

# Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Programma Evaluatie Regelgeving

In de reeks evaluatie regelgeving zijn de volgende publicaties verschenen:

- 1 Bereidheid tot donatie van sperma bij opheffing van anonimiteitwaarborg
- 2 Evaluatie Wet klachtrecht cliënten zorgsector
- 3 Evaluatie Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
- 4 Evaluatie Wet medezeggenschap cliënten zorginstellingen
- 5 Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek
- 6 Evaluatie Wet op de medische keuringen
- 7 Evaluatie Wet op bijzondere medische verrichtingen
- 8 Evaluatie Kwaliteitszorg zorginstellingen
- 9 Evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 10 Evaluatie Wet bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen
- 11 Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 12 Evaluatie Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
- 13 Onderzoek No-fault compensatiesysteem
- 14 Evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
- 15 Tweede evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 16 Onderzoek WKCZ klachtbehandeling in ziekenhuizen
- 17 Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 18 Noodzakelijk kwaad Evaluatie Wet op de dierproeven
- 19 Evaluatie Wet afbreking zwangerschap
- 20 Evaluatie Embryowet
- 21 Derde evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 22 Tweede evaluatie Wet op de medische keuringen
- 23 Evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
- 24 Tweede evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
- 25 Evaluatie Wet foetaal weefsel
- 26 Evaluatie Reclamebesluit geneesmiddelen
- 27 Evaluatie Zorgverzekeringswet en Wet op de Zorgtoeslag
- 28 Evaluatie Wet marktordening gezondheidszorg
- 29 Thematische Wetsevaluatie Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging
- 30 Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Deze rapporten zijn te downloaden en in de meeste gevallen ook te bestellen via [www.zonmw.nl/publicaties](http://www.zonmw.nl/publicaties)

## Tweede evaluatie

### Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Dr. M.J. Stukart<sup>1</sup>

Mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim<sup>2</sup>

Dr. S. van de Vathorst<sup>3</sup>

Dr. A. van der Heide<sup>4</sup>

K. Tromp Msc<sup>3</sup>

Mr. C. de Klerk<sup>2</sup>

1 MOAB488 Onderzoek en Advies, Amsterdam

2 Met Recht, Amsterdam

3 Afdeling Medische Ethiek en Filosofie Erasmus Medisch Centrum

4 Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus Medisch Centrum

## Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Evaluatie Regelgeving kunt u contact opnemen met het secretariaat via [er@zonmw.nl](mailto:er@zonmw.nl) of telefoon 070 349 5128.

ZonMw

Laan van Nieuw Oost Indië 334

Postbus 93245

2509 AE Den Haag

T 070 349 5111

F 070 349 5100

[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)

600/04/2012/ZW, ISBN 9789057631214

Opmaak en productiebegeleiding: Piasau, Zoetermeer

(T 06 5534 7977, [info@piasau.nl](mailto:info@piasau.nl))

Vormgeving omslag: Katja Hilberg, Rotterdam

(T 06 1735 6488, [info@katjahilberg.nl](mailto:info@katjahilberg.nl))

Fotografie Dieter Schütte

Druk: Schultenprint, Zoetermeer

(T 079 362 3612, [info@schultenprint.nl](mailto:info@schultenprint.nl))



De gebruiker mag het werk kopiëren, verspreiden en doorgeven, dan wel remixen (afgeleide werken maken), onder de volgende voorwaarden: *Naamsvermelding* (de gebruiker dient bij het werk de door de maker of de licentiegever aangegeven naam te vermelden (maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat zij daarmee instemmen met uw werk of uw gebruik van het werk), *Niet-commercieel* (de gebruiker mag het werk niet voor commerciële doeleinden gebruiken) en *Gelijk delen* (indien de gebruiker het werk bewerkt kan het daaruit ontstane werk uitsluitend krachtens dezelfde licentie als de onderhavige licentie of een gelijksoortige licentie worden verspreid) *met inachtneming van*: afstandname van rechten (de gebruiker mag afstand doen van een of meerdere van deze voorwaarden met voorafgaande toestemming van de rechthebbende), publiek domein (indien het werk of een van de elementen in het werk zich in het publieke domein onder toepasselijke wetgeving bevinden, dan is die status op geen enkele wijze beïnvloed door de licentie), overige rechten (onder geen beding worden volgende rechten door de licentie-overeenkomst in het gedrang gebracht: (i) het voorgaande laat de wettelijke beperkingen op de intellectuele eigendomsrechten onverlet; (ii) de morele rechten van de auteur en (iii) de rechten van anderen, ofwel op het werk zelf ofwel op de wijze waarop het werk wordt gebruikt, zoals het portretrecht of het recht op privacy.

*Let op:* Bij hergebruik of verspreiding dient de gebruiker de licentievoorwaarden van dit werk kenbaar te maken aan derden.

# Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenvatting	7
1 Inleiding	15
1.1 Onderzoeksbenadering	15
1.2 Opzet en verantwoording	16
1.3 Opbouw van het rapport	19
2 De wet	21
2.1 Voorgeschiedenis	21
2.2 Uitgangspunten en hoofdlijnen van de wet	22
2.3 Uitkomsten eerste evaluatie	23
2.4 Regeringsstandpunt	25
2.5 Wetswijziging	26
2.6 Internationale context en samenhang met andere wetten	27
3 Achtergrond van de wetsuitvoering	31
3.1 Begrippen	31
3.2 Reikwijdte	37
3.3 Het proces van toetsing	39
3.4 Informed consent	44
3.5 Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek	47
4 Implementatie van Richtlijn 2001/20/EG	51
4.1 Het implementeren (omzetten) van EG-richtlijnen	51
4.2 Beleids Theorie van richtlijn 2001/20/EG	54
4.3 Verloop van de implementatie	61
4.4 Consistentie met WMO en Europees recht	68
4.5 Belangrijkste bevindingen	82

5	Besluit verplichte verzekering	85
5.1	Het Besluit	86
5.2	Verzekerbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek	95
5.3	Dekking en schadevergoeding	102
5.4	Regelingen in andere Europese landen	108
5.5	Suggesties in Nederland	113
5.6	Belangrijkste bevindingen	116
6	Ervaringen met toetsing in de praktijk	119
6.1	Onderzoeksopzet	119
6.2	Reikwijdte	124
6.3	Het proces van toetsing	129
6.4	Informed consent	136
6.5	Geneesmiddelenonderzoek	142
6.6	Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek	146
6.7	Proefpersonenverzekering	149
6.8	Belangrijkste bevindingen	153
7	Conclusies en aanbevelingen	157
7.1	Reikwijdte	157
7.2	Het proces van toetsing	159
7.3	Informed consent	162
7.4	Geneesmiddelenonderzoek	163
7.5	Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek	166
7.6	Implementatie van richtlijn 2001/20/EG	168
7.7	Proefpersonenverzekering	170
7.8	Slotbeschouwing	176
	Lijst van afkortingen	179
Bijlage 1	Begeleidingscommissie tweede evaluatie WMO	181
Bijlage 2	Commissie evaluatie regelgeving	183
Bijlage 3	Samenstelling projectteam tweede evaluatie WMO	185
Bijlage 4	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	187
Bijlage 5	Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	209
Bijlage 6	Evaluatieopdracht	215
Bijlage 7	Lijst van geïnterviewde sleutelfiguren	221
Bijlage 8	Kenmerken casestudies	223
Bijlage 9	Tabellen enquêtes	227
Bijlage 10	Taalanalyse patiënteninformatieformulieren	250
Bijlage 11	Vragenlijsten proefpersonenverzekering	261
Bijlage 12	Deelnemerslijst expertmeeting 2 maart 2012 te Amsterdam	265

## Voorwoord

Dit rapport bevat de resultaten van de tweede evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen die is verricht in opdracht van ZonMw.

Het evaluatieonderzoek is uitgevoerd in een samenwerkingsverband van onderzoek- en adviesbureau MOAB488, bureau Met Recht, de afdeling Medische Ethiek en Filosofie en de afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, beide van het Erasmus Medisch Centrum, onder eindverantwoordelijkheid van dr. M.J. Stukart en mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim

Het onderzoek ving aan op 15 januari 2011 en werd afgesloten op 15 maart 2012.

Graag bedanken wij allen die op de een of andere manier hebben bijgedragen aan de evaluatie.

De inbreng van de geraadpleegde sleutelfiguren, de geïnterviewde ervaringsdeskundigen, de respondenten en de deelnemers aan de expertmeeting was voor het onderzoek van groot belang.

Ook danken wij de leden van de begeleidingscommissie voor hun waardevolle opmerkingen en suggesties.

Belangrijk gedurende de hele onderzoeksperiode was de kritische en stimulerende inbreng van onze adviseurs: prof. dr. B. Löwenberg, prof. mr. dr. H.D.C. Roscam Abbing en dr. C. Smit. Wij danken hen voor de tijd en aandacht die zij aan het onderzoek hebben besteed.

Amsterdam, maart 2012





# Samenvatting

## Opdracht

Op 1 december 1999 is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. De WMO heeft als doel de proefpersoon te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren. De bescherming van de wet rust op twee pijlers. Voor de toelaatbaarheid van voorgenomen onderzoek is een positief oordeel vereist van een erkende toetsingscommissie en voor de deelname van proefpersonen is hun geïnformeerde toestemming nodig. In 2004 is de WMO voor de eerste keer geëvalueerd. Dit rapport is het verslag van de tweede evaluatie. De basis voor de evaluatie vormt de opdracht, via ZonMw, van het ministerie van VWS waarin werd verzocht de evaluatie op de volgende vier specifieke aandachtspunten toe te spitsen: de informatie aan proefpersonen en hun ervaringen met deelname aan onderzoek, de implementatie van de richtlijn 2001/20/EG (Goede klinische praktijken bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik), het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, en de ervaringen van onderzoekers en erkende toetsingscommissies met inbegrip van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

## Werkwijze

In het evaluatieonderzoek is nagegaan hoe de wetsuitvoering verloopt, of zich bij de toepassing knelpunten voordoen en of er aanleiding is de wet te wijzigen in het licht van de doelstellingen van de wet en relevante ontwikkelingen. Het evaluatieonderzoek bestond uit drie deelonderzoeken. Deelonderzoek A had als doel inzicht te krijgen in de toepassing van de wet zoals ervaren door proefpersonen, onderzoekers, toetsingscommissies en de CCMO. Dit empirisch onderzoek bestond uit een kwalitatieve studie en een kwantitatief deel. Voorafgaand aan het empirisch onderzoek is een verkennend vooronderzoek uitgevoerd waarin op basis van de literatuur en gesprekken met sleutelfiguren belangrijke aandachtspunten werden geïnventariseerd. In de kwalitatieve studie (*casestudies*) werden de dossiers van 33 geselecteerde onderzoeksprotocollen onderzocht en werden knelpunten en ervaringen van onderzoekers en toetsingscommissies geïnventariseerd. In het kwantitatieve deel van de studie werden *enquêtes* gehouden onder leden van toetsingscommissies, onderzoekers en proefpersonen. Deelonderzoek B betrof de doorwerking van het Europese recht en Richtlijn 2001/20/EG in het bijzonder. Het onderzoek was gericht op het verloop en de kwaliteit van de implementatie van de

Richtlijn in de nationale wetgeving (WMO), de consistentie van de wetwijziging binnen en buiten de WMO en de effecten en knelpunten van de Richtlijn zoals deze is geïmplementeerd. Om hierin inzicht te verkrijgen zijn drie sporen gevolgd: verzameling en bestudering van relevante documenten en literatuur, het voeren van vraaggesprekken met sleutelfiguren en inhoudsdeskundigen en het opstellen van relevante vragen die in het empirisch onderzoek konden worden gesteld. Deelonderzoek C betrof de werking van het Besluit verplichte verzekering. Voor de evaluatie van dit onderdeel zijn vier sporen gevolgd: verzameling en bestudering van relevante documenten en literatuur; het voeren van vraaggesprekken met sleutelfiguren en inhoudsdeskundigen; het opstellen van relevante vragen die in het empirisch onderzoek werden gesteld; en het houden van enquêtes onder verzekeraars, stafjuristen van de Universitair Medische Centra en contactpersonen van leden van de Raad van Europa.

## **Bevindingen**

Bij de wetsuitvoering doen zich knelpunten voor die voor een deel ook uit de eerste evaluatie naar voren kwamen. Deze liggen op het gebied van de reikwijdte van de wet, de kwaliteit van het informed consent, de lange doorlooptijd van toetsing, de toetsing van multicenteronderzoek, de toegenomen bureaucratie en het toezicht op de uitvoering van lopend onderzoek. Nieuwe knelpunten die in deze tweede evaluatie zijn gevonden, liggen vooral op het vlak van geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwamen, en de proefpersonenverzekering. Met name op het punt van de verplichte proefpersonenverzekering is het doel van de regeling, de bescherming van de proefpersoon met schade, blijkens de evaluatie onvoldoende bereikt.

Ten aanzien van de gevonden knelpunten, en tevens op andere onderdelen, worden in dit evaluatierapport aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn nu eens gericht aan de minister van VWS (als bewindspersoon en medewetgever), dan weer aan andere betrokkenen. Een aantal aanbevelingen is erop gericht de toegenomen bureaucratiesering terug te dringen en taken en verantwoordelijkheden te laten waar de wetgever deze heeft neergelegd. Een vermindering van de regeldichtheid zou het proces van toetsing, de motivatie van betrokkenen, de bescherming van de proefpersoon en de voortgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek ten goede komen.

De voornaamste bevindingen worden hieronder besproken.

### *Reikwijdte*

Zolang de WMO in werking is roept de reikwijdte al vragen op. Dat bleek al bij de eerste evaluatie van de WMO in 2004. Alle inspanningen van de CCMO om begrippen te verduidelijken ten spijt, blijkt ook in dit tweede evaluatieonderzoek dat zowel onderzoekers als toetsingscommissies worstelen met de grenzen van de wet. Het gebrek aan helderheid over de reikwijdte van de WMO leidt ertoe dat onderzoeksprotocollen soms onnodig worden ingediend voor toetsing, maar dat ook onderzoek niet voor toetsing wordt aangeboden, terwijl het mogelijk wel onder de WMO valt.

### *Afname van lichaamsmateriaal voor biobanken*

Er is behoefte aan duidelijkheid of de afname van materiaal voor een biobank onder de WMO valt en zo ja, aan welke criteria dit moet worden getoetst. Voor de opvatting van de regering dat de WMO niet van toepassing is, bestaat onvoldoende draagvlak, omdat immers sprake is van onderzoeks-handelingen met mensen in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek.

### *Het toetsingsproces*

De grote meerderheid van de onderzoekers vindt toetsing belangrijk en meent dat dankzij de WMO de bescherming van proefpersonen voldoende gewaarborgd is. Onderzoekers vinden de indiening van een protocol bij een toetsingscommissie echter vaak belastend, evenals als de bureaucratische en tijdrovende rompslomp van het beoordelingsproces.

De doorlooptijd van toetsing van een onderzoeksprotocol is over het algemeen lang. Zo blijkt uit de enquête onder onderzoekers dat in 60% van de gevallen de beoordeling van een protocol langer dan drie maanden duurde. Daarbij duurde de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek relatief vaak het langst en daar werd ook om de meeste aanpassingen gevraagd. De erkende toetsingscommissies besteden relatief (te) veel tijd aan de verbetering van het onderzoeksprotocol. Gemiddeld wordt slechts drie procent van de protocollen afgewezen.

### *Multicenteronderzoek*

Bij multicenteronderzoek levert het afgeven van de lokale uitvoerbaarheidsverklaring niet alleen een moeizaam bureaucratisch proces op, maar ook regelmatig dubbele toetsing van hetzelfde onderzoek. De start van een studie kan hierdoor behoorlijk worden opgehouden en indirect kan de procedure daardoor de deelname van Nederlandse centra aan internationale multicenterstudies negatief beïnvloeden. Het valt niet goed in te zien hoe de recent door de CCMO ingevoerde aanpassing, een onderzoeksverklaring af te geven door het hoofd van de afdeling en de toestemming door de Raad van Bestuur, verbetering kan brengen in de complexiteit van de gang van zaken, de vertraging en de dubbele toetsingen.

### *Informed consent*

De leesbaarheid van de schriftelijke proefpersoneninformatie (PIF) blijkt onvoldoende aangepast aan het taalniveau van de gemiddelde proefpersoon. Ook is er het probleem dat commerciële verrichters lange PIF's aanleveren die meer gericht lijken te zijn op het vermijden van aansprakelijkheid door het vermelden van alle risico's en bijwerkingen, dan op het informeren van de proefpersoon. De toetsingscommissies besteden relatief veel tijd en aandacht aan het verbeteren van het PIF.

### *Ervaringen proefpersonen*

De geënquêteerde proefpersonen waren tevreden over de manier van werving en over de informatie die zij kregen. De informatie is vrijwel altijd schriftelijk en mondeling verstrekt. De belangrijkste reden om deel te nemen aan het onderzoek was voor driekwart van de respondenten dat zij hoopten dat

toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben.

De enquête geeft overigens niet meer dan een indruk van de opvattingen van proefpersonen, omdat de uitkomsten waarschijnlijk niet representatief zijn voor de proefpersoon in het algemeen.

### *Patiëntenparticipatie*

In de 33 casestudies blijken patiënten- en/of consumentenorganisaties nauwelijks een rol te hebben gespeeld bij het opstellen van het protocol of het meedenken over werving en informed consent bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Slechts eenmaal was een patiëntenvereniging betrokken bij de werving en had men meegedacht over de inhoud van het PIF.

De meeste ondervraagde proefpersonen vonden dat men de inhoud van medisch-wetenschappelijk onderzoek moet overlaten aan deskundigen.

### *Geneesmiddelenonderzoek*

Er blijkt soms onzekerheid te bestaan over het begrip geneesmiddelenonderzoek en daarmee over de reikwijdte van de regels voor dergelijk onderzoek binnen de WMO. Toetsingscommissies en onderzoekers weten niet altijd of onderzoek onder de wettelijke regels voor geneesmiddelenonderzoek valt of niet. In het verlengde hiervan zouden enkele toetsingscommissies bij de toepassing van de WMO graag differentiëren naar de aard en het risico van het onderzoek.

Zij vinden de specifieke eisen in de wet te streng voor onderzoek met bestaande geneesmiddelen voor aanverwante indicaties of doseringen. Anderzijds zouden zij graag zien dat enkele eisen voor geneesmiddelenonderzoek ook zouden gelden voor risicovol niet-geneesmiddelenonderzoek.

### *Kennis van onderzoekers*

De toetsingscommissies zijn niet erg positief over de kennis van onderzoekers van de WMO.

Met name de bekendheid met de wettelijke regels voor geneesmiddelen blijkt onvoldoende te zijn. De verplichting voor klinisch onderzoekers aan de Universitair Medische Centra tot het volgen van een BROK (Basiscursus Regelgeving en Organisatie Klinisch Onderzoek)-cursus heeft de kennis van de WMO van onderzoekers binnen de academische instellingen de laatste jaren wel duidelijk verbeterd.

### *Documentatie en administratie bij geneesmiddelenonderzoek*

Onderzoekers ervaren bij de indiening van protocollen van geneesmiddelenonderzoek het compleet maken van het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) en het online invullen van het formulier, om het onderzoek aan te melden bij de European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT), als een groot struikelblok. Ook toetsingscommissies vinden dat in sommige gevallen de indiening vrijwel ondoenlijk is als een onderzoeker geen administratieve ondersteuning krijgt. De commissies ervaren eveneens een toename van de administratieve lasten sinds de implementatie van de EG-richtlijn in de WMO.

## *Weefselmanipulatieproducten*

De specifieke bepalingen van de WMO die gelden voor onderzoek met geneesmiddelen zijn ook van toepassing op onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Dit zijn geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, en weefselmanipulatieproducten. In ons land is voor onderzoek met genterapie en celtherapie centrale toetsing vereist, voor onderzoek met weefselmanipulatieproducten niet.

## *Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek*

In de eerste evaluatie van de WMO werd al geconcludeerd dat van een gestructureerd toezicht op de uitvoering van het onderzoek geen sprake lijkt. Uit dit tweede evaluatieonderzoek blijkt dat in deze situatie maar weinig verandering is gekomen. Hoewel ruim de helft van de toetsingscommissies vindt dat toezicht op lopend onderzoek tot hun taak behoort, hebben zij doorgaans niet de menskracht en de financiële middelen om dat toezicht goed uit te voeren.

## *Monitoring*

Voor onderzoek met geneesmiddelen is *on-site* monitoring verplicht. Dit is vooral voor *investigator-initiated* onderzoek een belasting. Onderzoekers hebben moeite monitors te vinden die onafhankelijk zijn van de onderzoeksgroep en lopen ook aan tegen de hoge kosten van monitoring. Er is daarnaast behoefte aan een duidelijker richtlijn voor monitoring.

## *SAE's en SUSAR's*

Een groot probleem vormt de registratie en beoordeling van ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE's) en onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR's). De meeste toetsingscommissies kunnen deze niet goed beoordelen vanwege het ontbreken van voldoende kennis of informatie. Sinds 1 januari 2010 verplicht de CCMO indieners van *investigated-initiated* onderzoek om alle ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen te melden via ToetsingOnline, ook als het geen geneesmiddelenonderzoek betreft. De CCMO maakt hierbij geen onderscheid tussen SAE's en SUSAR's. De wens om beter zicht te houden op lopend onderzoek is begrijpelijk, maar de verplichting lijkt zijn doel voorbij te schieten en wijkt ook af van de wet.

