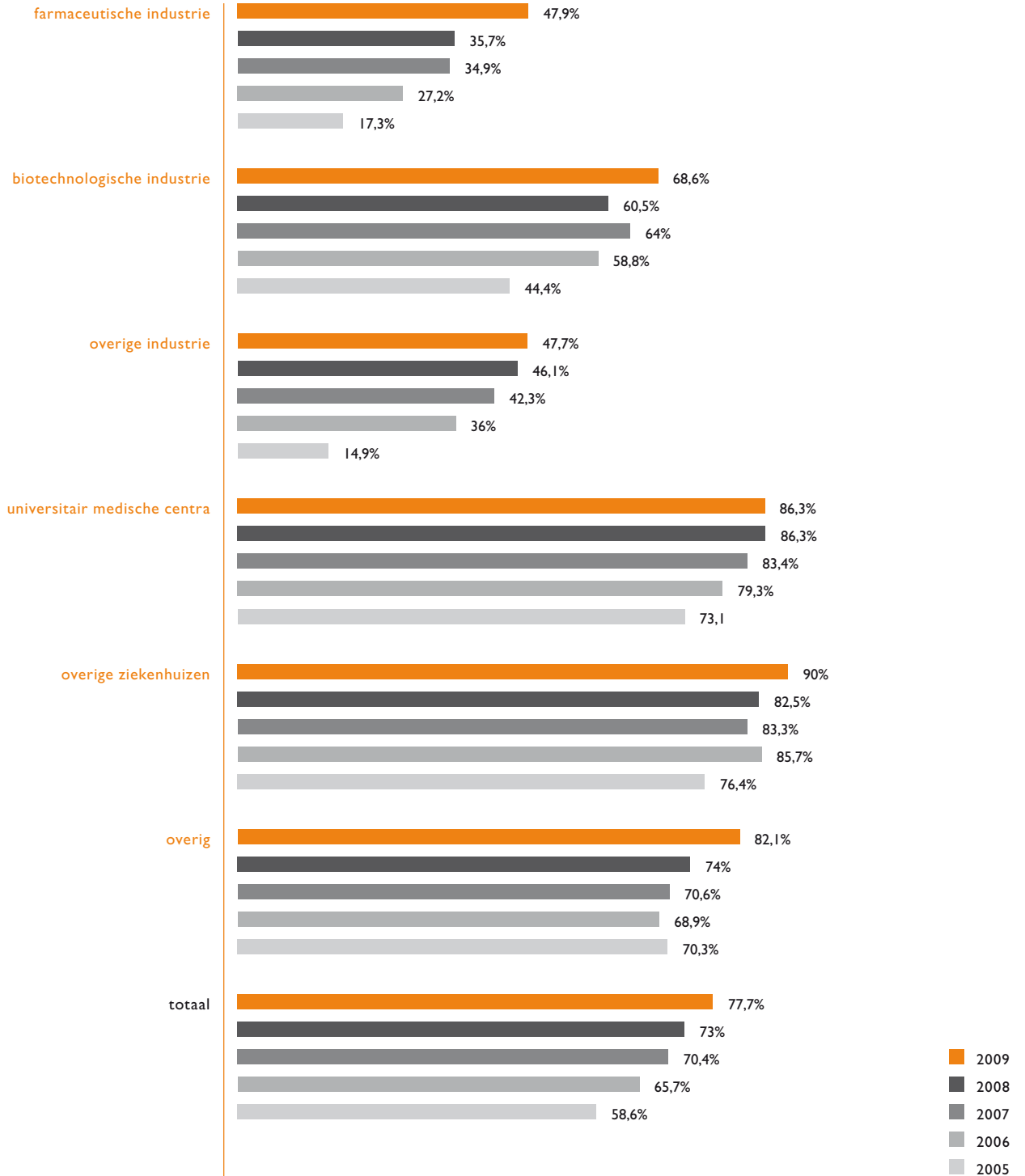
In het verslagjaar heeft de CCMO besloten tot een beleidswijziging voor de openbaarmaking van kerngegevens in het openbare CCMO-register. Dit besluit is genomen na uitvoerig overleg met de UMC's, ziekenhuizen, de koepelorganisatie van de farmaceutische industrie Nefarma en is in lijn met het statement van de internationale koepelorganisaties van de farmaceutische industrie dat eind 2009 werd gepubliceerd. De wijziging houdt in dat vanaf november 2009 voor de ABR-kerngegevens van nieuwe studies automatisch openbaarmaking volgt nadat de beoordeling is afgerond en geregistreerd in ToetsingOnline.

De opdrachtgever kan voor een specifieke studie de CCMO schriftelijk verzoeken van openbaarmaking in het CCMO-register af te zien. Dit verzoek moet goed zijn gemotiveerd. De CCMO maakt vervolgens een afweging tussen de (commerciële) belangen van de opdrachtgever en die van de samenleving.

De verwachting is dat door deze koerswijziging het percentage studies waarvan de kerngegevens openbaar zijn gemaakt aanzienlijk zal stijgen.

Eind 2009 stuurde de CCMO nieuwe informatie naar het International Clinical Trial Registry Platform van de WHO met als doel om een erkenning te krijgen voor haar register. Eind 2009 was deze procedure nog niet afgerond.

Toestemming openbaarmaking



Toestemming openbaarmaking per commissie

Naam van instelling/plaats	2008			2009			type commissie
	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	
Academisch Medisch Centrum	205	155	76%	215	175	81%	■
Erasmus Medisch Centrum	158	119	75%	193	160	83%	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	178	172	97%	156	146	94%	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	157	121	77%	169	118	70%	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	160	119	74%	161	126	78%	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	146	134	92%	148	128	86%	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	138	104	75%	149	124	83%	■
Leids Universitair Medisch Centrum	144	113	78%	139	112	81%	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	65	10	15%	60	14	23%	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	66	40	61%	54	45	83%	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)	46	18	39%	41	20	49%	■
Catharina Ziekenhuis	30	21	70%	37	22	59%	■
METC Zuidwest Holland	39	24	61%	27	22	81%	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	33	16	48%	29	13	45%	■
Independent Review Board Amsterdam	33	13	39%	27	12	44%	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	30	22	73%	29	25	86%	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG)	35	30	86%	24	24	100%	■
Nederlands Kanker Instituut	26	16	61%	28	20	71%	■
Isala Klinieken	28	22	79%	23	16	70%	■
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis	24	16	67%	27	22	81%	■
Wageningen Universiteit	21	8	38%	25	20	80%	■
METC Noord-Holland	28	21	75%	15	14	93%	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis	21	14	67%	20	18	90%	■
Medisch Spectrum Twente	17	14	82%	22	21	95%	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	17	9	52%	18	16	89%	■
Independent Review Board Nijmegen	15	4	26%	11	4	36%	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis	10	5	50%	10	8	80%	■
Máxima Medisch Centrum	11	10	91%	12	6	50%	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek	9	7	78%	11	9	82%	■
SRL/iRv	8	8	100%	4	4	100%	■
Revalidatiecentrum Het Roessingh	0	0	0%	0	0	0%	■

- academische METC's
- overige instellingsgebonden METC's
- niet-instellingsgebonden METC's (incl CCMO)

Wob-verzoeken

De CCMO ontving in 2009 twee verzoeken tot openbaarmaking op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). Eén ervan betrof inzage in alle zich bij de CCMO bevindende stukken betreffende afhandeling en nakoming van (Europese) aanbestedingsregels. De CCMO achtte dit verzoek te weinig gespecificeerd en te omvangrijk en heeft de indiener daarnaast om uitstel verzocht van het aanleveren van eventuele stukken. Tot aan het einde van het verslagjaar is een reactie van de indiener uitgebleven.

Het tweede verzoek betrof een verzoek tot openbaarmaking van het onderzoeksprotocol en het positieve besluit van de METC inzake de PROPATRIA-studie. Het positieve besluit is (met instemming van de oordelende METC) in geanonimiseerde vorm aan de indiener verstrekt. Echter, ook in bezwaar is de CCMO, onder verwijzing naar jurisprudentie van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State, niet tegemoet gekomen aan het verzoek om openbaarmaking van het integrale besluit met vermelding van de naam en overige gegevens van de secretaris die het besluit namens de oordelende METC had ondertekend.

Het verzoek om een afschrift van het onderzoeksprotocol is door de CCMO, ook in bezwaar, eveneens geweigerd. Zij was en bleef van mening dat het publieke belang van openbaarmaking van het onderzoeksprotocol niet opweegt tegen het belang van het voorkómen van onevenredige benadeling van de hierbij betrokken natuurlijke personen (indieners/onderzoekers) en rechtspersonen (METC, instelling en CCMO). In deze belangenafweging is door de CCMO onder meer betrokken dat de uitvoering en beoordeling van de PROPATRIA-studie op dat moment nog onderwerp was van onderzoek door inspecterende en toezichthoudende instanties. Verder vond de CCMO dat openbaarmaking van de inhoud van het onderzoeksprotocol op zich zelf beschouwd en zonder nadere analyse van met dat protocol

samenhangende gegevens en aspecten, geen betrouwbare informatie en conclusies zou opleveren over de wijze van beoordeling ervan, noch over de uitvoering van het onderzoek. Van belang hierbij achtte de CCMO ook dat het hier een gevoelige, actuele kwestie betrof die gepaard ging met veel aandacht vanuit de media. Wel is door de CCMO benadrukt dat de balans in de afweging van de belangen mogelijk anders kon uitvallen ná het uitbrengen van het onderzoeksrapport door de toezichthouders.



‘We moeten
kritisch naar
de regelgeving
blijven kijken’

Prof dr Liesbeth de Vries
Hoogleraar medische oncologie
UMC Groningen



‘Patiënten staan constructief ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek’

Prof dr Liesbeth de Vries is hoogleraar medische oncologie aan het UMC Groningen en voorzitter van de Raad voor Medische Wetenschappen van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). ‘Een onderzoeker kan nooit genoeg discussiëren over zijn onderzoeksprotocol’, zegt De Vries. ‘Maar dan moet hij daar wel de tijd voor hebben.’

‘Iedereen dacht vroeger dat je aan kanker niets kon doen’, zegt De Vries. ‘Maar mijn vakgebied, de medische oncologie, heeft een grote vlucht genomen door wetenschappelijk onderzoek. Daardoor hebben we kunnen bewijzen dat ons vakgebied ertoe doet, dat we patiënten iets te bieden hebben. En er komt nog een woud aan mogelijkheden aan. We gebruiken nieuwe beeldtechnieken die ons meer inzicht geven in gedrag van de tumor, zoals PET-imaging met nieuwe tracers. Voor zowel genezing als palliatie zijn er meerdere medicijnen bijgekomen. En door nieuwe aanvullende medicamenteuze behandelingen bij borstkanker en dikkedarmkanker hebben patiënten bijvoorbeeld minder kans om überhaupt de tumor terug te krijgen’, zegt De Vries. ‘Maar om iedere patiënt de juiste behandeling te geven, zijn nog wel veel klinische studies nodig. Het is druk, de tijd dringt. Dat merk ik ook als ik patiënten spreek. Die vragen: “Is het medicijn er nog niet?”. Dan weet ik soms niet of het voor hen nog op tijd zal komen.’

‘Er is wel veel rompslomp gekomen rond klinische studies’, aldus De Vries. ‘De regelgeving schrikt af: klinische onderzoekers weten niet waar het ophoudt. Het zou goed zijn als je nog beter zou kunnen titreren op relevantie, want het ene onderzoek heeft vanuit medisch-ethisch oogpunt veel meer implicaties dan het andere. Bewaar je bijvoorbeeld alleen een paar haren van patiënten en zie je ze erna nog een keer, dan is dat niet zo indrukwekkend voor de toetsing en de rapportering. Maar er zijn ook klinische studies met zeer ingrijpende interventies waarbij natuurlijk niet alleen zorgvuldig, maar ook vaak moet worden gerapporteerd. Het zou goed zijn om differentiatie in te bouwen. Daarnaast moeten we kritisch naar de regelgeving blijven kijken. Pomp je die steeds verder op, dan nader je de grens waarbij klinische onderzoekers ermee stoppen.’

‘Het is belangrijk om onderzoekers vroeg te trainen in het schrijven van deugdelijke onderzoeksprotocollen en de procedures daar

omheen. Dan overzien ze de spelregels sneller en zijn die ook beter behapbaar’, zegt De Vries. ‘En een onderzoeker kan nooit genoeg met zijn beroepsgroep discussiëren over zijn onderzoeksprotocol. Maar de praktijk is vaak anders. Vaak schrijven artsen hun onderzoeksprotocol ’s avonds en in het weekend. Als we *investigator driven* onderzoek koesteren, dan moeten we er ook voor zorgen dat artsen er voldoende tijd voor hebben.’

De Vries is wat dat aangaat lovend over een internationaal initiatief, dat binnen Europa wordt uitgevoerd in Zwitserland. ‘Jonge onderzoekers uit de klinische oncologie kunnen zich een week laten opsluiten in de bergen. In die tijd volgen ze workshops over templates, medische ethiek en krijgen ze professionele begeleiding in het opstellen van een studiedesign. Op zondag denkt de onderzoeker nog dat zijn plan geweldig is, maar op maandag vertellen drie anderen hem al hoe het beter kan. En na een week komt hij eruit met een perfect *design*, dat zowel medisch-ethisch als wetenschappelijk in orde is en zo naar de METC kan. Dat is hoopgevend. Jonge onderzoekers putten er veel energie uit en doen veel inspiratie op.’

‘Het onderzoeksklimaat in Nederland is niet slecht’, zegt De Vries. ‘En hoe kritisch de media soms ook zijn, ik merk dat patiënten erg constructief staan ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek. Veel mensen komen juist naar een UMC omdat ze willen deelnemen aan een klinische studie. Uit onderzoek in mijn vakgebied blijkt ook dat het voor patiënten, in welke arm van een studie ze ook zitten, gunstiger is om eraan deel te nemen dan eruiten te blijven’, zegt De Vries. ‘Er is ook veel meer openheid over wetenschappelijk onderzoek dan vroeger, patiënten worden zorgvuldig voorgelicht. De tijd is voorbij dat patiënten die je uitnodigde om deel te nemen aan een klinische studie zeiden: “Dokter, ben ik nu een proefkonijn?”.’

Deel 2. Wet- en regelgeving

Stand van zaken wijziging WMO

Twee keer eerder is de WMO aangepast, in 2005 om enkele knelpunten op te lossen en in 2006 om de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken te implementeren. Een eerste evaluatie van de wet in 2004 was echter ook aanleiding voor enkele aanpassingen, alsmede het herstel van enkele onderdelen van de eerder genoemde implementatie na kritiek van de Raad van State. Het daartoe in mei 2008 ingediende wijzigingsvoorstel is eind 2009 nog steeds in behandeling in de Tweede Kamer.

Het voorstel voorziet in een herstel van de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO voor geneesmiddelenonderzoek. Tevens krijgt de CCMO de bevoegdheid om positieve besluiten van erkende commissies te schorsen, totdat de METC daarover een nader besluit heeft genomen. METC-leden krijgen een zittingstermijn die gelijk is aan die bij de CCMO. En in plaats van enkel artsen (de huidige 'onafhankelijke arts') mogen ook andere deskundigen worden aangewezen als onafhankelijk informatiepunt voor vragen van proefpersonen. Tot slot krijgt de minister van VWS de mogelijkheid om nadere voorwaarden te stellen aan de schriftelijke patiënteninformatie, en kan een elektronische indiening van een onderzoeksdossier bij CCMO en METC verplicht worden gesteld.

Tijdens de behandeling van het wijzigingsvoorstel in de Tweede Kamer is discussie ontstaan over de transparantie van klinisch onderzoek in algemene zin, en of openbaarmaking van gegevens van klinisch onderzoek niet verplicht zou moeten zijn (en dus meegenomen in de wijziging). De noodzaak daarvoor verviel toen de CCMO besloot om per 1 november 2009 kerngegevens van al het bij haar geregistreerde onderzoek in het openbaar CCMO-register te zetten (zie blz 32). Wat wel zorgde voor een aanpassing van het wijzigingsvoorstel was de motie Jurgens (Kamerstukken I, 2007/08, 21 109, E). Deze acht een afwijking van de WMO via een Algemene maatregel van bestuur

onwenselijk. De daarvoor noodzakelijke aanpassing van artikel 7 van de WMO is inmiddels in het wijzigingsvoorstel verwerkt. Tot slot is verandering in de behandeling ontstaan doordat gewacht is op het uitkomen van het gezamenlijk rapport van IGZ, de VWA en de CCMO naar de PROPATRIA-studie. Dit rapport verscheen eind 2009 (meer hierover op blz 15).

