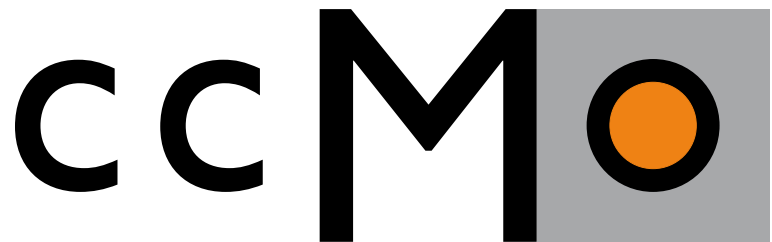


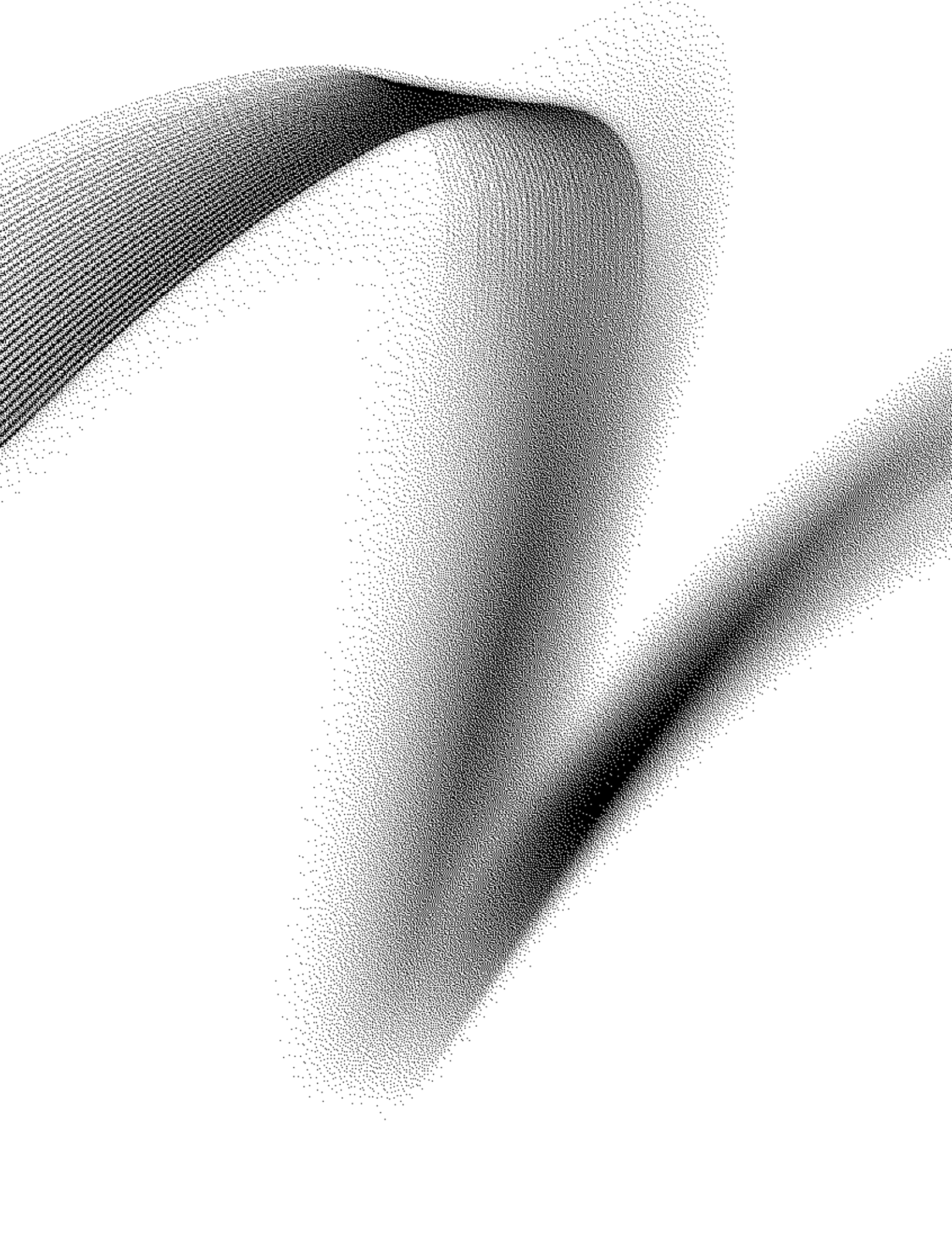


# Onderzoek met proefpersonen 2006–2010

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Jaarverslag 2010





## Inhoud

5	Voorwoord
6	Samenvatting
8	Summary
11	Interview 'De CCMO kan het zich niet permitteren om een oppervlakkig...'
12	Kader: Intrekking van de erkenning van de STEG/METC
14	<b>Deel 1. Onderzoek met mensen</b>
14	Onderzoek met mensen
17	Interview 'Zacht waar het kan, hard waar het moet'
18	Cijfers 2010
18	– Afgewezen onderzoek
23	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
24	– Geslachtscellen, embryo's en de foetus
26	– Centraal beoordeeld onderzoek
30	Casusbespreking: De beoordeling van een Duchenne-studie in de EU
32	Transparantie onderzoek
35	– wob-verzoeken
37	Interview 'Juist de interpretatie van regels is belangrijk'
38	Kader: Schadeverzekering of compensatiefonds voor Nederlandse proefpersonen?
40	<b>Deel 2. Wet- en regelgeving</b>
40	– Stand van zaken wijziging WMO
40	– Wetswijziging Embryowet
40	– Kaderwet zelfstandige bestuursorganen
41	– Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
41	– vws-regeling celtransplantatie
42	– Aanpassing richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's
42	– Evaluatie CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten
45	Interview 'Een strikt legalistische taakopvatting werkt per definitie niet'
46	Kader: Scholing van commissieleden en secretariaatsmedewerkers van de erkende METC's
48	<b>Deel 3. Toetsingsstelsel</b>
49	Toetsingscommissies
54	Transparantie toetsingsstelsel
61	Interview 'Het toezicht door de CCMO en de IGZ moet hand in hand gaan'
62	Kader: Voorzittersoverleg
64	Kader: Secretarissenwerkgroep
66	Digitalisering
67	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
71	Kader: Kwaliteitsbewaking binnen de METC en het CCMO-toezichtstelsel
76	Gebruikte afkortingen



## Voorwoord

Eén van de wettelijke taken van de CCMO is het uitoefenen van toezicht op de erkende METC's. Deels doet de CCMO dat naar aanleiding van meldingen over incidenten, voorvallen of negatieve uitkomsten van klinisch-wetenschappelijk onderzoek. Het jaar 2010 stond voor de CCMO nadrukkelijk in het teken van het uitoefenen van deze taak.

De CCMO beoogt met een toezichtactie de werkwijze van de betreffende METC te verbeteren. Na afronding van de actie krijgt de METC een rapport over de bevindingen. De CCMO stuurt de resultaten ook naar alle andere erkende METC's, zodat zij er eveneens lering uit kunnen trekken en waar nodig binnen hun commissie verbeteringen aanbrengen.

Toezicht is voor de CCMO één van de instrumenten om te komen tot kwaliteitsverbetering en harmonisatie van de werkwijze van METC's. Dit toezicht richt zich vooral op de inhoudelijke toetsing, maar ook op de procedurele en administratieve aspecten van het toetsingsproces. Tijdens de totstandkoming van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is niet in detail vastgelegd welke maatregelen de CCMO kan nemen als zij negatieve bevindingen constateert bij een METC. Destijds heeft de wetgever volstaan met het opnemen van slechts één repressieve sanctiemogelijkheid: het intrekken van de erkenning. Na meer dan tien jaar WMO lijkt de tijd rijp om opnieuw te kijken naar de toezichtmogelijkheden. Welke maatregelen zijn beschikbaar voor het geval de CCMO bij een METC onvolkomenheden of fouten constateert? En wat moet hier wettelijk voor worden vastgelegd?

De CCMO heeft de afgelopen jaren twee toezicht-instrumenten ontwikkeld: het geven van een waarschuwing ('gele kaart') en het tijdelijk stilleggen van de werkzaamheden van een METC. Eén keer kreeg een METC een zogeheten gele

kaart; een aantal malen is het werk van een METC tijdelijk stilgelegd. In alle gevallen waarin de CCMO besloot tot stillegging, gebeurde dit nadat was vastgesteld dat een METC haar wettelijke taken niet adequaat uitvoerde en/of de bescherming van de proefpersonen onvoldoende waarborgde. Voor deze METC's betekende dit dat zij tijdelijk geen nieuwe onderzoeksdossiers mochten beoordelen. Stillegging biedt een METC zo de tijd om te werken aan noodzakelijke verbeteringen. De huidige WMO kent echter geen bepaling die de CCMO formeel de bevoegdheid geeft om een erkende METC een officiële waarschuwing te geven of haar werk tijdelijk stil te leggen.

Dit jaar legde de CCMO het werk van twee METC's tijdelijk stil. Uiteindelijk is de erkenning van een van deze toetsingscommissies ingetrokken. De METC maakt daar bezwaar tegen en vroeg bij de rechter een voorlopige voorziening aan. De rechter honoreerde het verzoek niet. Het feit dat de CCMO eerst een waarschuwing geeft, zonder onmiddellijk over te gaan tot intrekking van de erkenning, viel naar mening van de rechter binnen de te respecteren ruimte die de CCMO als toezichthouder toekomt.

Na het intrekken van de erkenning nam de CCMO tijdelijk de beoordelingstaak van deze METC over en is het METC-archief veiliggesteld. Ook zette de CCMO zich in om onderzoeksdossiers van lopende studies bij andere erkende METC's onder te brengen. Dankzij de medewerking van veel toetsingscommissies is dat gelukt. Uit dit traject bleek echter wel dat de wet geen rekening houdt met de praktische gevolgen die de intrekking van een erkenning met zich meebrengt.

Dankzij de uitbreiding van haar secretariaat heeft de CCMO een start kunnen maken met doorlopend toezicht op erkende METC's. Daarbij zal vooral worden gekeken naar de kwaliteit van de inhoudelijke beoordeling. De gekozen vorm – doorlopend toezicht – is besproken met het veld.

Inmiddels werkt de NVMETC binnen verenigingsverband aan een vrijwillig intervisatiesysteem voor de erkende METC's. De eerste intervisaties zullen vermoedelijk in 2011 starten.

Het jaar 2010 was voor de CCMO een druk jaar, vooral door de toezichtacties. Dankzij de extra inzet van velen heeft de CCMO deze arbeidsintensieve taak naar behoren kunnen vervullen.

Gerard Koëter  
Voorzitter CCMO

## Samenvatting

In 2009 presenteerde de CCMO haar toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst*.

Doelstelling van de toekomstvisie is om in ons land de komende jaren te komen tot een voortreffelijk decentraal en transparant toetsingsstelsel. Drie kernbegrippen staan daarbij centraal: excellente inhoudelijke beoordeling door de toetsingscommissies, optimale dienstverlening door de secretariaten van deze commissies en transparantie van zowel het medisch-wetenschappelijk onderzoek als de toetsing ervan. Mede dankzij een toegekende uitbreiding van het CCMO-secretariaat is in 2010 op al deze terreinen belangrijke vooruitgang geboekt.

De transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek is in het verslagjaar fors toegenomen. Het aantal beoordeelde studies waarvan de kerngegevens via het openbare CCMO-register kan worden geraadpleegd, steeg aanzienlijk. Van bijna alle in 2010 beoordeelde studies (96%) staan deze gegevens nu in het openbare CCMO-register. Grootste stijger was de farmaceutische industrie: verstrekte zij in 2009 nog van 48 procent van haar studies de kerngegevens, in 2010 kwam de teller uit op 89 procent.

Op de CCMO-website zijn inmiddels de reglementen en klachtenregelingen van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) geplaatst. Indieners kunnen nu eenvoudig nagaan hoe een METC haar werkwijze heeft geregeld en hoe zij een eventuele klacht bij een erkende METC of de CCMO kunnen indienen. Ook besloot de CCMO de METC-jaarverslagen vanaf 2009 op haar website te plaatsen. Daarnaast registreerde een groot aantal erkende METC's in 2010 de beoordeling van onderzoeksdossiers in de webportal ToetsingOnline. In 2011 zal dit door alle erkende METC's worden gedaan. Indieners kunnen dan het beoordelingsproces van hun aanvraag via internet volgen en worden op de hoogte gehouden van de beoordelingstermijnen.

In dit jaarverslag introduceert de CCMO een nieuw onderdeel: de casusbespreking. Voor 2010 is gekozen om een analyse te presenteren van de toetsing van een internationale Duchenne-studie in diverse EU-lidstaten. De casusbespreking geeft meer inzicht in de inhoudelijke beoordeling van dit onderzoeksdossier. De analyse laat zien dat, met uitzondering van Nederland, in de EU-lidstaten METC's en bevoegde instanties vrijwel geen inhoudelijke vragen stelden over de risico's en de belasting voor de minderjarige proefpersonen.

Ten aanzien van de dienstverlening door de METC-secretariaten zijn de eerste stappen gezet om het gewenste serviceniveau voor commissieleden en indieners gezamenlijk te bepalen en de *best practice* te definiëren. Een onderdeel van de verbeterde dienstverlening is de digitale verspreiding van vergaderstukken en onderzoeksdossiers naar de commissieleden. In navolging van de CCMO is één erkende METC hier in 2010 toe overgegaan. Andere METC's zullen naar verwachting volgen nadat de digitale indiening van onderzoeksdossiers via ToetsingOnline een feit is. Dan zal ook het aanleveren van grote stapels onderzoeksdossiers bij de METC's tot het verleden behoren.

In 2010 is ook veel aandacht besteed aan het elektronisch melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij de oordelende METC's via een eenvoudig online meldformulier in ToetsingOnline. Verder werd ToetsingOnline uitgebreid met de module 'Toegang voor derden'. Hiermee kan de indiener deelnemende co-onderzoekers leesrechten geven voor een bepaald onderzoeksdossier of een onderdeel daarvan. Desgewenst kan de indiener deze onderzoekers nu ook ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen rechtstreeks elektronisch via ToetsingOnline laten melden bij de oordelende METC. De METC kan vervolgens de beoordeling van de melding via ToetsingOnline eenvoudig afhandelen. Ten slotte presenteerde de CCMO de

eerste resultaten van een haalbaarheidsstudie naar een ICT-hulpmiddel voor onderzoekers om eenvoudig gestructureerde proefpersoneninformatie op te stellen die voldoet aan de huidige wet- en regelgeving.

Uitgangspunt bij de kwaliteit van de toetsing is de eigen verantwoordelijkheid van erkende METC's om het niveau daarvan te bewaken en verbeteren. Waar mogelijk levert de CCMO een bijdrage aan scholing en voorlichting. In het verslagjaar werkte de CCMO mee aan een cursus van het VU medisch centrum voor METC-leden en secretariaatsmedewerkers. Ten behoeve van deze cursus ontwikkelde de CCMO onder meer een entreetoets waarmee het kennisniveau van de deelnemers voorafgaand aan de cursus kon worden vastgesteld.

In 2010 is de CCMO ook gestart met het ontwikkelen van een methodiek voor doorlopend toezicht. De praktische uitwerking hiervan volgt in 2011, waarbij de nadruk zal liggen op het monitoren van de inhoudelijke toetsing door erkende METC's. In het kader van haar reguliere toezichthoudende taak heeft de CCMO bij vier METC's enkele onderzoeksdossiers opgevraagd en de beoordeling ervan bestudeerd. Bij twee METC's leidde deze analyse tot een tijdelijke stillegging. Hierdoor konden deze commissies geen nieuwe onderzoeksdossiers beoordelen. Bij één van deze METC's ging de CCMO uiteindelijk over tot intrekking van de erkenning. Niet eerder in haar bestaan moest de CCMO een dergelijke ingrijpende maatregel nemen. Bij de tweede METC kon de CCMO de maatregel na aangebrachte verbeteringen en een reorganisatie van het METC-secretariaat op vrij korte termijn opheffen. De toezichtactie bij de twee overige METC's was eind 2010 nog niet afgerond.

In dit jaarverslag vraagt de CCMO aandacht voor de regelgeving rond de proefpersonenverzekering. De uitvoering van deze regelgeving leidt tot veel bureaucratie, vertragingen en door de complexiteit



is bij herhaling gebleken dat fouten optreden die grote consequenties kunnen hebben. Dit speelt met name bij *investigator initiated* multicenter-onderzoek. De CCMO pleit daarom voor onderzoek naar andere en vooral eenvoudiger regelingen om proefpersonen te kunnen compenseren wanneer zij schade oplopen als gevolg van deelname aan een medisch-wetenschappelijke studie. Eén van de opties is een door de overheid beheerd compensatiefonds naar Deens model.

Gesteund door het streven naar terugdringing van de administratieve lasten pleit de CCMO verder voor een aanpassing van de vws-regeling voor (stam)celtransplantatie. De aanpassing zou moeten leiden tot een situatie waarbij CCMO-goedkeuring voor celtherapieonderzoek volstaat en een vws-vergunning voor niet-academische instellingen niet nodig is. Verder ziet de CCMO graag dat in de nabije toekomst minder overheidsinstanties zich bezighouden met de inhoudelijke beoordeling van klinische genterapiestudies. In ons land zou slechts één overheidsinstantie zowel de medisch-wetenschappelijke als de milieubeoordeling moeten uitvoeren voor dit type onderzoek. Dit verlaagt niet alleen de administratieve lasten voor onderzoekers en farmaceutische bedrijven. Het maakt bovendien voor een ieder helder welke overheidsorganisatie eindverantwoordelijk is voor de goedkeuring van klinische genterapiestudies.

## Summary

In 2009 the CCMO presented her vision paper, entitled *Toetsing en toezicht in de toekomst* (Assessment and Oversight in the Future). The objective of the report is to achieve an outstanding decentralised and transparent reviewing system in the Netherlands in the coming years. Three main themes are central to achieving this: excellent review regarding the content by the accredited medical reviewing ethics committees, optimal service provided by the secretariats of these committees, and transparency in the field of medical scientific research and the reviewing thereof. A granted expansion of the CCMO secretariat in 2010 allowed for important developments to be made in all of these fields.

Transparency in the field of medical scientific research saw a considerable improvement in the year under review. There was a substantial increase in the amount of core information from reviewed studies entered in the CCMO public trial register. In fact, in 2010 core information from nearly all studies reviewed (96%) was entered in the register. The biggest increase was seen in the pharmaceutical industry: in 2009 it provided core information on 48 percent of its studies. In 2010 this number had risen to 89 percent.

The CCMO website now lists the rules and regulations, and complaint procedures of the accredited medical reviewing ethics committees. Applicants can now easily find information on the procedures in place at a reviewing committee and how they can submit a complaint to a committee or to the CCMO. As well as this, the CCMO publishes the annual reports of the reviewing committees of 2009 and beyond on its website. And in 2010 many committees registered their assessment of research files in the web portal ToetsingOnline. In 2011 the remaining reviewing committees will follow suit. Applicants can then follow the reviewing process of their submission via internet and can be alerted on the review timelines.

In this annual report the CCMO introduces a new section: the case report. For the year 2010 a Duchenne study was chosen, and we will present an analysis of the reviewing process of this international study in several EU member states. The case report gives insight into the review of the content of this particular research file. The analysis shows that the reviewing committees and competent authorities of the EU member states, with the exception of the Netherlands, asked hardly any questions regarding content on the risks and burden to the minor research participants.

With regards to the service provided by the secretariats of the reviewing committees, steps have been made toward collectively determining a service level to be provided to committee members and applicants of research files, and in defining a best practice service level. Part of the improved service is the digital distribution of committee meeting documents and research files to the committee members. Following the example set by the CCMO, one other reviewing committee made the switch to digital distribution in 2010. It is expected more will follow when digital submission of research files via ToetsingOnline is made possible. The submission of large piles of paper research files will then be a thing of the past.

In 2010 attention was also given to a development which makes it possible for the reviewing committees to digitally report serious adverse events and reactions by way of a simple online form in ToetsingOnline. Furthermore, ToetsingOnline was developed with the module 'Toegang voor derden' (Access for third parties). This module makes it possible for applicants to issue viewing rights for their research file or sections thereof to participating co-investigators. It is also possible for the applicant to issue rights to these investigators to digitally report serious adverse events and reactions in ToetsingOnline directly to the reviewing committee. The reviewing committee

can then process them simply in ToetsingOnline. Finally, the CCMO presented the first results of a study into the feasibility of an ICT aid for investigators to put together a simple and structured informed consent form which complies with the present laws and regulations.

The basic principle of the quality of the reviewing process is the committees' own responsibility in monitoring and improving it. The CCMO contributes through training and by providing information when and where possible. In the year under review the CCMO contributed to a course set up by the VU medical centre Amsterdam for reviewing committee members and secretariat staff. The CCMO assembled material for the purpose of this course, including an entrance assessment to determine the level of knowledge of the participants prior to the course.

In 2010 the CCMO also initiated the development of a method for continual oversight. In 2011 the method will be put into practice, with emphasis being placed on auditing the review regarding the content carried out by the accredited reviewing committees. As part of her regular oversight task the CCMO studied the assessments of a number of research files from four reviewing committees. This resulted in a temporary halt of activities for two of these four committees, suspending them from their task of reviewing submitted research files. In one of these two cases the CCMO went so far as to retract the accreditation of the committee being audited. Never before had the CCMO been forced to take such drastic action. In the case of the second reviewing committee, the imposed suspension was lifted after improvements were put into place and reorganisation of the reviewing committee secretariat was completed. The audits of the two other accredited reviewing committees were not yet completed at the end of 2010.

In this annual report the CCMO would like to call attention to the regulation regarding insurance for research participants. Implementation of the rules and regulations concerning this type of insurance leads to bureaucracy, delays, and the complexity has repeatedly led to mistakes which could have dire consequences. This could occur in particular in investigator-initiated multicentre research. It is for this reason that the CCMO is in favour of investigation into other, more simple regulations to compensate participants when they suffer harm as a result of participating in a medical scientific study. One of the options is to set up a government compensation fund in the nature of the Danish model.

Driven by the ambition to reduce the administrative burden in the application process the CCMO further argues for a change in regulations in place at the Ministry of Health, Welfare and Sport for (stem)cell transplantation. Adjustments should lead to a situation whereby approval from the CCMO for cell therapy research would be sufficient, and a ministry issued license for a non-academic institution would no longer be necessary.

Furthermore, the CCMO would like to see less governmental agencies assigned to carry out the review regarding the content of clinical gene therapy studies in the near future. Having only one such governmental agency in the Netherlands which carries out both the medical scientific and the environmental assessment for this kind of research would be more efficient. This will not only see a reduction in the administrative burden for the investigators and the pharmaceutical companies, but it will more importantly be clear to all those concerned which government agency has final responsibility for the approval of clinical gene therapy studies.



‘We hebben  
ons voordeel  
gedaan met  
het toezicht’

Drs Ruud van Beest  
psychiater en voorzitter van de METiGG

# ‘De CCMO kan het zich niet permitteren om een oppervlakkig oordeel te geven’

Dit jaar kreeg de erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG) te maken met een toezichtactie van de CCMO. Het werk van de METC werd tijdelijk stilgelegd. Drs Ruud van Beest, psychiater en voorzitter van de METiGG: ‘Het bewustzijn van hoe je behoort te werken heeft een goede zwieper gekregen.’

‘Bij erkenning hoort toezicht’, benadrukt Van Beest, voorzitter van de METiGG. ‘Als eerste METC die te maken kreeg met de nieuwe toezichtmethodiek van de CCMO kun je wel een dikke lip trekken, maar ik vind dat je de positieve kant van de kritiek moet zien. In het begin ben je een beetje boos, maar vervolgens overwint het verstand: het is nodig, de CCMO is er om te controleren. Inhoudelijk was ik vrij snel overtuigd van de noodzaak om onze werkwijze te verbeteren.’

De METiGG is een categorale commissie voor de geestelijke gezondheidszorg. De stichting telt zeventien leden: vooral ggz-instellingen, maar bijvoorbeeld ook het Trimbos-instituut. ‘We bestaan meer dan 25 jaar. Ver voordat de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen er kwam, waren de voorlopers van de huidige METiGG al actief’, zegt Van Beest. ‘Er is natuurlijk veel veranderd. We zijn van een commissie die dicht bij de instellingen stond, uitgegroeid tot een professionele organisatie. Zeker na het toezicht.’

De melding die februari 2009 bij de CCMO binnenkwam, betrof de kwaliteit van de methodologische beoordeling van onderzoeksdossiers. De CCMO vroeg onderzoeksdossiers op van de kamer zuid en vervolgens van de kamer noord van de METiGG, inclusief correspondentie, vergaderstukken, beoordelingen en de bijbehorende administratie. Conclusie: de kwaliteit van de toetsing was onder de maat. Kamer zuid werd in januari 2010 *on hold* gezet, kamer noord de maand erna. ‘Ik heb wel moeten gniffelen om die Engelse term’, zegt Van Beest. ‘Door een andere taal te gebruiken, probeer je iets te verhullen, denk ik dan als psychiater.’

‘We hebben veel tijd gestopt in het plan van aanpak en het verbetertraject’, vertelt Van Beest. Hij zocht contact met iemand die net als medewerker van een andere erkende METC was gestopt. ‘Dat is erg belangrijk geweest. Als je zit te schrijven, heb je zelf wel een beeld van hoe het moet, maar een buitenstaander kan dan heel goede input leveren.’

‘De CCMO is, denk ik, met een stofkam door de beoordelingen gegaan. Dat is een vorm van toezicht die ik niet kende: zo diep in de stukken duiken. Maar als je erover nadenkt, kan het ook niet anders’, vindt Van Beest. ‘Maakt Philips een scheerapparaat, dan beoordeelt de klant of het goed is. De gezondheidszorg en het onderzoeksveld zijn daar te complex voor. Behalve dat je je eigen werkwijze moet toetsen, is er toezicht nodig door een instantie die daar kennis van heeft. Daar komt bij dat de CCMO het zich niet kan permitteren om een oppervlakkig oordeel te geven. Niet naar onderzoekers en niet ten aanzien van proefpersonen, hoewel is vastgesteld dat zij gezien de aard van de getoetste onderzoeken niet aan grote risico’s zijn blootgesteld.’

‘Het was een heel intensieve periode’, zegt Van Beest. ‘Alles ging op de schop. Onze *Standard Operating Procedures* (SOP’s) zijn herschreven, de verslaglegging en het formuleren van besluiten gebeurt nu strakker, we hebben normen opgesteld voor de doorlooptijd en eisen gesteld aan de scholing van de commissieleden. Uiteindelijk is de boodschap dat we ons voordeel hebben gedaan met het toezicht. Dat heeft de zaak goed opgeschud. In het verleden was het afkeuren van een onderzoek door de METiGG echt hoge uitzondering. In de laatste maanden van 2010 is dat achtmaal gebeurd. Het bewustzijn over hoe je werkt en behoort te werken heeft een hele goede zwieper gekregen. Dat is de winst van alles wat de CCMO heeft gedaan: dank daarvoor.’

Dat de CCMO een afgeslankte versie van het toezichtsrapport naar de andere erkende METC’s heeft gestuurd, vindt Van Beest prima. ‘Laat dat alsjeblieft openbaar zijn. Nu weet ik niet hoe andere erkende METC’s precies werken, maar ik kan me voorstellen dat hierdoor meer bewustzijn ontstaat ten aanzien van de kwaliteitseisen. Als ze alles op orde hebben, worden ze er nog eens in bevestigd dat dat ook nodig is.’