## *Implementatie van richtlijn 2001/20/EG*

In procesmatig opzicht is de implementatie van richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelenonderzoek in de WMO vrijwel correct verlopen. Inhoudelijk heeft de wetgever een aantal keuzes gemaakt. Eén ervan was om de taak van de bevoegde instantie over drie instanties te verdelen (de CCMO, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor de Gezondheidszorg). Deze opdeling blijkt in de praktijk niet tot problemen te leiden dankzij de goede samenwerking tussen de drie instanties. Andere keuzes betroffen geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwame volwassenen (wilsonbekwamen). Voor geneesmiddelenonderzoek met proefpersonen uit deze groepen heeft de wetgever naast de bestaande algemene bepaling in de WMO (artikel 4) specifieke

bepalingen opgenomen over geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwamen (artikelen 13e en f). Bij geneesmiddelenonderzoek met kinderen heeft deze wijze van implementeren geleid tot onvoldoende interne consistentie in de WMO, bij geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen tot onduidelijkheid. Deze heeft overigens ook te maken met onduidelijkheden in de richtlijn zelf. De laatste keuze van de wetgever betrof de invulling van taken en bevoegdheden van de CCMO als bevoegde instantie. Dit onderdeel van de implementatie is moeizaam verlopen en roept vragen op over de conformiteit met de richtlijn.

### *Proefpersonenverzekering*

Dat de proefpersonenverzekering een niet alledaagse verzekering is met een moeilijk te schatten risico heeft tot nu toe niet tot problemen geleid op het punt van aanbod en reserves. Sterker nog, de verzekering blijkt winstgevend te zijn. Onderzoekers in instellingen met een doorlopende polis blijken voorgenomen onderzoek zonder problemen te kunnen verzekeren. Maar er zijn ook knelpunten. Zo blijkt bij multicenteronderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, een sluitende proefpersonenverzekering soms op praktische problemen te stuiten. Ook het juist en begrijpelijk informeren van proefpersonen over de proefpersonenverzekering is een knelpunt. Verder is de regeling in artikel 3 lid 3 over beëindiging van de verzekeringsovereenkomst een zwakke plek in het Besluit. De mogelijkheid voor toetsingscommissies om ontheffing te verlenen van de verzekeringsplicht wordt onvoldoende benut.

Vergeleken met de regeling in het Tijdelijk besluit (1999-2003) zijn in het huidige Besluit (2003-heden) vooral wijzigingen aangebracht in de dekkingsomvang: verlaging van verzekerde bedragen, beperking van gedekte risico's, nieuwe uitsluitingsgronden en beperking van de termijn van dekking. In de praktijk van de wetsuitvoering wordt de dekking over het algemeen als mager gekenschetst. Zowel instellingen, toetsingscommissies als verzekeraars menen dat de bescherming van de proefpersoon tekort schiet. De conclusie is dat het doel van de regeling, vergoeding van schade die proefpersonen lijden door deelname aan onderzoek, niet wordt bereikt. Het aantal schadevorderingen van proefpersonen is klein. Van de proefpersonen die een schadevordering indienden (rond de 160 in acht jaar tijd) hebben naar schatting drie tot vier proefpersonen gemiddeld per jaar een uitkering ontvangen. Ook dat is een laag percentage. Hoewel verzekeraars geen inzicht geven in hun berekeningen, lijkt de conclusie gewettigd dat de proefpersonenverzekering voor de verzekeraars minder ongunstig heeft uitgepakt dan zij in de onderhandelingen bij de totstandkoming van het Besluit vreesden. Nieuwe onderhandelingen liggen voor de hand.

Het grote probleem voor de proefpersoon die schade lijdt is het aantonen van het causaal verband tussen de schade en het onderzoek. De bewijslast voor de proefpersoon zou moeten worden verlicht. Wanneer nieuwe onderhandelingen niet tot een oplossing leiden waarmee de proefpersoon met schade beter af is, kan de mogelijkheid van een centraal compensatiefonds in beeld komen. Het oprichten van een fonds is een majeure operatie, waarvoor een systeemwijziging en een wetswijziging nodig zijn, nog los van het ontwikkelen van de precieze vormgeving en inhoud ervan. Een fonds lost de huidige problemen niet zomaar op en zorgt voor nieuwe problemen op het vlak van het opbouwen van voldoende reserves en expertise. Het is bovendien niet zeker of een fonds goedkoper

kan werken. De mogelijkheden van een fonds worden momenteel door een aantal partijen onderzocht.





# 1

## Inleiding

Op 1 december 1999 is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. De WMO heeft als doel de proefpersoon te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren. De bescherming van de wet rust op twee pijlers. Voor de toelaatbaarheid van voorgenomen onderzoek is een positief oordeel vereist van een erkende toetsingscommissie en voor de deelname van proefpersonen is hun geïnformeerde toestemming nodig. In 2010 werden ongeveer 1700 onderzoeksprotocollen beoordeeld, waarvan 31% geneesmiddelenonderzoek, 27% (ander) interventieonderzoek en 42% observationeel onderzoek.

Op grond van artikel 37 WMO zendt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) binnen vier jaar na de inwerkingtreding van de wet, en vervolgens telkens na vijf jaar, een verslag over de doeltreffendheid en de effecten van de wet aan de Staten-Generaal. In 2004 is de WMO voor de eerste keer geëvalueerd. Sinds deze eerste evaluatie is de wet tweemaal gewijzigd. Bij de tweede wijziging (in 2006) werd Richtlijn 'Goede klinische praktijken bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik' (2001/20/EG) geïmplementeerd in de WMO.

Dit rapport is het verslag van de tweede evaluatie. De basis voor de evaluatie vormt de projecttekst "Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen" die door ZonMw is opgesteld in overleg met het ministerie van VWS. In de projecttekst werd verzocht de tweede evaluatie op de volgende vier specifieke aandachtspunten toe te spitsen:

- Informatie aan en ervaringen van proefpersonen;
- Implementatie van Richtlijn 2001/20/EG;
- Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;
- Ervaringen van onderzoekers en erkende toetsingscommissies, met inbegrip van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

Elk aandachtspunt werd vergezeld van een aantal onderzoeksvragen (zie bijlage 6 van dit rapport).

### 1.1 Onderzoeksbenadering

Dit tweede evaluatieonderzoek is toegespitst op de volgende vier thema's met bijbehorende onderzoeksvragen:

## **A. Toepassing van de wet in het perspectief van proefpersonen, onderzoekers, erkende toetsingscommissies en CCMO**

Hoe verloopt de toepassing van de wet met betrekking tot:

- De informatie aan en toestemming van proefpersonen
- De deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek door proefpersonen
- De toegankelijkheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek voor proefpersonen
- De bekendheid met en werkbaarheid van de geldende regelgeving voor onderzoekers
- Multicenteronderzoek binnen Nederland en internationaal
- De toetsing van onderzoeksprotocollen
- Het toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek

## **B. Doorwerking van het Europese recht en Richtlijn 2001/20/EG in het bijzonder**

Hoe is de implementatie van de EG-richtlijn verlopen in het licht van:

- De consistentie met Nederlands en Europees recht
- De evaluatie van de richtlijn door de Europese Commissie
- Het geneesmiddelenonderzoek in Nederland

## **C. Werking van het Besluit verplichte verzekering**

Hoe is de werking van het Besluit verplichte verzekering met betrekking tot:

- Het stelsel van directe verzekering
- De verzekeraarbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek
- De dekking en schadevergoeding voor de proefpersoon
- Multicenteronderzoek.

## **D. Doeltreffendheid en effectiviteit van de wet**

Hoe is de doeltreffendheid en effectiviteit met betrekking tot:

- De doelbereiking van de wet op de onderzochte onderdelen en (ongewenste) neveneffecten
- De toepassing in de praktijk en relevante (rechts)ontwikkelingen.

## **1.2 Opzet en verantwoording**

De evaluatie van de WMO vroeg gezien de vraagstelling in de projecttekst en de daarbij gegeven aandachtspunten om een combinatie van kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeksmethoden: literatuuronderzoek en de analyse van bestaand materiaal, onderzoek en analyse van de opvattingen van experts en het verzamelen en analyseren van informatie over kennis, ervaringen en opvattingen

bij degenen die bij de wetsuitvoering zijn betrokken. De wetsevaluatie vergde vanwege de (specialistische) aard en complexiteit een multidisciplinaire aanpak met juridische, medisch-ethische, sociaal-wetenschappelijke en onderzoeksmethodologische inbreng.

## **A. Toepassing van de wet in het perspectief van proefpersonen, onderzoekers, erkende toetsingscommissies en CCMO**

Dit deelonderzoek is empirisch van aard. Naast de beantwoording van de vragen in de projecttekst van ZonMw, is nagegaan of de knelpunten uit het rapport van de eerste evaluatie van de WMO (de reikwijdte van de wet, de toetsing van multicenteronderzoek en de lange doorlooptijd van de toetsing) inmiddels zijn verminderd. Daarnaast is informatie verzameld over de ervaring en opvattingen van betrokkenen met de wet zoals deze is gewijzigd bij de implementatie van EG-richtlijn 2001/20/EG. Ook is onderzocht of onderzoekers knelpunten hebben ervaren bij het afsluiten van een proefpersonenverzekering.

Voorafgaand aan het empirisch onderzoek is een verkennend vooronderzoek uitgevoerd. Hierin werden op basis van de literatuur en gesprekken met sleutelfiguren belangrijke aandachtspunten geïnventariseerd. Daarnaast zijn de uitkomsten van een onderzoek naar de toetsingssystematiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland<sup>1</sup> bestudeerd en is kennis genomen van een inventarisatie van door onderzoekers ervaren knelpunten bij het aanvragen en/of uitvoeren van mensgebonden onderzoek<sup>2</sup>. Het eigenlijke empirisch onderzoek bestond uit een kwalitatieve studie en een kwantitatief deel. In de kwalitatieve studie (*casestudies*) werden de dossiers van 33 geselecteerde onderzoeksprotocollen onderzocht en werden knelpunten en ervaringen van onderzoekers en toetsingscommissies geïnventariseerd. In het kwantitatieve deel van de studie werden *enquêtes* onder leden van toetsingscommissies, onderzoekers en proefpersonen gehouden.

### *Casestudies*

Van tien erkende medisch-ethische toetsingscommissies en de CCMO werden elk drie onderzoeksprotocollen geselecteerd: één protocol met observationeel onderzoek, één met geneesmiddelenonderzoek en één met ander interventieonderzoek. In de selectie is rekening gehouden met de verscheidenheid aan onderzoek in Nederland. Van alle 33 protocollen is het gehele onderzoeks dossier zoals dat aanwezig was bij de toetsingscommissie bestudeerd, met uitzondering van het *Investigational Medicinal Product Dossier* en de *Investigators Brochure*. Op deze wijze werd informatie verzameld over het proces van toetsing. De uitkomsten werden aangevuld en verdiept door middel van vraaggesprekken met onderzoekers en leden van toetsingscommissies. De (schriftelijke) proefpersoneninformatie werd daarnaast onderworpen aan een leesbaarheidstoets.

---

1 De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland, onderzoeksrapport directie Publiek Gezondheid en directie Geneesmiddelen en Medische Technologie. VWS januari 2011

2 Regelgeving mensgebonden onderzoek, een inventarisatie van knelpunten die onderzoekers ervaren bij het aanvragen en/of uitvoeren van mensgebonden onderzoek. Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen april 2011

## *Enquêtes*

Om een beeld te krijgen van de frequentie waarmee de in de casestudies aangetroffen ervaringen en knelpunten zich voordeden, zijn drie enquêtes gehouden, onder respectievelijk de leden en ambtelijk secretarissen van alle erkende toetsingscommissies en de CCMO, een steekproef van 600 onderzoekers en onder de proefpersonen die deel namen aan de onderzoeksprojecten die in de casestudies centraal stonden. Ongeveer 400 proefpersonen zijn gevraagd de enquête in te vullen.

### **B. Doorwerking van het Europese recht en Richtlijn 2001/20/EG in het bijzonder**

Dit deelonderzoek van de evaluatie was gericht op het verloop en de kwaliteit van de implementatie van de Richtlijn in de nationale wetgeving (WMO), de consistentie van de wetswijziging binnen en buiten de WMO en de effecten en knelpunten van de Richtlijn zoals deze is geïmplementeerd. Om hierin inzicht te verkrijgen zijn drie sporen gevolgd: verzameling en bestudering van relevante documenten en literatuur, het voeren van vraaggesprekken met sleutelfiguren en inhoudsdeskundigen en het opstellen van de relevante vragen die in het empirisch onderzoek konden worden gesteld. Er zijn negen vraaggesprekken gevoerd. Over de theorie van implementatie van Europese wetgeving is gesproken met twee hoogleraren op het gebied van wetgeving, wetsevaluatie en Europees recht. Over de totstandkoming van de Richtlijn en de geschiedenis van de implementatie is gesproken met de toenmalige bij de implementatie betrokken wetstechnische en inhoudelijke beleidsambtenaren op VWS. Over de wetsgeschiedenis en de rol van de Raad van State is gesproken met de toenmalige en de huidige betrokken medewerkers van de Raad. Over de ervaringen met de implementatie is gesproken met de algemeen secretaris en de juridisch secretaris van de CCMO en met de huidige betrokken beleidsambtenaren op VWS en de voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Over het toezicht op de uitvoering van de Richtlijn is gesproken met de bij geneesmiddelenonderzoek betrokken inspecteurs en de jurist van de IGZ.

### **C. Werking van het Besluit verplichte verzekering**

Het Besluit Verplichte verzekering (hierna: het Besluit) is op 1 september 2003 in werking getreden en verving daarmee het Tijdelijk Besluit van 5 juli 1999. Het Besluit bevat nadere voorschriften voor de in artikel 7 van de WMO geregelde verplichte verzekering voor proefpersonen. Deze betreffen onder andere de bedragen waarvoor de verzekering afgesloten moet worden, de schade die gedekt moet zijn en de schade die van dekking is uitgesloten. Kort gezegd is de proefpersonenverzekering een beperkte directe schadeverzekering waarbij verwijtbaarheid van de onderzoeker geen rol speelt, maar de proefpersoon wel de causaliteit dient aan te tonen. Met de evaluatie van het Besluit Verplichte verzekering moest worden vastgesteld of het Nederlandse stelsel van een directe verzekering voldoet en welke knelpunten er zijn. Voor de evaluatie van dit onderdeel zijn vier sporen gevolgd: verzameling en bestudering van relevante documenten en literatuur; het voeren van vraaggesprekken met sleutelfiguren en inhoudsdeskundigen; het houden van enquêtes onder inhoudsdeskundigen; en het opstellen van relevante vragen die in het empirisch onderzoek werden gesteld.

Om een beeld te krijgen van de werking van het Besluit zijn zeven vraaggesprekken gevoerd met sleutelfiguren. Over het systeem van de directe verzekering en de werking van het Tijdelijk Besluit is

gesproken met de drie onderzoekers die dit Besluit hebben geëvalueerd. Over knelpunten met het huidige Besluit is gesproken met de secretaris juridische zaken van de CCMO. Over de totstandkoming van het Besluit is gesproken met de raadadviseur van het Ministerie van Justitie die betrokken was bij de onderhandelingen destijds. Over praktijkervaringen is gesproken met een stafjurist van een Universitair Medisch Centrum. Ook is gesproken met de belangrijkste spelers op de verzekeringsmarkt. Daarnaast is gesproken met een grote letselschadeverzekeraar, met het secretariaat van de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie en met een vertegenwoordiger van Nefarma. Aan de overige zeven verzekeraars die een kleiner deel van het medisch wetenschappelijk onderzoek verzekeren, waaronder vooral onderzoek door de farmaceutische industrie, is een vragenlijst gestuurd. Met de grootste van hen is tevens een vraaggesprek gevoerd. Om een beeld te krijgen van het systeem van proefpersonenverzekering in andere Europese landen zijn, via het Steering Committee on Bioethics (CDBI), de contactpersonen van de leden van de Raad van Europa schriftelijk benaderd. Om de vraag te kunnen beantwoorden hoe het staat met de verzekerbaarheid van medisch onderzoek, de bedragen die daarmee gemoeid zijn en de eventuele knelpunten die worden ervaren, zijn de stafjuristen van de acht Universitair Medische Centra benaderd met een vragenlijst.

#### **D. Doeltreffendheid en effectiviteit van de wet**

In dit onderdeel werden de bevindingen per deelonderzoek geanalyseerd en vervolgens waar mogelijk en zinvol met elkaar in verband gebracht en in hun onderlinge samenhang beoordeeld. Op basis van deze synthese van de resultaten van de verrichte deelonderzoeken werd een antwoord geformuleerd op de vraag naar de doelbereiking (bescherming proefpersoon), de doeltreffendheid en effectiviteit, en mogelijke (ongewenste) effecten van de wet. Vervolgens werd de tekst van het evaluatierapport opgesteld. Daarbij zijn conclusies en aanbevelingen geformuleerd die zijn gericht op de wetgever en de diverse *stakeholders*.

#### *Expertmeeting*

Aan de hand van stellingen is in een *expertmeeting* gediscussieerd met een aantal deskundigen met bijzondere kennis van of ervaring met de werking van de WMO en/of het Besluit verplichte verzekering. Doel van deze consultatie was het toetsen van een aantal bevindingen en voorlopige conclusies aan de kennis, ervaringen en opvattingen van de deskundigen. Zij hebben geen inzage gehad in de conceptresultaten van het onderzoek. Een lijst van deelnemers is te vinden in bijlage 12. Enkele deelnemers hechten eraan dat hier wordt vermeld dat zij geen enkele verantwoordelijkheid dragen voor de inhoud van het rapport.

### **1.3 Opbouw van het rapport**

Hoofdstuk 2 is gewijd aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De voorgeschiedenis, uitgangspunten en hoofdlijnen worden belicht, met aandacht voor de bedoeling die de wetgever heeft gehad. Ook wordt aandacht besteed aan de eerste evaluatie, de huidige stand van wetgeving en de internationale context.

Hoofdstuk 3 bevat de achtergronden van de wetsuitvoering. Hier wordt de stand van zaken

weergegeven met betrekking tot begrippen, reikwijdte, het proces van toetsing, informed consent en het toezicht op de uitvoering van onderzoek.

In hoofdstuk 4 zijn de bevindingen bijeengebracht van de evaluatie van de implementatie van richtlijn 2001/20/EG over geneesmiddelenonderzoek. Deze evaluatie is gericht op de thema's geneesmiddelenonderzoek met kinderen en met wilsonbekwamen en de implementatie van specifieke taken en bevoegdheden op grond van de Europese richtlijn.

In hoofdstuk 5 zijn de uitkomsten te lezen van (empirisch) onderzoek naar de werking van het Besluit verplichte verzekering in de praktijk. Hier wordt aandacht besteed aan de totstandkoming, de evaluatie van het Tijdelijk besluit, de verzekeraarbaarheid van onderzoek, de dekking en schadevergoeding, knelpunten en alternatieven.

Hoofdstuk 6 doet verslag van het empirisch onderzoek naar de werking van de wet in de praktijk. De uitkomsten worden besproken aan de hand van de volgende thema's: reikwijdte, toetsingsproces, informed consent, geneesmiddelenonderzoek, toezicht op de uitvoering van het onderzoek en proefpersonenverzekering.

Hoofdstuk 7 ten slotte, brengt de uitkomsten van de deelonderzoeken voor zover mogelijk en zinvol met elkaar in verband en bevat de conclusies en aanbevelingen van deze tweede evaluatie van de WMO.

In dit rapport worden de volgende termen gehanteerd. Verrichter voor degene die de verantwoordelijkheid voor het onderzoek neemt of de opdracht geeft, onderzoeker voor degene die het onderzoek uitvoert, (erkende) toetsingscommissie voor de medisch-ethische toetsingscommissie, centrale commissie voor de CCMO, *investigator-initiated* voor onderzoek dat niet door de industrie wordt geïnitieerd, en commercieel voor onderzoek waarbij dat juist wel het geval is.

# 2

## De wet

Dit hoofdstuk bevat een korte schets van de voorgeschiedenis van de wet (2.1) alsmede de uitgangspunten en de inhoud daarvan op hoofdlijnen (2.2).<sup>3</sup> Dan worden de uitkomsten van de eerste evaluatie beschreven (2.3), gevolgd door het regeringsstandpunt daarop (2.4) en de wetswijziging naar aanleiding van deze evaluatie (2.5). Ten slotte is er aandacht voor de internationale context en de samenhang met andere wetten (2.6).