Wetswijziging Embryowet

Op 18 augustus 2009 heeft de staatssecretaris een brief gestuurd naar de Tweede Kamer met daarin onder andere de voorgenomen wijzigingen in de Embryowet. De wet wordt op details aangepast om tegemoet te komen aan de aanbevelingen uit het evaluatierapport uit maart 2006. Het gaat om vier wijzigingen:

1. Er komen ruimere mogelijkheden voor het verrichten van onderzoek bij de foetus *in utero*. Op grond van artikel 20 van de Embryowet is wetenschappelijk onderzoek met de foetus thans alleen toegestaan als de betreffende foetus daar direct voordeel van heeft. Niet-therapeutisch onderzoek, ook wanneer het alleen om risicoloze beeldvorming zoals echografie gaat, is nu niet mogelijk omdat dit onderzoek niet aan de foetus zelf ten goede komt. Voorgesteld zal worden de wet zodanig te wijzigen dat in elk geval ruimte wordt gecreëerd voor risicoloos wetenschappelijk onderzoek met de foetus *in utero*.
2. Voor het verkrijgen van geslachtscellen voor een vruchtbaarheidsbehandeling door middel van een ingreep hoeft geen toestemming meer te worden gevraagd aan een medisch-ethische commissie (artikel 5, derde lid Embryowet). Deze commissies zijn vooral ingesteld voor de toetsing van wetenschappelijk onderzoek en niet voor de beoordeling van de situatie van individuele patiënten bij wie geslachtscellen worden afgenomen. Zij kunnen beter worden bijgestaan door een psychosociaal counsellor.
3. Instellingen die buiten het lichaam embryo's laten ontstaan voor vruchtbaarheidsbehandeling hoeven niet langer hun instellingsprotocol ter informatie aan te bieden aan de minister van VWS en de CCMO. Gebleken is namelijk dat deze verplichting in de praktijk niet werkt. De instellingsprotocollen worden zo vaak op details aangepast dat het ondoenlijk is de minister en CCMO van elke wijziging op de hoogte te houden.

4. De CCMO hoeft niet meer jaarlijks te rapporteren over de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van het gebruik van geslachtscellen en embryo's. Deze taak heeft het ministerie van vws neergelegd bij het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG).

De verwachting is dat het wetsvoorstel met deze wijzigingen in het eerste kwartaal van 2010 naar de Kamer gezonden kan worden.

Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) staat een aparte paragraaf over geneesmiddelenonderzoek. Daarin zijn bijzondere voorwaarden opgenomen voor onderzoek met geneesmiddelen, gericht op de specifieke risico's die dergelijk onderzoek met zich meebrengen.

Omdat lastig kan zijn wat als geneesmiddelenonderzoek moet worden aangemerkt, heeft de Europese Commissie een algoritme ontwikkeld, dat de afgelopen jaren steeds is bijgesteld. Hierin wordt onder meer gekeken naar de toepassing van het geneesmiddel en het doel van de studie. Ook wordt er aandacht besteed aan wat als geneesmiddel wordt gebruikt, oftewel de 'substantie' die wordt toegepast. In juli verscheen versie vier van het algoritme. Ook met het algoritme in de hand is in een enkel geval nog niet helemaal duidelijk wat wel en wat niet als geneesmiddel moet worden beschouwd. De CCMO gebruikt hiervoor voor Nederland de definitie uit de Geneesmiddelenwet van 2007 (artikel 1, eerste lid onder b). Deze definieert een 'geneesmiddel' luidt als volgt:

'een substantie of een samenspel van substanties die bestemd is om te worden

- 1. het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek wond of pijn bij de mens*
- 2. het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of*
- 3. het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen'.*

Bovenstaande definitie kan helpen om een onderscheid te maken tussen een geneesmiddel en bijvoorbeeld voedingssupplementen die in een wetenschappelijke studie onderzocht worden op gezondheidseffecten.

Uiteraard kan het belangrijk zijn om te zien wat de specifieke wettelijke vereisten zijn bij en na de medisch-ethische toets van diverse typen onderzoek. Toch is voor de inhoudelijke beoordeling en ook de veiligheid van het onderzoek dit verschil in eisen van ondergeschikt belang. Een toetsingscommissie moet immers altijd over voldoende productinformatie beschikken om te kunnen beoordelen of de kwaliteit en veiligheid van het product – geneesmiddel of niet – in orde zijn, voordat proefpersonen het krijgen toegediend.

CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten

Op 1 januari 2009 is de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten in werking getreden. De CCMO heeft erin vastgelegd dat bij de medisch-ethische toets ook het contract tussen de opdrachtgever en de uitvoerder – voor zover aanwezig – moet worden meegenomen. Bij de totstandkoming van de wmo is besproken dat het van belang is dat de onderzoeksresultaten openbaar worden gemaakt, ook als deze voor de opdrachtgever ongunstig uitpakken. De proefpersonen stellen zich immers belangeloos bloot aan de belasting en risico's van het onderzoek, met als doel de vermeerdering van wetenschappelijke kennis. Daarnaast achtte de wetgever het onethisch als het onderzoek zonder duidelijke redenen voortijdig beëindigd zou worden. Daarmee zou het tot dan toe uitgevoerde deel wel eens nutteloos kunnen worden, en zou er geen wetenschappelijk belang zijn dat de uitvoering met proefpersonen rechtvaardigt (Kamerstukken II, 2002/03, 28 804, nr 5, p 13-15).

De richtlijn vraagt aandacht voor deze twee punten. Niet alleen het onderzoeksprotocol, maar ook de overeenkomst tussen opdrachtgever en uitvoerder mag niet te vérgaande bevoegdheden bevatten om publicatie van resultaten tegen te houden, of het onderzoek zonder goede reden voortijdig stop te zetten. Voor zover de CCMO kan overzien, heeft de richtlijn snel tot een positief resultaat geleid. Om evenwel een beter beeld te krijgen van de ervaringen met de nieuwe bepalingen, zal de richtlijn in 2010 worden geëvalueerd.

Het door de CCMO parallel hieraan ontwikkelde voorbeeld onderzoekscontract heeft veel positieve reacties opgeleverd. Zowel vanuit de industrie als uit verschillende instellingen is geopperd gezamenlijk aan een breed gedragen nationaal model te willen werken. De CCMO juicht een dergelijke ontwikkeling, die ook de beoordeling aanzienlijk zal vereenvoudigen, toe. Daarnaast versnelt een standaardcontract ook de afgifte van een lokale uitvoerbaarheidsverklaring.

Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen

Op 1 oktober 2009 is de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen in werking getreden. Doel van de wet is om ervoor te zorgen dat de overheid binnen de geldende termijnen beslist op een aanvraag. Zowel de CCMO als de erkende METC's zijn als bestuursorgaan aan deze wet gehouden. Verstrikt de wettelijke of de redelijke termijn zonder dat de CCMO of erkende METC heeft beslist over een aanvraag dan verbindt de wet hieraan twee gevolgen. Nadat de indiener de CCMO of METC schriftelijk op het niet tijdig beslissen heeft gewezen, heeft hij recht op een dwangsom voor elke dag dat de beslistermijn wordt overschreden. De dwangsom begint automatisch te lopen tot ten hoogste 42 dagen (en bedraagt maximaal € 1260). Daarnaast kan meteen – dus zonder voorafgaand bezwaar – beroep worden ingesteld bij de rechter tegen het uitblijven van een beslissing. Verklaart de rechtbank het beroep gegrond, dan is de CCMO of METC verplicht om alsnog binnen twee weken te beslissen en kan door de rechter nog een aparte dwangsom worden opgelegd als CCMO of METC zich hieraan niet houden.

Gelet op de consequenties van de wet is het zaak dat de CCMO en de erkende METC's zich houden aan de geldende beoordelingstermijnen. Deze variëren per type onderzoek en per type aanvraag. Daarnaast is het van belang dat met de indiener duidelijk over de (rest)termijn voor een specifieke aanvraag wordt gecommuniceerd. Een heldere en duidelijke communicatie met de indiener over de geldende termijnen en/of over opschorting van de termijnen kan een veelvuldig beroep op de wet voorkomen. In dit verband heeft de CCMO in 2009 bij de METC's het belang van het gebruik van de webportal ToetsingOnline nog eens onderstreept. In ToetsingOnline kunnen de status en (rest)termijnen van de aanvraag immers door de indiener via internet worden gevolgd waardoor de last van het voeren van een omvangrijke correspondentie over (rest)termijnen aanzienlijk wordt verlicht.

Codering onderzoekscontracten

Medio 2009 zorgde een bericht van de CCMO voor onverwacht veel vragen. Het ging om het versleutelen van onderzoeksgegevens voordat de hulpverlener deze aan de onderzoeker of opdrachtgever doorgeeft. In het bericht werd opgemerkt dat een codering waarin persoonsgegevens als initialen en geboortedatum zijn verwerkt niet deugdelijk is, en daarom niet toelaatbaar. Een nadere uitleg bleek gewenst.

Bij het werken met persoonsgegevens is de bescherming van de privacy van de betrokken proefpersonen van groot belang. Alléén die gegevens die noodzakelijk zijn voor de verwerking van de onderzoeksgegevens, mogen richting opdrachtgever. Om de gegevens van eenzelfde proefpersoon bij elkaar te houden wordt gebruik gemaakt van een codenummer. In de praktijk bleek daarvoor vaak nog een combinatie van initialen met geboortedatum te worden gebruikt. Begrijpelijk, want dat was voor de onderzoeker heel gemakkelijk. Die wist meteen wie bijvoorbeeld JPB070556 moest zijn. Het voorbeeld illustreert dat een dergelijke codering niet deugdelijk is. De persoon is met een dergelijke code verder vaak eenvoudig terug te vinden in het ziekenhuisregistratiesysteem.

De bedoeling moge duidelijk zijn, de vraag rees of dan nergens meer het gebruik van de geboortedatum is toegestaan. Zo eenvoudig is het niet. Uiteraard zal in veel gevallen de leeftijd van belang zijn voor de verwerking van de onderzoeksgegevens. De vraag is wel of steeds de exacte geboortedag nodig is. Als alleen het jaar, of maand en jaar, volstaat, moet men het daarbij laten, eventueel aangevuld met fictieve gegevens. In bijzondere gevallen kan het noodzakelijk zijn toch op verschillende formulieren de (gedeeltelijke) geboortedatum van de proefpersoon te vermelden, bijvoorbeeld voor monitoring doeleinden of bij laboratoriumbepalingen voor de juiste referentiewaarden.

Het opnemen van initialen zal vrijwel nooit een wetenschappelijk doel dienen.

Overige ontwikkelingen

Verklaring van Helsinki

De Verklaring van Helsinki is een document opgesteld door de World Medical Association (WMA) met als doel richtinggevend te zijn op het gebied van ethische principes voor artsen en andere betrokkenen bij medisch onderzoek. De Verklaring van Helsinki werd voor het eerst gepubliceerd in 1964 en in oktober 2008 is de laatst gereviseerde versie gepubliceerd.

Bij deze laatste versie zijn eerder toegevoegde 'Notes of Clarification' bij artikel 29 (over het gebruik van placebo's in medisch onderzoek) en artikel 30 (over het continueren van onderzoeksmedicatie na beëindiging van het onderzoek) aan de betreffende artikelen toegevoegd. Daarnaast zijn de beperkingen voor het gebruik van placebo aangescherpt. Nieuwe artikelen in de Verklaring gaan over toestemming voor het gebruik van humaan materiaal of data en verplichte registratie van trials in een openbaar register.

Naar aanleiding van de nieuwe versie van de Verklaring van Helsinki is de CCMO-visie op de Verklaring in maart 2009 geactualiseerd. In dat document geeft de CCMO haar visie op en toelichting bij de Verklaring in algemene zin, en verder bij enkele specifieke artikelen die voor Nederland mogelijk vragen kunnen oproepen. Ook geeft zij aan het niet eens te zijn met de Amerikaanse toezichthouder FDA die het niet langer noodzakelijk acht om in een onderzoek-protocol aan de Verklaring van Helsinki te refereren.

Afname lichaamsmateriaal

In de zomer van 2008 vroeg de wetenschappelijk directeur van het Parelsnoer initiatief (PSI), aan de CCMO advies over de reglementen en opzet van de onderzoeken. Doel was om de beoordeling ervan bij de verschillende METC's beter te kunnen stroomlijnen. In de initiatieven wordt onder meer lichaamsmateriaal verzameld in biobanken, dat vervolgens in later opgezet onderzoek kan worden gebruikt.

Nog dezelfde maand heeft de CCMO daarop gereageerd door aan te geven dat zij op basis van de huidige regelgeving een aantal van de voorliggende voorstellen zou moeten afkeuren. Het belang van het later uit te voeren onderzoek is immers nog onduidelijk, zodat niet goed is vast te stellen of dat opweegt tegen de belasting en risico's van de afname van het lichaamsmateriaal. Dat het bij de afname in veel gevallen gaat om handelingen in het kader van wetenschappelijk onderzoek achtte de commissie evenwel duidelijk, ook al vindt het feitelijke onderzoek met het materiaal later plaats. Om deze belemmering voor onder mee de Parelsnoer initiatieven – die waardevolle kennis en nieuwe inzichten kunnen opleveren – weg te nemen, zou de wet moeten worden aangepast. Zij deed een verzoek hiertoe aan de staatssecretaris van vws.

De reactie van de staatssecretaris in 2009, waarin zij uiteenzet dat in de meeste gevallen de WMO niet van toepassing is, hebben de commissies, de NVMETC en de CCMO niet overtuigd. De CCMO heeft de staatssecretaris daarop nogmaals verzocht tot passende regelgeving, waarmee het onderzoek mogelijk wordt gemaakt met een passend beschermingsniveau voor de proefpersonen. De commissie kijkt dan ook uit naar een regeling omtrent de zeggenschap van lichaamsmateriaal en toetsing van de afname daarvan in het kader van toekomstig onderzoek. Deze is voorzien in 2010.