## Intrekking van de erkenning van de STEG/METC

In haar jaarverslag over 2009 berichtte de CCMO over een analyse van fase-I-studies die in dat jaar waren beoordeeld door erkende METC's en de CCMO tezamen (zie CCMO-jaarverslag 2009, blz 18). Doel van deze analyse was inzicht te krijgen in de precieze aard van het fase-I-onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd. Uit het onderzoek bleek dat ongeveer driekwart van de fase-I-studies wordt uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. Daarbij wordt in 40 procent van de gevallen een nieuw geneesmiddel voor het eerst toegediend bij de mens (*first-in-man* onderzoek).

Bij de analyse viel één studie op vanwege de toedieningswijze van een experimenteel middel bij gezonde vrijwilligers. Zij kregen intrathecaal (binnen het ruggenmergkanaal) een synthetisch peptide toegediend. Opdrachtgever van dit onderzoek was een klein buitenlands biotechbedrijf. De studie werd alleen in ons land uitgevoerd, door een Nederlandse vestiging van een buitenlandse *Contract Research Organisation* (CRO). Het onderzoeksdossier bleek te zijn goedgekeurd door de niet-instellingsgebonden erkende METC van de Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG). De CCMO besloot bij deze METC het volledige onderzoeksdossier met de onderliggende documenten op te vragen. Het dossier is vervolgens begin 2010 besproken in de plenaire CCMO-vergadering.

De goedkeuring van de studie door de STEG/METC riep bij de CCMO veel vragen op. Zo bleek dat een eerdere klinische studie met het middel in de VS door de FDA *on hold* was gezet. Deze informatie was door de opdrachtgever niet opgenomen in het onderzoeksprotocol en kwam pas naar voren na bestudering van de *Investigator's Brochure* (IB) en het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD). De productinformatie in het IMPD vond de CCMO inadequaaf. Ook had de CCMO veel vragen over de fabricage van en kwaliteitscontrole op het middel. Het preparaat bleek niet te zijn ontwikkeld voor intrathecale toediening. De STEG/METC had over deze aspecten geen inhoudelijke vragen gesteld aan de indiener van het onderzoeksdossier. Opvallend was verder dat de STEG/METC op basis van relatief oppervlakkige veiligheidsinformatie goedkeuring gaf voor de toediening van een steeds hogere dosis van het middel bij een volgende groep gezonde proefpersonen.

De voorlopige bevindingen van de CCMO waren van dien aard, dat zij de STEG/METC heeft opgedragen hangende een nader onderzoek geen nieuwe dossiers te beoordelen. De CCMO achtte een dergelijke maatregel gerechtvaardigd ten behoeve van de bescherming van Nederlandse proefpersonen. De STEG/METC ging in bezwaar tegen deze maatregel. Tegelijkertijd vroeg de CCMO bij de STEG/METC vijf andere beoordeelde onderzoeksdossiers op voor nadere analyse. Ook bij deze studies constateerde de CCMO aanzienlijke tekortkomingen in de toetsing, vooral wat betreft de inhoudelijke beoordeling. De conclusie van de CCMO was dat de STEG/METC onvoldoende zicht had op de grenzen van haar competenties en haar wettelijke taken niet naar behoren uitvoerde.

De STEG/METC werd op de hoogte gesteld van de bevindingen van de analyse die de CCMO uitvoerde van de METC-toetsing. Tevens maakte de CCMO het voornemen bekend de erkenning te willen intrekken en stelde, conform de bepaling daartoe uit de wet, de STEG/METC in de gelegenheid te worden gehoord. De STEG/METC maakte geen gebruik van deze mogelijkheid. Wel stuurde de STEG/METC een schriftelijke reactie op de bevindingen van de CCMO over de METC-toetsing. Deze reactie bleek niet opgesteld door de STEG/METC zelf. De commissie had dit overgelaten aan de opdrachtgevers van de betreffende onderzoeksdossiers. De schriftelijke reactie is door de CCMO bestudeerd, maar vormde geen aanleiding om de bevindingen over de

METC-toetsing te herzien. De CCMO besloot daarop, mede gelet op eerdere waarschuwingen die zij in het verleden aan de STEG/METC had gegeven, op 8 juli 2010 de erkenning van de STEG/METC in te trekken. Ook tegen dit besluit tekende de STEG/METC bezwaar aan. Tegelijkertijd vroeg zij bij de bestuursrechter een voorlopige voorziening aan met als doel het besluit tot intrekking van de erkenning op te schorten.

Ondertussen vroeg de STEG/METC op basis van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob) bij de CCMO om de documenten die leidden tot de intrekking van de erkenning. De CCMO besloot met het oog op goede en democratische bestuursvoering de gevraagde informatie in een niet tot personen herleidbare en (deels) geobjectiverde vorm te verstrekken.

Lopende het bezwaar tegen de intrekking heeft de CCMO de dossiers van lopende studies uit het dynamische STEG/METC-archief opgehaald. Om de uitvoering van deze studies niet onnodig te belemmeren en de bescherming van de deelnemende proefpersonen te waarborgen, trad de CCMO voor deze studies tijdelijk op als toetsende commissie.

Op 16 augustus 2010 diende het verzoek om de voorlopige voorziening bij de rechtbank in Zwolle/Lelystad. De rechtbank heeft het verzoek van de STEG/METC afgewezen. De bestuursrechter was van mening dat het feit dat de CCMO eerst een waarschuwing gaf, zonder onmiddellijk over te gaan tot de intrekking van de erkenning, binnen de te respecteren ruimte valt die de CCMO als toezichthouder toekomt. Na de uitspraak van de rechter trok de STEG/METC beide bezwaren in, en was de intrekking van de erkenning onherroepelijk.

Aangezien de CCMO formeel niet bevoegd is op te treden als toetsende commissie voor de lopende studies die de STEG/METC had goedgekeurd, vroeg zij andere erkende METC's om ieder één of meerdere onderzoeksdossiers over te nemen. Dankzij de bereidwilligheid van een aantal METC's kon de overdracht van deze dossiers relatief voorspoedig plaatsvinden. Verder ondernam de CCMO actie, zodat het semistatische archief van de STEG/METC zou worden overgedragen aan het ministerie van VWS. Naar verwachting zal deze overdracht in 2011 een feit zijn.

De procedure rond de intrekking van de erkenning van de STEG/METC is tijdens het najaarsoverleg inhoudelijk besproken met de voorzitters van de erkende METC's en de CCMO. Het onderwerp is ook gepresenteerd tijdens het overleg met de ambtelijke secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Deze presentaties hadden ten eerste als doel om duidelijkheid te geven over het verloop van de toezichtactie en de intrekking van de erkenning. Ten tweede wilde de CCMO samen met de erkende METC's lering trekken uit de gebeurtenissen. Ook besloot de CCMO tot openbaarmaking van het intrekkingbesluit met weglating van enkele privacygevoelige passages.

De intrekking van een erkenning op basis van de conclusie dat een METC haar wettelijke verplichting onvoldoende nakomt, is uniek. Niet eerder in haar bestaan heeft de CCMO gemeend tot een dergelijke drastische maatregel te moeten overgaan om Nederlandse proefpersonen te beschermen. De procedure heeft aangetoond dat de huidige Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) onvoldoende rekening houdt met de consequenties die een (voorgenomen) intrekking met zich meebrengt. De CCMO ziet daarom graag op enkele onderdelen een aanpassing van de wet, zodat voor een ieder duidelijk is wat de praktische consequenties zijn van een tijdelijke stillegging en eventuele intrekking van de erkenning.

# Deel I. Onderzoek met mensen

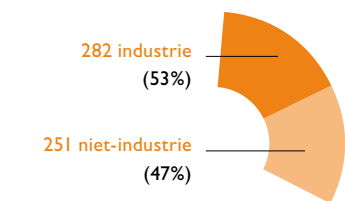
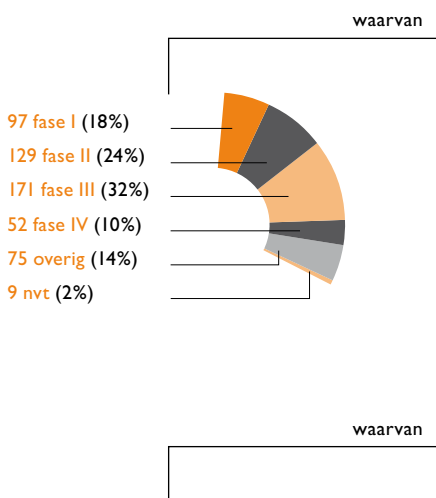
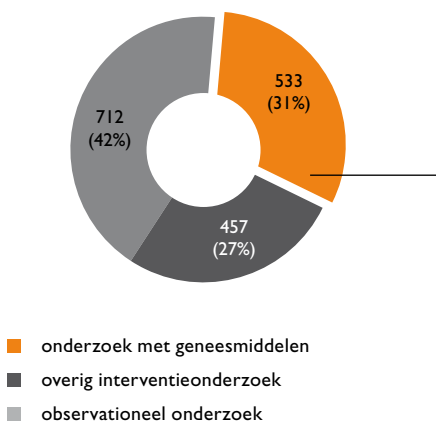
Aantal onderzoeksdossiers in 2010

## Onderzoek met mensen

CCMO | jaarverslag 2010

14 | 15

totaal 1702 onderzoeksdossiers



In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 onderzoeksdossiers 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 onderzoeksdossier 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 geslachtscellen en/of embryo's die overblijven na in-vitrofertilisatie (IVF) is 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 onderzoeksdossiers die in 2010 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 toetsingssysteem en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

### Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat grofweg uit twee hoofdcategorieën: interventieonderzoek en observatieonderzoek. 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, zoals 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 2010 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (58%). De rest (42%) viel onder de categorie observationeel onderzoek. Een derde deel (31%) van de beoordeelde onderzoeksdossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie diende van deze dossiers 53 procent zelf in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met registratie ervan voor de markt als uiteindelijk doel. De overige 47 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.

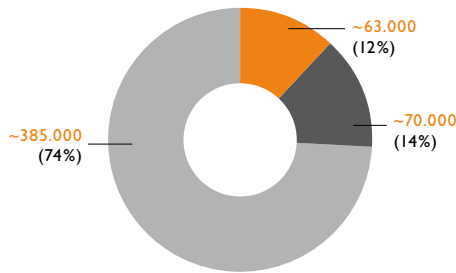
### Proefpersonen

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



2010 zijn beoordeeld, gaven de onderzoekers aan in totaal bijna 520.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat aantal ligt iets hoger ten opzichte van de jaren vóór 2010. In de periode 2005 – 2008 lagen de opgegeven aantallen benodigde proefpersonen steeds tussen de 300.000 en 500.000. Ruim 63.000 proefpersonen (12%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen; circa 70.000 (14%) bij het overige interventieonderzoek. Veruit de meeste proefpersonen zijn echter betrokken bij observationeel onderzoek: ruim 380.000 (74%).

Genoemde cijfers zijn gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting tijdens de uitvoering van onderzoek in Nederland zullen worden gevraagd om hieraan deel te nemen. De cijfers geven slechts een globale indruk. Veel onderzoek wordt namelijk in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder aanvangt dan in Nederland, zullen minder proefpersonen uit ons land worden gevraagd om 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 10 procent van de beoordeelde onderzoeksdoelstellingen is het de bedoeling onderzoek uit te voeren met kinderen onder de twaalf jaar. In 10 procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van twaalf tot en met zeventien jaar. Bij circa 5 procent, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame 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 honderd procent uitkomt.

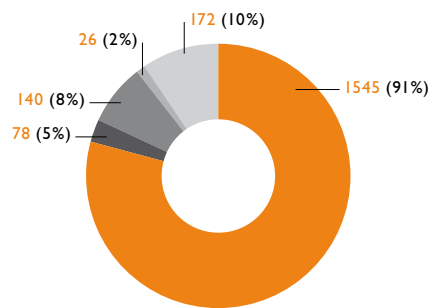


## Aantal proefpersonen in 2010

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek


totaal circa 520.000 proefpersonen in 2010

## Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen\*



- onderzoek met wilsbekwame volwassenen
- onderzoek met wilsonbekwame volwassenen
- onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
- onderzoek met wilsonbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
- onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)

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



‘Bij het moderne  
toezicht staat  
niet het naleven  
van regeltjes, maar  
het effect centraal’

Marijn Colijn

senior adviseur toezichtontwikkeling  
productveiligheid non-food (nVWA)

# ‘Zacht waar het kan, hard waar het moet’

Marijn Colijn is senior adviseur toezichtontwikkeling productveiligheid non-food bij de nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit (nVWA). De toezichthouder richt zich op effectsturing en zoekt daarbij steeds de meest geëigende instrumenten. ‘Het inzetten van handhavingscommunicatie betekent een flinke besparing op de inspectiecapaciteit.’

‘Een van de belangrijkste thema’s op dit moment is toezichtvernieuwing’, vertelt Colijn. ‘Je kunt als toezichthouder werken vanuit een klassieke bovenschikkende hiërarchie, waarbij je bedrijven die zich niet aan de regels houden op de vingers tikt. Daarnaast is er een beweging die uitgaat van een nevenschikkende benadering. Goedwillende bedrijven vinden ons aan hun zijde. Deze groep bied je zo nodig ondersteuning en begeleiding bij het naleven van de regels. Bedrijven die zich slecht gedragen, ontmoeten de nVWA als handhaver. Uitgangspunt is: zacht waar het kan, hard waar het moet.’

Doel van toezicht en handhaving is het bevorderen en verhogen van de veiligheid van non-food consumentenproducten. Colijn: ‘Daarbij gaat het erom dat je meerdimensionaal denkt: niet sec kijken of alle regeltjes worden nageleefd, maar probleemoplossend werken in brede zin. Op acute problemen ga je meteen af, bij minder alarmerende risico’s is structureel toezicht meer geëigend. In de uitvoering kijken we daarom naar producten die het meest risicovol kunnen zijn, zoals speelgoed voor peuters en elektrische apparaten.’

In de sector non-food consumentenproducten zijn naar schatting zo’n 700.000 producenten, importeurs en verkopers actief. ‘We weten nooit hoeveel het er precies zijn, want erkenning is geen vereiste. Iedereen mag bijvoorbeeld morgen starten met importeren uit China’, vertelt hij. ‘Daarnaast staan het budget en de capaciteit van de nVWA enigszins onder druk. Beide ontwikkelingen vergen dat we het toezicht steeds slimmer organiseren.’

‘Centrale vraag is welke mate van gedragsverandering je als toezichthouder kunt bereiken’, aldus Colijn. ‘Daarvoor analyseren we het naleefgedrag. Dat hangt samen met factoren als de controledruk en de gepercipieerde pakkans. Maar ook met de bekendheid met regelgeving. Is die bijvoorbeeld laag, dan kun je beter sturen op kennisverhoging dan je puur te richten op beboeten.’

Een voorbeeld: in 2007 werden de veiligheidsregels voor zonnebanken aangescherpt. De blootstelling aan UV-straling mag sindsdien niet meer bedragen dan 0,3 Watt/m<sup>2</sup>. Ook mogen zonnebanken

vanwege het risico op huidkanker op latere leeftijd niet meer worden gebruikt door jongeren onder de 18 jaar. ‘Klassiek toezicht zou betekenen dat je bij alle zonnebankstudio’s moet meten. Dat zijn er ongeveer 4.000 en is dus nauwelijks haalbaar.’

De eerste stap van de nVWA was een analyse van de bekendheid met de regels bij zonnebankstudio’s, gecombineerd met een voorlichtingscampagne in samenwerking met de branche. Vlak na de start bleek uit een controle bij honderd studio’s dat nog maar 18 procent de nieuwe regels naleefde. ‘Vervolgens is aangekondigd dat we het jaar erna bij overtreding zouden beboeten’, vertelt Colijn. ‘De perceptie van de pakkans nam daardoor toe: het besef dat de overheid wel eens op bezoek zou kunnen komen, was toegenomen.’ In het tweede jaar werd de communicatie doorgezet. Onder meer vakbladen en het televisieprogramma Kassa besteedden aandacht aan de regels en de risico’s van hoge UV-straling. Gaandeweg nam de druk uit de keten van consumenten, toezicht en media toe. Bij een tweede controleronde bleek dat de naleving was toegenomen tot 70 procent; in 2010 was dat 85 procent. ‘In drie jaar tijd heeft door de inzet van meerdere toezichtinstrumenten een grote gedragsverandering plaatsgevonden. Het gebruik van handhavingscommunicatie betekende een flinke besparing op de inspectiecapaciteit’, vertelt Colijn. ‘En dat is nu waar het bij toezicht om draait: hoe kun je met zo gericht mogelijke toezichtacties zorgen dat de regels worden nageleefd? Dit is een typisch voorbeeld van de Sparrow-aanpak: sturen op risico’s en de meest geëigende instrumenten inzetten om het best haalbare effect te bereiken.’

Sinds enkele jaren hanteert de nVWA ook het principe van *name & shame*. ‘We publiceren geen expliciete zwarte lijsten, maar alle controleresultaten, ook van bedrijven die het goed doen’, zegt Colijn. ‘Als overheid moet je transparant zijn. Niet omdat dat mode is, maar om te laten zien wat je bereikt. Liet je bij het klassieke toezicht nog vooral zien wat je had gedaan, de *output*, bij het moderne toezicht staat de *outcome* centraal: het effect daarvan.’

## Cijfers 2010

In 2010 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO minder onderzoeksdossiers dan in 2009. In dat jaar kregen (na correctie van nagezonden oordelen) 1913 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2010 zijn dat er 1702. Dat laatste aantal zal iets hoger uitkomen als alle nagekomen METC-besluiten uit 2010 bij de CCMO zijn binnengekomen en verwerkt. De CCMO zal hierover rapporteren in haar volgende jaarverslag. Dan zal ook duidelijk zijn of in 2010 daadwerkelijk minder studies zijn beoordeeld dan in de voorgaande jaren, zoals de huidige cijfers suggereren. De verhouding tussen door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek en onderzoek ingediend door onderzoekers (53:47) bleef ongeveer gelijk in vergelijking met de afgelopen jaren.

Absolute aantallen zeggen overigens weinig over het type studies dat in Nederland wordt beoordeeld en uitgevoerd. In haar rapport *Toetsing en toezicht in de toekomst* (2009) bepleit de CCMO dat ons land zich in de toekomst vooral zou moeten richten op hoogwaardig en innovatief medisch-wetenschappelijk onderzoek. Anders gezegd, de nadruk zou meer moeten liggen op de kwaliteit van het onderzoek dan op de kwantiteit.

## Afgewezen onderzoek

In 2010 zijn in totaal 55 negatieve besluiten geregistreerd. Afgezet tegen de in totaal 1702 genomen besluiten, komt het totale afwijzingspercentage uit op ruim 3 procent. Dit is vergelijkbaar met 2009. De verschillen in de afwijzingspercentages tussen de erkende medisch-ethische toetsingscommissies onderling zijn onverminderd groot. Iets meer dan de helft van de commissies, om precies te zijn vijftien, gaf het afgelopen jaar geen enkel negatief besluit. De overige twaalf commissies wezen alle ten minste één studie af. Percentueel heeft de METC METiGG met acht afwijzingen (34%) in 2010 de meeste negatieve oordelen op haar naam staan (zie blz 11 voor een interview met Ruud van Beest, voorzitter van de METiGG). De toetsingscommissie VCMO volgt met elf negatieve besluiten (27%). De METC van het UMC Utrecht keurde afgelopen jaar twaalf studies af (8%) en de METC in het AZM kwam vijfmaal tot een negatief besluit (4%). De commissie in het UMC Groningen kwam tweemaal tot een negatief besluit (1%). De overige METC's wezen elk één studie af. De CCMO kwam in 2010 tot tien negatieve besluiten (21%). Een bespreking van aan de CCMO toegewezen onderzoek is te vinden op blz 24–28.

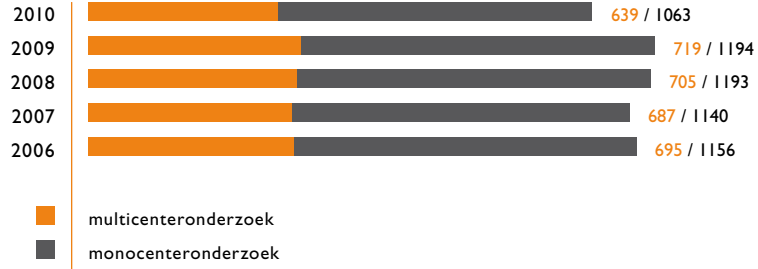
### Beroepen

In 2010 is er bij de CCMO tweemaal administratief beroep ingesteld tegen een besluit van een erkende METC. Dit aantal wijkt niet noemenswaardig af van dat in 2009, toen de CCMO drie beroepen ontving. Het aantal beroepen blijft dus gering. Van de twee ingediende beroepen heeft de CCMO er één nog niet kunnen afhandelen. Het andere beroep is in 2010 inhoudelijk behandeld en ongegrond verklaard. Het beroep betrof een voorgestelde wijziging op een (vervolg)onderzoek bij zwangere vrouwen, bij wie is nagegaan of sprake is van een (subklinische) vorm van angst of depressie. De discussie concentreert zich rond de vraag of vrouwen die thans alleen per post zijn benaderd voor deelname aan vervolgonderzoek,

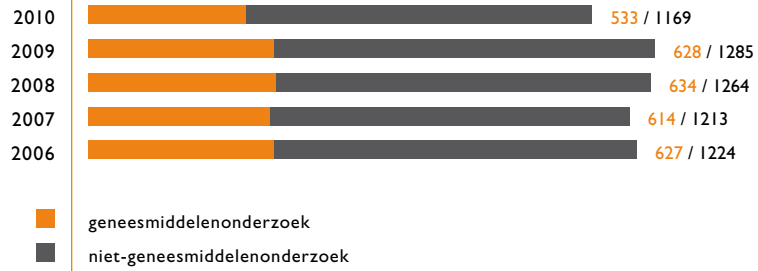
telefonisch kunnen worden benaderd als zij niet per post hebben gereageerd. Kern van de bezwaren van de METC vormde deze telefonische benadering. Naar mening kon daar te gemakkelijk druk vanuit gaan. De CCMO meent dat het niet wenselijk is juist deze groep kwetsbare proefpersonen telefonisch te benaderen ten behoeve van deelname aan (vervolg)onderzoek. Weliswaar kan in een dergelijk telefoongesprek ook aandacht worden besteed aan de zorg die de vrouwen mogelijk behoeven, maar duidelijk is dat de doelstelling van het gesprek niet gelegen mag zijn in de inclusie. De CCMO meent dat een verzoek om studie-deelname tijdens een gesprek dat in het kader van zorg plaatsvindt, afbreuk kan doen aan de zorgvuldigheid van de geboden zorg en in de gegeven situatie niet wenselijk is.

Daarnaast heeft de CCMO in 2010 één beroep afgehandeld dat in 2009 was ingediend. Dit beroep betrof een interventiestudie waarbij werd gekeken of oorsuizen te verminderen is door manuele therapie volgens de methode-Van der Bijl. Het punt van geschil betrof met name de onderzoeksopzet en de documentatie, waartegen door de METC ernstige bezwaren waren aangevoerd. Naast deze inhoudelijke punten speelde de vraag of de METC terecht kon worden verweten dat zij in de beoordelingsprocedure niet geheel zorgvuldig zou hebben gehandeld. De CCMO deelde de inhoudelijke bezwaren van de METC. Hoewel de wetenschappelijke vraagstelling interessant kan zijn, achtte de CCMO de opzet zoals omschreven in het onderzoeksprotocol onvoldoende om die vraag deugdelijk te beantwoorden. Ten aanzien van de procedurele bezwaren is de CCMO de mening toegedaan dat de METC onduidelijk is geweest in haar berichtgeving richting de indiener. Voor zover het beroep was gericht tegen de laatstgenoemde onzorgvuldigheden, verklaarde de CCMO dit gegrond. Inhoudelijk werd het besluit van de METC gehandhaafd.

