





## Onderzoek met proefpersonen 2007-2011

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek



5	Voorwoord
6	Summary
7	Samenvatting
8	Interview <b>Rick Grobbee, Julius Clinical Research BV</b>
<b>10</b>	<b>Deel 1. Onderzoek met mensen</b>
10	Onderzoek met mensen
12	Cijfers 2011
12	– Afgewezen onderzoek
16	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
17	– Geslachtscellen, embryo's en de foetus
18	– Centraal beoordeeld onderzoek
24	<i>Casusbespreking: De beoordeling van een gentherapiestudie in de EU</i>
26	Interview <b>Maarten Rook, vereniging STZ</b>
28	Transparantie onderzoek
30	– Wob-verzoeken
31	<i>Kader: Voorzittersoverleg</i>
32	Interview <b>Wim Stalman, VUmc</b>
34	<i>Kader: Project Stroomlijning multicenteronderzoek</i>
<b>38</b>	<b>Deel 2. Wet- en regelgeving</b>
38	– Stand van zaken wijziging WMO
38	– Nieuwe versie Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012)
38	– Nieuwe versie Richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten
39	– Nieuwe versie Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's
39	– Richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline
39	– Stand van zaken wijziging Embryowet
40	– Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
40	– Stand van zaken vws-regeling stamceltransplantatie
41	– Kaderwet zelfstandige bestuursorganen
41	– EU-regelgeving voor de bewaking van de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen
42	Interview <b>Niels Frenk, Vrije Universiteit Amsterdam</b>
<b>44</b>	<b>Deel 3. Toetsingssysteem</b>
45	Toetsingscommissies
50	Transparantie toetsingssysteem
56	Interview <b>Joep Rijnierse, Amgen</b>
58	<i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>
60	Digitalisering
62	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
72	Gebruikte afkortingen

Raad van bestuur

Multicenteronderzoek



Klinisch wetenschappelijk onderzoek staat in Nederland op een hoog peil. De opbrengst van klinisch onderzoek op basis van wetenschappelijke publicaties, gecorrigeerd voor het inwoneraantal van Nederland, behoort tot de top in Europa. Deze bevinding is op het eerste gezicht verrassend, want Nederland kent helaas geen grote farmaceutische industrie meer. Een van de redenen van de wetenschappelijke successen van Nederlandse klinisch onderzoekers is de goede onderlinge samenwerking. Door proefpersonen te rekruteren in meerdere centra, kan een antwoord worden verkregen op een wetenschappelijke vraag over de beste behandeling van een ziekte. Ondanks de goede samenwerking van onderzoekers, verloopt het starten van een klinisch wetenschappelijk onderzoek in meerdere centra, een zogenaamde multicenterstudie, vaak uitermate traag. Het laten aansluiten van het laatste deelnemende centrum kan soms maanden op zich laten wachten. Dit stroperige proces verhoogt de administratieve lasten, frustrereert menig onderzoeker en bedrijf en kan ertoe leiden dat van uitvoering van bepaalde internationale studies in Nederland wordt afgezien.

De CCMO heeft in 2011 in het kader van het project Stroomlijning multicenteronderzoek een grondige analyse gemaakt van mogelijke oorzaken die leiden tot vertraging in het toevoegen van deelnemende centra aan een multicenterstudie. Eén van de kwesties die sterk vertragend werkte, was het verkrijgen van een lokale uitvoerbaarheidsverklaring van de raad van bestuur van het deelnemende centrum. Vaak ontving de hoofdonderzoeker of indiener deze verklaringen pas na aanzienlijke vertragingen. Hij of zij was daardoor niet in staat deze verklaringen tijdig toe te voegen aan het onderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt voorgelegd aan een van de erkende METC's. Het later toevoegen van een nieuw deelnemend centrum leidde tot veel extra

administratieve werkzaamheden, vertragingen en als gevolg daarvan helaas soms ook onnodige fouten in het beoordelingsproces.

Nadat de CCMO de oorzaken van de vertraging in het totale beoordelingsproces in beeld had gebracht, is besloten het verkrijgen van goedkeuring voor het uitvoeren van multicenteronderzoek in drie stappen in te delen. Stap I is het verkrijgen van een getekende onderzoeksverklaring voor het onderzoeksdossier. Het afdelingshoofd of de zorggroepmanager van het deelnemende centrum tekent deze verklaring. Stap II is de METC-beoordeling van het onderzoeksdossier; stap III het verlenen van toestemming door de raad van bestuur voor de start van het goedgekeurde onderzoek in het eigen centrum. Door het proces op te knippen in drie duidelijk omschreven stappen, waarbij de derde stap buiten het WMO-traject valt, wordt ook helder waar eventuele vertraging optreedt. Daardoor is het proces beter te sturen door de indiener en houdt hij of zij de regie over het eigen onderzoeksdossier.

De nieuwe werkwijze is uitvoerig besproken met de verschillende partijen die betrokken zijn bij multicenteronderzoek, zoals de NFU, de STZ, de KNAW, Nefarma, DCTF, het ministerie van VWS en de onderzoekers. Zij hebben aan de CCMO hun steun toegezegd voor de gewijzigde aanpak. Vervolgens is de werkwijze in een nieuwe versie van de Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012) vastgelegd. Deze bindende richtlijn trad op 1 maart 2012 in werking. Voorlichting, uitleg en advies over de nieuwe procedure zal ook in 2012 nodig blijven. De medewerkers van de CCMO zullen zich hiervoor blijven inzetten. Om de nieuwe procedure onder de aandacht te brengen van alle betrokkenen, heeft de CCMO onder andere een beknopte brochure gemaakt die ruim verspreid wordt onder onderzoekers, bedrijven en bestuurders.

De genoemde activiteiten zijn in lijn met het Topsectorplan Life Sciences & Health *Voor een gezond en welvend Nederland*. Hierin wordt het verkorten van de beoordelingstermijnen van multicenterstudies als aandachtspunt genoemd. Het initiatief van de CCMO om te komen tot een betere procedure, wordt in het veld breed gewaardeerd.

De stroomlijning van multicenteronderzoek heeft in 2011 veel tijd en aandacht gevraagd. Het is ook gekozen tot centraal thema van dit jaarverslag, waarin u onder meer vijf interviews aantreft met verschillende betrokkenen die ieder vanuit hun eigen perspectief hun visie geven op de aanpak van de diverse knelpunten. Het is nu aan de betrokken partijen om ook daadwerkelijk uitvoering te geven aan de gewijzigde aanpak. Vooral bij de raden van bestuur van de instellingen ligt nu de taak om intern goede afspraken te maken die leiden tot een snelle, goede procedure waardoor het toevoegen van deelnemende centra geen onnodige vertragingen meer oploopt. Uiteindelijk zal een efficiënte en zorgvuldige multicenterprocedure bijdragen aan een goed onderzoeksklimaat in de instellingen en ziekenhuizen en aan betere behandelingen voor de patiënt.

Gerard Koëter  
Voorzitter CCMO

In the year under review the CCMO devoted much of its time to the project 'Streamlining multicentre research' ('Stroomlijning multicenteronderzoek'). At the beginning of 2011 the CCMO highlighted the issues which occur in multicentre research. Analysis showed that in particular the addition of participating centres to an already approved multicentre study in the Netherlands is extremely slow. There are various reasons for this. The analysis allowed the CCMO to identify four major obstacles in collaboration with the other field players. It emerged that one of the major obstacles identified was the result of the executive boards being responsible for signing the so-called local feasibility declaration early in the reviewing process. This declaration was then used by the reviewing MREC in their review of the research file. After discussion with the executive boards the CCMO decided to alter the procedure and published the new CCMO External Review Directive 2012 (RET 2012) at the end of 2011. This procedure was implemented on the 1<sup>st</sup> of March 2012 and replaced the old CCMO External Review Directive dating from 2004.

In accordance with the new RET 2012 the reviewing MREC will from now on use the 'Research Declaration' ('Onderzoeksverklaring'), which is to be signed by the Head of Department or the Care Group Manager of the centre that wishes to participate in the multicentre study. The old local feasibility declaration is no longer used. Under the new directive, the Executive Board of the participating centre only becomes involved after the reviewing accredited MREC has approved the research file. The Executive Board is then responsible for issuing approval for the study to be carried out in its own centre. With the implementation of this new directive the CCMO hopes to have simplified the procedure for researchers and companies alike, and to have made a contribution to the streamlining of multicentre research in our country.

The project is in keeping with the activities as mentioned in the Top Sector Plan Life Sciences & Health *For a healthy and flourishing Netherlands* (Topsectorplan Life Sciences & Health *Voor een gezond en welvarend Nederland*).

In 2011 the CCMO also started with a new component of her oversight activities; namely continuous oversight. The first oversight task focused mainly on the review of safety information by MRECS. The CCMO requested copies of two research files at eight different MRECS. The analysis of the sixteen research files will be concluded at the beginning of 2012. The CCMO will then draw up a report covering all the findings, which will be sent to all of the accredited MRECS in order that lessons can be drawn from them.

At the end of 2011 the new CCMO Directive Use of Web Portal ToetsingOnline (CCMO-richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline) was implemented. As of the 1<sup>st</sup> of November 2011 all accredited MRECS are compelled to document the reviewing process of research files in the web portal ToetsingOnline. This makes it possible for submitters to follow the reviewing process and reviewing timelines via internet. This also allows the CCMO to use information from ToetsingOnline to present all accredited MRECS and the CCMO with overviews of their reviewing timelines. A first and preliminary overview of the reviewing timelines of studies with medicinal products is included in this annual report.

In the year under review an important result was made with regards to the publication of core data from clinical investigations. The public CCMO register now presents core data from all clinical investigations. It is worthy to mention that this result was achieved without any legal obligation and was reached thanks to the willingness of all sponsors.

Following on from the annual report over 2010 the CCMO also presents in this annual report a case report. In this discussion the results of different reviews of the same study by various EU member states are analysed. In this instance a gene therapy study was chosen, which was reviewed in six member states (including the Netherlands). Similar to the case from 2010, there appeared to be major differences between the member states with regards to the depth of the review of the research file.

The CCMO is an advocate of more transparency in the review of research files in the EU. More transparency in the process of harmonisation of the execution of the EU Directive Good Clinical Practices in the member states is also imperative. This will in turn contribute to increasing the confidence of European citizens in the research with medicinal products that are carried out in the European Union on healthy volunteers and patients.



In het verslagjaar heeft de CCMO veel aandacht besteed aan het project Stroomlijning multicenteronderzoek. Begin 2011 bracht de CCMO de knelpunten in kaart die bij multicenteronderzoek optreden. Uit de analyse bleek met name het toevoegen van deelnemende centra aan reeds goedgekeurd multicenteronderzoek in Nederland zeer traag te verlopen. De oorzaken hiervoor bleken divers te zijn. Uit de knelpuntenanalyse identificeerde de CCMO in samenspraak met het veld de vier belangrijkste obstakels.

Eén van de belangrijkste knelpunten bleek te worden veroorzaakt doordat raden van bestuur vroeg in het toetsingsproces verantwoordelijk waren voor de ondertekening van de zogeheten lokale uitvoerbaarheidsverklaring.

Deze verklaring werd door de oordelende METC gebruikt bij de beoordeling van het onderzoeksdossier. Na overleg met de raden van bestuur besloot de CCMO de procedure aan te passen en publiceerde zij eind 2011 de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing 2012 (RET 2012). Deze procedure is ingegaan op 1 maart 2012 en vervangt de oude CCMO-richtlijn Externe Toetsing uit 2004.

Volgens de nieuwe RET 2012 maakt de oordelende METC voortaan gebruik van de onderzoeksverklaring, die wordt ondertekend door het afdelingshoofd of de zorggroepmanager van het centrum dat wil deelnemen aan de multicenterstudie. De oude lokale uitvoerbaarheidsverklaring vervalt. De raad van bestuur van het deelnemende centrum is in de nieuwe procedure pas aan zet wanneer de oordelende, erkende METC het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd. De raad van bestuur dient dan nog toestemming te geven voor de start van het onderzoek in het eigen centrum. Met deze nieuwe richtlijn hoopt de CCMO voor onderzoekers en bedrijven de procedure aanzienlijk te hebben vereenvoudigd en een bijdrage te hebben geleverd aan betere stroomlijning van het multicenteronderzoek in ons land. Het project sluit daarmee goed aan

op de activiteiten zoals genoemd in het Topsectorplan Life Sciences & Health *Voor een gezond en welvend Nederland*.

In 2011 startte de CCMO daarnaast met een nieuw onderdeel van haar toezichtactiviteiten; het doorlopend toezicht. In de eerste toezichtactie richt de CCMO zich met name op de beoordeling door METC's van veiligheidsinformatie. Bij acht METC's zijn twee onderzoeksdossiers opgevraagd. De analyse van de zestien onderzoeksdossiers wordt begin 2012 afgerond. Dan zal de CCMO een overkoepelend rapport opstellen dat naar alle erkende METC's wordt gestuurd, zodat zij ook lessen kunnen trekken uit de bevindingen.

Eind 2011 trad de nieuwe CCMO-richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline in werking. Vanaf 1 november 2011 zijn alle erkende METC's verplicht om het beoordelingsproces van onderzoeksdossiers vast te leggen in de webportal ToetsingOnline. Hierdoor kunnen indieners via internet het beoordelingsproces en de -termijnen volgen. De CCMO kan op basis van de gegevens uit ToetsingOnline voortaan van alle erkende METC's en de CCMO overzichten van beoordelings-termijnen presenteren. Een eerste en voorlopig overzicht van de beoordelingstermijnen van geneesmiddelenstudies is opgenomen in dit jaarverslag.

In het verslagjaar is een belangrijk resultaat bereikt ten aanzien van de openbaarmaking van kerngegevens van klinisch onderzoek. In het openbare CCMO-register worden inmiddels de kerngegevens van alle klinische onderzoeken gepresenteerd. Opvallend is dat dit resultaat is tot stand gekomen zonder enige wettelijke verplichting en is bereikt dankzij de bereidheid van alle opdrachtgevers om de kerngegevens openbaar te maken.

In navolging van het jaarverslag over 2010 presenteert de CCMO ook in dit jaarverslag een casusbespreking. Hierin worden de resultaten van de beoordeling van een en dezelfde studie in diverse EU-lidstaten geanalyseerd. Dit keer is gekozen voor een genterapiestudie die in zes lidstaten (inclusief Nederland) is beoordeeld. Net als bij de casus uit 2010, blijken er ook in 2011 tussen de lidstaten grote verschillen te bestaan in de mate van diepgang van de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier.

De CCMO is voorstander van meer openheid rond de inhoudelijke beoordeling van onderzoeksdossiers in de EU. Ook in het kader van de harmonisatie van de uitvoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken in de lidstaten is meer transparantie van groot belang. Dat zal tevens bijdragen aan het vergroten van het vertrouwen van Europese burgers in geneesmiddelenonderzoek dat in de Europese Unie met gezonde proefpersonen en patiënten wordt uitgevoerd.



‘Kom je tot gestandaardiseerde  
proefpersoneninformatie, dan  
is daar veel mee gewonnen’

hoogleraar klinische epidemiologie

‘Academische onderzoekers  
moeten vaker aan het roer staan  
bij multicenteronderzoek’



Prof dr Rick Grobbee is hoogleraar klinische epidemiologie en universiteitshoogleraar internationale gezondheid aan de Universiteit Utrecht, lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en verbonden aan Julius Clinical Research BV. 'Onze trialorganisatie is grootgebruiker van de METC. Als die niet volgens de nieuwe CCMO-richtlijn werkt, zullen we zeker aan de bel trekken.'

Bijna vijftien jaar leidde hij het Utrechtse Julius Centrum. In 2008 verzelfstandigde de academische trialorganisatie tot Julius Clinical Research BV. Rick Grobbee: 'We doen veel internationaal multicenteronderzoek. Daarbij vormen de *investigator driven* trials de minderheid. Maar er zijn wel steeds meer partnerships waarbij de farmaceutische industrie de financiering regelt en het protocol in nauwe samenwerking met academische onderzoekers tot stand komt', vertelt hij.

'Het belangrijkste knelpunt in het beoordelingsproces van multicenteronderzoek in Nederland was de doorlooptijd. Dat hing samen met de lokale uitvoerbaarheidsverklaring. Raden van bestuur vroegen daarbij vaak advies aan de eigen METC terwijl het onderzoeksdossier al was goedgekeurd. Dat had allerlei bijwerkingen, want als je een lokale METC om advies vraagt, dan krijg je het ook.'

Vooraf in de proefpersoneninformatie wilden lokale METC's van deelnemende centra vaak veranderingen aanbrengen, weet Grobbee. 'De proefpersoneninformatie beslaat vaak wel vijftien pagina's. Het is me een lief ding waard als een beperkte omvang wordt afgedwongen. Je verliest de aandacht van de patiënt al als je over de vier pagina's heengaat', zegt hij. 'Proefpersoneninformatie onttaardt vaak in een juridisch document, waarmee bedrijven zich indekken tegen mogelijke claims. Voor je het weet heb je een verschrikkelijke tekst. Kom je tot gestandaardiseerde proefpersoneninformatie, zoals de CCMO wil, dan is daar veel mee gewonnen.'

Over de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing is Grobbee enthousiast. 'Bij de onderzoeksverklaring gaat het er echt alleen om of de studie op de betreffende locatie kan plaatsvinden. Academische ziekenhuizen gaan daar graag in mee. In UMC Utrecht past onderzoek dat wordt gedaan grosso modo binnen het onderzoeksbeleid. In een niet-academisch ziekenhuis ontbreekt zulk beleid vaak. Raden van bestuur zijn daar zo nu en dan terecht bezorgd dat ze op een dag wakker worden en in de krant lezen dat er in hun ziekenhuis onderzoek loopt waarmee ze niet willen worden geassocieerd', zegt hij. 'De oplossing zit in een goed geoutilleerde onderzoeksorganisatie, waarin je de visie van de raad van bestuur

en de onderzoekers op elkaar kunt afstemmen. Maar het is wel erg kostbaar om in alle ziekenhuizen zo'n voorziening op te tuigen. Mogelijk kunnen ze tot gezamenlijke onderzoeksunits komen.'

De nieuwe CCMO-richtlijn vereist van instellingen actief beleid dat de implementatie bevordert, benadrukt Grobbee. 'De verleiding om een second opinion op de medisch-ethische toetsing te doen, moet worden onderdrukt. Het overdoen van de medisch-ethische toetsing is sowieso zinloos, want het sluit eventuele risico's niet uit', weet hij. 'In ieder geval zal onze trialorganisatie de vinger aan de pols houden. Daar waar in het verleden ook bij het UMC Utrecht wel eens een al goedgekeurd dossier langs de eigen METC ging, zal dat nu hopelijk niet meer gebeuren. Julius Clinical Research is grootgebruiker van de METC, dus we komen er snel achter als er niet volgens de CCMO-richtlijn wordt gewerkt. Dan zullen we zeker aan de bel trekken.'

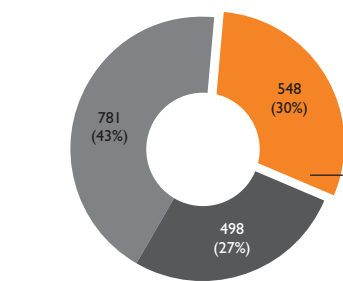
De nieuwe CCMO-richtlijn helpt om de concurrentiepositie van Nederland te versterken, aldus Grobbee. 'Maar als UMC's bij multicenteronderzoek ook echt partner willen zijn, is er meer nodig. De KNAW heeft er in 2010 bij minister Schippers voor gepleit om te investeren in de onderzoeksinfrastructuur. Helaas heeft dat niet tot enige zichtbare actie geleid', zegt hij. 'Met name fase-III-onderzoek is behoorlijk complex. Wil je daarbij een rol van betekenis spelen, dan heb je excellent opgeleide mensen, goede ICT en kwaliteitsmanagement nodig. Farmaceuten beschikken daar wel over, maar de academische omgeving in Nederland is wat dat aangaat nog niet zo geweldig ontwikkeld. Gevolg is dat ofwel buitenlandse onderzoekers, ofwel de industrie een leidende rol heeft', zegt hij. 'Maar het is niet vanzelfsprekend dat de prioriteiten van een bedrijf ook onverkort de prioriteiten van onze samenleving zijn. De overheid wil bijvoorbeeld de beste behandeling tegen de laagste kosten, terwijl een bedrijf op zoek is naar een goede *return on investment* en een geneesmiddel voor meer patiënten presenteert dan strikt genomen nodig is. Het is daarom belangrijk dat academische onderzoekers bij multicenteronderzoek vaker aan het roer staan.'

# Deel I. Onderzoek met mensen

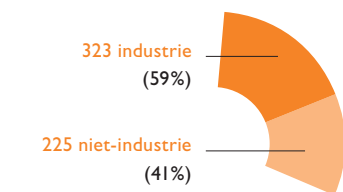
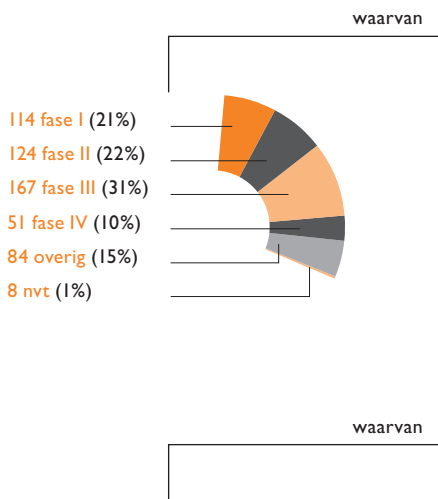
## Onderzoek met mensen

### Aantal onderzoeksdossiers in 2011

totaal 1827 onderzoeksdossiers



- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observatieonderzoek



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 een van deze commissies het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan.

Dit systeem van beoordeling 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 2011 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 dergelijke prikkels 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.

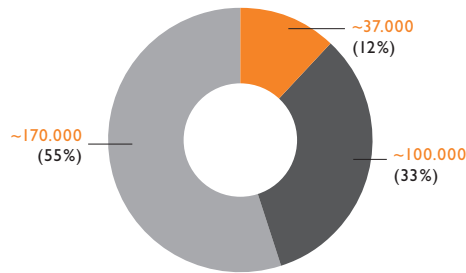
Net als in voorgaande jaren bestond in 2011 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (57%). De rest (43%) viel onder de categorie observatieonderzoek. Ongeveer een derde deel (30%) van de beoordeelde onderzoeksdossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie diende van deze dossiers 59 procent in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met registratie ervan voor de markt als uiteindelijk doel. De overige 41 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral gedaan om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van al 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 een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling veilig en werkzaam is bij de mens. De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen

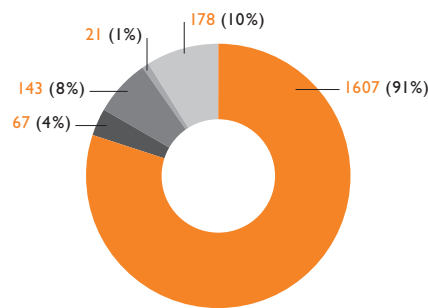
dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek. In de dossiers die in 2011 zijn beoordeeld, gaven de onderzoekers aan in totaal ruim 307.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat aantal ligt ongeveer op het niveau van 2009, maar lager ten opzichte van het aantal geschatte proefpersonen in 2010. Ruim 37.000 proefpersonen (12%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen; circa 100.000 (33%) bij het overige interventieonderzoek. De meeste proefpersonen zijn betrokken bij observationeel onderzoek: circa 170.000 (55%).

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 volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (91%). Bij circa 10 procent van de beoordeelde onderzoeksdoelstellingen is het de bedoeling onderzoek uit te voeren bij kinderen onder de twaalf jaar. In 8 procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van twaalf tot en met zeventien jaar. Bij circa 4 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 dubbelstellingen, waardoor het totaal boven 100 procent uitkomt.



Aantal proefpersonen in 2011

totaal circa 307.000 proefpersonen in 2011



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.

In 2011 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO meer onderzoeksdossiers dan in 2010. In dat jaar kregen (na correctie van nagezonden oordelen) 1707 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2011 zijn dat er 1827. Dat laatste aantal zal iets hoger uitkomen als alle nagekomen METC-besluiten uit 2011 bij de CCMO zijn binnengekomen en verwerkt. De CCMO zal hierover rapporteren in haar volgende jaarverslag.

De cijfers laten zien dat in 2011 en 2010 minder geneesmiddelenstudies zijn beoordeeld dan in de jaren daarvoor. In de jaren 2007 tot en met 2009 zijn in ons land jaarlijks meer dan 600 geneesmiddelenstudies beoordeeld. In 2010 en 2011 waren dat er respectievelijk 528 en 548. De verhouding tussen het percentage door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek en onderzoek ingediend door onderzoekers (59:41) bleef in 2011 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 2011 zijn in totaal 66 negatieve besluiten geregistreerd. Afgezet tegen de in totaal 1827 genomen besluiten, komt het totale afwijzingspercentage uit op ongeveer 4 procent. Dit is vergelijkbaar met 2010. 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 zestien, nam het afgelopen jaar één of meer negatieve besluiten.

Percentueel telt de METIGG met vijf afwijzingen (50%) in 2011 de meeste negatieve oordelen. De toetsingscommissies METC Medisch Spectrum Twente, IRB Nijmegen en VCMO volgen met een afwijzingspercentage van 12 procent. De METC in het UMC Utrecht keurde het afgelopen jaar zestien studies af (9%). Elf METC's kwamen in 2011 een- tot viermaal tot een negatief oordeel. De CCMO kwam in 2011 tot zeven negatieve besluiten (15%). Een bespreking van aan de CCMO toegewezen onderzoek is te vinden op blz. 16 – 22.

## Beroepen

In 2011 is er bij de CCMO driemaal administratief beroep ingesteld tegen een besluit van een erkende METC. Dit aantal wijkt niet noemenswaardig af van voorgaande jaren. Administratief beroep bij de CCMO is overigens nog niet mogelijk tegen METC-oordelen over onderzoeksdossiers gericht op geneesmiddelenonderzoek. Een wijziging van de WMO, onder andere op dit punt, wordt in 2012 verwacht.