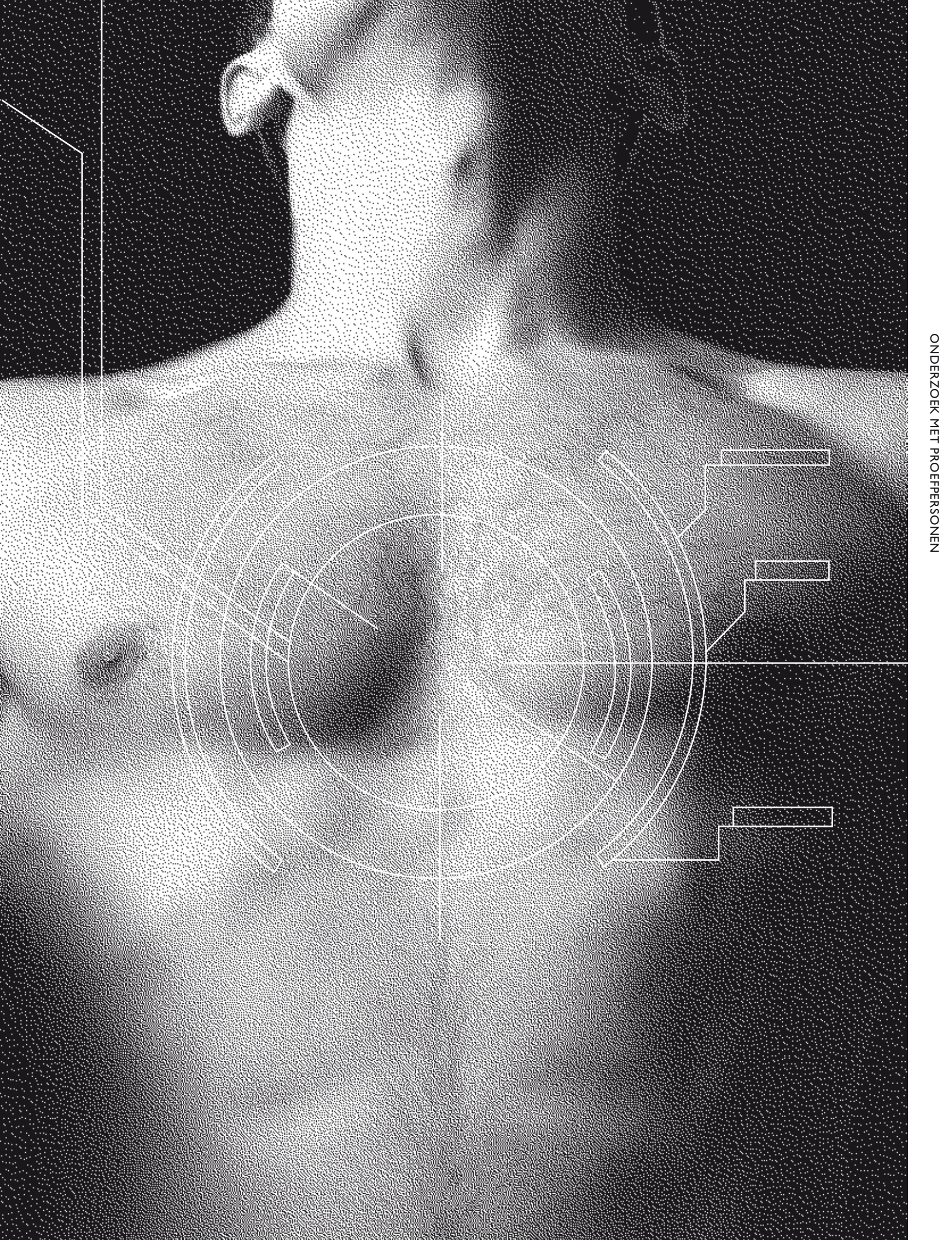
Aanpassing VWS-regeling Stamceltransplantatie


Eind 2006 werd de gewijzigde vws-regeling Stamceltransplantatie in de Staatscourant gepubliceerd. Directe aanleiding voor de wijziging was het feit dat privéklinieken voor aanzienlijke bedragen onbewezen stamceltherapieën aanboden aan patiënten lijdend aan ziekten waarvoor veelal geen genezing mogelijk is. De wijziging van de regeling heeft echter ook consequenties voor klinisch onderzoek met stamcellen. Alleen

onderzoekers die werkzaam zijn in één van de acht UMC's of het Nederlands Kanker Instituut/Anthonie van Leeuwenhoek Instituut (NKI/AVL) mogen van de wetgever klinisch onderzoek met stamcellen uitvoeren.

In 2009 werd de consequentie van de strikte regelgeving duidelijk. De beoordeling van een klinisch stamcelonderzoek van een onderzoeker uit een ander Nederlands ziekenhuis dan de hierboven beschreven, werd door de CCMO afgerond. De commissie was van mening dat er geen ethische, medische en wetenschappelijke redenen waren om de studie niet goed te keuren. Echter, omdat het ziekenhuis niet op de lijst stond, was de commissie genoodzaakt een negatief oordeel over het onderzoek uit te spreken (zie blz 22).

De CCMO heeft begrip voor het feit dat de wetgever paal en perk wilde stellen aan de ongebreidelde groei aan onbewezen stamcelbehandelingen, maar vraagt zich af of zij daarin niet te ver is doorgeschoten. Immers, voordat een klinisch onderzoek met stamcellen in ons land uitgevoerd kan worden, is altijd een goedkeuring van de CCMO vereist. Deze maatregel voorkomt dat (privé-)klinieken, onder het mom van wetenschappelijk onderzoek, onverantwoorde vormen van stamcelbehandelingen aan patiënten aanbieden. De CCMO heeft vws dan ook verzocht de vws-regeling Stamceltransplantaties opnieuw tegen het licht te houden. Zij heeft hierop aan het eind van het verslagjaar nog geen reactie ontvangen.





‘Onderzoek naar
personalized
medicines leidt
tot nieuwe
ethische vragen’

Dr Michel Dutrée
Directeur Nefarma

‘Onderzoek wordt gekenmerkt door de drang naar vernieuwing’

Dr Michel Dutrée is directeur van Nefarma, Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen Nederland. Voorheen was hij betrokken bij de METC's van het Erasmus MC en het LUMC. Een van zijn zorgen is de verwording tot een *no risc society*, waarin geen enkel risico wordt geaccepteerd. ‘Daarmee kun je een goed onderzoeksklimaat naar de knoppen helpen.’

De toekomst is aan de biotechnologische geneesmiddelen, eiwit-constructen. En dan vooral aan *theranostics*, combinaties van diagnostica en therapeutica. Dutrée: ‘Het gaat om medicijnen die alleen actief zijn als je een bepaalde factor hebt: een genetisch kenmerk, een bepaalde receptor of een zekere bloedwaarde. Die middelen, *personalized medicines*, zullen een revolutie teweegbrengen. Het onderzoek ernaar is complex en zal een steeds groter beroep doen op de deskundigheid van erkende METC's. Zo nu en dan zullen de commissies specifieke deskundigheid moeten raadplegen, ook als het gaat om de toepassing van nieuwe technologie.’ Volgens Dutrée kunnen METC's de benodigde expertise beter af en toe inhuren, dan de commissie uitbreiden. ‘Het blijft hoe dan ook de METC zelf die beoordeelt. Externe adviseurs moeten daarbuiten staan. Beoordelen zij mee, dan krijg je een vertroebeling van het oordeel. Terwijl erkende METC's juist zo zijn samengesteld dat zij met gepaste afstand naar het geheel kunnen kijken. Dat is belangrijk.’

Onderzoek naar *personalized medicines* leidt overigens ook tot nieuwe ethische vragen. Daar ligt volgens Dutrée een taak voor de CCMO, namelijk om leidraden te verschaffen. ‘Wat doe je bij een onderzoek naar een middel voor een zeer kleine doelgroep? Door de specifieke eigenschappen van de groep, bijvoorbeeld mensen met een bijzondere aandoening die het middel als laatste strohalm zien, komt de populatie als het ware naar je toe’, zegt Dutrée. ‘Hoe zorg je dat je met die omgekeerde realiteit toch betrouwbare onderzoeksresultaten krijgt? Dat is een interessante vraag.’

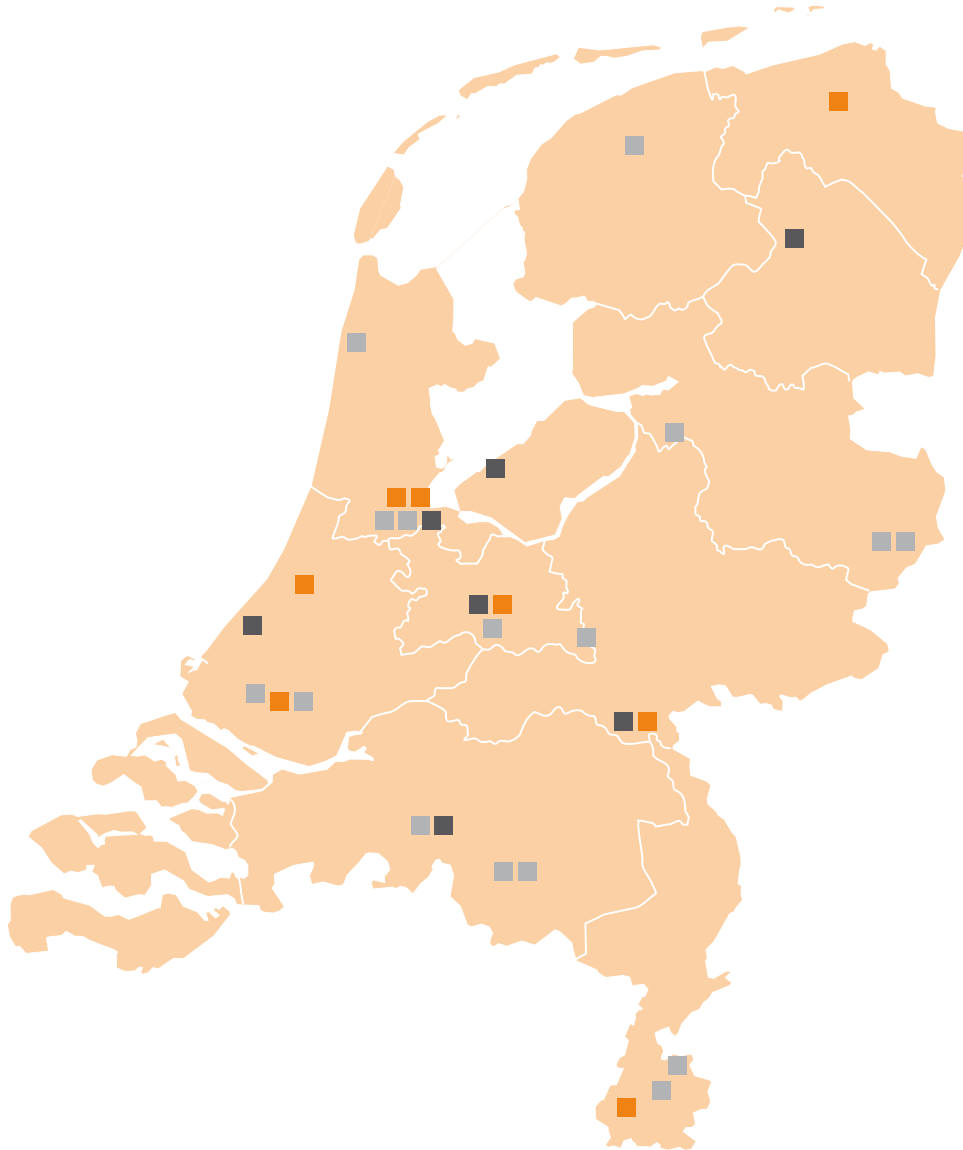
Nederland heeft volgens Dutrée een heel goed wetenschappelijk niveau, maar scoort minder goed op de toetsingstijden. ‘Die zijn te lang’, zegt hij. ‘Daardoor gaat de trein vaak door naar het buitenland en prijst Nederland zichzelf uit de markt. Bedrijven krijgen een tijdslot van het hoofdkantoor: een bepaalde hoeveelheid tijd

voor de medisch-ethische toetsing en het includeren van de proefpersonen. Lukt het niet om daarbinnen te blijven: jammer dan. Dan gaat het onderzoek naar een ander land.’

‘Nefarma heeft nu een heel goede dialoog met de CCMO, de Nederlandse Federatie van universitair medische centra (NFU), de Stichting Topklinische ziekenhuizen, de trialbureaus en de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). We gaan samen na hoe we kunnen zorgen voor meer standaardisering van onderzoekscontracten. En we zijn druk om te bezien hoe we de processen van toetsing en de uitvoering van onderzoek, natuurlijk met respect voor wet- en regelgeving, soepeler en sneller kunnen laten verlopen. Er is de afgelopen jaren veel geïnvesteerd in de samenwerking tussen UMC's en de industrie, en niet zonder resultaat. We hebben elkaar ook nodig: voor goed en innovatief onderzoek, en voor de benodigde populatie, want zonder patiënten geen klinisch onderzoek. Die samenwerking is sterk verbeterd.’

Eén van de grote zorgen van Dutrée is de neiging om alles dicht te timmeren met regels om maar claims te voorkomen, de verwording tot een internationale *no risc society*. ‘Het is voorstelbaar dat ook METC-leden soms denken: “we willen geen gelazer.” Maar onderzoek wordt wel gekenmerkt door de drang naar vernieuwing. En vernieuwing draagt altijd een aspect van onzekerheid in zich, van ‘niet weten’. Daarom doe je onderzoek: om iets te weten te komen. Dat uitgangspunt staat haaks op de *no risc society*, waarin mensen geen enkel risico accepteren. Als je dat tot *in extenso* doortrekt, komt alle ontwikkeling tot stilstand en dan heb je niets meer aan een goed onderzoeksklimaat, zegt Dutrée. ‘Aan elk klinisch onderzoek zit een risico. Dat kun je nooit helemaal wegnemen, hoe zorgvuldig we ook zijn – en dat zijn we – met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Daarom trek ik ook zo ten strijde tegen de *no risc society*. Iedere hoofdwerking heeft ook een bijwerking. En soms kan een bijwerking tot hoofdwerking worden. Maar dat zie je alleen als je onderzoek doet in grote populaties.’

Deel 3. Toetsingsstelsysteem



Toetsingscommissies
op 31 december 2009

-
- academische METC's
 - overige instellingsgebonden METC's
 - niet-instellingsgebonden METC's (incl CCMO)

Toetsingscommissies

Voordat in ons land een wetenschappelijk onderzoek met mensen kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Uitgangspunt daarbij is dat decentraal, verspreid over het land, erkende toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen. Met opzet heeft de wetgever bij de totstandkoming van de WMO niet gekozen voor beoordeling enkel door de centrale overheid. Voorkómen moest worden dat de centrale overheid een te grote stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en een vorm van staats-ethiek zou ontstaan.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's en CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2009 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 64).

Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Daaronder valt, door de bank genomen, al het onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Maar ook het therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen komt voor hun rekening. Evenals, bij dezelfde kwetsbare groepen, het niet-therapeutisch observationeel onderzoek.

Alleen voor bepaalde typen onderzoek heeft de wetgever gekozen voor een bundeling van de expertise in één commissie. Het gaat daarbij om de beoordeling van onderzoek met specifieke ethische, juridische of maatschappelijke aspecten. Te denken valt aan onderzoek op het gebied van gentherapie of xenotransplantatie. Of onderzoek met kinderen die zelf geen baat kunnen hebben

bij deelname, het zogenaamde niet-therapeutisch interventieonderzoek. Voor de beoordeling van al deze vormen van onderzoek heeft de wetgever de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld.

De CCMO beoordeelt jaarlijks enkele tientallen onderzoeksdossiers. Naast de beoordelingstaak heeft de CCMO nog een aantal andere wettelijk taken. Eén daarvan is het erkennen van METC's en toezicht houden op hun werkzaamheden. Een overzicht van alle taken van de CCMO staat op blz 64.

Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar dertig erkende METC's. Dat zijn er evenveel als in 2008.

Sinds 1 januari 2008 geldt de 'tienprotocolleneis', waarbij wordt uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen protocollen over een periode van twee kalenderjaren. METC's die in twee kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar beoordelen, verliezen hun erkenning. Zoals te zien in de tabel (zie blz 48) hebben twee erkende commissies niet aan deze eis kunnen voldoen. Het betreffen de METC van Het Roessingh, centrum voor revalidatie te Enschede, en de METC van het SRL/iRv uit Hoensbroek. Omdat zij in 2008 ook al onder de norm zaten, heeft de CCMO in 2009 de erkenning van beide commissies ingetrokken. Per 1 januari 2010 zullen zij ophouden te bestaan. Daarnaast zijn er vier METC's die de afgelopen twee kalenderjaren gemiddeld minder dan vijftien onderzoeksdossiers per jaar beoordeelden.

In 2009 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend.

Op de kaart hiernaast staan alle commissies die bevoegd zijn om WMO-plichtig onderzoek te toetsen, inclusief de CCMO. De figuur laat zien dat

ons land een goede spreiding kent van erkende toetsingscommissies.

Besluiten per commissie

Het aantal besluiten dat de diverse toetsingscommissies in 2009 namen, is weergegeven in de tabel op blz 48. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. Uit het overzicht blijkt dat deze lijst weinig fluctueert. De METC van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam staat onverminderd bovenaan, met over de jaren 2008-2009 gemiddeld 210 beoordelingen per jaar. De acht academische METC's bezetten steevast de eerste acht plaatsen. Een vergelijking tussen het aantal besluiten dat de commissies in respectievelijk 2008 en 2009 gaven, laat zien dat de METC Zuid-Holland, na een goed jaar in 2008, in 2009 wederom een flinke daling van het aantal beoordelingen heeft doorgemaakt. Daarentegen lijkt de METC van het Medisch Spectrum Twente haar tweejarig gemiddelde de laatste paar jaar aardig te hebben weten opvoeren. Zij is inmiddels goed voor twintig besluiten gemiddeld op jaarbasis.