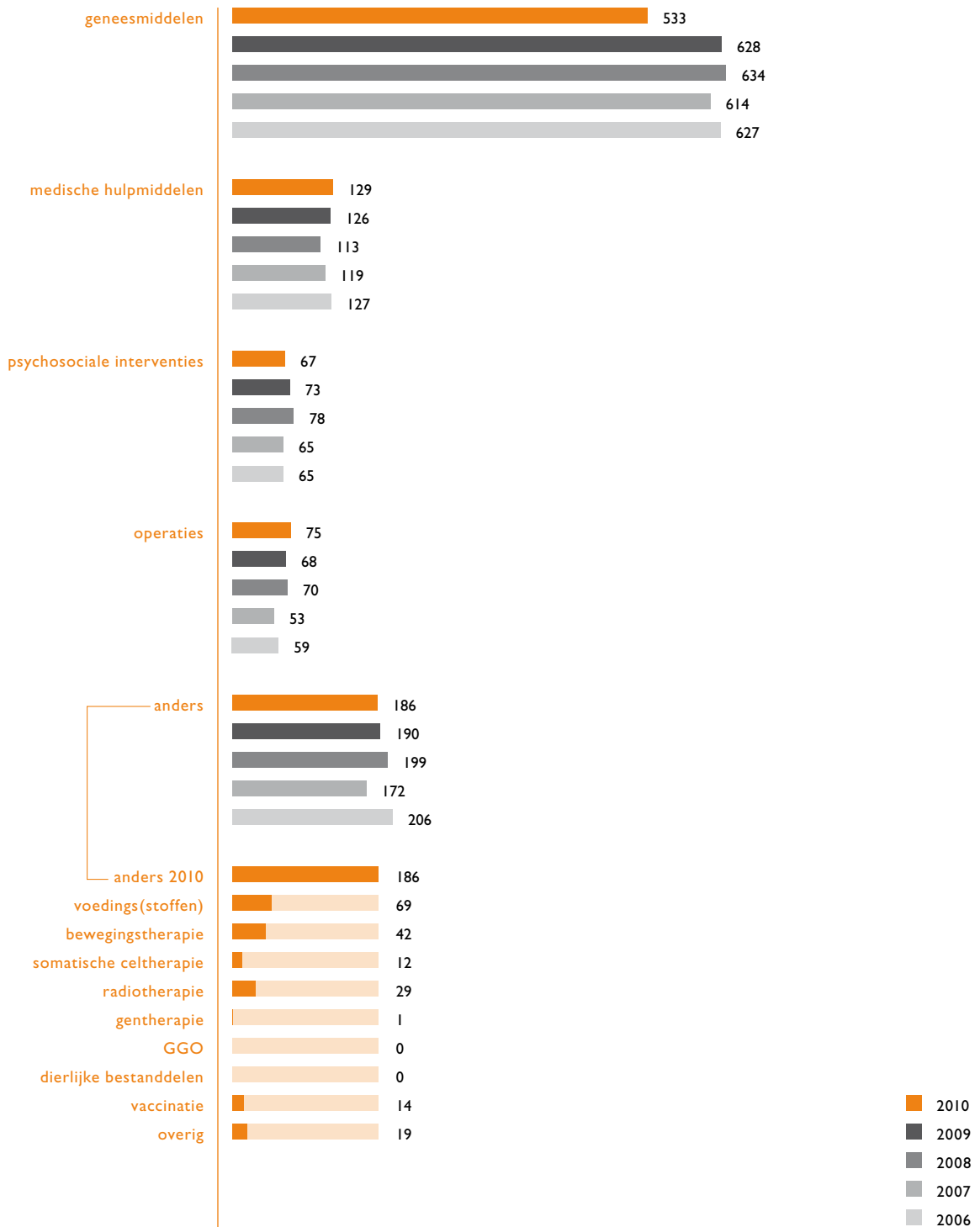
### Aandeel multicenterstudies



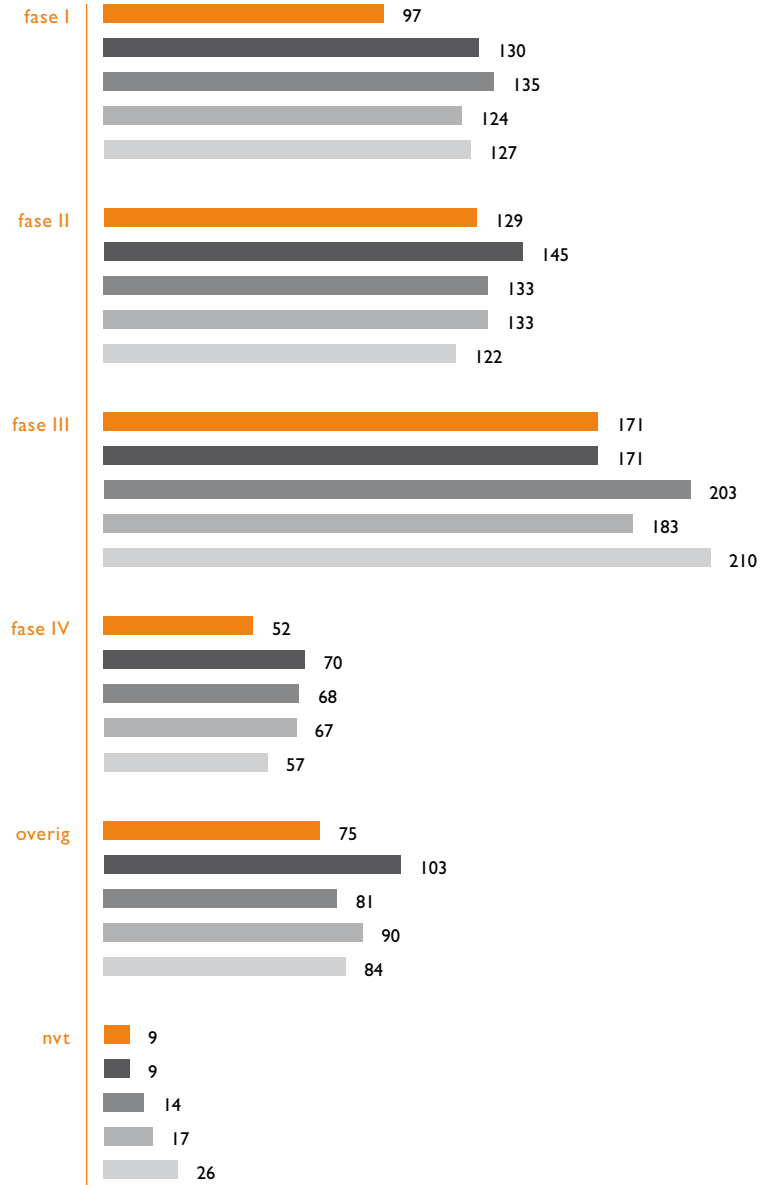
### Aandeel geneesmiddelenstudies



### Type interventieonderzoek



### Geneesmiddelenonderzoek per fase



## Bezwaren

In 2010 heeft de CCMO zes nieuwe bezwaarschriften ontvangen tegen door haar genomen besluiten: vier gericht tegen een negatief besluit over een onderzoeksvoorstel en twee in het kader van een toezichtactie op een erkende METC. De eerste van die twee was gericht tegen het CCMO-besluit om over te gaan tot een tijdelijke en gedeeltelijke stillegging (*on hold*-plaatsing) van een erkende METC. Onderliggende reden hiervoor was dat de betreffende commissie geen nieuwe onderzoeksdossiers ter beoordeling zou ontvangen hangende het CCMO-onderzoek naar haar functioneren. Naar opvatting van de CCMO waren de voorlopige bevindingen in het onderzoek van dien aard, dat een dergelijke maatregel gerechtvaardigd was ten behoeve van de bescherming van Nederlandse proefpersonen. Na afronding van de toezichtactie besloot de CCMO tot intrekking van de erkenning. Ook tegen dit besluit tekende de betreffende METC bezwaar aan. Tegelijkertijd vroeg deze commissie een voorlopige voorziening aan bij de bestuursrechter met als doel het onmiddellijk hervatten van de toetsing. Na afwijzing van die voorziening door de rechtbank, trok de METC beide bezwaarschriften in (zie blz 12–13, Intrekking van de erkenning van de STEG/METC).

In 2010 zijn twee bezwaarschriften afgehandeld tegen negatieve CCMO-besluiten uit 2009. De eerste betrof een vaccinstudie waarvan de CCMO meende dat deze in de voorgelegde opzet geen meerwaarde had voor het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). In het bezwaar werd dit belang nader uiteengezet. Na aanpassing van het onderzoeksprotocol is de studie in bezwaar alsnog goedgekeurd. Ook het tweede bezwaar betrof een vaccinonderzoek. Hierbij ging het om onderzoek naar een mogelijk nieuwe behandeling van prostaatkanker. De studie is afgewezen omdat de tijdens het onderzoek toe te passen bestraling van de tumor effect zou kunnen hebben op de metingen. In bezwaar hebben de onderzoekers

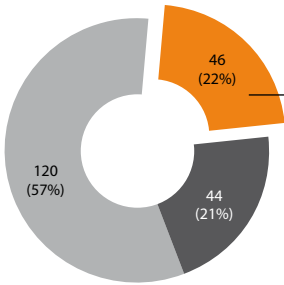
dit gemotiveerd kunnen weerleggen, zodat ook deze studie alsnog is goedgekeurd.

In 2010 ontving de CCMO vier nieuwe bezwaarschriften tegen negatieve besluiten over onderzoeksvorstellen. Het eerste nieuw ontvangen bezwaarschrift tegen een negatief besluit betrof een onderzoek naar het invriezen van eicellen voor later gebruik. Hiervoor is ook de nodige aandacht in de media geweest. Het formeel ingediende bezwaar is aangehouden om in onderling overleg tot een oplossing te kunnen komen. Een daaropvolgend ingediend nieuw onderzoeksprotocol is eind 2010 opnieuw afgewezen. De overige drie nieuw ontvangen bezwaren waren eind 2010 nog in behandeling.



## Studies met minderjarigen

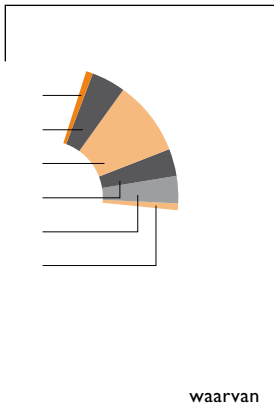
totaal 210 studies met minderjarigen



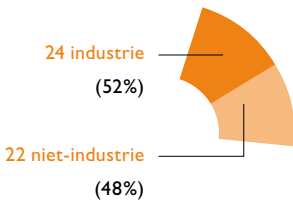
- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

waarvan

- 2 fase I (4%)
- 9 fase II (20%)
- 19 fase III (41%)
- 7 fase IV (15%)
- 7 overig (15%)
- 2 nvt (4%)



waarvan



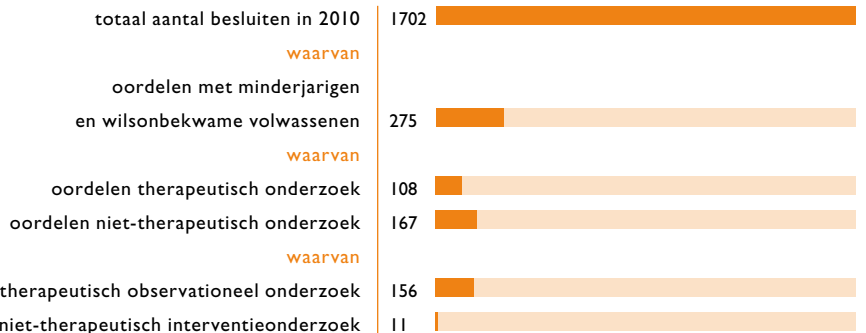
## Minderjarigen en wilsonbekwamen

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

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen. De studies worden beoordeeld door de erkende METC's;
- niet-therapeutisch 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 275 van de in totaal 1702 onderzoeksdossiers die in 2010 zijn beoordeeld, waren minderjarige (210 studies) of wilsonbekwame proefpersonen (65 studies) betrokken. De 275 besluiten betroffen in 108 gevallen therapeutisch en in 167 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 156 keer om observationeel onderzoek en elfmaal om (niet-therapeutisch) interventieonderzoek dat door de CCMO werd beoordeeld.

## Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



### Studies met minderjarigen

Van de 210 studies met minderjarige proefpersonen ging het bij 46 dossiers om een studie met een geneesmiddel. Hierbij ging het in twee gevallen om een vroegefasegeneesmiddelenstudie (fase I). Negenmaal betrof het een fase-II-studie en negentien keer een fase-III-studie. Zeven dossiers hadden betrekking op een onderzoek met een geregistreerd geneesmiddel (fase IV). Bij de overige studies met geneesmiddelen werd door de indiener in negen gevallen de categorie 'overig' ingevuld. De elf niet-therapeutische interventiestudies bij minderjarige proefpersonen zijn door de CCMO beoordeeld. De commissie keurde vijf studies goed. De onderwerpen betreffen achtereenvolgens de betrouwbaarheid van een test om een tekort aan groeihormoon vast te stellen, het effect van ventilatie op luchtwegproblemen en cognitie, de farmacokinetiek van oseltamivir (Tamiflu) bij zuigelingen met influenza, het effect van een gestandaardiseerde rentest op de speeksel-cortisolrespons en een studie naar de effecten van alcohol bij adolescenten.

Zes studies zijn door de CCMO afgekeurd. In vijf gevallen waren de risico's en/of de belasting meer dan minimaal (in combinatie met andere factoren). Bij vier van deze studies was de commissie verder van mening dat er sprake was van methodologische tekortkomingen en een beperkt wetenschappelijk belang van de onderzoeksvraag. Bij een van deze studies was verder de groepsgebondenheid niet overtuigend aangetoond. Ook bij de zesde afgewezen studie was hiervan sprake en achtte de CCMO daarnaast de risico's voor de minderjarige proefpersonen te hoog. De indieners van twee van deze afgewezen studies maakten in 2010 bezwaar. De bezwaarprocedures waren aan het einde van het verslagjaar nog niet afgerond.

## Geslachtscellen, embryo's en de foetus

In 2010 ontving de CCMO acht nieuwe onderzoeksdossiers over onderzoek met geslachtscellen en (rest-)embryo's. Drie dossiers hadden betrekking op rest-embryo's. De onderwerpen betreffen achtereenvolgens het lot van aneuploïde blastomeren, het effect van kweekomstandigheden en groeifactoren op de vroege differentiatie van rest-embryo's en de oorzaken van herhaalde miskramen. Bij deze laatste studie wordt gebruik gemaakt van rest-embryo's en weefsel van het baarmoederslijmvlies afkomstig van vrouwen met en zonder herhaalde miskramen. De CCMO keurde deze drie studies goed.

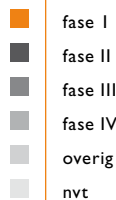
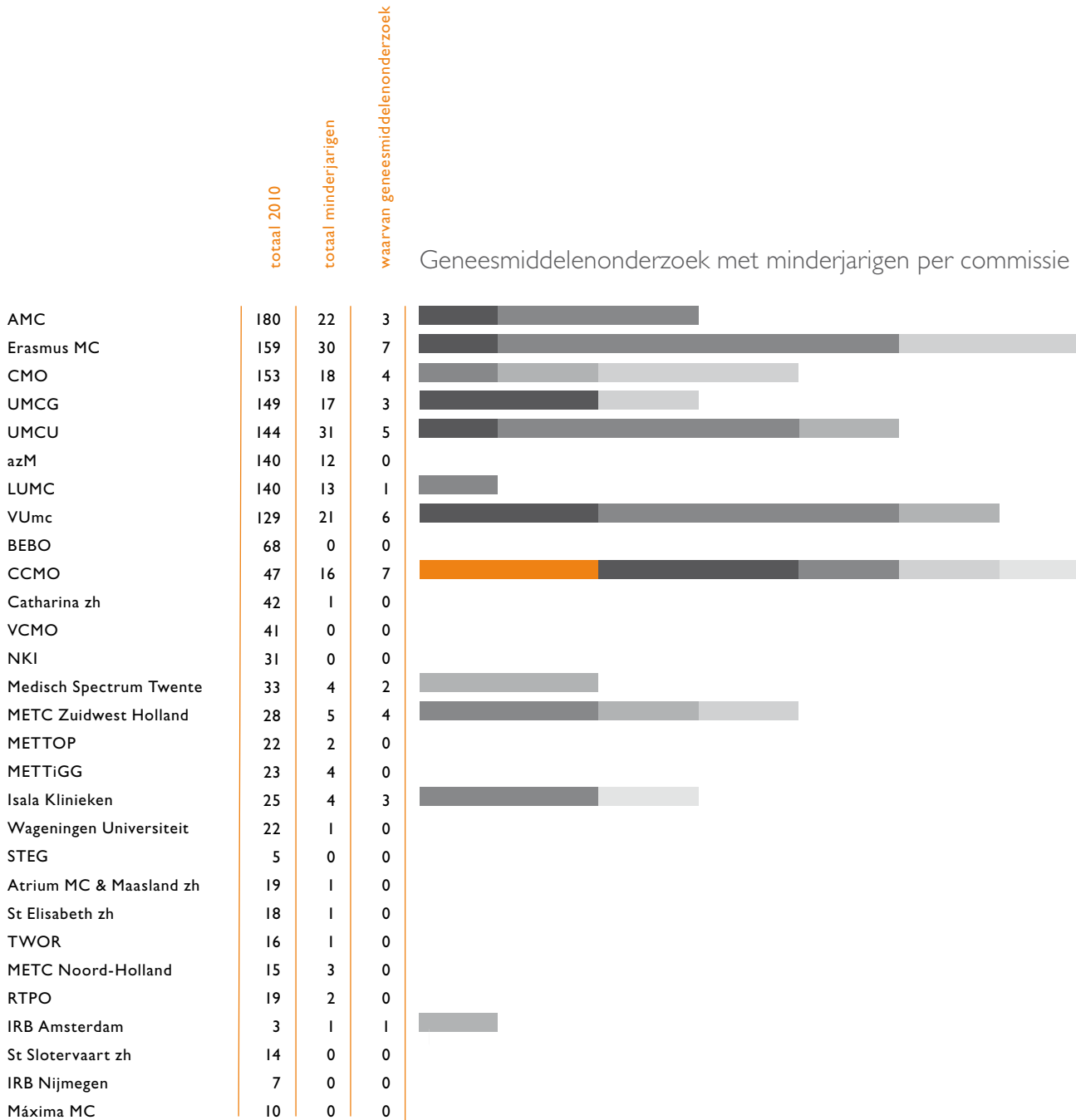
Vijf dossiers betreffen onderzoek met geslachtscellen (en embryo's ten behoeve van in-vitro-fertilisatie, IVF). Het eerste onderzoek betreft een cohort-onderzoek naar de aanwezigheid en de exacte locatie van het humaan papillomavirus (HPV) in het semen. Een tweede studie met geslachtscellen heeft tot doel een nieuwe methode te testen voor eicelpuncties in het kader van een IVF-behandeling. Het derde dossier betreft een vergelijking tussen twee veelgebruikte kweekmedia voor het kweken van eicellen en embryo's ten behoeve van IVF-behandelingen. Doel hiervan is uitzoeken welk medium tot het hoogste percentage levend geboren kinderen leidt. Al deze studies keurde de CCMO na een aantal aanpassingen goed. Het vierde en vijfde dossier betroffen twee versies van een onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van het invriezen van eicellen van vrouwen met risico op eierstokfalen. De eerste versie is afgewezen omdat de CCMO, wegens het ontbreken van gegevens over dierexperimenteel en humaan (pre)klinisch onderzoek, niet kon beoordelen of de stap naar een cohort-onderzoek bij kinderen, geboren uit gevitricideerde eicellen, gerechtvaardigd was. Ook de tweede versie van dit onderzoek is afgewezen. Reden hiervoor was dat het voorstel naar de mening van de commissie niet de kwaliteitskenmerken had van een wetenschappelijk onderzoeksprotocol en niet zou kunnen leiden tot valide en generaliseerbare inzichten.

### Nieuwe ontwikkelingen

In juni 2010 verscheen een addendum bij het *Standpunt vitrificatie van humane eicellen en embryo's* (2008) van de beroepsverenigingen van gynaecologen en klinisch embryologen (NVOG/KLEM). De voormalige staatssecretaris van VWS had de beroepsverenigingen hierom gevraagd nadat er in de zomer van 2009 veel aandacht in de media en de politiek was voor het voornemen van het AMC om eicellen ook om niet-medische redenen te willen invriezen en gebruiken voor IVF-behandelingen. In het addendum stellen de beroepsverenigingen dat er geen goede argumenten zijn om het uitnemen, vitrificeren en opslaan van eicellen voor gebruik bij een IVF-behandeling bij voorbaat af te wijzen, ook als er geen sprake is van strikt medische redenen. Wel beschouwt de beroepsgroep vitrificatie van eicellen en het gebruik ervan als experimenteel; de interventie mag alleen worden aangeboden in de context van wetenschappelijk onderzoek gericht op het verkrijgen van nadere gegevens over de veiligheid en effectiviteit voor (vooral) het kind. In september publiceerde de onderzoeksgroep uit het AMC de eerste resultaten van het invriezen van menselijke eicellen als onderdeel van een experimentele IVF-behandeling waarbij uit twee doorgaande zwangerschappen twee gezonde kinderen zijn geboren.

Twaalf jaar nadat voor het eerst menselijke embryonale stamcellen zijn geïsoleerd en in kweek gebracht, is in de VS de eerste klinische studie met proefpersonen van start gegaan. In de zomer van 2010 gaf de Amerikaanse toezichthouder FDA toestemming voor de uitvoering van deze studie naar de veiligheid en verdraagzaamheid van toediening van stamcellen bij mensen met een recente dwarslaesie (beschadigd ruggenmerg). In oktober startte de studie met vooralsnog één patiënt. Mogelijk worden er in de toekomst nog negen andere patiënten geïncludeerd. Het zal nog geruime tijd duren voordat duidelijk wordt of de

Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie



experimentele interventie veilig is en het gewenste effect heeft.

Eind augustus 2010 verbodde de Amerikaanse overheid het financieren van onderzoek met menselijke embryonale stamcellen. Het verbod is ingesteld in afwachting van de uitkomst van een rechtzaak die is aangespannen door een Amerikaans onderzoekscentrum dat gesteund wordt door christelijke groepen. Zij waren van mening dat de overheid geen onderzoek diende te steunen waarbij menselijke embryo's teloorgaan. In september is het verbod tijdelijk opgeheven; de rechters willen meer tijd om het hoger beroep van de overheid te beoordelen.

In november 2010 zijn de resultaten gepubliceerd van onderzoek naar een methode om bloed op basis van menselijke huidcellen te produceren zonder dat daarbij stamcellen nodig zijn. Bij deze nieuwe methode worden bindweefselcellen getransformeerd tot bloedcellen door ze bloot te stellen aan een mengsel van chemicaliën.

## Centraal beoordeeld onderzoek

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

- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen;
- onderzoek naar vaccins (sinds 1 november 2009 alleen nog onregistreerde vaccins);
- onderzoek op het gebied van celtherapie;
- onderzoek op het gebied van genterapie;
- 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 naar 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 minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen is eerder al besproken, omdat het meeste andere onderzoek met deze groep proefpersonen door erkende METC's wordt beoordeeld (blz 24). Ook de centrale beoordeling van onderzoek met geslachtscellen, rest-embryo's en de foetus is hiervoor aan bod gekomen (blz 24).

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 2010 om 27 besluiten:

### Vaccins

De CCMO beoordeelde in 2010 negen onderzoeksdoSSIERS voor vaccinstudies. Daarnaast beoordeelde de CCMO nog drie doSSIERS betreffend onderzoek naar een cellulair vaccin. De bespreking daarvan komt hierna aan de orde (zie Celtherapie).

Van de negen door de CCMO beoordeelde onderzoeksdoSSIERS werd er in eerste instantie één afgewezen. Het betrof een aanvullend onderzoek bij een reeds lopend vaccinonderzoek naar de preventie van pneumokokkeninfecties bij ouderen. De commissie achtte het primaire eindpunt onjuist en de power van de studie onvoldoende. De aanvrager diende vervolgens een herzien onderzoeksvoorstel als nieuw doSSIER in met een aangepast primair eindpunt en een statistische paragraaf. Dit onderzoek is door de CCMO goedgekeurd. De overige acht onderzoeksdoSSIERS keurde de CCMO goed.

Eén goedkeuring betreft een beslissing op een bezwaar van een in 2009 afgewezen onderzoek naar het vaccinatieschema in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Na wijziging van het onderzoeksprotocol en de beperking van de onderzoeksopzet tot één vraagstelling, kon de CCMO deze studie alsnog goedkeuren. Een andere goedgekeurde studie betreft een onderzoek naar het meest optimale vaccin en vaccinatieschema ter bescherming tegen pneumokokkeninfecties bij kinderen die stamceltransplantatie hadden ondergaan. Bij een derde studie werd onderzocht of het toevoegen van een adjuvans aan een nieuw vaccin tegen de ziekte van Alzheimer meerwaarde heeft. Ook keurde de CCMO een studie goed waarin de immunogeniteit en veiligheid van intradermale vaccinatie met behulp van een jet-injector met een gereduceerde dosis geïnactiveerd poliovaccin wordt onderzocht. Doel hiervan is het vinden van een antigeensparende, betrouwbare

een eenvoudig uit te voeren wijze van vaccineren die kan bijdragen aan het wereldwijd uitbannen van polio. Het vijfde door de CCMO goedgekeurde vaccinonderzoek heeft tot doel het werkingsmechanisme te bestuderen van een vaccin als beoogd hulpmiddel bij het stoppen met roken. Een zesde onderzoek betreft een bij de geboorte te geven kinkhoestvaccinatie. Dit onderzoeksdossier werd tijdens de beoordeling ingetrokken vanwege andere prioriteiten van de opdrachtgever, gerelateerd aan budgetbeperkingen. Drie beoordeelde studies betreffen onderzoek naar de toepassing van zogenaamde tumorvaccins bij patiënten met bepaalde typen kanker. Eén hiervan betreft de veiligheid en effectiviteit van een nieuw vaccin voor melanomapatiënten. Een andere studie betreft een onderzoek naar de toegevoegde waarde van vaccinatie naast hormoontherapie bij patiënten met borstkanker. Het derde onderzoek met tumorvaccins gaat over de mogelijke meerwaarde van een humaanpapillomavirus-vaccin (HPV-vaccin) gecombineerd met chemotherapie bij vrouwen met baarmoederhalskanker. Bij deze studie wordt onderzocht wat het beste moment van vaccineren is.

Naast de haar wettelijk toegewezen negen onderzoeksdossiers beoordeelde de CCMO in 2010 tevens twee onderzoeken met een malaria-infectiemodel dat mogelijk kan worden gebruikt om de effectiviteit van malariavaccins te bepalen. De beoordeling is om pragmatische redenen door de CCMO uitgevoerd; er was een sterke samenhang met eerder door de CCMO beoordeelde studies van dezelfde onderzoeksgroep. De METC CMO regio Arnhem-Nijmegen had eerder een onderzoek uit deze onderzoekslijn aan de CCMO overgedragen. Beide onderzoeken zijn goedgekeurd.

Sinds 1 november 2009 beoordeelt de CCMO vaccinonderzoek alleen nog wanneer het niet-geregistreerde vaccins of niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame

proefpersonen betreft. In 2010 zijn vijf studies met geregistreerde vaccins door een erkende METC beoordeeld.

### Celtherapie

In 2010 heeft de CCMO in totaal de beoordeling van twaalf nieuwe celtherapiestudies afgerond. Hiervan zijn er drie afgewezen. Het eerste afgewezen onderzoek betrof een studie naar een experimenteel implantaat voor de knie, bestaande uit een afbreekbare drager gecombineerd met autologe beenmergcellen en kraakbeencellen, als mogelijk nieuwe behandeling voor kraakbeenletsel. De CCMO vond de wetenschappelijke onderbouwing ontoereikend en de resultaten uit het preklinisch onderzoek onvoldoende. Daarnaast richtte deze studie zich naar de mening van de CCMO te veel op de mogelijke effectiviteit van het experimentele implantaat, terwijl er nog te weinig resultaten bekend waren uit vooronderzoek.

De tweede afgewezen studie betrof een onderzoek waarin patiënten lijdend aan de ziekte van Kahler na ziekteprogressie of terugkeer van de ziekte een allogene stamceltransplantatie krijgen waaruit de donor-T-cellen zijn verwijderd. De gedachte achter het vooraf verwijderen van de donor-T-cellen uit het implantaat is dat hierdoor het risico op een *graft-versus-host*-reactie zal verminderen. Vervolgens krijgen de patiënten in de studie donorlymfocyten toegediend om daarmee een *graft-versus-myeloma*-effect op te wekken. In de tussenliggende periode zouden de patiënten worden gerandomiseerd voor twee verschillende onderhoudsbehandelingen. De CCMO was van mening dat een nieuwe interventie zou moeten worden vergeleken met de huidige standaardbehandeling, waarin ook afzien van een op het myeloom gerichte behandeling een optie is. Daarnaast ontbrak in de studie onderzoek naar het effect van de

nieuwe interventie op de kwaliteit van leven van de patiënt. De hoge belasting van het onderzoek voor deze patiënten met een beperkte levensverwachting, die voor een deel geen baat zullen hebben bij deelname aan de studie, was naar mening van de CCMO niet acceptabel.

De derde afgewezen studie betrof een onderzoek naar het gebruik van een allogene stamceltransplantatie waaruit de  $\alpha\beta$ -T-cellen en de CD19-positieve B-cellen zijn verwijderd. Deze nieuwe vorm van stamceltransplantatie zou worden getest bij patiënten lijdend aan acute myeloïde leukemie (AML) en het myelodysplastisch syndroom (MDS) met een relatief hoog risico op sterfte als gevolg van de stamceltransplantatie. Na de stamceltransplantatie wilden de onderzoekers de patiënten behandelen met medicijnen die het afweersysteem moduleren en onderdrukken. De studie is afgewezen omdat het aantal onderzoeksvariabelen binnen één studie te groot was. Door de introductie van een gewijzigde opzet voor de stamceltransplantatie en de immuunmodulerende medicatie, zou dit onderzoek in de voorgestelde opzet naar de mening van de CCMO geen generaliseerbare resultaten kunnen opleveren.