Twee eerder ingediende beroepen zijn in 2011 afgehandeld. Het eerste betrof een voorstel tot onderzoek naar een nieuwe chirurgische techniek om prostaatkanker te behandelen. De CCMO achtte de afwijzing ervan terecht, omdat zij de risico's op complicaties te hoog achtte en zij de mogelijkheid het onderzoek zonder mensen uit te voeren niet kon uitsluiten. Het andere beroepschrift is ingetrokken nadat de opdracht-

gever in overleg met de oordelende METC een oplossing had gevonden.

Van de nieuw ingediende beroepen is er inmiddels een afgewikkeld. Dit betrof onderzoek naar babyfysiotherapie. In een eerdere uitvoeringsfase had het geen resultaten opgeleverd. De nieuwe, aanvullende opzet was volgens de toetsingscommissie onvoldoende om alsnog tot nieuwe inzichten te kunnen leiden. De CCMO bevestigde dat oordeel en wees het beroep af. Voor de overige twee in 2011 ingediende administratieve beroepen is begin 2012 een hoorzitting gepland, zodat de afhandeling daarvan nog moet plaatsvinden.

## Bezwaren

Het aantal bezwaarschriften is in 2011 toegenomen ten opzichte van 2010. De CCMO ontving in totaal dertien nieuwe bezwaarschriften gericht tegen door de CCMO afgewezen onderzoeksvorstellen, inclusief inhoudelijke wijzigingen (amendementen) op eerder goedgekeurd onderzoek. Daarnaast zijn drie bezwaarschriften afgehandeld die in 2010 waren ingediend.

De toename in het aantal bezwaren gericht tegen afgewezen onderzoeksvorstellen, inclusief amendementen, is opmerkelijk. Tegelijk is zichtbaar dat het indienen van bezwaar niet altijd vruchteloos is: in negen van de zestien gevallen is uiteindelijk een positief oordeel afgegeven. Tweemaal zijn lopende de procedure dusdanige wijzigingen in het onderzoeksvorstel opgenomen, dat de CCMO haar eerdere afwijzende oordeel heeft ingetrokken en alsnog positief heeft geoordeeld. In zeven gevallen is zowel schriftelijk als op een hoorzitting een nadere onderbouwing gegeven van de doelstellingen, de opzet en de uitwerking, waarop de CCMO het ingediende bezwaar gegrond verklaarde. Het ging hierbij om verschillende soorten studies, bestaande uit onderzoek met minderjarigen, geneesmiddelenstudies of een combinatie van deze twee, de verbetering van het kweekmedium

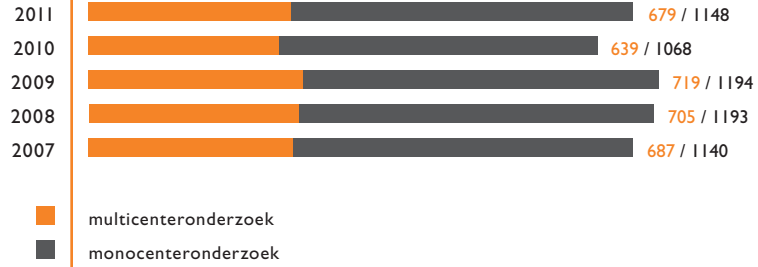


Aandeel

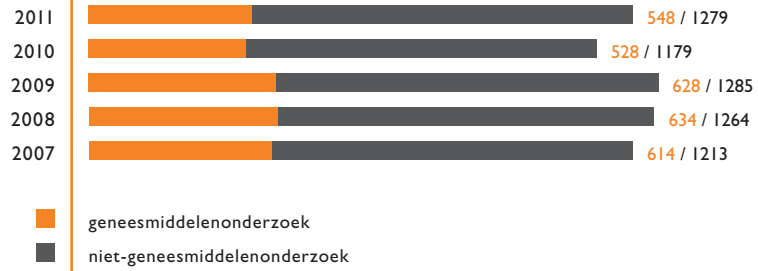
Multicenterstudies

Geneesmiddelenstudies

### Aandeel multicenterstudies



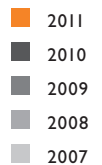
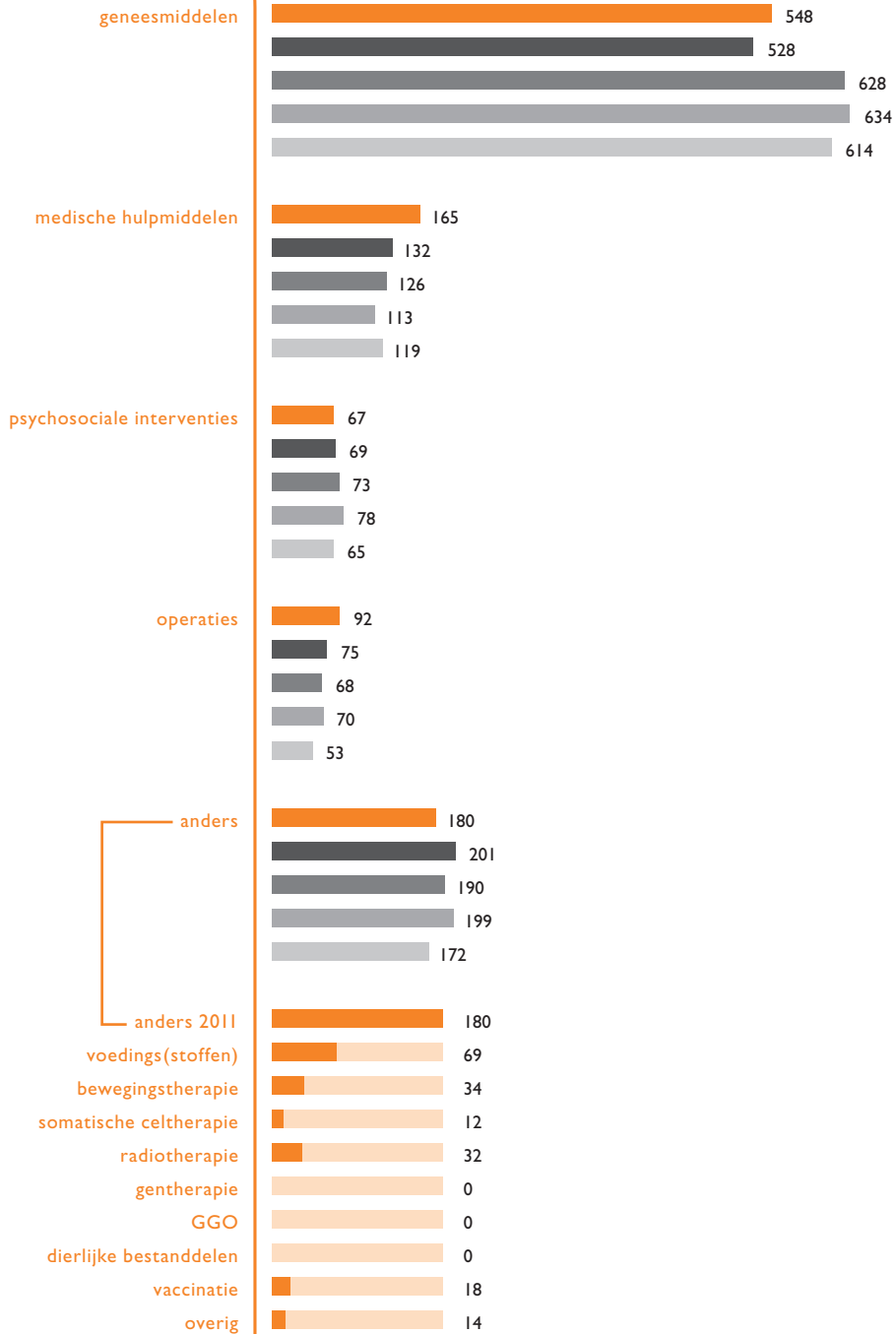
### Aandeel geneesmiddelenstudies



Interventie-  
onderzoek

Type interventies

Type interventieonderzoek

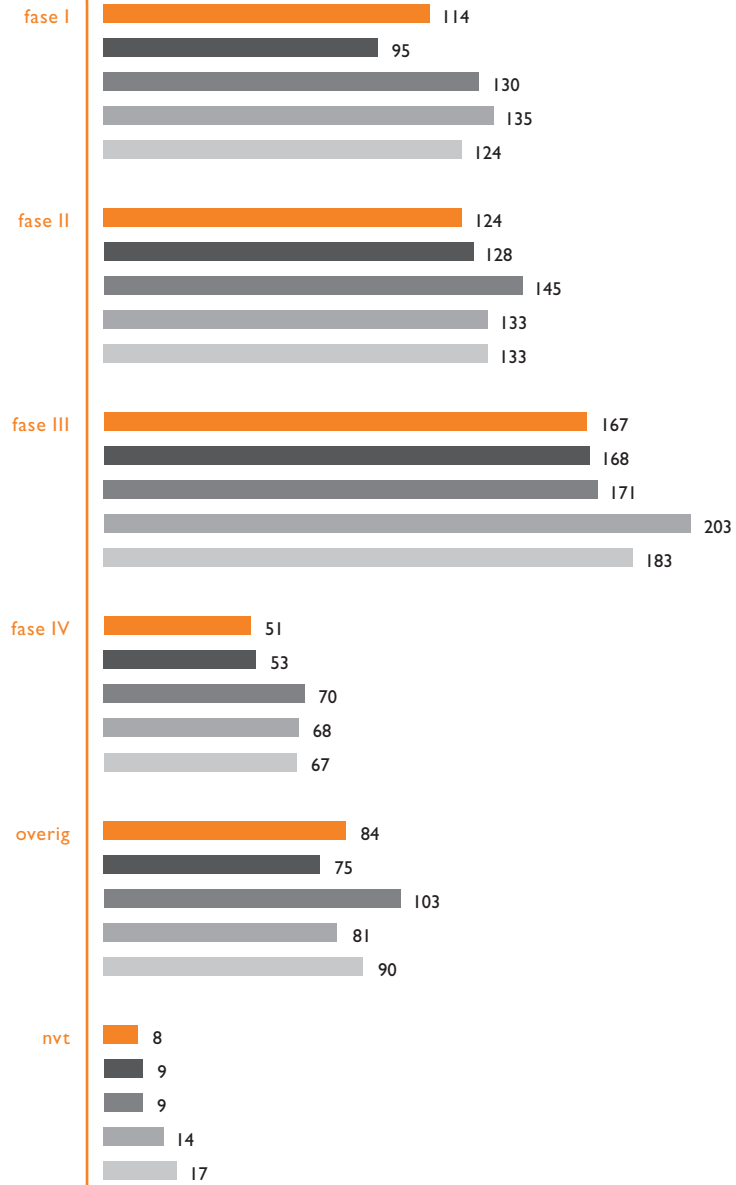




# Geneesmiddelen- onderzoek

## Fasen

### Geneesmiddelenonderzoek per fase



ONDERZOEK MET PROEFPERSONEN



## Minderjarigen en wilsonbekwamen

voor embryo's in IVF-procedures, verschillende toepassingen van stamcellen en de ontwikkeling van een vaccin voor alzheimerpatiënten. Tweemaal is een bezwaar afgewezen. Dit betrof allereerst een onderzoek met als doel om eicelvitricatie op sociale indicatie te introduceren. Geheel los van de maatschappelijke discussie over dit onderwerp heeft de CCMO het onderzoeksvoorstel op zijn wetenschappelijke kwaliteiten beoordeeld en meende zij dat het daarin tekortschoot. De tweede afwijzing betrof een onderzoek naar het gebruik van stamcellen bij nierfalen. De commissie meende dat de hypothese voor het onderzoek onvoldoende was onderbouwd.

Vijfmaal is het bezwaar lopende de procedure ingetrokken. In een aantal gevallen is het protocol later in aangepaste vorm opnieuw ingediend.

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

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch 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 1827 onderzoeksdossiers die in 2011 zijn beoordeeld, waren minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen betrokken (15%). Dit is vergelijkbaar met de aantallen in 2010, toen 276 van de 1701 studies (16%) plaatsvonden bij deze categorie proefpersonen. De 275 besluiten in 2011 betroffen in 115 gevallen therapeutisch en in 160 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 147 keer om observationeel onderzoek en dertien keer om interventieonderzoek. De dertien niet-therapeutische interventiestudies (twaalf bij minderjarigen, één bij wilsonbekwame volwassenen) zijn allemaal door de CCMO beoordeeld.

### Studies met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen

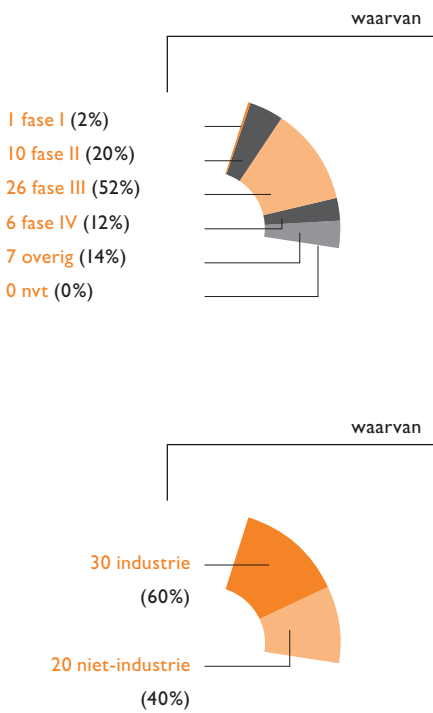
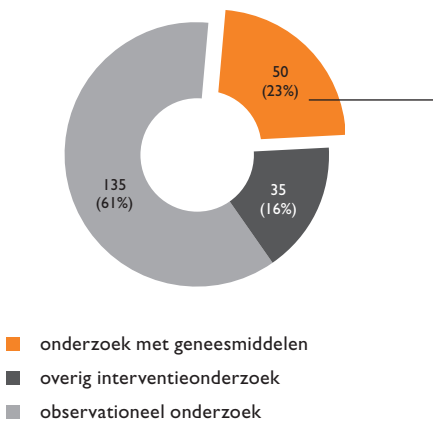
Van de dertien niet-therapeutische interventiestudies die de CCMO beoordeelde, zijn er vier afgekeurd. In drie gevallen waren de risico's niet verwaarloosbaar en/of de belasting meer dan minimaal, in combinatie met methodologische tekortkomingen en een beperkt wetenschappelijk belang van de onderzoeksvraag. Bij de vierde afgewezen studie was de groepsgebondenheid

niet aangetoond en waren er eveneens methodologische tekortkomingen.

De overige studies zijn positief beoordeeld. In twee gevallen (beide geneesmiddelenonderzoek) betreft het studies die in eerste instantie waren afgekeurd, maar na een bezwaarprocedure alsnog van een positief oordeel zijn voorzien: een studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid van posaconazole bij immuungecompromiteerde kinderen en een onderzoek onder middelbare scholieren naar de effecten van paracetamol op de pijntolerantie van adolescenten. Een derde geneesmiddelenonderzoek betreft de invloed van methylfenidaat (Ritalin) op de hersenontwikkeling van jongens met ADHD. Drie studies omvatten onderzoek naar voeding: de effecten van nieuwe babyvoeding die lijkt op borstvoeding; de behoefte aan een specifiek aminozuur (threonine) in de voeding van te vroeg geboren baby's, en de effecten van enterale toediening van citrulline op het metabolisme van volwassen wilsonbekwame patiënten met bloedvergiftiging. De overige studies betreffen de expressie van een eiwit (VEGF) bij kinderen met een tumor in de hersenstam; het effect van een gestandaardiseerde rentest op de speeksel-cortisolrespons bij kinderen met astma, en de klinische toepassing van simulatoren bij het leren gebruiken van armprothesen door kinderen. Verder beoordeelde de CCMO in 2011 ook één observationeel onderzoek met minderjarigen. Het betreft een studie naar een nieuwe manier van diagnostiek van voedselallergie. De erkende METC had de beoordeling van deze studie op grond van artikel 19 van de WMO overgedragen aan de CCMO. Het studievoorstel is na een aantal aanpassingen van een positief oordeel voorzien.

## Studies met minderjarigen

totaal 220 studies met minderjarigen



## Geslachtscellen, embryo's en de foetus

In 2011 ontving de CCMO één nieuw dossier voor een studie met embryo's en twee dossiers die betrekking hadden op onderzoek met foetussen *in utero*. De studie met embryo's betrof een multicenteronderzoek naar de effecten van verschillende kweekcondities op de genactiviteit in humane embryo's. Het onderzoek is na een aantal aanpassingen goedgekeurd. Twee ingediende dossiers voor onderzoek met foetussen *in utero* betroffen beeldvormend onderzoek. Deze studies vallen onder de Embryowet, omdat volgens de definitie in deze wet een foetus een embryo in het menselijk lichaam betreft, ongeacht de zwangerschapsduur. De huidige Embryowet staat onderzoek bij de foetus *in utero* alleen toe als het ongeboren kind daar direct voordeel van heeft. Beide onderzoeken waren echter niet-therapeutisch, zodat de CCMO ze, hoewel het in beide gevallen om risicoloos onderzoek ging, zou moeten afkeuren. De CCMO heeft de dossiers om deze reden niet beoordeeld. Een wijziging van de Embryowet, onder andere op dit punt, is in voorbereiding (zie blz. 39).

## Nieuwe ontwikkelingen

In december 2010 keurde de CCMO een studie naar de veiligheid en effectiviteit van het (onder andere om sociale redenen) invriezen van eicellen af. Reden hiervoor was dat het onderzoeksvoorstel naar de mening van de commissie niet de kwaliteitskenmerken had van een wetenschappelijk onderzoeksprotocol. De CCMO heeft de afwijzing in maart 2011 in bezwaar bevestigd (zie blz. 13 en 16), zonder daarmee een uitspraak te doen over het toestaan van deze *behandeling* om sociale redenen. Sinds april 2011 is het invriezen van eicellen om sociale redenen toegestaan. Minister Schippers (vws) zag geen bezwaren. Een Kamermeerderheid stemde hiermee in. Vrouwen die hun eicellen willen laten invriezen, moeten voorlopig zelf de

kosten hiervan betalen. Reden hiervoor is dat de techniek, bij toepassing om sociale redenen, niet onder de verzekerde zorg valt. De CCMO ontving hierover veel vragen van de media en anderen. Daarbij bleek er sprake te zijn van enige verwarring. Veel bellers waren in de veronderstelling dat de CCMO de nieuwe behandeling in eerste instantie had afgekeurd, maar later alsnog overstag was gegaan. Dat is niet het geval. Uitgelegd is dat de CCMO niet bevoegd is om uitspraken te doen over het aanbieden van nieuwe *behandelingen*, zoals in dit geval het invriezen van eicellen om sociale redenen. De CCMO is slechts bevoegd om uitspraken te doen over voorstellen voor medisch-wetenschappelijk *onderzoek* met geslachtscellen, rest-embryo's en mensen.

Onderzoekers slagen er steeds beter in gewone lichaamscellen te herprogrammeren tot pluripotente stamcellen (zogenoeten *induced pluripotent stem cells*, ips-cellen) die in veel (maar niet in alle) opzichten lijken op embryonale stamcellen. In theorie kunnen voor iedere patiënt 'lichaams-eigen' ips-cellen worden gemaakt. Het voordeel van deze cellen is dat zij in principe geen afstotingsreacties kunnen opwekken na transplantatie. In 2010 zijn in Leiden de eerste ips-cellen van Nederlandse patiënten gemaakt. In 2011 bleek echter dat ips-cellen zich niet precies zo gedragen als embryonale stamcellen. Ze blijken enige genetische fouten te bevatten en toch immuunreacties te kunnen opwekken. Wel is gebleken dat ips-cellen afkomstig van patiënten dezelfde genetische basis hebben als de ziekte van de patiënt. Ze kunnen daarom worden gebruikt om deze ziekten – bijvoorbeeld versnelde veroudering, hartziekten, leveraandoeningen, Alzheimer of schizofrenie – *in vitro* te bestuderen. Deze 'zieke' ips-cellen worden gezien als een belangrijk hulpmiddel om ziekten te

bestuderen en om in het laboratorium nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen.

In juli hief de Amerikaanse overheid het verbod op het financieren van al het onderzoek met embryonale stamcellen op. Dat verbod was in 2010 ingesteld, in afwachting van de uitkomst van een rechtszaak aangespannen door een Amerikaans onderzoekcentrum gesteund door christelijke groepen. Zij waren van mening dat de overheid geen onderzoek dient te steunen waarbij embryo's teloorgaan.

In oktober 2011 oordeelde het Europees Hof van Justitie dat embryonale stamceltechnieken waarbij een menselijk embryo teloor gaat, niet mag worden beschermd met een patent. Wel mogen onderzoekers patent aanvragen op de onderzoeksmethode als het gaat om onderzoek met een therapeutisch of diagnostisch doel dat het menselijk embryo ten goede komt.

In november werd bekend dat de Amerikaanse firma Geron, dat de eerste klinische studie met embryonale stamcellen bij dwarslaesiepatiënten uitvoerde, met de onderzoekslijn stopt.

Dit betekent dat de studie naar de veiligheid en verdraagzaamheid van de toediening van stamcellen bij mensen met een recente dwarslaesie, is stilgelegd. Vier van de acht patiënten in de studie kregen stamcellen toegediend. Zij zullen, ondanks de stillegging van de studie, in de toekomst actief worden gevolgd. Tot nu toe is er geen melding gemaakt van ernstige bijwerkingen.

In de Verenigde Staten heeft de FDA toestemming gegeven voor het gebruik van humane embryonale stamcellijnen voor onderzoek naar de behandeling van ouderdomsblindheid. In het Verenigd Koninkrijk hebben de eerste drie toedieningen van deze cellen bij patiënten inmiddels plaatsgevonden.

## 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 ongeregistreerde vaccins);
- onderzoek op het gebied van celtherapie;
- onderzoek op het gebied van gentherapie;
- onderzoek met antisense oligonucleotiden;
- onderzoek op het gebied van RNA-interferentie;
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen;
- onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet (zoals 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. 16). Ook de centrale beoordeling van onderzoek met geslachtscellen, rest-embryo's en de foetus is hiervoor aan bod gekomen (blz. 17).

In dit deel van het verslag wordt nader gekeken naar de overige genoemde onderzoeksgebieden waarvan onderzoeks dossiers ter beoordeling worden voorgelegd aan de CCMO. 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 beoordeling gewenst is. In totaal ging het hierbij in 2011 om 27 besluiten.

### Vaccins

De CCMO beoordeelde in 2011 elf onderzoeks dossiers voor vaccinstudies en drie malaria studies. Alle studies zijn positief beoordeeld. Bij één vaccinstudie wordt onderzocht of een nieuwe hulpstof (adjuvans) veilig is en de afweerreactie op het griepvaccin kan verbeteren. Met name ouderen en kinderen zijn ondanks een griepvaccinatie niet altijd optimaal beschermd tegen het griepvirus. Vaccinonderzoek dat kan leiden tot een verbetering van de immuunreactie tegen het griepvirus is daarom gewenst. In dit onderzoek worden tevens intranasale (in de neus) en intramusculaire (in de spier) toediening van het vaccin met elkaar vergeleken.

Een ander knelpunt bij griepvaccins is de beperkte productiecapaciteit. Dat kan een probleem zijn als bij een pandemie in korte tijd veel mensen moeten worden gevaccineerd. De CCMO keurde een studie goed waarbij wordt onderzocht of met een relatief eenvoudig productieproces een goed griepvaccin kan worden geproduceerd. In de



Geneesmiddelen-  
onderzoek

Minderjarigen

### Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie



ONDERZOEK MET PROEFPERSONEN

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

studie wordt zowel de veiligheid als de immunogeniciteit van dit nieuwe vaccin vergeleken met gebruikelijke vaccins. Als uit het onderzoek blijkt dat het nieuwe productieproces goed werkt, kan het in het geval van een pandemie ook worden gebruikt in landen met beperkte middelen om zo aan de grote vraag naar vaccins te kunnen voldoen.

Een derde onderzoek betreft de verdraagbaarheid en werkzaamheid van de toepassing van een gordelroosvaccin bij patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Ook keurde de CCMO een onderzoek goed naar een verlengde monitoringperiode van de immuunrespons en veiligheid bij gezonde oudere vrijwilligers die in een eerder onderzoek een gordelroosvaccin hebben ontvangen.

Een ander door de CCMO goedgekeurd onderzoek betreft Q-koortsvaccinatie. De overheid heeft besloten specifieke risicogroepen vaccinatie ter preventie van Q-koorts aan te bieden. In het onderzoek wordt de immuunreactie op het vaccin bepaald en vergeleken met de al eerder in ziekenhuizen gemeten reactie van het immuunsysteem na het oplopen van een natuurlijke besmetting. Verder gaf de CCMO groen licht voor een onderzoek met patiënten die aan de ziekte van Crohn lijden. Het betreft een auto-immuunziekte waarbij het eiwit TNF- $\alpha$  overmatig wordt aangemaakt, wat leidt tot ontstekingsreacties in de darmen. In de studie wordt onderzocht of het inspuiten van het eiwit TNF- $\alpha$  kinoid, dat een immuunrespons tegen lichaamseigen TNF- $\alpha$  opwekt, tot vermindering van de ontstekingsreacties leidt.

Vier beoordeelde studies betreffen onderzoek naar de toepassing van zogenaamde tumorvaccins bij patiënten met bepaalde typen kanker. Deze vaccinaties worden ook wel immunotherapie genoemd. Drie studies betreffen onderzoek naar de mogelijke meerwaarde van een vaccin naast chemotherapie. Het gaat daarbij om vrouwen

met eierstokkanker waarbij de ziekte weer is teruggekomen, patiënten met niercelkanker en patiënten met rectumkanker. Een ander onderzoek betreft de werkzaamheid van een vaccin ter voorkoming van het terugkeren van de ziekte bij patiënten met blaaskanker na het verwijderen van de blaas.