### 2.1 Voorgeschiedenis

In het wetenschappelijk onderzoek verschoof aan het eind van de jaren zestig van de vorige eeuw het accent van fundamenteel onderzoek naar meer toepassingsgericht onderzoek. Hierdoor ontstond behoefte aan regels die de proefpersoon enige waarborgen konden bieden wanneer hij participeerde in dat toegepaste onderzoek.<sup>4</sup> In 1985 resulteerde dit in een conceptvoorstel Wet inzake medische experimenten, in 1987 gevolgd door een wijzigingsvoorstel, waarna op 18 april 1992 het voorstel van wet houdende Regelen inzake medische experimenten werd ingediend.<sup>5</sup>

Tijdens de parlementaire behandeling rezen vragen over de toelaatbaarheid van niet-therapeutische experimenten met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen. De behandeling van het wetsvoorstel werd stilgelegd totdat de deskundigencommissie Meijers in 1996 advies uitbracht. Toen werd het wetsvoorstel op een aantal punten aangepast, waaronder de naam. Om duidelijk te maken dat de wet ook van toepassing zou zijn op observationeel onderzoek, werd de naam vanaf dat moment 'Regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'.<sup>6</sup> Na aanvaarding in de Tweede Kamer nam de Eerste Kamer het voorstel zonder stemming aan. Op 1 december 1999 trad de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking.<sup>7</sup>

In de WMO is bepaald, dat de doeltreffendheid en de effecten van de wet in de praktijk na vier jaar, en vervolgens elke vijf jaar, geëvalueerd moeten worden. Het rapport van het eerste evaluatieonderzoek

---

3 Zie voor een uitvoerige beschrijving ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2004, p. 11-97.

4 Kamerstukken II, 1991-1992, 22588, nr. 3, p. 2.

5 Kamerstukken II, 1991-1992, 22588, nrs. 1-2.

6 Handelingen 1996-1997, nr. 103 en 104, Handelingen 1997-1998, nr. 4 en 21.

7 Stb. 1998 nr. 161. De wet is tussen 1 april tot 1 december 1999 gefaseerd ingevoerd, zie: Stb. 1999 nr. 145 en Stb. 1999 nr. 486.

verscheen in december 2004.<sup>8</sup> De belangrijkste uitkomsten worden in paragraaf 2.3 besproken. Sinds de inwerkingtreding is de WMO enkele malen gewijzigd. In 2002 was dit naar aanleiding van de invoering van de Embryowet.<sup>9</sup> In 2005 werden enkele knelpunten opgelost (de plaatsvervangende toestemming bij meerderjarige wilsonbekwamen, de centrale beoordeling en de erkenning van toetsingscommissies).<sup>10</sup> In 2006 werd Richtlijn 2001/20/EG 'Goede klinische praktijken bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik' in de WMO geïmplementeerd.<sup>11</sup> Deze implementatie komt in hoofdstuk 5 uitvoerig aan de orde. In 2012 zal een wetswijziging in werking treden in verband met de eerste evaluatie van de WMO en herstel van onvolledige implementatie van richtlijn 2001/20/EG.<sup>12</sup>

## 2.2 Uitgangspunten en hoofdlijnen van de wet

Het doel van de WMO is de proefpersoon te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder daarbij de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren. De wet beoogt daarbij de codificatie en uniformering van normen en zorgvuldigheidseisen die in de onderzoekspraktijk reeds geaccepteerd zijn. De proefpersoon moet er namelijk van uit kunnen gaan dat de wetenschappelijke en ethische aanvaardbaarheid van het onderzoek is getoetst aan algemeen geldende criteria.<sup>13</sup>

De wet is van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of waarbij aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd (artikel 1).<sup>14</sup> Om de proefpersoon te beschermen bevat de wet de verplichting dat elk onderzoeksprotocol wordt getoetst door een onafhankelijke medisch-ethische commissie (artikel 2). In een aantal gevallen toetst de centrale commissie het onderzoeksprotocol: beslissingen in administratief beroep, niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen of wilsonbekwame meerderjarigen, andere vormen van wetenschappelijk onderzoek waarvan een centrale beoordeling door maatschappelijke, ethische of juridische aspecten van het onderzoek gewenst is, en protocollen die de centrale commissie heeft aangewezen om zelf te beoordelen (artikel 19). Het onderzoeksprotocol wordt op toelaatbaarheid getoetst aan de hand van een aantal in de wet neergelegde criteria (artikel 3). Zo moet het onderzoek aanvaardbaar zijn: het moet relevant zijn, het onderzoek moet wetenschappelijk deugdelijk zijn en het belang van het onderzoek moet in verhouding staan tot de risico's en bezwaren voor de proefpersoon. Het onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen is aan een aantal extra eisen gebonden (artikelen 4 en 5).

Een belangrijk uitgangspunt van de wet is, dat onderzoek slechts uitgevoerd mag worden als de proefpersoon, of diens vertegenwoordiger, schriftelijk toestemming heeft gegeven nadat hij

8 ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2004.

9 Stb. 2002, 338.

10 Stb. 2005, 176.

11 Stb. 2006, 3.

12 Kamerstukken II, 31 452. Deze wetswijziging is op 31 januari 2012 door de Eerste Kamer aangenomen (hamerstuk) en zal naar verwachting per 1 mei 2012 in werking treden.

13 Kamerstukken II 1991-1992, 22588, nr. 3, p. 3.

14 Zie over begrippen en reikwijdte hoofdstuk 3 van dit rapport.



schriftelijk afdoende over het onderzoek is geïnformeerd: het informed consent (artikel 6). In de wet is de verplichting opgenomen een verzekering af te sluiten die door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt (artikel 7). Deze verplichting is nader uitgewerkt in het Besluit verplichte verzekering, dat in hoofdstuk 6 van dit rapport uitvoerig aan de orde komt. De verplichtingen van achtereenvolgens de verrichter en de uitvoerder van het onderzoek zijn neergelegd in de artikelen 8 tot 13. Aanvullende regels betreffende geneesmiddelenonderzoek zijn bij de implementatie van richtlijn 2001/20/EG opgenomen in een ingelaste paragraaf 5a (artikelen 13a tot en met r). Specifiek voor geneesmiddelenonderzoek is de eis van duale toetsing (naast goedkeuring van de toetsingscommissie ook een verklaring van geen bezwaar van de bevoegde instantie). Ook gelden andere termijnen, en voorschriften voor de in te dienen stukken en de melding van beëindiging van het onderzoek, bijwerkingen en ernstige voorvallen.

De samenstelling van de commissies en hun taakverdeling is geregeld in artikel 14 en verder. Zo heeft de centrale commissie de taak om bepaalde protocollen te beoordelen, toetsingscommissies te erkennen, toezicht te houden op de werkzaamheden van deze commissies, op te treden als administratief beroepsorgaan, richtlijnen vast te stellen, en informatie te verzamelen over het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland plaatsvindt. Het toezicht op de naleving van de wet is opgedragen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ, artikel 28). Overtreding van een aantal bepalingen is strafbaar gesteld (artikel 33).

## 2.3 Uitkomsten eerste evaluatie

De eerste evaluatie van de WMO was een brede evaluatie. De vraagstelling was hoe de wet in elkaar zit en of zich daarbij specifieke problemen voordoen, hoe de wet in de praktijk functioneert, in hoeverre de doelstellingen bereikt worden en welke effecten de wet heeft op de belangrijkste actoren en op de voortgang van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen.<sup>15</sup>

De algemene conclusie in het rapport luidde, dat de WMO naar behoren functioneert. Het beschermingsniveau van de proefpersoon is ten minste gelijk gebleven ten opzichte van de situatie vóór de WMO. De invoering van de wet bleek wel te leiden tot een forse toename van de bureaucratie, en onderzoekers waren ontevreden over de beoordelingstermijnen. Er bleken ook zorgen te zijn over de kosten van de toetsing in relatie tot de mogelijkheden voor uitvoering van onderzoek. Onderzoek met wilsonbekwamen en kinderen bleek lastig door de strenge eisen die daaraan gesteld worden. Er was dus enige indicatie dat het wetenschappelijk onderzoek belemmeringen ondervindt. Hoewel er veel energie gestoken wordt in de beoordeling van de proefpersoneninformatie bleken proefpersonen niet altijd een tot een goed geïnformeerde weloverwogen beslissing te kunnen komen. Dit vroeg toen om meer aandacht.<sup>16</sup>

### Reikwijdte

Er bleek onduidelijkheid te bestaan bij erkende toetsingscommissies en onderzoekers over de reikwijdte van de wet. De definitie 'medisch wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het

---

15 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 8.

16 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 243, 256-257.

onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze' (artikel 1 onder b) trok volgens de evaluatoren geen grens tussen onderzoek dat wel en niet onder de WMO valt en bleek in de praktijk tot afbakeningsproblemen te leiden. Bovendien rees de vraag of de WMO met deze definitie niet ongewenst de bescherming van de proefpersoon bij niet-interventie onderzoek, zoals met reeds beschikbaar lichaamsmateriaal, tekort deed. Aan de andere kant bleek onderzoek zonder noemenswaardige risico's of ongemakken wel steeds onder de wet te vallen en vroegen de evaluatoren zich af of een vergaande toetsing dan wel op zijn plaats is. Er werd aanbevolen te onderzoeken of uitbreiding van de WMO naar al het wetenschappelijk onderzoek waarbij proefpersonen zijn betrokken wenselijk en mogelijk is.<sup>17</sup>

### **Toezicht op de uitvoering**

Conform de wet bleek bij de toetsing de meeste aandacht uit te gaan naar het onderzoeksprotocol. Van een gestructureerd toezicht op de uitvoering van het onderzoek bleek geen sprake. Dit zou de bescherming van de proefpersoon kunnen schaden. De werkbelasting van de leden van toetsingscommissies leek echter uitbreiding van hun taken in de weg staan. Er werd aanbevolen het voorstel van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) om door de verrichter een verplichte monitoring commissie in te laten stellen die de uitvoering van onderzoek controleert, te overwegen en te onderzoeken.<sup>18</sup> Informed consent krijgt bij de toetsing veel aandacht, maar in de uitvoeringspraktijk is de aandacht hiervoor en de kennis hierover ontoereikend.<sup>19</sup>

### **Verhouding met CCMO**

Hoewel een zekere diversiteit in de beoordeling door de verschillende erkende toetsingscommissies uitgangspunt van de wet was hebben de commissies, mede vanwege door de CCMO opgestelde richtlijnen, meer het karakter van een bestuursorgaan gekregen waarbij de zelfstandige normstelling op de achtergrond raakte. Een van de redenen hiervoor leek te zijn dat de CCMO de toetsingscommissies niet voldoende bij de vaststelling van richtlijnen betrok. De evaluatoren bevelen een meer bottom-up relatie aan tussen CCMO en erkende toetsingscommissies.<sup>20</sup>

### **Multicenteronderzoek**

Voor de toetsing van een multicenter onderzoek is slechts één oordeel nodig. Aanbevolen werd dit in de wettekst op te nemen. De eenmalige toetsing bleek tot problemen te leiden, omdat deze op gespannen voet staat met een gedecentraliseerd systeem van toetsing, en omdat de erkende toetsingscommissies onderling niet altijd voldoende vertrouwen in elkaars toetsing bleken te hebben. Er was dus een spanningsveld tussen diversiteit en uniformiteit.<sup>21</sup>

---

17 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 247- 248 en 258-259.

18 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 249 en 259.

19 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 255 en 259.

20 ZonMw, Evaluatie 2004, p. 249- 254 en 260.

21 ZonMw, Evaluatie 2004, p. 243-244, 249-250 en 259.

## **Wilsonbekwamen**

Er werd bezwaar gemaakt tegen het absolute karakter van de criteria voor onderzoek met wilsonbekwamen, dat geen weging zou toelaten. Het criterium dat onderzoek met wilsonbekwamen alleen mag worden verricht als het niet met wilsbekwamen kan, riep vragen op. Bovendien bleek het vaststellen van wilsonbekwaamheid lastig. De CCMO was slechts belast met de toetsing van bepaald niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen, maar bleek ook ander niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen naar zich toe te hebben getrokken. De evaluatoren vroegen zich af waarom niet al het niet-therapeutisch onderzoek door de CCMO getoetst wordt.<sup>22</sup>

## **Geneesmiddelenonderzoek**

Ten tijde van de eerste evaluatie was de implementatie van richtlijn 2001/20/EG nog niet voltooid. Daarop vooruitlopend vreesden de evaluatoren dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame meerderjarigen na implementatie geen doorgang meer zou kunnen vinden. Bovendien verwachtten ze dat de duale toetsing problemen zou gaan opleveren, omdat de huidige marginale toets van de CCMO niet conform de Richtlijn zou zijn. Onderzoekers vreesden na implementatie voor toenemende bureaucrativering en hogere kosten voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek.<sup>23</sup>

## **Overige punten**

Aanscherping was volgens de evaluatoren nodig van de criteria voor onderzoek met personen in een afhankelijke situatie, bijvoorbeeld dat het onderzoek slechts geringe risico's mag inhouden.<sup>24</sup> De toetsingstaak neemt voor de CCMO een overheersende plaats in. Een reductie van deze taak ten gunste van de andere taken van de CCMO was volgens de evaluatoren het overwegen waard. De afstemming tussen de CCMO en de Inspectie in hun toezichthoudende rol behoeft verbetering.<sup>25</sup> De bureaucratie bleek toegenomen. De werkbelasting van leden van erkende toetsingscommissies en onderzoekers is groot. Gevreesd werd dat door de hoge werkdruk geen nieuwe leden van toetsingscommissies gevonden konden worden. Onderzoekers vonden bovendien de termijn van beoordeling te lang. De wettelijke termijn van 8 weken werd gehaald, maar de feitelijke beoordelingstermijn is langer. Hier moest verbetering in komen.<sup>26</sup>

## **2.4 Regeringsstandpunt**

Op 15 augustus 2005 verscheen het regeringsstandpunt over de eerste evaluatie van de wet.<sup>27</sup> Ter verbetering van de informed consent procedure zegde de regering toe een brochure met algemene informatie te ontwikkelen en de CCMO te vragen een standaardindeling te maken voor de

---

22 ZonMw, Evaluatie 2004, p. 251- 252 en 259.

23 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 246.

24 ZonMw, Evaluatie 2004, p. 252.

25 ZonMw, Evaluatie 2004, p. 254 en 260.

26 ZonMw. Evaluatie 2004, p. 255 en 259-260.

27 Kamerstukken II, 2004-2005, 29963 nr. 2.

onderzoeksspecifieke informatie aan proefpersonen. Voor wat betreft de reikwijdte nam de regering zich voor te bekijken of de wettelijke definitie van wetenschappelijk onderzoek kan worden verduidelijkt. Het heeft de wetgever steeds voor ogen gestaan om onder de reikwijdte te vatten mensgebonden onderzoek op het terrein van ziekte en gezondheid, aldus het standpunt. Blootstellingsonderzoek valt onder de wet wanneer wordt onderzocht of het middel toxisch is voor de mens en welke mate van blootstelling nog veilig is. Ten aanzien van onderzoek met lichaamsmateriaal werd een wet zeggenschap lichaamsmateriaal in het vooruitzicht gesteld.

Intensiever volgen van de uitvoering van onderzoek zou een toename van de werkdruk van toetsingscommissies betekenen. Om de toetsingscommissies zo nodig meer wettelijke instrumenten te geven zou de regering bezien of de regeling voor tussentijdse meldingen en rapportages (artikelen 10 en 21) wijziging behoeft. Voor wat betreft multicenteronderzoek verwees de regering naar het nieuwe artikel 2 onder a., opgenomen bij de omzetting van richtlijn 2001/20/EG, dat bepaalt dat wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, wordt beoordeeld door één bevoegde commissie daartoe aangewezen door degene die het onderzoek verricht.

Wat de rol van de CCMO bij geneesmiddelenonderzoek aangaat (duale toetsing) verwees de regering naar de parlementaire stukken over de implementatie van richtlijn 2001/20/EG. De regering verwierp de interpretatie van de evaluatoren dat het wetsvoorstel voor die implementatie voor wat betreft onderzoek met wilsonbekwamen in strijd zou zijn met de Europese richtlijn.<sup>28</sup> Een opmerkelijke gedachte van de regering in het standpunt is om te overwegen de absolute eis in artikel 4 dat bij niet-therapeutisch onderzoek de risico's verwaarloosbaar en de belasting slechts minimaal moeten zijn, voor de groep tussen twaalf en achttien jaar te laten vervallen. De regering was van mening dat toetsing door de CCMO en dubbele toestemming in die gevallen voldoende waarborgen bieden ter bescherming van de proefpersoon.<sup>29</sup>

## 2.5 Wetswijziging

De uitkomsten van de eerste evaluatie leidden in mei 2008 tot de indiening van een voorstel tot wijziging van de WMO, tevens bedoeld om een onvolledige implementatie van richtlijn 2001/20/EG over geneesmiddelenonderzoek te herstellen.<sup>30</sup> Dit voorstel maakt het onder meer mogelijk de digitale indiening van verzoeken tot beoordeling van onderzoeksprotocollen met de bijbehorende stukken bij ministeriele regeling verplicht te stellen; nadere eisen te stellen aan het proefpersonen-informatie-formulier; en digitale indiening daarvan verplicht te stellen. Het voorstel beperkt de zittingstermijn van leden van toetsingscommissies en stelt een vierjaarlijkse herbeoordeling in van toetsingscommissies door de CCMO. Om onvolledige implementatie van richtlijn 2001/20/EG te herstellen geeft het voorstel de CCMO als bevoegde instantie de bevoegdheid om een lopend onderzoek op te schorten; breidt het voorstel de gronden uit voor de marginale toets van de CCMO van protocollen van geneesmiddelenonderzoek; en herstelt het voorstel het administratief beroep bij

---

28 Dit vraagstuk komt in hoofdstuk 5 uitvoerig aan de orde.

29 Kamerstukken II, 2004-2005, 29963 nr. 2, p. 14-15; zie ook hierover hoofdstuk 5 van dit rapport.

30 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 2. De behandeling van dit wetsvoorstel werd in 2009 opgeschort in afwachting van een rapport over de probiotica-affaire en in 2010 controversieel verklaard na de val van het kabinet Balkenende III.

de CCMO voor geneesmiddelenonderzoek.<sup>31</sup> Tijdens de behandeling in de Tweede Kamer werd een motie aangenomen over openbaarmaking van onderzoeksgegevens. Deze leidde tot een wijziging van artikel 3: de resultaten van het onderzoek worden door de centrale commissie openbaar toegankelijk gemaakt, tenzij daartegen bezwaar wordt gemaakt door degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht.<sup>32</sup> Op 4 oktober 2011 is het wijzigingsvoorstel door de Tweede kamer aangenomen en op 31 januari 2012 door de Eerste Kamer.<sup>33</sup>

Een nieuwe wetwijziging, naar aanleiding van het rapport van de commissie Doek en het regeringsstandpunt daarop, is in voorbereiding.<sup>34</sup> De wetgever is voornemens de voorwaarden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen te verruimen en tevens te bezien of de leeftijdsgrens van 18 jaar meer kan aansluiten op de wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (16 jaar). Deze voorstellen komen in hoofdstuk 5 van dit rapport inhoudelijk aan de orde.

## 2.6 Internationale context en samenhang met andere wetten

De internationale context van de WMO is sinds de eerste evaluatie in zoverre veranderd, dat richtlijn 2001/20/EG over klinisch geneesmiddelenonderzoek intussen is omgezet in de WMO. Over de implicaties daarvan gaat hoofdstuk 5 van dit rapport.

### Verordening geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

Een tweede ontwikkeling in de Europese Unie betreft de regulering van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die op 30 december 2008 van kracht werd.<sup>35</sup> Voor dergelijke geavanceerde geneesmiddelen zijn vanwege de nieuwigheid, complexiteit en technische specificiteit specifieke Europese regels vastgesteld, met als doel de bescherming van de volksgezondheid bij het vrije verkeer van die middelen in de Gemeenschap te garanderen, de markttoelating te harmoniseren en de concurrentiekracht te vergroten. Op het terrein van geneesmiddelen was al een uitgebreid kwaliteits- en veiligheidskader tot stand gekomen, die tot dan toe ook gold voor een tweetal complexe therapeutische producten, te weten de geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie. Voor weefselmanipulatieproducten (*tissue engineering*) ontbrak daarentegen EU-wetgeving.<sup>36</sup> Om in deze lacune te voorzien en tegelijkertijd ook voor de geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie nadere regels te stellen, is de verordening tot stand gebracht. Daarbij is uitdrukkelijk de

31 Zie over de implementatie uitvoerder hoofdstuk 5 van dit rapport.

32 Kamerstukken I, 2011-2012, 31452, A.

33 Handelingen II, Stemmingen, 4 oktober 2011, TK 7-8-18; Kamerstukken I, 2011-2012, 31 452, B, vastgesteld 1 november 2011. Handelingen I van 31 januari 2012 nog niet gepubliceerd.

34 Tweede Kamer, vergaderjaar 2010–2011, 32 500 XVI, nr. 129.

35 Verordening 1394/2007/EG van 11 november 2007, inzake geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en van Verordening EG 726/2004. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie worden ook wel aangeduid als Advanced Therapy Medical Products (ATMP's).

36 Een weefselmanipulatieproduct bestaat geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels en wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen, of daarvoor bij de mens te worden gebruikt dan wel aan de mens te worden toegediend. Het product kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong bevatten, de cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn en het kan ook aanvullende stoffen bevatten.

keuze gemaakt om weefselmanipulatieproducten niet als medische hulpmiddelen te beschouwen, maar (vanwege het hogere beschermingsniveau) als geneesmiddelen. Een EU-verordening werkt rechtstreeks door in de nationale rechtsorde, zodat aanpassing van nationale wetgeving, anders dan bij Europese richtlijnen, als zodanig niet noodzakelijk is.

Als een geneesmiddel, al dan niet geavanceerd, wordt getest op mensen in klinisch onderzoek, dan gelden de regels voor geneesmiddelenonderzoek. Volgens de verordening moet onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie namelijk worden uitgevoerd in overeenstemming met richtlijn 2001/20/EG. Deze richtlijn is in de WMO geïmplementeerd.

De verordening roept in samenhang met de WMO enkele vragen op.<sup>37</sup> Een vraag betreft de beslistermijn voor de beoordeling van onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. De verordening verklaart de voorschriften van richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie over (onder meer) de verlenging van de beslistermijn van toepassing op weefselmanipulatieproducten.<sup>38</sup> Vanwege de rechtstreekse werking van de verordening is implementatie van deze wijziging formeel niet nodig, maar het is de vraag of hierover zonder aanpassing van de WMO voldoende duidelijkheid zal zijn in het veld. Een andere vraag betreft het niveau van toetsing van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Voor bepaalde vormen van klinisch geneesmiddelenonderzoek is de toetsing voorbehouden aan de CCMO.<sup>39</sup> Dit is onder meer het geval bij wetenschappelijk onderzoek op het gebied van genterapie en celtherapie.<sup>40</sup> Voor proeven met weefselmanipulatieproducten is op dit moment geen centrale toetsing vereist. De verordening verklaart de voorschriften voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie van toepassing op weefselmanipulatieproducten. Dat is een direct gevolg van de keuze om dergelijke producten niet als medische hulpmiddelen te beschouwen, maar als geneesmiddelen. De nationale wetgever heeft onderzoek met weefselmanipulatie (*tissue engineering*) (nog) niet voor verplichte centrale toetsing aangewezen. De WMO is naar aanleiding van de verordening niet aangepast en er zijn voor zover bekend geen voornemens om het Besluit centrale beoordeling aan te passen.

---

37 Engberts, D.P. en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p. 83-89; E.T.M. Olsthoorn-Heim en H.D.C. Roscam Abbing, Regeneratieve geneeskunde in gezondheidsrechtelijk perspectief, TvGR 5-Augustus 2010, p. 348-362; Henriette D.C. Roscam Abbing, Patients' rights in a technology and market driven Europe, European Journal of Health law 17 (2010), 16-19.