Van de negen goedgekeurde studies hebben er vijf betrekking op onderzoek naar nieuwe behandelmethoden van patiënten lijdend aan verschillende vormen van kanker. Bij drie studies wordt vaccinatie met behulp van autologe dendritische cellen toegepast. In de eerste studie worden twee verschillende maturatieprocessen van dendritische cellen beladen met tumorantigenen onderzocht in melanomapatiënten. De tweede studie betreft een gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar het effect van het cytostaticum cisplatine op vaccinatie met autologe dendritische cellen beladen met tumorantigenen,

eveneens bij melanomapatiënten. Het derde onderzoek is een fase-I/II-studie waarbij proefpersonen met het lynchsyndroom (een erfelijke vorm van darmkanker) of dragers van het gen voor deze ziekte, worden gevaccineerd met autologe dendritische cellen beladen met tumorspecifieke peptiden. De vierde goedgekeurde oncologische celtherapiestudie betreft een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van toediening van donorlymfocyten, waarbij de alloreactieve T-cellen uit het donormateriaal worden verwijderd. Deze studie wordt uitgevoerd bij patiënten met hematologische maligniteiten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan. Het betreft een nieuw voorstel van een studie die in 2009 werd beoordeeld en destijds is teruggetrokken. De laatste goedgekeurde oncologische celtherapiestudie is een fase-I-onderzoek naar de veiligheid en haalbaarheid van allogene transplantatie met natural killer-(NK)-cellen. Deze NK-cellen worden in het laboratorium gekweekt en vervolgens toegediend aan oudere AML-patiënten die na standaardchemotherapie in complete remissie zijn gekomen en vanwege hun leeftijd niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie.

Twee goedgekeurde celtherapiestudies hebben betrekking op patiënten met hartziekten. De eerste studie betreft een onderzoek naar de toediening van autologe beenmergcellen in het hart bij patiënten met resterende of nieuwe ontsane refractaire angina pectoris. Het betreft een studie naar herhaalde toediening van autologe beenmergcellen bij patiënten waarbij in een eerdere celtherapiestudie een positief effect is waargenomen. De tweede studie is een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek waarin uitbehandelde patiënten met hartfalen autologe beenmergstamcellen krijgen toegediend in het hart. Na vragen over de belasting van de placebogroep, was de CCMO het eens met de indieners dat de eerder gevonden positieve

resultaten uit fase-I-onderzoek moeten worden onderzocht in een gecontroleerde studie.

De CCMO heeft twee celtherapiestudies beoordeeld met patiënten lijdend aan de ziekte van Crohn. Het eerste onderzoek betreft een fase-I-onderzoek: een dosis-escalatiestudie waarin patiënten met een refractaire vorm van de ziekte van Crohn in de fistels allogene mesenchymale stamcellen krijgen toegediend. Daarnaast is een vervolgstudie behandeld die voortborduurde op een eerder door de CCMO goedgekeurd onderzoek. Het doel van deze vervolgstudie is om langetermijngegevens te verzamelen van autologe vetstamcellen voor de behandeling van perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn. De studie is door de indieners tijdens de beoordeling teruggetrokken, omdat de oorspronkelijke studie voortijdig werd beëindigd. Reden hiervoor was dat het onthouden van een anti-TNF-behandeling in deze patiënten niet haalbaar bleek.

De CCMO heeft verder een open-label gerandomiseerd fase-I-onderzoek goedgekeurd waarin proefpersonen een bovenkaak-sinusbodembotopbouw zullen ondergaan ten behoeve van plaatsing van een tandimplantaat. In dit onderzoek wordt een botssubstituut met autologe stamcellen, verkregen uit vetweefsel, vergeleken met de huidige praktijk van kaakbotopbouw.

### Gentherapie

De CCMO beoordeelde in 2010 één gentherapie-studie. Dit onderzoek is goedgekeurd. Het betreft een onderzoek naar de toediening van een experimenteel tumorvaccin bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Het tumorvaccin is samengesteld uit vier allogene genetisch gemodificeerde tumorcellijnen. Deze cellijnen produceren een molecuul dat de herkenning van het vaccin door het afweersysteem van de patiënt mogelijk verhoogd. Het doel van de studie is te onderzoeken of de vaccinatie kan leiden

tot een afweerreactie tegen de tumorcellen van de patiënt en zodoende de overleving kan verlengen.

### Antisense

De CCMO ontving in 2010 vijf nieuwe klinische studies met antisense oligonucleotiden. Eén studie met een antisense oligonucleotide dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van hepatitis C, is goedgekeurd. Bij drie studies staat onderzoek naar een mogelijke nieuwe behandeling van de ziekte van Duchenne centraal. Twee studies zijn goedgekeurd (zie blz 30-31 Casusbespreking). De derde studie is eind november 2010 ingediend. De beoordeling van deze studie was aan het einde van het verslagjaar nog niet afgerond. Ten slotte ontving de CCMO eind december 2010 een studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een antisense oligonucleotide dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van hypercholesterolemie. De beoordeling van deze studie wordt naar verwachting begin 2011 afgerond.

### Overig

Volgens het Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) dient de CCMO tevens onderzoek te beoordelen met middelen die vallen onder de Opiumwet en worden verstrekt in het kader van de behandeling van een verslaving. De CCMO heeft één onderzoek met Opiumwet-middelen bij verslaafden bestudeerd dat ter beoordeling was ingediend bij een erkende METC. Omdat de reikwijdte van de bepaling in het BCB onvoldoende duidelijk bleek, is dit onderzoeksdossier terugverwezen naar de erkende METC waar het oorspronkelijk was ingediend. De CCMO zal in overleg treden met het ministerie over verduidelijking van deze bepaling in het BCB.

In 2010 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie en xenotransplantatie ter beoordeling ontvangen.



# De beoordeling van een Duchenne-studie in de EU

Op 4 april 2001 is de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) gepubliceerd. Daarin is de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek binnen de EU geregeld. Een kleine twee jaar later (op 1 maart 2006) trad de richtlijn ook in Nederland in werking. Sinds de invoering van de EU-richtlijn moet een geneesmiddelenstudie in iedere lidstaat door twee instanties worden beoordeeld: door een METC en door de bevoegde instantie (BI). Deze werkwijze is bekend als duale toetsing. Doel van de EU-richtlijn is om de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek met name voor de farmaceutische industrie binnen de EU te harmoniseren.

De wijze waarop invulling is gegeven aan deze duale toetsing verschilt tussen de lidstaten. In Nederland is gekozen voor een geïntegreerde benadering. Het volledige onderzoeks dossier wordt in ons land inhoudelijk beoordeeld door één erkende METC; de bevoegde instantie voert slechts een marginale toets uit. De meeste lidstaten kennen echter niet, zoals Nederland, een toetsingssysteem met erkende METC's en een toezichthouder die de kwaliteit van deze commissies bewaakt. Deze lidstaten kozen daarom bij de invoering van de EU-richtlijn voor een andere benadering: de METC voert slechts een ethische toets uit op een deel van het onderzoeks dossier en de nationale registratie-autoriteit (die optreedt als bevoegde instantie) beoordeelt een ander deel van het onderzoeks dossier, te weten de productinformatie van het te testen onderzoeksmiddel.

Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de kwaliteit van de beoordelingen door de METC's en de bevoegde instanties binnen de EU. Dat is opvallend, want er wordt veel gesproken over vergaande harmonisatie van de verschillende beoordelingregimes, terwijl een discussie over de kwaliteit van de inhoudelijke beoordelingen binnen de EU nog steeds ontbreekt. Dit was voor de CCMO reden om de beoordelingen binnen de EU van een internationale studie bij jongens die lijden aan de ziekte van Duchenne voor dit jaarverslag in detail in kaart te brengen.

Doel van de Duchenne-studie is de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van twee verschillende dosisregimes (continu of met tussenpozen) van een experimenteel middel (antisense oligoribonucleotide) te bestuderen. De hoop is dat toediening van dit middel in de spiercellen tot de productie van een eiwit leidt dat betrokken is bij de spierfunctie.

De jongens die deelnemen aan de studie worden over twee groepen verdeeld: één groep krijgt het te testen onderzoeksmiddel, de andere groep een nepmiddel (placebo). De jongens moeten in het kader van het onderzoek een aantal inspannings- en spierkrachttesten ondergaan. Ook wordt voor de studie tweemaal een spierbiopt afgenomen en 26 maal een bloedmonster. In sommige lidstaten wordt bij de jongens ook driemaal met behulp van röntgenstraling (DEXA-scan) de lichaamssamenstelling en botdichtheid bepaald. De totale studieduur is minimaal 24 weken.\*

Het onderzoeks dossier is in zes lidstaten ingediend (België, Duitsland, Frankrijk, Groot-Brittannië, Nederland en Spanje). In Nederland is de inhoudelijke beoordeling uitgevoerd door de CCMO, die voor deze studie optrad als de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie. De CCMO stelde vragen over de relevantie van de placebogroep en over de belasting van het nemen van de spierbiopt, afgezet tegen twee belangrijke doelstellingen van het onderzoek. De onderzoekers wilden namelijk



zowel de werkzaamheid van het experimentele middel bestuderen als de eiwitproductie in het spierweefsel bij twee dosisregimes.

Om de vraag over de werkzaamheid (onder meer op basis van een looptest) te beantwoorden, is dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gewenst, maar daarbij zijn spierbiopten niet nodig. Om vast te stellen of de eiwitproductie in het spierweefsel bij de twee dosisregimes vergelijkbaar is, zijn wel spierbiopten nodig, maar geen placebogroep. Door het samenvoegen van deze twee doelstellingen in één onderzoek zouden de jongens mogelijk onnodig worden belast. Vanwege de risico's op nier- en leverfunctiestoornissen als gevolg van de toediening van het experimentele middel, wilde de CCMO verder intensieve monitoring van de gezondheidstoestand van de jongens tijdens de duur van het onderzoek. De CCMO had ook vragen over het productieproces en de zuiverheid van het experimentele middel dat de jongens krijgen toegediend. Nadat de opdrachtgever de vragen naar tevredenheid van de CCMO had beantwoord, keurde zij het onderzoeksdossier goed.

Uit een analyse van de beoordeling van dezelfde studie in de andere EU-lidstaten bleek dat geen van de buitenlandse METC's deze vragen had gesteld. De vragen van deze METC's beperkten zich voornamelijk tot opmerkingen over de proefpersoneninformatie en het (nader) gebruik van gegevens en bloed- en weefselmonsters. Inhoudelijke kritiek op de onderzoeksopzet en de belasting van het nemen van het spierbiopt voor de jongens hadden deze commissies niet. Ook de buitenlandse bevoegde instanties stelden over deze onderwerpen geen vragen. Twee van de vijf buitenlandse bevoegde instanties formuleerden zelfs geen enkele vraag voordat zij een verklaring van geen bezwaar afgaven. De overige drie bevoegde instanties hadden voornamelijk vergelijkbare vragen als de CCMO over het productieproces en de relatief lage zuiverheidsgraad van het experimentele middel.

Samengevat blijkt er sprake van een belangrijk verschil in de diepgang van de beoordeling tussen de verschillende EU-lidstaten. Dit roept een aantal vragen op, zoals wat als een adequaat niveau van beoordeling moet worden beschouwd en of harmonisatie binnen de EU geen negatieve effecten heeft op de kwaliteit van de beoordeling, en daarmee op de bescherming die proefpersonen genieten.

De vraag is of het bovenstaande resultaat een toevalstreffer is, of dat de andere lidstaten bewust hebben gekozen voor een minder inhoudelijke beoordeling van het volledige onderzoeksdossier en vrijwel geen vragen hadden over de risico's voor en de belasting van de proefpersonen. Alleen systematische analyse van de beoordeling van meerdere internationale onderzoeksdossiers kan leiden tot een antwoord op deze vraag. De CCMO is voorstander van een dergelijke analyse, omdat zij van mening is dat bij de roep om meer harmonisatie binnen de EU de kwaliteit van de inhoudelijke beoordeling een belangrijke rol moet spelen.

\* Meer informatie over deze studie is te vinden in het openbare CCMO-register onder dossiernummer ToetsingOnline NL32173.000.10. Het register is te vinden via <http://www.ccmo.nl>, knop 'Register' en vervolgens 'Ga naar register'.

## Transparantie onderzoek

De samenleving vraagt om meer inzicht in onderzoek dat met mensen wordt uitgevoerd. Deze trend is wereldwijd en heeft verschillende oorzaken. Patiënten zijn in toenemende mate geïnteresseerd in onderzoek dat naar 'hun' ziekte wordt uitgevoerd. Soms zijn zij gericht op zoek naar deelname aan klinische studies. 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 enkele gevallen ernstige gevolgen gehad. Een bekend voorbeeld is het Engelse fase-I-onderzoek TGN1412 dat maart 2006 zes gezonde vrijwilligers bijna fataal werd. Onderzoek naar de toedracht wees uit dat een middel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme eerder was getest bij mensen en toen leidde tot zeer ernstige bijwerkingen, waardoor dat onderzoek vroegtijdig werd afgebroken. 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 voorkómen. Deze en andere incidenten kunnen in de samenleving gemakkelijk leiden tot afbrokkeling van de steun voor klinisch onderzoek. Voor de industrie is meer transparantie rond onderzoek met mensen ook om de volgende reden voordelig. Als uit klinische studies van de eigen firma of van concurrenten namelijk blijkt dat een bepaald middel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen in dat type middel mogelijk niet meer interessant. Mensen en middelen kunnen dan worden ingezet op middelen die wel veelbelovend zijn. Onderzoekslijnen kunnen zo nodig in een vroeg stadium worden gestaakt en proefpersonen staan niet onnodig bloot aan eventuele risico's en belasting.

Ook redacteurs van medische tijdschriften verlangen van onderzoekers openheid over voor-

genomen 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 klinische studies.

In het jaarverslag over 2009 schreef de CCMO dat zij besloot tot een beleidswijziging aangaande 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 af te zien van openbaarmaking in het CCMO-register. Dit verzoek moet goed zijn gemotiveerd. De CCMO maakt vervolgens een afweging tussen de (commerciële) belangen van de opdrachtgever en die van de samenleving. In 2010 ontving de CCMO geen gemotiveerde verzoeken van opdrachtgevers om de kerngegevens van een specifieke klinische studie geheim te houden.

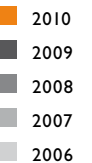
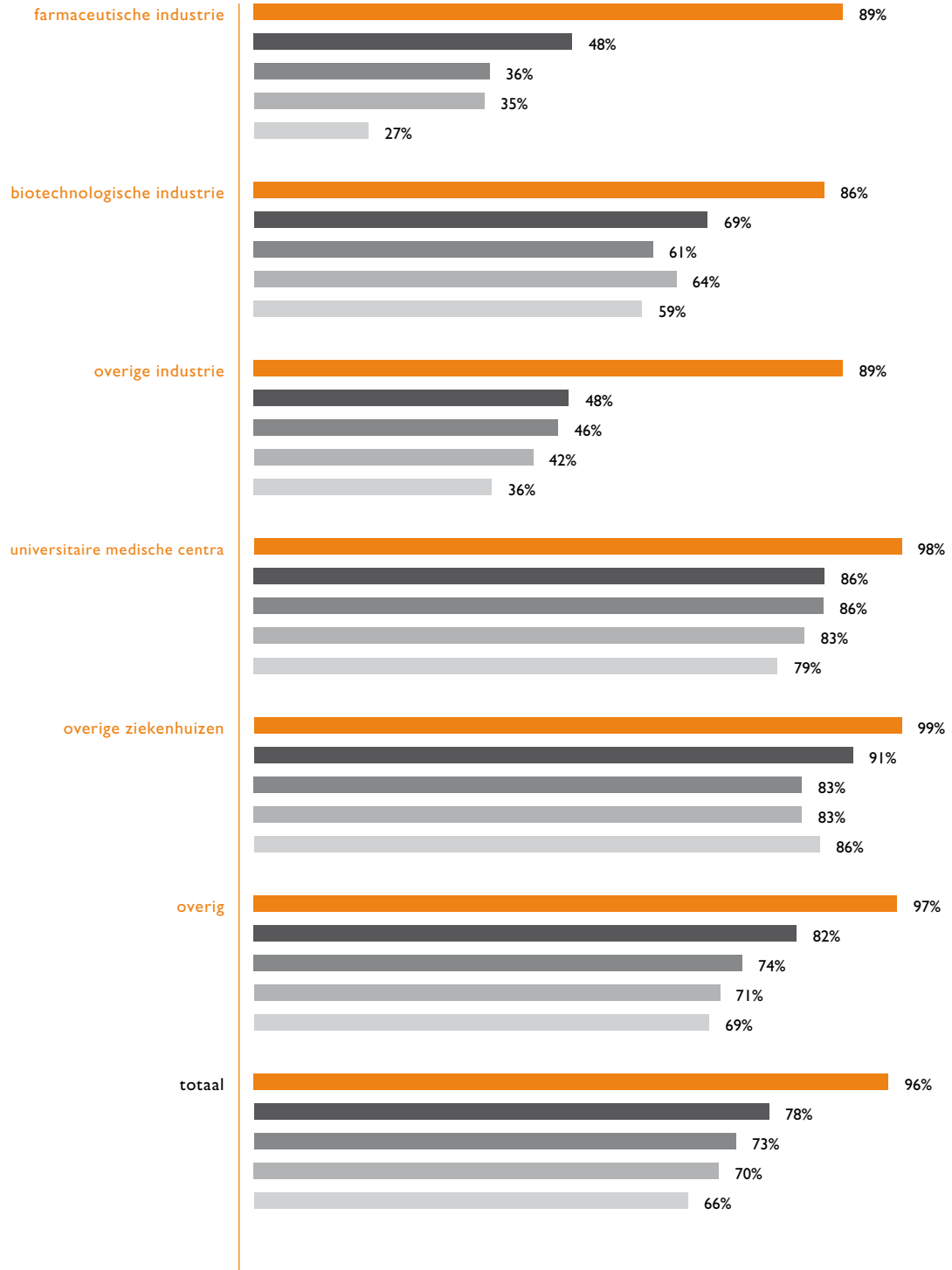
Naar aanleiding van het nieuwe beleid heeft de CCMO begin 2010 enkele gesprekken gevoerd met een aantal *Contract Research Organisations* (CRO's) die van mening waren dat de beleidswijziging hun concurrentiepositie ten opzichte van het buitenland zou schaden. Deze opvatting werd overigens niet door alle in Nederland actieve CRO's onderschreven. De CCMO had wel enig begrip voor de opvattingen van de CRO's die zij op bezoek kreeg.

Deze bedrijven werken vaak voor buitenlandse opdrachtgevers en het vergt enige tijd om het gewijzigde Nederlandse beleid uit te leggen. De CCMO besloot in 2010 daarom tot een bijstelling van haar beleid: de openbaarmaking van de ABR-kerngegevens van fase-I-studies met gezonde vrijwilligers vindt niet direct plaats nadat het besluit van de oordelende METC is geregistreerd, maar zes maanden daarna.

Eind 2011 zal de CCMO de openbaarmaking van kerngegevens over klinisch onderzoek evalueren. Mogelijk volgt in de toekomst een uitbreiding met de openbaarmaking van proefpersoneninformatie. De samenleving in het algemeen en patiënten die overwegen zich aan te melden voor deelname aan een klinische studie in het bijzonder kunnen dan via het openbare CCMO-register kennisnemen van de proefpersoneninformatie. Hierin staat in eenvoudig taalgebruik uitgelegd wat de deelname aan een specifieke klinische studie betekent. De openbaarmaking van de proefpersoneninformatie maakt ook vergelijkend onderzoek mogelijk naar de leesbaarheid ervan. Het opnemen van de proefpersoneninformatie in het openbare CCMO-register vergt een uitbreiding van ToetsingOnline en past in het streven van de CCMO om de indiening van onderzoeksdossiers volledig te digitaliseren.

Eind 2010 waren van ruim 6300 studies de gegevens in het CCMO-register te raadplegen. Uit de figuur hiernaast blijkt dat de mate van openbaarmaking door de beleidswijziging in 2010 fors is toegenomen. Ten opzichte van 2009 is de grootste stijging te zien bij de farmaceutische industrie: van 48 procent in 2009 naar 89 procent in 2010. Dit is bijna een verdubbeling. De grootste bereidheid tot openbaarmaking van kerngegevens wordt gevonden bij studies waarbij ziekenhuizen en UMC's opdrachtgever zijn; zij zaten in 2010 al bijna op 100 procent.

### Toestemming openbaarmaking



## Toestemming openbaarmaking per commissie

Naam instelling/commissie	2009			2010			type commissie
	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	
Academisch Medisch Centrum	218	177	81%	180	172	96%	■
Erasmus Medisch Centrum	195	162	83%	159	152	96%	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	169	118	70%	153	146	95%	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	160	125	78%	149	143	96%	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	156	146	94%	144	139	97%	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	154	129	84%	140	137	98%	■
Leids Universitair Medisch Centrum	139	112	81%	140	138	99%	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	149	129	87%	129	126	98%	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	62	16	26%	68	66	97%	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	54	45	83%	47	45	96%	■
Catharina Ziekenhuis	37	22	59%	42	37	88%	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	29	25	86%	41	38	93%	■
Nederlands Kanker Instituut	36	28	78%	31	30	97%	■
Medisch Spectrum Twente	23	22	96%	33	31	94%	■
METC Zuidwest Holland	27	22	81%	28	27	96%	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	29	13	45%	22	22	100%	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG)	28	28	100%	23	23	100%	■
Isala Klinieken	23	16	70%	25	25	100%	■
Wageningen Universiteit	26	21	81%	22	21	95%	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)	42	20	48%	5	3	60%	■
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis	28	23	82%	19	18	95%	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis	21	19	90%	18	18	100%	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	19	17	89%	16	16	100%	■
METC Noord-Holland	16	15	94%	15	14	93%	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek	11	9	82%	19	19	100%	■
Independent Review Board Amsterdam	26	12	46%	3	2	67%	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis	12	6	50%	14	14	100%	■
Independent Review Board Nijmegen	13	6	46%	7	6	86%	■
Máxima Medisch Centrum	10	8	80%	10	9	90%	■

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

## Wob-verzoeken

Van alle studies die in 2010 zijn beoordeeld, zijn in 96 procent van de gevallen de ABR-kerngegevens opgenomen in het openbare CCMO-register. Van 4 procent van de studies die in 2010 een besluit ontvingen, zijn de kerngegevens niet opgenomen in het openbare CCMO-register. Het betreft studies die zijn ingediend voor 1 november 2009: de datum waarop de beleidswijziging van kracht werd. De verwachting is dat de CCMO in het volgende jaarverslag kan melden dat in 2011 van (vrijwel) alle studies de ABR-kerngegevens in het openbare register staan.

De CCMO ontving in 2009 één verzoek om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (wob). Het betrof een verzoek namens de STEG/METC tot openbaarmaking van de documenten van de CCMO die hebben geleid tot intrekking van haar erkenning. De CCMO heeft zich op het standpunt gesteld dat de gevraagde documenten zijn opgesteld ten behoeve van intern beraad. De hierin opgenomen standpunten van de CCMO-leden en medewerkers kunnen worden aangemerkt als persoonlijke beleidsopvattingen. Gelet op de bescherming van vrije, openhartige en onbelemmerde communicatie bij de voorbereiding van de besluitvorming binnen de CCMO, besloot de CCMO de interne documenten niet integraal openbaar te maken. Wel besloot de CCMO – met het oog op goede en democratische bestuursvoering – om de gevraagde informatie in een niet tot personen herleidbare en (deels) geobjectiverde vorm te verstrekken.



‘Niet iedere  
erkende METC  
heeft alle  
expertise in huis’

Prof dr Eduard Klasen

lid van de raad van bestuur en decaan van het  
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

# ‘Juist de interpretatie van regels is belangrijk’

Prof dr Eduard Klasen is lid van de raad van bestuur en decaan van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Samen met het Erasmus MC installeerde het LUMC in december een gezamenlijke Data Safety Monitoring Board (DSMB). Daarnaast kent het LUMC een GRP-commissie. ‘Kwaliteitsborging is in eerste instantie een taak van de organisatie zelf.’

Het zwaartepunt van het toezicht van de CCMO ligt bij de inhoud, aldus Klasen. ‘Natuurlijk moet je de regels in acht nemen, maar de mening van de CCMO over de inhoud is interessanter omdat je daarmee je werk kunt aanscherpen. Bij de uitvoering van een onderzoek loop je soms tegen complexe situaties aan, zoals rond celtherapie. Juist de interpretatie van de regels is dan belangrijk. Daarover hebben we regelmatig contact. Ik heb het idee dat de CCMO dat wel leuk vindt’, zegt hij. ‘Maar we zijn niet alleen maar vriendjes. Van tijd tot tijd zijn er ook stevige discussies. Dat is goed, want het is de taak van de CCMO om scherp te blijven en toezicht te houden.’

Door de voortdurende ontwikkeling van de medische wetenschap is binnen erkende METC’s steeds specifiekere kennis nodig, constateert Klasen. De afgelopen jaren zijn de toetsingscommissies lacunes gaan dichten. ‘Niet iedere erkende METC heeft alle expertise in huis’, zegt hij. ‘Het is voorstelbaar om nieuwe kennis in den beginne centraal bij de CCMO te verankeren, zodat erkende METC’s daar terecht kunnen met vragen. De CCMO zou daarbij kunnen optreden als een soort marktmeester. Zij heeft overzicht over allemaal losse eilanden. Mogelijk kan de CCMO specifieke kennis van bepaalde METC’s ontsluiten ten behoeve van andere toetsingscommissies. Die zou je vervolgens digitaal doorzoekbaar kunnen maken. Misschien is zo’n systeem wel handig. Zo kun je nog meer kwaliteit inbouwen. De CCMO is daar een goed vehikel voor.’

Juni 2010 publiceerde de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra het rapport *Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek*. Het bevat maatregelen om de kwaliteit aan te scherpen en te bewaken. Eén daarvan is werken met een *Data Safety Monitoring Board* (DSMB). Half december installeerden het LUMC en het Erasmus MC daar een gezamenlijke versie van. ‘Lopen wij tijdens de uitvoering van een studie tegen ingewikkelde kwesties aan, dan vragen we de Rotterdamse leden van de DSMB daar onafhankelijk naar te kijken. Omgekeerd kan het Erasmus MC Leidse leden inhuren’,

vertelt Klasen. ‘Voordeel is dat de CCMO zich kan concentreren op de toetsing door de erkende METC’s. In het kader van haar toezicht houdende functie lijkt me dat wel prettig. Maar kwaliteitsborging rond de uitvoering van patiëntgebonden onderzoek blijft in eerste instantie een taak van de organisatie zelf.’

Een jaar geleden startte het LUMC met een zogenaamde GRP-commissie. Eén van de taken daarvan is audits uitvoeren op de afdelingen om na te gaan of patiëntgebonden onderzoek verloopt volgens de principes van *good research practice*. ‘Dat sluit mooi aan op het werk van de METC’, vindt Klasen. ‘Voor onderzoekers zijn audits in het begin even lastig, maar als ze eraan gewend zijn, vinden ze het prima. Bovendien word je er alleen maar beter van.’ Een auditsysteem kan volgens hem ook voor de CCMO een manier zijn om toezicht te houden op de kwaliteit van erkende METC’s. ‘De CCMO zou met het veld afspraken kunnen maken over de uitvoering ervan. Daarmee kom je wellicht tegemoet aan de wens om niet alleen te worden beoordeeld als er iets aan de hand is. Je zou een licht systeem kunnen introduceren waarbij iedereen aan de beurt komt’, zegt hij. ‘Maar langsgaan is wel een hele klus. De CCMO kan erkende METC’s ook vragen om zelf te rapporteren hoe zij hun kwaliteit borgen.’