Tot slot was er een onderzoek naar een nieuw vaccin tegen het humaan papillomavirus (HPV). Dit virus kan baarmoederhalskanker veroorzaken. In dit onderzoek wordt de afweerreactie op het vaccin onderzocht bij vrouwen die geïnfecteerd zijn met HPV, maar een normaal uitstrijkje hebben.

Naast de haar wettelijk toegewezen elf onderzoeksdossiers beoordeelde de CCMO in 2011 tevens drie studies met een malaria-infectiemodel dat mogelijk kan worden gebruikt om de effectiviteit van malariavaccins te bepalen. In de beoordeelde studies wordt het immunisatieproces onderzocht na experimentele malaria-infectie in combinatie met een middel dat malaria voorkomt.

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 studie uit deze onderzoekslijn aan de CCMO overgedragen. De drie studies zijn door de CCMO goedgekeurd.

Sinds 1 november 2009 beoordeelt de CCMO vaccinonderzoek alleen nog wanneer het niet-geregistreerde vaccins betreft of niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen of wilsonbekwamen. In deze laatste categorie beoordeelde de CCMO één onderzoek. De bespreking daarvan komt aan de orde bij de paragraaf over onderzoek met minderjarigen (zie blz. 16).

In 2011 zijn zeven studies met geregistreerde vaccins door een erkende METC beoordeeld. Eén van deze studies betrof een door de CCMO

afgewezen onderzoek met minderjarigen. Deze studie werd later in aangepaste vorm (waarbij alleen volwassen proefpersonen zouden deelnemen) ter beoordeling voorgelegd aan een erkende METC. Deze studie is door de METC goedgekeurd.

### Celtherapie

In 2011 heeft de CCMO in totaal de beoordeling van twaalf celtherapiestudies afgerond. Vier van deze onderzoeksdossiers zijn afgewezen, waarvan er één na bezwaar alsnog is goedgekeurd. Het eerste afgewezen onderzoek betrof een onderzoek naar autologe mesenchymale stamcellen uit vetweefsel in patiënten met een nierziekte in het eindstadium. Het onderzoek is afgewezen omdat een degelijke onderbouwing voor een gunstig effect van stamcellen op nierfalen op basis van theoretische overwegingen of experimentele gegevens ontbrak. De onderzoekers gingen in bezwaar. Dit is ongegrond verklaard.

De tweede afgewezen celtherapiestudie betrof een onderzoek naar de veiligheid en verdraagzaamheid van een combinatie van navelstrengbloed en geselecteerde allogene stamcellen bij volwassenen en kinderen. Het betrof patiënten die een stamceltransplantatie nodig hebben voor maligne of niet-maligne indicaties. De CCMO heeft voor de beoordeling van deze studie extern advies gevraagd aan een hematoloog en een kinderhematoloog. De studie is afgewezen. De CCMO concludeerde dat door de gelijktijdige introductie van verschillende experimentele interventies het onderzoek niet zou leiden tot kennisvermeerdering. Daarnaast was de CCMO van mening dat de veiligheid van de experimentele interventies eerst bij volwassenen met dezelfde ziekte moest worden uitgezocht alvorens een dergelijk onderzoek bij kinderen kan plaatsvinden. De onderzoekers gingen in bezwaar. Het bezwaar is uiteindelijk ingetrokken, waarna de onderzoekers een nieuw, aangepast onder-



zoeksdossier indienden. In het aangepaste voorstel is het onderzoek beperkt tot een studie met volwassen proefpersonen die stamceltransplantatie ondergaan voor maligne indicaties. De CCMO keurde dit voorstel goed. De derde afgewezen celtherapiestudie betrof onderzoek naar de haalbaarheid van een complex behandelingsregime bestaande uit radio-immunotherapie gecombineerd met een geselecteerde stamceltransplantatie gevolgd door immunotherapie met donorlymfocyten en lenalidomide bij patiënten met een recidief lymfoom. Het onderzoek is afgewezen omdat het door de opeenstapeling van interventies zeer belastend en mogelijk schadelijk werd geacht voor proefpersonen. Deze zware belasting en mogelijke schade werden echter niet onderzocht in deze studie en ook niet vergeleken met die bij een groep patiënten die alleen de standaardbehandeling zou krijgen. Het vierde door de CCMO in eerste instantie afgewezen studie betrof een onderzoek naar allogene geselecteerde stamceltransplantatie met patiënten met progressieve of recidiverende ziekte van Kahler. De CCMO was van mening dat het perspectief van de patiënt onvoldoende was meegenomen in het onderzoeksvoorstel. Ook werd de experimentele behandeling niet vergeleken met de huidige (palliatieve) standaardbehandeling. In een bezwaarprocedure zijn aanvullende gegevens gepresenteerd betreffende de gunstige werking. Na het opnemen van een analyseplan naar de kwaliteit van leven, is het protocol in aangepaste vorm alsnog goedgekeurd.

Van de negen goedgekeurde celtherapiestudies hebben er vijf betrekking op onderzoek naar nieuwe behandelmethoden van patiënten lijdend aan verschillende vormen van kanker. Daarnaast betreffen twee studies onderzoek naar stamcellen bij hartfalen en één orthopedisch onderzoek.

De CCMO keurde een onderzoek goed waarin het effect van de toediening van cytomegalovirus(CMV)specifieke T-lymfocyten wordt onderzocht bij de behandeling van patiënten waarbij het in het lichaam al aanwezige cytomegalovirus weer actief werd na een allogene stamceltransplantatie. Tevens is, na een aangepaste indiening volgend op een bezwaarprocedure in 2010, een onderzoek goedgekeurd naar beenmergtransplantatie met geselecteerde hematopoëtische stamcellen van een allogene donor in volwassen patiënten met leukemie. Deze geselecteerde stamcellen brengen mogelijk een verminderd risico op transplantatiegerelateerde mortaliteit met zich mee. Daarnaast verleende de CCMO toestemming aan een gerandomiseerd onderzoek waarin de behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling van patiënten met uitgezaaide huidkanker. Verder gaf de CCMO groen licht voor een studie waarin verschillende wijzen van stamcelmobilisatie bij familiëdonoren worden vergeleken voorafgaand aan stamceltransplantatie naar patiënten met verschillende typen leukemie. Een ander goedgekeurd onderzoek betreft een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van uit vet afkomstige stamcellen die bij patiënten met een acuut myocardinfarct worden toegediend in de kransslagader. Dankzij een wijziging in 2011 door het ministerie van vws van de Planningsregeling stamceltransplantatie (zie blz. 40) kon de CCMO een studie waarbij stamcellen uit beenmerg worden toegediend bij patiënten met een acuut myocardinfarct alsnog goedkeuren. De wijziging van de vws-regeling was nodig omdat het stamcelonderzoek in het Catharina Ziekenhuis (Eindhoven) zou worden uitgevoerd. Dit centrum kwam

volgens de oorspronkelijke vws-regeling niet in aanmerking voor een vergunning voor het uitvoeren van celtherapiestudies. Als gevolg van deze regeling moest de CCMO in 2009 dit onderzoeksdossier afwijzen, hoewel de commissie van mening was dat er geen ethische, medische en wetenschappelijke redenen waren om de studie niet goed te keuren (zie CCMO-jaarverslag 2009 blz. 22 en 42).

De CCMO gaf ook toestemming voor een onderzoek naar de implantatie van autologe peescellen bij patiënten met een chronische blessure van de achillespees.

Ten slotte is groen licht gegeven voor een vervolgstudie van een eerder goedgekeurd celtherapieonderzoek. Het betreft een extensiestudie van een nog lopend fase-III-onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van een implantaat, verkregen uit gekweekte autologe chondrocyten, in patiënten met articulaire kraakbeendefecten in de knie. De registratieautoriteiten hadden de onderzoekers om een langere follow-up van de patiënten gevraagd. Aangezien bij de extensiestudie geen handelingen worden verricht met cellulaire producten, staat deze studie in de statistieken niet te boek als celtherapiestudie.

### Gentherapie

De CCMO ontving in 2011 één gentherapie-studie. De beoordeling hiervan zal, na ontvangst van een getekend onderzoekscontract, naar verwachting begin 2012 worden afgerond. Het betreft een onderzoek met genetisch gemodificeerde donor-T-lymfocyten bij patiënten met acute leukemie die een haplo-identieke stamceltransplantatie ondergaan (zie blz. 24–25 *Casusbespreking*).

Bij de beoordeling van klinisch gentherapie-onderzoek zijn in Nederland relatief veel

overheidsinstanties betrokken. Om de aanvraagprocedures bij deze instanties te vergemakkelijken, is najaar 2004 het centrale Loket Gentherapie ingesteld. Hier kan de aanvrager zijn onderzoeksdossier indienen. Het ministerie van vws en het toenmalige ministerie van vrom (nu I&M) brachten dit loket onder bij het RIVM. In de jaarverslagen over 2007 tot en met 2010 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 2011 was dit nog niet het geval. Naar aanleiding van de aanbevelingen uit de tweede evaluatie is in 2011 door de betrokken instanties een gezamenlijk werkplan opgesteld om de uitvoeringspraktijk van het Loket Gentherapie te stroomlijnen.

### Antisense

De CCMO beoordeelde in 2011 vier klinische studies met antisense oligonucleotiden. Een *first-in-men*-studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een antisense oligonucleotide dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van hypercholesterolemie, is goedgekeurd. De studie is voortijdig beëindigd vanwege een ernstige bijwerking bij een gezonde proefpersoon. Naar aanleiding hiervan heeft de CCMO alle uitvoerders van onderzoek met antisense oligonucleotiden gewezen op het belang van adequate monitoring van de nierfunctie bij antisense oligonucleotideonderzoek en contact opgenomen met de Europese registratieautoriteit (EMA). De CCMO heeft verder een gerandomiseerd fase-III-onderzoek goedgekeurd naar de effectiviteit van een antisense oligonucleotide in combinatie met chemotherapie bij de behandeling van prostaatkanker. Het antisense oligonucleotide kan mogelijk de werking van chemotherapie versterken doordat het een eiwit remt dat kankercellen gebruiken om zich af te schermten tegen chemotherapie.

Bij twee goedgekeurde studies staat onderzoek naar een mogelijke nieuwe behandeling van de ziekte van Duchenne centraal. De eerste studie betreft een dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase-III-onderzoek, de tweede een open-label extensieprotocol voor proefpersonen die aan de eerste of een andere studie hebben deelgenomen.

### Overig

In 2011 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie of heroïneonderzoek ter beoordeling ontvangen.





# De beoordeling van een genterapiestudie in de EU

In het vorige jaarverslag introduceerde de CCMO de casusbespreking. Daarin werd de beoordeling van een internationale studie met Duchenne-patiënten in verschillende EU-lidstaten in kaart gebracht (CCMO-jaarverslag 2010, blz 30–31). In dit jaarverslag richt de casusbespreking zich op de beoordeling van een internationale genterapiestudie. Het betreft een onderzoek met genetisch gemodificeerde donor-T-cellen bij patiënten met acute leukemie die een haplo-identieke stamceltransplantatie ondergaan. Na goedkeuring zal de studie worden uitgevoerd in het UMC Utrecht.<sup>1</sup>

Bij haplo-identieke stamceltransplantatie worden bloedstamcellen van een donor door middel van een infuus aan de patiënt toegediend. Bij dit soort transplantaties is er een risico dat de donor-T-cellen de weefsels en organen van de patiënt als lichaamsvreemd zullen ervaren. Er kan daardoor een ernstige afstotingsreactie ontstaan die *graft-versus-host disease* (GVHD) wordt genoemd. Om het risico op een GVHD te verminderen, worden bij sommige behandelingen in het laboratorium de donor-T-cellen uit het transplantaat verwijderd alvorens het aan de patiënt toe te dienen. Het verwijderen van donor-T-cellen uit het transplantaat heeft echter ook belangrijke nadelen. Naast bescherming tegen virus- en schimmelinfecties kunnen de donor-T-cellen ook een rol spelen bij het vernietigen van leukemiecellen die bij de patiënt nog aanwezig zijn. Onderzoekers zijn daarom op zoek naar nieuwe behandelingen waarbij wel donor-T-cellen worden gegeven aan de patiënt, zodat deze leukemiecellen kunnen opruimen, maar de T-cellen kunnen worden uitgeschakeld als die gezonde weefsels en organen van de patiënt aanvallen en een GVHD ontstaat.

Om in deze studie de donor-T-cellen in patiënten bij een optredende GVHD te kunnen uitschakelen, wordt eerst in het laboratorium een specifiek gen ingebracht in de donor-T-cellen. Voor het binnenbrengen van het gen in de donor-T-cellen wordt een gemodificeerd retrovirus gebruikt. De donor-T-cellen die het gen hebben opgenomen in hun DNA, produceren vervolgens het eiwit thymidinekinase. Dit eiwit is in staat om het geneesmiddel ganciclovir om te zetten in een stof die dodelijk is voor de donor-T-cel. Als in de weken na de infusie van het stamceltransplantaat met de gemodificeerde donor-T-cellen een ernstige GVHD optreedt, krijgt de patiënt ganciclovir toegediend, waarmee de donor-T-cellen worden gedood. De gedachte is dat de schadelijke GVHD hierdoor kan worden ingetoomd.

Het doel van de ingediende studie is om te bepalen of het overlevingspercentage bij patiënten die een haplo-identieke stamceltransplantatie ondergaan, gevolgd door het toedienen van gemodificeerde donor-T-cellen, hoger is dan bij patiënten die een standaard haplo-identieke stamceltransplantatie ondergaan.

Het onderzoeksdossier is in zes EU-lidstaten ingediend (Italië, Spanje, Griekenland, Duitsland, Frankrijk en Nederland) en daarnaast in de Verenigde Staten en Israël. Daar deze studie tot de categorie geneesmiddelenonderzoek behoort, moet het onderzoeksdossier in alle EU-lidstaten conform de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) worden beoordeeld door zowel een bevoegde instantie als een METC. De wijze waarop de inhoudelijke beoordeling plaatsvindt, verschilt per lidstaat. In Nederland voert de bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek slechts een marginale toets uit en wordt de inhoudelijke beoordeling van het hele onderzoeksdossier uitgevoerd door een toetsingscommissie.

In Nederland wordt de inhoudelijke beoordeling van genterapiestudies uitgevoerd door de CCMO. De commissie stelde bij deze studie vragen over de behandelprocedure voor patiënten die na infusie van de donor-T-cellen om een andere reden het geneesmiddel ganciclovir nodig hebben, bijvoorbeeld vanwege een CMV-infectie, en over het niet-geblindeerd meten van de eindpunten. Een belangrijk punt in de beoordeling was de gebrekkige informatie over het gemodificeerde retrovirus. De CCMO



moest veel aanvullende gegevens en certificaten opvragen bij de indiener. Daarnaast ontbraken in het onderzoeksdossier een aantal stukken, zoals de patiëntenkaart, het reglement (de *charter*) van de *data safety monitoring board* (DSMB) en gegevens over de samenstelling van deze onafhankelijke commissie. Ook eiste de CCMO een sterke vereenvoudiging en aanpassing van de schriftelijke informatie voor patiënt en donor.

De CCMO beoordeelde in de periode 2000–2003 een vergelijkbare studie die in dezelfde onderzoeksgroep werd uitgevoerd. Tijdens de beoordeling van het nieuwe onderzoeksdossier bleek het nodig om verschillende vragen en opmerkingen uit de eerdere beoordeling te herhalen. Zo wilde de CCMO bij de eerdere studie meer informatie over het gemodificeerde retrovirus en een vereenvoudiging en aanpassing van de schriftelijke informatie voor patiënt en donor. Eén van de noodzakelijke aanpassingen in de proefpersoneninformatie was destijds het vervangen van het woord ‘zelfmoordgen’, omdat dit bij patiënten tot verwarring zou kunnen leiden. Deze term bleek opnieuw te zijn opgenomen in de proefpersoneninformatie bij de nieuwe studie, waardoor de CCMO haar eerdere verzoek tot wijziging moest herhalen. Blijkbaar had de onderzoeksgroep de correcties die de CCMO bij de eerdere studie eiste, niet meer op het netvlies.

Een analyse van de inhoudelijke beoordeling van deze gentherapiestudie in de andere EU-lidstaten bracht diverse verschillen aan het licht. In twee lidstaten stelden de bevoegde instanties uitvoerige kritische en gedetailleerde vragen over met name het gemodificeerde retrovirus. Daarnaast stelden beide instanties ook een aantal vragen over de studieopzet. De METC's van de betreffende lidstaten beperkten hun vragen hoofdzakelijk tot de schriftelijke proefpersoneninformatie. De derde bevoegde instantie stelde een aantal meer algemene vragen over diertoxiciteitsstudies, risicoanalyse en informatie over de donor-T-cellen en het onderzoeksproduct. De overige twee bevoegde instanties hadden niet of nauwelijks vragen of opmerkingen. Ook stelden de METC's van deze laatste drie genoemde lidstaten niet of nauwelijks inhoudelijke vragen.

Samengevat blijkt uit deze casusbespreking opnieuw dat er een belangrijk verschil bestaat tussen de verschillende EU-lidstaten in de diepgang van de inhoudelijke beoordeling. Aangezien studies op het gebied van gentherapie vaak complexe en mogelijk risicovolle onderzoeksproducten betreffen, is een grondige beoordeling van het onderzoeksdossier en de daarmee samenhangende risicoanalyse nodig voor de bescherming van de proefpersoon.

De vraag is of het bovenstaande resultaat een toevalstreffer is, of dat sommige lidstaten bewust hebben gekozen voor een minder diepgaande inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier. Alleen een 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 en meer transparantie over de beoordeling in de lidstaten, omdat zij van mening is dat bij de vraag naar meer harmonisatie binnen de EU de kwaliteit van de inhoudelijke beoordeling een belangrijke rol moet spelen.

Tijdens de beoordeling verscheen een interessante publicatie die een alternatieve en mogelijk betere strategie beschreef om donor-T-cellen te modificeren.<sup>2</sup> De CCMO bracht deze studie onder de aandacht van de indieners.

De beoordeling van de studie door de CCMO was eind 2011 nog niet afgerond vanwege het ontbreken van een getekend onderzoekscontract. Naar verwachting wordt de beoordeling begin 2012 voltooid.



1. Meer informatie over deze studie is te vinden in het openbare CCMO-register onder dossiernummer ToetsingOnline NL36045.000.11. Het register is te vinden via [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl), knop 'Register' en vervolgens 'Ga naar het trialregister'.

2. Di Stasi et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adaptive cell therapy. *NEJM* 2011, 365: 1673-83.

Interview  
Maarten Rook

‘Een MRI-scan in het kader van een onderzoek moet niet op de rekening van het ziekenhuis komen’

voorzitter van de vereniging STZ

‘Een specialist wil misschien zo graag meedoen aan een multicenteronderzoek, dat hij soms kosten vergeet’



Maarten Rook MBA is voorzitter van de vereniging Samenwerkende Topklinische opleidings-Ziekenhuizen (STZ). Daarin werken achtentwintig grote algemene ziekenhuizen samen die zich richten op opleiding, onderzoek en topklinische zorg. 'Er is veel aan gelegen om de beoordelingstermijnen voor multicenteronderzoek te verkorten', aldus Rook. 'Maar het blijft ook een afweging van verantwoordelijkheid, tijd en vertrouwen.'

Niet alleen de acht universitaire medische centra, maar ook de achtentwintig topklinische opleidingsziekenhuizen participeren vaak in multicenteronderzoek. 'Vooral voor fase-III-onderzoek, waarbij de werkzaamheid van een geneesmiddel wordt getest op grote aantallen patiënten, kloppen de UMC's vaak bij ons aan', vertelt Rook. 'Ook de farmaceutische industrie weet ons te vinden.'

Eén van de knelpunten bij het beoordelingsproces van multicenteronderzoek was de tijd die het kostte om van alle centra een lokale uitvoerbaarheidsverklaring te krijgen. De raad van bestuur moest die afgeven, maar speelde de vraag vaak door naar de eigen medisch-ethische commissie (MEC). Die deed vervolgens – tegen de bedoeling in – de medisch-ethische toetsing nog eens over, wat ook nog eens veel tijd in beslag nam. Rook: 'Het tempo werd bepaald door het centrum dat als laatste de lokale uitvoerbaarheidsverklaring afgaf.'

Duurt het beoordelingsproces van multicenteronderzoek te lang, dan prijst Nederland zichzelf uit de markt. 'Het is goed dat de CCMO met de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing is gekomen, want er is veel aan gelegen om de termijnen te verkorten', zegt Rook. Een belangrijke wijziging is dat raden van bestuur geen lokale uitvoerbaarheidsverklaringen meer zullen afgeven. In plaats daarvan tekent het afdelingshoofd of de zorggroepmanager al voorafgaand aan de medisch-ethische toetsing een onderzoeksverklaring, waarmee hij aangeeft dat de ziekenhuisafdeling de faciliteiten heeft om mee te doen aan het onderzoek. Dat bij algemene ziekenhuizen de zorggroepmanager – een vertegenwoordiger van de raad van bestuur – deze taak krijgt, is voor Rook van groot belang. 'In onze ziekenhuizen zijn medisch specialisten vrijgevestigd in maatschappen. De maatschappen en het ziekenhuis hebben ieder hun eigen boekhouding. Maar bij onderzoek zijn er naast de inzet van medisch specialisten ook kosten voor verpleegkundige zorg, administratie, laboratoriumonderzoek, scans en dergelijke', legt Rook uit. 'Een MRI-scan in het kader van een onderzoek moet dan niet op de rekening van het ziekenhuis komen, maar netjes op de factuur voor het farmaceutische bedrijf dat de studie leidt.'

De zorggroepmanager heeft frequent contact met de maatschap. 'Wordt een specialist door een farmaceutisch bedrijf gevraagd om deel te nemen aan multicenteronderzoek, dan wil hij dat misschien zo graag, dat hij soms onderzoekskosten vergeet. Misschien chargeer ik nu, maar zo kan een ziekenhuis toch aardig op kosten worden gejaagd', zegt Rook. 'De zorggroepmanager dient het budget te bewaken.'

Omdat niet alle zorggroepmanagers dagelijks met onderzoek van doen hebben, krijgen ze in de grote STZ-ziekenhuizen ondersteuning van een bureau voor *research & development*. Daarin is methodologische, juridische en financiële kennis gebundeld. Ook de raad van bestuur kan er een beroep op doen. Met de nieuwe richtlijn komt die namelijk pas aan het eind van het traject in beeld om al dan niet toestemming te geven voor de uitvoering van het onderzoek in het eigen centrum. 'De raad van bestuur is eindverantwoordelijk voor wat er in het ziekenhuis gebeurt', benadrukt Rook. 'Nu is onderzoek nooit helemaal zonder risico. De bestuurders willen doorgaans eerst een gedegen advies. Daar kunnen het R&D-bureau en de lokale MEC bij helpen, maar wel met het gevaar dat de termijnen langer worden, wat nu net niet de bedoeling is. Het blijft een afweging van verantwoordelijkheid, tijd en vertrouwen.'

De voorzitter van de STZ ziet overigens meer mogelijkheden om het beoordelingsproces van multicenteronderzoek te bespoedigen. Zo juicht Rook het initiatief van Nefarma voor een standaard-onderzoekscontract toe. 'Zo'n contract kan voorkomen dat ziekenhuizen veel tijd en geld kwijt zijn aan het inschakelen van juristen.' Ook een collectieve proefpersonenverzekering zou kunnen helpen. 'Ik kan me voorstellen dat je de risico's op die manier beter kunt verzekeren en de premie lager uitvalt. Bovendien hoeven deelnemende centra met een collectieve regeling minder tijd te steken in de proefpersonenverzekering. Daarmee verkort je het proces ook weer.'

## Transparantie onderzoek

## Kerngegevens

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 naar 'hun' ziekte. Soms zijn zij gericht op zoek naar deelname aan klinische studies.

Een andere reden voor de roep om meer transparantie is het feit dat belangrijke gegevens uit klinische studies soms niet in de openbaarheid komen. Dat heeft in enkele gevallen ernstige gevolgen gehad. Een bekend voorbeeld is het Engelse fase-I-onderzoek TGNI412 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 tot zeer ernstige bijwerkingen leidde, waardoor dat onderzoek vroegtijdig werd afgebroken. Deze gegevens waren echter niet bekend bij de opdrachtgever van de TGNI412-studie en de onafhankelijke beoordelaars. Als de resultaten van de eerder uitgevoerde studie breed bekend waren gemaakt, zou de dramatische uitkomst van de TGNI412-studie waarschijnlijk zijn voorkómen. Deze en andere incidenten kunnen in de samenleving gemakkelijk leiden tot afbreking 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 voor producten 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

voorgenomen studies. Ze gaan ervan uit dat hiermee medische fraude wordt voorkomen en vergelijkbaar risicovol onderzoek wordt vermeden. De CCMO streeft al jaren naar meer transparantie 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 is 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 2011 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 nadat het besluit van de oordelende METC is geregistreerd plaats, maar zes maanden daarna.