38 De specifieke vereisten in die richtlijn voor proeven voor geneesmiddelen bij de mens met genterapie en somatische celtherapie zijn van toepassing verklaard op proeven met geneesmiddelen voor weefselmanipulatieproducten (art. 6, lid 7 en artikel 9, leden 4 en 6 richtlijn).

39 Besluit van 5 maart 1999, Stb. 150, houdende regels met betrekking tot de centrale beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zoals dit besluit laatstelijk is gewijzigd bij het Besluit van 10 maart 2007 (Besluit Centrale Beoordeling).

40 Een andere categorie is mogelijk ook tot regeneratieve geneeskunde te rekenen: 'wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel dat genetisch gemodificeerde organismen als bedoeld in artikel 1, onder f, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen bevat'. In dat geval is centrale toetsing van het betreffende wetenschappelijk onderzoek eveneens verplicht.

## Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde

Binnen de Raad van Europa is in 1997 het Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (VRMB) vastgesteld, met enkele jaren daarna het bijbehorende protocol biomedisch onderzoek.<sup>41</sup> Het VRMB is binnen Europa een belangrijk document, dat bepalingen over wetenschappelijk onderzoek bevat. De hoofdregel is, dat onderzoek vrijelijk moet kunnen plaatsvinden, met inachtneming van de voorwaarden ter bescherming van de rechten van de mens. Daarnaast bevat het verdrag specifieke bepalingen ter bescherming van proefpersonen, die tevens zijn uitgewerkt in het protocol biomedisch onderzoek. Nederland heeft het VRMB op de dag van de vaststelling direct ondertekend, maar ratificatie heeft nog niet plaatsgevonden.<sup>42</sup> Het verdrag is zodoende niet bindend.<sup>43</sup> De regering maakte evenwel het voornemen bekend om gelijktijdig met het voorstel tot wijziging van de WMO een wetsvoorstel ter goedkeuring van het VRMB bij de kamer in te dienen.<sup>44</sup> Een andere ontwikkeling binnen de Raad van Europa is nog, dat onlangs een richtlijn is ontwikkeld voor ethische toetsingscommissies.<sup>45</sup>

### Embryowet

De Embryowet heeft raakvlakken met de WMO, al is het alleen maar omdat de toetsingscommissies en de CCMO ook op grond van die wet taken hebben. Een specifiek raakvlak betreft onderzoek met de foetus. Hoewel bij onderzoek met de foetus ook de bescherming van de zwangere vrouw in het geding kan zijn, is onderzoek met de foetus geregeld in de Embryowet en niet in de WMO. In geval van samenloop (onderzoek bij de zwangere is tevens onderzoek bij de foetus) wordt de WMO buiten toepassing verklaard. Er zijn echter goede argumenten om de regels voor onderzoek met de foetus in de WMO op te nemen in plaats van in de Embryowet.<sup>46</sup> De wetgever heeft hier in het wijzigingsvoorstel naar aanleiding van de evaluatie van de Embryowet evenwel van afgezien.<sup>47</sup> De toetsing van onderzoek met de foetus in de baarmoeder blijft in de gewijzigde Embryowet niet voorbehouden aan de CCMO. Artikel 16 lid 1 van de WMO wordt aangepast, zodat de CCMO ook toetsingscommissies belast met de toetsing van protocollen op grond van de Embryowet kan

---

41 Raad van Europa, Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de waardigheid van het menselijk wezen met betrekking tot de toepassing van de biologie en de geneeskunde, Oviedo 4 april 1997. het additionele protocol biomedisch onderzoek dateert van 2005.

42 Dit heeft te maken met een eventueel voorbehoud ten aanzien van artikel 18 lid 2 van het verdrag waarin het tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek wordt verboden, terwijl de Embryowet die totstandkoming op termijn mogelijk maakte (tijdelijk verbod). De Embryowet is inmiddels gewijzigd (de einddatum van het tijdelijke verbod is vervallen), zodat het voorbehoud kan worden opgesteld.

43 De normen van het VRMB gelden ook voor lidstaten die geen partij zijn bij het VRMB (maar wel het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens en de jurisdictie van het Hof hebben erkend) in die zin, dat de burger bij het Hof met een beroep op relevante artikelen van het EVRM mogelijke schending van de normen van het VRMB kan aanvechten.

44 Tweede Kamer, vergaderjaar 2010–2011, 32 500 XVI, nr. 129, p. 7.

45 Steering Committee on Bioethics (CDBI), Guide for Research Ethics Committee Members, 3 December 2010.

46 E.T.M. Olsthoorn-Heim, Medisch-wetenschappelijk onderzoek met de menselijke vrucht, TvGR 6-Oktober 2009, p. 448-456; Kamerstukken II, 2010-2011, 32 610, nr. 4, p. 4.

47 Kamerstukken II, 2010-2011, 32 610, nr. 3. Dit wijzigingsvoorstel verkeert in afwachting van behandeling in de Tweede Kamer (begin februari 2012).

erkennen. De CCMO krijgt daarmee de bevoegdheid op te treden als niet voldaan is aan artikel 16 tweede lid onder c., als de commissie niet heeft geregeld hoe zij zorgt voor de noodzakelijke deskundigheid voor de beoordeling van een onderzoek met foetussen in de baarmoeder.

### **Kaderwet Zelfstandige bestuursorganen**

In 2011 trad de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen in werking.<sup>48</sup> De wet regelt de verhouding tussen de minister en een zelfstandig bestuursorgaan. De minister is verantwoordelijk, kan sturing geven aan en toezicht houden op bestuursorganen. Een van de instrumenten die de minister op grond van de Kaderwet heeft, is de bevoegdheid om besluiten van een bestuursorgaan te vernietigen (artikel 22 Kaderwet). Ook de CCMO is een zelfstandig bestuursorgaan. De vernietigingsbevoegdheid van de minister is echter wat betreft de CCMO buiten toepassing gelaten, vanwege de onwenselijkheid om besluiten van de CCMO in het kader van de beoordeling van onderzoeksprotocollen binnen de politieke beïnvloedingssfeer te brengen.<sup>49</sup> Artikel 14 WMO (centrale commissie) is aangepast, alsook artikel 27 (vijfjaarlijks verslag van de CCMO).

---

48 Stb. 2011, 204.

49 Kamerstukken II, 2010-2011, 31 950, nr. 10, p. 13.



# 3

## Achtergrond van de wetsuitvoering

In dit hoofdstuk worden enkele onderwerpen besproken die van belang zijn voor een goed begrip van de toepassing van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Van deze onderwerpen wordt de stand van zaken weergegeven, om als het ware het achterdoek te vormen voor de uitkomsten van dit rapport. Het gaat daarbij om begrippen (3.1), reikwijdte van de wet (3.2), het proces van toetsing (3.3), informed consent (3.4) en toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek (3.5).

### 3.1 Begrippen

Om te kunnen vaststellen of de WMO in zijn geheel, of een bepaald onderdeel ervan, van toepassing is of niet, is een aantal begrippen van belang. Zonder volledig te zijn worden de belangrijkste hier nader bekeken.

#### **Medisch-wetenschappelijk onderzoek**

Een eerste begrip met onderscheidende betekenis is het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek. De wet zelf zegt in artikel 1 onder b. niet meer dan: ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragwijze’. Om voor de praktijk van de wetsuitvoering meer duidelijkheid te geven heeft de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) sedert de invoering van de wet een aantal wettelijke begrippen nader omschreven. De definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek zoals ontwikkeld door de CCMO luidt als volgt: ‘onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.’<sup>50</sup> Deze definitie moet de afbakening vergemakkelijken met onderzoek dat buiten de WMO valt. Een belangrijke begrenzing is het geneeskundige doel. Als dat er niet is, is de WMO niet van toepassing, maar er zal vanzelfsprekend een grijs gebied zijn. Voorbeelden van twijfelgevallen zijn bepaalde vormen van

---

50 CCMO, Notitie Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek, 25 november 2005; De regering sluit zich hierbij aan, Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2, p. 2.

gedragwetenschappelijk onderzoek, blootstellingsonderzoek en kwaliteitsonderzoek. Ook deze onderzoeken heeft de CCMO nader omschreven.<sup>51</sup>

### **Gedragwetenschappelijk onderzoek**

Bij gedragwetenschappelijk onderzoek is vaak sprake van deelname van proefpersonen die handelingen ondergaan of een gedragwijze krijgen opgelegd. Als de vraagstelling betrekking heeft op de medische wetenschap (psychiatrie, fysiologische effecten), is de WMO van toepassing en is toetsing verplicht. In andere gevallen valt het onderzoek buiten de WMO. Onderscheidend is dus de vraagstelling van het onderzoek.

### **Blootstellingsonderzoek**

Onderzoek waarbij proefpersonen worden blootgesteld aan bepaalde stoffen en deze blootstelling risico's voor de gezondheid met zich meebrengt (zoals onderzoek naar cosmetica, schoonmaakmiddelen, verf en bestrijdingsmiddelen), valt onder de WMO. Bij de toetsing van blootstellingsonderzoek is toxicologische expertise nodig.<sup>52</sup>

### **Kwaliteitsonderzoek**

Kwaliteitscontrole of het vergelijken van een bestaande techniek of instrument met een nieuwe (bijvoorbeeld in verband met kosteneffectiviteit), om te onderzoeken of men wil overstappen op een ander instrument of techniek en niet om generaliseerbare medisch-wetenschappelijke kennis op te doen, is geen medisch-wetenschappelijk onderzoek.

### **Handelingen en gedragwijze**

Ook dit onderdeel van het wettelijke begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek is door de CCMO nader ingevuld.<sup>53</sup> Voorop staat dat de proefpersoon lijfelijk bij het onderzoek betrokken moet zijn, wil de WMO op een onderzoek van toepassing zijn. Onderzoek door middel van een vragenlijst valt alleen onder de wet als het gaat om ingrijpende, belastende of intieme vragen of als de proefpersoon veel tijd kwijt is met invullen. Hoe deze criteria zich verhouden tot de wettelijke definitie is overigens niet helemaal duidelijk.<sup>54</sup> Onderzoek met patiëntengegevens of reeds beschikbaar lichaamsmateriaal valt niet onder de WMO. Het afnemen van extra bloed valt onder de WMO, tenzij de bloedafname deel uitmaakt van de standaardbehandeling. Als bij medisch-wetenschappelijk onderzoek de proefpersonen door randomisatie een behandeling krijgt toegewezen dan valt dit onderzoek onder de WMO, ook als de te vergelijken behandelingen standaard zijn. Onderzoek waarbij twee standaardbehandelingen worden vergeleken, maar waarbij niet wordt gerandomiseerd valt niet onder de WMO.

---

51 CCMO, Notitie Definitie 2005.

52 Gezondheidsraad, Signalering Ethiek en gezondheid, nr. 2004/12, Den Haag 2004; Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2, p.3.

53 [www.ccmo-online.nl](http://www.ccmo-online.nl) Geraadpleegd 10 februari 2012.

54 J.C.J. Dute, De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, TvGR 6-Oktober, 2009, p. 427-437, p. 431.

## Experimentele behandeling

Als een nieuwe operatiemethode, prothese of therapie bij één of enkele patiënten wordt uitgetoetst zonder een wetenschappelijk doel, dus alleen in het belang van de patiënt, is dat een experimentele behandeling die niet onder de WMO valt.<sup>55</sup> Dat is ook nog zo als de resultaten van de behandeling bruikbaar zijn voor wetenschappelijk onderzoek. Het motief voor een experimentele behandeling kan bijvoorbeeld zijn dat bestaande behandelingen niet (meer) werken. Voor dit soort behandelingen gelden de 'gewone' regels van het medisch handelen, zij het dat bij het toepassen van een nog niet beproefde behandeling wel verdergaande eisen worden gesteld aan de hulpverlener. Zodra een experimentele behandeling mede in het belang van kennisvermeerdering wordt aangeboden, is de WMO van toepassing. In methodologisch opzicht verdient het uitproberen in een onderzoeksopzet, getoetst in het kader van de WMO, de voorkeur.<sup>56</sup>

## Geneesmiddel

Op onderzoek met geneesmiddelen zijn naast de bepalingen in de WMO die voor **al** het onderzoek gelden ook een aantal specifieke bepalingen van de WMO van toepassing. Wat is geneesmiddelenonderzoek precies? Artikel 1 onder n. WMO bevat de volgende omschrijving: 'onderzoek dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen'.<sup>57</sup> Deze definitie leidt ertoe, dat onderzoek waarbij (ongeregistreerde) geneesmiddelen worden gebruikt, eigenlijk altijd onder de wet valt, tenzij de proefpersoon dat middel al gebruikte in het kader van de behandeling. Wanneer echter bij de standaardbehandeling geneesmiddelen gratis worden verstrekt (in plaats van voorgeschreven), wordt het onderzoek eveneens gezien als geneesmiddelenonderzoek. Bepaalde vormen van onderzoek vallen buiten de WMO, namelijk onderzoek dat plaatsvindt nadat een geneesmiddel is geregistreerd en dat bij uitstek wordt ingezet voor commerciële doeleinden.<sup>58</sup> Dergelijk onderzoek zou moeten worden getoetst door de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (CGR).<sup>59</sup>

---

55 M.C. (Corrette) Ploem en Jim Terwiel, Experimentele behandeling of medisch-wetenschappelijk onderzoek? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A1197, p. 1-4.

56 J.C.J. Dute, De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, *TvGR* 6-Oktober, 2009, p. 427-437.

57 E.J. Vos en A.D. Huitema, Afbakening van geneesmiddelenonderzoek volgens de gewijzigde Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO), *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006 150(38), p. 2104-2107; Frans van Agt c.s., Afbakening aanbevolen; Geneesmiddelenonderzoek is in de WMO geen eenduidig begrip, *Med Contact* 2007, p. 1730-1731; M.D.B. Schutjens, De nieuwe geneesmiddelenwet, *TvGR* 2-2008, p. 80-98.

58 De IGZ heeft een shortlist opgesteld van de vijf meest kritische en duidelijke aanwijzingen dat marketingdoeleinden een hoofdrol spelen in een fase IV-onderzoek. IGZ, Fase IV-onderzoek als marketinginstrument: beïnvloeding van voorschrijfgedrag door combinatie van elementen; Marketingdoeleinden bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, Den Haag 2009.

59 CGR, Nadere uitwerking art. 16 Gedragscode inzake 'niet-WMO-plichtig onderzoek', [www.cgr.nl](http://www.cgr.nl)

De specifieke bepalingen van de WMO die gelden voor onderzoek met geneesmiddelen zijn ook van toepassing op onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie als bedoeld in artikel 2 van verordening 1394/2007/EG, waarover in hoofdstuk 2 werd gesproken (2.6). Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn: geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie, en weefselmanipulatieproducten.<sup>60</sup> Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie liggen soms op het grensgebied van klassieke geneesmiddelen en andere terreinen, met name die van medische hulpmiddelen.<sup>61</sup> Waar normaliter de belangrijkste werking van een gecombineerd product (als geneesmiddel of als medisch hulpmiddel) uitgangspunt vormt voor de toepasselijke regels, vallen de gecombineerde producten die levensvatbare cellen of weefsels bevatten onder de definitie van weefselmanipulatieproduct ingevolge de verordening. De complexiteit van dergelijke gecombineerde producten vereist dat, ongeacht de werking van het medisch hulpmiddel, het farmacologisch, immunologisch of metabole effect van de levensvatbare cellen en weefsels als de belangrijkste werking van het gecombineerd geneesmiddel wordt gezien. Een voorbeeld van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie is celtherapie.

## **Celtherapie**

Dit is een van de begrippen die niet alleen van belang zijn voor de vraag of de specifieke regels voor geneesmiddelenonderzoek van toepassing zijn, maar ook voor de vraag of centrale toetsing nodig is. Het Besluit centrale beoordeling noemt de onderzoeken waarvan het protocol een positief oordeel moet hebben verkregen van de CCMO.<sup>62</sup> Een daarvan is onderzoek gericht op de ontwikkeling van celtherapie, waarbij gebruik wordt gemaakt van levende cellen. De CCMO heeft dit begrip als volgt omschreven: 'het toedienen van humane (autologe of allogene), of xenogene levende kernhoudende cellen aan de mens waarbij tijdens de isolatie, bewerking en/of toediening sprake is van losse individuele levende cellen en waarbij de (bewerking en/of toediening van de) cellen onderwerp van de onderzoeksvraagstelling zijn.'<sup>63</sup>

## **Medisch hulpmiddel**

Als onderzoek bij mensen wordt gedaan om een medisch hulpmiddel te testen, is de WMO van toepassing (mits de vraagstelling ligt op het gebied van ziekte en gezondheid en er sprake is van het onderwerpen van mensen aan handelingen of het opleggen van een gedragswijze). De specifieke bepalingen voor onderzoek met geneesmiddelen zijn dan niet van toepassing. Hoe het begrip

---

60 Een weefselmanipulatieproduct bestaat geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels en wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen, of daarvoor bij de mens te worden gebruikt dan wel aan de mens te worden toegediend; zie hoofdstuk 2.

61 E.T.M. Olsthoorn-Heim en H.D.C. Roscam Abbing, Regeneratieve geneeskunde in gezondheidsrechtelijk perspectief, TvGR 5- Augustus 2010, p. 348-362.

62 Besluit van 5 maart 1999, houdende regels met betrekking tot de centrale beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), zoals laatstelijk gewijzigd op 29 april 2008, Stb. 2008, 160.

63 CCMO, Definitie celtherapie, 15 april 2008.

medisch hulpmiddel precies is gedefinieerd, is voor de toepassing van de WMO minder van belang.<sup>64</sup> Voor de toetsing van onderzoeksprotocollen wordt ook geen uitputtende kennis vereist van wetgeving op het gebied van medische hulpmiddelen, voedingsmiddelen of geneesmiddelen (markttoelating, aflevering, verpakking etc). Het gaat er immers om dat al het medische onderzoek met mensen onder de WMO valt. Wel belangrijk is het onderscheid met het begrip geneesmiddel, om te beoordelen of de specifieke bepalingen van de WMO voor geneesmiddelenonderzoek wel of niet van toepassing zijn. Daartoe dient de wettelijke omschrijving van geneesmiddelenonderzoek. Ter onderscheiding van geneesmiddelen kan nog het volgende worden gezegd. Volgens de Europese wetgeving over medische hulpmiddelen, die is omgezet in de Wet op de medische hulpmiddelen, is kenmerkend voor een medisch hulpmiddel dat de werking niet primair berust op farmacologische, immunologische of metabole effecten.<sup>65</sup>

Voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen voor gebruik bij mensen is een internationale standaard ontwikkeld, die door de CCMO wordt gevolgd.<sup>66</sup> Onderzoek met medische hulpmiddelen gecombineerd met geneesmiddelen wordt door de CCMO niet gezien als geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO, als het geneesmiddel duidelijk een ondergeschikte rol speelt in de functie van het betreffende medisch hulpmiddel.<sup>67</sup> Valt zo'n gecombineerd middel echter onder een geneesmiddel voor geavanceerde therapie in de zin van verordening 1394/2007/EG, dan zijn de regels voor geneesmiddelenonderzoek wel van toepassing. Onderzoekers willen zo veel mogelijk voorkomen dat hun protocol wordt gezien als geneesmiddelenonderzoek, gezien de administratieve belasting.<sup>68</sup>

---

64 Artikel 1 onder b. Wet op de medische hulpmiddelen luidt: 'medisch hulpmiddel: elk instrument, toestel of apparaat, elke software of stof of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van elk hulpstuk en de software die voor de goede werking ervan benodigd is, dat of die door de fabrikant speciaal is bestemd om te worden gebruikt voor diagnostische of therapeutische doeleinden, en door de fabrikant is bestemd om bij de mens te worden aangewend voor: diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten; diagnose, bewaking, behandeling, verlichting of compensatie van verwondingen of een handicap; onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch proces; beheersing van de bevruchting, waarbij de belangrijkste beoogde werking in of aan het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund.'

65 Waar de geneesmiddelenwetgeving uitgaat van een vergunning vooraf, mogen medische hulpmiddelen in de hele EU op de markt worden gebracht mits voorzien van een CE-keurmerk. De industrie is zelf verantwoordelijk en de overheid houdt repressief toezicht, in combinatie met een systeem van bewaking van meldingen van gezondheidsrisico's waarbij medische hulpmiddelen zijn betrokken. J.A. Lisman, De toelating van geneesmiddelen; hoe effectief is ons systeem? Preadvisie Vereniging voor Gezondheidsrecht 2006, p. 99.

66 International Standard ISO 14155, Second edition 2011-02-01, Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice.

67 CCMO, Definitie Medische hulpmiddelen, 27 oktober 2008. Voor onderzoek met medische hulpmiddelen geldt dat een adequate productinformatie over de veiligheid en kwaliteit van het product en van het toegevoegde geneesmiddel deel moet uitmaken van het te beoordelen onderzoeksdossier. Verder dienen onverwachte gebeurtenissen gemeld te worden aan de METC's, aldus de CCMO.

68 CCMO, Jaarverslag 2006, p. 37.

## Voedingsmiddel

Voor voedingsmiddelen geldt min of meer hetzelfde als voor medische hulpmiddelen. Op onderzoek met voedingsmiddelen of –supplementen is de WMO van toepassing, mits de vraagstelling ligt op het gebied van ziekte en gezondheid en er sprake is van het onderwerpen van mensen aan handelingen of het opleggen van een gedragswijze. Dat zal het geval zijn wanneer de beoogde werking van het voedingsmiddel of -supplement te maken heeft met de gezondheid, zoals bij voedingsmiddelen met een gezondheidsclaim. Het is belangrijk onderscheid te maken tussen een voedingsmiddel en een geneesmiddel, in verband met de specifieke regels in de WMO voor geneesmiddelenonderzoek. De definitie van onderzoek met geneesmiddelen (artikel 1 onder n. WMO) met de uitleg van de CCMO moet hier uitkomst bieden.