Wat betreft het toezicht op mensgebonden onderzoek, is het soms worstelen met de vraag waar de CCMO begint en waar de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) eindigt, aldus Klasen. ‘Het is belangrijk dat zij goed met elkaar in gesprek blijven. De CCMO was nauw betrokken bij het onderzoek naar de PROPATRIA-studie en werkte daarbij samen met de IGZ. Dat moet een hele klus zijn geweest. Je gaat niet over een nacht ijs bij zo’n gecompliceerd probleem met zo veel consequenties. De CCMO neemt die taak heel serieus’, vindt hij. ‘Dan kun je wel discussiëren over de uitkomst, maar niet over de inzet van de CCMO.’

## Schadeverzekering of compensatiefonds voor Nederlandse proefpersonen?

Patiënten die deelnemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek doen dit vaak uit altruïstische overwegingen. Zij leveren daarmee een bijdrage aan kennisvermeerdering over de ziekte waaraan ze lijden en, met als einddoel, verbetering van de gezondheidszorg. Kort gezegd dient medisch-wetenschappelijk onderzoek ertoe uiteindelijk aan te tonen dat een nieuw middel of experimentele behandeling zowel werkzaam als veilig is. Ten tijde van het onderzoek bestaat hier nog onzekerheid over. Dit betekent dat een patiënt die deelneemt aan wetenschappelijk onderzoek kan worden blootgesteld aan (onbekende) risico's en er (meestal) niet op mag rekenen dat deelname voor hem of haar gezondheidswinst zal opleveren.

Bij elk onderzoek is het natuurlijk de bedoeling dat alles voorspoedig verloopt, maar dat is nooit voor honderd procent te garanderen. Het kan voorkomen dat de patiënt door zijn of haar deelname aan een onderzoek schade oploopt. De wetgever heeft daarom geregeld dat voor medisch-wetenschappelijk onderzoek een schadeverzekering\* moet zijn afgesloten. Het idee is dat als een patiënt schade oploopt als gevolg van onderzoek, de verzekeraar de schade vergoedt.

Niet in alle schadegevallen vindt uitkering plaats. Zo wordt er niet uitgekeerd als de schade zich ook buiten het onderzoek had voorgedaan. Daarnaast wordt mogelijke schade waarover de patiënt bij de start van het onderzoek is geïnformeerd in de regel niet vergoed, tenzij deze ernstiger is dan van tevoren was voorzien. Deze bepaling stimuleert (farmaceutische) bedrijven en onderzoekers tot het schrijven van proefpersoneninformatie (PIF) met lange passages over alle mogelijke bijwerkingen. Dit komt de leesbaarheid ervan niet ten goede en verkleint de kans op uitkering bij schade. Verder is het maximale bedrag dat wordt uitgekeerd bij wet bepaald en afhankelijk van de opgetreden schade. Zo wordt maximaal 60.000 euro per jaar uitgekeerd wanneer de patiënt als gevolg van de schade minder inkomen kan verwerven. Het maximumbedrag dat de patiënt ontvangt voor medische hulp en voorzieningen is 50.000 euro.

De wet bepaalt dat de opdrachtgever van het onderzoek (de verrichter) zorg moet dragen voor een schadeverzekering. Hij hoeft de verzekering niet zelf af te sluiten, maar moet wel documenten overleggen waaruit blijkt dat de schadeverzekering voor alle patiënten in de studie is geregeld. De oordelende METC controleert deze documenten tijdens de beoordeling van het onderzoeksdossier. Als er geen deugdelijke schadeverzekering is afgesloten, kan de oordelende METC het onderzoeksdossier niet goedkeuren.

Op papier ziet de regeling er helder uit. Bij commercieel onderzoek verloopt het organiseren en beoordelen van de schadeverzekering in de regel voorspoedig. De opdrachtgever is dan een (farmaceutisch) bedrijf dat één enkele schadeverzekering afsluit voor de in het onderzoek te includeren patiënten van alle deelnemende ziekenhuizen.

Problemen doen zich vooral voor bij niet-commerciële studies die in meerdere Nederlandse ziekenhuizen worden uitgevoerd (*investigator initiated* multicenteronderzoek). Hierbij treedt de raad van bestuur van de instelling van de hoofdonderzoeker op als opdrachtgever. Meestal sluit deze raad van bestuur alleen een schadeverzekering af voor de te includeren patiënten van het eigen ziekenhuis. De overige deelnemende ziekenhuizen moeten voor patiënten die meedoen aan het onderzoek zelf een schadeverzekering afsluiten en daarvoor de bewijsstukken overleggen. Deze documenten worden vervolgens door de opdrachtgever ingediend bij de oordelende METC, die de informatie controleert. De opdrachtgever hoeft daarbij niet te wachten tot hij de gegevens van alle ziekenhuizen heeft ontvangen. Hij kan de documenten desgewenst per individueel ziekenhuis indienen, die vervolgens door de METC worden beoordeeld. Wanneer blijkt dat voor een deelnemend ziekenhuis een deugdelijke schadeverzekering is



afgesloten, mag de oordelende METC haar goedkeuring geven voor dit ziekenhuis. Deze complexe gang van zaken leidt tot veel correspondentie tussen alle betrokken partijen, hoge administratieve lasten en vertraging van het onderzoek. Deze vertraging kan soms zelfs oplopen tot meer dan een jaar (zie blz 68–69, De CCMO als toezichthouder).

De huidige regeling kan ook leiden tot fouten, zoals is gebleken bij de PROPATRIA-studie. Bij dit onderzoek, waaraan een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen deelnam, trad de raad van bestuur van het UMC Utrecht op als opdrachtgever. In een van de deelnemende ziekenhuizen verzuimde zij echter zorg te dragen voor een schadeverzekering. Helaas is in dit ziekenhuis tijdens het onderzoek een patiënt overleden. In het rapport dat de drie toezichthouders (CCMO, IGZ en VWA) gezamenlijk schreven naar aanleiding van de PROPATRIA-studie, wordt dan ook een aanbeveling aan het ministerie van VWS gedaan om een wetsvoorstel te ontwerpen voor een centrale regeling waarmee schade aan de patiënt kan worden vergoed (rapport *Onderzoek naar de PROPATRIA-studie*, december 2009, blz 14).

De problemen bij de uitvoering van de regeling voor de schadeverzekering beperken zich helaas niet tot een enkel incident. Al eerder bleek de uitvoering van de regeling aanleiding te geven tot fouten (zie CCMO-jaarverslag 2004, blz 57; CCMO-jaarverslag 2005, blz 18). Conclusie is dan ook dat ondanks alle inzet van opdrachtgevers, instellingen, erkende METC's en de CCMO de uitvoering van de regeling voor de schadeverzekering vatbaar blijft voor fouten, vooral bij niet-commercieel multicenteronderzoek. Voor de CCMO was dit een van de redenen om op zoek te gaan naar mogelijke alternatieven.

In het buitenland bestaan diverse voorbeelden van nationale regelingen voor compensatie aan patiënten. Twee voorbeelden: de VS kennen de *National Childhood Vaccine Injury Act*, waarmee een fonds in het leven is geroepen om schade als gevolg van vaccinatie uit te keren. Dit fonds wordt 'gevoed' door een kleine opslag op de prijs van een vaccin. Het tweede voorbeeld komt uit Denemarken: de *Act on Complaints and Compensation Available in Health Care*. Deze wet voorziet in een compensatiefonds en een door de overheid ingestelde commissie die schadeclaims beoordeelt. Het fenomeen van een door de overheid ingesteld compensatiefonds is ook in Nederland bekend, zij het op een ander terrein dan de gezondheidszorg, met het Schadefonds Geweldsmisdrijven.

Onderzocht zou moeten worden wat de mogelijkheden en de wettelijke en praktische implicaties zijn voor een door de overheid beheerd compensatiefonds voor proefpersonen. Op het eerste gezicht zijn de voordelen van een dergelijk fonds groot. Het kan leiden tot een eenvoudige regeling waarbij alle Nederlandse proefpersonen in alle deelnemende instellingen erop kunnen rekenen verzekerd te zijn van compensatie van schade opgelopen als gevolg van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een relatief eenvoudige regeling zal ook de administratieve lasten voor opdrachtgevers en erkende METC's aanzienlijk verminderen en geeft een goed in- en overzicht van ingediende en gehonoreerde claims. Ook biedt een dergelijke regeling mogelijkheden om te komen tot kortere en beter leesbare proefpersoneninformatie op basis waarvan de patiënt kan beslissen om wel of niet deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

\* Deze verzekering is ook wel bekend onder de naam *proefpersonenverzekering*.

# Deel 2. Wet- en regelgeving

## Stand van zaken wijziging WMO

In 2008 is een voorstel tot wijziging van de WMO ingediend. Aanleiding daarvoor vormde de evaluatie van de wet in 2004 en een enkel punt van kritiek van de Raad van State op de wijze van implementatie van Europese regelgeving. In het jaarverslag van 2009 gaf de CCMO al een korte beschrijving van de belangrijkste voorgestelde wijzigingen. Het voorstel is in 2009 enkele malen in de Tweede Kamer besproken. De bespreking is opgeschort totdat het gezamenlijke rapport van de IGZ, de VWA en de CCMO over de PROPATRIA-studie verscheen. Dat gebeurde eind 2009. Met de val van het kabinet begin 2010 is het voorstel controversieel verklaard en de behandeling verder opgeschort. Het voorstel is in 2010 niet meer in de Tweede Kamer geagendeerd.

## Wetswijziging Embryowet

Zomer 2009 stuurde de toenmalige staatssecretaris van VWS een brief naar de Tweede Kamer met daarin onder andere een aantal voorgenomen wijzigingen in de Embryowet. Eén van de wijzigingen betreft het beschikbaar komen van ruimere mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij de foetus *in utero*. Op grond van artikel 20 van de Embryowet is wetenschappelijk onderzoek met de foetus momenteel alleen toegestaan als de betreffende foetus daar direct voordeel van heeft. Niet-therapeutisch onderzoek, ook als het alleen gaat om risicoloze beeldvorming zoals echografie, is nu niet mogelijk omdat dit niet aan de foetus zelf ten goede komt. Voorgesteld werd de wet zodanig te wijzigen, dat in elk geval ruimte zou worden gecreëerd voor risicoloos medisch-wetenschappelijk onderzoek met de foetus. De verwachting was dat het wetsvoorstel met deze en een drietal andere wijzigingen begin 2010 naar de Tweede Kamer kon worden gezonden. Door de val van het kabinet werd de indiening van het wetsvoorstel vertraagd. De verwachting is nu dat het wijzigingsvoorstel begin 2011 naar de Tweede Kamer zal worden gestuurd.

## Kaderwet zelfstandige bestuursorganen

In 2009 is een wijzigingsvoorstel in de Tweede Kamer ingediend, waarmee enkele van de door het ministerie van VWS ingestelde zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) onder de werking van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen zullen worden gebracht. Deze laatste wet is op 1 februari 2007 in werking getreden en moet de herkenbaarheid van het overheidsbestuur vergroten door een kader te creëren voor de regelgeving rond ZBO's.

Omdat ZBO's hiërarchisch niet ondergeschikt zijn aan een minister, is een belangrijk onderdeel van de Kaderwet het creëren van voldoende toezichten en sturingsinstrumenten ter waarborging van de democratische controle op het functioneren van ZBO's. Eén van de bepalingen in de wet voorziet in een vernietigingsbevoegdheid van een minister ten aanzien van besluiten van een ZBO. De minister van VWS achtte het echter voor verschillende van deze bestuursorganen niet wenselijk op een dergelijk niveau in te grijpen. Ten aanzien van de CCMO heeft de minister aangegeven dat er reeds voldoende mogelijkheden tot ingrijpen zijn. Zo is een vaste waarnemer van het ministerie aanwezig bij de vergaderingen van de commissie en kan de minister waar nodig sturen middels een algemene maatregel van bestuur (AMVB). De minister achtte het verder onwenselijk dat bij de beoordeling van individuele onderzoeksdossiers, die op basis van wetenschappelijke argumenten moet plaatshebben, politieke overwegingen tot ingrijpen kunnen leiden. Om die reden is een uitzondering in het wetsvoorstel opgenomen op basis waarvan de minister van VWS niet kan overgaan tot vernietiging van besluiten die de CCMO heeft genomen ten aanzien van individuele onderzoeksdossiers.

Eind 2010 was de discussie rond andere ZBO's van het ministerie van VWS nog niet afgerond, zodat het wijzigingsvoorstel in 2011 zal worden geagendeerd voor verdere bespreking.

## Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Al tijdens de totstandkoming van de wmo is een aparte regeling voor (onderzoek met) lichaamsmateriaal, de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (wzl), aangekondigd. Helaas is een dergelijk wetsvoorstel nog niet aan de Tweede Kamer voorgelegd. Het ontbreken van een goede regeling heeft gevolgen gehad voor de beoordeling van onderzoek dat deel uitmaakt van het Parelsnoer Initiatief. Dit is een gezamenlijk project van de acht universitaire medische centra, waarbij klinische gegevens en biomaterialen worden verzameld voor gebundeld wetenschappelijk onderzoek. Het verzamelen van lichaamsmateriaal kan naar de mening van de ccmo in bepaalde situaties onder de reikwijdte van de wmo vallen, doch kan op basis van de huidige bepalingen uit deze wet niet worden goedgekeurd zonder een uitgewerkt onderzoeksvoorstel. De gedachte achter het Parelsnoer Initiatief is echter precies andersom: eerst lichaamsmateriaal verzamelen, daarna de onderzoeksvoorstellen uitwerken.

Begin 2010 heeft op verzoek van het ministerie van vws overleg plaatsgevonden waarbij ook de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC), de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (Federa /FMVV) en de ccmo aanwezig waren. Doel van het gesprek was te komen tot een tijdelijke oplossing totdat een regeling betreffende zeggenschap over lichaamsmateriaal, zoals de beoogde Wet zeggenschap lichaamsmateriaal, een feit is. Het overleg heeft niet geresulteerd in een breed gedragen tussenoplossing. Een en ander betekent dat of de wmo dient te worden aangepast of dat moet worden gewacht op de invoering van de wzl voordat er een duidelijke juridische basis ligt voor het afnemen en bewaren van lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek waarvan de onderzoeks-vraag nog niet vastligt.

## VWS-regeling celtransplantatie

Op basis van artikel 2 van de Wet bijzondere medische verrichtingen (wbmv) kan de minister van vws besluiten bepaalde verrichtingen te verbieden, of daaraan bepaalde voorwaarden te verbinden. Dat is in 2007 in het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen gedaan voor transplantaties van hematopoëtische stamcellen. In de nadere uitwerking – in de Planningsregeling stamceltransplantatie – werd stamcelonderzoek alleen toegestaan in de acht academische ziekenhuizen en het Nederlands Kanker Instituut. Hierdoor werd onderzoek naar stamceltherapie in andere Nederlandse centra onmogelijk. Op 15 oktober 2010 is daarom een vervanger van de planningsregeling gepubliceerd: de nieuwe Regeling celtransplantatie. Het oorspronkelijke plan van het ministerie van vws was om deze nieuwe regeling per 1 januari 2011 in werking te laten treden. Omdat de nieuwe regeling het verstrekken van bepaalde reeds geregistreerde celtherapieproducten onbedoeld zou inperken, is op 13 december 2010 de ingangsdatum van de nieuwe regeling uitgesteld tot 1 juli 2011, zodat het ministerie de regeling voor die tijd nog kan aanpassen.

Volgens de nieuwe vws-regeling is naast stamceltherapie ook celtherapie vergunningplichtig. Dit betekent voor celtherapiestudies dat, naast goedkeuring van het onderzoeks dossier door de ccmo, de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd moet beschikken over een vergunning van het ministerie van vws. Voor de academische centra en het Nederlands Kanker Instituut is voorzien in een permanente vergunning. Andere instellingen kunnen in aanmerking komen voor een tijdelijke vergunning voor de duur van het onderzoek, mits het onderzoeks dossier is goedgekeurd door de ccmo.

De ccmo pleit voor een vereenvoudiging van de vws-regeling, zodat medisch-wetenschappelijk onderzoek op het gebied van (stam)celtherapie

wordt vrijgesteld van de vergunningplicht. Immers, de ccmo toetst bij de beoordeling van alle onderzoeks dossiers die zij beoordeelt (inclusief die voor celtherapieonderzoek) al of de studie in de betreffende instelling zorgvuldig kan worden uitgevoerd. Een extra veiligheidsklep middels een vws-vergunning voor de uitvoering van (stam)celtherapiestudies acht de ccmo een onnodige verzwaaring van de administratieve lasten voor Nederlandse onderzoekers, instellingen en bedrijven, zonder dat sprake is van significante toegevoegde waarde voor de bescherming van de proefpersoon.

## Aanpassing richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's

In 2010 heeft de CCMO de aanpassing van de richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's van februari 2007 besproken ten aanzien van een viertal punten. Een eerste aanpassing betreft de algemene eis van onafhankelijkheid van METC-leden. Als gevolg van voortschrijdend inzicht acht de CCMO het niet langer gewenst dat een medewerker van een METC-secretariaat tevens als (plaatsvervangend) lid zitting neemt in de commissie waarvoor hij/zij reeds werkzaam is. Gelet op de frequente en inhoudelijke contacten die een METC-secretariaat onderhoudt met indieners van medisch-wetenschappelijk onderzoek, kan de onafhankelijke positie als (plaatsvervangend) lid in het geding komen. Daarnaast speelt ook een rol dat een (plaatsvervangend) lid in zijn/haar hoedanigheid als medewerker van het secretariaat een afhankelijkheidsrelatie heeft met de commissie waarvan hij/zij zelf deel uitmaakt. De CCMO besloot de richtlijn op dit punt aan te passen. Er zal voor de zittende leden die op dit moment tevens in dezelfde METC op het secretariaat werkzaam zijn een ruime overgangperiode van inwerkingtreding in acht worden genomen. Een tweede besproken aanpassing komt voort uit de toenemende mate van complexiteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit brengt met zich mee dat aan de deskundigheid van METC-leden overeenkomstige eisen moeten worden gesteld om een goede en kritische beoordeling van onderzoeksdossiers te kunnen waarborgen. Besloten is tot een aanpassing van de eis van het beschikken over aantoonbare kennis van gezondheidsethiek (ethicus) c.q. aantoonbare onderzoekservaring (arts, methodoloog, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog). Nu wordt de vereiste aantoonbare kennis respectievelijk onderzoekservaring op basis van óf een dissertatie (zonder publicaties) óf wetenschappelijke publicaties (zonder dissertatie) voldoende geacht. De CCMO meent echter dat anno 2011 de kennis respectievelijk ervaring dient te blijken uit zowel een dissertatie als uit relevante wetenschappelijke

publicaties. Deze aanpassing houdt derhalve een verzwaring van de kennis- en ervaringseis in. De aanpassing zal gelden voor nieuwe leden, met uitzondering van de jurist en het proefpersonenlid. Verder vindt de CCMO nadere verduidelijking noodzakelijk van de eis dat een (kandidaat)proefpersonenlid niet mag optreden als vertegenwoordiger van een patiënten(belangen)organisatie. Per geval zal specifiek worden gekeken naar de aard en inhoud van de functie en de werkzaamheden die het kandidaat-lid binnen de patiënten(belangen)organisatie heeft en verricht. Een laatste besproken aanpassing betreft een toevoeging ten aanzien van de deskundigheidseisen voor het lid methodoloog. De opleidingseis is verruimd met een voltooide masteropleiding met een afstudeervariant die door de Vereniging voor Epidemiologie wordt erkend als epidemiologieopleiding (MSc-niveau). Begin 2011 worden de erkende METC's over de aanpassingen geïnformeerd, waarna later dat jaar de aangepaste richtlijn in werking zal treden.

## Evaluatie CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten

Begin 2010 is de CCMO gestart met een evaluatie van de werking van haar richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten uit 2009. Intern is bezien welke problemen zich bij het toepassen ervan in de toetsingspraktijk hebben voorgedaan en welke verbeteringen op basis daarvan zinvol worden geacht. Daarnaast heeft een uitgebreide schriftelijke consultatie plaatsgevonden, waarop diverse reacties van zowel toetsingscommissies en onderzoekers als de industrie zijn ontvangen. De positieve ervaringen die de CCMO zelf heeft opgedaan, werden door de reacties bevestigd.

De richtlijn geeft aan dat het onderzoekscontract tussen opdrachtgever en uitvoerder moet worden meegenomen in de beoordeling van het onderzoeksdossier door erkende METC's. De richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïnccludeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek.

Door enkele spoedprocedures die met voorrang moesten worden afgehandeld, kon de CCMO de resultaten van de evaluatie pas eind 2010 vaststellen, evenals de voorstellen voor aanpassing en verduidelijking van de richtlijn. De verwachting is dat de resultaten en een aangepaste versie van de richtlijn in het tweede kwartaal van 2011 zullen worden gepresenteerd.





**‘Problemen  
zijn vaak  
sectorbreed’**

Michiel Denkers  
hoofd Toezichtgroepen Financiële  
Ondernemingen bij de AFM

# ‘Een strikt legalistische taakopvatting werkt per definitie niet’

Michiel Denkers is hoofd van de Toezichtgroepen Financiële Ondernemingen bij de Autoriteit Financiële Markten (AFM). De toezichthouder werkt sinds enkele jaren volgens een nieuwe toezichtfilosofie. ‘Kern is dat je toezichtacties richt op gedragingen die het meest schadelijk zijn.’

Nederland telt meer dan 12.000 financiële ondernemingen. Ongeveer vijftig daarvan zijn grote banken en verzekeraars. De andere zijn kleiner, bijvoorbeeld financieel adviseurs en bemiddelaars. ‘Voorheen hield elk team toezicht op een aantal instellingen’, vertelt Denkers. ‘Zwart-wit gesteld, was de toezichtfilosofie: we gaan eropaf, met het wetboek in de ene hand, een checklist in de andere, trekken de la open, spreken wat mensen en kijken hoe de vork in de steel zit.’

Geleidelijk groeide het besef dat problemen zich veelal niet concentreren binnen één instelling, maar juist sector- of marktbreed zijn, zegt Denkers. En dat dus een wendbare organisatie nodig is om inspanningen op deze problemen te richten. ‘Geïnspireerd door het werk van Malcolm K. Sparrow, van de Harvard Kennedy School, is de werkwijze veranderd. De AFM is gedragstoezichthouder en wil zorgen dat de markten eerlijk zijn en klanten zorgvuldig worden behandeld. Maar wil je effectief toezicht houden, dan moet je eerst weten waar de belangrijkste problemen zitten. Daarvoor heb je een hele goede radar nodig. Nu krijgt de AFM jaarlijks ongeveer 10.000 signalen en klachten van consumenten en financiële instellingen over het gedrag van andere partijen. Die stellen ons in staat om trends te destilleren. Tweemaal per jaar organiseren we op basis van risico-onderzoek een prioriteitensessie waarin we uit een lange lijst de belangrijkste problemen kiezen. Daarbij wegen we mee hoe kansrijk we zijn om die op te lossen.’

‘Gedragsbeïnvloeding is onze corebusiness’, stelt Denkers. ‘Een strikt legalistische taakopvatting, waarbij je er te allen tijde op wilt toezien dat de regeltjes worden nageleefd, werkt per definitie niet. Je kunt niet op elk moment en bij elk stoplicht een politiemann hebben staan. Kern is dat je toezichtacties richt op gedragingen die het meest schadelijk zijn.’

‘Daarnaast ontwikkelt de financiële markt zich erg snel. Net als in de medische onderzoekswereld is sprake van grote complexiteit en veel dynamiek. Dat betekent dat je snel achter de feiten aanloopt. *Rule-based* toezicht volstaat dan niet. Vandaar dat de Wet financieel

toezicht meer *principle-based* is en veel open normen kent. Zo stelt de wet dat financieel adviseurs passend moeten adviseren. Het mag dan niet gebeuren dat iemand die slecht slaapt als de beurskoersen kelderden, wordt geadviseerd een beleggingshypotheek te nemen.’

De AFM werkt ook nu nog met teams, maar de werkwijze is grondig herzien. ‘Voor gemiddeld 30 procent van hun tijd zijn ze bezig met het toezicht op individuele instellingen. Maar het overgrote deel van hun tijd richten ze zich op collectieve beïnvloeding en werken de teamleden projectmatig en probleemgericht’, zegt Denkers. ‘De AFM wil bijvoorbeeld dat de kwaliteit van hypotheekadviezen verbetert. Daar zitten echter veel facetten en dimensies aan. Er is zodoende een palet aan toezichtactiviteiten nodig.’

Zo pleitte de AFM bij het ministerie van Financiën voor strengere normen voor kredietverstrekking, maar publiceert ze ook leidraden voor hypotheekadvies. ‘Daarnaast hebben we er bij software-aanbieders op aangedrongen om in hun pakketten een module op te nemen die adviseurs dwingt om goed informatie uit te vragen’, vertelt Denkers. ‘Omdat softwareontwikkelaars niet onder ons toezicht vallen, moeten we ze laten inzien dat zij belang hebben bij dergelijke software. En als de Consumentenbond bijvoorbeeld instellingen die het goed doen in het zonnetje zet, dan zal bij klanten de vraag opborrelen waarom er verschillen zijn en kan er maatschappelijke druk ontstaan. Op al die manieren oefenen we invloed uit.’

Handhaving blijft een belangrijk instrument, maar het is er maar één, benadrukt Denkers. ‘We treden zeker op tegen partijen die schade veroorzaken. Dat moet ook. Repressief handhaven is onze *license to operate*. Beboeten is ook nodig om rotte appels aan te pakken. Dat bereik je niet met zachte beïnvloeding. Bovendien mogen partijen die het wel goed doen geen oneerlijke concurrentie ondervinden van instellingen die er een potje van maken. Die mogen daar niet mee weggomen.’

## Scholing van commissieleden en secretariaatsmedewerkers van de erkende METC's

In haar toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* uit 2009 (blz 27) schreef de CCMO het volgende: 'De CCMO ziet scholing van de METC-leden en medewerkers als een van de speerpunten voor kwaliteitsverbetering van de inhoudelijke toetsing en betere dienstverlening.'

Op dit moment zijn de scholingsmogelijkheden voor METC-leden helaas beperkt. De zogenaamde NOMET-cursus die de Universiteit van Maastricht met een subsidie van het ministerie van VWS samen met het veld in 2003 ontwikkelde (zie CCMO-jaarsverslag 2003, blz 24-25), is helaas opgehouden te bestaan. Voor medewerkers van METC-secretariaten zijn gerichte scholingsmogelijkheden zelfs vrijwel afwezig. Dat is een groot gemis, want de secretariaten vormen het kloppend hart van de toetsingscommissies. De ambtelijk secretaris anno 2011 moet kennis hebben over een breed terrein van wet- en regelgeving en de toetsing en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze kennis is voor de individuele secretaris echter niet eenvoudig te verwerven.