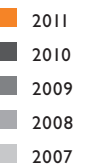
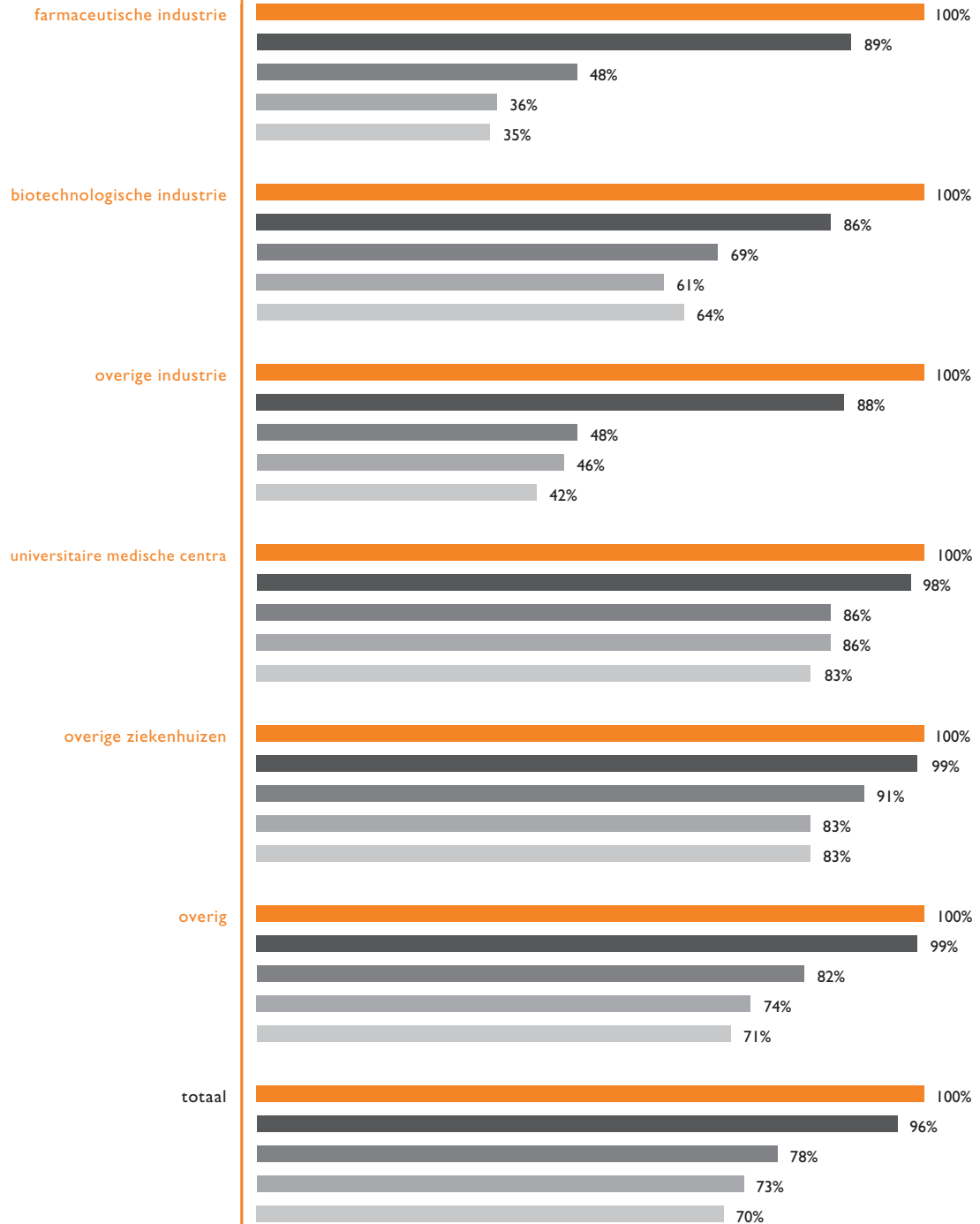
In 2011 is het opnemen van proefpersoneninformatie in het openbare CCMO-register besproken. Het publiceren van proefpersoneninformatie via het openbare register heeft belangrijke voordelen. In de eerste plaats kunnen patiënten die overwegen zich aan te melden voor deelname aan een klinische studie op die manier via het openbare CCMO-register de proefpersoneninformatie lezen. 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 proefpersoneninformatie in het openbare CCMO-register vergt uitbreiding van ToetsingOnline. In 2012 zal de CCMO de plannen hiervoor verder uitwerken.

Eind 2011 waren van ruim 8.000 studies de kerngegevens in het openbare CCMO-register te raadplegen. Uit de figuur hiernaast blijkt dat de mate van openbaarmaking door de beleidswijziging in 2010 inmiddels voor alle typen opdrachtgevers volledig is en op 100 procent is uitgekomen. Het beleid gericht op volledige transparantie van de kerngegevens van onderzoek door aanlevering op vrijwillige basis via het openbare CCMO-register is succesvol. Dit fraaie resultaat is echter niet zonder slag of stoot tot stand gekomen.

# Toestemming openbaarmaking

100%

## Toestemming openbaarmaking



Toename bereidheid openbaarmaking

Wob-verzoeken

Al in 2003 startte de CCMO met een nieuw ABR-formulier waarin opdrachtgevers kenbaar konden maken of zij al dan niet bereid waren tot openbaarmaking van de kerngegevens uit dit formulier (zie CCMO-jaarverslag 2003, blz. 23). In het jaarverslag over 2004 publiceerde de CCMO de eerste cijfers: in 2003 gaven de opdrachtgevers bij circa 37 procent van de ingediende onderzoeksdossiers aan bereid te zijn tot openbaarmaking van de kerngegevens.

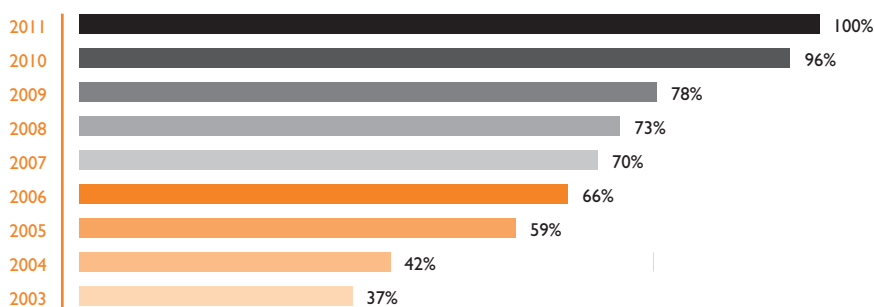
In 2005 kwamen de redacteurs van een aantal vooraanstaande biomedische tijdschriften, verenigd in het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), met een verplichting tot de publicatie van de kerngegevens in een openbaar trialregister (zie CCMO-jaarverslag 2005, blz. 12 en 43). Eind 2008 werd het openbare CCMO-register operationeel.

Toch leidde dit niet tot een aanzienlijke toename van de bereidheid tot openbaarmaking van de kerngegevens. De grote stap voorwaarts kwam in 2010. Doordat de CCMO eind 2009 aankondigde voortaan standaard de kerngegevens openbaar te maken, steeg in een jaar tijd het percentage studies in het openbare CCMO-register van 78 procent in 2009 naar 96 procent in 2010 (zie *staafdiagram*). In het verslagjaar, ten slotte, is het einddoel bereikt: van alle in Nederland beoordeelde onderzoeksdossiers worden de kerngegevens in het openbare CCMO-register geplaatst.

## Wob-verzoeken

In 2011 ontving de CCMO geen enkel verzoek om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob).

Percentage studies met bereidheid tot publicatie van de kerngegevens in het openbare CCMO-register



- kerngegevens van alle studies in het openbare CCMO-register
- kerngegevens standaard in het openbare CCMO-register
- start openbaar CCMO-register, met opname van de kerngegevens na toestemming van de opdrachtgever
- start webportal ToetsingOnline met een online ABR-formulier
- redacteurs komen met eisen voor openbaar trialregister
- CCMO start inventarisatie van de registratiebereidheid tot de openbaarmaking van kerngegevens





## 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 verder verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook wordt van gedachten gewisseld over ervaren knelpunten en ethische dilemma's bij de toetsing. De onderwerpen voor het overleg worden met ingang van 2010 gekozen in overleg met een programmacommissie waarin enkele voorzitters van METC's, de voorzitter van de NVMETC en de voorzitter van de CCMO zitting hebben.



In 2011 vond het voorzittersoverleg plaats op 20 april en 16 november. Tijdens de bijeenkomsten werden respectievelijk 21 en 22 commissies inclusief de CCMO door hun (vice)voorzitter vertegenwoordigd.

Een van de agendapunten betrof de vertragingen die optreden bij het uitvoeren van multicenteronderzoek. Een klinisch onderzoeker gaf een overzicht van de problemen en forse vertragingen die hij ondervond bij het starten van een multicenteronderzoek met kankerpatiënten in meer dan twintig Nederlandse ziekenhuizen. In een aantal ziekenhuizen vergde het meer dan een jaar om van de raad van bestuur een getekende lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) te ontvangen. Aansluitend presenteerde de CCMO haar plan van aanpak in het kader van het project Stroomlijning multicenteronderzoek (zie ook blz. 34–37). In het najaarsoverleg is vervolgens de nadere uitwerking hiervan gepresenteerd.

Een ander besproken onderwerp was het opzetten van een gestructureerde risicoanalyse bij klinisch onderzoek aan de hand van een *think list*. Aan de orde kwam het belang van een inhoudelijke bestudering van onderzoeksproducten en interventies bij het opstellen van een risicoanalyse. Essentieel is dat de uitvoering van een klinische studie in handen is van een goed getrainde en ervaren klinisch onderzoeker. Onafhankelijke monitoring kan nuttig zijn, maar de basis voor de deugdelijke uitvoering van studies ligt bij de goed opgeleide klinisch onderzoeker.

Daarnaast kwam aan de orde wat de benodigde productinformatie en kwaliteitseisen zijn voor stoffen zonder geneesmiddelenstatus. Ook voor dergelijke stoffen kan soms een risicoanalyse noodzakelijk zijn. Bij niet-commercieel onderzoek ligt hiervoor een belangrijke verantwoordelijkheid bij de onderzoeker. Die kan ondersteuning vragen aan de ziekenhuisapotheker.

Voorts is de invulling van het nieuwe doorlopend CCMO-toezicht op de erkende METC's toegelicht. Dit toezicht richt zich op het analyseren van de kwaliteit van de inhoudelijke METC-toetsing en de uniformiteit van het toetsingsproces. Bij de toezichtacties staat steeds de bescherming van de proefpersoon en de integriteit van onderzoeksdata voorop. Het aandachtsgebied voor het eerste doorlopendtoezichtproject is de beoordeling van veiligheidsinformatie door de METC's (zie ook blz. 64–65).

Ook is de Europese Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) voor toetsing van internationaal onderzoek met geneesmiddelen door de bevoegde instanties uit EU-lidstaten aan de orde geweest. De CCMO participeert hierin sinds 2010. Om er ervaring mee op te doen, heeft de CCMO de METC's gevraagd hun leden hieraan te laten deelnemen (zie ook blz. 64). Verder is aandacht besteed aan het gebruik van nieuwe media bij het werven en informeren van proefpersonen voor klinische studies. Ook is geïnventariseerd wanneer en hoe vaak METC's extern advies vragen bij onderzoeks dossiers. Uit de inventarisatie bleek dat tien commissies werken met vaste adviseurs. Twaalf commissies gaven aan dat zij incidenteel een beroep doen op zogenaamde ad hoc adviseurs.

‘Soms bleef een onderzoeksdossier lang op een bureau liggen. De eerlijkheid gebiedt te zeggen dat dit meestal bij de raad van bestuur was’

decaan en vicevoorzitter van de raad van bestuur van het VUmc

‘Onze onderzoeksdirecteuren juichten toen ik vertelde dat de nieuwe CCMO-richtlijn eraan kwam’



‘Met de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing valt veel frustratie weg’, zegt prof dr Wim Stalman. ‘Soms zaten hoofdonderzoekers eindeloos te wachten op allerlei papieren uit de deelnemende centra.’ Stalman is decaan en vicevoorzitter van de raad van bestuur van het VUmc, bestuurslid van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF) en verbonden aan de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU).

‘In Nederland hebben we met de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing nu een procedure die duidelijk de route van een onderzoeksprotocol voor multicenteronderzoek aangeeft’, aldus Wim Stalman. ‘Voorheen reisde zo’n dossier bij participerende centra langs de onderzoeker, het afdelingshoofd, de raad van bestuur en de lokale METC. Soms bleef een onderzoeksdossier lang op een bureau liggen. De eerlijkheid gebiedt te zeggen dat dit meestal bij de raad van bestuur was. Dat vertraagde enorm.’

De essentie van de nieuwe CCMO-richtlijn is dat een onderzoeksdossier voor multicenteronderzoek feitelijk twee trajecten kan volgen. Stalman: ‘In scenario A zit de initiërende hoofdonderzoeker in ons centrum. Hij benadert andere centra om mee te doen. Het dossier wordt door de erkende METC in het VUmc beoordeeld. Alle andere huizen die meedoen, vertrouwen dat oordeel. In scenario B zit de initiërende hoofdonderzoeker elders. In dat geval valt onze METC er tussenuit en tekent het afdelingshoofd hier de onderzoeksverklaring en verklaart daarmee dat de studie op zijn afdeling veilig en adequaat kan worden uitgevoerd. De initiërende hoofdonderzoeker verzamelt de getekende onderzoeksverklaringen van alle centra. Dat pakket gaat dan langs de erkende METC in zijn ziekenhuis. Alleen die commissie oordeelt.’

De NFU heeft de nieuwe CCMO-richtlijn geaccordeerd. ‘Misschien is er wel een UMC dat de ingangsdatum, 1 maart 2012, net niet haalt, maar 1 april is het geregeld. Iedereen is doordrongen van de noodzaak’, zegt Stalman. ‘Onze onderzoeksdirecteuren juichten toen ik vertelde dat deze richtlijn eraan kwam. Hiermee wordt de concurrentiepositie van het Nederlandse onderzoek aanzienlijk verbeterd. Met de nieuwe CCMO-richtlijn ontstaat een kortere doorlooptijd en valt veel frustratie weg. Het kwam voor dat de initiërende hoofdonderzoeker eindeloos zat te wachten op papieren uit de deelnemende centra.’

De implementatie van de vernieuwde Richtlijn Externe Toetsing vergt wel de nodige aandacht, benadrukt Stalman. ‘Natuurlijk moeten ziekenhuizen de nieuwe werkwijze opnemen in de *Standard Operating Procedures* en iedereen voorlichten. Maar we

moeten ook controleren of multicenteronderzoek waaraan we deelnemen binnen ons onderzoeksbeleid past’, zegt hij. ‘Bij veel UMC’s gingen alle protocollen daarom langs de centrale wetenschapscommissie, de cwo. Die deed daar een uitspraak over. Maar met de nieuwe richtlijn valt die check er tussenuit: het protocol gaat nu alleen nog naar het afdelingshoofd’, vertelt Stalman. ‘Daarom zullen in het VUmc alle onderzoeksprotocollen nog wel langs de cwo gaan, maar deze intervenueert niet. De cwo rapporteert jaarlijks aan mij hoeveel studies binnen ons onderzoeksbeleid passen. Die veiligheidsklep bouw ik nog in.’

Stalman noemt nog een aandachtspunt. ‘In het nieuwe model gaan alleen nog studies die we zelf initiëren langs onze METC, terwijl die commissie voorheen alle studies waaraan we deelnamen keurig en gedigitaliseerd registreerde’, zegt hij. ‘We moeten nagaan hoe we de registratie op orde houden. Ik moet namelijk wel verantwoording kunnen afleggen over studies die het VUmc uitvoert. Stel dat de inspectie langskomt en vraagt aan welke onderzoeken we deelnemen en ik moet dan zeggen: “Dames, heren, ik heb geen idee”. Dat kan natuurlijk niet’, benadrukt Stalman. ‘Het is niet heel ingewikkeld om studies te registeren, maar het moet wel goed zijn geregeld. De registratie mag niet in de versukkeling raken.’

Hoewel hij enthousiast is over de nieuwe CCMO-richtlijn, ziet Stalman nog andere verbeterpunten rond multicenteronderzoek, zoals de proefpersonenverzekering. ‘De wmo bepaalt dat het initiërende centrum ervoor moet zorgen dat voor proefpersonen in alle deelnemende centra een verzekering is afgesloten. Maar hoe doe je dat? Ik heb immers geen gezag in andere instellingen’, zegt hij. ‘Denemarken werkt met een compensatiefonds. Dat spreekt me erg aan. Het aantal claims op de proefpersonenverzekering is beperkt. Het is mogelijk dat een fonds meer een garantstelling biedt dan dat er de facto veel euro’s in moeten’, zegt hij. ‘Je kunt ook proberen om met verzekeraars tot een collectieve proefpersonenverzekering te komen, maar als uitsluitend één partij die verzorgt, verstoor je volgens de NMa de markt. Bij een fonds is de marktwerkingsvraag niet aan de orde.’



## Project Stroomlijning multicenteronderzoek

Een van de doelstellingen van de CCMO-toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* uit 2009 is om tezamen met de erkende METC's te komen tot excellente dienstverlening voor onderzoekers en bedrijven. In 2010 heeft de CCMO in het land vele gesprekken gevoerd en presentaties gegeven om haar toekomstvisie nader toe te lichten en feedback te krijgen (zie CCMO-jaarverslag 2010 blz. 74–75). De meest gehoorde klacht van onderzoekers en bedrijven betrof de bureaucratie en vertragingen die zij ondervonden bij het toevoegen van deelnemende centra aan een multicenteronderzoek. Deze klachten werden tijdens een bijeenkomst eind 2010 nog eens onderschreven door diverse veldpartijen. De CCMO besloot daarop het project Stroomlijning multicenteronderzoek te starten. Eind 2010 en begin 2011 inventariseerde en analyseerde de CCMO de obstakels rond multicenteronderzoek. Een opvallende bevinding was dat de beoordeling van het onderzoeksdossier door de oordelende METC in de regel efficiënt verloopt en binnen de wettelijke termijnen wordt afgerond. De problemen bleken met name te liggen bij het toevoegen van deelnemende centra na goedkeuring van het onderzoeksdossier. In totaal werden ruim vijftien knelpunten beschreven die in meer of mindere mate een rol spelen. De vier belangrijkste obstakels uit die knelpuntenlijst zijn:

- 1 de rol van de raad van bestuur van deelnemende centra;
- 2 de proefpersonenverzekering;
- 3 de proefpersoneninformatie en
- 4 voorlichting aan klinisch onderzoekers over de beoordelingsprocedures.

De selectie van deze vier belangrijkste obstakels is begin 2011 besproken met de diverse veldpartijen en door hen onderschreven.



### **I De rol van de raad van bestuur van deelnemende centra**

Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) wordt het onderzoeksdossier beoordeeld door één erkende METC. Dat geldt ook voor onderzoek dat in meer dan een centrum wordt uitgevoerd (multicenteronderzoek). De wet voorziet niet in een adviserende rol voor de toetsingscommissies van alle deelnemende centra. In theorie is de beoordelingsprocedure zoals vastgelegd in de 'oude' Richtlijn Externe Toetsing (RET) uit 2004 helder. De raad van bestuur van ieder deelnemend centrum tekende een lokale uitvoerbaarheidsverklaring. Hiermee verklaarde de raad dat zijn instelling in staat was het betreffende onderzoek uit te voeren. De opdrachtgever/indiener van het multicenteronderzoek verzamelde al deze verklaringen en nam ze op in het onderzoeksdossier dat ter beoordeling werd ingediend bij één erkende METC. De oordelende METC betrok deze verklaringen vervolgens bij de beoordeling van het onderzoeksdossier. Nadat de oordelende METC het onderzoeksdossier had goedgekeurd, dienden de raden van bestuur toestemming te geven voor de daadwerkelijke start van het onderzoek in hun eigen centrum.

De theorie was eenvoudig, de praktijk bleek weerbarstig. De raden van bestuur van de deelnemende centra besloten vaak de lokale uitvoerbaarheidsverklaring pas te tekenen nadat de oordelende METC het onderzoeksdossier had goedgekeurd. Bovendien vroegen zij regelmatig nog advies aan hun eigen lokale toetsingscommissie. Hierdoor ontstond een situatie waarbij lokale toetsingscommissies de beoordeling van een reeds goedgekeurd onderzoeksdossier opnieuw ter hand namen.



Eind 2011 kwam de CCMO daarom met een nieuwe versie van de Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012). Met de komst hiervan is de zogenaamde lokale uitvoerbaarheidsverklaring geschrapt. Voortaan tekent het afdelingshoofd of de zorggroepmanager de nieuwe onderzoeksverklaring. Daarmee geeft hij aan dat het onderzoek op de afdeling kan worden uitgevoerd. Deze verklaringen worden door de opdrachtgever/indiener verzameld en toegevoegd aan het onderzoeksdossier dat ter beoordeling wordt voorgelegd aan de oordelende METC. Nadat de METC het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, dient de raad van bestuur van ieder deelnemend centrum vervolgens toestemming te geven voor de start van het onderzoek in de eigen instelling. Deze toestemming wordt vastgelegd in het onderzoeksdossier. Voorafgaand aan de vaststelling van deze nieuwe procedure is de nieuwe werkwijze besproken met de betrokkenen, en met name met vertegenwoordigers van UMC's en ziekenhuizen. Zij spraken hun steun uit voor de nieuwe aanpak. De CCMO besloot daarop de nieuwe procedure vast te leggen in de RET 2012 en deze in werking te laten treden op 1 maart 2012 (zie de interviews op blz. 26–27 en 32–33).

## 2 De proefpersonenverzekering

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) stelt als eis dat een proefpersonenverzekering afgesloten dient te zijn voor alle proefpersonen die deelnemen aan een klinisch onderzoek (tenzij het onderzoek geen enkel risico met zich meebrengt en hiervoor door een oordelende METC ontheffing is verleend). De opdrachtgever van het onderzoek dient ervoor te zorgen dat deze verzekering is geregeld voordat de studie start. De oordelende METC controleert of dit inderdaad het geval is. Bij onderzoek dat slechts in één instelling wordt uitgevoerd (monocenteronderzoek), leidt de verzekering vrijwel nooit tot problemen. Dit ligt anders bij multicenteronderzoek. De wet biedt voor dit type onderzoek de ruimte voor verschillende constructies (zie ook het interview op blz. 42–43). De opdrachtgever van een multicenteronderzoek kan ervoor kiezen één verzekering af te sluiten voor de proefpersonen in alle deelnemende centra. Deze ongecompliceerde aanpak wordt veelal gekozen bij commercieel multicenteronderzoek waarbij de organisatie van de studie in handen is van een (farmaceutisch) bedrijf. Bij niet-commercieel onderzoek wordt vaak gekozen voor een benadering waarbij ieder deelnemend centrum zelf de verzekering afsluit voor de proefpersonen in de eigen instelling. Maar bij niet-commercieel multicenteronderzoek komen ook gecombineerde constructies voor. In sommige deelnemende centra vallen de proefpersonen dan onder de proefpersonenverzekering van het initiërende centrum (de opdrachtgever), terwijl van andere deelnemende centra wordt verwacht dat zij zelf een verzekering voor de eigen proefpersonen afsluiten. Hoewel de wet helder is en verschillende constructies toelaat, blijkt in de praktijk dat het afsluiten van een proefpersonenverzekering voor ieder afzonderlijk deelnemend centrum tijdrovend is en niet altijd goed verloopt. Zo bleek achteraf dat bij de PROPATRIA-studie er in een van de deelnemende centra geen proefpersonenverzekering was door een misverstand tussen het initiërende centrum (de opdrachtgever) en een deelnemend centrum. Ook bij andere studies bleek het afsluiten van de proefpersonenverzekering niet altijd goed te zijn geregeld of aanleiding te geven voor grote vertragingen. Dit is een van de redenen waarom de CCMO eerder heeft gepleit voor een centrale regeling bij multicenteronderzoek (zie CCMO-jaarverslag 2010, blz. 38–39).





Voor een dergelijke centrale regeling zijn verschillende opties denkbaar. Eén daarvan is een nationaal compensatiefonds, waarbij de opdrachtgever per studie voor iedere deelnemende proefpersoon een vast bedrag in een nationaal fonds stort. De oordelende METC kan dan bij de beoordeling van het onderzoeksdossier controleren of dit inderdaad is gebeurd.

Uit het fonds zouden dan gehonoreerde schadeclaims kunnen worden betaald. De gegevens die een grote verzekeringsmaatschappij beschikbaar heeft gesteld, laten zien dat proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek zelden schade oplopen waarvoor een schadeclaim wordt ingediend en compensatie wordt gegeven.

### 3 De proefpersoneninformatie

Voordat een proefpersoon kan deelnemen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek, dient hij hierover goed geïnformeerd te zijn en toestemming te hebben gegeven voor deelname (*informed consent*). Het opstellen van goede en begrijpelijke proefpersoneninformatie (PIF) is geen sinecure. Niet zelden is de PIF te lang en is het taalgebruik te ingewikkeld voor de gemiddelde proefpersoon of patiënt. Voor onderzoekers en opdrachtgevers zijn weliswaar diverse hulpmiddelen en voorbeeldteksten beschikbaar, maar in de praktijk worden deze onvoldoende gebruikt. De oordelende METC toetst of de PIF accuraat is. Als dit niet het geval is, zal zij de opdrachtgever/indiener vragen bepaalde passages aan te passen. Een geharmoniseerde beoordeling van de PIF door de METC wordt onder andere bemoeilijkt doordat er geen eenduidig format voor de PIF is. Uniforme inhoudelijke toetsing is ook lastig te operationaliseren, omdat de beoordeling van de teksten deels een kwestie van smaak is. Wat voor de ene persoon een heldere tekst is, kan bij een ander toch nog vragen oproepen. Juist bij multicenteronderzoek blijkt het formuleren van proefpersoneninformatie een bron van veel discussie en bureaucratie en daardoor van vertragingen. Deze problemen worden deels veroorzaakt doordat ieder deelnemend centrum opnieuw de PIF-tekst tegen het licht houdt en aanpassingen eist, terwijl de PIF reeds is goedgekeurd door de oordelende METC. Zo kan het gebeuren dat voor een multicenterstudie die in twintig instellingen wordt uitgevoerd, de reeds goedgekeurde PIF voor ieder deelnemend centrum apart in meer of mindere mate moet worden bijgesteld. Voordat ze kunnen worden gebruikt, moeten deze aangepaste documenten met proefpersoneninformatie opnieuw worden goedgekeurd door de oordelende METC. De huidige regelgeving verbiedt dit niet. Om de wildgroei aan verschillende documenten voor proefpersoneninformatie binnen één studie te voorkomen, is in de nieuwe RET 2012 opgenomen dat voor elke multicenterstudie voortaan slechts één goedgekeurde hoofdtekst van PIF is toegestaan. Centrumspecifieke informatie, zoals de naam van de lokale arts/onderzoeker, kan worden opgenomen in een bijlage bij de hoofdtekst. De CCMO werkt daarnaast aan een haalbaarheidsstudie voor een zogeheten PIF-generator: een IT-hulpmiddel waarmee de opdrachtgever/indiener met behulp van een applicatie basis-PIF kan samenstellen met voorbeeldteksten en een vaste paragraafindeling. Als de haalbaarheidsstudie positieve resultaten oplevert, kan de PIF-generator worden ontwikkeld als een nuttig hulpmiddel om te komen tot betere en gestandaardiseerde proefpersoneninformatie en meer uniforme toetsing van de teksten (zie ook het interview op blz. 8–9).