## Therapeutisch en niet-therapeutisch

De WMO kent de termen therapeutisch en niet-therapeutisch niet, maar omschrijft de begrippen wel in de artikelen 4, 13<sup>e</sup> en 13f. Het onderscheid tussen deze begrippen is van belang, omdat het mede bepaalt of onderzoek toegestaan is bij wilsonbekwamen, en of het onderzoek lokaal of centraal getoetst moet worden. De WMO verbiedt in principe onderzoek bij minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen dat al dan niet ‘mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen...’(niet-therapeutisch onderzoek)<sup>69</sup>. Wat is therapeutisch onderzoek, ofwel welk onderzoek komt de proefpersoon zelf ten goede? De CCMO volgt de definitie van de commissie Meijers en beschouwt de volgende onderzoeken als therapeutisch<sup>70</sup>:

- dubbelblind interventieonderzoek naar therapeutische effecten;
- gecontroleerd niet-dubbelblind onderzoek, als de proefpersonen deel uitmaken van de interventiegroep of van een controlegroep die de standaardbehandeling ontvangt;
- onderzoek naar de werking van bestaande middelen bij kinderen, hoogbejaarden of personen met een ernstige verstandelijke handicap: hierbij hangt het van de onderzoeksopzet af of sprake kan zijn van een therapeutisch effect.

Als niet therapeutisch wordt beschouwd:

- observationeel onderzoek;
- interventieonderzoek naar werkingsmechanismen in het menselijk organisme;
- vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek (fase I, meestal fase II);
- interventie-onderzoek naar therapeutische effecten, als de proefpersonen deel uitmaken van een niet-blinde controlegroep die geen behandeling (of behandeling met placebo) ondergaat.

---

69 Alleen als het onderzoek ‘niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht en waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn' is onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen toegestaan.

70 CCMO, Notitie Therapeutisch versus niet-therapeutisch, versie november 2009.

## **Interventie-, observationeel - en invasief onderzoek**

Dit onderscheid is opnieuw van belang voor het bepalen door welke commissie (lokaal of centraal) een onderzoek getoetst moet worden. Het niet-therapeutisch interventieonderzoek bij kinderen of wilsonbekwamen moet door de CCMO worden beoordeeld. Observationeel onderzoek bij kinderen of wilsonbekwamen wordt in principe door een erkende toetsingscommissie beoordeeld.

Een interventieonderzoek kenmerkt zich doordat de onderzoeker een interventie doet, om vervolgens de gevolgen van die interventie te meten. De interventie kan variëren van het geven van een voorlichtingsfolder tot het doen van een operatie. Observationeel onderzoek kenmerkt zich doordat er uitsluitend wordt geobserveerd, zonder dat de onderzoeker iets heeft proberen te veranderen.

Het onderscheid kan onduidelijk zijn, bijvoorbeeld wanneer voor een studie bij patiënten metingen gedaan worden voor- en na een operatie die zij ondergaan om redenen los van de studie. De operatie maakt echter geen deel uit van de studie, en ook patiënten die niet aan de studie deelnemen ondergaan deze operatie. De onderzoeker doet deze operatie dus niet om te onderzoeken wat het gevolg ervan is. Slechts de metingen maken deel uit van de studie. Een dergelijke studie is dan ook observationeel.

Een andere verwarring die vaak optreedt heeft te maken met het begrip 'invasief'. Observaties kunnen invasief zijn. Zo is bijvoorbeeld een scopie ter controle van een operatie wel invasief, maar slechts bedoeld om een observatie te doen, en niet om een verandering teweeg te brengen. Een onderzoek kan dus observationeel en invasief zijn.

## **3.2 Reikwijdte**

De hiervoor gegeven omschrijvingen en uitleg van de begrippen kunnen de vraag van de toepasselijkheid niet altijd oplossen (denk aan vragenlijstonderzoek, psychologisch onderzoek en fase-IV onderzoek). De omschrijvingen kunnen evenmin de discussie over de grenzen van de werkingssfeer van de WMO helemaal wegnemen. Een fundamenteel probleem is dat de reikwijdte soms mogelijk te ruim is (ook onderzoek met weinig risico valt onder de wet) en anderzijds mogelijk te beperkt (riskant onderzoek valt er soms buiten). Beide problemen worden hieronder kort besproken. Vervolgens is er aandacht voor de toetsing van onderzoek dat buiten de reikwijdte van de WMO valt, maar waarvan toetsing om verschillende redenen toch wenselijk is.

### **Reikwijdte te ruim**

Een vraag in dit verband is, of onderzoek dat geen of een geringe belasting of risico's voor de betrokkenen met zich meebrengt (echo, bloeddrukmeting, venapunctie, afnemen van wangslimvlies of een enquête) wel onder de WMO behoort te vallen. In het rapport van de eerste evaluatie van de wet wordt gesteld, dat de toepasselijkheid van de wet volgens de wettelijke definitie meer door de aard van de verrichtingen wordt bepaald, dan door de mogelijke draagwijdte en consequenties van het onderzoek.<sup>71</sup> Zou het doel van de wet, bescherming tegen inbreuken op de fysieke en psychische integriteit van de proefpersoon, niet richtinggevend moeten zijn? Aansluiten bij dat doel zal evenwel

---

71 ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2004, p. 248.

opnieuw tot afbakeningsproblemen leiden, en mogelijk zelfs tot wetsontduiking.<sup>72</sup> Daar komt bij dat pas na bestudering van het onderzoeksprotocol inzicht zal ontstaan in de belasting en risico's. De wetgever acht het terecht dat ook dergelijk minder belastend of riskant onderzoek onder de reikwijdte van de wet valt. Ook dan kan het immers zijn dat de belasting voor de proefpersoon niet in redelijke verhouding staat tot het belang van het onderzoek, dat soms van zeer betrouwbare wetenschappelijke waarde is.<sup>73</sup>

In het rapport 'Toetsing op maat' is de opvatting te vinden dat de reikwijdte van de wet in de loop van de tijd is opgerekt, zodat onderzoek aan het WMO-regime wordt onderworpen dat daarin niet thuishoort.<sup>74</sup> Het gaat dan vooral om observationeel onderzoek dat meestal geen of vrijwel geen belasting of risico's voor de proefpersoon oplevert. Via een restrictieve interpretatie van de reikwijdte wordt in het rapport een duidelijker afbakening van de reikwijdte voorgesteld, aan de hand van een formule met criteria die in het rapport worden uitgewerkt.<sup>75</sup> Voor de nieuwe afbakening zou geen wetswijziging nodig zijn. Onderzoek dat op basis van de criteria buiten de WMO valt, zou volgens het rapport desondanks op de één of andere manier moeten worden getoetst. Voor die toetsing van niet-WMO onderzoek wordt zelfregulering bepleit, waarvoor de wet randvoorwaarden zou moeten stellen. De voorstellen in 'Toetsing op maat' hebben geen vervolg gekregen. Er is ook kritiek op gekomen. Zo zijn de nieuwe criteria ingewikkeld en lijkt de voorgestelde afbakeningssystematiek gevormd op basis van voorbeelden van onderzoek met vragenlijsten die wellicht toch al buiten de WMO zouden vallen.<sup>76</sup> Een andere vraag is, of men de reikwijdte van de WMO zonder wetswijziging wel zo kan beperken.<sup>77</sup>

Een andere gedachte in dit verband is om binnen de WMO te zoeken naar procedurele verlichting van de verplichtingen die voor sommige onderzoeken mogelijk te ver gaan. De wet kent wel een zekere differentiatie, bijvoorbeeld door de mogelijkheid om bij ontbreken van risico's ontheffing te krijgen van de verzekeringsplicht, maar er is niet voorzien in een lichter toetsingsregime voor bepaalde onderzoeken. Hierbij kan men denken aan een meldingsplicht in plaats van toetsing, een versnelde procedure voor (vrijwel) risicoloos onderzoek dat in wezen een herhaling vormt van eerder goedgekeurd standaardonderzoek, een minder uitgebreid protocol met een kortere beoordelingstermijn en een lager tarief, een kleinere samenstelling van de toetsingscommissie of afdoen door het secretariaat, een versoepeling in de sfeer van het informed consent en de

---

72 Kamerstukken II, 2004-2005, 29 962, nr. 2, p. 2; M.C. Ploem, Tien jaar WMO: aandachtspunten voor de tweede evaluatie, TvGR 6-Oktober, 2009, p. 418-426.

73 Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2, p. 2-3.

74 Evert-Ben van Veen en Ivette Janssen, Toetsing op maat; een onderzoek naar de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek op de grens van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, in opdracht van de FEDERA en COREON, Den Haag 2008.

75 "1) wordt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek door de hulpverlener afgeweken van de zorg van een goed hulpverlener? 2) worden in het kader van wetenschappelijk onderzoek verrichtingen in de individuele gezondheidszorg onderzocht of onderliggende processen die bij pathologie ertoe leiden dat men zich tot de gezondheidszorg wendt? Dit tweede criterium is echter slechts van toepassing voor zover bij dit onderzoek een situatie wordt geschapen die afwijkt van waarin een redelijk voorzichtig mens zich in het dagelijks leven in zou begeven, onder voor deze categorie van personen enigszins gebruikelijke omstandigheden."

76 J.C.J. Dute, De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, TvGR 6-Oktober, 2009, p. 433-34.

77 J.K.M. Gevers, Naar een gedifferentieerd toetsingsregime? TvGR 6-Oktober 2009, p. 438-447.



onafhankelijke arts.<sup>78</sup> Ook deze suggesties hebben tot nu toe geen vervolg gekregen. Het invoeren van verschillende toetsingsmodaliteiten binnen de WMO is overigens pas aan de orde als de wet zou worden omgevormd tot een brede wet medisch-wetenschappelijk onderzoek, een gedachte die hieronder wordt besproken.

### **Reikwijdte te beperkt**

Een vraag in dit verband is, of de WMO zich niet ook zou moeten uitstrekken tot andere vormen van wetenschappelijk onderzoek dan alleen het medisch onderzoek met proefpersonen. Te denken valt aan onderzoek met lichaamsmateriaal en met patiëntgegevens. De reikwijdte van de WMO zou dan verbreed moeten worden tot een wet die alle mensgeboden onderzoek omvat.<sup>79</sup> Als een belangrijk voordeel (naast meer duidelijkheid en minder afbakeningsproblemen) van een meer omvattende regeling wordt gezien dat dan een meer gedifferentieerd toetsingssysteem mogelijk is voor de verschillende typen onderzoek. Onderdeel zou een aparte regeling voor het afnemen van lichaamsmateriaal ten behoeve van biobanken kunnen zijn. Binnen de WMO is toetsing van biobankonderzoek minder goed mogelijk, vanwege vragen die buiten het WMO-kader vallen (beheer van biobanken) en het ontbreken van een uitgewerkt onderzoeksprotocol op het moment van de afname van het materiaal. Daarom wordt wel voor een gefaseerde toetsing gepleit, waarbij eerst de aanvaardbaarheid van de afname van lichaamsmateriaal wordt getoetst en later het gebruik ervan.<sup>80</sup> <sup>81</sup> De regering heeft de WMO buiten toepassing verklaard op het afnemen van materiaal voor biobanken.<sup>82</sup> Die opvatting is onhoudbaar, omdat ook bij het afnemen van lichaamsmateriaal wel degelijk sprake is van onderzoekshandelingen met mensen in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek.<sup>83</sup> Het standpunt zou er bovendien toe kunnen leiden, dat onderzoekers zich aan de toetsing van de WMO kunnen onttrekken door hun onderzoeksplannen niet te specificeren. Een oplossing van de toetsing van biobankonderzoek is dringend gewenst, nu dat onderzoek een grote vlucht neemt en een wet zeggenschap lichaamsmateriaal op zich laat wachten.

## **3.3 Het proces van toetsing**

### **Rol en samenstelling erkende toetsingscommissies en CCMO**

Onderzoek dat onder de WMO valt, moet vooraf ter goedkeuring worden voorgelegd aan een erkende medisch-ethische toetsingscommissie. In bepaalde gevallen, zoals uiteengezet in hoofdstuk 2, treedt

78 Zie voor een overzicht met verwijzingen naar literatuur de artikelen van Dute en Gevers in TvGR 2009.

79 Els Olsthoorn-Heim en Clasine de Klerk, Juridische analyse in: Nader gebruik nader onderzocht, Rathenau Instituut, Den Haag 2009, p. 53-92; M.C. Ploem, gegeven voor de wetenschap; regulering van onderzoek met gegevens, lichaamsmateriaal en biobanken, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010; Jos Dute, Recente ontwikkelingen rond de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, *Ars Aequi* 2011, p. 565-571.

80 Dute *Ars Aequi* 2011, p. 567.

81 FEDERA Gedragscode 2011 'Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek'

82 Brief van 11 juni 2009 van de Staatssecretaris van VWS aan de erkende METC's; Brief van 20 januari 2010 van de Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies NVMETC; Sophie Boersen, Stukjes mens in de vriezer, *Med Contact* 2010, nr. 23, p.1042-1045.

83 J.K.M. Gevers in TvGR 2009, p. 446.

de CCMO op als toetsende commissie.

De CCMO is de centrale commissie bedoeld in artikel 14 WMO. Zij heeft onder andere tot taak de toetsingscommissies in Nederland te erkennen en toezicht te houden op hun werkzaamheden. Ook kan zij aanvullende richtlijnen vaststellen ten aanzien van de werkwijze van de erkende toetsingscommissies (artikel 24 WMO). Nederland telt, buiten de CCMO, 27 erkende commissies die zich bezighouden met het toetsen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De meeste zijn verbonden aan een instelling. Een aantal is niet aan een instelling gebonden. De samenstelling van de CCMO is geregeld in artikel 14 WMO. Zij bestaat in elk geval uit één of meer artsen, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de farmacie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. De samenstelling van de erkende toetsingscommissies is geregeld in artikel 16 lid 2 onder a. WMO. De commissie bestaat in elk geval uit één of meer artsen en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. In geval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bestaat de commissie tevens uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie. Op grond van artikel 13e WMO dient de toetsingscommissie bij de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek bij minderjarige proefpersonen te beschikken over expertise op het gebied van kindergeneeskunde. In een (aangepaste) CCMO-richtlijn uit 2011<sup>84</sup> is bepaald dat elk lid zitting neemt vanuit één discipline, met uitzondering van de ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Deze beide disciplines kunnen in één persoon vertegenwoordigd zijn. Voorts bevat de richtlijn, naast een uitwerking van opleidings- en ervaringseisen, een algemene eis van onafhankelijkheid van de leden. Zo is het niet wenselijk dat een medewerker van het secretariaat van een erkende toetsingscommissie ook optreedt als (plaatsvervangend) lid van de toetsingscommissie waarvoor zij/hij reeds werkzaam is. Ook wordt een nadere interpretatie gegeven aan de onafhankelijkheidseis van het lid dat beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon, in het bijzonder van vertegenwoordigers van een patiënten(belangen)organisatie die zitting willen nemen in een toetsingscommissie. De toetsingscommissie kan zich laten adviseren door externe deskundigen als dat voor een goede en zorgvuldige oordeelsvorming nodig is.<sup>85</sup> De externe deskundigen kunnen worden uitgenodigd een schriftelijk advies uit te brengen en/of aan de beraadslaging deel te nemen.

## Toetsing

De erkende toetsingscommissie of CCMO toetst onderzoeksprotocollen overeenkomstig de regels van de WMO. Een toetsingscommissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol uitspreken, indien het protocol voldoet aan de eisen die zijn gesteld in artikel 3 WMO. Samengevat zijn deze eisen: dat het wetenschappelijk onderzoek een bijdrage levert aan nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst; er geen eenvoudiger of minder belastende alternatieven zijn; het belang van het onderzoek in verhouding staat tot de bezwaren en het risico van de proefpersoon; het onderzoek aan de methodologische eisen voor wetenschappelijk onderzoek voldoet; het onderzoek

---

84 CCMO-richtlijn Deskundigheideisen (WMO-)leden METC's 2011

85 CCMO-richtlijn Organisatie en Werkwijze Medisch-Ethische Toetsingscommissies 2003

wordt uitgevoerd door of onder leiding van deskundige mensen; de eventuele vergoeding aan de proefpersoon niet bepalend kan zijn geweest voor diens keuze deel te nemen aan het onderzoek; de door de onderzoeker te ontvangen vergoeding in redelijke verhouding staat met de aard, omvang en het doel van het onderzoek; in het protocol staat aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon of groep waartoe de proefpersoon behoort ten goede kan komen; in het onderzoeksprotocol op het wetenschappelijk onderzoek toegesneden criteria voor de werving van proefpersonen zijn opgenomen.

Onderzoek met mensen moet een extra, marginale toets ondergaan als het gaat om geneesmiddelenonderzoek. Deze toets vindt plaats door de bevoegde instantie (BI). In de meeste gevallen treedt de CCMO op als BI. In die gevallen waarin de CCMO de toetsende commissie is, treedt de minister van VWS op als BI. Zonder positief oordeel is het uitvoeren van WMO-plichtig onderzoek verboden.

### **In te dienen documenten bij toetsing**

Het onderzoeksdossier dat moet worden ingediend bij toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen bevat doorgaans onder meer het Algemeen Beoordeling en Registratie (ABR)-formulier<sup>86</sup>, het onderzoeksprotocol, het proefpersoneninformatie- en toestemmingsformulier en de certificaten van de proefpersonenverzekering. Bij geneesmiddelenonderzoek is daarnaast informatie vereist over het geneesmiddel dat wordt onderzocht, in de vorm van een Investigator's Brochure en een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD, alleen voor niet-geregistreerde geneesmiddelen)<sup>87</sup>. Voor onderzoek met medische hulpmiddelen heeft de CCMO een model Investigational Medical Device Dossier (IMDD) ontwikkeld, dat onderdeel kan uitmaken van het onderzoeksdossier. In het IMDD wordt de technische informatie over het medisch hulpmiddel op gestructureerde wijze opgenomen hetgeen de beoordeling kan vereenvoudigen. Voorts moet bij geneesmiddelenonderzoek een formulier worden bijgevoegd als bewijs dat het onderzoek is aangemeld in de database van de European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT), die al het klinisch onderzoek met geneesmiddelen in de EU sinds mei 2004 omvat. Daarnaast dienen, met name bij onderzoek dat geïnitieerd wordt door de farmaceutische industrie, de onderzoekscontracten ter beoordeling aan de toetsingscommissie te worden overhandigd.<sup>88</sup> De beoordeling beperkt zich tot twee aspecten uit het onderzoekscontract: de regels voor de voortijdige beëindiging van het onderzoek en de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens. In onder meer artikel 3 WMO is opgenomen dat het waarschijnlijk moet zijn dat het onderzoek kennis oplevert op het gebied van de medische wetenschap en dat die kennis toegankelijk wordt gemaakt. Wanneer afspraken worden gemaakt over het vroegtijdig stopzetten van het onderzoek of beperkingen aan de openbaarmaking van de resultaten, kan dit op gespannen voet hiermee komen te staan.

### **Trialregister**

In 2008 is in de *Verklaring van Helsinki* (Declaration of Helsinki, DOH), een belangrijk document voor de ethiek van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, opgenomen dat iedere klinische

---

86 CCMO-richtlijn ABR-formulier 2001

87 Een IMPD is ook verplicht bij onderzoek met niet geregistreerde medische hulpmiddelen.

88 CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten

trial in een publiekelijk toegankelijke database geregistreerd moet zijn nog vóór de werving van de eerste proefpersoon (artikel 19 DOH).<sup>89</sup> Deze registratie van trials dient meerdere doelen, zoals ook door de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt onderschreven.<sup>90</sup> Allereerst zou de registratie het selectief publiceren van conclusies uit wetenschappelijk onderzoek tegen moeten gaan. Door alle onderzoeken nog voor de start in een register te vermelden kan een compleet overzicht worden gekregen van alle studies, en niet alleen van die studies die een positieve uitkomst hebben. Een tweede doel is het bijhouden van de uitkomsten van alle trials, omdat onder andere in de Verenigde Staten is gebleken dat sommig commercieel onderzoek met een voor de industrie ongunstige uitkomst niet publiek was gemaakt.<sup>91</sup> Ten derde kan hiermee onnodig dubbel onderzoek worden vermeden. En tenslotte geeft de WHO nog als doelstellingen dat het register samenwerking en zelfs prospectieve meta-analyses mogelijk kan maken, dat het geïnteresseerde patiëntengroepen en onderzoekers informeert over mogelijke deelname, dat duidelijk wordt op welke gebieden nog geen of onvoldoende onderzoek gedaan is en dat trials verbeterd kunnen worden doordat in een vroege fase problemen worden geïdentificeerd. De WHO heeft een lijst van 20 eisen geformuleerd waar een goed register aan zou moeten voldoen.

In december 2008 is de CCMO gestart met een proefversie van haar openbare register met kerngegevens over mensgebonden onderzoek. Opname van deze basale gegevens was op vrijwillige basis, maar is standaard voor alle nieuwe studies sinds 1 november 2009. Het CCMO-register voldoet op dit moment nog niet aan alle WHO-eisen. Op de CCMO-website wordt dan ook gesteld dat, zolang er geen erkenning van het CCMO-register door de WHO heeft plaatsgevonden, tevens registratie van het onderzoek in een door de WHO erkend trialregister, zoals het Nederlandse Trialregister, nodig is.

## **Termijnen van beoordeling**

De beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door een erkende toetsingscommissie of CCMO moet plaatsvinden binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag (art 13g WMO). Binnen deze termijn kan door beide instanties eenmaal om aanvullende informatie worden gevraagd. De klok wordt stopgezet tot de gevraagde informatie is ontvangen. Voor de beoordeling van een amendement geldt een termijn van 35 dagen. Voor de marginale toets van de BI geldt een termijn 14 dagen.

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, geldt op grond van de Algemene wet bestuursrecht een zogeheten redelijke termijn van 8 weken. De toetsingscommissie heeft maximaal 8 weken om tot een besluit te komen, tenzij de commissie binnen die termijn heeft laten weten meer tijd nodig te hebben. In deze kennisgeving geeft de toetsingscommissie aan binnen welke termijn een besluit wel tegemoet kan worden gezien. De verlengingstermijn is maximaal 8 weken. Bij vragen of opmerkingen van de kant van de toetsingscommissie kan zij de termijn tussentijds voor een bepaalde periode stopzetten. De termijn begint weer te lopen op het moment dat de toetsingscommissie de reactie van de aanvrager ontvangen heeft.