Ook vanuit het veld wordt gepleit voor meer training van de METC's. Goed getrainde METC-leden zijn beter opgewassen tegen commentaar van onderzoekers op het werk van de toetsingscommissie (CCMO-jaarsverslag 2009, blz 17). Voor de CCMO was dit reden om in haar toekomstvisie te pleiten voor de uitbreiding van haar secretariaat met een onderwijscoördinator. Naar de mening van de CCMO moet toezicht en training hand in hand gaan. Wanneer bij een toezichtactie wordt geconstateerd dat voor een bepaald aspect van de toetsing bij de METC of het secretariaat onvoldoende kennis aanwezig is, kan training daar gericht op inspelen. Vanuit het toezicht kan vervolgens worden vastgesteld of de nieuw verworven kennis in de praktijk wordt gebruikt. Helaas is het verzoek van de CCMO om uitbreiding ten behoeve van scholing (nog) niet gehonoreerd. In zijn brief van 2 juli 2010 aan de Tweede Kamer schreef toenmalig minister Klink het nog te vroeg te vinden om deze taak bij de CCMO neer te leggen.

Een en ander betekent dat het de CCMO vooralsnog ontbreekt aan middelen om een METC-scholingsprogramma op te zetten en aan te bieden aan het veld. Wel zal de CCMO naar vermogen bijdragen aan breed opgezette scholingsactiviteiten die instellingen voor METC's organiseren. Zo heeft de CCMO een aanzienlijke bijdrage geleverd aan de METC-cursus die het VU medisch centrum november 2010 organiseerde. De CCMO leverde een aantal docenten en zette tevens een workshop op waarin commissieleden aan de hand van een specifieke casus een commissievergadering nabootsten. Hiervoor werden twee casussen geselecteerd: het in Londen uitgevoerde TGN1412-onderzoek uit 2006 en de Nederlandse PROPATRIA-studie. De cursisten



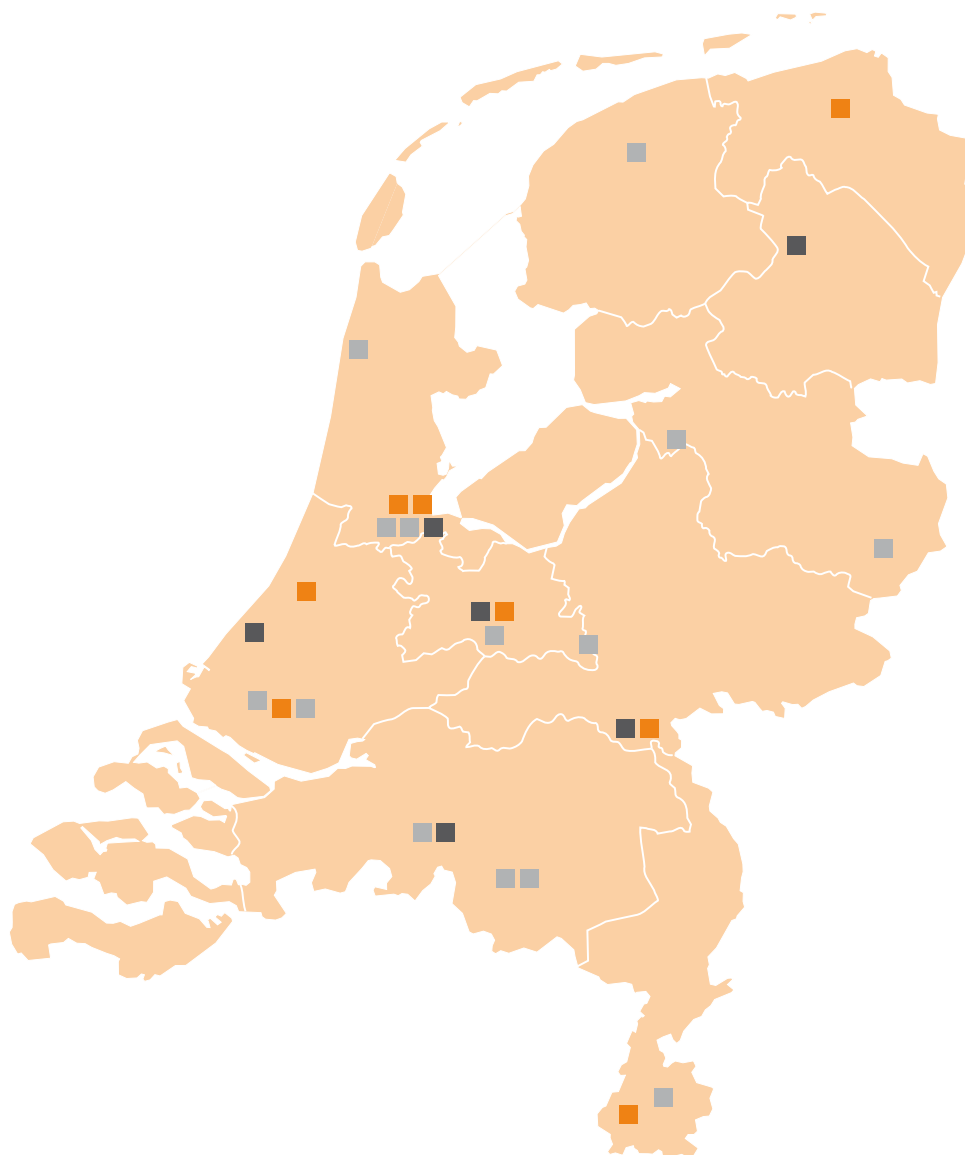
kregen van tevoren de opdracht één van deze onderzoeksdoelstellingen te bestuderen en een schriftelijk advies op te stellen, dat naderhand werd besproken. Tijdens de workshop maakten de cursisten een risicoanalyse aan de hand van de door de CCMO ontwikkelde methodiek.\* Voor de secretariaatsmedewerkers werd een specifiek middagprogramma ontwikkeld, waarbij vooral werd ingegaan op de werkzaamheden van een METC-secretariaat.

Alle cursisten kregen van tevoren een door de CCMO ontwikkelde entreetoets toegestuurd. Doel hiervan was om vooraf het kennisniveau van de cursisten te bepalen. De respons op het verzoek om de toets te maken was hoog: meer dan 90 procent van de cursisten stuurde voor aanvang van de cursus hun antwoorden in. De docenten konden daardoor gericht aandacht geven aan de geconstateerde lacunes in kennis. Zo bleek bijvoorbeeld dat 62 procent van de METC-leden en 78 procent van de secretariaatsmedewerkers van mening waren dat het advies van de *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) altijd naar de oordelende METC dient te worden gestuurd. Tijdens de presentatie over de rol van de DSMB werd daarom expliciet toegelicht dat het DSMB-advies bestemd is voor de opdrachtgever van het onderzoek. Alleen als de opdrachtgever besluit af te wijken van het DSMB-advies, stuurt hij dit door naar de oordelende METC. Opvallend was verder dat 49 procent van de METC-cursisten dacht dat proefpersoneninformatie bij multicenteronderzoek in ieder centrum apart moet worden beoordeeld. Dit is niet het geval. Ongeacht het aantal deelnemende centra, beoordeelt slechts één erkende METC het onderzoeksdossier, inclusief de proefpersoneninformatie (PIF). Herbeoordeling van de PIF in alle deelnemende centra is één van de redenen voor de trage afgifte van de lokale uitvoerbaarheidsverklaringen (LUV) door de raden van bestuur van deelnemende centra. Bovengenoemde resultaten waren overigens uitzonderingen. Bij de meeste vragen uit de entreetoets bleek dat het merendeel van de METC-leden en secretariaatsmedewerkers goed scoorde. Een aantal had zelfs meer dan 90 procent van de vragen correct beantwoord.

Aan de hand van de ervaringen en feedback van de cursisten zal de CCMO de entreetoets optimaliseren. Tevens wil de CCMO, bij voldoende beschikbare middelen, deze toets gebruiken als uitgangspunt voor het opzetten van een *e-learning* module. Onderzoekers, METC-leden en secretariaatsmedewerkers kunnen dan op ieder gewenst moment via de CCMO-website hun parate kennis over onderzoek met proefpersonen testen.

\* Zie Kenter MJH and Cohen AC, *Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGNI412*. *The Lancet* 2006, **268**: 1387-8.

# Deel 3. Toetsingsstelsysteem



Toetsingscommissies  
op 31 december 2010

- 
- 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 staatsethiek zou ontstaan.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, de erkende METC's en de CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2010 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart hoofdstuk gewijd (zie blz 67).

### Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van 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 wettelijke 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 67.

### Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 27 erkende METC's. Dat is er één minder dan bij de start van 2010. In het afgelopen jaar werd de erkenning van de STEG/METC ingetrokken. De CCMO besloot hiertoe nadat tijdens een uitgebreide toezichtactie was komen vast te staan dat deze METC de verplichtingen die voortvloeien uit de wet niet nakwam (zie blz 12–13).

Sinds 1 januari 2008 geldt de tienprotocolleneis, waarbij wordt uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen nieuwe 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 52) hebben alle commissies aan deze eis voldaan. Eén commissie, de IRB Amsterdam, kondigde aan haar activiteiten te zullen staken. Zij besloot in 2010 geen nieuwe onderzoeksdossiers meer in ontvangst te nemen. Lopende dossiers worden door deze commissie nog afgerond, waarna zij eind 2011 haar deuren zal sluiten.

Het overzicht laat verder zien dat één METC, IRB Nijmegen, in de gevarenzone is terechtgekomen. Het afgelopen jaar rondde zij de beoordeling van zeven nieuwe onderzoeksdossiers af. Omdat zij in 2009 dertien onderzoeksdossiers beoordeelde, voldoet zij nog net aan de tienprotocolleneis. Het komende jaar zal zij minstens twaalf onderzoeksdossiers moeten beoordelen om de erkenning te

behouden. Een andere commissie die net aan de tienprotocolleneis voldoet, is de METC in het Máxima Medisch Centrum te Veldhoven.

In 2010 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 2010 namen, is weergegeven in de tabel op blz 52. 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 2009 – 2010 gemiddeld 199 beoordelingen per jaar. De acht academische METC's bezetten steevast de eerste acht plaatsen. Zeven van hen beoordeelden in het verslagjaar minder onderzoeksdossiers dan in 2009. Opvallende steiger is de VCMO (Nieuwegein). In 2009 beoordeelde deze METC 29 nieuwe onderzoeksdossiers; in 2010 kwam zij uit op 41 dossiers. Verder valt op dat de METiGG, ondanks de tijdelijke stillegging, in het verslagjaar geen grote terugval laat zien. De CCMO rondde in het verslagjaar de beoordeling van 47 onderzoeksdossiers af. Daarmee komt zij, na twee drukke jaren, ongeveer op het niveau van 2007 uit.

### 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 veertien 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 2010 samen goed voor de beoordeling van 70 procent van al het onderzoek in ons land (zie blz 55). Dat is net zoveel als in 2009. Het aantal onderzoeksdossiers dat de overige instellingsgebonden METC's beoordeelden, nam in vergelijking met het jaar ervoor iets toe (van 16 naar 20%). Het percentage onderzoeksdossiers beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's daalde van 10 procent in 2009 naar circa 7 procent in 2010. Deze daling zal mede zijn veroorzaakt door de intrekking van de erkenning van de niet-instellingsgebonden STEG/METC.

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 in 2010 circa 3 procent van de in totaal 1702 beoordeelde onderzoeksdossiers ter beoordeling voorgelegd.

### Leden METC's

De CCMO ontving in 2010 totaal 107 verzoeken van METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. Dit aantal betekent een behoorlijke stijging ten opzichte van 2009, toen de CCMO 78 goedkeuringsverzoeken ontving. In honderd gevallen (93%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in dertig gevallen plaats op grond van een mandaat van de CCMO, buiten de plenaire vergadering om. Het betreft hier de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet wettelijk verplichte) disciplines en de leden die reeds eerder deskundig waren bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting wilden nemen in een andere erkende METC. Ten aanzien van de laatste categorie geldt overigens dat hun deskundigheid wel in een plenaire vergadering wordt beoordeeld als in de tussenliggende periode de

deskundigheidseisen zijn gewijzigd. De zeventig andere positieve besluiten zijn in de plenaire vergadering door de CCMO genomen.

Zevenmaal gaf de CCMO geen goedkeuring. De afwijzingen betroffen twee artsen, drie methodologen en twee ziekenhuisapothekers. De beide artsen werden onvoldoende deskundig geacht vanwege te weinig werkervaring respectievelijk onvoldoende aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bij alle drie de methodologen ontbrak zowel werk- als onderzoekservaring. De twee ziekenhuisapothekers zijn beide negatief beoordeeld vanwege het ontbreken van aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek.

In geen enkel geval is door de betreffende METC gebruikgemaakt van de mogelijkheid om tegen het afwijzende besluit bezwaar te maken bij de CCMO. In 2009 werd nog in één geval tegen een negatief besluit over een aangemeld lid bezwaar aangetekend. De afgelopen jaren is er een duidelijk dalende lijn te zien in het aantal bezwaren tegen afwijzende besluiten over kandidaat METC-leden. Er is echter een stijgende lijn in het aantal leden dat na een negatief besluit vraagt om toelating als overig lid tot een METC. Na goedkeuring door de CCMO kunnen zij als overig lid ervaring opdoen met de beoordeling van onderzoeksdossiers.

### Termijnen

Bij het beoordelen van onderzoeksdossiers zijn 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 tijd stil. De beoordelings-termijn gaat weer lopen wanneer de gevraagde informatie door de indiener is aangeleverd. 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 marginale beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of minister van vws) geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

De CCMO heeft op dit moment nog geen inzicht in de beoordelingstermijnen van de erkende METC's. Zij houdt vooraan nog alleen een overzicht bij van de eigen termijnen (zie blz 67). Dit gaat echter veranderen. Eind 2010 besloot de CCMO het gebruik van ToetsingOnline en het daarin vastleggen van het beoordelingsproces voor alle erkende METC's te gaan verplichten (zie blz 66). Als deze verplichting is ingevoerd, kunnen alle indieners via ToetsingOnline de beoordeling van hun onderzoeksdossier en de daarbij behorende termijn zelf volgen. ToetsingOnline helpt erkende METC's en indieners vervolgens bij het bewaken van de beoordelingstermijnen. 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 termijnbewaking hebben zowel de toetsingscommissies als de indieners beter en eenduidiger zicht op de tijd die met toetsing is gemoeid. Bijkomend voordeel is dat helder inzicht voor de indiener in de geldende termijnen en/of de opschorting van termijnen mogelijk een beroep op de Wet dwangsom kan voorkomen. Dat is winst voor alle partijen.

### En verder in 2010...

Bij de beoordeling van klinisch getherapie-onderzoek zijn in Nederland relatief veel overheidsinstanties betrokken. Om de aanvraagprocedures bij deze instanties te vergemakkelijken, is najaar 2004 het centrale Loket Getherapie ingesteld. Hier kan de aanvrager zijn onderzoeksdossier indienen.

De ministeries van vws en vrom brachten dit loket onder bij het RIVM. In de jaarverslagen over 2007, 2008 en 2009 berichtte de CCMO over een evaluatie van het loket, die in opdracht van het ministerie van vrom is uitgevoerd. De CCMO meldde in haar jaarverslagen dat het eindrapport nog niet naar de Tweede Kamer was gestuurd. Ook in 2010 was dit nog niet het geval.

In 2010 werkten de ministeries van vrom en vws aan een nieuwe evaluatie van het loket. In het onderzoeksrapport is een aantal verbetermaatregelen beschreven om de uitvoeringspraktijk van het Loket Getherapie te stroomlijnen, maar op korte termijn worden geen mogelijkheden gezien voor eenvoudigere en kortere procedures. Daarnaast worden twee opties genoemd om te komen tot één geïntegreerde beoordelingsinstantie. Hiervoor moet de bestaande Nederlandse wet- en regelgeving echter worden aangepast. Het rapport, opgesteld in opdracht van beide ministeries, is daar vanwege de kosten die dit met zich meebrengt niet positief over. De CCMO daarentegen blijft, in navolging van de industrie (zie CCMO-jaarverslag, 2006 blz 66), voorstander van aanpassing van wet- en regelgeving, zodat klinische getherapiestudies in de toekomst nog slechts door één overheidsinstantie inhoudelijk worden beoordeeld. Voor onderzoekers en bedrijven zou dat zowel een aanzienlijke vereenvoudiging van de procedures als een verlaging van de administratieve lasten betekenen. Daarnaast is de door de CCMO voorgestelde aanpassing een duidelijk antwoord op de vraag welke overheidsinstantie eindverantwoordelijk is voor de inhoudelijke beoordeling van klinische getherapiestudies.

## Aantal besluiten per commissie\* \*\*

type commissie

CCMO | jaarverslag 2010

52 | 53

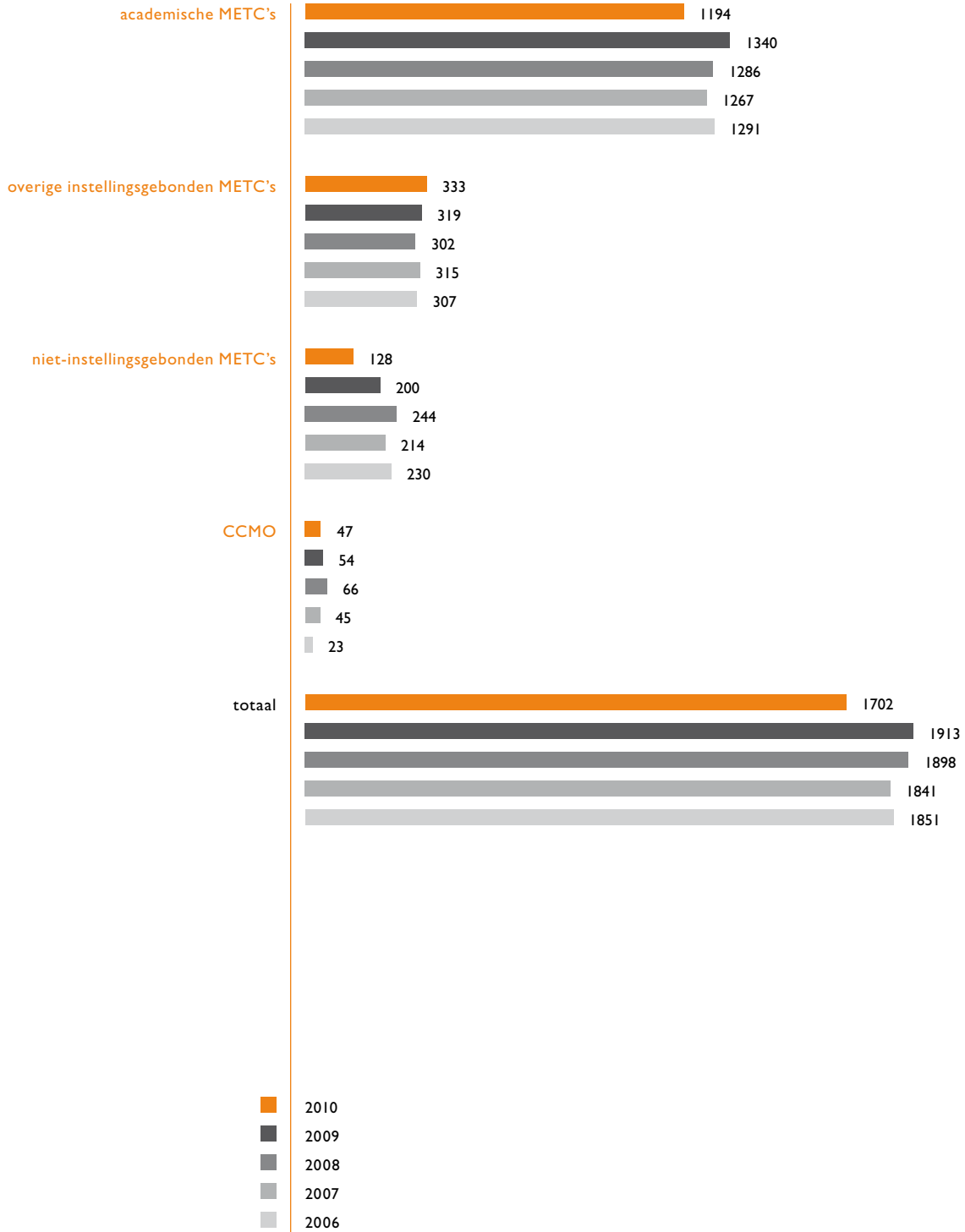
Naam instelling/commissie	gemiddeld						type commissie
	2006	2007	2008	2009	2010	'09-'10	
Academisch Medisch Centrum	229	209	205	218	180	199	■
Erasmus Medisch Centrum	180	180	158	195	159	177	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	159	179	157	169	153	161	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	161	113	160	160	149	155	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	181	159	178	156	144	150	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	138	163	138	154	140	147	■
Leids Universitair Medisch Centrum	123	139	144	139	140	140	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	120	125	146	149	129	139	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	63	80	65	62	68	65	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	23	45	66	54	47	51	■
Catharina Ziekenhuis	47	51	30	37	42	40	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	33	32	30	29	41	35	■
Nederlands Kanker Instituut	25	19	26	36	31	34	■
Medisch Spectrum Twente	11	11	17	23	33	28	■
METC Zuidwest Holland	22	30	39	27	28	28	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	22	35	33	29	22	26	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG)	35	30	35	28	23	26	■
Isala Klinieken	21	27	28	23	25	24	■
Wageningen Universiteit	14	23	21	26	22	24	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)	51	26	46	42	5	24	■
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis	17	19	24	28	19	24	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis	16	10	21	21	18	20	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	11	14	17	19	16	18	■
METC Noord-Holland	23	13	28	16	15	16	■
Regionale Toetsingscie Patiëntgebonden Onderzoek	13	12	9	11	19	15	■
Independent Review Board Amsterdam	30	31	33	26	3	15	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis	10	12	10	12	14	13	■
Independent Review Board Nijmegen	17	12	15	13	7	10	■
Máxima Medisch Centrum	13	12	11	10	10	10	■

\* De aantallen van 2010 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden besluiten.

\*\* 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



## 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 onderzoeksdossiers door 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 dat jaar plaatst de CCMO de (neven) functies van al haar leden en plaatsvervangers op de website. Eind 2010 volgde een actualisering van deze nevenfuncties, die ook weer op de website van de CCMO worden geplaatst. Het streven is om dit beleid door te zetten en in de toekomst ook de (neven)functies van alle circa 600 leden en plaatsvervangers van alle erkende METC's op de CCMO-website te zetten. Om dat voor elkaar te krijgen, is echter eerst standaardisering en digitalisering van de zogenaamde commissiedossiers nodig. Hiertoe zijn inmiddels de eerste stappen gezet.

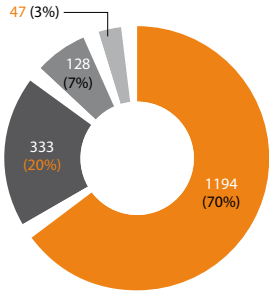
In 2009 kondigde de CCMO aan dat zij de jaarverslagen van de erkende METC's op haar website zou plaatsen. Hierin leggen deze METC's verantwoording af over de door hun beoordeelde onderzoeksdossiers. Eind 2010 zijn de jaarverslagen van alle erkende METC's ook daadwerkelijk op de CCMO-website geplaatst.

Verder werkt de CCMO aan actualisering van de reglementen en de klachtenregeling van de erkende METC's. Deze documenten zullen begin 2011 op de website van de CCMO worden geplaatst, zodat onderzoekers en bedrijven de weg weten als zij bij een erkende METC een klacht willen indienen.

Dankzij de webportal ToetsingOnline kunnen indieners de beoordeling van hun onderzoeksdossier via internet volgen indien de oordelende METC het proces daarin vastlegt (zie ook blz 66).