#### 4 Voorlichting aan klinisch onderzoekers

Niet alle klinisch onderzoekers zijn voldoende op de hoogte van de juiste procedures voor het verkrijgen van goedkeuring voor het starten van klinisch onderzoek. Deze kennisachterstand speelt zowel bij mono- als bij multicenteronderzoek. Bij het laatstgenoemde onderzoek zijn de procedures echter complexer omdat er meerdere spelers bij betrokken zijn. Door de onbekendheid met de procedures, verliezen onderzoekers gemakkelijk de regie over het beoordelingsproces van hun eigen onderzoeksdossier. Om deze reden heeft de CCMO de 'oude' RET uit 2004 vereenvoudigd. In de nieuwe RET 2012 is het beoordelingsproces opgeknipt in drie heldere stappen. De eerste stap betreft de voorbereidingsfase, waarbij het afdelingshoofd of de zorggroepmanager van het deelnemende centrum de onderzoeksverklaring tekent. De tweede stap betreft de feitelijke METC-toets van het onderzoeksdossier. Als de METC het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, volgt de derde en laatste stap. Hierbij wordt in ieder deelnemend centrum aan de raad van bestuur toestemming gevraagd voor de daadwerkelijke start van het onderzoek in de eigen instelling.

Om onderzoekers te informeren over de nieuwe procedure, heeft de CCMO eind 2011 een beknopte voorlichtingsbrochure gemaakt die in grote oplage is verspreid onder klinisch onderzoekers. Daarnaast leveren CCMO-medewerkers een bijdrage aan voorlichtingsbijeenkomsten voor onderzoekers en METC-medewerkers. Een aantal UMC's heeft bovendien besloten de voorlichting over de multicenterprocedure vast onderdeel te maken van de BROK-cursus voor onderzoekers. Ten slotte werkt de CCMO aan een e-learningmodule waarbij onderzoekers via internet hun kennis over de procedures op ieder gewenst tijdstip kunnen toetsen.

De hierboven beschreven knelpunten vormen de belangrijkste vier obstakels bij het verkrijgen van de vereiste goedkeuring voor het toevoegen van deelnemende centra aan multicenteronderzoek. Toch spelen er ook nog andere kwesties. Zo bestaan er diverse prikkels die inefficiëntie in de hand werken. Eén daarvan is de betaling van de industrie aan lokale toetsingscommissies voor het afgeven van een advies aan de eigen raad van bestuur over een reeds goedgekeurd onderzoeksdossier. De CCMO heeft de farmaceutische bedrijven gevraagd hiervan af te zien. Een dergelijke beloning voor de dubbele toetsing van onderzoeksdossiers draagt immers niet bij aan de efficiëntie van de beoordelingsprocedure voor multicenteronderzoek (zie ook het interview op blz. 56–57).

Eind 2011 rondde de CCMO het project Stroomlijning multicenteronderzoek af. De CCMO zal zich blijven inspannen om de nieuwe procedure uit te leggen aan klinisch onderzoekers en bedrijven. Het project is daarmee in lijn met de actieagenda zoals beschreven in het Topsectorplan Life Sciences & Health *Voor een gezond en welvend Nederland* dat in het verslagjaar verscheen. De komende jaren moet blijken of de inspanningen van de CCMO effect hebben gehad en of de termijnen voor het toevoegen van deelnemende centra bij multicenteronderzoek zijn verkort.



# Deel 2. Wet- en regelgeving

WMO

RET 2012

Onderzoekscontract

## 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 CCMO-jaarverslag van 2009 vindt u een uitgebreide omschrijving van de wijzigingen in het voorstel die voortvloeien uit de evaluatie (zie CCMO-jaarverslag 2009 blz. 38). Het voorstel is in 2009 enkele malen in de Tweede Kamer besproken. 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.

Bij de parlementaire bespreking van het voorstel in 2011 zijn diverse amendementen ingediend. Een voorstel om nader te kijken naar een alternatieve compensatieregeling voor proefpersonen die schade hebben opgelopen als gevolg van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie ook CCMO-jaarverslag 2010, blz. 38–39), is niet aangenomen. Het ministerie van VWS gaf aan eerst de resultaten uit de lopende wetsevaluatie te willen afwachten. Het evaluatierapport wordt begin 2012 verwacht. De Tweede Kamer nam wel een amendement aan om de openbaarmaking van onderzoeksresultaten als verplichting op te nemen in de toetsingsgronden. Met deze wijziging is het wetsvoorstel voorgelegd aan de Eerste Kamer. De senatoren kwamen eind 2011 met een aantal schriftelijke vragen, onder andere over de verhouding tussen de CCMO en de erkende METC's, de openbaarmaking van onderzoeksgegevens, de lange doorlooptijd van de beoordeling van multicenteronderzoek en de rol van patiëntenorganisaties bij de toetsing. De behandeling in de Eerste Kamer zal in 2012 worden voortgezet.

## Nieuwe versie Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012)

In het kader van het project Stroomlijning multicenteronderzoek (zie ook blz. 34–37) is in 2011 de Richtlijn Externe Toetsing (RET) aangepast. De belangrijkste verandering zit in het schrappen van de zogenaamde lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) van deelnemende centra. In de regel werd de lokale uitvoerbaarheidsverklaring, die door de raden van bestuur van de deelnemende instellingen moest worden opgesteld, pas afgegeven nadat voor het hoofdcentrum al een positief oordeel was gekomen. Bovendien vroegen de raden van bestuur meestal advies aan hun eigen medisch-ethische toetsingscommissie, terwijl het onderzoeksdossier al door de METC van het initiërende centrum was goedgekeurd. Deze werkwijze leidde regelmatig tot een lokale herbeoordeling van het onderzoeksdossier en forse vertraging bij het starten van het multicenteronderzoek in de deelnemende centra. In de gewijzigde richtlijn is de lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) vervangen door de nieuwe onderzoeksverklaring, die door de direct leidinggevende (het afdelingshoofd of de zorggroepmanager) van de lokale onderzoeker wordt afgegeven. De nieuwe Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012) beoogt daarnaast dat onderzoeksverklaringen worden opgesteld vóórdat de medisch-ethische toetsing van het onderzoeksdossier start. Hierdoor kan de toetsing van het onderzoeksdossier voor *alle* deelnemende centra met één beoordeling worden afgerond. Dat maakt het mogelijk om een aanzienlijke tijdswinst te boeken. Voordat de richtlijn door de CCMO is vastgesteld, zijn de betrokken partijen uit het veld uitvoerig over dit voornemen geconsulteerd. Belangrijk was dat er duidelijke steun voor de nieuwe richtlijn kwam van de raden van bestuur van onderzoeksinstellingen. De nieuwe Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012) is op 1 maart 2012 in werking getreden.

## Nieuwe versie Richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten

In het verslagjaar zijn enkele wijzigingen in de Richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten doorgevoerd. Aanleiding hiervoor was de in 2010 uitgevoerde evaluatie. Hieruit kwam naar voren dat de richtlijn in hoofdlijnen een positieve invloed heeft op de toetsing. De richtlijn biedt duidelijkheid over de beperkte voorwaarden waaronder een onderzoek voortijdig kan worden beëindigd. Ook maakt de richtlijn duidelijk welke beperkingen in de publicatievrijheid van de uitvoerder(s) toelaatbaar zijn. Tegelijkertijd bleek dat de richtlijn op sommige punten verduidelijking behoefde en enige verruiming noodzakelijk was. De belangrijkste wijziging is dat in de nieuwe versie van de Richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten onderscheid wordt gemaakt tussen de beëindiging van het onderzoekscontract en het stopzetten van een onderzoek. Het is immers mogelijk dat het onderzoekscontract met een van de uitvoerders wordt beëindigd, zonder dat dit de (gehele) uitvoering van het onderzoek raakt. Dit kan zich voordoen bij multicenteronderzoek, maar ook bij onderzoek waarvan de uitvoering nog niet is gestart. Daarnaast zijn de reikwijdte en de gronden voor voortijdige beëindiging uitgebreid. Zo kan bijvoorbeeld een studie worden beëindigd wanneer de hoofdonderzoeker door ziekte uitvalt en zijn taak niet kan worden overgedragen. Ook is de beoordeling van één standaardcontract voor meerdere deelnemende centra bij een multicenteronderzoek opgenomen in de toelichting. De gewijzigde richtlijn is op 1 november 2011 in werking getreden.



## Nieuwe versie Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's

Op 1 juni 2011 is een aangepaste versie van de Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's in werking getreden. Het betreft een aanpassing op een viertal onderdelen. In het jaarverslag over 2010 zijn de aanpassingen al aangekondigd en uiteengezet (zie CCMO-jaarverslag 2010 blz. 42). De belangrijkste wijziging van de Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's is de nadere invulling van de algemeen geldende eis van de onafhankelijke positie van een (plaatsvervangend) METC-lid. Dit heeft ook gevolgen voor zittende METC-leden. Het is niet langer wenselijk dat een medewerker van het secretariaat van een erkende METC (bijvoorbeeld een ambtelijk secretaris of een secretaresse) tevens als (plaatsvervangend) lid zitting neemt in de commissie waarvoor hij/zij reeds werkzaam is. Gelet op de frequente en inhoudelijke contacten die medewerkers van een secretariaat kunnen hebben met indieners van ter beoordeling voorgelegd medisch-wetenschappelijk onderzoek, kan hierdoor de onafhankelijke positie als (plaatsvervangend) lid in het geding komen. Bovendien speelt mee dat een medewerker van het secretariaat een afhankelijkheidsrelatie heeft met de commissie waarvan hij/zij deel uitmaakt. Omdat de wijziging ook de huidige zittende (plaatsvervangende) leden raakt, is besloten hen een ruime overgangstermijn te geven van een jaar, gerekend vanaf 1 juni 2011. Dit betekent concreet dat zij vanaf 1 juni 2012 werkzaamheden voor het secretariaat van de METC en (plaatsvervangend) lidmaatschap van dezelfde commissie niet meer met elkaar kunnen verenigen.

## Richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline

Op 1 november 2011 is de Richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline in werking getreden. ToetsingOnline is een webportal voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De webportal richt zich zowel op indieners van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (zoals onderzoekers, onderzoeksinstellingen en bedrijven) als op oordelende toetsingscommissies en de samenleving. In de afgelopen jaren zijn de meeste erkende METC's gestart met het registreren van (delen van) het beoordelingsproces en het uploaden van (nadere) besluiten in ToetsingOnline. Door de komst van de richtlijn gebruiken alle erkende METC's sinds november 2011 de portal. Het belang van de Richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline is gelegen in consequent gebruik door alle erkende METC's van een uniforme en voor de indiener inzichtelijke (registratie van de) beoordeling van onderzoeksdossiers. Als bestuursorgaan is een erkende METC hiervoor aan de indieners rekenschap verschuldigd. Via internet kunnen de indieners voortaan het beoordelingsproces van hun ingediende onderzoeksdossier volgen. Het gebruik van de webportal levert daarmee een bijdrage aan het inzichtelijk maken van de beoordelingstermijnen van Nederlandse toetsingscommissies (zie blz. 60–61). Ook voor erkende METC's is de registratie van de beoordeling nuttig. Zij kunnen daardoor het toetsingsproces zelf monitoren en waar nodig interne procedures aanscherpen.



## Stand van zaken wijziging Embryowet

In 2002 trad de Embryowet in werking. Vier jaar later verscheen het eerste evaluatierapport. Hierin werden enkele knelpunten gesignaleerd, zoals de verplichte inzending van instellingsprotocollen aan de minister van VWS en de CCMO, de melding van nieuwe ontwikkelingen door de CCMO en de beoordeling van eiceldonatie door METC's. Daarnaast heeft de CCMO er in eerdere jaarverslagen op gewezen dat de wet in de huidige opzet een belemmering vormt voor observationeel onderzoek bij foetussen in de baarmoeder (zie bijvoorbeeld CCMO-jaarverslag 2007, blz. 22). De CCMO vroeg daarbij specifiek aandacht voor onderzoek met foetussen waarbij de belasting en risico's minimaal zijn en dat kan leiden tot verbetering van zowel pre- als perinatale zorg. Begin 2011 is een voorstel tot wijziging van de Embryowet aan de Tweede Kamer voorgelegd. Voorgesteld wordt om de verplichte inzending van het instellingsprotocol te schrappen en de signaleringstaak te splitsen in een beperkt deel, dat wordt meegenomen in het jaarverslag van de CCMO, en een bredere invulling die wordt opgedragen aan het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG). Daarnaast wordt de taak van METC's om toestemming te verlenen voor het via een invasieve methode verkrijgen van eicellen, geschrapt. Ook is voorgesteld om ruimte te maken voor observationeel onderzoek bij foetussen, opdat dit kan bijdragen aan de diagnostiek en behandeling van ernstige aandoeningen bij andere foetussen. Tijdens de parlementaire bespreking van het voorstel in maart 2011 zijn aan de Kamerleden verschillende vragen gesteld. De reactie van de minister van VWS is in oktober 2011 aan de Tweede Kamer gestuurd. Naar verwachting zal de behandeling van het wijzigingsvoorstel begin 2012 worden voortgezet.

## Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Onderzoek met lichaamsmateriaal staat (inter-)nationaal sterk in de belangstelling. In Nederland zijn daaraan gekoppelde vragen over de voorwaarden waaronder dergelijk onderzoek wordt gedaan, nog niet eenduidig beantwoord (zie ook CCMO-jaarverslag 2010 blz. 41). Het gebrek aan een normenkader leidde eerder al tot discussie over de toetsing van onderzoek waarbij lichaamsmateriaal wordt verzameld en opgeslagen voordat duidelijk is wat er precies mee zal worden gedaan. De CCMO onderstreept het belang van een passende regeling omtrent het verzamelen, bewaren en gebruiken van lichaamsmateriaal, en de toetsing ervan in het kader van voorgenomen onderzoek. In 2011 is het ministerie van vws begonnen met een pre-consultatie van een voorstel voor een dergelijke wet, de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (wzL). Het is te hopen dat er nu ook in Nederland spoedig een regeling komt die een passend beschermingsniveau voor donoren biedt en tevens voldoende ruimte laat voor wetenschappelijke ontwikkelingen.



## Stand van zaken VWS-regeling stamceltransplantatie

Op basis van de Wet op bijzondere medische verrichtingen kan de minister van vws besluiten bepaalde verrichtingen te verbieden of daaraan bepaalde voorwaarden te verbinden. Dat is in 2007 met betrekking tot transplantaties van hematopoëtische stamcellen gedaan in het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen. In de nadere uitwerking in de Planningsregeling stamceltransplantatie werd klinisch stamcelonderzoek alleen toegestaan in de acht academische ziekenhuizen en het Nederlands Kanker Instituut.

De afgelopen jaren hebben ook andere gespecialiseerde centra aangegeven klinisch onderzoek met stamcellen te willen uitvoeren. Zij dienden daartoe ter toetsing voorstellen in bij de CCMO. Hoewel dit gedegen opgezet onderzoek door bekwame onderzoekers betrof, stond de beperkte vergunningverlening uitvoering ervan in de weg. Eerder vroeg de CCMO aandacht voor deze kwestie (zie CCMO-jaarverslag 2010 blz. 41 en CCMO-jaarverslag 2009 blz. 42).

Op 1 juli 2011 trad de Planningsregeling stamceltransplantatie in werking. Hiermee is het aantal centra uitgebreid dat in aanmerking kan komen voor een vergunning voor klinisch onderzoek met stamcellen. Dit betekent wel dat voor stamceltherapiestudies naast goedkeuring van het onderzoeks dossier door de CCMO, ook nog steeds een vergunning van het ministerie van vws vereist is. 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 apart geregelde vergunningsplicht heeft inhoudelijk echter geen toegevoegde waarde ten opzichte van de vereiste goedkeuring van het onderzoeks dossier door de CCMO. Bij die beoor-

deling wordt immers al de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten meegenomen. Het ministerie van vws kijkt nu naar mogelijkheden om het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen uit 2007 aan te passen en de aanvullende vergunningsplicht voor klinisch onderzoek met stamcellen te laten vervallen.

## Kaderwet zelfstandige bestuursorganen

Op 1 juli 2011 trad de aanpassingswet in werking die enkele van de door het ministerie van vws ingestelde zelfstandige bestuursorganen, waaronder de CCMO, onder de werking van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) brengt. Ten aanzien van erkende METC's had de minister van vws al eerder aangegeven deze niet onder de reikwijdte van de Kaderwet te willen laten vallen. De Kaderwet zelfstandige bestuursorganen trad op 1 februari 2007 in werking, maar is alleen automatisch van toepassing op (nieuwe) ZBO's, ingesteld na die datum. Voor ZBO's die daarvoor zijn ingesteld, zoals de CCMO, geldt de Kaderwet pas als dit in de desbetreffende wetgeving (in casu de WMO) is bepaald. Met het in werking treden van de aanpassingswet is de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen van toepassing op de CCMO. De toepasselijkheid van de wet wordt in het eerste lid van artikel 14 van de WMO verankerd. Op een enkel (belangrijk) punt wordt afgeweken van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen. Voor de CCMO wordt een uitzondering gemaakt ten aanzien van de toepassing van artikel 22. Dit artikel regelt de bevoegdheid van de minister om een besluit van een ZBO te vernietigen. De minister van vws heeft aangegeven dat er ten aanzien van de CCMO al voldoende mogelijkheden tot ingrijpen zijn. Bovendien werd politieke bemoediging ten aanzien van individuele besluiten van de CCMO over medisch-wetenschappelijk onderzoek niet op zijn plaats geacht. De onafhankelijke inhoudelijke beoordeling van onderzoeksvoorstellen speelde een belangrijke rol bij de overwegingen om de CCMO bij de oprichting de positie van een ZBO te geven. In artikel 14 van de WMO wordt opgenomen dat de vernietigingsbevoegdheid van de minister niet geldt ten aanzien van besluiten die de CCMO neemt ter uitvoering van de WMO en de Embryowet.

## EU-regelgeving voor de bewaking van de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen

In 2011 is de EU-richtlijn 2010/84/EG een aantal keren onderwerp van gesprek geweest. Deze richtlijn omvat nieuwe regels voor de bewaking van de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen (farmacovigilantie) in de Europese Unie. Eén van de doelstellingen van de nieuwe regels is het verbeteren van de patiëntveiligheid bij het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen. Voor Nederland betekent de komst van deze EU-richtlijn dat de huidige Geneesmiddelenwet zal worden gewijzigd. De uiterste datum waarop de nieuwe regels van kracht moeten zijn, is 21 juli 2012. Gelijktijdig met de invoering van de EU-richtlijn 2010/84 wordt ook, middels de EU-verordening 1235/2010, een risicobeoordelingscomité (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) bij de Europese registratieautoriteit EMA opgericht. Dit comité zal toezien op de bewaking van de veiligheid van geregistreerde geneesmiddelen.

De nieuwe regels hebben onder andere betrekking op studies naar de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel na toelating op de markt. Het gaat hierbij om studies met een al geregistreerd geneesmiddel waarbij patiënten niet aan extra handelingen en/of procedures worden onderworpen. De patiënten gebruiken het geneesmiddel al in het kader van hun reguliere behandeling en hoeven voor de studie geen extra fysiek en/of psychisch ingrijpende handelingen en/of procedures te ondergaan. Het zijn daardoor studies die niet onder de reikwijdte van de WMO vallen. Arts-onderzoekers mogen voor het uitvoeren van deze studies uitsluitend een vergoeding ontvangen voor de daaraan bestede tijd en daarvoor gemaakte kosten.

Een houder van een handelsvergunning (een farmaceutisch bedrijf) kan na de toelating van zijn geneesmiddel tot de markt vrijwillig besluiten om een dergelijke veiligheidsstudie uit te voeren. Het bedrijf kan daar echter ook door

het risicobeoordelingscomité (PRAC) toe worden verplicht. In dat geval kan de studie pas starten nadat het risicobeoordelingscomité hiervoor haar goedkeuring heeft gegeven. Als de studie slechts in één EU-lidstaat wordt uitgevoerd op aanwijzing van de nationale registratieautoriteit (hetgeen naar verwachting zelden zal gebeuren), moet deze worden goedgekeurd door een nationale instantie. Het is nog niet bekend welke instantie in Nederland deze taak krijgt. Dit wordt in een ministeriële regeling vastgelegd.

De nationale instantie moet binnen zestig dagen de vergunninghouder (het farmaceutisch bedrijf) schriftelijk informeren of de studie is goed- dan wel is afgekeurd. Zij kan de studie alleen afwijzen als de uitvoering ervan niet is gericht op het vergaren van kennis, maar op het bevorderen van het gebruik van het geneesmiddel en/of als de opzet van de studie de beantwoording van de onderzoeksvraag niet mogelijk maakt. Wanneer de nationale instantie tot de conclusie komt dat de studie onder de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) valt, moet de studie in ons land door een erkende METC worden beoordeeld conform de WMO en dient de CCMO als bevoegde instantie een verklaring van geen bezwaar af te geven.

Interview  
Niels Frenk

‘Kun je tijdswinst behalen door voor alle centra samen één verzekering af te sluiten, doe het dan’

hoogleraar aansprakelijkheid en verzekeringsrecht aan de VU in Amsterdam

‘Volgens de wet kan de proefpersonenverzekering al centraal worden geregeld’



**Prof mr Niels Frenk is hoogleraar aansprakelijkheid en verzekeringsrecht aan de Vrije Universiteit in Amsterdam en raadadviseur bij de directie Wetgeving van het ministerie van Veiligheid en Justitie. ‘Het is een hardnekkig misverstand dat ziekenhuizen die meedoen aan multicenteronderzoek allemaal afzonderlijk een proefpersonenverzekering moeten afsluiten.’**

In 1999 trad de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking. ‘Daarvoor was er in ons land geen wettelijke regeling voor de bescherming van proefpersonen’, vertelt Niels Frenk. Proefpersonen, zo werd bij de totstandkoming van de wet besloten, hadden extra bescherming nodig. ‘Vanuit die gedachte is de proefpersonenverzekering ontstaan.’

Artikel 7 van de WMO stelt dat pas met wetenschappelijk onderzoek mag worden gestart als er een verzekering is afgesloten die ‘door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt’. De verantwoordelijkheid hiervoor te zorgen, zo blijkt uit artikel 8, ligt bij ‘degene die het onderzoek verricht’, ofwel de opdrachtgever. Frenk was nauw betrokken bij de totstandkoming van de WMO en de bijbehorende Algemene Maatregel van Bestuur, waarin is omschreven waaraan de proefpersonenverzekering moet voldoen.

Verzekeraars bleken echter niet erg happig. ‘Schadevergoedingen moeten worden betaald uit de geïnde premies. Er zijn relatief weinig onderzoeken, dus de totale premieopbrengst is vrij gering’, weet Frenk. ‘Dat is bijvoorbeeld bij autoverzekeringen heel anders, want met 16 miljoen auto’s op de weg tikken de premie-inkomsten lekker aan. De reserves die verzekeraars uit de premies voor proefpersonenverzekeringen kunnen opbouwen, zijn niet zo omvangrijk. Terwijl als er schade is bij medisch-wetenschappelijk onderzoek er veelal niet een, maar meerdere slachtoffers zijn. De premieopbrengsten kunnen dan tekortschieten.’

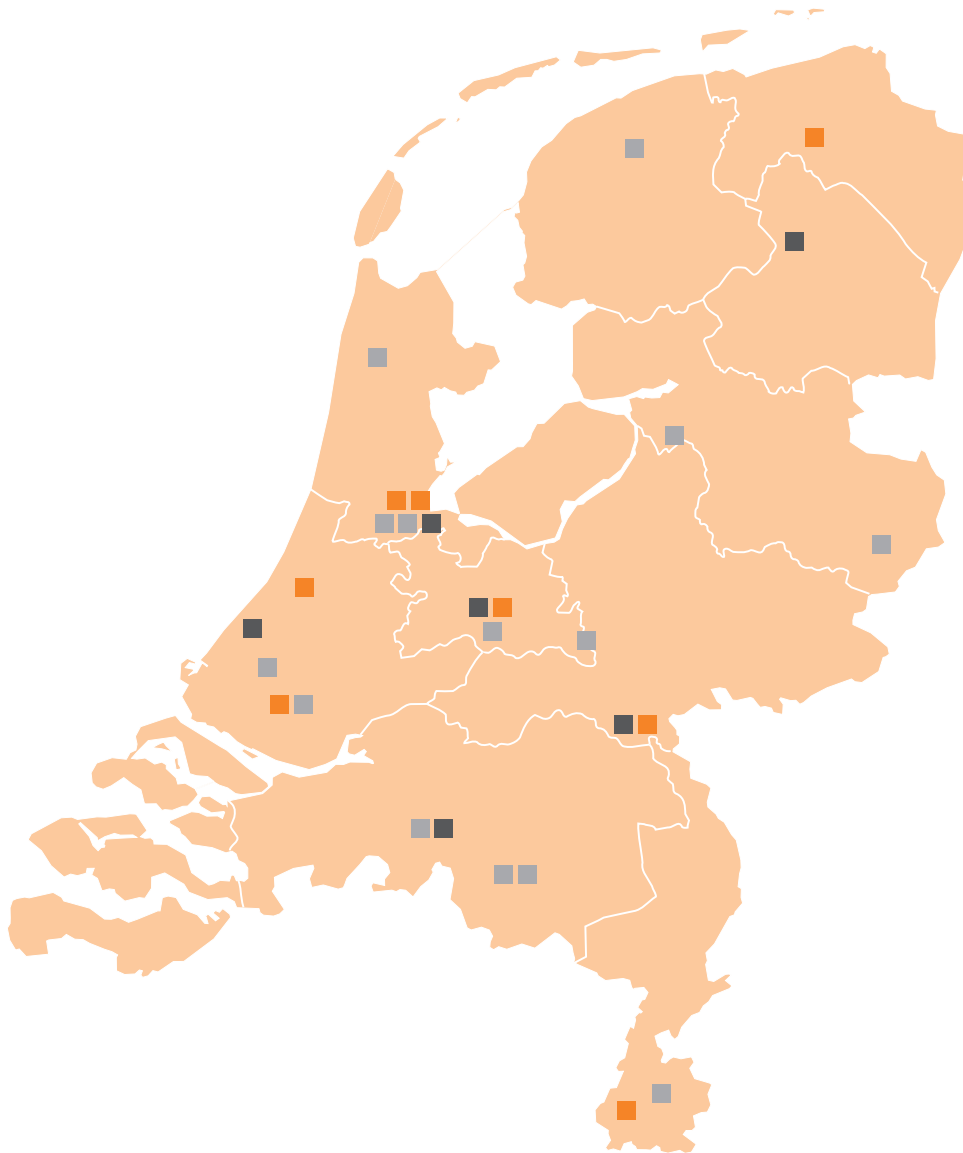
Nederlandse verzekeraars hebben zich grotendeels teruggetrokken uit de markt voor medische risico’s, waar ook proefpersonenverzekeringen onder vallen, weet Frenk. ‘Het is een kwetsbare markt met weinig aanbieders. Voor farmaceutische bedrijven ligt dat anders omdat ze veelal met grote, internationaal opererende verzekeraars werken. Het probleem zit ‘m dan ook vooral bij het *investigator initiated* multicenteronderzoek. In Nederland verzorgen Centramed en MediRisk, de onderlinge verzekeringsmaatschappijen van de UMC’s en ziekenhuizen, de proefpersonenverzekering. Maar zou je hen recht in hun hart kijken, dan zouden ze er liever vanaf zijn.’