---

89 <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

90 [http://www.who.int/ictrp/trial\\_reg/en/index.html](http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index.html)

91 Zhao-Xiang Ban en Tai Xiang Wu, Legislation for trial registration and data transparency ([www.trialsjournal.com/content/11/1/64](http://www.trialsjournal.com/content/11/1/64))

## Multicenteronderzoek

Artikel 2a WMO bepaalt dat al het wetenschappelijk onderzoek slechts door één toetsingscommissie in Nederland wordt beoordeeld, met inbegrip van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, ook wel multicenteronderzoek genoemd. Het maakt daarbij niet uit of het gaat om geneesmiddelenonderzoek of niet. Vooruitlopend op de implementatie van de Europese richtlijn in de WMO, is in 2004 door de CCMO de Richtlijn Externe Toetsing (RET)<sup>92</sup> vastgesteld, waarin de taken en verantwoordelijkheden van alle partijen zijn vastgelegd. De RET geldt voor al het multicenteronderzoek dat valt onder de WMO<sup>93</sup>. Er is één oordelende toetsingscommissie die door de verrichter wordt aangewezen. De instellingsleiding van de centra waar een onderzoek zal worden uitgevoerd dient een 'lokale uitvoerbaarheidsverklaring' (LUV) af te geven, waarin wordt aangegeven dat het onderzoek voldoet aan de criteria die daaraan ten aanzien van de lokale uitvoerbaarheid kunnen worden gesteld. De laatstgenoemde procedure valt buiten de toetsingsprocedure. De opdrachtgever of indiener dient ervoor te zorgen dat de deelnemende instellingen een LUV afgeven. De opdrachtgever of indiener ziet ook toe op het afsluiten van een adequate proefpersonenverzekering voor alle proefpersonen in de instellingen. De LUV dient binnen een redelijke termijn te worden gegeven, bij voorkeur voorafgaande aan de beoordeling van het onderzoek. De CCMO schatte aanvankelijk in dat voor de meeste onderzoeken de verklaring binnen een termijn van ongeveer 30 dagen gegeven zou kunnen worden. In een brief uit medio 2009<sup>94</sup> erkent de CCMO echter dat dit proces in de praktijk veel langer duurt omdat de instellingsleiding pas bereid is de LUV af te geven wanneer de oordelende toetsingscommissie het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd. Dit wordt toegestaan (de zogenoemde Leidse variant). In de praktijk blijkt echter dat vaak de lokale toetsingscommissies in de deelnemende centra advies geven aan hun instellingsleiding waarbij zij zich niet beperken tot de lokale uitvoerbaarheid<sup>95</sup>. Om dit te ondervangen heeft de CCMO vanaf 1 maart 2012 een nieuwe Richtlijn Externe Toetsing 2012. De lokale uitvoerbaarheidsverklaring, die voorheen door het bestuur van de instelling werd getekend, is hierin geschrapt. In plaats daarvan wordt van elk deelnemend centrum verwacht dat een 'onderzoeksverklaring' wordt afgegeven door het hoofd van de afdeling, de zorggroepmanager of een persoon in een equivalente positie, waarin wordt verklaard dat de onderzoekers en instelling over voldoende expertise en voorzieningen beschikken om het onderzoek uit te voeren. Ook dient informatie over de proefpersonen- en aansprakelijkheidsverzekering in de instelling te worden gegeven. Het bestuur van de instelling geeft toestemming voor de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling, nadát het onderzoeksdossier is goedgekeurd door de oordelende medisch-ethische toetsingscommissie. De oordelende toetsingscommissie dient de onderzoeksverklaringen van de deelnemende centra binnen 14 dagen na de eerste indiening van het onderzoeksdossier te ontvangen.

---

92 Staatscourant 7 juli 2004, nr. 127 / pag. 29

93 Ook extern monocenteronderzoek, waarbij de beoordeling van het onderzoek is opgedragen aan een medisch-ethische toetsingscommissie die niet aan de instelling is verbonden waar het onderzoek wordt uitgevoerd, valt onder deze CCMO-richtlijn.

94 Brief CCMO aan de Raden van Bestuur/onderzoekers/erkende toetsingscommissies 7 juli 2009, zie website CCMO

95 H.C. van Santvoort, M.G.H. Besselink en H.G. Gooszen, Het verkrijgen van medisch-ethische goedkeuring voor een multicentrische gerandomiseerde trial: prospectieve evaluatie van een moeizaam proces, Ned Tijdschr Geneesk 2008, 152(38), p. 2077-2083

## Toetsing van onderzoek buiten de WMO

Er is behoefte aan enigerlei toetsing van verschillende soorten onderzoek dat buiten de reikwijdte van de WMO valt, ook wel niet WMO-plichtig (nWMO) onderzoek genoemd.<sup>96</sup> In aanmerking voor zo'n toets komt bijvoorbeeld gedragswetenschappelijk onderzoek, waarvoor het beschermingsniveau van de proefpersonen vergelijkbaar zou moeten zijn met dat van de WMO.<sup>97</sup> Een ander voorbeeld is geneesmiddelenonderzoek zonder wetenschappelijke vraagstelling. Een derde voorbeeld is de afname van lichaamsmateriaal ten behoeve van biobanken. Om aan de behoefte aan toetsing van protocollen buiten de WMO tegemoet te komen is in 2011 het project gestart Toetsingskader nWMO onderzoek, met als doel een basisset te creëren van instrumenten voor de beoordeling van nWMO onderzoek.<sup>98</sup> Door een toetsingskader op te stellen dat afgeleid is van de medisch-ethische toetsing bij WMO-plichtig onderzoek zal de kwaliteit van nWMO onderzoek zichtbaar worden, aldus het rapport. Het rapport wordt gedragen door relevante betrokken partijen. Het bevat een beslisboom, een toetsingsprocedure en toetsingscriteria voor nWMO onderzoek. Het toetsingskader wordt op dit moment in een *pilot* studie getoetst op validiteit en betrouwbaarheid.

## Scholing klinisch onderzoekers

Sinds 2007 organiseren de Universitair Medische Centra (UMC's) de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK). Deze cursus is verplicht voor alle klinisch onderzoekers in de UMC's die onderzoek doen dat onder de WMO valt. De BROK-cursus behandelt een breed scala aan juridische en organisatorische aspecten van klinisch onderzoek en wordt afgesloten met een landelijk examen.<sup>99</sup> In de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen wordt een basistraining in *Good Clinical Practice* (GCP) aan klinisch onderzoekers aangeboden, die vooral is gericht op geneesmiddelenonderzoek. De BROK-cursus omvat meer dan een training in GCP en is ook meer gericht op *investigator-initiated* onderzoek. De Nederlandse Federatie van UMC's (NFU) houdt een register bij van allen die geslaagd zijn voor het BROK-examen. De kerngegevens hiervan zijn openbaar toegankelijk en worden gepubliceerd op de website van de NFU.

## 3.4 Informed consent

Potentiële proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek dienen schriftelijk en desgewenst mondeling over het onderzoek te zijn geïnformeerd, vóór hun toestemming mag worden gevraagd. De wet is er duidelijk over dat degene die het onderzoek uitvoert niet alleen moet informeren, maar ook moet zorgen dat die informatie begrepen wordt. De aspecten van het onderzoek die in ieder geval aan bod moeten komen staan in artikel 6 lid 5 WMO: de doel, aard en duur van het onderzoek; de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen; de risico's

96 R.M.M. Bosschaart-Castermans en A.C. Hendriks, De beoordeling van niet WMO-plichtig onderzoek door UMCs. Ervaringen van het ErasmusMC met de zorgvuldigheidstoets, METCforum nr. 2, 2010, p. 7-12.

97 CCMO Notitie definitie 2005. Om deze reden werd toen de mogelijkheid verkend om te komen tot een toetsingskader voor gedragswetenschappelijk onderzoek.

98 Rapport Pilot voorbereiding, resultaat van de voorbereiding van de pilot Toetsingskader nWMO onderzoek, waarin de toetsingsinstrumenten zijn gevalideerd en geëvalueerd, Utrecht 2011.

99 Zie website NFU: [www.NFU.nl](http://www.NFU.nl)

die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen. Voorts moet de potentiële proefpersoon worden ingelicht over de verzekering die is afgesloten en de onafhankelijk arts bij wie de proefpersoon met zijn vragen terecht kan (artikel 11 WMO). Voor onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen moet in de informatie staan dat het onderzoek bij hen die zich verzetten, direct wordt stopgezet (artikel 4 lid 2 WMO). Het niveau van de teksten moet op de beoogde doelgroep zijn afgestemd (artikel 6 lid 6 en 7 WMO). Mensen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (en/of hun wettelijke vertegenwoordigers), moeten daar vooraf schriftelijk in hebben toegestemd (artikel 6 lid 1 WMO). Tussen het informeren en het vragen van toestemming moet voldoende bedenktijd zijn gegeven om tot een afgewogen beslissing te kunnen komen. Het ministerie van VWS heeft in samenwerking met de CCMO en de toetsingscommissies een brochure gemaakt met algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek voor de proefpersoon.<sup>100</sup> Het is de bedoeling dat iedereen die wordt gevraagd deel te nemen aan onderzoek de brochure krijgt.

De eis van informed consent bij wetenschappelijk onderzoek bestaat al meer dan honderd jaar. Informed consent lijkt evenwel een moeilijk te bereiken ideaal. In zijn huidige vorm (vastgelegd in de WMO) is informed consent meer dan een handeling. Het is een proces met daarin mondelinge uitwisseling, het geven van schriftelijke informatie met de gelegenheid daarover van gedachten te wisselen en het ondertekenen van een toestemmingsformulier.<sup>101</sup> Ook na ondertekening loopt het proces door aangezien de proefpersoon zijn toestemming altijd weer mag intrekken. Uit de literatuur blijkt dat het een groot probleem is om te voldoen aan de voorwaarde dat de informatie niet alleen ontvangen, maar ook begrepen wordt. Proefpersonen onthouden maar een deel van de informatie en begrijpen ook maar een deel. Zo dacht 30% van de deelnemers aan een oncologisch onderzoek dat men de beste behandeling kreeg, terwijl het een experimentele behandeling was in het kader van onderzoek.<sup>102</sup> Andere publicaties geven een vergelijkbaar beeld en laten zien dat proefpersonen vatbaar zijn voor de 'therapeutische misconceptie': ze denken dat ze een door de behandelaar gekozen therapie krijgen, terwijl ze deelnemen aan een wetenschappelijk onderzoek.<sup>103</sup>

Er is maar weinig bewijs dat hulpmiddelen zoals multimedia of audiovisuele presentaties het begrijpen van schriftelijke informatie verbeteren.<sup>104</sup> De oplossing wordt daarom tevens gezocht in het verbeteren van de leesbaarheid. Uit onderzoek is gebleken dat het met de leesbaarheid slecht gesteld is en dat teksten ook na bemoeienis van toetsingscommissies niet verbeteren, maar verslechteren.<sup>105</sup>

---

100 Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon, Den Haag, versie voorjaar 2010.

101 Vries de MC, Leeuwen van E. Ethiek van medisch-wetenschappelijk onderzoek: informed consent en de therapeutische misconceptie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152(12):679-83.

102 Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001;358(9295):1772-7.

103 Vries de MC, Leeuwen van E. 2008.

104 Dat de informatie als het multimediaal wordt gepresenteerd niet begrepen wordt, kan liggen aan gebrekkige gezondheidsvaardigheden en weinig taalvaardigheid. Ryan RE, Prictor MJ, McLaughlin KJ, Hill SJ. Audio-visual presentation of information for informed consent for participation in clinical trials. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(1):CD003717.

105 Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med.* 2003;348(8):721-6; Burman W, Breese P, Weis S, Bock N, Bernardo J, Vernon A; Tuberculosis Trials Consortium. The

In Nederland is dit nog niet onderzocht. Wel is bekend dat 11% van de Nederlandse bevolking functioneel analfabeet is, en nog eens 25% moeite heeft met lezen en begrijpen van zeer eenvoudig geschreven teksten.<sup>106</sup> Ook is er samenhang tussen het opleidingsniveau en het begrijpen van informatie. Het meeste effect lijkt te verwachten van een persoonlijk gesprek waarin ruimte is voor vragen over en weer.

Uiteraard is niet het hele proces van informed consent toetsbaar voor een toetsingscommissie. Het is bijvoorbeeld onmogelijk om bij het gesprek dat de onderzoeker met de proefpersoon heeft, aanwezig te zijn. Toetsingscommissies moeten daarvoor op de integriteit van de onderzoekers kunnen vertrouwen. Onderzoekers worden geacht de informatie neutraal te presenteren en geen druk op de potentiële proefpersoon uit te oefenen. Het onderdeel dat de toetsingscommissie wel kan beoordelen is de schriftelijke informatie, het Proefpersoneninformatieformulier (PIF). De CCMO heeft een model informatiebrief gemaakt en geeft in een schrijfwijzer tips voor de leesbaarheid. Begrip van de tekst is overigens niet alleen afhankelijk van de leesbaarheid.<sup>107</sup> Er moet ook zinvolle informatie in staan, op een logische wijze verwoord in een begrijpelijke en passende culturele context. Laaggeletterden zullen ook moeite hebben een PIF te begrijpen als deze aan alle eisen van leesbaarheid voldoet. De kwaliteit van het PIF is dus slechts een onderdeel van het informed consent proces, maar wel een onderdeel waarop de toetsingscommissie kan toezien.

Een wetenschappelijk onderzoek mag, hoe redelijk het ook kan zijn, niet worden uitgevoerd zonder toestemming van de proefpersoon. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan de vereisten van informatie en toestemming moet worden vastgelegd in het protocol. Behalve de WMO is ook de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst van toepassing. Op grond van die wet moet de proefpersoon worden ingelicht over de te gebruiken onderzoeksmethoden, de ontwikkelingen met betrekking tot de toegepaste onderzoeksmethoden, de behandeling en zijn gezondheidstoestand.<sup>108</sup> Voor de informatie aan de proefpersoon geldt de redelijkheidseis. Dat wil zeggen dat aan de proefpersoon alle feiten en omstandigheden moeten worden meegedeeld die een redelijk mens zal willen overwegen alvorens toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek. Als wordt verondersteld dat de proefpersoon de informatie niet kan begrijpen, betekent dit dat hij niet in het onderzoek kan worden betrokken. De toestemming moet in vrijheid worden gegeven en mag niet worden verondersteld.

---

effects of local review on informed consent documents from a multicenter clinical trials consortium. *Control Clin Trials*. 2003;24(3):245-55.

106 Twickler TB, Hoogstraaten E, Reuwer AQ, Singels L, stronks K, Essink-Bot ML. Laaggeletterdheid en beperkte gezondheidsvaardigheden vragen om een antwoord in de zorg. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2009;153:A250.

107 Ancker J, Assessing patient comprehension of informed consent forms. *J Control Clinical Trials* 2003 (3) 245-55.

108 H.J.J. Leenen, J.C.J. Dute en W.R. Kastelein, *Handboek gezondheidsrecht, Deel II Gezondheidszorg en recht*, Houten 2008, p. 254-261.



## 3.5 Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek

### Start, voortgang en beëindiging van de studie

Volgens afspraken van de CCMO met de erkende toetsingscommissies meldt de verrichter de definitieve startdatum van de studie aan de oordelende toetsingscommissie. De goedkeuring vervalt als een studie niet binnen een jaar na afgifte van het positieve oordeel is gestart.<sup>109</sup> De meeste toetsingscommissies vragen de onderzoeker om een jaarlijkse voortgangsrapportage, het doorgeven van de definitieve einddatum en een publicatie of verslag van de resultaten van de studie. Voor onderzoek dat geen geneesmiddelen betreft, zijn deze rapportages niet gebaseerd op een wettelijke verplichting of beleid van de CCMO. De toetsingscommissies hebben wel de vrijheid om onderzoekers te vragen in het protocol op te nemen of en op welke wijze zij denken te rapporteren. De CCMO verlangt van onderzoekers een jaarlijkse rapportage voor onderzoek dat door haar centraal is beoordeeld. Bij geneesmiddelenonderzoek is de verrichter wettelijk verplicht jaarlijks een lijst bijwerkingen en een veiligheidsrapport over te leggen (zie hieronder bij Onverwachte ernstige bijwerkingen).

Er zijn twee situaties waarin een lopend onderzoek (tijdelijk) kan worden stopgezet. Een toetsingscommissie kan een gegeven goedkeuring opschorten of intrekken als er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon (artikel 3a WMO). De verrichter krijgt, als er geen sprake is van dreigend gevaar, een week de gelegenheid zijn zienswijze naar voren brengen. Als de jongste wijziging van de WMO van kracht wordt (naar verwachting in mei 2012), kan ook de CCMO (of de minister ingeval de CCMO de toetsende commissie is) een gegeven positief oordeel van een toetsingscommissie vanwege onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon opschorten of intrekken. De tweede situatie betreft een ongunstiger verloop van het onderzoek dan verwacht. Als het onderzoek een verloop neemt dat voor de proefpersoon beduidend ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, dan moet de onderzoeker dit melden aan de proefpersoon en aan de toetsingscommissie met het verzoek om een nader oordeel (artikel 10 WMO). Het onderzoek wordt dan opgeschort, tenzij de gezondheid van de proefpersoon dat niet toelaat. Beide bevoegdheden van de toetsingscommissie (of de CCMO) gelden voor alle soorten onderzoek, dus ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek.

Bij geneesmiddelenonderzoek is de verrichter verplicht om het (voortijdig) beëindigen van het onderzoek binnen 90 dagen te melden bij de toetsingscommissie en de BI, en het onderzoek af te melden in de EudraCT database (artikel 13I WMO). Binnen een jaar na afloop van de studie

---

109 In de CCMO-richtlijn 'gebruik webportal toetsingonline' uit 2011 heeft de CCMO alle erkende toetsingscommissies verplicht om met ingang van 1 november 2011 voor de registratie van het proces van beoordeling van onderzoek gebruik te maken van de webportal ToetsingOnline. Dit betreft onder andere de registratie van de definitieve startdatum, de jaarlijkse voortgangsrapportage en de eindrapportage. Als 11 maanden na positief besluit nog geen startdatum is geregistreerd, volgt een automatische herinnering.

(wereldwijd) moet een eindrapport worden ingeleverd bij de BI<sup>110</sup>. Binnen een jaar na afloop van de studie (wereldwijd) moet een eindrapport worden ingeleverd bij de BI<sup>111</sup>.

### **Ongewenste voorvallen (SAE's)**

Bij geneesmiddelenonderzoek stelt de uitvoerder op grond van artikel 13o WMO de verrichter op de hoogte van alle ernstig ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE's). De uitvoerder moet informatie over sterfgevallen verstrekken aan de verrichter en aan de toetsingscommissie. De verrichter houdt gedetailleerde registers bij van alle gerapporteerde ongewenste voorvallen en verstrekt deze informatie aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en de BI op hun verzoek.

### **Onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's)**

Bij geneesmiddelenonderzoek draagt de verrichter er zorg voor dat alle onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR's) worden geregistreerd en zo spoedig mogelijk worden gemeld aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de BI, de bevoegde instanties van andere deelnemende lidstaten en de toetsingscommissie (artikel 13p WMO). De uitvoerder informeert alle anderen die het onderzoek uitvoeren. Ook verstrekt de verrichter jaarlijks een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek die zich in dat jaar hebben voorgedaan, en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen aan het CBG, de BI, de bevoegde instanties van de andere deelnemende lidstaten en de toetsingscommissie (artikel 13q WMO).

De CCMO heeft met ingang van januari 2010 de indieners van *investigator-initiated* onderzoek verplicht om, ook als het geen onderzoek met geneesmiddelen betreft, alle SAE's en SUSAR's van hun onderzoek te melden via de CCMO-webportal ToetsingOnline. Te zijner tijd volgt een vergelijkbare verplichting voor commercieel klinisch onderzoek.

### **Monitoring**

Conform artikel 13b WMO en het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen<sup>112</sup> dient uitvoering en rapportage van geneesmiddelenonderzoek in overeenstemming te zijn met de beginselen van goede klinische praktijken. Dit houdt onder meer in dat *on-site* monitoring verplicht is. Monitoring moet worden uitgevoerd door een kwaliteitsfunctionaris die is aangesteld door de verrichter en onafhankelijk is van de onderzoeksgroep. De monitor bezoekt op regelmatige basis de onderzoekslocaties en controleert de correctheid van de uitvoering van het onderzoek. Hij verifieert of de rechten en het welzijn van de proefpersonen worden gewaarborgd, of de gerapporteerde data accuraat, compleet en verifieerbaar zijn met de brondocumenten, of de uitvoering van de studie in overeenstemming is met het huidige goedgekeurde protocol, met de regels van goede klinische praktijken, en met alle relevante wet- en regelgeving.

---

110 Artikel 4 lid 2 Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

111 Artikel 4 lid 2 Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

112 Besluit van 16 december 2005, houdende regels inzake goede klinische praktijken bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen (Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen)

De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) adviseert in haar rapport 'Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek'<sup>113</sup> om voor elk WMO-plichtig onderzoek, ook als het geen geneesmiddelen betreft, te bepalen welk risico eraan verbonden is en monitoring hierop af te stemmen. Daarbij worden vier risicocategorieën onderscheiden op basis van de ernst van de schade, de grootte van de kans op schade en de kwetsbaarheid en wilsbekwaamheid van de proefpersoon. Afgelopen jaar is een *pilot* gestart met deze procedure voor al het onderzoeker-geïnitieerd WMO-plichtig onderzoek in de Universitair Medische Centra. Momenteel is een aanpassing van het NFU-rapport in voorbereiding.