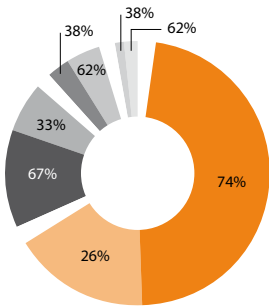
### Besluiten per type toetsingscommissie 2010



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

totaal 1702 besluiten

waarvan



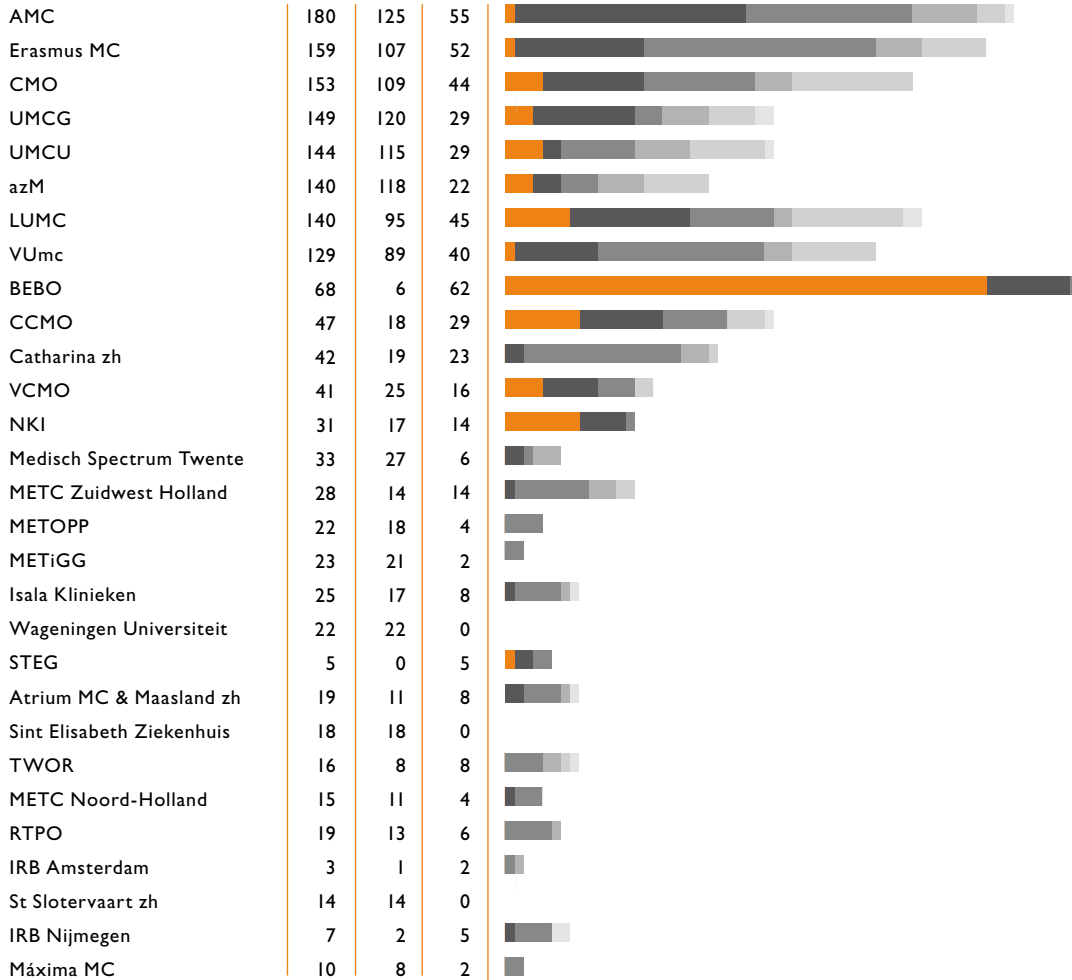
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel

totaal 533 besluiten geneesmiddelenonderzoek

totaal 1169 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

totaal 2010  
niet-geneesmiddel  
geneesmiddel

Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie

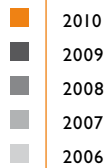
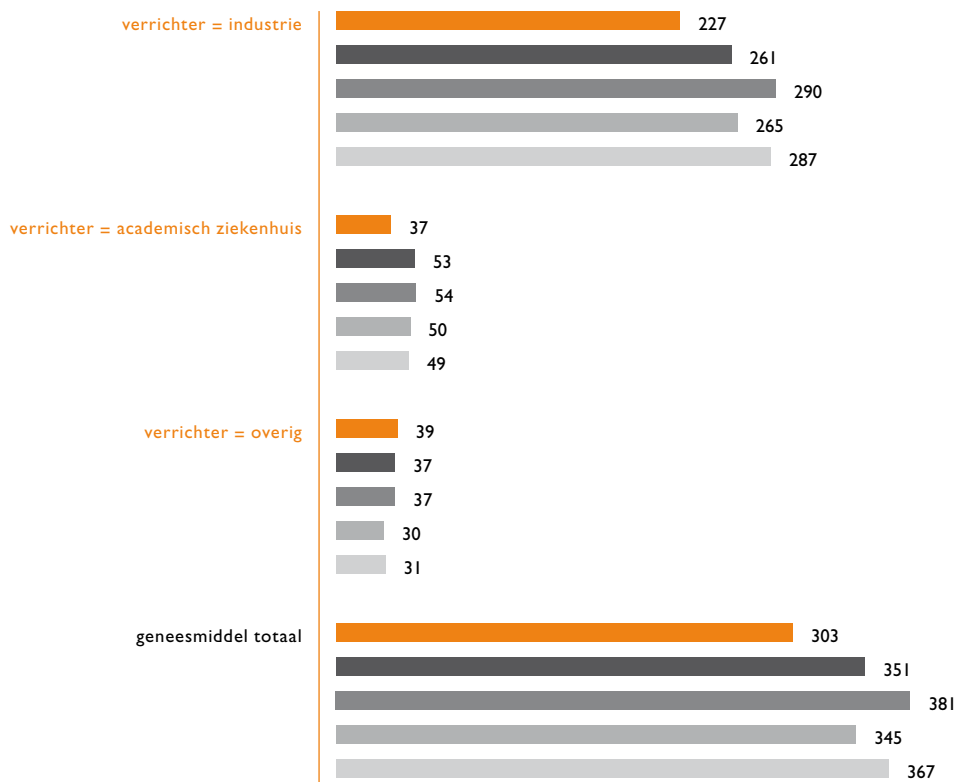


- fase I
- fase II
- fase III
- fase IV
- overig
- nvt

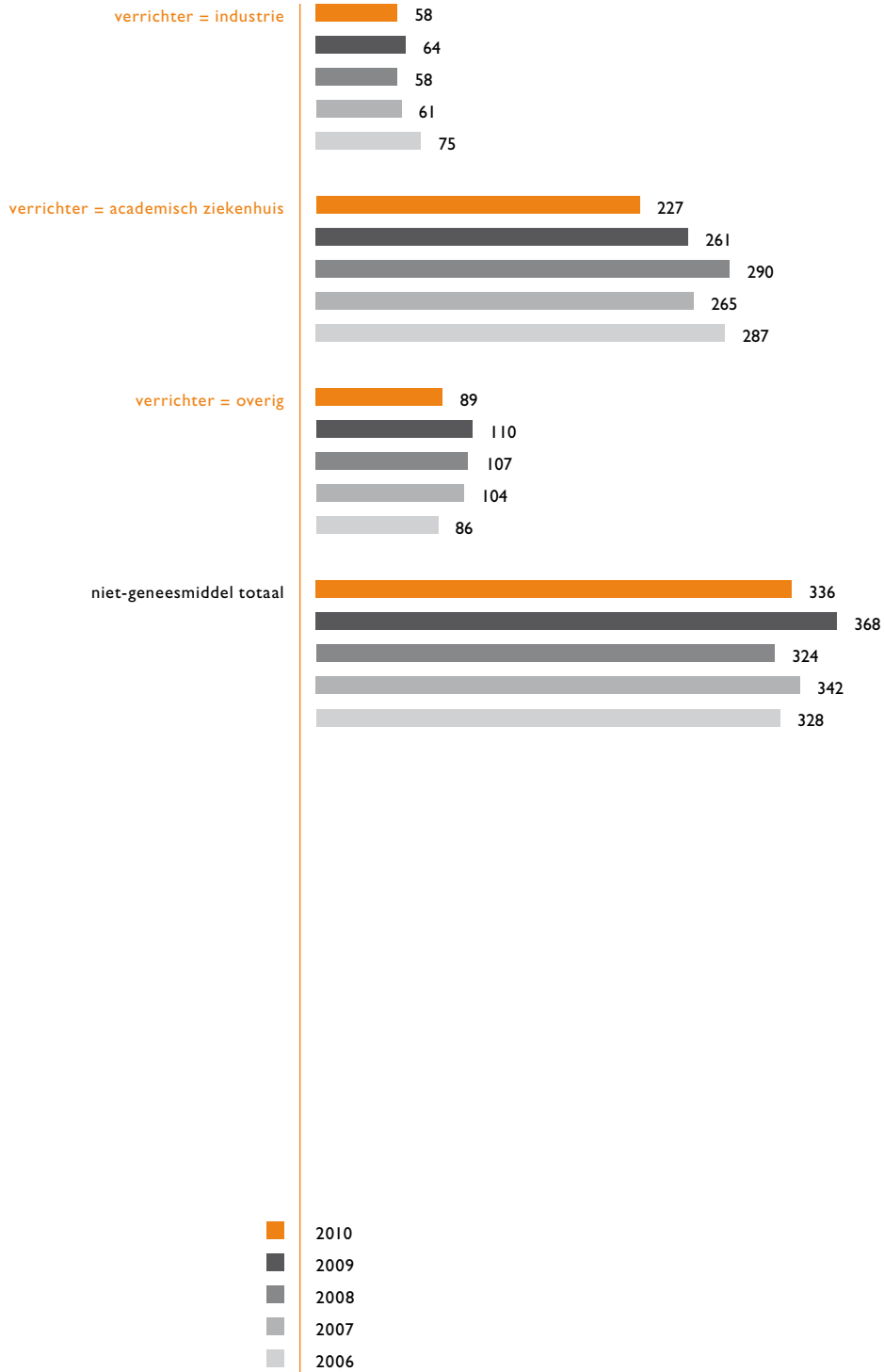



ONDERZOEK MET PROEPERSONEN

## Multicenteronderzoek geneesmiddel



### Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel





**‘We willen meer  
op hoofdlijnen,  
indicatoren en  
risico’s sturen’**

Prof dr Gerrit van der Wal  
inspecteur-generaal bij de IGZ

# ‘Het toezicht door de CCMO en de IGZ moet hand in hand gaan’

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt toezicht op de kwaliteit en veiligheid van de gezondheidszorg, waaronder medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen. Eenvoudig is dat echter allerminst. Prof dr Gerrit van der Wal, inspecteur-generaal bij de IGZ, pleit voor intensievere samenwerking tussen CCMO en IGZ. ‘Wil toezicht effectief zijn, dan moet je van tevoren tot een gezamenlijke prioriteitenlijst komen.’

De gezondheidszorg telt bijna een miljoen arbeidskrachten. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft de taak om toezicht te houden op die brede sector: van ziekenhuizen, verpleeghuizen en huisartspraktijken tot GGD'en, apotheken, medische technologie en de geneesmiddelenindustrie. Van der Wal: ‘De basisfilosofie is risicogestuurd, maar dat is makkelijker gezegd dan gedaan.’

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 1800 studies met proefpersonen beoordeeld door erkende METC's en de CCMO, waarvan circa 600 geneesmiddelenstudies. ‘Aan de voorkant is er een risicobeoordeling door erkende METC's of de CCMO. Vervolgens is er na afloop van geneesmiddelenonderzoek al dan niet sprake van een registratieverzoek bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of de European Medicines Agency (EMA). Zij kunnen ons vragen om ergens te gaan kijken. Maar dan zit je wel aan het eind van het traject’, zegt Van der Wal. ‘Vanuit het toezicht is de periode ertussen, de uitvoeringsfase, onbevredigend. En dat is juist het deel waarop de IGZ toezicht houdt.’

De inspectie wil graag samen met de CCMO en het CBG nagaan hoe het toezicht op die fase beter kan. Ook wil de IGZ meer van de papieren naar de echte werkelijkheid. ‘De CCMO en het CBG kijken naar documenten, wij willen naar een werkvloerinspectie’, zegt Van der Wal. ‘Maar het vergt wel een enorme inspanning om te bepalen waar je op moet letten. Misschien is op grond van een aantal aspecten, zoals op hoeveel plaatsen een trial loopt, hoeveel proefpersonen erbij zijn betrokken en of het bijvoorbeeld om een fase-I-studie gaat, beter te bepalen waar de risico's zitten. Het toezicht door CCMO en IGZ moet daarvoor hand in hand gaan. Als je daarin niet samenwerkt, kom je nooit tot goede risicoselectie.’

‘De komende twee jaar willen we nagaan hoe we als IGZ en CCMO van één plus één drie kunnen maken’, aldus Van der Wal. ‘Om dat te bereiken, willen we een projectgroep samenstellen die gericht

werkt aan risicoprioritering, zodat je op het juiste moment de belangrijkste trials kunt selecteren om te voorkomen dat er situaties ontstaan met een groot risico en een hoge distributiegraad.’ Onlangs is afgesproken dat de IGZ kan beschikken over de gegevens uit de trialdatabase van de CCMO. ‘Als we met ons beider expertise naar de studies kijken, kan de IGZ beter bepalen waar ze haar beperkte capaciteit het beste kan inzetten. Op dat punt laten we ons graag adviseren door de CCMO’, zegt Van der Wal. ‘Daarnaast zouden we ons kunnen richten op de kwaliteit van *Contract Research Organisations* (CRO's). Het kan heel effectief zijn om niet naar afzonderlijke trials te kijken, maar je te richten op de kwaliteit van de uitvoerende organisatie.’

Van de 400 fte die de IGZ telt, zijn er twee tot drie beschikbaar voor het toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. ‘Dat is heel weinig. Misschien kan die capaciteit iets ruimer, maar dat zal niet veel kunnen zijn. Ook zou gekeken moeten worden naar de risico's in de hele geneesmiddelenketen om te bepalen waar de inzet van mensen nodig is. Daarnaast moet het toezicht slimmer, waarbij we meer op hoofdlijnen, indicatoren en risico's willen sturen’, zegt Van der Wal. ‘Het is de kunst om de goede maatvoering te vinden. We doen er nu een week over om een klinische studie onder handen te nemen. Dat gebeurt ongelooflijk degelijk en grondig. We willen daarom meer kijken op systeemniveau, naar de grootste risico's en de belangrijkste indicatoren. Op een paar punten ga je de diepte in, maar je kijkt vooral of het systeem op orde is. De komende jaren onderzoeken we of dat ook bij klinische trials kan. Het idee is dat systeemtoezicht efficiënter is en een meer lerend effect heeft. Maar dat zul je wel altijd moeten combineren met dieptecontroles. Dat is essentieel. In de kern gaat het erom dat je een sleutel vindt om zo effectief mogelijk toezicht te houden. Dat is nog een hele opgave.’

## Voorzittersoverleg

Tweemaal per jaar komen de voorzitters van de erkende METC's en de CCMO bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Doel van deze bijeenkomst is het verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De onderwerpen van het overleg worden met ingang van 2010 gekozen in overleg met een programmacommissie waarin de voorzitter van de CCMO, enkele voorzitters van METC's en de voorzitter van de NVMETC zitting hebben. In 2010 vond het voorzittersoverleg plaats op 28 april en 17 november. Tijdens de bijeenkomsten werden respectievelijk achttien en twintig commissies, inclusief de CCMO, door hun (vice-)voorzitter vertegenwoordigd.

Eén van de agendapunten betrof de *Data Safety Monitoring Board* (DSMB). Besproken werd dat het instellen van een DSMB een taak van de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek is. Als een DSMB is ingesteld, dient het reglement (*DSMB charter*) opgenomen te zijn in het onderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt ingediend bij de erkende METC. De DSMB communiceert niet rechtstreeks met de oordelende METC, maar rapporteert aan de opdrachtgever van het onderzoek. De adviezen van de DSMB worden door de opdrachtgever alleen doorgestuurd naar de oordelende METC als de opdrachtgever wil afwijken van het advies. In een begeleidend schrijven beargumenteert de opdrachtgever waarom zij afwijkt van het advies van de DSMB. De oordelende METC toetst dan of deze opvatting terecht is.

Tijdens het voorzittersoverleg in het voorjaar werden overzichten gepresenteerd van de aantallen ernstige voorvallen (SAE's) en bijwerkingen (SUSAR's) die elektronisch via ToetsingOnline bij de erkende METC's waren gemeld. Uit de overzichten bleek dat het aantal meldingen tussen de verschillende METC's sterk uiteenliep. De voorzitters werd verzocht de onderzoekers te wijzen op het nieuwe CCMO-beleid.

Een ander besproken onderwerp was de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) voor toetsing door de bevoegde instanties uit de EU-lidstaten van internationaal onderzoek met geneesmiddelen. Deze vrijwillige procedure is door de bevoegde instanties ingesteld om het beoordelingsproces van internationale studies te versnellen. Toegelicht werd wat deze procedure inhoudt en dat de CCMO hierin met ingang van 2010 participeert. Dit om ervaring op te doen met deze procedure (zie ook blz 68).

Daarnaast kwam de WMO-proefpersonenverzekering aan de orde. Als knelpunten werden genoemd dat soms niet alle deelnemende centra (en dus niet alle proefpersonen) verzekerd zijn en dat de verzekering bepaalde schades uitsluit of beperkt vergoedt. Daarnaast werkt de omslachtige procedure fouten in de hand, zoals is gebleken bij de PROPATRIA-studie. Gesproken is over alternatieven, zoals een compensatiefonds dat in plaats zou kunnen komen van de proefpersonenverzekering (zie kader blz 38–39).



Ook het advies van de commissie-Doek is besproken, dit aan de hand van een presentatie van de Leidse onderzoeker mw drs Anna Westra (arts/filosoof). De commissie-Doek pleit voor een aanpassing van de WMO voor klinisch onderzoek met minderjarige proefpersonen dat niet direct aan hen ten goede kan komen. Westra pleit ook voor aanpassing van de wet, maar kiest voor een andere benadering. Begin 2011 verschijnt haar proefschrift waarin zij haar onderzoek presenteert en met een voorstel voor aanpassing van de WMO komt.

Voorts is gediscussieerd over nieuwe vormen van toezicht door de CCMO en de activiteiten die METC's zelf ontplooiën om de kwaliteit van de medisch-ethische toetsing te verbeteren. Een toelichting is gegeven op de intrekking van de erkenning van de STEG/METC (zie kader blz 12). Belangrijkste leerpunten uit de casus zijn het belang van het onderkennen van de grenzen van de competenties van de eigen commissie en van een goede inhoudelijke beoordeling van zowel de productinformatie als de schriftelijke reactie van de indiener op de vragen van de commissie.

Verder is aandacht besteed aan de beoordeling van onderzoekscontracten, de formatie van de METC-secretariaten en de financiering van METC's. Een vertrekkend METC-voorzitter blikt terug op zijn ervaringen. Hij pleitte onder andere voor meer educatie van klinisch onderzoekers, met een coördinerende rol voor de CCMO, en training van METC-leden. De CCMO-voorzitter deed ten slotte verslag van zijn kennismakingsbezoeken aan alle erkende METC's.

## Secretarissenwerkgroep

De in 2004 opgerichte secretarissenwerkgroep bestaat uit de ambtelijk secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Doel van de secretarissenwerkgroep is te komen tot generieke oplossingen van praktische knelpunten op de secretariaten, het uitwisselen van ervaring en expertise en verdere harmonisatie en professionalisering van de secretariaten van de erkende METC's en de CCMO.

In 2010 is de werkgroep driemaal bijeen geweest. Tijdens deze bijeenkomsten is aandacht besteed aan het definiëren en verhogen van het serviceniveau van de secretariaten voor haar commissieleden en de onderzoekers en opdrachtgevers van klinisch onderzoek. Het definiëren van het serviceniveau moet uiteindelijk leiden tot een *best practise* voor de secretariaten.

De afgelopen jaren zijn al diverse acties ondernomen om de dienstverlening te verbeteren, onder meer door het ontwikkelen van verschillende templates, modellen en standaarden. Genoemd worden de standaardindeling van het onderzoeksdoosje, de template voor het onderzoeksprotocol, een model voor de lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) en de modellen voor de proefpersoneninformatie en de toestemmingsverklaring. In 2010 zijn daar de modellen voor de besluiten en nadere besluiten bijgekomen. Door het gebruik van deze modellen zal het zowel voor de onderzoeker als de instellingsleiding eenvoudiger te zien zijn wat het besluit van de METC is, hoe de WMO-proefpersonenverzekering is geregeld, welke (versies van de) documenten uit het onderzoeksdoosje zijn beoordeeld en welke voorwaarden en verplichtingen samenhangen met het besluit.

In het kader van betere dienstverlening is daarnaast de verdere uitbreiding, verbetering en het gebruik van de webportal ToetsingOnline besproken. In ToetsingOnline is in 2010 de module 'Toegang voor derden' in gebruik genomen. Hierdoor kan niet alleen de indiener, maar kunnen alle onderzoekers (als zij daartoe door de indiener zijn gemachtigd) het beoordelingsproces in ToetsingOnline volgen (zie: Digitalisering blz 66).

In de secretarissenwerkgroep zijn ook de bevindingen van de toezichtacties van de CCMO bij twee erkende METC's besproken. Doel was om hier lering uit te trekken voor de werkwijze van de eigen METC. Van één METC werd de toezichtactie besproken vanuit de visie van de secretaris van deze commissie. Hij kwam tot de conclusie dat het traject van toezicht voor de METC veel werk met zich meebracht, maar wel een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan het verbeteren van de kwaliteit en professionaliteit van het secretariaat (zie ook het interview met de voorzitter van deze METC op blz 11). Daarnaast is van gedachten gewisseld over de nieuwe CCMO-methodiek 'Monitoring kwaliteit toetsing'.

De secretarissenwerkgroep heeft in het verslagjaar uitgebreid stilgestaan bij de problematiek rond de beoordeling van multicenteronderzoek. Twee onderdelen werden eruit gelicht: de proefpersoneninformatie (PIF) en de proefpersonenverzekering. Hierbij is het idee geopperd om, naar Deens model, een compensatiefonds voor proefpersonen op te richten dat de foutengevoelige Nederlandse proefpersonenverzekering zou moeten vervangen. Een dergelijk fonds zou de kans op fouten en de administratieve lasten voor instellingen en erkende METC's sterk

kunnen verminderen. Verder is een voorstel besproken om de PIF verregaand te standaardiseren. De eerste resultaten van een haalbaarheidsstudie naar een nieuw ICT-hulpmiddel zijn gepresenteerd. Het hulpmiddel kan onderzoekers van dienst zijn bij het opstellen van gestructureerde PIF die voldoet aan de huidige wet- en regelgeving. Andere onderwerpen waren de scholing en opleiding van secretariaatsmedewerkers, de beoordeling van de productinformatie bij voedingsonderzoek en een inventarisatie van de formatie van de secretariaten.

Tijdens de laatste bijeenkomst in 2010 zijn de resultaten besproken van een evaluatie van de werkgroep. Belangrijkste vraag was of de werkgroep nog voldeed aan de eerder geformuleerde doelstellingen en verwachtingen. Voorafgaand aan de bijeenkomst werd een enquêteformulier verspreid. De respons was hoog: van de 27 erkende METC's vulden 25 vertegenwoordigers van de secretariaten het enquêteformulier in. Conclusie is dat de deelnemers de secretarissenwerkgroep willen continueren. Daarnaast zal er meer ruimte worden ingepland om van elkaars ervaringen en deskundigheid te leren.

## Digitalisering

In 2010 ging de webportal ToetsingOnline haar vijfde jaar in. Via de portal kunnen indieners het ABR-formulier online invullen en indienen. De meeste toetsingscommissies en de bevoegde instantie gebruiken de webportal om het beoordelingsproces vast te leggen. Met behulp van ToetsingOnline kunnen de indieners van onderzoeksdossiers het beoordelingsproces van hun dossier via internet volgen. Het aantal gebruikers van ToetsingOnline is gestegen van ruim 8000 in 2009 naar circa 10.000 in 2010. Het aantal actieve gebruikers ligt iets lager.

Eind 2009 is ToetsingOnline uitgebreid met een zogenaamde METC-uploadmodule. Via deze applicatie kunnen erkende METC's hun (nadere) besluiten digitaal opslaan in ToetsingOnline. Deze besluiten zijn vervolgens via internet te raadplegen door zowel de indiener van het onderzoeksdossier, de oordelende METC als de CCMO. In 2010 werkten enkele erkende METC's nog niet met deze nieuwe applicatie, waardoor sommige onderzoekers via ToetsingOnline nog geen toegang hebben tot het METC-besluit. Voor deze METC's geldt verder dat hun beoordelingstermijnen nog niet inzichtelijk zijn voor onderzoekers en (farmaceutische) bedrijven. Eind 2010 besloot de CCMO daarom het volledige gebruik van de webportal ToetsingOnline voor alle erkende METC's verplicht te gaan stellen, zodat er voor onderzoekers en (farmaceutische) bedrijven meer transparantie ontstaat over het beoordelingsproces van hun onderzoeksdossiers.

In 2010 is de webportal ToetsingOnline uitgebreid met de module 'Toegang voor derden'. Met deze applicatie kunnen indieners co-onderzoekers die deelnemen aan een (multicenter)studie leesrechten geven voor het dossier in ToetsingOnline. Deze onderzoekers kunnen ook voor een specifiek dossier – net als de indiener – rechten krijgen om SAE's en SUSAR's elektronisch te melden. De module maakt het gemakkelijker om bij een

multicenteronderzoek belangrijke veiligheidsgegevens te delen met alle co-onderzoekers van de diverse deelnemende centra.

Vanaf 1 januari 2010 stelde de CCMO het elektronisch melden en beoordelen van ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en voorvallen (SAE's) bij *investigator initiated* onderzoek voor studies met een NL-nummer via ToetsingOnline verplicht. Directe aanleiding was de PROPATRIA-studie, waarbij 31 van de 33 sterfgevallen niet tijdig waren gemeld bij de oordelende METC. De nieuwe verplichting betekent in de praktijk dat alle erkende METC's vanaf 1 januari 2010 met de module 'Bijwerking/voorval' van ToetsingOnline moeten werken.

In totaal zijn tot en met 31 december 2010 in totaal 1044 SAE's elektronisch gemeld bij de erkende METC's en CCMO samen. Het aantal SUSAR's is lager, omdat het hierbij gaat om onverwachte bijwerkingen die alleen optreden in geneesmiddelenstudies. Aan het einde van het verslagjaar waren in totaal 168 SUSAR's elektronisch via ToetsingOnline bij de erkende METC's en de CCMO ingediend. De gemelde SUSAR's zijn afkomstig van 43 studies, waarvan 24 onderzoeksdossiers zijn ingediend door de farmaceutische industrie of een *Contract Research Organisation* (CRO) en negentien door (academische) onderzoekers. Er zijn aanzienlijke verschillen in het aantal meldingen per commissie. De CCMO en de erkende METC's zullen in 2011 opnieuw het elektronisch melden van SAE's en SUSAR's onder de aandacht brengen van de (academische) onderzoekers. Bij de erkende METC's zal worden benadrukt dat zij de paragrafen in de onderzoeksprotocollen waarin de meldprocedure wordt beschreven, nadrukkelijk dienen mee te nemen in de beoordeling van onderzoeksdossiers.

Eind 2010 presenteerde de CCMO de eerste resultaten van een ICT-hulpmiddel waarmee onderzoekers en (farmaceutische) bedrijven eenvoudig

gestructureerde proefpersoneninformatie (PIF) voor hun onderzoek kunnen opstellen. Gedachte hierbij is dat de applicatie na het invullen van enkele vragen over het onderzoek een opzet geeft voor de PIF met een standaardindeling en enkele standaardpassages. In 2011 zal de haalbaarheidsstudie worden afgerond. Wanneer blijkt dat uitvoering mogelijk is, zal – als de noodzakelijke financiële middelen beschikbaar zijn – worden gestart met de bouw van de applicatie. Verder zal de CCMO een voorstel voor een *e-learning*-module uitwerken. Uitgangspunt van deze module is dat onderzoekers op ieder gewenst moment hun kennis van de wet- en regelgeving via internet kunnen toetsen. Bij de ontwikkeling wordt onder meer gebruikgemaakt van de entreetoets die de CCMO eind 2010 opzette voor de cursus in het VU medisch centrum voor METC-leden en secretariaatsmedewerkers.

In navolging van de CCMO ging één METC (in het UMC Groningen) in 2010 over tot de digitale verspreiding van vergaderstukken. Enkele METC's kregen op hun verzoek van de CCMO nadere voorlichting en instructies voor deze vorm van digitalisering. Zij besloten de overgang van papieren naar digitale verspreiding van vergaderstukken uit te stellen totdat de indiening van onderzoeksdossiers via ToetsingOnline een feit is. Dan zal de indiening van vele papieren kopieën van de volumineuze onderzoeksdossiers bij deze METC's tot het verleden behoren.

## 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

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 Toetsingssysteem, blz 68–69 en de kadertekst op blz 71).
- 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 24-29).
- 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 beschrijving van de BI-taak.

- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar c.q. 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 erkende METC's zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek. Tegen deze besluiten kan de indiener bezwaar aantekenen bij de oordelende METC. Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve besluiten in 2010 staat op blz 18 en 22.
- 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 worden de kerngegevens van onderzoek in het openbare CCMO-register geplaatst; sinds eind 2009 gebeurt dit standaard (zie blz 32-33).
- signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijks over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtscellen, (rest-)embryo's en de foetus *in utero*. Voor wat betreft 2010 is dit te vinden op blz 24 en 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 betekent voor 2010, staat verderop in dit deel en onder het kopje 'Presentaties en publicaties CCMO 2010' (blz 74–75).

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 gebonden aan wettelijke termijnen. In 2010 had de CCMO gemiddeld 59 dagen, exclusief eventuele klokstops, nodig om bij 49 primair ingediende dossiers tot een besluit te komen. Echter, een gemiddelde termijn zegt hier niet zoveel omdat voor veel onderzoek dat de CCMO beoordeelt langere termijnen gelden. 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 49 beoordeelde onderzoeksdoossiers in 2010 bleek dit bij negen primaire beoordelingen het geval (18%). Meestal betroffen de overschrijdingen slechts enkele dagen.

De CCMO heeft, in haar rol als bevoegde instantie, 527 onderzoeksdoossiers marginaal getoetst. Voor de zogenaamde BI-toets staat een termijn van veertien dagen. De gemiddelde beoordelings-termijn in 2010 was negen dagen. Bij 491 van de 527 onderzoeksdoossiers was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen de termijn van veertien dagen af te ronden. Bij 36 onderzoeksdoossiers is deze termijn overschreden. Meestal betrof de overschrijding slechts enkele dagen.

Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid als niet binnen één jaar erna is gestart met het onderzoek. De CCMO heeft als bevoegde instantie achtmaal de beoordeling van een onderzoeksdoossier moeten verlengen. Daarnaast heeft de CCMO 1401 substantiële amendementen ontvangen en binnen een gemiddelde termijn van veertien dagen afgehandeld.