En dan is er nog de praktijk. ‘Er lijkt een hardnekkig misverstand te bestaan, namelijk dat bij multicenteronderzoek alle afzonderlijke centra zelf een proefpersonenverzekering zouden moeten afsluiten’, zegt Frenk. ‘Dat is niet het geval. De verplichting om ervoor te zorgen dat voor alle proefpersonen een verzekering is afgesloten, rust bij de opdrachtgever van het onderzoek. Maar die kan daar ook aan voldoen door zélf voor alle centra één verzekering af te sluiten. Daar is niets op tegen.’

Nu is bij *investigator initiated* multicenteronderzoek ieder ziekenhuis voor zijn eigen risico aansprakelijk. Dat is een gevolg van het feit dat de centra de proefpersonenverzekering los van elkaar regelen. Wanneer een UMC voor een bepaalde studie in overleg met de verzekeraar zou besluiten dat alle deelnemende centra onder zijn proefpersonenverzekering vallen, drukt een schade in een deelnemend centrum op het eigen risico van dat UMC. ‘Is dat een probleem, dan kan het UMC tegen de deelnemende centra zeggen: “Goed, het volledige onderzoek wordt gedekt door onze proefpersonenverzekering, maar als er schade is in jouw centrum en ik moet mijn eigen risico dragen, dan wil ik dat jij dat betaalt”. Dat kun je contractueel allemaal met elkaar afspreken.’

Over de mogelijkheid van een landelijk schade- of compensatiefonds in plaats van de huidige proefpersonenverzekering is Frenk niet optimistisch. ‘De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt daardoor wel makkelijker. Een onderzoek kan dan sneller starten. Maar aan een compensatiefonds kleven ook bezwaren. Er moet een organisatie voor worden opgericht en dat brengt kosten met zich mee. Daar komt bij dat de overheid uitermate terughoudend is in het oprichten van schadefondsen. En de redenen waarom het lastig is om het risico van proefpersonen te verzekeren, zijn voor een schadefonds niet anders. Bovendien vergt dit een aanpassing van de huidige wet en dat is een langdurig en slepend proces.’

# Deel 3. Toetsingsstelsysteem



Toetsingscommissies  
op 31 december 2011



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

Toetsings-  
commissies

Erkenning



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 2011 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz. 62–66).

#### 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/of 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 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 zogeheten 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. 62–63.

#### Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 27 erkende METC's. Dat is evenveel als in 2010. Sinds 1 januari 2008 wordt voor de gestelde tienprotocolleneis 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 verwacht, beoordeelde één commissie, de Independent Review Board (IRB) Amsterdam, over de laatste twee kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar (zie tabel op blz. 48). Deze commissie had al eerder aangekondigd haar activiteiten te zullen staken. Zij besloot in 2010 en 2011 geen nieuwe onderzoeksdossiers meer in ontvangst te nemen. Lopende dossiers worden door deze commissie nog afgerond, waarna zij medio 2012 haar deuren zal sluiten. Opvallend is de afname van het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers door de Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO) uit Leeuwarden. Beoordeelde deze commissie in 2010 nog negentien onderzoeksdossiers, in 2011 nam zij slechts negenmaal een besluit. Ook bij de Medisch Ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG) uit Utrecht is een forse afname te zien. Beoordeelde zij in 2010 nog 23 besluiten, in 2011 waren het er slechts tien.

Eind 2011 meldde deze commissie dat zij haar activiteiten zal afbouwen en in 2012 haar erkenning zal inleveren. Belangrijkste reden hiervoor is het feit dat de commissie door een afname van het aantal onderzoeksdossiers te weinig inkomsten ontvangt en als gevolg daarvan de begroting voor 2012 niet sluitend krijgt. Dit betekent dat deze commissie begin 2012 haar archief zal (moeten) overdragen aan het ministerie van VWS.

Twee commissies beoordeelden in 2011 opvallend meer dossiers dan in het jaar daarvoor. De Independent Review Board (IRB) Nijmegen ging van zeven dossiers in 2010 naar zeventien onderzoeksvoorstellen in 2011. Ook bij de METC van het Slotervaartziekenhuis en Reade is een toename van het aantal besluiten te zien (van 14 in 2010 naar 22 in 2011).

In 2010 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend. Op de landkaart 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 2011 namen, is weergegeven in de tabel op blz. 48. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. Uit het overzicht blijkt dat deze lijst weinig fluctueert. De METC van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam staat onverminderd bovenaan, met over de jaren 2010–2011 gemiddeld 215 beoordelingen per jaar. De acht academische METC's bezetten steevast de eerste acht plaatsen. De CCMO rondde in het verslagjaar de beoordeling van 47 onderzoeksdossiers af, net zo veel als in 2010.

### 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 vijf 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 2011 samen goed voor de beoordeling van 68 procent van al het onderzoek in ons land (zie blz. 49). Dat is ongeveer net zo veel als in 2010 (70%). Het aantal onderzoeksdoossiers dat de overige instellingsgebonden METC's beoordeelden, bleef in vergelijking met het jaar ervoor vrijwel gelijk (22% in 2011; 20% in 2010). Het percentage onderzoeksdoossiers beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's kwam net als in 2010 op 7 procent uit. 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 2011 circa 3 procent van de in totaal 1827 beoordeelde onderzoeksdoossiers ter beoordeling voorgelegd.

### Leden METC's

De CCMO ontving in 2011 totaal 88 verzoeken van METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. Dit aantal betekent een lichte daling ten opzichte van 2010, toen de CCMO 107 goedkeuringsverzoeken ontving. In 74 gevallen (84%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen kandidaat-leden. Deze positieve beoordeling vond in twintig 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 54 andere positieve besluiten zijn in de plenaire vergadering door de CCMO genomen.

Eenmaal besloot een METC een voorgedragen METC-lid uit de beoordeling terug te trekken. Dit betrof een jurist die over te weinig werkervaring bleek te beschikken. Dertienmaal gaf de CCMO geen goedkeuring. De afwijzingen betroffen zeven artsen, twee ethici, een methodoloog, een ziekenhuisapotheker en een persoon die medisch-wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit het oogpunt van de proefpersoon. Eén van de artsen is een tweede maal voorgedragen in verband met nieuw aangedragen feiten en omstandigheden in het cv, maar is desondanks wederom afgewezen. Alle zeven artsen werden onvoldoende deskundig geacht vanwege onvoldoende aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Bij een afgewezen ethicus ontbrak voldoende aantoonbare kennis van gezondheids-ethiek. Bij de andere negatief beoordeelde ethicus ontbrak zowel voldoende aantoonbare kennis van gezondheidsethiek als werkervaring op dit gebied. De methodoloog is negatief beoordeeld vanwege te weinig werk- en onderzoekservaring. De ziekenhuisapotheker bleek over onvoldoende onderzoekservaring te beschikken. Ten slotte achtte de CCMO het zogeheten proefpersoonlid onvoldoende in staat tot een onafhankelijke beoordeling vanuit het perspectief van de proefpersoon.

In 2010 werd in geen enkel geval bezwaar aangetekend tegen een negatief besluit over een aangemeld lid. In 2011 is daarentegen in drie gevallen door de betreffende METC gebruikgemaakt van de mogelijkheid om tegen het

afwijzende besluit bezwaar te maken bij de CCMO. Bij twee bezwaren ging het om artsen die niet over voldoende wetenschappelijke publicaties beschikten waaruit de vereiste onderzoekservaring kon worden afgeleid. In bezwaar werd aangevoerd dat de negatieve beoordelingen van de CCMO waren gebaseerd op een beknopte versie van het cv van de betrokkene en werd een nieuwe, uitgebreide versie van het cv overlegd. Op basis van de aanvullende informatie in het cv ten aanzien van de onderzoekservaring, was de CCMO bij de beide artsen nog steeds niet in staat de vereiste onderzoekservaring objectief vast te stellen. In het derde bezwaar ging het om een ethicus die in 2006 was afgewezen, maar onder bepaalde voorwaarden in de toekomst zou kunnen toetreden tot de METC. De voordracht in 2011 resulteerde echter in een tweede afwijzing vanwege onvoldoende onderzoekservaring, waarna de METC bezwaar aantekende. De CCMO concludeerde dat het de ethicus ontbrak aan voldoende onderzoekservaring en dat niet was voldaan aan alle voorwaarden die de CCMO noemde in haar besluit uit 2006. Het betreffende kandidaat-lid is in de bezwaarprocedure dan ook afgewezen.

### Termijnen

Bij het beoordelen van onderzoeksdoossiers 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 zijn dan 112 dagen. Voor de beoordeling van onderzoek met geneesmiddelen door de toetsingscommissie (een erkende METC) geldt een andere, kortere termijn, namelijk een termijn van maximaal zestig dagen. Daarop bestaat een aantal uitzonderingen, maar deze



gelden alleen voor bepaalde vormen van 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 de 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 volledig inzicht in de beoordelingstermijnen van de erkende METC's. Zij houdt vooralsnog alleen een overzicht bij van de eigen termijnen (zie blz. 63). Dit gaat echter veranderen. Sinds november 2011 zijn alle erkende METC's verplicht het beoordelingsproces vast te leggen via de webportal ToetsingOnline (zie blz. 60–61). Hierdoor kunnen de 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 2011...

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft in opdracht van het

ministerie van vws een model *Investigational Medical Device Dossier* (IMDD) ontwikkeld voor onderzoek met medische hulpmiddelen. Dit biedt houvast voor opdrachtgevers (verrichters) die medisch-wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen willen uitvoeren. In het IMDD wordt met name de technische informatie over het medisch hulpmiddel op gestructureerde wijze opgenomen. Het kan daarmee de beoordeling van deze gegevens door de METC vereenvoudigen. Het model IMDD maakt deel uit van het standaardonderzoeksdossier en is te vinden op de website van de CCMO. De CCMO heeft zich voorgenomen om het gebruik van het model na een jaar te evalueren.

In 2011 is met steun van het ministerie van vws door veldpartijen een pilot gestart om te komen tot een valide en betrouwbaar toetsingskader voor niet-WMO-plichtige studies. Deze pilot wordt uitgevoerd bij elf erkende en niet-erkende METC's. Zij krijgen hiertoe tien onderzoeken voorgelegd, waarvan zij op basis van een beslisboom moeten aangeven of deze onder de reikwijdte van de WMO vallen. Als dit niet het geval is, wordt een zorgvuldigheidstoets uitgevoerd en getest. De CCMO heeft in deze pilot een adviserende rol bij het bepalen of een onderzoek al dan niet WMO-plichtig is.



Toetsingscommissies

Besluiten

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

type commissie

CCMO | jaarverslag 2011

48 | 49

Naam instelling/commissie	2007	2008	2009	2010	2011	gemiddeld '10-'11	type commissie
Academisch Medisch Centrum	209	205	218	180	250	215	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	159	178	156	144	169	159	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	113	160	160	149	163	156	■
Erasmus Medisch Centrum	180	158	195	159	139	148	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek (CMO) regio Arnhem-Nijmegen	179	157	169	153	137	145	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	163	138	154	140	142	141	■
Leids Universitair Medisch Centrum	139	144	139	140	121	131	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	125	146	149	129	130	130	■
Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO)	80	65	62	68	77	72	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	45	66	54	47	47	47	■
Verenigde Commissie Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	32	30	29	41	49	45	■
METC Twente	11	17	23	33	51	44	■
Catharina Ziekenhuis	51	30	37	42	42	43	■
Isala Klinieken	27	28	23	25	38	32	■
METC Zuidwest Holland	30	39	27	28	36	32	■
Nederlands Kanker Instituut	19	26	36	31	28	30	■
Wageningen Universiteit	23	21	26	22	34	28	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	35	33	29	22	25	25	■
METC Noord-Holland	13	28	16	15	23	20	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis	10	21	21	18	20	19	■
METC Atrium-Orbis-Zuyd	19	24	28	19	17	19	■
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	12	10	12	14	22	18	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	14	17	19	16	18	17	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG)	30	35	28	23	10	17	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	12	9	11	19	9	14	■
Independent Review Board Nijmegen	12	15	13	7	17	13	■
Máxima Medisch Centrum	12	11	10	10	13	13	■
Independent Review Board Amsterdam	31	33	26	3	0	1	■



\* De aantallen van 2011 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden besluiten.

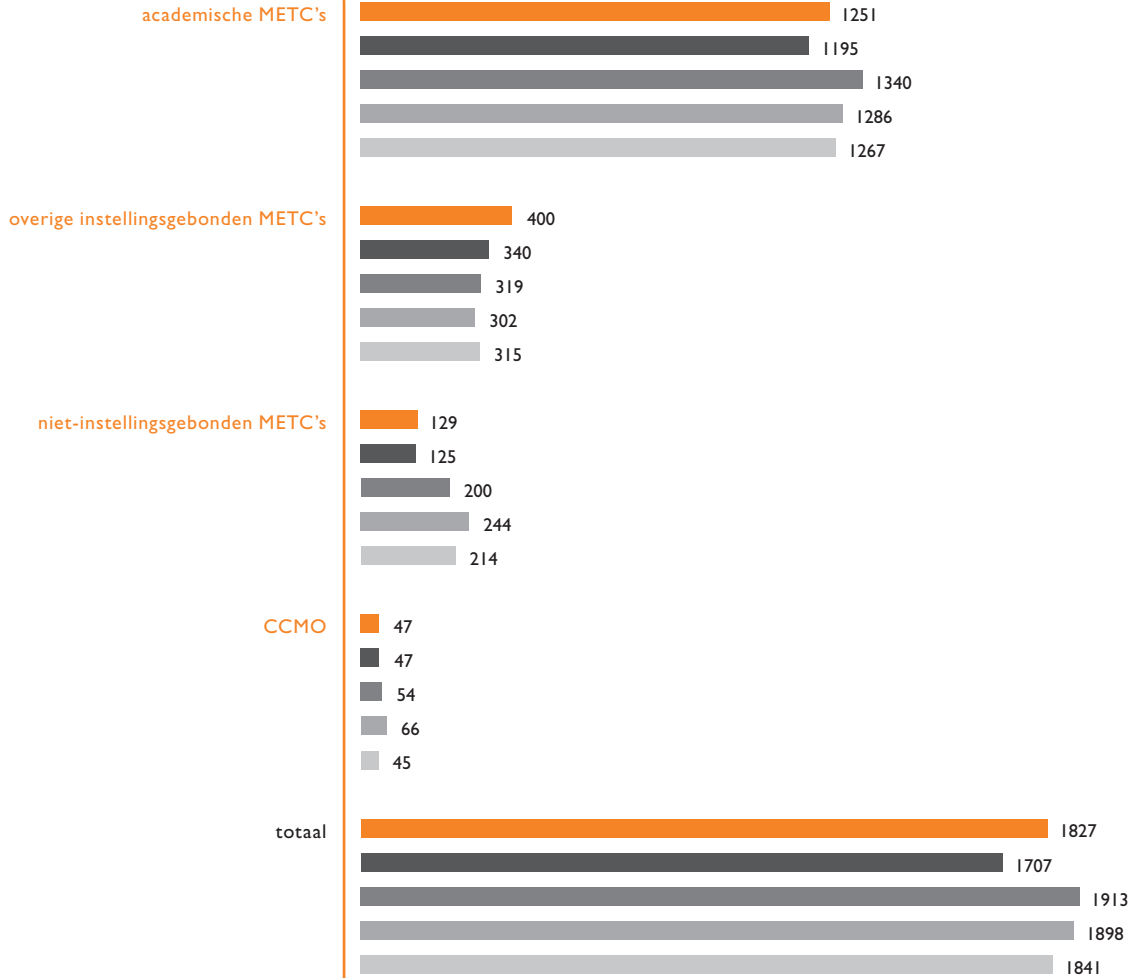
\*\* De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen.

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

Besluiten

Type toetsingscommissie

### Besluiten per type toetsingscommissie



2011  
2010  
2009  
2008  
2007

## Transparantie toetsingssysteem

## Beoordelingsproces

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. In het verslagjaar is een belangrijke stap gezet naar meer transparantie over het beoordelingsproces.

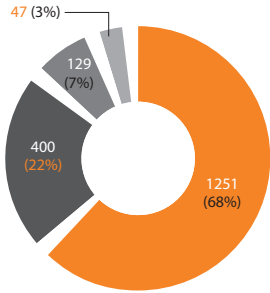
Op 1 november 2011 trad de CCMO-richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline in werking. De richtlijn regelt het vastleggen van het beoordelingsproces door de erkende METC's. Voortaan kunnen indieners via internet het beoordelingsproces en de -termijnen volgen. De CCMO kan aan de hand van de gegevens in ToetsingOnline per METC de gemiddelde beoordelingstermijn zichtbaar maken. De eerste voorlopige benchmark van de beoordeling van geneesmiddeldossiers vindt u in dit jaarverslag (zie blz. 60–61, Digitalisering).

Van belang is dat indieners en erkende METC's op de hoogte zijn van de juiste registratie van het beoordelingsproces en de -termijnen.

De beoordelingstermijn start pas na ontvangst van het *volledige* onderzoeksdossier. Indieners doen er daarom verstandig aan voorafgaande aan de indiening te controleren of het dossier volledig is. De standaardindeling van het onderzoeksdossier kan daarbij als hulpmiddel dienen. Sommige METC's blijken de beoordelingstermijn te beëindigen op de datum waarop het besluit over een dossier in de commissievergadering is genomen. Dit is onjuist. De beoordelingstermijn eindigt pas wanneer de indiener kennis heeft kunnen nemen van het besluit dat de METC op schrift heeft gesteld. De CCMO zal dit in 2012 onder de aandacht brengen van de indieners en de METC's, zodat de beoordelingstermijnen zoals vastgelegd in ToetsingOnline correct zijn.



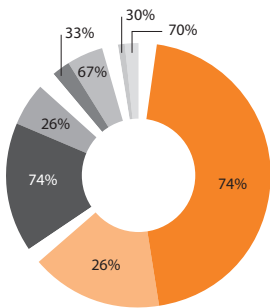
### Besluiten per type toetsingscommissie 2011



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

totaal 1827 besluiten

waarvan



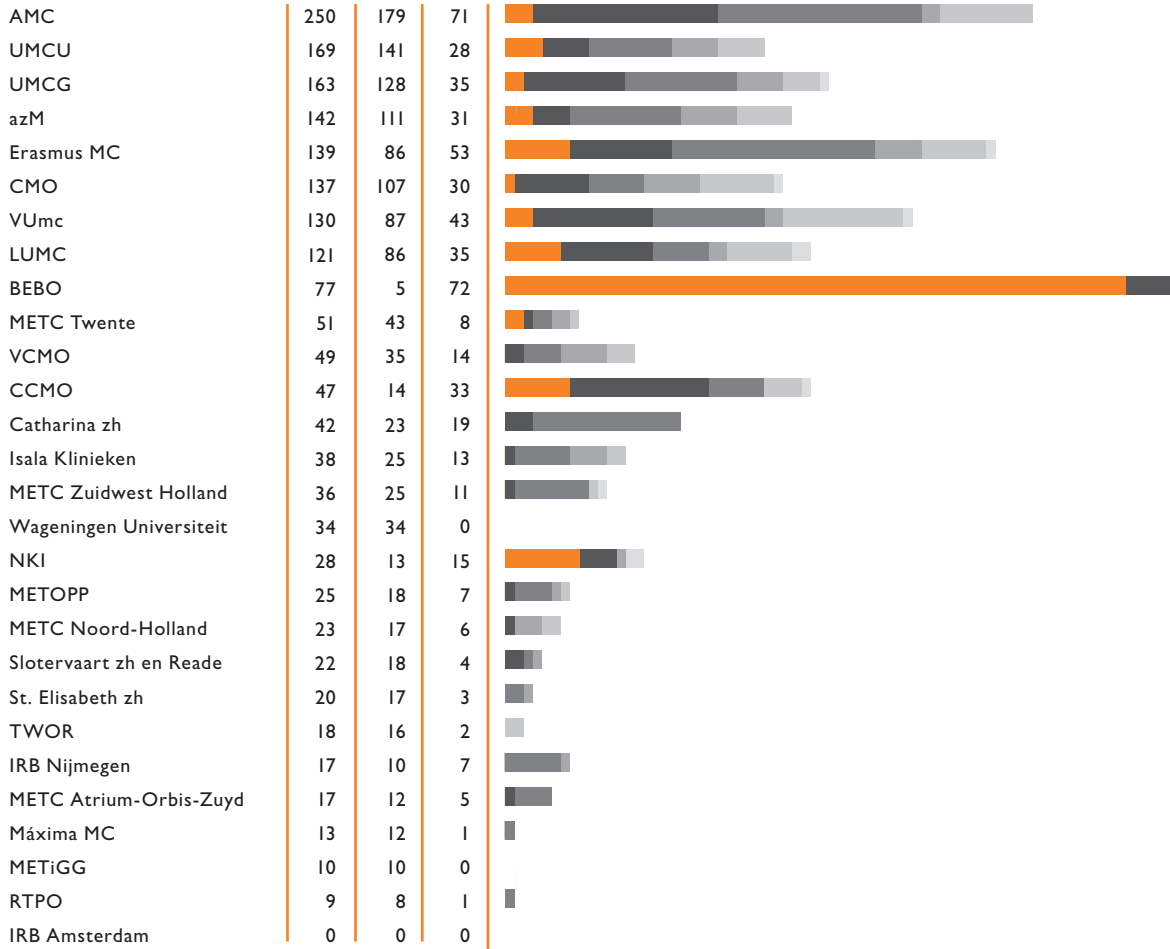
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel

totaal 548 besluiten geneesmiddelenonderzoek

totaal 1279 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

totaal 2011  
niet-geneesmiddel  
geneesmiddel

### Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie

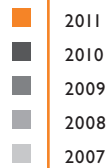
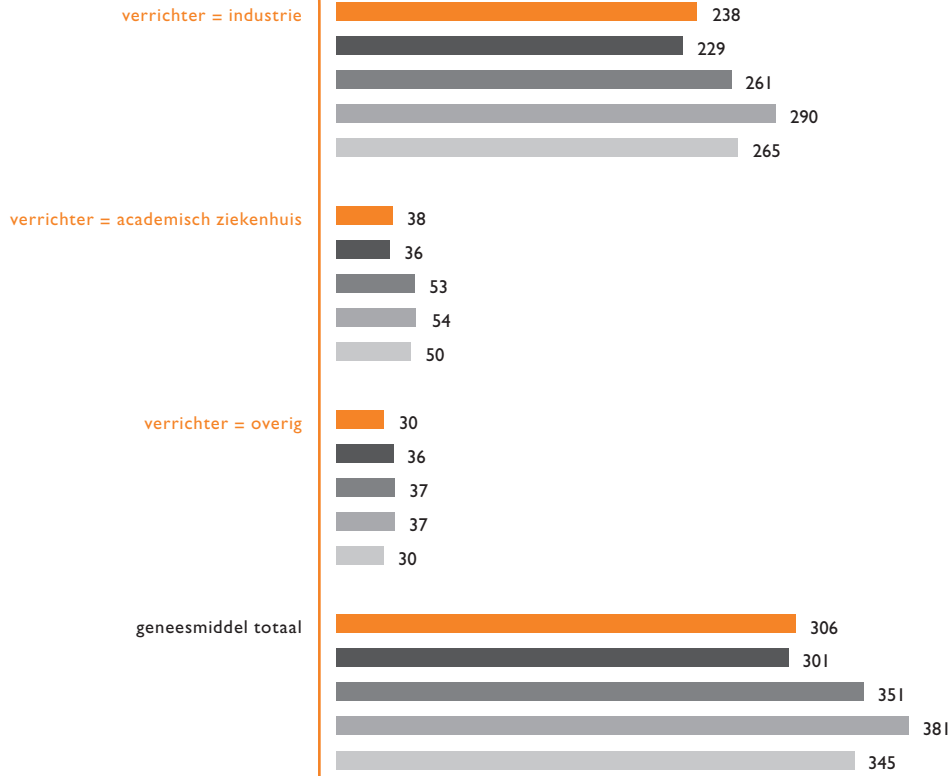




Multicenter-  
onderzoek

Geneesmiddelenstudies

### Multicenteronderzoek geneesmiddel

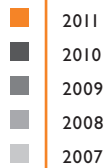
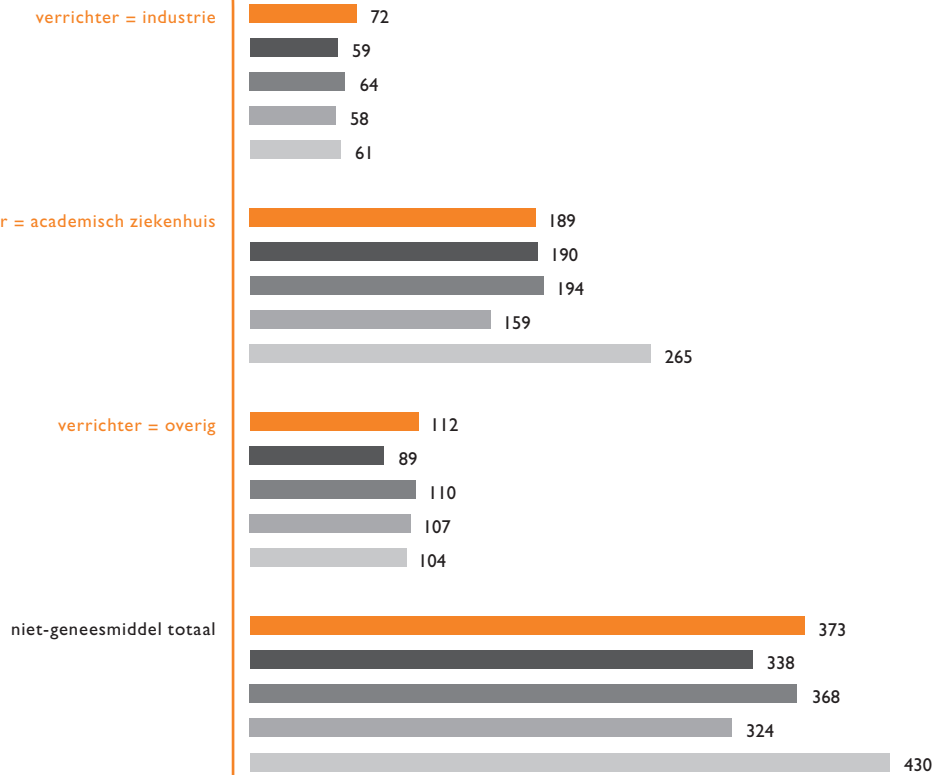




Multicenter-  
onderzoek

Overige studies

### Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



Interview  
Joep Rijnierse

‘We moeten de implementatie van de Europese regelgeving in onze nationale milieuwetten eens kritisch onder de loep nemen’

medisch directeur van de Nederlandse vestiging van biotechbedrijf Amgen

‘De komende periode is heel spannend voor het multicenteronderzoek. En daarbij zal Nefarma niet aan de zijlijn staan’



**‘De start van multicenteronderzoek liep soms veel vertraging op’, vertelt drs Joep Rijnierse, medisch directeur van de Nederlandse vestiging van biotechbedrijf Amgen en voorzitter van de Nefarma-werkgroep Verbetering van het R&D-klimaat in Nederland. ‘Ik hoop dat dit met de nieuwe CCMO-richtlijn tot het verleden behoort.’**

Een internationaal multicenteronderzoek met negen centra en drie maanden om proefpersonen te rekruteren? ‘Ik schrijf ons land er niet eens voor in. Voordat alle Nederlandse centra überhaupt zijn gestart, is de tijd allang om. Het kost hier vaak zo veel tijd om een studie te kunnen starten, dat deelname niet haalbaar is. Nederland doet dan niet mee’, zegt Rijnierse. ‘Het onderzoeksklimaat in Nederland verslechtert.’