De Stichting BEBO (Assen) is in haar eentje goed voor bijna de helft van al het beoordeelde fase I-onderzoek in Nederland (zie grafiek op blz 53). De Stichting BEBO en de STEG zijn samen goed voor de medisch-ethische toetsing van 55 procent van het fase I-onderzoek. Vijf METC's beoordeelden in 2009 in het geheel geen geneesmiddelenonderzoek, tien commissies beoordeelden tussen de één en tien protocollen voor geneesmiddelenstudies. De overige zeventien METC's beoordeelden er het afgelopen jaar elk tien of meer.

Bij de CCMO zelf nam het totaal aantal beoordeelde onderzoeksprotocollen in 2009, na een piek in 2008, licht af. Uiteindelijk kwam de CCMO uit op 54 besluiten, tegen 66 het jaar ervoor.

Aantal besluiten per commissie* **

type commissie

CCMO | jaarverslag 2009

48 | 49

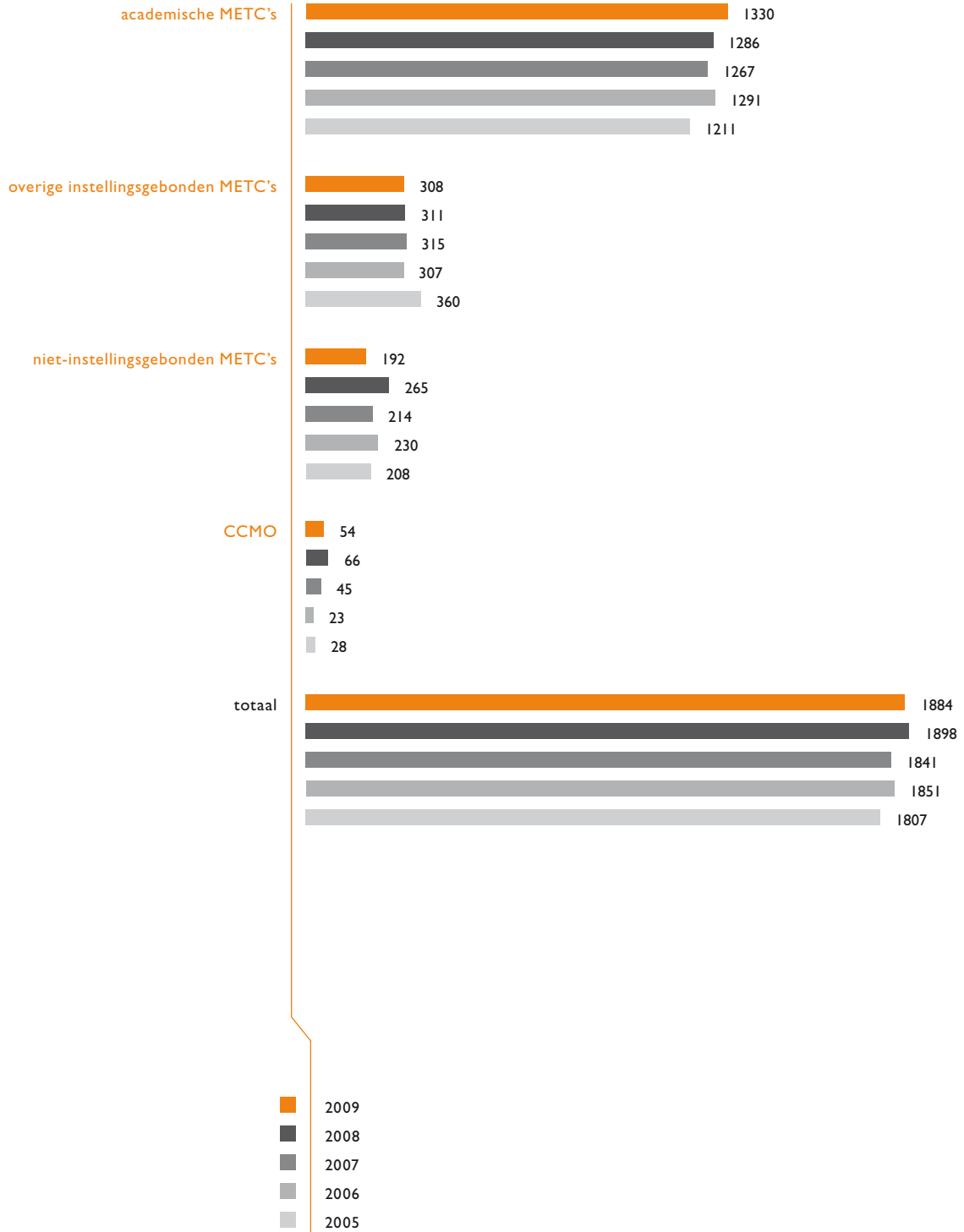
Naam instelling/commissie	gemiddeld						type commissie
	2005	2006	2007	2008	2009	'08-'09	
Academisch Medisch Centrum	217	229	209	205	215	210	■
Erasmus Medisch Centrum	155	180	180	158	193	176	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	151	181	159	178	156	167	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	187	159	179	157	169	163	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	137	161	113	160	161	161	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	131	120	125	146	148	147	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	126	138	163	138	149	144	■
Leids Universitair Medisch Centrum	105	123	139	144	139	142	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	70	63	80	65	60	63	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	28	23	45	66	54	60	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)	56	51	26	46	41	44	■
Catharina Ziekenhuis	36	47	51	30	37	34	■
METC Zuidwest Holland	21	22	30	39	27	33	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	17	22	35	33	29	31	■
Independent Review Board Amsterdam	19	30	31	33	27	30	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	20	33	32	30	29	30	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG)	33	35	30	35	24	30	■
Nederlands Kanker Instituut	24	25	19	26	28	27	■
Isala Klinieken	25	21	27	28	23	26	■
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis	21	17	19	24	27	26	■
Wageningen Universiteit	22	14	23	21	25	23	■
METC Noord-Holland	27	23	13	28	15	22	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis	18	16	10	21	20	21	■
Medisch Spectrum Twente	16	11	11	17	22	20	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	15	11	14	17	18	18	■
Independent Review Board Nijmegen	13	17	12	15	11	13	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis	19	10	12	10	12	11	■
Máxima Medisch Centrum	10	13	12	11	10	11	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek	8	13	12	9	11	10	■
SRL/iRv	16	13	8	8	4	6	■
Revalidatiecentrum Het Roessingh	11	10	14	0	0	0	■

* De aantallen van 2009 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden oordelen.

** De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen.

- academische METC's
- overige instellingsgebonden METC's
- niet-instellingsgebonden METC's (incl CCMO)

Besluiten per type toetsingscommissie



Besluiten per type commissie

Binnen de groep van erkende METC's zijn grofweg drie typen commissies te onderscheiden: de commissies van de acht UMC's, die van zestien overige instellingen en ziekenhuizen, en zes METC's die niet verbonden zijn aan een instelling (de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's). De erkende METC's van de UMC's beoordelen het meeste onderzoek. In totaal waren zij in 2009 samen goed voor de beoordeling van 71 procent van al het onderzoek in ons land (zie blz 51). Dat is iets meer dan in de jaren ervoor. Het percentage onderzoek dat is beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's daalde licht: van elf procent in 2008 naar tien procent in 2009. Het percentage onderzoeksprotocollen dat de overige instellingsgebonden METC's beoordeelde, bleef in vergelijking met het jaar ervoor gelijk (16%). De CCMO onderscheidt zich in zoverre van de erkende METC's dat de door haar beoordeelde onderzoeksvoorstellen haar wettelijk zijn toegewezen, waar de erkende METC's tot op zekere hoogte met elkaar kunnen concurreren. De CCMO kreeg aldus drie procent van de in totaal 1884 beoordeelde onderzoeks dossiers ter beoordeling voorgelegd.

Leden METC's

Nieuwe commissieleden in een METC moeten ter goedkeuring worden voorgedragen aan de CCMO. Zij bekijkt, aan de hand van het cv en een opgave van belangen en (neven)functies, of het kandidaatlid voldoet aan de eisen die zij aan de betreffende discipline stelt.

In een erkende METC is de vertegenwoordiging van vijf disciplines verplicht: een arts, een jurist, een methodoloog, een ethicus en een proefpersonenlid. METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, moeten daarnaast ook beschikken over een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog. Deze laatste twee disciplines mogen in één en dezelfde persoon verenigd zijn.

De CCMO houdt ook bij of de samenstelling van METC's na een mutatie nog aan de eisen van de WMO voldoet en of er niet zoveel 'overige leden' in een commissie actief zijn, dat de balans verstoord raakt.

De CCMO ontving in 2009 totaal 78 verzoeken van METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. Dat is minder dan in 2008, toen de CCMO 106 van dergelijke verzoeken in behandeling kreeg. In 72 van de 78 gevallen (92%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in zeventien gevallen plaats op grond van een mandaat van de CCMO buiten de plenaire vergadering om. Het gaat dan om de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet wettelijk verplichte) disciplines, en om de leden die reeds eerder deskundig zijn bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting willen nemen in een andere erkende METC. Ten aanzien van de laatste categorie geldt overigens dat hun deskundigheid wel in een plenaire vergadering wordt beoordeeld indien in de tussenliggende tijd de deskundigheidseisen zijn gewijzigd. De 55 andere positieve besluiten nam de CCMO in de plenaire vergadering. In zes gevallen sprak de CCMO zich negatief uit over de deskundigheid en/of geschiktheid van kandidaatleden. De afwijzingen betroffen drie artsen, één ethicus en twee methodologen.

In één geval is door de betreffende METC tegen het afwijzende besluit bezwaar bij de CCMO aangekend. In dit bezwaar ging het om een ethicus die niet beschikte over een dissertatie, en evenmin over zodanige wetenschappelijke publicaties waaruit deze kennis kon blijken. Ook het docentschap in de ethiek achtte de CCMO onvoldoende om te concluderen dat de persoon daarmee beschikte over aantoonbare kennis op het gebied van de gezondheidsethiek.

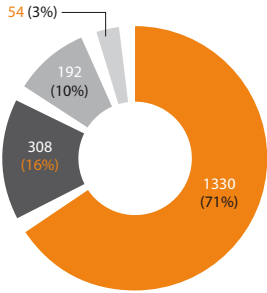
In bezwaar werd aangevoerd dat deze conclusie van de CCMO was gebaseerd op een beknopte versie van het cv van de betrokkene en werd een nieuwe, uitgebreide versie van het cv overgelegd. Op basis van de aanvullende informatie in het cv ten aanzien van de aantoonbare kennis van de gezondheidsethiek én de op korte termijn te verwachten promotie van de betrokkene, was de CCMO genoegzaam overtuigd van de aantoonbare kennis van de gezondheidsethiek. Het betreffende kandidaatlid werd daarmee alsnog goedgekeurd.

Termijnen

Bij het toetsen van onderzoek zijn de toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Voor 'gewoon' WMO-onderzoek is die termijn vastgesteld op maximaal 112 dagen. Als de toetsingscommissie vragen heeft gesteld aan de indiener, zet zij de klok voor een bepaalde tijd stil. Hierdoor kan de totale looptijd van een beoordeling alsnog langer duren dan 112 dagen. Voor onderzoek met geneesmiddelen gelden andere, kortere termijnen. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de toetsingscommissie (een erkende METC of de CCMO) geldt een termijn van maximaal zestig dagen. Daarop bestaat een aantal uitzonderingen, maar deze gelden alleen voor bepaalde vormen geneesmiddelenonderzoek die bovendien uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld. Er is bij de beoordeling door de toetsingscommissie maar één klokstop toegestaan.

Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS) geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Ook hier bestaan – bij bepaalde door de CCMO te beoordelen onderzoeksgebieden – weer een aantal uitzonderingen op, maar opnieuw geldt dat de termijn nergens langer mag zijn dan 112 dagen.

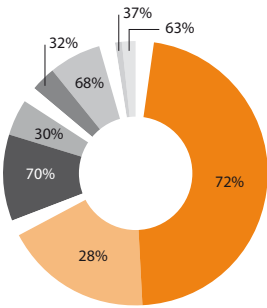
Besluiten per type toetsingscommissie 2009



- academische METC's
- overige instellingsgebonden METC's
- niet-instellingsgebonden METC's
- CCMO

totaal 1884 besluiten

waarvan



- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel

totaal 622 besluiten geneesmiddelenonderzoek

totaal 1262 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

De CCMO houdt niet bij hoe de verschillende toetsingscommissies met de termijnen omgaan. Zij houdt alleen een overzicht bij van de eigen termijnen (zie blz 64). Via de portal Toetsing-Online (zie blz 62) houdt echter een toenemend aantal toetsingscommissies de eigen beoordelings-termijnen actief bij. Indieners kunnen dit via internet zelf volgen. Dreigen er termijnen te worden overschreden – hetzij door de indiener, hetzij door de toetsingscommissie – dan verstuurt het systeem automatisch een herinnering aan alle betrokken partijen. Door deze vorm van termijn-bewaking hebben zowel toetsingscommissie als indieners beter en eenduidiger zicht op de tijd die met de toetsing is gemoeid. Dat is winst, voor alle partijen.

En verder in 2009...

In haar Toekomstvisie (zie kader blz 59) beschrijft de CCMO haar plan om te komen tot een excellent en efficiënt werkend toetsingssysteem.

In de secretarissenwerkgroep worden daartoe al regelmatig initiatieven ontplooid om het administratieve proces vergaand te stroomlijnen. Zo werd in 2007 een standaardindeling voor de onderzoeksdossiers ontwikkeld en ingevoerd.

In 2009 kwamen enkele aanpassingen op deze standaard. Er kwam een onderscheid in wijze van archivering van de primaire besluiten, de nadere besluiten voor het toevoegen van centra en de nadere besluiten naar aanleiding van (substantiële) amendementen. De CCMO voerde deze nieuwe indeling door in ToetsingOnline (uploadmodule, zie blz 62). De toetsingscommissies, maar ook indieners/onderzoekers kunnen hierdoor tegenwoordig per studie in één oogopslag zien welke besluiten door de erkende METC/CCMO genomen zijn.

In het verslagjaar werd ook een opzet gemaakt voor de standaardisering van de commissie-

dossiers. In deze dossiers worden verschillende METC-documenten gearchiveerd zoals het METC-reglement, de klachtenregeling, de Standard Operating Procedures (SOP's) en de gegevens van de METC-leden.

Ten slotte werd in 2009, mede op verzoek van enkele METC-secretarissen, een opzet gemaakt voor een sjabloon voor een (nader) besluit. Tot dusver zijn de (nadere) besluiten van de verschillende erkende METC's en de CCMO zeer verschillend van structuur en opmaak. Harmonisatie van het *format* maakt het voor de lezer eenvoudiger om snel te zien welke documenten en versies zijn goedgekeurd. Directe aanleiding voor dit initiatief was het feit dat bij multicenteronderzoek de instellings-leiding van de deelnemende centra zich bij het opstellen van de zogenaamde lokale uitvoerbaarheidverklaring moet kunnen baseren op het besluit van de oordelende toetsingscommissie. Standaardisering helpt daarbij.

In het kader van de Toekomstvisie heeft de CCMO zich in 2009 tevens gebogen over initiatieven om de kwaliteit van de toetsing verder te verbeteren. Daarbij kwamen met name twee zaken naar voren:

- (I) de opleiding van de METC-leden en medewerkers van de secretariaten, en
- (II) het toezicht van de CCMO op het functioneren van de erkende METC's.

Ten aanzien van de opleidingen kwam de commissie tot de conclusie dat zowel voor de METC-leden als voor de medewerkers op de secretariaten een adequate opleiding nodig is. De samenleving stelt steeds hogere eisen aan zowel de inhoudelijke toets als aan het administratieve proces.

Aangezien klinisch onderzoek steeds complexer wordt, is opleiding essentieel om de kwaliteit van de toetsing op niveau te houden en op onderdelen verder te verbeteren. In de Toekomstvisie is daarom gepleit voor een uitbreiding van de formatie van het CCMO-secretariaat met een onderwijscoördinator die zal zorgdragen voor goede scholing voor METC-leden en secretariaatsmedewerkers.