### De CCMO als bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelen-onderzoek dat inhoudelijk wordt beoordeeld door een erkende METC. Wettelijk is vastgelegd dat de BI slechts een marginale toets uitvoert. Deze toets bestaat uit het raadplegen van de bijwerkingen-databank Eudravigilance van de Europese Unie (EU) op relevante bijwerkingen (SUSAR's) die niet in het onderzoeksdossier zijn opgenomen. Mogelijk zijn deze bijwerkingen hierdoor niet bekend bij de erkende METC die de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier uitvoert. METC's hebben zelf geen toegang tot de EU-bijwerkingen-databank, maar kunnen indien nodig via de CCMO informatie daaruit opvragen. De CCMO consulteert de EU-bijwerkingendatabank alleen voor onderzoeksdossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen. Daarnaast controleert de CCMO of de indiener een gevalideerd aanvraagformulier beschikbaar heeft gesteld voor de invoer van basale gegevens over geneesmiddelenstudies (Eudract) in de EU-databank.

In 2010 heeft de CCMO 527 nieuwe onderzoeksdossiers marginaal getoetst. In alle gevallen is een verklaring van 'geen bezwaar' gegeven. Voor geen van de onderzoeksdossiers was het nodig de oordelende METC te informeren over aanvullende gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank. De CCMO heeft in het verslagjaar tweemaal veiligheidsinformatie vanuit de lidstaten (via de Clinical Trial Facilitation Group, CTFG) doorgestuurd naar METC's betrokken bij de beoordeling van studies met het desbetreffende onderzoeksmiddel. Daarnaast heeft de CCMO in 2010 voor twee onderzoeksdossiers veiligheidsinformatie vanuit het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) doorgestuurd naar de oordelende METC.

Voor substantiële amendementen geeft de CCMO automatisch een verklaring van 'geen bezwaar' af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling

in goede handen is bij de oordelende METC. Deze kan, indien gewenst, advies vragen bij de CCMO als zij gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank nodig denkt te hebben om tot een besluit te komen.

De bevoegde instantie ontvangt met enige regelmaat attenderingen vanuit de Europese Eudract-databank. Deze databank bevat basale informatie over alle geneesmiddelenstudies die worden uitgevoerd in een of meerdere lidstaten. Eudract-meldingen worden automatisch naar de bevoegde instanties gestuurd als in een van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, het onderzoeksdossier 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 2010 informeerde de CCMO de oordelende METC's 95 keer over dergelijke meldingen.

### Vrijwillige Harmonisatie Procedure

In 2009 zijn de bevoegde instanties van de EU-lidstaten gestart met de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP). Deze vrijwillige procedure behelst een gecoördineerde voorbeoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in verschillende lidstaten. Het doel van de procedure is om voorafgaand aan de officiële indiening van het onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen ervan te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing in de EU-lidstaten. Deze tekortkomingen worden door één van de bevoegde instanties verzameld en naar de indiener gestuurd.

De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij de oordelende METC en de bevoegde instantie. Het resultaat van de VHP wordt gedocumenteerd. De documentatie wordt opgenomen in het onderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt ingediend bij de erkende METC. Deze commissie kan de VHP-informatie zo betrekken bij de toetsing.

Nederland neemt sinds 1 januari 2010 deel aan de VHP. De beoordeling van onderzoeksdossiers volgens de VHP heeft steeds plaatsgevonden op basis van adviezen van twee CCMO-leden. In totaal heeft de CCMO veertien onderzoeksdossiers volgens deze procedure in behandeling genomen. Eind 2010 was de beoordeling van tien van deze dossiers afgehandeld. De beoordeling van de overige dossiers wordt begin 2011 afgerond.

Eind 2010 heeft de CCMO de VHP geëvalueerd. In 2011 zal de CCMO de METC's vragen of individuele leden geïnteresseerd zijn een bijdrage te leveren aan deze vrijwillige procedure. Mogelijk biedt de deelname aan de VHP de METC's waardevolle inzichten die zij kunnen meenemen in hun formele beoordeling van het onderzoeksdossier.

### De CCMO als toezichthouder

In het jaarverslag over 2009 meldde de CCMO de start van toezichtacties bij twee erkende METC's. In het eerste geval ging het om een melding van een voormalig lid van de METiGG kamer zuid. Eind 2009 vroeg de CCMO daarom bij METiGG kamer zuid zes beoordeelde onderzoeksdossiers met onderliggende stukken op, waaronder de notulen van de vergaderingen waarin deze dossiers door de METiGG waren besproken. Alle zes dossiers werden door de CCMO bestudeerd en plenair besproken. Het accent van de CCMO lag daarbij op een analyse van de inhoudelijke beoordeling zoals uitgevoerd door de METiGG. De CCMO kwam tot de conclusie dat de beoordeling van METiGG kamer zuid zowel inhoudelijk als procedureel aanzienlijke tekortkomingen liet zien. De CCMO besloot daarom tot tijdelijke stillegging van deze kamer. Tegelijkertijd vroeg de CCMO alle documenten op van drie onderzoeksdossiers die door de METiGG kamer noord waren beoordeeld. Ook in dit geval kwam de CCMO tot de conclusie dat deze METiGG-kamer niet goed functioneerde en besloot zij tot stillegging. Gevolg was dat de gehele METiGG tijdelijk geen

nieuwe onderzoeksdossiers ter hand kon nemen. De METiGG ontving van de CCMO een uitgebreid rapport met bevindingen. Alle overige erkende METC's kregen daarvan een afgeslankte versie, zodat ook zij lering kunnen trekken uit de geconstateerde tekortkomingen.

De CCMO verzocht de METiGG een verbeterplan op te stellen en te werken aan de noodzakelijke verbeteringen. De METiGG werkte in het verslagjaar voortvarend aan de gevraagde verbeteringen. De interne organisatie is gereorganiseerd en de METC voegde de secretariaten van kamer noord en zuid samen tot één secretariaat. Medio 2010 besloot de CCMO de tijdelijke stillegging op te heffen, waarna de METiGG weer nieuwe onderzoeksdossiers in ontvangst kon nemen. Wel kondigde de CCMO aan later dat jaar opnieuw een aantal onderzoeksdossiers van de METiGG te zullen opvragen en analyseren. Gemeld werd dat daarbij vooral zou worden bekeken of de verbeteractie heeft geleid tot betere inhoudelijke beoordelingen door de METiGG. Eind 2010 vroeg de CCMO opnieuw vijf onderzoeksdossiers op bij de METiGG. Deze worden begin 2011 bestudeerd.

De tweede toezichtactie waarover de CCMO in haar vorige jaarverslag berichtte, betrof de melding van een ziektekostenverzekeraar die vroeg om de opschorting van twee goedgekeurde geneesmiddelenstudies die in een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen bij longkankerpatiënten worden uitgevoerd. De CCMO vroeg bij de oordelende METC in het UMC Groningen de onderzoeksdossiers en de onderliggende stukken op. Beide dossiers zijn door de CCMO bestudeerd en plenair besproken. De CCMO kwam daarbij tot de conclusie dat de METC in het UMC Groningen de studies terecht had goedgekeurd. Wel constateerde de CCMO dat de meldingsprocedure voor SAE's en SUSAR's in het onderzoeksprotocol voor verbetering vatbaar was. Verder stuitte de CCMO bij deze METC op een aantal procedurele onvolkomenheden. Opvallend was de extreem lange

tijd die de raden van bestuur van de deelnemende ziekenhuizen namen om een zogeheten lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) af te geven. In sommige gevallen duurde het meer dan een jaar voordat een dergelijke verklaring werd afgegeven. Met de ondertekening van een LUV verklaart de raad van bestuur dat de instelling over de juiste mensen en middelen beschikt om te kunnen deelnemen aan een multicenterstudie (zie blz 70 ... en verder in 2010). Eind 2010 vroeg de CCMO de METC in het UMC Groningen om een verbeterplan. De CCMO zal het plan, na ontvangst in 2011, beoordelen.

In haar jaarverslag over 2009 berichtte de CCMO over een analyse van de fase-I-studies die in dat jaar waren beoordeeld (zie CCMO-jaarverslag 2009, blz 18). Bij deze analyse viel één studie op vanwege de toedieningswijze van een experimenteel middel bij gezonde vrijwilligers. Zij kregen intrathecaal (binnen het ruggenmergkanaal) een synthetisch peptide toegediend. De studie bleek te zijn goedgekeurd door de STEG/METC. De CCMO besloot daarop bij deze METC het volledige onderzoeksdossier met onderliggende documenten op te vragen. Na ontvangst werd het dossier bestudeerd en plenair besproken.

De goedkeuring van de studie door de STEG/METC riep bij de CCMO vele vragen op. Zo bleek na bestudering van de *Investigator's Brochure* (IB) en het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) dat een eerdere klinische studie met dit middel in de VS door de FDA *on hold* was gezet. De productinformatie in de IMPD was inadequaat. Ook had de CCMO veel vragen over de fabricage en kwaliteitscontrole van het middel. Het preparaat bleek niet te zijn ontwikkeld voor intrathecale toediening. Opvallend was verder dat de STEG/METC op basis van oppervlakkige informatie steeds goedkeuring gaf voor de toediening van een hogere dosis van het middel bij een volgende groep gezonde proefpersonen.

De CCMO besloot tot een onmiddellijke tijdelijke stillegging van de STEG/METC. Tegelijkertijd vroeg de CCMO bij deze METC vijf andere onderzoeksdossiers op voor nadere analyse. Ook bij deze studies constateerde de CCMO forse tekortkomingen, vooral wat betreft de inhoudelijke beoordeling door de STEG/METC. Naar de mening van de CCMO had de STEG/METC onvoldoende zicht op de grenzen van haar competenties en voerde zij haar wettelijke taken onvoldoende uit. De CCMO besloot de erkenning van de STEG/METC in te trekken. Niet eerder heeft de CCMO gemeend tot een dergelijke drastische maatregel te moeten overgaan om Nederlandse proefpersonen te beschermen. Een uitgebreide beschrijving van deze toezichtactie vindt u op blz 12–13.

Op 22 mei 2010 maakten de media melding van het voortijdig beëindigen van een klinische studie met intensive care-(IC)-patiënten lijdend aan delier. De onderzoekers in het UMC Utrecht kwamen tot dit besluit nadat was gebleken dat er significant meer sterfgevallen voorkwamen in de experimentele groep dan in de controlegroep. Een deel van de patiënten in de experimentele groep kreeg zowel het middel haloperidol als rivastigmine. Het feit dat een studie bleek te zijn goedgekeurd waarbij hoogrisicopatiënten een combinatie van deze twee middelen kregen toegediend in het kader van een wetenschappelijke studie, was voor de CCMO reden om het onderzoeksdossier en de onderliggende stukken bij de oordelende METC in het UMC Utrecht op te vragen. Het onderzoeksdossier werd door de CCMO bestudeerd en plenair besproken. Naar aanleiding van de eerste bevindingen besloot de CCMO vijf andere onderzoeksdossiers op te vragen bij deze METC. De CCMO zal de analyse van de in totaal zes bestudeerde studies naar verwachting medio 2011 afronden.

### Voorlichting

Ook in 2010 ontving de CCMO weer honderden vragen per e-mail van onderzoekers en (farmaceutische) bedrijven. In de meeste gevallen kon de CCMO deze vragen binnen relatief korte tijd (veertien dagen) beantwoorden. Verder gaf de CCMO in 2010 een groot aantal presentaties om haar toekomstvisie nader toe te lichten en vragen hierover te beantwoorden. Tijdens deze presentaties bleek dat onderzoekers en industrie met name de traagheid waarmee raden van bestuur van ziekenhuizen bij multicenteronderzoek een lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) afgeven als een groot knelpunt ervaren. Deze feedback was voor de CCMO aanleiding om eind 2010 een knelpuntenanalyse over multicenteronderzoek op te stellen (zie hiernaast).

### ...en verder in 2010

Op 2 juli 2010 kwam minister Klink met een standpunt over de CCMO-rapporten *Toetsing en toezicht in de toekomst* en de tweede zelfevaluatie, *Voorwaarts... Tweede rapportage taakvervulling CCMO periode 2004 – 2008*. Om de structureel toegenomen werkdruk bij de CCMO te kunnen opvangen, werd een uitbreiding van het CCMO-secretariaat toegezegd. De minister meldde met name belang te hechten aan het aantrekken van een stafmedewerker toezicht. Hij vond het echter nog te vroeg om het verzoek van de CCMO om uitbreiding met een onderwijscoördinator te honoreren.

Ten aanzien van de tweede zelfevaluatie ging de minister onder meer in op het pleidooi van de CCMO om uitbreiding van haar bevoegdheden. De CCMO constateert dat er in het medisch-wetenschappelijk onderzoek snelle ontwikkelingen plaatsvinden. Binnen het huidige systeem kan de overheid hier niet snel genoeg op anticiperen. Daardoor dreigt de overheid bij bepaalde zaken achter de feiten aan te lopen. De CCMO pleit er daarom voor dat zij de bevoegdheid krijgt om richtlijnen op te stellen voor opdrachtgevers en

uitvoerders van onderzoek, zodat snel kan worden ingespeeld op nieuwe ontwikkelingen. De bevoegdheid zou zich moeten beperken tot aspecten die samenhangen met de toetsing. De minister schrijft in zijn brief dit verzoek redelijk te achten.

In het verslagjaar heeft de CCMO een bijdrage geleverd aan de discussie van het ministerie van vws met een groot aantal overheidsinstanties betrokken bij de geneesmiddelenketen. Eén van de onderwerpen die daarbij aan bod is gekomen, betreft efficiëntere invoering van gegevens uit het zogenaamde *EU-Application Form* in de EudraCT-databank. Onderzocht wordt of dit door vergaande digitalisering kan worden gestroomlijnd.

Eind 2010 stuurde de CCMO haar standpunt over het advies van de commissie-Doek naar het ministerie van vws. Voormalig staatssecretaris Bussemaker had de CCMO daarom gevraagd. De CCMO besprak het advies begin 2010. De val van het kabinet was aanleiding om het op schrift stellen van het standpunt uit te stellen tot eind 2010.

In 2010 heeft de CCMO diverse gesprekken gevoerd met vertegenwoordigers uit de psychologie en de farmaceutische industrie over de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Onderwerp van gesprek was de vraag of psychologisch wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen en studies waarbij patiënten het gebruik van het voorgeschreven medicijn in een dagboekje vastleggen, onder de WMO vallen. In 2011 zal de CCMO haar visie op de reikwijdte van de WMO presenteren.

Ten slotte heeft de CCMO eind 2010 een knelpuntenanalyse gemaakt van de problemen rond multicenteronderzoek. Deze analyse laat zien dat drie aspecten een belangrijke rol spelen bij de huidige problemen: de proefpersonenverzekering, de rol van de raden van bestuur van de deelnemende instellingen bij het afgeven van de

lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) en de proefpersoneninformatie. Begin 2011 zal de CCMO deze en andere knelpunten met de stakeholders bespreken en met voorstellen komen om het multicenteronderzoek beter te stroomlijnen.



## Kwaliteitsbewaking binnen de METC en het CCMO-toezichtstelsysteem

De erkende METC's hebben een eigen verantwoordelijkheid om de kwaliteit van toetsing te bewaken en waar mogelijk te verbeteren. Deskundigheidsbevordering van de commissieleden en de secretariaatsmedewerkers vormt daarbij een belangrijk element. Daarnaast beschikken alle erkende METC's onder meer over een kwaliteitssysteem met *Standard Operating Procedures* (SOP's) waarin alle interne werkprocessen zijn vastgelegd.

Voorts is de CCMO als toezichthouder verantwoordelijk voor het bewaken van de kwaliteit van de erkende METC's. In maart 2010 heeft de CCMO kenbaar gemaakt te werken aan een nieuwe methode om doorlopend de kwaliteit van zowel de inhoudelijke beoordeling als het administratieve proces bij de erkende METC's te bewaken. Het doorlopend toezicht is een aanvulling op de andere vormen van toezicht die de CCMO hanteert. Daarmee is de toezichthoudende taak van de CCMO grofweg in drie categorieën te verdelen:

- toezicht vooraf (beoordeling reglementen, deskundigheid en onafhankelijkheid van de leden, et cetera);
- *for cause*-toezicht (naar aanleiding van incidenten, meldingen, signalen et cetera);
- doorlopend toezicht (monitoring van de kwaliteit en de continuïteit van het verbeterproces).

Deze drie vormen van toezicht vullen elkaar aan. Het toezicht vooraf en het *for cause*-toezicht voert de CCMO reeds uit (zie: Toetsingscommissies, blz 67 en: De CCMO als toezichthouder, blz 68-69). In 2010 is gewerkt aan een nadere invulling van het doorlopend toezicht.

Het karakter van doorlopend toezicht is anders dan van *for cause*-toezicht. Bij *for cause*-toezicht wordt hoofdzakelijk een *rule-based approach* gehanteerd, terwijl bij doorlopend toezicht vooral een *principle-based approach* wordt gevolgd.

Het doorlopend toezicht is dan ook vooral gericht op de relevante uitgangspunten van medisch-ethische toetsing, het zichtbaar maken van tekortkomingen en het stimuleren van zelfreflectie binnen een METC. Het richt zich minder op het vastleggen en handhaven van regels. Bij doorlopend toezicht wordt onder meer de probleemgerichte benadering gehanteerd zoals voorgesteld door Malcolm Sparrow in zijn boek *The regulatory craft* (Washington DC, 2000). Uitgangspunt hierbij is het benoemen en definiëren van belangrijke probleemgebieden. Naast de analyse van het probleem, het uitvoeren van interventies en het monitoren van het effect, is de communicatie over de bevindingen aan alle erkende METC's een belangrijk onderdeel. Op deze wijze kan niet alleen de onderzochte METC, maar kunnen alle METC's lering trekken uit de bevindingen. De probleemgerichte benadering binnen het doorlopend toezicht maakt deel uit van een pakket aan kwaliteitsbevorderende maatregelen en initiatieven. Doel hiervan is verdere verbetering van de kwaliteit van de inhoudelijke toetsing en de onderliggende werkprocessen van de erkende METC's. Het is mogelijk dat tijdens het doorlopend toezicht ernstige tekortkomingen worden geconstateerd bij een METC. De CCMO zal de betrokken commissie dan laten weten dat een *for cause*-traject wordt gestart.

De afgelopen jaren is de kwaliteit van de erkende METC's in verenigingsverband door de NVMETC onderzocht middels een visitatiesysteem. De voorzitters van de erkende METC's gaven in het voorzittersoverleg van april 2010 aan geen twee systemen, die volgens hen grotendeels overlappen, naast elkaar te willen. De NVMETC heeft naar aanleiding hiervan besloten niet langer te streven naar een doorstart van haar 'oude' visitatiesysteem en werkt aan een nieuwe vorm van visitatie: intervisitatie. De CCMO en de NVMETC hebben op regelmatige basis overleg om elkaar te informeren over hun kwaliteitsbevorderende trajecten en om die waar nodig op elkaar af te stemmen. Duidelijke afbakening van onderlinge verantwoordelijkheden is daarbij het uitgangspunt.

**Leden**

Prof dr ID de Beaufort

Prof dr JH Beijnen

Dr GJJW Bours

Prof dr LM Bouter

Prof dr AF Cohen

Prof mr JCJ Dute

Prof dr mr JKM Gevers

Prof dr R de Groot

Prof de JCJM de Haes

Prof dr MJ Heineman

Prof dr GH Köeter

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 JJM van Delden

Prof dr J Denollet

Mr dr JHHM Dorscheidt

Prof dr HJ Guchelaar

Prof dr JDF Habbema

Prof dr JPH Hamers

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

Prof dr HA Moll

*ethicus*

hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam (lid tot 1 oktober)

*ziekenhuisapotheker*

hoogleraar analytische geneesmiddelen toxicologie, Universiteit Utrecht

*verplegingswetenschapper*

verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht

*methodoloog en vice-voorzitter vanaf 1 september*

hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

*vice-voorzitter en farmacoloog*

hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

*jurist*

universitair hoofdocent, Universiteit van Amsterdam (lid per 1 augustus, hiervoor plv lid)

*vice-voorzitter en jurist*

hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam (lid tot 31 augustus)

*kinderarts*

hoogleraar paediatric, Radboud Universiteit Nijmegen

*medisch psycholoog*

hoogleraar medische psychologie, Academisch Medisch Centrum, 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

*ethicus*

hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum Utrecht (plv lid per 1 juni)

*medisch psycholoog*

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

*jurist*

universitair docent gezondheidsrecht, Rijksuniversiteit Groningen (plv lid per 1 augustus)

*ziekenhuisapotheker*

hoogleraar klinische farmacologie, Leids Universitair Medisch Centrum (plv lid per 1 juni)

*methodoloog*

hoogleraar medische beslistkunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

*verplegingswetenschapper*

bijzonder hoogleraar Verpleging en verzorging van ouderen, Universiteit Maastricht

*proefpersonenlid*

lid Raad van State

*kinderarts*

hoogleraar paediatric, Erasmus Medisch Centrum. Rotterdam (plv lid per 1 juni)

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

Drs ML Vos

#### Adviseurs

##### Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

##### Adviseurs genterapie

Prof dr CH Bangma

Prof dr AJM Berns

Prof dr FG Grosveld

##### 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

Dr MJH (Marcel) Kenter

E (Eveline) Kooij, MA

Ing SH (Simone) Korevaar

MK (Monika) Krystoporska

Dr MC (Marjanka) Luijterink

A (Annemarie) Mast

Mr RJ (Jim) Terwiel

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

Dr PJM (Paula) Vosseveld

KS (Kirsty) 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 (plv lid tot 31 december)

*beleidsmedewerker*

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek (tot 1 augustus)

*beleidsmedewerker*

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek (per 1 augustus)

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

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/stafmedewerker kwaliteit toetsing (in dienst per 1 april)

stafmedewerker communicatie

secretaris medische zaken

algemeen secretaris

administratief medewerker (juridisch medewerker per 1 november)

coördinator informatievoorziening

medewerker managementondersteuning

secretaris medische zaken (in dienst per 16 december)

medewerker informatievoorziening (in dienst tot 30 juni)

secretaris juridische zaken

secretaris juridische zaken

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

medewerker bedrijfsvoering en kwaliteit

administratief medewerker

Presentaties

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
DNA en gentherapie	Rotary Club Delft	Rotary	Delft	1 februari	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Abbott	Hoofddorp	8 februari	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Lundbeck	Amsterdam	24 februari	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	sanofi-aventis	Gouda	2 maart	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	MSD	Haarlem	4 maart	MJH Kenter
Medical research with human subjects	Good research practices	RUG	Groningen	23 maart	GH Koëter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Roche	Woerden	29 maart	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	AstraZeneca	Zoetermeer	29 maart	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Eli Lilly	Houten	30 maart	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	B-MS	Woerden	6 april	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Janssen Cilag	Tilburg	19 april	MJH Kenter
CCMO public trial register	CBI's Clinical Trial Registries and Results Databases Conferences	CBI	Alington (USA)	27 april	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Amgen	Breda	6 mei	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Wyeth	Hoofddorp	11 mei	MJH Kenter
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Presentatie gastspreker	Nefarma	Houten	25 mei	MJH Kenter
Melden van bijwerkingen aan de METC: bouwen aan Potemkin-dorpen of aan vertrouwen in klinisch onderzoek?	PPN-symposium	PPN	Breda	1 juni	MJH Kenter
De industrie als klant van de METC - CCMO-toekomstvisie	Penthecia	Penthecia	Rotterdam	3 juni	MJH Kenter
Assessment of cell therapy studies in the Netherlands	Workshop Current problems on Regulatory Approval of ATMP in Europe	Regenerate - European Network for Regenerative Medicine	Berlijn	25 juni	PJM Vossebeld
De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek – Op zoek naar de Kop van Jut	Afscheidssymposium Henk 't Hart	UMCG	Groningen	28 oktober	MJH Kenter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Meeting with Japanese CRCs	Pentheclia	Den Haag	20 september	MJH Kenter
Monitoring kwaliteit toetsing	Najaarsvergadering NVMETC	NVMETC	Utrecht	3 november	MDM AI
CCMO-toekomstvisie – Upgrading WMO naar 2.0	Najaarsvergadering	ACRON	Soest	3 november	MJH Kenter
Mensgebonden onderzoek in NL en de rol van de METC's	RVZ-lunchbespreking	RVZ	Den Haag	15 november	MJH Kenter
The role of medical ethical committees	Lunchbespreking	KNCV	Den Haag	22 november	GH Koëter
Reikwijdte van de WMO	Bijeenkomst van decanen FSW	decanen FSW	Utrecht	25 november	CTM Brekelmans
Melden en afhandelen van SAE's en SUSAR's	METC-cursus VUmc	VUmc	Amsterdam	29 november	MDM AI
Kwaliteitsbeleid binnen het METC-secretariaat	METC-cursus VUmc	VUmc	Amsterdam	29 november	MDM AI
Beoordeling van multicenteronderzoek	METC-cursus VUmc	VUmc	Amsterdam	29 november	MJH Kenter
Upgrading WMO naar 2.0 – Toekomstvisie	METC-cursus VUmc	VUmc	Amsterdam	29 november	MJH Kenter
TGNI412-casus: pech of systeemfouten?	METC-cursus VUmc	VUmc	Amsterdam	29 november	MJH Kenter

## Publicaties

### auteur

MJH Kenter

CTM Brekelmans *et al.*

### titel

METC's, dierproeven en *first-in-man*-studies

Patiëntveiligheid bij klinisch interventieonderzoek

### tijdschrift

TGE 20 nr 3, p. 102-3

NTvG, in press

## Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier	METC	medisch-ethische toetsingscommissie
AML	acute myeloïde leukemie	MDS	myelodysplastisch syndroom
BCB	Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	NK-cel	natural killer-cel
BI	bevoegde instantie	NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
CBG	Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen	PIF	proefpersoneninformatie
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group	SAE	serious adverse event
CRO	Contract Research Organisation	SOP	Standard Operating Procedure
DSMB	Data Safety Monitoring Board	SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen	TC	toetsingscommissie
EU	Europese Unie	UMC	universitair medisch centrum
FDA	Food and Drug Administration	VHP	Vrijwillige Harmonisatie Procedure
FMWV	Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen	VROM	Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
HPV	humaan papillomavirus	(n)VWA	(nieuwe) Voedsel en Waren Autoriteit
IC	intensive care	VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ICT	informatie- en communicatietechnologie	WBMV	Wet bijzondere medische verrichtingen
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg	WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier	wob	Wet openbaarheid van bestuur
IVF	in-vitrofertilisatie	WZL	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
LUV	lokale uitvoerbaarheidsverklaring	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 een 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	<a href="mailto:ccmo@ccmo.nl">ccmo@ccmo.nl</a>
Internet	<a href="http://www.ccmo.nl">www.ccmo.nl</a>

## Colofon

Tekst en data	secretariaat CCMO
(Eind)redactie	Marcel Kenter (CCMO) en Hedwig Ramirez Londoño-Neggers
Engelse vertaling	Kirsty Wilson (CCMO)
Ontwerp	Total Identity, Den Haag
Fotografie	Hedwig Ramirez Londoño-Neggers, Utrecht
Druk	Ando BV, Den Haag

April 2011, 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.