Om knelpunten te inventariseren, richtte Nefarma de werkgroep Verbetering van het R&D-klimaat in Nederland op. Die organiseerde twee conferenties met deelnemers van de KNAW, NFU, vereniging STZ, CCMO, NVMETC, DCTF en ziekenhuisbestuurders. Diverse knelpunten werden benoemd. Rijnierse: ‘Multicenteronderzoek bleek een van de grootste pijnpunten.’

Voordat een multicenteronderzoek in een Nederlands centrum kon starten, moest de raad van bestuur een lokale uitvoerbaarheidsverklaring afgeven. ‘Die vroeg vaak eerst advies aan de eigen METC, die de medisch-ethische toetsing nog eens dunnetjes overdeed. Dat gaf veel vertraging. Ik heb nogal eens boze telefoontjes gehad vanuit het hoofdkantoor van Amgen’, zegt Rijnierse. ‘Ik hoop dat dit met de nieuwe CCMO-richtlijn tot het verleden behoort.’

In de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing is de medisch-ethische toetsing losgekoppeld van de onderzoeksverklaring, bedoeld om te bepalen of het onderzoek in een kliniek mogelijk is. ‘Die scheiding is noodzakelijk. Het gaat echt om twee verschillende trajecten, die prima parallel kunnen plaatsvinden’, zegt Rijnierse. ‘Instellingen keken vaak pas na de medisch-ethische toetsing naar de uitvoerbaarheid. Dat vertraagde de start van een onderzoek onnodig. Het gebeurt namelijk hoogst zelden dat de oordelende METC een door de industrie geïnitieerd onderzoek afwijst.’

‘Nefarma blijft tijdens de implementatie van de nieuwe CCMO-richtlijn in nauw overleg met onder anderen de NFU, de NVMETC en de vereniging STZ’, zegt Rijnierse. ‘Alle partijen spelen een belangrijke rol, maar het belangrijkste zijn de raden van bestuur. Die moeten zorg dragen voor de lokale implementatie.’

Ook alle farmaceutische bedrijven moeten ‘mee’. Zo kwam het geregeld voor dat zij lokale METC’s betaalden voor het adviseren van de instellingsleiding over de lokale uitvoerbaarheid. ‘Het is de vraag of dat met de nieuwe richtlijn meteen is afgelopen’, zegt Rijnierse. ‘Soms staat een bedrijf voor de afweging om niet te betalen en tijd te verliezen, of het wel te doen en tijd te winnen. Nefarma vindt dat bedrijven lokale METC’s niet meer moeten betalen voor die advisering, want daarmee houd je een ongewenste procedure in stand. Maar Nefarma kan individuele farmaceutische bedrijven niets opleggen. De komende periode is heel spannend. En daarbij zal Nefarma niet aan de zijlijn staan. Het is ook ons doel dat iedereen de nieuwe procedure steunt en volgt.’

Om juridisch gepingpong tussen farmaceutische bedrijven en ziekenhuizen te voorkomen, werkt Nefarma aan een Nederlands standaardonderzoekscontract. ‘Daarmee kun je bij 80 tot 90 procent van de onderzoeken de afspraken tussen het bedrijf en de instellingen gemakkelijk vastleggen’, aldus Rijnierse. Ook kwam Nefarma met een voorstel voor standaardproefpersoneninformatie. ‘De CCMO kan dat gebruiken voor de te ontwikkelen applicatie om proefpersoneninformatie te genereren. Een prima initiatief dat de basis kan leveren voor goede proefpersoneninformatie die door alle centra wordt geaccepteerd.’

Toch is er meer nodig om het onderzoeksklimaat in Nederland te verbeteren. ‘We moeten meer openstaan voor nieuwe technologieën’, zegt Rijnierse. Zo heeft Amgen onlangs een genterapiebedrijf overgenomen dat nieuwe therapieën onderzoekt om melanomen te behandelen met gemodificeerde virussen. Maar om die virussen in Nederland bij huidkankerpatiënten te testen, was een milieueffectrapportage vereist. ‘Die moet volgens de Nederlandse regelgeving enkele maanden ter inzage liggen bij het ministerie van Infrastructuur en Milieu. Dat duurt te lang. Voor hetzelfde genterapieonderzoek hebben andere lidstaten op basis van dezelfde Europese milieuregelgeving wel in korte tijd een milieuvergunning verstrekt’, zegt hij. ‘Als Nederland wil meedoen met klinisch onderzoek naar innovatieve therapieën, moeten we bereid zijn om de implementatie van Europese regelgeving in onze nationale milieuwetten kritisch onder de loep te nemen.’

## Secretarissenwerkgroep

De in 2004 opgerichte secretarissenwerkgroep bestaat uit de ambtelijke secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Doel van de secretarissenwerkgroep is te komen tot generieke oplossingen voor 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 2011 is de werkgroep viermaal bijeen geweest. Tijdens deze bijeenkomsten is aandacht besteed aan het stroomlijnen van multicenteronderzoek, de aanpassing van de Richtlijn Externe Toetsing (RET), het formuleren van best practices bij erkende METC's, klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen en voedingsproducten, de *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP) van de bevoegde instanties in de EU, de start van doorlopend toezicht door de CCMO en nieuwe ontwikkelingen rond webportal ToetsingOnline.

Op alle bijeenkomsten van het verslagjaar 2011 is aandacht besteed aan het stroomlijnen van multicenteronderzoek. Gesproken is over de bijdrage die de secretariaten van de METC's kunnen leveren om de procedure te verbeteren. Diverse voorstellen tot wijziging van de Richtlijn Externe Toetsing uit 2004 en de WMO-proefpersonenverzekering zijn aan bod gekomen. Ook het streven naar één document voor proefpersoneninformatie per onderzoek volgens een gestandaardiseerde indeling en een PIF-generator als hulpmiddel zijn de revue gepasseerd. De discussie- en verbeterpunten die tijdens deze bijeenkomsten naar voren kwamen, zijn voor zover mogelijk meegenomen in de nieuwe CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 (RET 2012), die op de laatste bijeenkomst in 2011 op de agenda stond (zie verder de *kadertekst* op blz. 34–37 en de Nieuwe versie RET blz. 38).

Belangrijk doel van de secretarissenwerkgroep is om te komen tot uniforme procedures en het bieden van ondersteuning van hoog niveau. Op basis van ervaringen uit de praktijk en met inachtneming van bestaande wet- en regelgeving, probeert de secretarissenwerkgroep tot een werkwijze te komen die effectief en servicegericht is. In het kader hiervan waren de best practices bij de METC's en de CCMO in 2011 een terugkerend agendapunt.

De ambtelijk secretarissen van acht erkende METC's hebben de wijze van beoordeling van SAE's en SUSAR's van hun METC toegelicht. Daarnaast is gewerkt aan verbetering van de template-METC-besluiten die op verzoek van de METC's zijn herschreven in een taal die minder juridisch van aard is. Inmiddels gebruiken achttien METC's deze template.

Het doel van deze templates is om in Nederland te komen tot geharmoniseerde vastlegging van besluiten, zodat indieners en raden van bestuur in een oogopslag kunnen zien of een onderzoeksdossier is goed- of afgekeurd en welke documenten zijn beoordeeld, ongeacht welke METC de inhoudelijke beoordeling heeft uitgevoerd.

Tevens is een template voor het METC-jaarverslag vastgesteld. Voor het genereren van de cijfers voor het jaarverslag is in overleg met de METC's een standaardjaarrapportage opgesteld waarbij gebruik wordt gemaakt van gegevens uit ToetsingOnline. Daarnaast wordt voor de METC's periodiek een overzicht uit ToetsingOnline gegenereerd, zodat zij eenvoudig en snel kunnen zien

welke studies zij hebben beoordeeld, welke onderzoeken zijn gestart en beëindigd, wat het aantal (nadere) besluiten is dat in ToetsingOnline staat geregistreerd en welke SAE's en SUSAR's zijn gemeld en beoordeeld. In eerste instantie gebeurde dit maandelijks, maar op verzoek van de ambtelijk secretarissen is dit gewijzigd in een kwartaalrapportage (zie Digitalisering, blz. 60–61).

Een van de bijeenkomsten van de secretarissenwerkgroep stond bijna geheel in het teken van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Medewerkers van VWS, IGZ en het RIVM gaven presentaties over het wettelijke kader, de rol van de IGZ bij klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen en de template voor een *Investigational Medical Device Dossier* (IMDD). Naar aanleiding van deze bijeenkomst is een document opgesteld met antwoorden op de meest gestelde vragen over klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. Dit document staat op de website van de CCMO.

Ook klinisch onderzoek met voedingsproducten was, in navolging van een bijeenkomst in 2010, een van de onderwerpen in de secretarissenwerkgroep. Discussiepunten waren de reikwijdte van de WMO, de scheidslijn tussen voedingsproducten en geneesmiddelen en de eisen die bij voedingsonderzoek moeten worden gesteld aan de productinformatie.

In de secretarissenwerkgroep is ook de opzet en de start van het doorlopend toezicht door de CCMO in 2011 toegelicht. Het aandachtsgebied van het eerste project van doorlopend toezicht is de beoordeling van de veiligheidsinformatie bij *investigator initiated* interventieonderzoek door erkende METC's (zie De CCMO als toezichthouder, blz. 64–65).

Tot slot heeft de werkgroep Archivering van de secretarissenwerkgroep het afgelopen jaar haar werkzaamheden afgerond met het opstellen van het rapport *Institutioneel onderzoek*. Hierin zijn beslisregels en procedures beschreven voor het archiveren van onderzoeksdossiers door METC's van algemene ziekenhuizen en niet-instellingsgebonden METC's.





In 2011 ging de webportal ToetsingOnline haar zesde jaar in. Via de portal kunnen indieners het ABR-formulier online invullen en indienen. Het aantal geregistreerde gebruikers van ToetsingOnline is gestegen van circa 10.000 in 2010 naar 11.780 eind 2011. Het aantal actieve gebruikers ligt iets lager. Door de komst van de bindende CCMO-richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline op 1 november 2011 registreren nu alle erkende METC's hun beoordelingsproces in de webportal (zie blz. 39). Met behulp van ToetsingOnline kunnen indieners van onderzoeksdossiers het beoordelingsproces van hun dossier via internet volgen. Met de komst van de richtlijn wordt het ook mogelijk om overzichten te genereren van de gemiddelde beoordelingstermijnen van de erkende METC's en de CCMO. In dit jaarverslag wordt daartoe een eerste aanzet gegeven voor de beoordeling van geneesmiddelenstudies. Het overzicht is voor deze eerste rapportage nog niet helemaal volledig omdat de CCMO-richtlijn Gebruik Webportal ToetsingOnline pas eind 2011 in werking is getreden en voor die datum nog niet alle beoordelingstermijnen in de webportal werden geregistreerd. Om deze reden kunnen nog geen verregaande conclusies worden getrokken uit deze eerste analyse. In het jaarverslag over 2012 zal de CCMO voor het eerst volledige cijfers kunnen presenteren. Pas dan kunnen meer onderbouwde uitspraken worden gedaan over de beoordelingstermijnen van de individuele commissies.

De gemiddelde beoordelingstermijn per toetsingscommissie voor in totaal 481 geneesmiddelen-dossiers vindt u hiernaast. In de figuur is tevens de wettelijke beoordelingstermijn aangegeven. Voor de meeste geneesmiddelenstudies bedraagt deze zestig dagen. Voor onderzoek op het gebied van cel- en gentherapie is de termijn vanwege de complexiteit van deze studies iets langer, namelijk negentig dagen. Deze studies worden

beoordeeld door de CCMO. Anders gezegd, de erkende METC's hebben zestig dagen de tijd voor de beoordeling van geneesmiddelen-dossiers. De wet biedt wel de mogelijkheid de beoordelings-termijn te schorsen als de indiener aanvullende gegevens moet aanleveren of eerst vragen van de oordelende METC moet beantwoorden alvorens een besluit kan worden genomen. Het overzicht laat zien dat de meeste erkende METC's gemiddeld genomen de beoordelingen binnen de wettelijke termijnen afronden. Volgens de huidige (onvolledige) gegevens blijken twee METC's de maximale beoordelingstermijn aanmerkelijk te hebben overschreden. Het betreft de METC in het UMC Utrecht en de Toetsings-commissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (TWOR). De eerste commissie komt met 28 geneesmiddelenstudies uit op een gemiddelde beoordelingstermijn van 95 dagen. De TWOR had voor twee geneesmiddelenstudies gemiddeld 101 dagen nodig om tot een besluit te komen. De oorzaak voor de overschrijdingen is nog niet duidelijk. De CCMO zal dit met beide commissies bespreken. Het is niet uitgesloten dat deze commissies onvoldoende ondersteuning hebben, waardoor de afhandeling van dossiers noodzakelijkerwijs langer dan gewenst op zich laat wachten. Nadere bestudering van de beoordelingstermijnen van de 481 geneesmiddelen-dossiers leert dat de erkende METC's en de CCMO tezamen in 14 procent van de dossiers de beoordelingstermijn overschrijden. Bij het merendeel hiervan is de beoordeling circa zes dagen te laat afgerond. Hoewel de beoordeling van de meeste geneesmiddelen-dossiers binnen de wettelijke termijn wordt afgerond, is in een aantal gevallen verbetering van de doorlooptijden nodig. Wel is het zo dat de beoordelingstermijn an sich niets zegt over de kwaliteit van de inhoudelijke beoordeling. Die kan alleen worden onderzocht middels een gedetailleerde analyse van de METC-beoordeling, zoals de CCMO die uitvoert

in het kader van het doorlopend toezicht (zie blz. 64–65).

In het verslagjaar is gewerkt aan de uitbreiding van ToetsingOnline met een rekenmodule waarmee voor iedere erkende METC en de CCMO kwartaal- en jaarcijfers kunnen worden gegenereerd. De kwartaalcijfers kunnen door de commissies worden gebruikt om hun eigen beoordelingsprocessen te monitoren. De jaarcijfers worden in de toekomst door Toetsing-Online automatisch gegenereerd, zodat iedere METC snel een jaaroverzicht heeft van de beoordeelde studies. Dit overzicht kunnen METC's gebruiken bij het opstellen van hun jaarverslag. Naar verwachting wordt de rekenmodule medio 2012 in gebruik genomen. Ook is gewerkt aan een module waarmee indieners in de toekomst hun onderzoeksdossier via ToetsingOnline digitaal kunnen indienen. De bouw hiervan wordt naar verwachting eind 2012 afgerond. Deze module zal in eerste aanleg worden gebruikt voor de digitale indiening van geneesmiddelen-dossiers bij de CCMO in haar rol van bevoegde instantie (BI). Als blijkt dat de digitale indiening zonder problemen verloopt, zal de module ook beschikbaar komen voor de erkende METC's.

Eind 2011 organiseerde de CCMO een brainstorm-sessie met METC-medewerkers over de verdere ontwikkeling van webportal ToetsingOnline. De METC-medewerkers vertelden onder andere dat zij graag meer mogelijkheden zouden krijgen om zelf analyses te maken met de Toetsing-Online-gegevens van hun commissie. Ook is er gesproken over de (on)mogelijkheden om de gebruiksvriendelijkheid en snelheid van de applicatie en de internetverbinding in de instellingen verder te verbeteren. De CCMO zal de financiering en de uitvoerbaarheid van deze en andere wensen nader onderzoeken.

Beoordelingstermijn

Benchmark

Toetsingscommissies

aantal studies

Gemiddelde beoordelingsduur geneesmiddelenstudies per toetsingscommissie in 2011 (481 studies)\*



ONDERZOEK MET PROEFPERSONEN



\* Het overzicht bevat nog niet de beoordelingstermijnen van alle geneesmiddelenstudies uit 2011.

\*\* De beoordelingstermijn van geneesmiddelenonderzoek is 60 dagen. Voor de beoordeling van gen- en celtherapiestudies geldt een termijn van 90 dagen. Deze studies worden door de CCMO beoordeeld.

De CCMO levert graag een bijdrage aan voorlichting en scholing van klinisch onderzoekers, METC-leden en -medewerkers. Zij doet dit onder meer via het geven van voordrachten bij de zogeheten BROK- en GCP-cursussen die UMC's en andere ziekenhuizen voor hun onderzoekers organiseren (zie blz. 67–69, Presentaties CCMO 2011). Daarnaast ontvangt de CCMO wekelijks per e-mail en telefonisch vele vragen. Er blijkt een grote behoefte te zijn aan uitleg over de omvangrijke en vaak complexe wet- en regelgeving rond klinisch onderzoek.

Om het veld beter van dienst te kunnen zijn, heeft de CCMO in 2011 een plan opgesteld voor de bouw van een e-learningmodule. Wanneer deze module operationeel is, kunnen onderzoekers en anderen via internet op een luchtige wijze zelfstandig hun kennis van wet- en regelgeving testen. Men kan op deze wijze eenvoudig eventuele kennishiaten vaststellen en zich indien nodig gericht verdiepen in bepaalde onderwerpen. De bouw van de e-learningmodule start begin 2012. Naar verwachting wordt de module in de loop van 2012 in gebruik genomen.



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. De commissie wordt ondersteund door een secretariaat. In de wet is vastgelegd dat de ambtenaren van het secretariaat voor de uitoefening van hun taak uitsluitend verantwoording verschuldigd zijn aan de commissie (WMO artikel 15 lid 2).

#### 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 bij De CCMO als toezichthouder, (blz. 64–65).
- 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. 18–22).
- 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. Een wijziging van de WMO, onder andere op dit punt, wordt in 2012 verwacht. Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve besluiten in 2011 staat op blz. 12 en 16.
- 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. 28–30).
- 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 2011 is dit te vinden op blz. 17 en 18.
- voorlichtingstaak. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt verricht. Onderzoekers, politiek, pers en publiek weten de CCMO in toenemende mate te vinden.





Wat dat betekent voor 2011, staat verderop in dit deel en onder het kopje Voorlichting (zie blz. 65).

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement, *Standard Operating Procedures (SOP's)* en het 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 2011 had de CCMO gemiddeld 65 dagen, exclusief eventuele klokstops, nodig om bij 47 primair ingediende dossiers tot een besluit te komen. Echter, een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO 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 overschrijft die voor dat type onderzoek geldt. Van de 47 beoordeelde onderzoeks dossiers in 2011 bleek dit bij negen primaire beoordelingen het geval (19%). Meestal betrof de overschrijding slechts enkele dagen.

De CCMO heeft, in haar rol als bevoegde instantie, 497 onderzoeks dossiers marginaal getoetst. Voor de zogenaamde BI-toets staat een termijn van veertien dagen. In 2011 was de gemiddelde beoordelingstermijn zes dagen. In 486 van de 497 onderzoeks dossiers was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen de termijn van veertien dagen af te ronden. Bij elf onderzoeks dossiers is deze termijn overschreden (2%). Meestal betrof de overschrijding slechts enkele dagen.

Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid wanneer niet binnen een jaar erna is gestart met het onderzoek. De CCMO

heeft als bevoegde instantie elfmaal de beoordeling van een onderzoeks dossier moeten verlengen. Daarnaast ontving de CCMO in 2011 in totaal 1429 substantiële amendementen. Deze zijn 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 geneesmiddelenonderzoek dat inhoudelijk wordt beoordeeld door een erkende METC. Wettelijk is vastgelegd dat de BI slechts een marginale toets uitvoert. Deze toets bestaat uit het controleren van de bijwerkingendatabank EudraVigilance van de Europese Unie (EU) op relevante bijwerkingen (SUSAR's) die niet in het onderzoeks dossier zijn opgenomen. Mogelijk zijn deze bijwerkingen hierdoor niet bekend bij de erkende METC die de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeks dossier uitvoert. De erkende METC's hebben zelf geen toegang tot de EU-bijwerkingendatabank, maar kunnen indien nodig via de CCMO informatie daaruit opvragen. De CCMO consulteert de EU-bijwerkingendatabank alleen voor onderzoeks dossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen.

In 2011 heeft de CCMO 497 nieuwe onderzoeks dossiers marginaal getoetst. Voor alle onderzoeks dossiers werd een verklaring van 'geen bezwaar' gegeven. Voor één onderzoeks dossier was het nodig de oordelende METC te informeren over aanvullende gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank. De CCMO heeft in 2011 voor drie onderzoeks dossiers veiligheidsinformatie van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) doorgestuurd naar de oordelende METC's betrokken bij de beoordeling van studies met de desbetreffende onderzoeksmiddelen. Daarnaast stuurde de CCMO in het verslagjaar eenmaal veiligheidsinformatie vanuit de European Medicines Agency (EMA) door naar

de oordelende METC. Voor substantiële amendementen geeft de CCMO automatisch een verklaring van 'geen bezwaar' af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling van het amendement 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 nader besluit te komen.

Met ingang van 1 december 2011 verzorgt de CCMO zowel de validatie als het invoeren van aanvraagformulieren, die door indieners van onderzoeks dossiers en substantiële amendementen worden aangeleverd, in de EU-databank (Eudract). De CCMO heeft deze taken overgenomen van het CBG. De Eudract-databank bevat basale gegevens over alle geneesmiddelenstudies die in een of meerdere EU-lidstaten worden uitgevoerd. Daarnaast ontvangt de BI met enige regelmaat attenderingen vanuit de Eudract-databank. Deze meldingen worden automatisch naar alle bevoegde instanties binnen de EU gestuurd als in een van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, het onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studi-stop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. De CCMO stelt na ontvangst van deze berichten de oordelende METC op de hoogte. In 2011 informeerde de CCMO de oordelende METC's 108 keer over dergelijke meldingen.

In 2011 heeft de CCMO haar voormalige vice-voorzitter prof dr Cohen gevraagd om de CCMO te vertegenwoordigen bij de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG). De heer Cohen heeft dit verzoek gehonoreerd. De CTFG is een overlegstructuur waarin de bevoegde instanties van verschillende EU-lidstaten proberen te komen tot verdere afstemming van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek.



### 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 een onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen ervan te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing ervan in de EU-lidstaten. Deze tekortkomingen worden door een 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 vond steeds plaats op basis van adviezen van twee CCMO-leden. In 2011 ontving de CCMO veertig VHP-onderzoeksdossiers. Hiervan zijn 37 dossiers beoordeeld. Dat is aanzienlijk meer dan in 2010, toen de CCMO veertien VHP-dossiers ontving. Voor het opstellen van een lijst met bezwaarpunten wordt in de regel aan twee CCMO-leden advies gevraagd. In 2011 is voor twee dossiers van twee verschillende commissies (Metc AMC en Metc AZM) een Metc-lid bij de analyse betrokken. Eind 2011 heeft de CCMO bij twee onderzoeksdossiers met geregistreerde geneesmiddelen aangegeven niet te participeren in de VHP-beoordeling vanwege het relatief grote aantal VHP-dossiers waarvan de procedure nog niet was voltooid. Van de veertig VHP-dossiers uit 2011 hadden veertien dossiers betrekking op onderzoek met geregistreerde

geneesmiddelen en 26 op onderzoek met onge-registreerde geneesmiddelen.