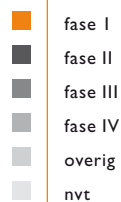
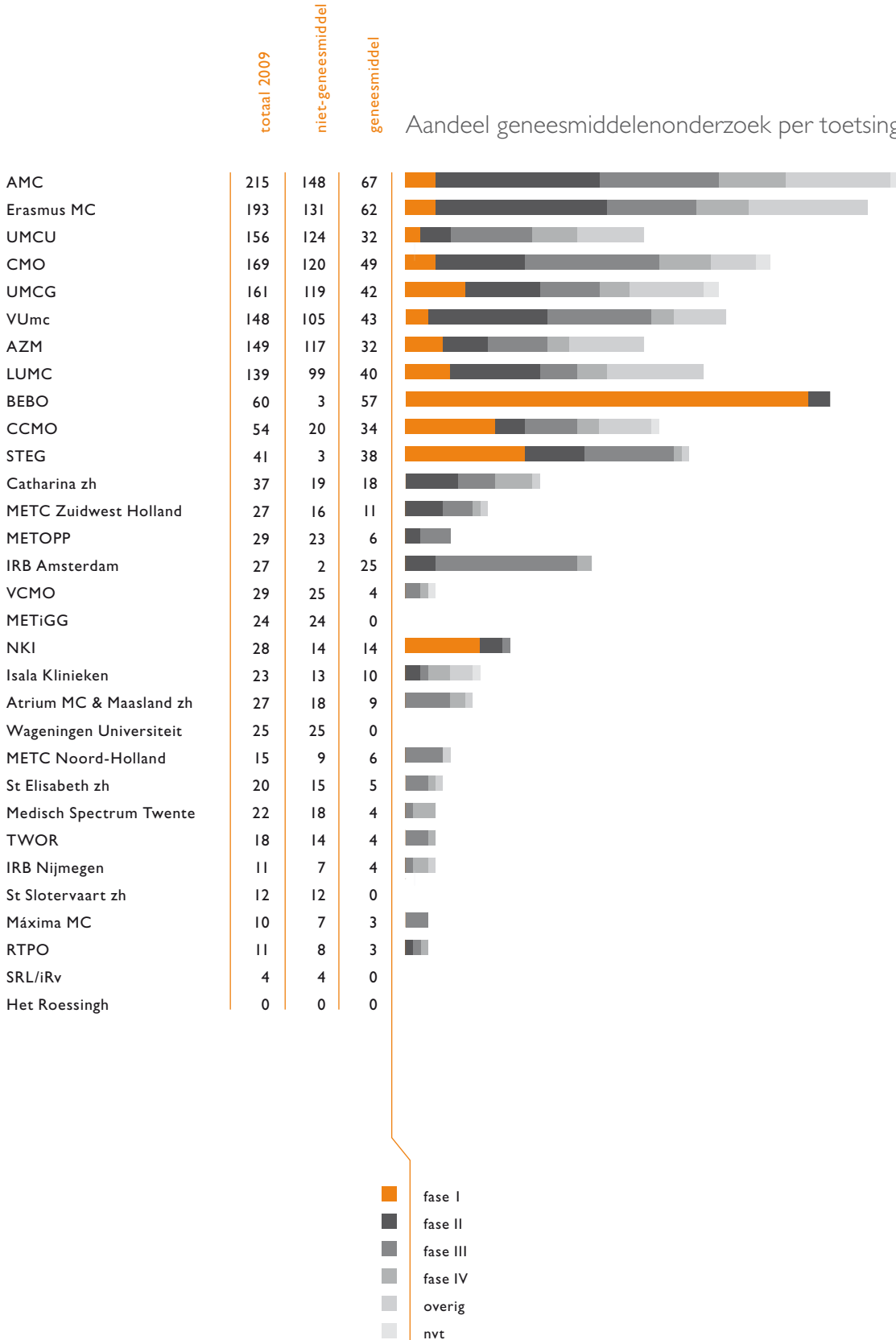
Het CCMO-toezicht op het functioneren van de erkende METC's was een tweede onderwerp van discussie. De CCMO besteedt veel aandacht aan toezicht 'aan de voorkant' van de toetsing, maar noodgedwongen relatief weinig aan toezicht 'aan de achterkant'. Onder toezicht 'aan de voorkant' vallen zaken als de beoordeling van het reglement en de deskundigheid en onafhankelijkheid van kandidaten voor een METC-lidmaatschap. Toezicht 'aan de achterkant' richt zich op de beoordeling van de toetsing door de erkende METC's zelf. Zo heeft de CCMO in het verleden steekproeven genomen naar de beoordeling van celtherapie en fase IV-onderzoek.

De CCMO heeft in 2009 besloten te komen tot een nieuwe vorm van toezicht. Zij zal zich daarbij gaan richten op zowel de inhoudelijke beoordeling als het administratieve proces bij de erkende METC's. Als pilot diende een melding van een voormalig lid van de METC METIGG over het functioneren van deze commissie. Naar aanleiding daarvan vroeg de CCMO bij de METIGG enkele onderzoeksdossiers en notulen op (zie CCMO als toezicht-houder, blz 65).

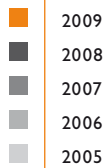
Een volledige uitwerking en uitvoering van deze nieuwe vorm van integraal toezicht kan gestalte krijgen wanneer het secretariaat van de CCMO is uitgebreid met een medewerker toezicht zoals is voorgesteld in de Toekomstvisie.

Op 14 januari 2009 verscheen in de Britse krant *The Times* een *cri de coeur* van meer dan honderd vooraanstaande Britse klinisch onderzoekers. Zij vragen in hun artikel aandacht voor de negatieve gevolgen van de invoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken voor het geneesmiddelenonderzoek in het Verenigd Koninkrijk. Volgens de onderzoekers is in hun land het aantal onderzoeksvoorstellen dat ter beoordeling wordt ingediend met dertig procent gedaald. Het aantal niet-commerciële geneesmiddelenstudies is zelfs met de helft teruggelopen. De kosten per studie

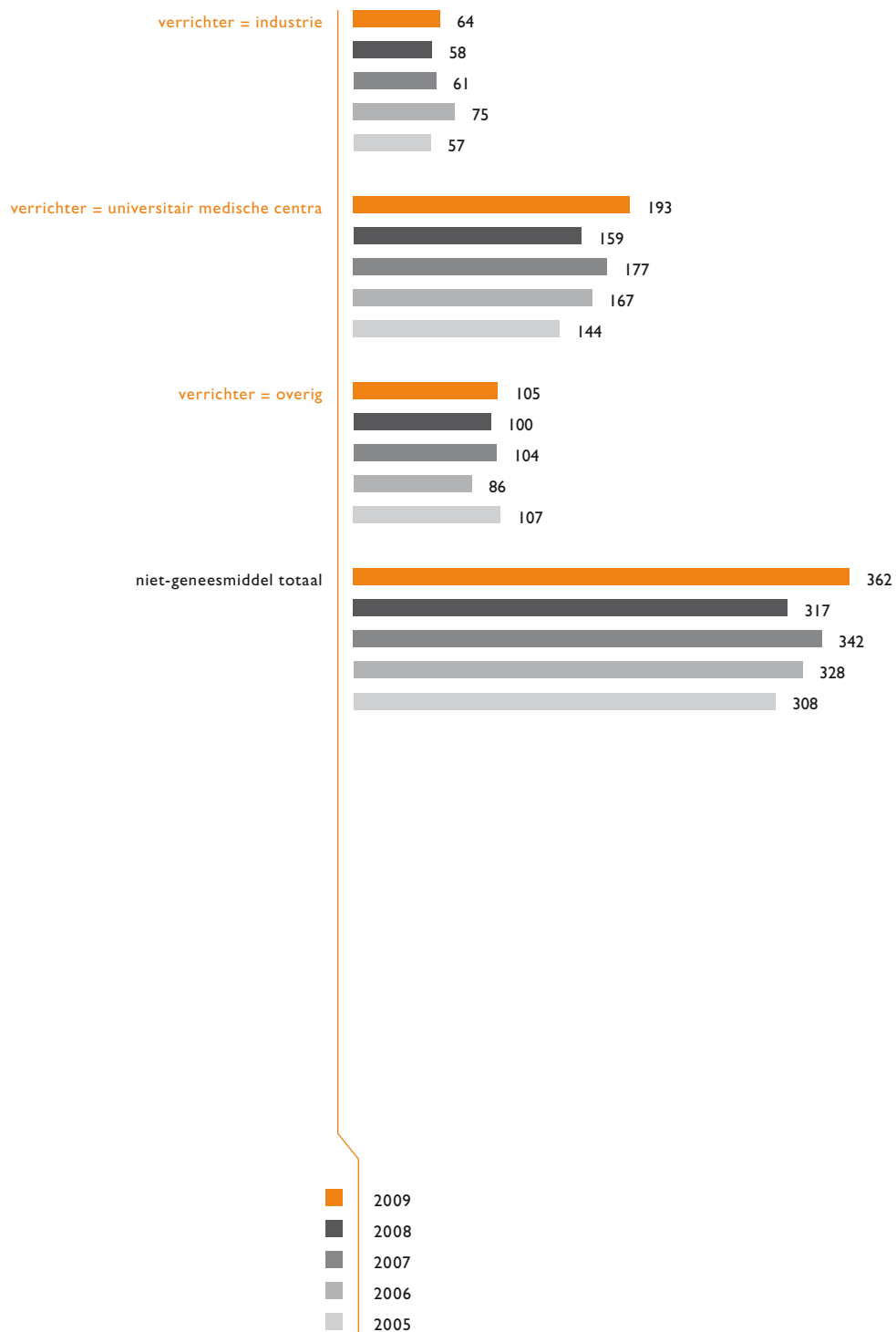
Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



Multicenteronderzoek geneesmiddel



Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



zijn fors gestegen. Terwijl dit naar hun mening niet heeft geleid tot een betere bescherming van de proefpersonen. De Britse onderzoekers pleiten voor een eenvoudige toetsingsysteem zoals 'the Dutch model'. In ons land heeft de invoering van het EU-richtlijn niet geleid tot een forse reductie in het aantal geneesmiddelenstudies. Dat is waarschijnlijk voor een belangrijk deel te danken aan de efficiënte wijze waarop hier de Europese regels zijn ingevoerd.

Het 'Dutch model' werd ook positief benoemd in het rapport van de High Level Group of Independent Stakeholders on Administrative Burdens dat in 2009 werd aangeboden aan de Europese Commissie. Doel van het rapport is te komen tot voorstellen om de administratieve lasten terug te dringen voor oa het geneesmiddelenonderzoek.

Ten slotte ontvangt de CCMO steeds vaker verzoeken uit het buitenland met vragen over 'the Dutch model'. Weinig landen kennen een systeem zoals in ons land waarbij één centrale overheidsorganisatie werkt aan de professionalisering en harmonisering van de decentrale medisch-ethische toetsing.

De ruime waardering voor het Nederlandse decentrale toetsingssysteem is geen reden om tevreden achterover te leunen. Ook in ons land is nog veel winst te boeken bij het terugdringen van de bureaucratie en de administratieve lasten en het stroomlijnen van de toetsing. In de Toekomstvisie worden daartoe concrete plannen gepresenteerd (zie kader blz 59).

Voorzittersoverleg

Tweemaal per jaar worden de voorzitters van alle erkende METC's uitgenodigd voor een voorzittersoverleg. Doel hiervan is om de ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek te bespreken en waar mogelijk tot afstemming te komen. Ook wordt van gedachten gewisseld over ervaren knelpunten en ethische dilemma's bij de toetsing. In 2009 vond het overleg plaats op 22 april en 18 november. Tijdens de bijeenkomsten werden respectievelijk zestien en twintig commissies inclusief de CCMO door hun (vice-)voorzitter vertegenwoordigd.

Eén van de besproken onderwerpen betrof de beoordeling van de benefit/risk ratio van geneesmiddelen door de registratieautoriteiten en hoe deze zich verhoudt tot de medisch-ethische beoordeling van onderzoek met deze middelen door de METC. Over het algemeen bleken belangen en inzichten van de registratieautoriteiten en de METC's sterk parallel te lopen. Toch komt het voor dat een METC bezwaren heeft tegen een voorgesteld onderzoek waarvan de industrie/indieners stelt dat het van de registratieautoriteiten dient te worden uitgevoerd. De METC's werden geadviseerd in dat geval het advies van de registratieautoriteiten op te vragen. Verder zou via reacties op conceptrichtlijnen van de EMEA meer aandacht kunnen worden gevraagd voor het perspectief van de METC.

Een ander besproken onderwerp was een onderzoek naar de evaluatie van de risk/benefit beoordeling van studies door METC-leden. Eén van de conclusies is dat onvoldoende bekend is over de ervaringen van patiënten met het meedoen aan onderzoek en over hun risk/benefit perceptie.

Ook het verkrijgen van lokale uitvoerbaarheidsverklaringen is besproken. In de praktijk blijkt dit in een aantal instellingen onevenredig veel tijd te kosten. In sommige instellingen heeft de raad van bestuur of directie bepaald dat een verzoek voor een lokale uitvoerbaarheidsverklaring ingediend moet worden bij de eigen METC ondanks het feit dat er al goedkeuring ligt van een oordelende METC. De CCMO-richtlijn schrijft dit niet voor en enkele instellingen (oa het Erasmus MC) hebben recent ook een andere procedure ingesteld, waarbij het reeds beoordeelde onderzoeksdossier niet meer naar de eigen METC gaat. Het Erasmus MC presenteerde haar aanpak en eerste ervaringen aan de voorzitters. Zie ook het interview op blz 11. Verder werd aandacht besteed aan de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen en het toetsen door erkende METC's van WMO-plichtig onderzoek met medische hulpmiddelen. De Toekomstvisie van de CCMO werd gepresenteerd, evenals het beeld dat de METC's van de toekomst hebben.

Besloten is om via een programmacommissie de onderwerpen van het voorzittersoverleg in het komende jaar meer af te stemmen met de NVMETC.

Secretarissenwerkgroep

De secretarissenwerkgroep bestaat uit de secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. In 2009 is de werkgroep driemaal bijeen geweest.

Opnieuw stonden standaardisering en digitalisering hoog op de agenda. Zo zijn de ontwikkelingen rond de verdere uitbreiding van verbeteringen van webportal ToetsingOnline besproken. Daarnaast is opnieuw aandacht besteed aan de digitale verspreiding van de vergaderstukken voor de commissievergaderingen. In navolging van de CCMO heeft inmiddels één erkende METC vérgaande plannen voor de digitale verspreiding van de vergaderstukken. Veel METC's wachten met de overgang van *hard copy* naar digitale verspreiding tot het moment dat de onderzoeksdossiers digitaal bij hen ingediend worden. De CCMO wil dit via ToetsingOnline mogelijk maken.

Er is uitgebreid stilgestaan bij de procedures voor de zogenaamde lokale uitvoerbaarheidverklaring bij multicenteronderzoek. Het Erasmus MC presenteerde een nieuwe procedure waarbij de raad van bestuur bij de ondertekening van de lokale uitvoerbaarheidverklaring zich onder meer baseert op het advies van het afdelingshoofd waar het klinisch onderzoek zal worden uitgevoerd. De Rotterdamse METC komt er bij deze interne advisering van de raad van bestuur niet meer aan te pas, in de wetenschap dat het volledige onderzoeksdossier wordt beoordeeld door een collega-METC die erkend is door de CCMO. De METC in het Erasmus MC kan zich zo volledig toeleggen op de inhoudelijke beoordeling van de onderzoeksdossiers waarbij zij zelf optreedt als oordelende commissie. De secretarissen stelden voor om de METC-besluiten te standaardiseren zodat aan de hand daarvan snel duidelijk is welke documenten zijn goedgekeurd.

In 2009 zijn twee subwerkgroepen voortvarend aan de slag gegaan. De subwerkgroep Archivering heeft zich gericht op het beschrijven van de beheersregels voor de METC-archieven van de niet-academische METC's (de archieven van de academische METC's vallen reeds onder de beheersregels van de UMC's). De subwerkgroep Functieomschrijving produceerde een functieomschrijving voor de ambtelijk secretaris van de METC's. Verder is aandacht besteed aan de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen, de kwaliteit van de schriftelijke vastlegging van de besluitvorming (de METC-besluiten), de beoordeling van de onderzoekscontracten en de standaardisering van de commissiedossiers (zie En verder in 2009..., blz 67).