## **Rol en taken Inspectie voor de Gezondheidszorg**

Op grond van artikel 29 WMO is de IGZ "belast met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet". Deze formulering van de algemene toezichthoudende taak en de afbakening ten opzichte van de toezichthoudende taak van de CCMO bleken in de praktijk vragen op te roepen. Over de taakafbakening is enkele jaren geleden overstemming bereikt tussen de beide instanties.<sup>114</sup> In principe ziet de CCMO toe op de toetsing door de erkende commissies en de IGZ op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek in de praktijk, zoals: wordt het onderzoek volgens het protocol uitgevoerd, zijn toestemmingsprocedures adequaat uitgevoerd, is er een verzekering? De IGZ houdt daarbij toezicht op de uitvoering van alle vormen van onderzoek in Nederland. Omdat geneesmiddelenonderzoek in beginsel een hoger risico heeft dan ander onderzoek, richt de IGZ haar toezicht in eerste instantie op geneesmiddelenstudies, al is de ambitie om meer soorten studies te inspecteren. Per jaar inspecteert de IGZ vijf tot tien geneesmiddelenonderzoeken.<sup>115</sup> Deels gebeurt dat na meldingen van proefpersonen (jaarlijks 1 à 2 meldingen over geneesmiddelenonderzoek en ongeveer 15 over al het onderzoek), berichten in de media of signalen uit het veld. Tevens worden inspecties gedaan op grond van thematisch toezicht, waarbij aan de hand van een risico-inschatting een thema wordt gekozen. Een voorbeeld is medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft een risicomodel ontwikkeld voor geneesmiddelenstudies. Op basis van dat model maakt de IGZ een risicoschatting en kiest men ter inspectie de hoogrisicostudies. Tot nu toe zijn vooral studies in academische ziekenhuizen geïnspecteerd. Met het CBG en de CCMO is er regulier overleg, zowel ambtelijk als strategisch. Daarnaast is er het 'geneesmiddelenketenoverleg' met alle partijen bij geneesmiddelenonderzoek in het hele traject van klinisch onderzoek tot en met de bijwerkingen na toelating: RIVM, IGZ, CCMO, Nederlands Bijwerkingen Centrum (Lareb) en CBG.

---

113 Nederlandse Federatie van UMC's, Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek, Utrecht 2011

114 Kamerstukken II, 2004–2005, 29 963, nr. 2, p. 8.

115 Tweede Kamer, vergaderjaar 2010–2011, 31 452, nr. 12 p. 3.



# 4

## Implementatie van Richtlijn 2001/20/EG

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal, hoe de implementatie van de richtlijn ‘Goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’ (2001/20/EG)<sup>116</sup> is verlopen in het licht van de conformiteit met het Europese recht en de consistentie met de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Implementatie van Europese richtlijnen (EG-richtlijnen), ook wel uitvoering of omzetting genoemd, is een specifiek begrip in de wetgeving. Met implementatie wordt nadrukkelijk *niet* bedoeld de invoering van een nieuw systeem, plan, idee, model, ontwerp, standaard of beleid in een organisatie (implementatie in de gebruikelijke zin, zoals bijvoorbeeld ZonMw het begrip hanteert), maar het inbedden van Europese regels in de nationale rechtsorde. Het beoogde resultaat van implementatie in wetstechnische zin is, dat Europese regels in de lidstaten geldende werking hebben en kunnen worden gehandhaafd.

Om iets te kunnen zeggen over het verloop van de implementatie van richtlijn 2001/20/EG, wordt bekeken of deze in wetstechnisch opzicht volgens de regelen der kunst is uitgevoerd en of de inhoud in overeenstemming is met de bedoeling van de Europese wetgever en de bestaande normen en regels. Dit gebeurt aan de hand van de theoretische achtergrond van wetgeving en implementatie van Europese richtlijnen (4.1), de beleidstheorie van de Europese wetgever (4.2), het feitelijke verloop van de omzetting van de richtlijn in de WMO (4.3) en een analyse van de consistentie van de geïmplementeerde regeling met de WMO en met samenhangende (Europese) wetgeving (4.4). In 4.5 wordt verslag gedaan van de ervaringen en knelpunten in de praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zoals deze uit het empirisch onderzoek naar voren zijn gekomen. Daar is ook aandacht voor de begeleiding van de invoering van de aangepaste WMO (implementatie in de gebruikelijke zin) vanuit VWS. In de afsluitende paragraaf 4.6 worden de bevindingen van de juridische analyse en het empirische onderzoek samengebracht.

### 4.1 Het implementeren (omzetten) van EG-richtlijnen

Anders dan Europese verordeningen, die gericht zijn tot burgers, hebben Europese richtlijnen geen rechtstreekse of directe werking. Richtlijnen zijn gericht tot lidstaten en werken niet op eigen gezag uit in de nationale rechtsorde.<sup>117</sup> Burgers kunnen voor een nationale rechter geen beroep doen op de

---

116 Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Publicatieblad L 121/34, 1.5.2001.

117 W.T. Eijsbouts e.a., Europees recht Algemeen deel sinds het Verdrag van Lissabon, Europa Law Publishing 2010, p.245 e.v.

normen die in richtlijnen zijn vastgelegd. Voor de inroepbaarheid van Europese richtlijnen is het nodig dat de nationale wetgever deze 'vertaalt' naar het nationale recht door het nationale recht aan te passen aan de Europese eisen (implementatie of omzetting). Met die omzetting in alle lidstaten wordt beoogd de verschillen tussen de nationale wetgevingen zover te reduceren, dat verschillen in behandeling verdwijnen en handelsbelemmeringen worden weggenomen (harmonisatie).

### **Wetgevende activiteit**

De omzetting van Europese richtlijnen in Nederlands recht vindt plaats door middel van het vaststellen van algemeen verbindende voorschriften, een taak van onze nationale wetgever. De omzetting behoort rechtmatig, zorgvuldig en tijdig te gebeuren. Voor de omzetting geldt een termijn en er vindt controle plaats vanuit Brussel.

Voor goede wetgeving zijn in ons land in 1992 aanwijzingen vastgesteld, die met enige regelmaat worden aangepast.<sup>118</sup> Een belangrijke algemene aanwijzing in dit verband is Aanwijzing 56 onder 1: "Voor de terminologie in nationale regelingen wordt in beginsel aangesloten bij die van verwante EU (Europese Unie)- en internationale regelingen." Die aansluiting kan blijkens de toelichting worden bewerkstelligd door bepalingen uit internationale regelingen in dezelfde bewoordingen over te nemen, door daarnaar te verwijzen of door een combinatie van deze mogelijkheden. De Aanwijzingen kennen tevens een afzonderlijk hoofdstuk over de implementatie van EU-regelgeving, waarin naast algemene uitgangspunten ook concrete regels te vinden zijn. Voorbeelden zijn aanwijzing 337: "Bij implementatie worden in de implementatieregeling geen andere regels opgenomen dan voor de implementatie noodzakelijk zijn" en 338: "Bij implementatie wordt zoveel mogelijk aangesloten bij instrumenten waarin de bestaande wetgeving reeds voorziet". Een andere belangrijke aanwijzing (344) betreft de verplichting om, vanwege de kenbaarheid en rechtszekerheid, een transponeringstabel op te nemen in de implementatieregeling. Zo'n tabel maakt zichtbaar hoe de verplichtingen uit de richtlijn stuk voor stuk zijn omgezet. Het is tevens een middel voor de Europese Commissie om toezicht te houden op de naleving van de implementatieplicht.

In Nederland geldt het uitgangspunt dat implementatiewetgeving in alle opzichten hetzelfde wordt behandeld als eigen – autonome – wetgeving. Een wetsvoorstel ter implementatie van EU-recht doorloopt dan ook het gebruikelijke wetgevingstraject, met inbegrip van advisering door de Raad van State. Er is echter voor de Tweede Kamer geen ruimte om een wetsvoorstel ter implementatie naar eigen inzicht te amenderen, de EG-richtlijn moet worden uitgevoerd. Versoepeling van voorschriften uit een Europese richtlijn is niet mogelijk, maar aanscherping soms wel. Een nationale aanscherping ('nationale kop') wordt overigens doorgaans als ongewenst gekwalificeerd vanwege mogelijke nadelige gevolgen voor het vrije verkeer binnen Europa. Anders dan landen die richtlijnen zo goed mogelijk inweven in het nationale systeem, verkiest Nederland om zo dicht mogelijk bij de tekst en inhoud van de richtlijn te blijven, zelfs als dat de consistentie van het nationale systeem aantast.<sup>119</sup>

---

118 Circulaire van de Minister-President van 18 november 1992, zoals geldend in 2005, Stcrt. 2005, 87 (zie voor de laatste versie Stcrt. 2011, 6602).

119 Bernard Steunenberg en Wim Voermans, De omzetting van Europese richtlijnen: Instrumenten, technieken en processen in zes lidstaten vergeleken, Universiteit Leiden, WODC/Ministerie van Justitie 2005.

Blijkens de Aanwijzingen heeft Nederland ook een voorkeur voor implementeren 'sec', dat wil zeggen dat het meenemen van extra nationaal beleid bij gelegenheid van de omzetting wordt vermeden.

## Harmonisatiebereik

Het omzetten van Europese richtlijnen gebeurt door de vakdepartementen. Om dit wetgevingsproces te ondersteunen heeft het ministerie van Justitie in 2009 de Handleiding Wetgeving en Europa uitgebracht.<sup>120</sup> In deze handleiding zijn de regelgevende activiteiten ter implementatie van richtlijnen in een thematische opbouw toegelicht en beschreven. Een belangrijk leerstuk vormt het harmonisatiebereik: wat wordt er precies geharmoniseerd (gelijkgetrokken tussen lidstaten) en wat valt daarbuiten? Het harmonisatiebereik van een richtlijn geeft aan welke keuzes er op nationaal niveau kunnen worden gemaakt en welke vrijheid een lidstaat heeft om nadien autonoom iets te regelen. Afhankelijk van de beleidsruimte die een richtlijn laat, zijn er verschillende niveaus van harmonisatie: minimum- en volledige (of totale) harmonisatie.<sup>121</sup> Bij minimumharmonisatie moeten de lidstaten voldoen aan de Europese normen, maar mogen ze er ook voor kiezen om strengere normen te hanteren. Indien deze ruimte er is, zijn lidstaten overigens niet vrij om naar eigen inzicht aanvullende regels te stellen. Ook dan moet rekening worden gehouden met het bredere kader van het Europese recht. Bij volledige harmonisatie mogen de lidstaten niet naar beneden (minder streng) en ook niet naar boven (strenger) van de Europese normen afwijken. Of een richtlijn beleidsruimte laat, moet uit de inhoud en context worden afgeleid. In het geval van richtlijn 2001/20/EG is er blijkens artikel 3 van de richtlijn uitdrukkelijk sprake van beleidsruimte waar het gaat om materiële normen ter bescherming van proefpersonen: "Deze richtlijn laat de in de lidstaten vastgestelde maatregelen voor de bescherming van proefpersonen onverlet wanneer deze maatregelen verder strekken dan de maatregelen in deze richtlijn en voor zover zij in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin deze richtlijn voorziet". Wat betreft technische en procedurele voorschriften vraagt de richtlijn evenwel om een volledige onderlinge aanpassing (harmonisatie). Dat blijkt bijvoorbeeld uit overweging 9 over de beschikbaarheid van informatie over klinische proeven in de lidstaten en artikel 11 van de richtlijn, waarin precies is voorgeschreven welke gegevens over een klinische proef in de Europese database moeten worden opgenomen.

Er zijn ook praktische argumenten om binnen de formele marges zo verstandig mogelijk te implementeren en te zorgen dat later geen problemen ontstaan. In geval van richtlijn 2001/20/EG ware bijvoorbeeld te vermijden, dat een geneesmiddelenprotocol wordt goedgekeurd en het onderzoek wordt uitgevoerd, en dat vervolgens het geneesmiddel niet wordt toegelaten omdat de proef niet goed is opgezet. De implementatie in de wet en de toepassing van de regels moeten er idealiter toe leiden dat een positief oordeel van een toetsingscommissie in principe bij de beoordeling van de registratie standhoudt.

---

120 Handleiding Wetgeving en Europa; De voorbereiding, totstandkoming en nationale implementatie van Europese regelgeving, Den Haag 19 maart 2009. De Handleiding is een actualisering en herziening van het bestaande 'Gereedschap voor de wetgevingspraktijk voor wat betreft implementatie, namelijk van het 'Draaiboek voor de regelgeving' en de '101 praktijkvragen over de implementatie van EG-besluiten'. Ook is in 1997 een Interdepartementale Commissie Europees Recht (ICER) ingesteld, belast met de coördinatie van de juridische advisering inzake de voorbereiding en de uitvoering van Europees Recht.

121 Daarnaast bestaan nog verschillende typen harmonisatie, zoals de optionele harmonisatie. Deze zijn voor deze wetsevaluatie minder relevant en blijven daarom buiten beschouwing.

## Operationalisering

Behalve dat Europese richtlijnen door regelgevende activiteiten moeten worden omgezet in nationale wetgeving, moet soms ook nationale wetgeving die in strijd is met Europees recht worden ingetrokken of aangepast, en moeten bevoegde instanties worden aangewezen voor de concrete uitvoering van de regeling.<sup>122</sup> Hoe dit bij de implementatie van richtlijn 2001/20/EG is verlopen komt aan de orde in 5.3.

## Notificatie

Het sluitstuk van de implementatie van een Europese richtlijn wordt gevormd door de zogenoemde notificatie. Het in kennis stellen van implementatiemaatregelen (notificatie) aan de Europese Commissie stelt deze in staat na te gaan of, en zo ja, hoe de lidstaten hun implementatieverplichting zijn nagekomen. De lidstaat gebruikt hiervoor een zogenoemde concordantietabel (transponeringstabel), waarin per artikel van de richtlijn is aangegeven in welk artikel van de nationale wet de Europese bepaling is omgezet.

De Europese Commissie heeft een programma om de omzetting, uitvoering en handhaving van EU-wetgeving te verbeteren. Onderdeel van dat programma zijn ex-post evaluaties van wetgeving.<sup>123</sup>

## Vorbereiding inwerkingtreding

Om de inwerkingtreding van de wijziging van de WMO ter implementatie van richtlijn 2001/20/EG voor te bereiden en te vergemakkelijken heeft VWS in 2003 een werkgroep ingesteld, de werkgroep implementatie richtlijn klinische proeven.<sup>124</sup> Deze werkgroep heeft een handboek ontwikkeld over de gevolgen van de implementatie voor het veld.<sup>125</sup> Het handboek bevat praktische regels voor onderzoekers over de te nemen stappen in alle stadia van geneesmiddelenonderzoek, vanaf het indienen en uitvoeren tot en met het beëindigen ervan. De werkgroep hield het veld tijdens de werkzaamheden door middel van nieuwsbrieven op de hoogte van de ontwikkeling van het handboek. Op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is uitvoerige informatie te vinden over geneesmiddelenonderzoek.

## 4.2 Beleidstheorie van richtlijn 2001/20/EG

In deze paragraaf is de weerslag te vinden van onderzoek naar de beleidstheorie achter de Europese wetgeving over medisch wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Het achterhalen van de beleidstheorie, ofwel de bedoeling van de Europese wetgever, is belangrijk voor het beoordelen van de consistentie en conformiteit van de implementatie van richtlijn 2001/20/EG met het geldende

122 A. van den Brink, Regelgeving in Nederland ter implementatie van EU-recht, Deventer 2004, p. 8 e.v.

123 Mededeling van de Commissie aan het Europees Parlement, de Raad, Het Europees economisch en sociaal Comité en het Comité van de regio's, Slimme regelgeving in de Europese Unie, Brussel, 8.10.2010, COM(2010) 543 definitief.

124 Stcrt 19 augustus 2003, nr. 158/p. 7. De werkgroep is op 5 oktober 2005 ontbonden.

125 The Working Party for implementation of Directive 2001/20/EC, Clinical Research with medicinal products in the Netherlands, Instruction Manual, Den Haag 2004, te vinden op [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)



recht. De toelichtende tekst bij het oorspronkelijke voorstel voor de richtlijn en de overwegingen (considerans) bij de geldende richtlijn zijn belangrijke bronnen voor de beleidstheorie.<sup>126</sup>

#### 4.2.1 Totstandkoming

Na de experimenten met mensen in de Tweede Wereldoorlog ontstond internationaal de behoefte proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek te beschermen. Dit resulteerde allereerst in de Code van Neurenberg van 1947. Later volgde de Verklaring van Helsinki.<sup>127</sup> In 1965 werd de eerste Europese geneesmiddelenwetgeving van kracht. Daarin werden twee beginselen aan elkaar gekoppeld: bescherming van de volksgezondheid en vrij verkeer van goederen.<sup>128</sup> Elk geneesmiddel moest, voordat het op de markt gebracht kan worden, een autorisatieprocedure doorlopen hebben. Voor autorisatie, kwaliteit, veiligheid en effectiviteit is medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen nodig. Regels voor de uitvoering van onderzoek met mensen werden daarom gewenst.

In de volgende decennia hebben betrokken organisaties en instellingen zich ingespannen een kader te ontwikkelen voor geneesmiddelonderzoek met mensen. De Europese Commissie zag in 1988 in deze ontwikkelingen in het veld aanleiding om een meer algemeen en bindend kader voor klinisch geneesmiddelenonderzoek vast te stellen. In 1990 resulteerde dit in een Europese Aanbeveling en in 1991 in een richtlijn die werken volgens de richtsnoer 'Good Clinical Practice' (GCP) verplicht stelde.<sup>129</sup> Mondiale harmonisering van de GCP-richtsnoer vond plaats in 1995 door een samenwerkingsverband tussen de Europese Unie, de Verenigde Staten en Japan.<sup>130</sup> Deze mondiale professionele standaard (zelfregulering) was echter niet bindend, ondanks een verwijzing in de bijlage naar richtlijn 75/318/EEG.<sup>131</sup> Bovendien bleek door de verschillen in nationale wetgeving in de lidstaten en de toepassing ervan de onderzoekspraktijk dermate uiteen te lopen, dat internationale multicenter trials ernstig werden vertraagd en voor kleine onderzoekscentra zelfs onmogelijk werden. Er ontstond bovendien de neiging voor opdrachtgevers om naar het land te gaan met de minst strenge regels. Ondersteunende harmoniserende Europese wetgeving werd om al deze redenen nodig. Richtlijn

---

126 Toelichting bij het voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven op geneesmiddelen voor gebruik bij de mens, OJ C 306, 8.10.1997.

127 World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical principles for medical research involving human subjects, juni 1964, meest recente versie van oktober 2008.

128 Richtlijn 65/65/EC van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische producten, PB 22 9.2.1965, p. 1-65.

129 Richtlijn 91/507/EEG van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage van richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten, PB L 270, 26.9.1991, blz. 32-52.

130 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 'Note for guidance on Good Clinical Practice' CPMP/ICH/135/95 (hierna GCP-Richtsnoeren).

131 Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975, betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de Lid-Staten inzake de analytische, toxicologische-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PbEG L 147) die inmiddels is opgegaan in richtlijn nr. 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 311).

2001/20/EG 'betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik' werd daarom ontworpen als codificatie van de bestaande nationale regels, die daarmee rechtskracht kregen voor alle lidstaten van de Europese Unie.<sup>132</sup> Een Europese richtlijn heeft bindende rechtskracht in de lidstaten en gaat vóór zelfregulering in de vorm van een professionele standaard zoals de GCP-richtsnoeren. Men moet in dit verband bedenken dat Europese wetgeving nog meer compromis gestuurd is dan nationale wetgeving, en dat Europese wetgeving veelal wordt gemaakt door niet-juristen. Richtlijn 2001/20/EG was de eerste richtlijn waar het Europese Parlement bij betrokken was.

De grote verandering van de richtlijn betreft de werkingssfeer. Anders dan de GCP-richtsnoer, die uitsluitend gold voor onderzoek ten behoeve van de registratie van geneesmiddelen, omvat de definitie van klinische proef in de richtlijn ieder onderzoek met geneesmiddelen, onafhankelijk van de aard en het doel. Dat betekent dat met de richtlijn ook onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, veelal niet-commercieel of niet-farmaceutisch geneesmiddelenonderzoek, bindend werd gereguleerd.

In november 2001 besloot de Europese Commissie alle Europese geneesmiddelenregelingen, waaronder richtlijn 2001/20/EG, om redenen van 'rationele ordening en ter bevordering van de duidelijkheid' te codificeren in één tekst: het communautaire wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik.<sup>133</sup>

## 4.2.2 Doeleinden

Een belangrijk uitgangspunt in de geneesmiddelenwetgeving van de EU is, dat elke regelgeving op het gebied van geneesmiddelen de bescherming van de volksgezondheid als voornaamste doel moet hebben, maar dat dit doel moet worden bereikt met middelen die het vrije verkeer van veilige geneesmiddelen in de Unie niet belemmeren. De richtlijn is bedoeld als onderlinge aanpassing van nationale procedures en beoogt dan ook, op basis van de ervaring in de lidstaten, de volksgezondheid te beschermen en tegelijkertijd de interne markt te bevorderen door de administratieve en procedurele last bij geneesmiddelenonderzoek te verlagen. Deze twee uitgangspunten, die in elkaars verlengde liggen, zijn in de overwegingen bij de totstandkoming van de richtlijn duidelijk te herkennen.

### **Bescherming van de volksgezondheid**

Ter bescherming van de volksgezondheid is er een aantal voorschriften. Zo mogen in de EU geen achterhaalde proeven of proeven die slechts een herhaling zijn van reeds uitgevoerde proeven worden verricht. De bescherming van de proefpersonen wordt gewaarborgd door een beoordeling van de risico's op basis van aan elke klinische proef voorafgaande toxicologische experimenten, een toetsing door ethische commissies en de bevoegde instanties van de lidstaten, en de regels voor

---

<sup>132</sup> PbEG L 121 1.5.2001, p. 34-44.

<sup>133</sup> Richtlijn nr. 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 311)

bescherming van persoonsgegevens. De ethische commissies moeten onafhankelijk zijn en bestaan uit deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld. Daarnaast moet elk protocol goedgekeurd worden door de daartoe aangewezen Bevoegde Instantie (BI). Samen vormt dit het systeem van duale toetsing, waarmee de Europese wetgever beoogt zowel de onafhankelijkheid alsook de overheidsverantwoordelijkheid te waarborgen.