Met ingang van 1 september 2011 is de Vrijwillige Harmonisatie Procedure gewijzigd. Sindsdien stelt per VHP-dossier één coördinerende bevoegde instantie een rapport met bevindingen op. De CCMO heeft, gezien de hoge werkdruk, gemeld vooralsnog alleen als coördinerende bevoegde instantie te kunnen optreden als het dossier na de procedure door de CCMO als toetsingscommissie inhoudelijk moet worden beoordeeld. Gezien de grote toename van het aantal VHP-dossiers zal de CCMO deze procedure begin 2012 evalueren en haar werkwijze mogelijk aanpassen.

### De CCMO als toezichthouder

In 2011 is de CCMO gestart met een nieuw onderdeel bij haar toezichthoudende activiteiten: het doorlopend toezicht. Dit wordt gekenmerkt door een probleemgerichte benadering, waarbij in de beoordeling erkende kwetsbare en wezenlijke punten worden geanalyseerd. Het doorlopend toezicht van de CCMO richt zich om die reden vooral op relevante basisprincipes van medisch-ethische toetsing, het zichtbaar maken van tekortkomingen en het stimuleren van zelfreflectie bij de erkende METC's. De CCMO analyseert hierbij zowel de inhoudelijke beoordeling door de betreffende METC als het door haar gevolgde beoordelingsproces. Beide aspecten zijn immers van belang voor een goed functionerende medisch-ethische toetsingscommissie.

Als aandachtsgebied voor de eerste actie van doorlopend toezicht is gekozen voor een analyse van de beoordeling van de veiligheidsinformatie bij *investigator initiated* interventieonderzoek door erkende METC's. Onder veiligheidsinformatie wordt onder meer verstaan: de paragraaf in het onderzoeksprotocol waarin de onderzoeker de procedure voor het melden van SUSAR's en SAE's beschrijft, de productinformatie, indien van

toepassing het DSMB-charter (met daarin regels voor deze onafhankelijke monitoringscommissie, ofwel de DSMB), de schriftelijke adviezen die METC-leden hebben opgesteld voor de bespreking van het onderzoeksdossier in de plenaire METC-vergadering, de jaarlijkse voortgangs- en veiligheidsrapportages en de beoordeling door de METC van SUSAR's en SAE's die tijdens het verloop van het onderzoek zijn gemeld. Zaken die buiten dit aandachtsgebied vallen, maar die vragen oproepen over het functioneren van de METC, worden ook meegenomen in de analyse die de CCMO uitvoert.

Voor het selecteren van onderzoeksdossiers voor deze toezichtactie is uit de databank van de webportal ToetsingOnline een lijst gemaakt van alle lopende *investigator initiated* interventiestudies die zijn goedgekeurd na 1 januari 2010. Vanaf die datum gelden bij *investigator initiated* onderzoek namelijk aangepaste regels voor het melden van SAE's en SUSAR's. Uit deze lijst zijn *ad random* vier METC's verbonden aan een UMC en vier METC's verbonden aan een lokaal ziekenhuis geselecteerd. De acht geselecteerde METC's (Metc VUMC, CMO regio Arnhem-Nijmegen, Metc AZM, Metc Erasmus MC, Metc NKI/AVL, Metc Atrium-Orbis-Zuyd, Metc Twente en de TWOR) hebben ieder twee onderzoeksdossiers met de bijbehorende *Standard Operating Procedures* (SOP's) en mandaatbesluiten voor analyse naar de CCMO gestuurd. In 2011 zijn de onderzoeksdossiers en SOP's van de vier METC's door de CCMO bestudeerd en plenair besproken. De analyse van de beoordeling door de overige vier METC's wordt begin 2012 afgerond. De METC's ontvangen eerst een brief met de concept-bevindingen van de CCMO-analyse met het verzoek eventuele feitelijke onjuistheden te corrigeren. Na verwerking van de reacties zal de CCMO per METC een briefrapport met conclusies en aanbevelingen opstellen. Eveneens zal de CCMO een overkoepelend rapport opstellen dat naar alle erkende METC's wordt gestuurd.

Doel hiervan is dat zij dit in hun eigen commissie bespreken en waar nodig hun werkwijze aanpassen.

Een belangrijk onderdeel van het doorlopend toezicht door de CCMO is ook een analyse van het effect van het doorlopend toezicht zelf. Hiermee hoopt de CCMO een bijdrage te kunnen leveren aan de ontwikkeling van evidence-based toezicht. Om na te gaan of de nieuwe vorm van doorlopend toezicht effectief is, is een aantal effectindicatoren opgesteld. Aan de hand hiervan wordt gemeten of het beoogde effect (verbetering van de toetsing door erkende METC's) wordt bereikt. Hiertoe zullen na enige tijd bij acht andere METC's twee onderzoeksdossiers worden opgevraagd en geanalyseerd. De CCMO zal bij deze tweede ronde nagaan in hoeverre de toetsingscommissies de aanbevelingen uit het overkoepelend rapport hebben overgenomen bij hun werkzaamheden.

Eind 2011 waren twee gestarte toezichtacties nog niet afgerond. Eén daarvan betrof een melding van een ziektekostenverzekeraar die vroeg om opschorting van twee goedgekeurde geneesmiddelenstudies bij longkankerpatiënten.

De CCMO kwam tot de conclusie dat de METC in het UMC Groningen het onderzoek terecht had goedgekeurd, maar constateerde wel dat sprake was van een aantal procedurele onvolkomenheden. De CCMO vroeg de betreffende METC om een verbeterplan. Dit heeft de CCMO in 2011 ontvangen. De beoordeling hiervan was eind 2011 nog niet afgerond.

De andere toezichtactie waarover de CCMO in haar vorige jaarverslag berichtte, betreft de melding van het voortijdig beëindigen van een klinische studie in UMC Utrecht met intensive care-patiënten lijdend aan delier. Naar aanleiding

van de eerste bevindingen besloot de CCMO vijf andere onderzoeksdossiers bij de oordelende METC op te vragen en te analyseren. Een aantal van deze onderzoeksdossiers is in 2011 in de plenaire vergadering van de CCMO besproken. De overige dossiers worden begin 2012 besproken. Het rapport met de bevindingen en conclusies over de in totaal zes studies die de CCMO opvroeg bij de METC van UMC Utrecht, verschijnt naar verwachting medio 2012.

#### Voorlichting

Ook in 2011 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 (14 dagen) beantwoorden. Verder gaf de CCMO in 2011 een groot aantal presentaties om het project Stroomlijning multicenteronderzoek nader toe te lichten en vragen hierover te beantwoorden (zie ook Project Stroomlijning multicenteronderzoek blz. 34–37) en leverde zij een bijdrage aan de zogeheten BROK- en GCP-cursussen voor klinisch onderzoekers in UMC's en andere ziekenhuizen (zie blz. 67–69, Presentaties CCMO 2011).

#### ...en verder in 2011

In het vorige jaarverslag meldde de CCMO dat zij eind 2010 haar standpunt over het advies van de commissie Doek<sup>3</sup> naar de minister van VWS stuurde (zie CCMO-jaarverslag 2010, blz. 70). In haar schrijven vroeg de CCMO onder andere aandacht voor de regeling in de Angelsaksische wereld voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige proefpersonen waarbij een *'minor increase over minimal risk'* in bepaalde situaties toelaatbaar is. Angelsaksische onderzoekers hebben veel ervaring met deze regeling. De huidige Nederlandse wet biedt deze ruimte bij niet-therapeutisch onderzoek met minder-

jarige proefpersonen niet. In maart 2011 stuurde minister Schippers haar standpunt over het rapport van de commissie Doek naar de Tweede Kamer.<sup>4</sup> Naar verwachting zal in 2012 een wetsvoorstel voor aanpassing van de Nederlandse wet naar het parlement worden gestuurd.

In het verslagjaar vroeg het Topteam sector Life Sciences de CCMO om input voor verbeteringen in het klinisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland. De CCMO zette haar suggesties en aanbevelingen op schrift en gaf daarnaast een mondelinge toelichting in een gesprek met vertegenwoordigers van het Topteam. In haar notitie noemt de CCMO onder andere het belang van een goede opleiding voor klinisch onderzoekers. Een dergelijke opleiding bestaat nog niet in Nederland. Klinisch onderzoekers in UMC's en ziekenhuizen volgen nu een een- of vijfdaagse cursus waarin zij onder andere de wet- en regelgeving krijgen toegelicht. Dat is uiteraard nodig en nuttig. Een opleiding waarin klinisch onderzoekers alle (inhoudelijke) facetten van het opzetten en uitvoeren van klinisch onderzoek leren, ontbreekt echter nog steeds. Een dergelijke opleiding zou een positieve stimulans zijn voor het innovatieve onderzoeksklimaat in de Nederlandse Life Science-sector. De erkende METC's en de CCMO ontvangen nu met enige regelmaat onvoldragen onderzoeksprotocollen die zijn opgesteld door jonge en onervaren klinisch onderzoekers. Als de kwaliteit van de onderzoeksvoorstellen verbetert, zal dit de doorlooptijd van de toetsing verkorten. Verder vroeg de CCMO aandacht voor acties die de overheid zou kunnen ondernemen ten aanzien van de wet- en regelgeving rond klinisch onderzoek. Zo pleitte de commissie voor minder gedetailleerde wet- en regelgeving, het schrappen van de vergunningplicht voor het uitvoeren van klinisch stamcelonderzoek (bovenop het

3. Commissie Doek. Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland, 26–11–2009.

4. <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2011/03/30/kamerbrief-standpunt-advies-commissie-doek.html>

verkrijgen van goedkeuring van het onderzoeksdossier) en een centrale regeling voor een schadeverzekering of compensatie voor proefpersonen. Andere aandachtspunten die de CCMO inbracht, waren het benutten van de kennis van professionals uit het veld en het faciliteren van erkende METC's met goede IT-voorzieningen, zodat de indiening van onderzoeksdossiers in de toekomst volledig digitaal kan plaatsvinden.

Het jaarverslag van de CCMO wordt ieder jaar conform de wet voor 1 april aangeboden aan de minister van vws (wmo art. 27). De minister zendt vervolgens het jaarverslag naar het parlement. In toenemende mate komt de regelgeving voor klinisch onderzoek echter uit Brussel. Zo zijn de regels voor geneesmiddelenonderzoek vastgelegd in de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG). Om ook de leden van het Europees Parlement te informeren over het klinisch onderzoek in Nederland, stuurde de CCMO een Engelstalige versie van het jaarverslag over 2010 naar de Europarlementariërs. Daarnaast stuurde de CCMO op verzoek van de Europese Commissie een reactie op de *consultation paper* ten behoeve van de aanpassing van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG). Het voorstel van de Europese Commissie voor wijziging van deze richtlijn wordt in 2012 verwacht.

Medio 2011 is de CCMO benaderd door een aantal METC's naar aanleiding van nieuw beleid van een internationaal farmaceutisch bedrijf voor het melden van veiligheidsinformatie. Het bedrijf had bij de METC's aangekondigd veiligheidsinformatie, zoals vermoedens van ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en ernstige voorvallen (SAE's) die zijn opgetreden bij studies met proefpersonen, niet meer rechtstreeks te melden bij de oordelende METC. De informatie zou voortaan op een website van de eigen firma worden geplaatst. Aangekondigd werd dat de

METC's voortaan zelf de informatie van deze website zou moeten halen. De CCMO stuurde daarop een schrijven naar het bedrijf. In de brief legde de CCMO uit dat de opdrachtgever (verrichter) van het onderzoek op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo) een *actieve* informatieplicht heeft inzake het melden van veiligheidsinformatie bij de oordelende METC's. Met het plaatsen van veiligheidsinformatie op een eigen website, voldoet de opdrachtgever niet aan haar wettelijke verplichtingen. Verder wees de CCMO het bedrijf op de onevenredige toename van de werklust bij METC's die de introductie van het voorgenomen beleid met zich mee zou brengen.

De CCMO heeft begrip voor de wens van onderzoekers en bedrijven om de administratieve lasten terug te dringen en meer gebruik te maken van ICT-hulpmiddelen bij het melden van SUSAR's en SAE's. De CCMO adviseerde het bedrijf dan ook om gebruik te maken van de mogelijkheden die ToetsingOnline biedt om SUSAR's en SAE's rechtstreeks en digitaal bij de oordelende METC's in te dienen. Deze elektronische route wordt al sinds 1 januari 2010 gebruikt bij niet-commercieel onderzoek.

In haar schriftelijke reactie stelde de Nederlandse vestiging van het bedrijf dat zij geen invloed heeft op het beleid van het buitenlandse hoofdkantoor en dat het gewijzigde beleid ook in Nederland zal worden ingevoerd. Hierop stuurde de CCMO een tweede schrijven waarin zij er nogmaals op wees dat de plannen van het bedrijf niet in overeenstemming zijn met de wmo en dat de commissie ervan uitgaat dat het bedrijf zich aan de Nederlandse wet houdt. Nadien is overleg tot stand gekomen met koepelorganisatie Nefarma, het ministerie van vws, de CCMO en andere partijen. In dit overleg wordt besproken welke aanpassingen van ToetsingOnline nodig zijn om veiligheidsinformatie van commerciële studies eenvoudig te kunnen laten invoeren door farmaceutische bedrijven.

# Presentaties CCMO 2011

## Presentaties

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	31 januari	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	31 januari	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek	Expertmeeting	Nefarma	Woerden	28 februari	MJH Kenter
Proefpersonenverzekering	Expertmeeting	Nefarma	Woerden	28 februari	MJH Kenter
Haalbaarheidsstudie PIF-generator	Expertmeeting	Nefarma	Woerden	28 februari	MJH Kenter
Assessment of cell therapy studies within the Netherlands	ZonMw Workshop on ATMPs	ZonMw	Heeze	9 maart	GH Koëter
Indiening van onderzoek met ATMP's bij de CCMO als toetsende commissie	ZonMw Workshop on ATMPs	ZonMw	Heeze	9 maart	PJM Vossebeld
Stroomlijning multicenteronderzoek	ClinOps meeting	Nefarma	Den Haag	15 maart	MJH Kenter
Proefpersonenverzekering	ClinOps meeting	Nefarma	Den Haag	15 maart	MJH Kenter
Haalbaarheidsstudie PIF-generator	ClinOps meeting	Nefarma	Den Haag	15 maart	MJH Kenter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	21 maart	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	21 maart	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	21 maart	MJH Kenter
Medical research with human subjects in the Netherlands	GCP-cursus	RUG	Groningen	12 april	GH Koëter
Plan invulling toezicht CCMO op METC's	Voorzittersoverleg	CCMO	Den Haag	20 april	MDM AI
Stroomlijning multicenteronderzoek	meeting STZ-ziekenhuizen	STZ	Noordwijk	21 april	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Verbeteren van de infrastructuur voor geneesmiddelenonderzoek in Nederland	ACRON	Zeist	19 mei	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	AMC	Amsterdam	24 mei	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	AMC	Amsterdam	24 mei	MDM AI
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Medisch Directeuren Overleg	Nefarma	Den Haag	24 mei	MJH Kenter
Stem cells and regulations	Honours College	RUG	Groningen	8 juni	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek	Meeting BROK-commissie	NFU	Utrecht	20 juni	MJH Kenter
The Dutch Patient Information Leaflet Generator – Exploring possibilities and challenges	Research Ethics Administration in the 21st Century	Molecular Medicine Ireland	Dublin	24 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
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	27 juni	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	27 juni	MJH Kenter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	27 juni	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Veiligheidsrapportage Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek	VUmc	Amsterdam	6 juli	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	Veiligheidsrapportage Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek	VUmc	Amsterdam	6 juli	MJH Kenter
Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Meeting with Japanese CRCs	Pentheclia	Den Haag	29 augustus	MJH Kenter
Klinisch onderzoek en de CCMO	Artsen werkzaam bij de farmaceutische industrie	Smelt course	Lage Vuursche	31 augustus	GH Koëter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	AMC	Amsterdam	6 september	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	AMC	Amsterdam	6 september	T van Vliet
Medisch-ethische toetsing van onderzoek met geneesmiddelen	Gastcollege	Erasmus MC	Rotterdam	15 september	CTM Brekelmans
Het kind als proefpersoon – geneesmiddelenonderzoek met kinderen in Nederland	Gastcollege	Erasmus MC	Rotterdam	15 september	CTM Brekelmans
Medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen in NL: goed geregeld of tijd voor verandering?	Pieter van Foreest wetenschapslezing	MCA	Alkmaar	21 september	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Infrastructuur klinisch onderzoek	KNAW	Amsterdam	22 september	MJH Kenter
Onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen – SAE's en SUSAR's	NVMETC-scholingsdag	NVMETC	Amsterdam	23 september	MDM AI
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	GCP-cursus	GGD	Amsterdam	27 september	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	GGD	Amsterdam	27 september	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek	Lunchbespreking	VWS	Den Haag	29 september	MJH Kenter
The future of the EU Clinical Trials Directive – Going Dutch?	FIGON-meeting	ZonMw	Lunteren	4 oktober	MJH Kenter
Terugdringing (overbodige) regelgeving	FIGON-meeting		Lunteren	5 oktober	GH Koëter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	FIGON-meeting	DCTF	Lunteren	5 oktober	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	azM	Maastricht	5 oktober	MDM AI
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	azM	Maastricht	5 oktober	MDM AI
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	MCA	Alkmaar	25 oktober	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	GCP-cursus	MCA	Alkmaar	25 oktober	MJH Kenter
Toezicht door de CCMO	METC Groningen	UMCG	Groningen	27 oktober	GH Koëter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek – Op zoek naar de kop-van-jut	Afscheidssymposium Henk 't Hart	UMCG	Groningen	28 oktober	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek	Algemene ledenvergadering NVMETC	NVMETC	Utrecht	2 november	GH Koëter
Toezicht door de CCMO	METC Utrecht	UMCU	Utrecht	10 november	GH Koëter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Najaarsymposium V&VN RP	V&VN RP	Rotterdam	10 november	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	Erasmus MC	Rotterdam	15 november	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	Erasmus MC	Rotterdam	15 november	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	18 november	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	GCP-cursus	Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	18 november	MJH Kenter
The role of an hospital exemption	ATMP-werkgroep	CBG/IGZ	Utrecht	21 november	GH Koëter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Voorlichtingsbijeenkomst	UMCU	Utrecht	24 november	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Isala Klinieken	Zwolle	25 november	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Isala Klinieken	Zwolle	25 november	MJH Kenter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	28 november	MJH Kenter
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	28 november	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	28 november	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Voorlichtingsbijeenkomst	UMCU	Utrecht	29 november	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	Erasmus MC	Rotterdam	1 december	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	Erasmus MC	Rotterdam	1 december	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Medisch Spectrum Twente (MST)	Enschede	5 december	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's en SUSAR's via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Medisch Spectrum Twente (MST)	Enschede	5 december	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Voorlichtingsbijeenkomst	VUmc	Amsterdam	13 december	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Lunchbespreking	AMC	Amsterdam	19 december	MJH Kenter

# Commissie

## Leden

Prof dr JH Beijnen

*ziekenhuisapotheker*  
hoogleraar analytische geneesmiddelentoxicologie, Universiteit Utrecht (lid tot 1 april)

Dr GJJW Bours

*verplegingswetenschapper*  
universitair docent, Universiteit Maastricht

Prof dr LM Bouter

*methodoloog en tevens vicevoorzitter*  
hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

Prof dr AF Cohen

*vicevoorzitter en farmacoloog*  
hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden (lid tot 1 april)

Mr JCJ Dute

*jurist*  
hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen

Prof dr JMA van Gerven

*neuroloog en klinisch farmacoloog*  
hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden (lid per 1 april, hiervoor plv lid)

Prof dr R de Groot

*kinderarts*  
hoogleraar paediatric, Radboud Universiteit Nijmegen

Prof dr HJ Guchelaar

*ziekenhuisapotheker*  
hoogleraar klinische farmacologie, Leids Universitair Medisch Centrum (lid per 1 januari, hiervoor plv lid)

Prof de JCJM de Haes

*gedragwetenschapper*  
hoogleraar medische psychologie, Amsterdam Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr MJ Heineman

*embryodeskundige*  
hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

*proefpersonenlid*  
Lid Commissie van Toezicht betreffende de inlichtingen- en veiligheidsdiensten (CTIVD) en Staatsraad, afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State (lid per 1 april, hiervoor plv lid)

Prof dr CAJ Knibbe

*ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog*  
St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden (lid per 1 december, hiervoor plv lid)

Prof dr GH Köeter

*voorzitter en arts*  
emeritus hoogleraar longziekten, UMC Groningen

Prof dr E van Leeuwen

*ethicus*  
hoogleraar medische ethiek, UMC St Radboud, Nijmegen

Prof dr MM Levi

*arts*  
hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr BA Oostra

*fundamenteel wetenschapper en moleculair geneticus*  
hoogleraar moleculaire genetica, Erasmus MC, Rotterdam (lid tot 1 december)

Prof dr JPJ Slaets

*arts en vanaf 1 april tevens vicevoorzitter*  
hoogleraar geriatrie Rijksuniversiteit Groningen

Drs M Vos-van Gortel

*proefpersonenlid*  
voormalig lid Raad van State (lid tot 1 april)

## Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer

*klinisch farmacoloog*  
hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht

Prof dr DDM Braat

*embryodeskundige*  
hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen (plv lid tot 1 maart)

Prof dr JJM van Delden

*ethicus*  
hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht

Prof dr J Denollet

*medisch psycholoog*  
hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

Mr dr JHHM Dorscheidt

*jurist*  
universitair docent gezondheidsrecht, UMC Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, rechter-plaatsvervanger rechtbank Groningen

Prof dr JHF Falkenburg

*arts*  
hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum (plv lid per 1 september 2011)

Prof dr JDF Habbema

*methodoloog*  
hoogleraar medische besliskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam (plv lid tot 1 januari)

Prof dr JPH Hamers

*verplegingswetenschapper*  
hoogleraar ouderenzorg, Universiteit Maastricht

Prof dr CAJ Knibbe

*ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog*  
St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden (plv lid van 1 april tot 1 december, hierna lid)



Prof dr JA Land

Prof dr HA Moll

Prof dr C Mummery

dr B Nuijen

Prof dr P Vermeij

Mr JHC van Zanen

### Waarnemer namens het ministerie van VWS

Dr ML Vos

Dr GJ Olthof

### 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

ECM (Lies) Admiraal, MSc.

Dr ir MDM (Monique) Al

Drs P (Peer) van Altenborg

Drs DL (Dymph) van Drie-van den Boom

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

CC (Cristina) Enacache

Dr MJH (Marcel) Kenter

E (Eveline) Kooij, MA

Ing SH (Simone) Korevaar

MK (Monika) Krystoporska

Dr MC (Marjanka) Luijterink

drs HJM (Hedwig) Ramirez Londoño-Neggers

Mr RJ (Jim) Terwiel

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

Dr ir T (Trinette) van Vliet

Dr PJM (Paula) Vossebeid

KS (Kirsty) Wilson, BSc

PC (Nance) Wüts-de Groot

#### embryodeskundige

hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen/UMC Groningen (plv lid per 1 maart)  
kinderarts

bijzonder hoogleraar paediatric, Erasmus MC, Rotterdam

*fundamenteel wetenschapper en celbioloog*

hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

*ziekenhuisapotheker*

Slotervaartziekenhuis, Amsterdam (plv lid per 1 december)

*ziekenhuisapotheker*

emeritus hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

*proefpersonenlid*

burgemeester van Amstelveen (plv lid per 1 augustus)

*beleidsmedewerker*

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS (waarnemer tot 1 november)

*beleidsmedewerker*

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS (waarnemer per 1 november)

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

medewerker medische zaken (per 16 december in dienst)

secretaris medische zaken/stafmedewerker kwaliteit toetsing

medewerker informatievoorziening

stafmedewerker communicatie

secretaris medische zaken

administratief medewerker (per 9 augustus in dienst)

algemeen secretaris

juridisch medewerker

coördinator informatievoorziening

medewerker managementondersteuning

secretaris medische zaken

administratief medewerker (per 23 mei in dienst)

secretaris juridische zaken

secretaris juridische zaken

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

medewerker bedrijfsvoering en kwaliteit

administratief medewerker

## Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier	KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product	LUV	lokale uitvoerbaarheidsverklaring
BI	bevoegde instantie	METC	medisch-ethische toetsingscommissie
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers	NFU	Nederlandse Federatie van universitair medische centra
CBG	Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen	NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	PIF	proefpersoneninformatie
CEG	Centrum voor Ethiek en Gezondheid	PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee van de EMA
CMV	cytomegalovirus	RET	Richtlijn Externe Toetsing
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group	RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
CRO	Contract Research Organisation	SAE	serious adverse event
CWO	Centrale wetenschapscommissie	SOP	Standard Operating Procedure
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation	STZ	vereniging Samenwerkende Topklinische opleidings Ziekenhuizen
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
GCP	Good Clinical Practice	VROM	ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
GVHD	graft-versus-host disease	VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
HPV	humaan papillomavirus	WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
I&M	ministerie van Infrastructuur en Milieu	wob	Wet openbaarheid van bestuur
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors	WZL	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
ICT	informatie- en communicatietechnologie	ZBO	zelfstandig bestuursorgaan
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg		
IMDD	Investigational Medicinal Device Dossier		
IVF	in-vitrofertilisatie		
IPS	induced pluripotent stem cells		

### 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 JM Ramirez Londoño-Neggers
Engelse vertaling	Kirsty Wilson (CCMO)
Ontwerp	Total Public, Den Haag
Fotografie	Hedwig JM Ramirez Londoño-Neggers, Utrecht
Druk	Ando BV, Den Haag

April 2012, 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.