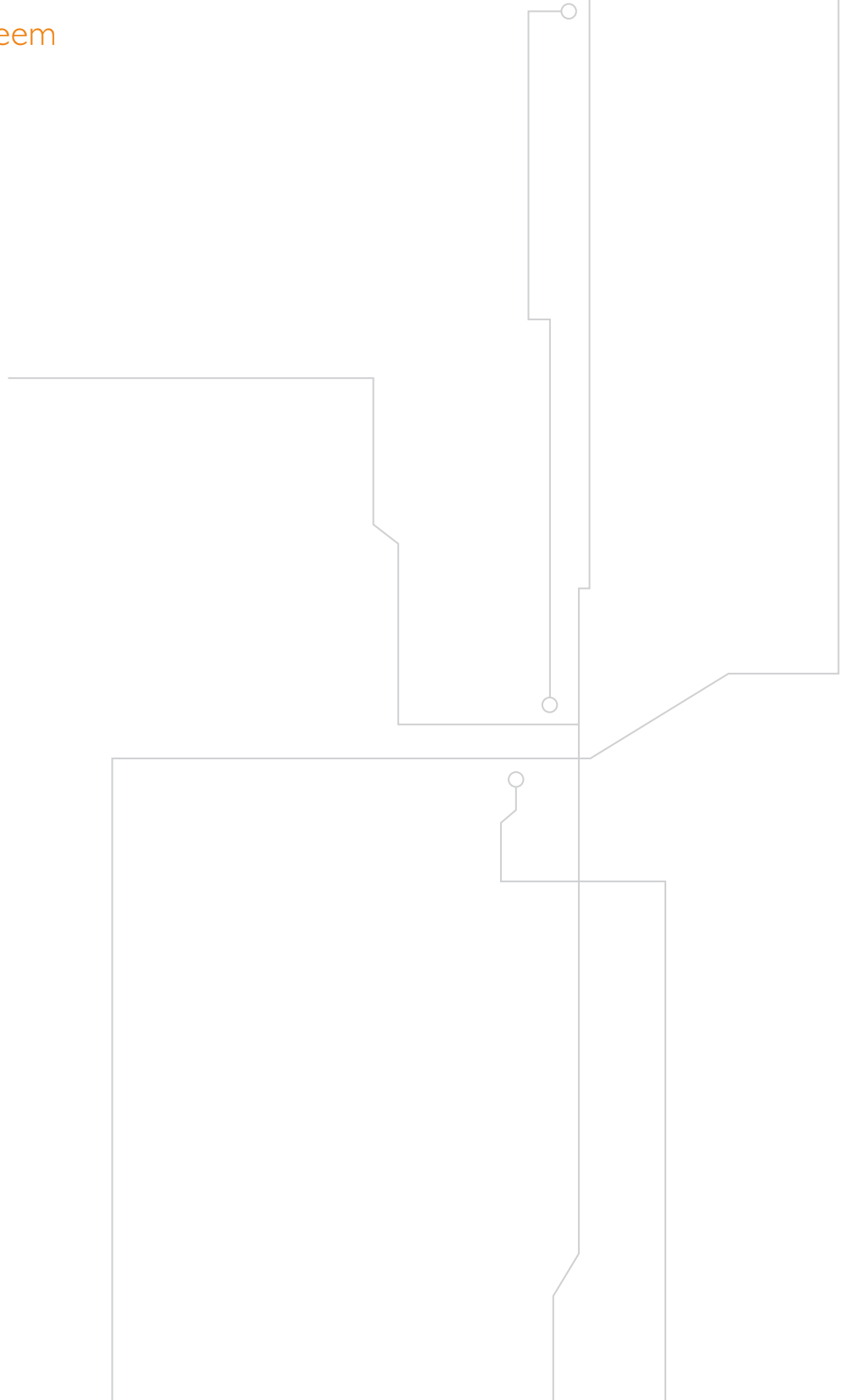
Transparantie toetsingssysteem

De CCMO hecht grote waarde aan een transparant toetsingssysteem. De maatschappij, proefpersonen en patiënten, maar ook onderzoekers en bedrijven moeten duidelijk zicht hebben op de beoordeling van de onderzoeksdossiers door de erkende METC's en de CCMO. De CCMO houdt toezicht op de erkende METC's en publiceert de samenstelling van alle commissies op haar website.

In 2009 ging de CCMO voor haar eigen leden nog een stapje verder. Sinds eind 2009 plaatst de CCMO de (neven)functies van al haar leden en plaatsvervangers op de website. Het streven is dit beleid door te zetten en in de toekomst ook de (neven)functies van alle circa zeshonderd leden en plaatsvervangers van alle erkende METC's op de website te zetten. Om dat voor elkaar te krijgen is echter eerst een standaardisering en digitalisering van de commissiedossiers nodig. Hiertoe zijn inmiddels de eerste stappen gezet (zie ook blz 52).

In 2009 kondigde de CCMO aan dat zij in 2010 de jaarverslagen van de erkende METC's op haar website zal plaatsen. In deze jaarverslagen leggen de METC's verantwoording af over de door hun beoordeelde onderzoeksdossiers. De maatregel heeft betrekking op de jaarverslagen vanaf 2009.

Op pagina 32 van dit jaarverslag staat meer informatie over de transparantie rond het klinisch onderzoek en het openbare CCMO-register.



Toekomstvisie

Op verzoek van staatssecretaris Bussemaker kwam de CCMO in het voorjaar van 2009 met de Toekomstvisie *'Toetsing en toezicht in de toekomst'*. In deze Toekomstvisie schetst de CCMO op basis van tien jaar toetsing- en toezichtervaring de ontwikkelingen in het mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek. Op dit gebied zijn momenteel grote veranderingen gaande. Nieuwe onderzoeksdesigns, innovatieve interventies en middelen worden bedacht. Het aantal theoretisch mogelijke interventies is de afgelopen tien jaar fors toegenomen. De verwachting is dat deze trend zich de komende jaren versneld doorzet.

Tegelijkertijd stellen wetgever en samenleving steeds hogere eisen aan het mensgebonden onderzoek. Mede hierdoor is de beoordeling door de erkende METC's en de CCMO onder druk komen te staan. De CCMO pleit dan ook voor een revisie van het Nederlandse decentrale toetsingsstelsel. Alleen zo kunnen toekomstige ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek het hoofd geboden worden.

Uitgangspunt van de revisie is om te komen tot een transparant decentraal toetsingsstelsel dat excellente inhoudelijke beoordelingen uitvoert en optimale dienstverlening levert aan onderzoekers en bedrijven. Dit betekent dat het lidmaatschap voor een erkende METC en de CCMO aantrekkelijk moet blijven voor de hoogopgeleide professionals die verantwoordelijk zijn voor de inhoudelijke beoordeling van de vele onderzoeksdoSSIERS. Daarnaast moeten de secretariaten goed geoliede ondersteunende organisaties worden waarbij met behulp van ICT-hulpmiddelen en standaardisering de bureaucratie beteugeld en de administratieve lasten voor onderzoekers en bedrijven verminderd worden.

Om dit te bereiken zijn op korte termijn investeringen in het toetsingsstelsel noodzakelijk. Deze investeringen zijn bescheiden, afgezet tegen de vele miljoenen die de Nederlandse overheid beschikbaar heeft gesteld voor innovatief klinisch onderzoek. Zonder gerichte investeringen in het toetsingsstelsel bereikt de stimulering in innovatief klinisch onderzoek echter nooit het beoogde effect.

De Toekomstvisie werd in juni op het symposium ter gelegenheid van het tienjarig bestaan van de CCMO uitgereikt aan staatssecretaris Bussemaker. De staatssecretaris heeft de Tweede Kamer laten weten dat zij haar standpunt in maart 2010 naar het parlement zal sturen.



**‘Als de
academische
component eraan
gaat, zijn we in
de aap gelogeed’**

Prof dr Jos van der Meer
Vice-president KNAW

‘We moeten echt saneren in de bureaucratie’

Prof dr Jos van der Meer is hoogleraar algemene interne geneeskunde aan het UMC St Radboud, vice-president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, voorzitter van de afdeling natuurkunde (KNAW) en lid van de Gezondheidsraad. ‘Natuurlijk staat bij de toetsing de zorgvuldigheid bovenaan, maar voor eenvoudige zaken zou je niet de hele wasstraat door hoeven.’

‘De EU Clinical Trials Directive zet het *investigator driven* geneesmiddelenonderzoek onder druk’, zegt Van der Meer. ‘De *directive* moet toch een beetje op de helling. De KNAW, de European Academies Science Advisory Council (EASAC), de Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM) en de European Medical Research Council (EMRC) richten er hun pijlen ook op. We moeten echt saneren in de bureaucratie.’

De eisen die de EU Clinical Trials Directive stelt aan monitoring, infrastructuur en datamanagement, leiden tot geweldige kosten, aldus Van der Meer. ‘En het geld daarvoor komt bij *investigator driven* onderzoek niet van de industrie. Sterker nog, ik heb meegemaakt dat we zelfs de placebo van de industrie moesten kopen.’ In Nederland kennen we de academische component, de gelden uit de opslag op de patiëntenzorg in UMC’s voor onderzoek en onderwijs. ‘Maar in het kader van de bezuinigingen wordt daar nu kritisch naar gekeken’, zegt Van der Meer. ‘Het Verenigd Koninkrijk stimuleert het *investigator driven* onderzoek door er via het National Institute for Health Research (NIHR) juist meer geld voor uit te trekken. Als de academische component er in Nederland aan gaat, zijn we in de aap gelogeed.’

‘Het is hoog tijd dat er in Nederland een researchagenda komt voor klinisch onderzoek’, zegt Van der Meer. ‘Daarin moeten we ook vooral de *unmet medical needs* en de *neglected areas* ter hand nemen. Het betreft dan vooral studies die misschien financieel gezien niet interessant zijn voor de industrie, maar wel zeer zinnig voor de gezondheidszorg. *Investigator driven* onderzoek kan antwoord geven op belangrijke vragen die niet zozeer samenhangen met nieuwe geneesmiddelen. Mensen worden ook onderzocht, geopereerd. Daarvan willen we ook weten wat het beste is.’ ‘Daarnaast is het belangrijk dat UMC’s beter samenwerken. Zij moeten samen een *clinical trial note* maken en met de erkende METC’s een soort nationale Data Safety Monitoring Board opzetten. Of een grote *pool* waaruit je de benodigde mensen kunt halen’, zegt hij. ‘De acht UMC’s trekken al wel met elkaar op, maar dat is net zo lang als het breed is. Kan het eigen UMC een graantje

meepikken, dan valt de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) uit elkaar en concurreren de UMC’s elkaar toch weer dood.’

Van der Meer zou ook graag zien dat er betere procedures komen voor het afgeven van lokale uitvoerbaarheidverklaringen door de instellingsleiding. ‘Daardoor wordt dubbel werk geminimaliseerd. Kijk naar het programma Infectieziekten van de NWO: in het kader van het *outbreak-onderzoek* was een project ingediend in verband met de influenzapandemie. Er was al veel werk verzet, maar uiteindelijk liep het stuk op het afgeven van verklaringen voor de lokale uitvoerbaarheid door de instellingsleiding. Dat kostte zoveel tijd, dat de pandemie al voorbij was toen de verklaringen er waren. Zonde van het geld’, verzucht Van der Meer. ‘Het vervelende is dat uiteindelijk de meest bureaucratische en haarklopende instelling het tempo bepaalt. En waar ging het over? Het in kaart brengen van het gedrag van het virus, waarbij je mensen misschien een vragenlijst voorlegt.’

Bij medisch-ethische toetsing zelf moet de zorgvuldigheid natuurlijk bovenaan staan, benadrukt Van der Meer. ‘Maar voor eenvoudige zaken als een extra buisje bloed zou je niet de hele wasstraat door hoeven. Waarom moet je tachtig bladzijden strafwerk maken voor zoiets simpels? George Griffin, hoogleraar aan de St George’s University in London, bracht onlangs het begrip proportionaliteit nog eens naar voren. Eerder schreef hij in *The Times* over de bureaucratie en de stroperigheid die voortkomt uit de EU Clinical Trials Directive. Hij waarschuwde dat die het einde betekent van het klinisch onderzoek in het Verenigd Koninkrijk (VK). Die brief heeft een flinke echo gekregen. Er is in het VK nu meer aandacht voor proportionaliteit: naarmate je meer doet bij proefpersonen of patiënten, moet je meer met de billen bloot’, vertelt Van der Meer. ‘Daar kun je spelregels voor maken. In Nederland is de CCMO daar de beste instantie voor, omdat van daaruit decentraal regels worden geïmplementeerd.’

Digitalisering

Webportal ToetsingOnline

In 2009 ging de webportal ToetsingOnline haar vierde jaar in. Via de portal kunnen indieners het ABR-formulier online invullen en indienen. De toetsingscommissie en de bevoegde instantie gebruiken de webportal om het beoordelingsproces vast te leggen en de beoordelingstermijnen te registreren. De indieners van onderzoeksdossiers kunnen het beoordelingsproces van hun dossier door middel van ToetsingOnline via internet volgen. Het aantal gebruikers van ToetsingOnline is in 2009 gestegen naar ruim achtduizend. Het aantal actieve gebruikers ligt iets lager.

In januari 2009 is een pilot gestart omtrent de melding en beoordeling van bijwerkingen van *investigator initiated* onderzoek via de nieuwe bijwerkingenmodule van ToetsingOnline. Vijf erkende METC's hebben hieraan een bijdrage geleverd. Zij bezochten hiervoor in april een instructiemiddag. De pilot heeft geleid tot een aantal verbeteringen aan de bijwerkingenmodule. Vanaf 1 januari 2010 moeten ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en voorvallen (SAE's) bij *investigator initiated* onderzoek voor studies met een NL-nummer, via de bijwerkingenmodule worden ingediend en beoordeeld. Dat houdt in dat alle erkende METC's vanaf die datum met ToetsingOnline moeten werken voor het beoordelen van bijwerkingen. Om de METC's daarop voor te bereiden is in november en december de instructie voor het werken met de bijwerkingenmodule opnieuw aangeboden aan de overige erkende METC's.

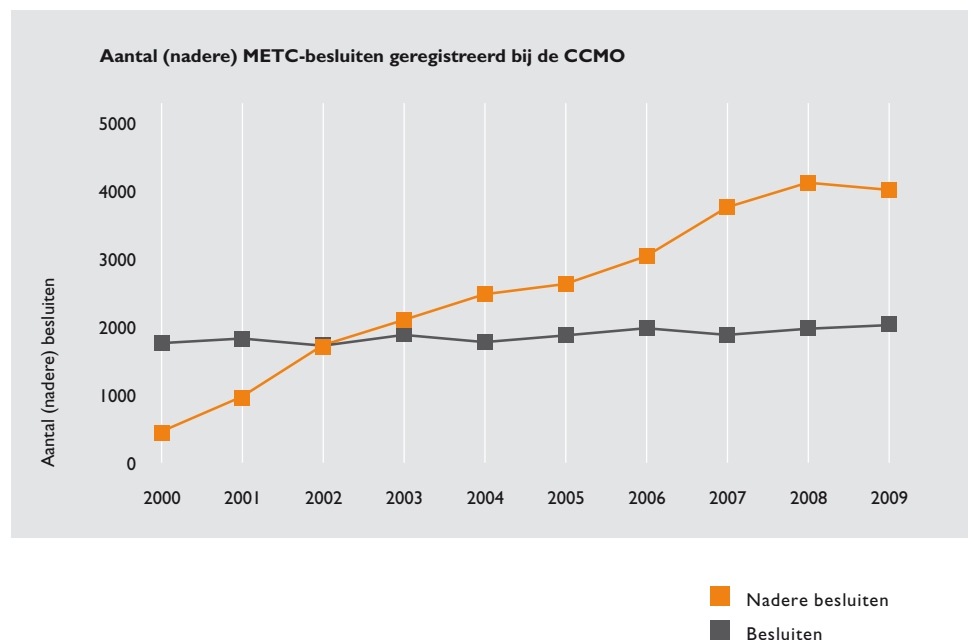
In november 2009 volgde een belangrijke update van ToetsingOnline. De nieuwe versie is sneller en tweetalig. Indieners kunnen zowel in het Nederlands als in het Engels op de portal terecht, en desgewenst hun ABR-formulier in het Engels invullen. Gebruikers kunnen bovendien voortaan zelf hun registratiegegevens wijzigen. Naast de instructiemiddagen voor de bijwerkingenmodule ontving de CCMO begin december twee METC's

voor een algemene instructie. Het aantal erkende METC's dat eind 2009 gebruik maakt van ToetsingOnline komt daarmee op 24 (van de in totaal 30). Met de update van ToetsingOnline is tevens een aantal vragen op het ABR-formulier gewijzigd of verwijderd. Eén van de gewijzigde vragen betreft het vaccinonderzoek. Dit in verband met het gewijzigde beleid ten aanzien van de beoordeling van onderzoek met geregistreerde vaccins (zie blz 28). Tevens is de vraag betreffende openbaarmaking komen te vervallen. Vanaf deze datum komen de kerngegevens van alle nieuwe ingediende en beoordeelde ABR-formulieren standaard in het openbare CCMO-register.

Eind 2009 werd ToetsingOnline verder uitgebreid met een zogenaamde METC-uploadmodule. Via deze applicatie kunnen de erkende METC's hun (nadere) besluiten digitaal opslaan in ToetsingOnline. Deze besluiten zijn vervolgens via internet te raadplegen door zowel de indiener van het onderzoekdossier, de METC en de CCMO.

Wanneer de METC kiest voor het uploaden van haar besluiten vervalt de verplichting om een afschrift van de besluiten naar de CCMO te sturen. Ook het meesturen van een kopie van het beoordeelde ABR-formulier kan dan achterwege blijven aangezien deze informatie reeds is opgenomen in ToetsingOnline. In januari 2010 zal de METC-uploadmodule getest worden. In totaal hebben zeventien METC's zich aangemeld voor deelname aan deze pilot. De resultaten van de pilot zullen gebruikt worden om (waar nodig) verbeteringen aan te brengen van de METC-uploadmodule waarna alle erkende METC's van deze nieuwe applicatie gebruik kunnen gaan maken.

Het aantal METC-besluiten geeft een beeld van de omvang van het klinisch onderzoek in ons land. Dit aantal is al jaren min of meer constant. Het aantal nadere besluiten heeft een indruk van de dynamiek van het wetenschappelijk onderzoek en het aantal wijzigingen dat erkende METC's beoordelen.



De figuur hiernaast laat zien dat het aantal beoordeelde wijzigingsvoorstellen de afgelopen jaren fors is toegenomen. De gegevens van 2009 suggereren dat daarin het plafond bereikt is. Dat is goed nieuws voor de erkende METC's die jaar na jaar het aantal wijzigingsvoorstellen zagen toenemen waardoor ook de werkdruk bij de commissies navenant toenam.

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

De CCMO is een zelfstandig bestuursorgaan (ZBO) en heeft een onafhankelijk secretariaat: 'Van hiërarchische ondergeschiktheid aan de minister is geen sprake. De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden bij koninklijk besluit benoemd en de commissie beschikt over een onafhankelijk secretariaat, terwijl de minister – zoals de raad (Raad van State, red) terecht constateert – geen invloed heeft op de individuele beslissingen van de commissie.' (bron: Kamerstukken II 1991/92, 22 588, A, p 7). De commissie is op 6 april 1999 geïnstalleerd door mevrouw Borst, destijds minister van Volksgezondheid.

Taken en werkwijze (TC en BI)

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder erkende METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Hoe de CCMO deze taak in het afgelopen verslagjaar uitvoerde, is terug te vinden in deel 3 van dit verslag (zie Toetsingsstelsel, blz 46).
- toetsingscommissie (TC). De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryowet. Meer informatie hierover staat in deel 1 van dit verslag (zie Centraal beoordeeld onderzoek, blz 28).
- bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij slechts een marginale toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de METC's zelf niet kunnen uitvoeren. Verderop in dit deel staat een korte evaluatie van de BI-taak.

- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar cq beroep tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven besluiten. Sinds 1 maart 2006 treedt zij niet meer op als beroepsorgaan bij besluiten die op of na die datum door de erkende METC's zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek. Voor deze oordelen kan de indiener tegenwoordig bezwaar aantekenen bij de oordelende METC. Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve besluiten in 2009 staat op blz 18. Ingekomen bezwaren tegen door de CCMO afgewezen METC-leden staan op blz 50.
- registratie van onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt. De CCMO doet daar geregeld verslag van aan betrokkenen, onder andere via haar jaarverslagen. Sinds eind 2008 wordt een deel van de gegevens in het openbare CCMO-register geplaatst.
- signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijks over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtscellen, embryo's en de foetus. Voor wat betreft 2009 is dit te vinden op blz 26.
- voorlichtingstaak. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt gedaan. Onderzoekers, politiek, pers en publiek weten de CCMO in toenemende mate te vinden. Wat dat in cijfers betekende voor 2009, staat verderop in dit deel en onder het kopje 'Presentaties en publicaties CCMO 2009' (blz 70).

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement, *Standard Operating Procedures* (SOP's) en een

Handboek secretariaat. De SOP's en het handboek worden op gezette tijden geactualiseerd en doorgenomen met de medewerkers van het secretariaat.

Termijnen TC en BI

Bij het toetsen van onderzoek is de CCMO, net als alle toetsingscommissies, gebonden aan termijnen. In 2009 had de CCMO gemiddeld 61 dagen nodig om bij de 54 primaire indieningen tot een oordeel te komen. Dit is exclusief eventuele klokstops. Voor veel van door haar beoordeeld onderzoek gelden afwijkende (langere) termijnen. Een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO daarom niet zoveel. Wat meer zegt is of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie de wettelijke termijn die voor dat type onderzoek geldt, heeft overschreden. Van de 54 beoordeelde onderzoeks-dossiers in 2009 bleek dit bij twaalf primaire beoordelingen het geval (22%).

In haar rol als bevoegde instantie (BI) heeft de CCMO 596 onderzoeks-dossiers ontvangen. Dat zijn er ongeveer evenveel als het jaar ervoor. Voor de zogenaamde BI-toets staat een termijn van veertien dagen. De gemiddelde termijn die de CCMO in 2009 nodig had om tot een verklaring van 'geen bezwaar' te komen, was acht dagen. Bij 580 van de 596 onderzoeks-dossiers was de CCMO in staat de beoordeling binnen de termijn van veertien dagen af te ronden. Bij zestien onderzoeks-dossiers is de termijn overschreden. Meestal telde de overschrijding slechts enkele dagen. Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid wanneer niet binnen een jaar is gestart met het onderzoek. De CCMO heeft als bevoegde instantie om deze reden elf keer de verklaring van 'geen bezwaar' van een onderzoeks-dossier moeten verlengen. Daarnaast heeft de CCMO 1473 substantiële amendementen ontvangen en met een gemiddelde termijn van dertien dagen afgehandeld.

Deze cijfers komen grotendeels overeen met die van 2008.

De CCMO als bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat wordt beoordeeld door erkende METC's. Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voert de BI slechts een marginale toets uit. Deze bestaat uit het controleren van de Europese Eudravigilance-databank op relevante bijwerkingen die niet in het onderzoeksdossier worden gemeld (SUSAR's). Deze bijwerkingen zijn niet bekend bij de erkende METC die de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier doet. De erkende METC's hebben namelijk zelf niet rechtstreeks toegang tot de EU-bijwerkingendatabank, maar kunnen wanneer nodig via de CCMO informatie uit de databank opvragen.

De CCMO consulteert de databank alleen actief voor onderzoeksdossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen.

De CCMO heeft in 2009 als BI 596 onderzoeksdossiers ontvangen. Uiteindelijk heeft de CCMO voor al deze onderzoeksdossiers een 'geen bezwaar'-verklaring afgegeven.

Voor twee onderzoeksdossiers heeft de CCMO de oordelende METC geïnformeerd over bevindingen in de EU-bijwerkingendatabank. Bij het ene dossier ging het om twee meldingen in de EU-bijwerkingendatabank die niet in het onderzoeksdossier waren opgenomen. Bij het andere dossier ging het over een eerdere correspondentie met de indiener over een SUSAR-melding van rhabdomyolyse in diezelfde databank.

Voor vijf onderzoeksdossiers is de indiener gevraagd om aanvullende informatie op basis van bevindingen in de EU-bijwerkingendatabank. Op basis van deze aanvullende informatie werd uiteindelijk een 'geen bezwaar'-verklaring afgegeven.

De CCMO heeft voor negen onderzoeksdossiers veiligheidsinformatie van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) ontvangen. Deze is doorgestuurd naar de METC's die verantwoordelijk waren voor de beoordeling van het onderzoek met het betreffende geneesmiddel.

Daarnaast heeft de CCMO twee keer veiligheidsinformatie van de Europese zusterorganisaties ontvangen (via de Clinical Trial Facilitation Group). Ook deze is doorgestuurd naar de betreffende METC's.

Voor substantiële amendementen geeft de CCMO automatisch een 'geen bezwaar'-verklaring af, in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling bij de oordelende METC in goede handen is.

Deze kan, indien gewenst, advies inwinnen bij de CCMO wanneer zij nadere gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank nodig denkt te hebben om tot een oordeel te komen.

De bevoegde instantie ontvangt met enige regelmaat attenderingen vanuit de Europese Eudract-databank. Deze databank bevat basale informatie over alle Europese geneesmiddelenstudies. De Eudract-meldingen worden automatisch naar de bevoegde instanties gestuurd als in een van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, het onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studiestop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. De CCMO brengt na ontvangst van deze berichten de oordelende METC op de hoogte. In 2009 informeerde de CCMO de oordelende METC's 127 keer over dergelijke meldingen.

In 2009 is in Europa gestart met de Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). De VHP, thans nog in pilotfase, is opgezet door de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG). De procedure behelst een gecoördineerde beoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in verschillende Europese

lidstaten. Deze beoordeling gaat vooraf aan de indiening van het gehele onderzoeksdossier. Doel van de VHP is om divergente beslissingen en landspecifieke eisen aan multinationalaal geneesmiddelenonderzoek te voorkómen. De VHP heeft geen betrekking op de toets door de Europese METC's en heeft zich tot nu toe beperkt tot onderzoek met ongeregistreerde geneesmiddelen of *first in men studies*. Eind 2009 heeft ook de CCMO zich bij de VHP aangesloten.

De CCMO als toezichthouder

In oktober ontving de CCMO een melding van een zorgverzekeraar over twee geneesmiddelenstudies bij longkankerpatiënten, waarbij verzocht werd om een schorsing van beide studies.

De CCMO nodigde daarop de vertegenwoordigers van de zorgverzekeraars uit voor een gesprek. Tijdens dat gesprek gaf de CCMO een toelichting over de juiste route voor de melding. De betreffende studies zijn beoordeeld en goedgekeurd door een erkende METC. De CCMO is niet bevoegd om een besluit van een erkende METC te overrulen. Bij geneesmiddelenstudies kan alleen de oordelende METC een lopende studie schorsen. De CCMO adviseerde daarom de zorgverzekeraar de melding te sturen naar de betreffende METC met het verzoek de eerder afgegeven goedkeuringen te heroverwegen. Deze procedure werd gevolgd. De oordelende METC heeft vervolgens de door de zorgverzekeraar ingebrachte informatie beoordeeld en zag hierin geen reden om haar eerder afgegeven goedkeuringen te herzien. Daarop heeft de zorgverzekeraar zich gewend tot de CCMO en haar gevraagd in haar rol als toezichthouder te onderzoeken of de METC haar toetsingwerk bij de beoordeling van de betreffende studies naar behoren heeft uitgevoerd. Daarop heeft de CCMO eind 2009 bij de METC alle relevante stukken opgevraagd voor een analyse van de toetsing. Deze zullen begin 2010 door de CCMO worden onderzocht.

In februari ontving de CCMO een melding van een voormalig lid van de METC METiGG kamer zuid. Kort samengevat was het ex-commissielid van mening dat de METiGG haar inhoudelijke beoordeling onvoldoende gedegen uitvoerde. Daarop volgde een gesprek van de CCMO met de voorzitter en ambtelijk secretaris van de METiGG kamer zuid. In dat gesprek gaf de CCMO aan dat zij een toezichtactie zou starten en een aantal onderzoeksdoSSIERS zou opvragen om de toetsing door de METiGG te onderzoeken. Door de hoge werkdruk en beperkte capaciteit bij het secretariaat van de CCMO kon deze taak niet terstond ter hand genomen worden. Eind 2009 werden bij de METiGG kamer zuid enkele onderzoeksprotocollen en aanvullende stukken opgevraagd. De CCMO zal begin 2010 de toetsing van deze doSSIERS door de METiGG verder onderzoeken.

Tweede zelfevaluatie: Voorwaarts ...

In juni kwam de CCMO met haar tweede zelfevaluatie 'Voorwaarts ...' waarin zij haar functioneren over de periode 2004 – 2008 onder de loep neemt. In hoofdstuk vier van de zelfevaluatie komt de CCMO met een aantal aandachtspunten. Eén daarvan is de traagheid waarmee wetswijzigingen tot stand komen. De CCMO vraagt zich af of de verdeling van de regulatoire bevoegdheden tussen het ministerie van VWS en de CCMO nog wel helemaal van deze tijd is. Traditioneel kiest de wetgever voor hiërarchische sturing middels gedetailleerde wetgeving. Bij onderwerpen die snel aan veranderingen onderhevig zijn, zoals biomedisch wetenschappelijk onderzoek en ICT, dreigt al snel een situatie waarbij de regelgeving achter de feiten aanloopt. Aanpassing van de regels vergt veel kennis van de praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De noodzakelijke capaciteit en kennis is niet altijd vanzelfsprekend aanwezig op het ministerie van VWS, waardoor aanpassing van de regelgeving lang op zich laat wachten. Ook wijzigingen die juridisch gezien weinig voeten in de aarde hebben, kunnen hier-

door belangrijke consequenties hebben voor de praktijk.

De CCMO pleit dan ook, in navolging van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR), voor minder gedetailleerde sturing vanuit de wetgever ten aanzien van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uiteraard dient de wetgever de grenzen van wat wel en niet toelaatbaar is aan te geven. Maar de precieze invulling van de uitvoering zou meer overgelaten kunnen worden aan de CCMO die samen met het onderzoeksveld komt tot werkbare oplossingen bij geconstateerde knelpunten. Daartoe zou de CCMO de bevoegdheid moeten krijgen om richtlijnen op te stellen voor opdrachtgevers/verrichters en uitvoerders van onderzoek voor zover het gaat om praktische aspecten die samenhangen met de toetsing. Gedacht kan worden aan zaken als welke documenten moeten worden ingediend bij de bevoegde instantie, welk *format* gebruikt moet worden bij de digitale indiening en de daarbij te volgen procedures, enzovoorts. Dan kan sneller ingespeeld worden op de dynamische wereld van de biomedische wetenschappen.

Daarnaast pleit de CCMO in haar tweede zelfevaluatie voor een vereenvoudiging van de regels voor multicenteronderzoek. Met name bij het *investigator initiated* multicenteronderzoek is de procedure voor de proefpersonenverzekering een pijnpunt. Bij dit type onderzoek moeten vaak alle deelnemende centra zelf een proefpersonenverzekering afsluiten. De opdrachtgever van de studie verzamelt deze informatie en biedt deze ter beoordeling aan bij de oordelende METC. Deze controleert op haar beurt of voor alle centra een deugdelijke proefpersonenverzekering is afgesloten. Deze procedure is erg bureaucratisch en bovendien foutgevoelig zoals ook is gebleken bij de PROPATRIA-studie. Daar bleken de proefpersonen in één van de deelnemende centra niet verzekerd (zie blz 15). Veel praktischer is het om

(net als de gewoonte is bij commercieel multicenteronderzoek) de opdrachtgever één proefpersonenverzekering af te laten sluiten voor alle deelnemers van alle deelnemende centra. Een alternatief kan zijn een centrale regeling voor de compensatie van schade opgelopen als gevolg van het onderzoek.

Voorlichting

In 2009 ontving de CCMO per e-mail ruim achthonderd vragen. Circa honderd daarvan hadden betrekking op de vraag of een specifiek onderzoeksvoorstel wel of niet onder de WMO viel. Ook gingen relatief veel vragen over onduidelijkheden bij multicenteronderzoek en de proefpersoneninformatie. Wat verder opviel was het aanzienlijk aantal vragen van onderzoekers wat ze waar, bij wie en wanneer moesten aanleveren, de zogenaamde documentenstromen. Dit laatste lijkt een direct gevolg van de geleidelijke omschikking van analoge naar (verplichte) digitale administratieve verwerking van de onderzoeksdoSSIERS in Nederland. Met de verdere uitbreiding van de portal ToetsingOnline zal deze vraagcategorie naar verwachting op termijn sterk in aantal afnemen (zie Digitalisering, blz 62). Voor ToetsingOnline bereikte de CCMO het afgelopen jaar ook de nodige, vooral technische vragen: in totaal ruim duizend (per e-mail of telefoon). De meeste vragen betroffen verzoeken tot overdracht van een doSSIER (ca 130), onterechte meldingen van startdata – deze waren eigenlijk voor de toetsende METC bestemd – (100) en vragen over het inloggen (75).

In november werd een nieuwe, tweetalige versie van ToetsingOnline in gebruik genomen. In deze nieuwe versie kunnen gebruikers voortaan zelf hun registratiegegevens wijzigen. Naar verwachting zal dit leiden tot een afname van verzoeken tot wijzigingen in de registratie. Als bevoegde instantie (B1) kreeg de CCMO een kleine tweehonderd e-mailvragen. Daarvan

gingen er ruim vijftig over de status van een beoordeling, zeventien betroffen een correctie van de beoordeling in ToetsingOnline, en in vijftien gevallen gaf men aan graag alsnog een ontvangstbevestiging te willen ontvangen. Ook de vraag of documenten wel of niet naar de BI moesten worden gestuurd, scoorde relatief hoog.

Om mensen met vragen zo goed mogelijk van dienst te kunnen zijn, heeft de CCMO in 2009 verschillende verbeteracties in de voorlichting gerealiseerd. Allereerst is begonnen met het instellen van een telefonisch spreekuur, met een front en back office. Ondanks de kleine bezetting van het CCMO-secretariaat kunnen bellers zo snel en vakkundig te woord worden gestaan, ook bij inhoudelijk lastige vragen. Het telefonisch spreekuur is na een (verlengde) proef tijdens de vakantieperiode uiteindelijk in december definitief ingevoerd.

Daarnaast is de informatie op de website beter ontsloten, dankzij een herziene en verder uitgebreide trefwoordenlijst. De vormgeving van de pagina's van de verschillende stappenplannen is verduidelijkt, de Engelstalige informatie en categorie veelgestelde vragen is verder uitgebreid en er zijn een tweetal themapagina's bijgekomen, over celtherapie en de Wet dwangsom. Voor ToetsingOnline verschenen nieuwe versies van de handleiding voor gebruikers en erkende METC's, en er kwamen instructiefilmpjes op de website over het melden van bijwerkingen via de portal. Het veld is via nieuwsberichten met enige regelmaat van deze en andere relevante wijzigingen op de hoogte gebracht. Actief zijn daartoe in 2009 per e-mail acht attenderingen gestuurd naar de circa tweeduizend geïnteresseerden die zich hiervoor hebben opgegeven.

Ten slotte organiseerde het secretariaat van de CCMO in 2009 verschillende bijeenkomsten voor erkende METC's om het werken met Toetsing-

Online te demonstreren en nader toe te lichten. Tevens verzorgde de CCMO meerdere presentaties over de WMO (zie Presentaties 2009, blz 70).

... en verder in 2009

In 2009 bestond de CCMO tien jaar.

Ter gelegenheid hiervan organiseerde vws op 4 juni 2010 een symposium met binnen- en buitenlandse sprekers. Tijdens het symposium reikte de voorzitter van de CCMO, de heer Koëter, de Toekomstvisie en tweede zelfevaluatie uit aan staatssecretaris Bussemaker. In haar speech sprak de staatssecretaris haar waardering uit voor hetgeen in tien jaar tijd is bereikt. Ook noemde ze een aantal recente ontwikkelingen, zoals het onderzoek met kinderen, de digitalisering en de werkdruk bij de CCMO.

Op 11 december organiseerde de CCMO het symposium *'De bewaking van de veiligheid van de proefpersoon in klinisch onderzoek'*. Tijdens het symposium kwamen drie onderwerpen aan bod: de rol van de Data Safety and Monitoring Boards (DSMB's), de digitale indiening van ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en ongewenste voorvallen (SAE's) via webportal ToetsingOnline (zie ook pagina 62) en de rol van de raad van bestuur bij *investigator initiated* (multicenter) onderzoek. De belangstelling voor het symposium was zo groot dat uitgeweken moest worden naar een andere locatie. Het Erasmus MC bood hulp en stelde een collegezaal ter beschikking. Voor de deelnemers van het symposium werd een reader samengesteld met daarin oa aanwijzingen voor en informatie over het opzetten van een DSMB, en een template voor een zogenaamde DSMB-charter. Ook werd de nieuwe versie van de template research protocol opgenomen in de reader en op de CCMO-website geplaatst.

Verder besloot de CCMO in 2009 een aantal *Standard Operating Procedures* (SOP's) aan te passen en werd ook het reglement aangescherpt.

Voortaan worden (wanneer nodig) de (neven) functies van de commissieleden ieder kwartaal aangepast en gepubliceerd op de website van de CCMO. Voorafgaand aan een verlenging van het lidmaatschap van een (plaatsvervangend) lid, zal voortaan een evaluatiegesprek plaatsvinden.

Tot slot startte de CCMO in 2009 met het gebruik van het Rijksweb voor eigen gebruik. De onderzoeksdossiers en de adviesaanvragen aan de CCMO-leden (ook wel referenten genoemd) worden sinds eind 2009 op het CCMO Rijksweb geplaatst. Daarnaast ontvangen de referenten de onderzoeksdossiers nog per post. Na de ontvangst van de adviesaanvraag per e-mail kunnen de referenten er voor kiezen om de stukken via het CCMO Rijksweb rechtstreeks van het scherm te lezen en aldus hun advies op schrift te stellen, of te wachten op de bezorging per post. Tevens plaatst het secretariaat van de CCMO één week voor de plenaire vergadering alle vergaderstukken op het CCMO Rijksweb. Dezelfde informatie wordt ook nog langs de gebruikelijke weg verspreid (CD-ROM per post). Onderzocht wordt of het plaatsen op het CCMO Rijksweb de verzending van de CD-ROM volledig kan vervangen.

Commissie

Leden

Prof dr ID de Beaufort

Prof dr JH Beijnen

Dr GJJW Bours

Prof dr LM Bouter

Prof dr AF Cohen

Prof dr CMA Frederiks

Prof dr R de Groot

Prof dr mr JKM Gevers

Prof dr JCJM de Haes

Prof dr MJ Heineman

Prof dr GH Koëter

Prof dr E van Leeuwen

Prof dr MM Levi

Prof dr BA Oostra

Prof dr JPJ Slaets

Drs M Vos-van Gortel

Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer

Prof dr DDM Braat

Prof dr J Denollet

Dr mr JCJ Dute

Prof dr JDF Habbema

Prof dr JPH Hamers

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam

ziekenhuisapotheker

hoogleraar analytische geneesmiddelen toxicologie, Universiteit Utrecht

verplegingswetenschapper

verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht (lid vanaf 1 juni, hiervoor plv lid)

methodoloog

hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

vice-voorzitter en farmacoloog

hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

verplegingswetenschapper

emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen (lid tot 1 juni 2009)

kinderarts

hoogleraar paediatric, Radboud Universiteit Nijmegen (lid vanaf 1 april)

vice-voorzitter en jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam

vice-voorzitter en jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam

embryodeskundige

hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

voorzitter en arts

emeritus hoogleraar longziekten UMC Groningen

ethicus

hoogleraar medische ethiek, UMC St Radboud, Nijmegen

arts

hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

fundamenteel wetenschapper/moleculair geneticus

hoogleraar moleculaire genetica, Erasmus MC, Rotterdam

arts

hoogleraar geriatrie Rijksuniversiteit Groningen

proefpersonenlid

voormalig lid Raad van State

farmacoloog

hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht

embryodeskundige

hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

medisch psycholoog

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

jurist

universitair hoofddocent, Universiteit van Amsterdam

methodoloog

hoogleraar medische beslistkunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

verplegingswetenschapper

bijzonder hoogleraar Verpleging en verzorging van ouderen, Universiteit Maastricht (lid per 1 juli)

proefpersonenlid

lid Raad van State

Prof dr C Mummery

Prof dr P Vermeij

Prof dr MB Vroom

Waarnemer namens het ministerie van VWS

Drs RM den Hartog-van Ter Tholen

Adviseurs

Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

Adviseurs genterapie

Prof dr FG Grosveld

Prof dr CH Bangma

Prof dr AJM Berns

Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

Prof dr FG Grosveld

Prof dr ADME Osterhaus

Juridisch adviseur

Prof mr GRJ de Groot

Secretariaat

Dr ir MDM (Monique) Al

Drs DL (Dymph) van Drie-van den Boom

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

B (Bharti) Dwarka-Tewari

Dr MJH (Marcel) Kenter

E (Eveline) Kooij, MA

Ing SH (Simone) Korevaar

MK (Monika) Krystoporska

A (Annemarie) Mast

Mr RJ (Jim) Terwiel

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

Dr ir T (Trinette) van Vliet

Dr KRJ (Kaate) Vanmolokot

Dr PJM (Paula) Vossebeeld

KS (Kirsten) Wilson, BSc

PC (Nance) Wüts-de Groot

fundamenteel wetenschapper/celbioloog

hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

ziekenhuisapotheker

emeritus hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

arts

hoogleraar Intensive care geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

beleidsmedewerker

directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam

hoogleraar immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

hoogleraar immunogenetica van transplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam/Erasmus MC Rotterdam

bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht, Vrije Universiteit Amsterdam

secretaris medische zaken (*in dienst tot 14 oktober*)

stafmedewerker communicatie

secretaris medische zaken

administratief medewerker (*in dienst tot 1 april*)

algemeen secretaris

administratief medewerker (*in dienst per 11 mei*)

coördinator informatievoorziening

medewerker managementondersteuning

medewerker informatievoorziening

secretaris juridische zaken

secretaris juridische zaken

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

medewerker bedrijfsvoering en kwaliteit (*in dienst per 1 januari*)

administratief medewerker

Presentaties

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland – WMO en CCMO	Bijeenkomst research groep afdeling Nefrologie LUMC	Strik	Leiden	9 januari	MDM AI
Klinisch onderzoek in Nederland, trends over de jaren heen	NVFG Nieuwjaarsbijeenkomst	NVFG	Utrecht	13 januari	T van Vliet
Medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland – WMO en CCMO	Bijeenkomst research groep afdeling Nefrologie LUMC	Strik	Leiden	16 januari	MDM AI
The role of research ethics committees in maintaining integrity	THE EFGCP annual conference 2009	EFGCP	Praag	27 januari	MJH Kenter
WMO en CCMO	ICH-GCP cursus	Strik	Utrecht	29 januari	MDM AI
Regulating human participants protection in the Netherlands – Complexity & Compliance	The changing landscape of human participants protection	NCEHR	Ottawa	21 februari	MJH Kenter
WMO onderzoek –reikwijdte en eisen	Werkgroep onderzoek - Bartimeus	Bartimeus	Doorn	19 maart	MDM AI
WMO en mondzorg onderzoek	Vakgroep onderzoek – Nederlandse vereniging van Mondhygiënisten (NVM)	NVM	Nieuwegein	26 maart	T van Vliet
Algemene instructie ToetsingOnline	Instructie erkende METC's	CCMO	Den Haag	20 april	A Mast
Instructie bijwerkingen beoordelen in ToetsingOnline	Instructie erkende METC's	CCMO	Den Haag	22 april	A Mast
Medical research with human subjects in the Netherlands	GUIDE	Jonkman	Groningen	12 mei	GH Koëter
Klinisch geneesmiddelenonderzoek en de rol van de METC	Collegedag CBG	CBG	Den Haag	10 juni	GH Koëter
Digitale dienstverlening en de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek	Mastercourse invoering e-overheid	Digitaal Bestuur	Den Haag	11 juni	MJH Kenter
Medisch wetenschappelijk onderzoek en de CCMO-toekomstvisie	The future of clinical trail regulations	Smelt Training	Den Dolder	27 augustus	MJH Kenter
Toezicht op toetsen	Medisch-ethische toetsing in Nederland: Quo Vadis	Stichting Bebo	Assen	9 oktober	GH Koëter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
CCMO-toekomstvisie: upgrading naar WMO v2.0	Medisch-ethische toetsing in Nederland: Quo vadis	Stichting BeBo	Assen	9 oktober	MJH Kenter
The contribution of observational studies in Clinical Medicine	Figon dagen	FIGON	Lunteren	13 oktober	GH Koëter
CCMO-toekomstvisie: upgrading naar WMO v2.0	Bespreking Novartis Nederland	Novartis	Arnhem	27 oktober	MJH Kenter
Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Meeting with Japanese CTC's	Penthecia	Den Haag	9 november	MJH Kenter
Defining the role of a central research ethics committee – the Dutch approach	FERCAP-conference	FERCAP	Chiangmai (Thailand)	23 november	MJH Kenter
Instructie bijwerkingen beoordelen in ToetsingOnline	Instructie erkende METC's	CCMO	Den Haag	23 november	A Mast
Instructie bijwerkingen beoordelen in ToetsingOnline	Instructie erkende METC's	CCMO	Den Haag	25 november	A Mast
CCMO-toekomstvisie: upgrading naar WMO v2.0	Bespreking GSK Nederland	GSK	Zeist	27 november	MJH Kenter
Instructie bijwerkingen beoordelen in ToetsingOnline	Instructie erkende METC's	CCMO	Den Haag	3 december	A Mast
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	CCMO-symposium: De veiligheid van de proefpersonen in klinisch onderzoek	CCMO	Rotterdam	11 december	MJH Kenter

Publicaties

MJH Kenter

Regulating Human Participants Protection in Medical Research and the Accreditation of Medical Research Ethics Committees in the Netherlands

J Acad Ethics (2009) 7:33-43

Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier	NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
BeCo	BegeleidingsCommissie Visitaties van de NVMETC	PIF	proefpersoneninformatie
BI	bevoegde instantie	Q&A	Questions & Answers (vragen & antwoorden)
CBG	Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen	RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	SAE	serious adverse event
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group	SOP	standard operating procedure
DSMB	Data Safety Monitoring Board	SPC	Summary of Product Characteristics
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen	SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
EU	Europese Unie	TC	toetsingscommissie
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg	UMC	universitair medisch centrum
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier	VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Ivf	in-vitrofertilisatie	WHO	World Health Organisation
IVM	in-vitromaturatie	WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
METC	medisch-ethische toetsingscommissie	ZBO	zelfstandig bestuursorgaan

Geneesmiddelenonderzoek

Fase I	Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
Fase II	Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
Fase III	Bevestigend therapeutisch: testen in de medische praktijk van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met een bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar de veiligheid op korte en langere termijn.
Fase IV	Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden, maar wel belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

Overig onderzoek waarbij geneesmiddelen worden toegepast: er wordt veelvuldig onderzoek gedaan waarbij geneesmiddelen worden gebruikt, doch waarbij de doelstelling anders is dan bij de hierboven beschreven fase I- tot fase IV-onderzoeken. Het gaat dan niet primair om het verdere onderzoek van het geneesmiddel, maar men heeft wel een geneesmiddel nodig ten behoeve van een doelstelling.



CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Central Committee on Research Involving Human Subjects

Post	Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
Bezoek	Parnassusplein 5, 2511 vx Den Haag
Telefoon	+ 31 (0)70 340 6700
Fax	+ 31 (0)70 340 6737
E-mail	ccmo@ccmo.nl
Internet	www.ccmo.nl

Colofon

Tekst en data	secretariaat CCMO
(Eind)redactie	Dymph van Drie (CCMO)
Engelse vertaling	Wilkens CS, Leiderdorp
Ontwerp	Total Identity, Den Haag
Fotografie	Hedwig Neggers, Utrecht Shutterstock® Stock.XCHNG
Druk	Ando BV, Den Haag

April 2010, oplage 600 exemplaren

De Centrale Commissie
Mensgebonden Onderzoek
(CCMO) waarborgt de
bescherming van
proefpersonen betrokken
bij medisch-wetenschappelijk
onderzoek middels toetsing
aan de daarvoor gestelde
wettelijke bepalingen en
met inachtneming van het
belang van de voortgang van
de medische wetenschap.