Om te voorkomen dat proefpersonen onnodig aan onderzoek worden blootgesteld omdat niet inzichtelijk is of een bepaald onderzoek binnen de Europese Gemeenschap al eens is gedaan of omdat verschillende landen verschillende eisen stellen, moeten de gegevens van elk lopend onderzoek, inclusief gegevens over bijwerkingen die zich tijdens klinische proeven voordoen, voor de bevoegde instanties beschikbaar zijn. Ook de inhoud van de gegevens en de lay-out moeten worden geharmoniseerd, zodat alle lidstaten over dezelfde informatie kunnen beschikken. Deze informatie wordt opgenomen in een database van de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.<sup>134</sup> De inzichtelijkheid en gelijkwaardigheid van het evaluatieproces in de lidstaten moet ten goede komen aan het onderlinge vertrouwen in de uitvoering en daarmee de acceptatie van reeds verricht medisch wetenschappelijk onderzoek.

Bij de totstandkoming ontstond discussie over de vraag of de richtlijn uitsluitend technische processen diende te harmoniseren en dus een puur procedurele inhoud moest hebben, zoals door de Commissie voorgesteld, of dat de richtlijn ook ethische normen ter bescherming van de proefpersoon zou moeten bevatten, bovenop de regels over de veiligheid. In eerste instantie gaf de Europese wetgever uitdrukkelijk aan ethische normen eigenlijk niet te willen harmoniseren, omdat de bescherming van de proefpersoon niet bij de bevoegdheid van de EU paste, de bestaande nationale normen voldoende bescherming leken te bieden en daarbij de interne markt niet in gevaar brachten. De eis van informed consent en het vereiste dat vertrouwelijke gegevens alleen anoniem aan derden mogen worden verstrekt, werden overigens wel opgenomen (artikel 3). Om de bescherming van de proefpersoon wel in de richtlijn te regelen stelde het Europees Parlement een aantal amendementen voor.<sup>135</sup> Geen van deze amendementen werd overgenomen in het gewijzigde voorstel voor de richtlijn van de Commissie en het gemeenschappelijk standpunt van de Raad van Ministers.<sup>136</sup> Onder leiding

---

134 Deze database werd Eudranet genoemd. Tegenwoordig heet de database, met daarin alle informatie over lopende en uitgevoerde onderzoeken, EudraCT en is een tweede database opgezet, de Eudravigilance Clinical Trial Module, waarin opgetreden bijwerkingen worden geregistreerd.

135 Wetgevingsresolutie houdende advies van het Europees Parlement inzake het voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven op geneesmiddelen voor gebruik bij de mens (COM(97)0369 C4-0446/97 97/0197(COD))(Medebeslissingsprocedure: eerste lezing), PbEG C 379 van 07/12/1998 blz. 0027; Nys, H., 'Het internationale kader en de implicaties ervan voor de Nederlandse wetgeving' in: ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2004, p. 99.

136 Gewijzigd voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor gebruik bij de mens /" COM/99/0193 def. - COD 97/0197 ", PbEG C 161 van 08/06/1999 blz. 0005; Gemeenschappelijk Standpunt (EG) nr. 44/2000 van 20 juli 2000, vastgesteld door de Raad, volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, met het oog op de aanneming van een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke

van een rapporteur maakte het Europees Parlement toen bezwaar tegen het gewijzigde voorstel en stelde opnieuw een groot aantal amendementen op. Deze werden op 14 december 2000 door de Raad van Ministers aangenomen, waardoor uiteindelijk ook ethische uitgangspunten betreffende de rechten van proefpersonen, zoals die onder andere zijn terug te vinden in de Verklaring van Helsinki, het Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde (VRMB) en de nationale wetten in de lidstaten, in de richtlijn opgenomen zijn.<sup>137</sup> Ter bescherming van kwetsbare proefpersonen, zoals wilsonbekwamen, zijn in de richtlijn aanvullende vereisten opgenomen.<sup>138</sup> Tijdens de totstandkoming is er zodoende meer evenwicht gekomen tussen het harmoniseren en vereenvoudigen van het administratieve proces en de bescherming van de proefpersoon.

## **Bevordering van de interne markt en het vrije verkeer van goederen**

Overeenkomstig de doelen van de oprichting van de Europese Unie en op basis van artikel 95 van het Verdrag van Amsterdam is de richtlijn bedoeld ter harmonisatie van de geneesmiddelenwetgeving in de lidstaten. De uitvoering van geneesmiddelenonderzoek moet zo min mogelijk belemmerd worden door onnodige administratieve procedures. Innovatie binnen de farmaceutische industrie en medische vooruitgang in Europa is namelijk in grote mate afhankelijk van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Naast Europese harmonisatie is omwille van de mondiale consistentie de terminologie van de GCP-richtsnoeren gevolgd, met uitzondering van de term medisch product (vervangen door geneesmiddel) en de definitie van ethische commissie.<sup>139</sup>

Om onnodige belemmeringen te voorkomen is de duale toets in de richtlijn strak vormgegeven (zonder de bescherming van de proefpersoon in gevaar te brengen). Om te voorkomen dat een multicentertrial door elke ethische commissie van de deelnemende centra moet worden getoetst en de procedure daardoor vertraging oploopt, schrijft de richtlijn voor dat er per lidstaat slechts één beoordelingsprocedure per multicenteronderzoek mag zijn. De goedkeuring van de bevoegde instantie is vervolgens vormgegeven als 'geen bezwaar'. Het liefst zou de Europese wetgever in geval van multicenter trials één Europese toetsingsprocedure zien, maar ten tijde van de ontwikkeling van de richtlijn bestond er tussen de lidstaten nog onvoldoende samenwerking en ervaring om zo'n communautaire procedure in te voeren. Eveneens ter bevordering van het vrije verkeer zijn de regels betreffende de 'Goede fabricagepraktijk' ook van toepassing verklaard op onderzoeksgeneesmiddelen, zodat dergelijke geneesmiddelen de interne grenzen kunnen passeren.<sup>140</sup>

---

bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, Publicatieblad Nr. C 300 van 20/10/2000 blz. 0032 – 0044.

137 I. Veldhuizen-Polman en M. Kenter, Veellagigheid van wet- en regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, in: Aart Hendriks, H. -M. Th. D. ten Napel, Volksgezondheid en een veellagige rechtsorde, Eenheid en verscheidenheid van norm en praktijk, 16.

138 Naast de genoemde voorschriften die beogen de proefpersoon te beschermen moeten volgens de richtlijn ook de regels ter bescherming van de persoonsgegevens van de proefpersoon van richtlijn 95/46/EG worden nageleefd.

139 'Medici/wetenschappers en niet-medici/niet-wetenschappers' uit de IHC-GCP-richtsnoeren is in de richtlijn vervangen door 'deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld'.

140 Richtlijn 91/356/EEG tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens, PB L 193 17.7.1991, p. 30. Later geharmoniseerd in richtlijn 2003/94/EG tot

Om ervoor te zorgen dat elk Europees onderzoek voldoet aan de richtlijn en daardoor internationaal aanvaardbaar is, is handhaving nodig. De richtlijn schrijft voor dat de normen worden gehandhaafd door nationale inspecteurs die door de lidstaten worden aangewezen. Handhaving is een van de onderdelen van de richtlijn die in meer detail in bijbehorende richtsnoeren is uitgewerkt.<sup>141</sup>

### 4.2.3 Wijzigingen van de richtlijn

Sinds de ondertekening door het Europees Parlement en de Raad op 4 april 2001 is de richtlijn drie keer gewijzigd, eenmaal voorafgaand aan de implementatie in de WMO en tweemaal nadien.

#### **Rectificatie 2002**

Bij de totstandkoming van de richtlijn legde de Nederlandse delegatie een stemverklaring af omdat men vreesde dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen ernstig bemoeilijkt zou worden door de in de richtlijn geformuleerde voorwaarden voor dit type onderzoek. Deze leken strenger dan die in de WMO. Aan deze vrees is door de Europese wetgever tegemoet gekomen door in de Nederlandse vertaling de voorwaarde van niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen dat er 'gegronde hoop bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat er in het geheel geen risico aanwezig is' te rectificeren in 'de redelijke verwachting bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.'<sup>142</sup> Het effect van deze rectificatie lijkt betrekkelijk, omdat voor de rechter de oorspronkelijke taal doorslaggevend is.

#### **Wijziging 2006**

Eind 2006 trad Verordening nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik in werking.<sup>143</sup> Deze verordening heeft als doel de ontwikkeling en beschikbaarheid van geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen te vergemakkelijken door te waarborgen dat die geneesmiddelen worden

---

vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, PbEG L 262 8.10.2003, p. 22.

141 In de Europese wetgeving wordt de term 'richtsnoer' gebruikt om een uitwerking van een richtlijn aan te duiden, niet te verwarren met de termen 'richtsnoer/richtlijn' die in de praktijk worden gebruikt voor normen die door de beroepsgroep zijn vastgesteld (zelfregulering). De EU-richtsnoeren betreffende de handhaving (artikel 15 lid 5), de beginselen van goede klinische praktijken (artikel 1 lid 3), en de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen (artikel 13 lid 1) die zijn vastgesteld door middel van de goedkeuring van een 'Standing Committee', waardoor ze de status hebben van een richtlijn: de GCP richtlijn 2005/28/EG tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen, PbEG L 91 8.4.2005, p. 13. Zie ook 2003/94/EG tot vaststelling van de beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik en geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik, PbEG L 262 van 8.10.2003, p. 22. Andere verwante richtsnoeren zijn te vinden op [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm) (geraadpleegd 3 januari 2012).

142 PbEG L 300 van 5.11.2002, p. 58 en Kamerstukken II 2002-2003, 28804, nr. 3, p.2.

143 Verordening Nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik van 12.12.2006, PbEG L 378 27.12.2006, p.1.

onderworpen aan een kwalitatief hoogwaardig en ethisch verantwoord onderzoek, dat ze naar behoren voor gebruik worden toegelaten tot de markt en dat de beschikbare informatie over het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen wordt verbeterd. Om tevens te voorkomen dat onderzoek bij kinderen nodeloos wordt herhaald zonder dat de collectieve kennis daarmee wordt vergroot, was een wijziging nodig van artikel 11 van de richtlijn. Door toevoeging van artikel 11 lid 4 wordt in de Europese databank een register opgenomen dat alle lopende, voortijdig beëindigde en voltooide onderzoeken met geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik omvat. Een deel van de in de databank opgenomen informatie over geneesmiddelenonderzoek met kinderen en bijzonderheden over de resultaten van alle klinische proeven die aan de bevoegde autoriteiten worden verstrekt, moeten door het bureau bekend worden gemaakt.<sup>144</sup>

## Wijziging 2009

Door aanpassing van een procedurele regel, een aanvulling in de voorwaarden voor de uitvoeringsbevoegdheden van de Commissie, moesten vier bepalingen uit de richtlijn waarop die voorwaarden van toepassing zijn, de artikelen 1.3, 13.1, 20 en 21, worden gewijzigd.<sup>145</sup>

## Assessment en herziening

Eind 2008 kondigde de Europese Commissie een *assessment* aan naar de werking van de richtlijn. Om aantrekkelijker te zijn voor onderzoek wil de Commissie meer harmonisatie van de praktijk, waardoor de procedures van goedkeuring en uitvoering van het onderzoek minder lang duren. Met het *assessment* beoogde de Commissie mogelijkheden om de richtlijn te verbeteren aan het licht te brengen en deze mee te nemen in een te ontwerpen wijzigingsvoorstel. De publieke consultatie startte in oktober 2009 en de respons werd in maart 2010 door de Commissie gepubliceerd.<sup>146</sup> Een tweede publieke consultatieronde, die startte in februari 2011, bevatte een conceptwijzigingsvoorstel van de richtlijn. Volgens de Europese Commissie bevat het wijzigingsvoorstel een 'voorbereidende inschatting' van de mogelijkheden die het meest geschikt lijken om de geconstateerde gebreken van de richtlijn op te lossen.<sup>147</sup> De respons werd in juli 2011 gepubliceerd.<sup>148</sup> De Nederlandse inbreng bleef beperkt tot een reactie van de CCMO.<sup>149</sup> De CCMO staat positief tegenover aanpassing van de richtlijn, maar maakt onder meer bezwaar tegen het voorstel van de Europese Commissie om de rol

---

144 Verordening Nr. 1901/2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik van 12.12.2006, PbEG L 378 27.12.2006, p.5 en 17.

145 Verordening nr. 596/2009 tot aanpassing aan Besluit 1999/468/EG van de Raad van een aantal besluiten waarop de procedure van artikel 251 van het Verdrag van toepassing is van 18 juni 2009, PbEG L 188, 18.7.2009, p. 20-21 en Besluit 2006/512/EG, PbEG L 200 van 22.7.2006, p. 11.

146 Assessment of the functioning of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC: Public consultation paper. Brussels, 09/10/2009 ENTR/F/2/SF D(2009) 32674; Assessment of the functioning of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC: Summary of responses to the public consultation paper. Brussels, 30/03/2010, nr. SANCO/C/8/SF/dn D(2010) 380240.

147 Revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC: Concept paper submitted for public consultation. Brussels, 09/02/2011 SANCO/C/8/PB/SF D(2011) 143488.

148 Revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC: Summary of the replies to the public consultation on the 'Concept Paper'. Brussels, 07/07/2011 SANCO/D/3/PB/SF/ddg1.d.3(2011)816084.

149 CCMO response consultation paper revision Clinical Trial Directive 2001/20/EC, May 12 2011.

van regionale (lees: decentrale) ethische commissies te beperken. In Nederland zou dit ingrijpende gevolgen hebben, omdat protocollen in ons land primair decentraal worden getoetst, in tegenstelling tot andere Europese landen. Volgens de CCMO leidt een beperking van de rol van de toetsingscommissies bovendien niet tot de beoogde vermindering van de bureaucratische lasten en vertraging, en evenmin tot een betere toetsing. Elders wordt gepleit voor afschaffing van het systeem van duale toetsing en vervanging door één toetsende instantie, waarbij het dan aan de lidstaten is om te bepalen welke instantie dat is.<sup>150</sup>

De Commissie komt naar verwachting in het tweede kwartaal van 2012 met het aanpassingsvoorstel van de richtlijn. Daarna zal het wijzigingstraject nog twee tot vier jaar in beslag nemen. Met de wijzigingen wil zij tegemoet komen aan de tekortkomingen van de richtlijn die aan het licht zijn gekomen. Het doel is kennis en innovatie door medisch wetenschappelijk onderzoek te vergroten. Het voorstel zal dan ook passen bij het internationale karakter van het merendeel van de grote onderzoeken. Hiervoor acht de Commissie het nodig de administratieve lasten verder te verlagen, vertraging te verminderen, strijdige beslissingen te vermijden en *reporting procedures* te stroomlijnen.<sup>151</sup> Mogelijk wordt de richtlijn omgezet in een Verordening. Deze heeft rechtstreekse werking, met als gevolg dat de rechtszekerheid groter is. Het is evenwel minder kenbaar wat de lidstaten er mee doen (dan bij verplichte omzetting in nationale wetgeving). Bovendien is er bij een verordening in principe minder speelruimte voor de lidstaten voor eigen invulling van aspecten die nationaal gekleurd zijn (ethische of immateriële aspecten).

In ons land organiseert het ministerie van VWS momenteel bijeenkomsten met *stakeholders* om het Nederlandse standpunt over de geplande wijzigingen van de richtlijn te ontwikkelen.<sup>152</sup> De Nederlandse inbreng zal zich mogelijk richten op twee aspecten: het onderscheid tussen academisch en niet-academisch onderzoek, en het onderscheid tussen de wetenschappelijke en ethische beoordeling van een protocol. In Nederland toetst de toetsingscommissie zowel de wetenschappelijke als de ethische aspecten van onderzoek. Nederland zou het huidige nationale systeem graag behouden. Daarnaast wil Nederland pleiten voor de openbaarmaking van onderzoeksresultaten.<sup>153</sup> Als ons land hierbij steun krijgt van andere lidstaten kan het risico worden voorkomen dat Nederland als onderzoeksland gemeden gaat worden.<sup>154</sup>

### 4.3 Verloop van de implementatie

Toen richtlijn 2001/20/EG in werking trad had Nederland, als een van de weinige lidstaten, al een wet die regels stelt aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De WMO was op 1

---

150 J. Dute, Recente ontwikkelingen rond de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, *Ars Aequi* 2011, p. 570.

151 Annexes tot the communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: Commission Work Programme 2011, Brussels, 27.10.2010 COM(2010) 623 final VOL. II, p.23

152 De eerste bijeenkomst vond plaats op 13 oktober 2011, de tweede op 22 november 2011.

153 Kamerstukken II, 2010-2011, 31452, nr. 12, p. 5.

154 Handelingen II, 20 april 2011, TK 76-4-37.

december 1999 in werking getreden.<sup>155</sup> De wet bevatte geen specifieke regels voor onderzoek met geneesmiddelen. Op 27 februari 2003 presenteerde de minister van VWS het voorstel tot wijziging van de WMO ter implementatie van richtlijn 2001/20/EG.<sup>156</sup> In dit voorstel werd, in navolging van de Aanwijzingen, zoveel mogelijk aangesloten bij de bestaande wet door deze vrijwel geheel intact te laten.<sup>157</sup> De omzetting van de richtlijn heeft vorm gekregen door aanpassing van enkele algemene bepalingen en het invoegen van een afzonderlijke paragraaf (5a) voor onderzoek met geneesmiddelen. In de tekst van die paragraaf is de wetgever, in navolging van de Handleiding, zo dicht mogelijk bij de tekst van de richtlijn gebleven.<sup>158</sup>

## Het wetsvoorstel ter implementatie

In sommige Europese landen heeft men de richtlijn geïmplementeerd voor *alle* vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.<sup>159</sup> De Nederlandse wetgever heeft ervoor gekozen om sommige elementen van de richtlijn in te voeren voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de rest bij uitstek voor interventieonderzoek met geneesmiddelen.<sup>160</sup> Een voorbeeld van het eerste, een element uit de richtlijn dat door de omzetting voor *al* het medisch-wetenschappelijk onderzoek zou gaan gelden, is de regel dat wetenschappelijk onderzoek slechts door één toetsingscommissie wordt beoordeeld, ook als het om *multicenter trials* gaat (het nieuwe artikel 2a). Een ander voorbeeld is de bevoegdheid een positief oordeel over een onderzoeksprotocol op te schorten dan wel in te trekken, wanneer er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. Deze bevoegdheid werd toegekend aan de toetsingscommissies en zou gelden voor alle vormen van onderzoek.<sup>161</sup> Een volgend voorbeeld is de aanpassing op een aantal punten van de criteria voor een positief oordeel (artikel 3 onder c, e, g en i) die daarmee voor alle vormen van onderzoek zou gelden. Daarnaast werden de eisen die de richtlijn stelt aan de toestemming voor deelname veralgemeniseerd voor al het wetenschappelijk onderzoek (artikel 6 leden 2, 3 en 7). Het gaat daarbij om eisen aan het informed consent voor personen die niet kunnen lezen of wilsonbekwaam zijn.

Met betrekking tot onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen liet de wetgever de bestaande bepaling (artikel 4) in het algemene deel van de wet ongewijzigd, maar stelde daarnaast voor om

---

155 Besluit van 23 maart 1999, houdende gedeeltelijke inwerkingtreding van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stb. 1999, 145 en Besluit van 13 november 1999, houdende inwerkingtreding van de WMO, Stb. 1999, 486: de artikelen 14 en 15 WMO zijn in werking getreden met ingang van 1 april 1999, de artikelen 16 t/m 18 en 24 t/m 26 WMO met ingang van 17 mei 1998 en de artikelen 1 t/m 13, 19 t/m 23, 27 t/m 31 en 33 t/m 37 met ingang van 1 december 1999.

156 Kamerstukken II 2002-2003, 28 804, nrs 1-3.

157 Circulaire van de Minister-President van 18 november 1992, zoals in 2005, Stcrt. 2005, 87 (zie voor de laatste versie Stcrt. 2011, 6602).

158 B. Veltkamp, 101 praktijkvragen over de implementatie van EG besluiten/ EG checklist, 1999; Ministerie van Justitie 'Handleiding Wetgeving en Europa: De voorbereiding, totstandkoming en nationale implementatie van Europese regelgeving', 2009.

159 E.B. van Veen, De implementatie van richtlijn 2001/20/EC in Europa, TvGR 6 – Oktober, 2009 p. 457-469.

160 Bij uitstek voor onderzoek met geneesmiddelen: artikelen 13 a t/m r (paragraaf 5a WMO) alsmede de artikelen 14 lid 9, 16 lid 2 onder a en 23 lid 3 WMO.

161 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 7.



twee nieuwe bepalingen op te nemen in paragraaf 5a (artikel 13 onder e en f, overgenomen uit de richtlijn). De criteria in de oude en nieuwe bepalingen zijn niet gelijklopend, maar volgens de wetgever hebben de oude en nieuwe bepalingen dezelfde strekking, namelijk dat wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen onder bepaalde voorwaarden mogelijk is.<sup>162</sup> In de paragraaf over de consistentie (5.4) wordt dit punt nader bekeken.

Buiten paragraaf 5a werden nog enkele wijzigingen voorgesteld die specifiek gelden voor onderzoek met geneesmiddelen. Het gaat daarbij om de onafhankelijkheid van de CCMO (artikel 14 lid 9), de samenstelling van de CCMO (artikel 16 lid 2 onder a), de uitzondering op het administratief beroep bij de CCMO tegen een positief oordeel van een toetsingscommissie (artikel 23) en de mogelijkheid nadere regels te stellen inzake het toezicht op onderzoek met geneesmiddelen door de IGZ (artikel 28 lid 3). De taak van de CCMO wordt in de paragraaf over de consistentie (4.4) nader gezien.

### **Aanwijzen bevoegde instantie(s)**

Zoals beschreven in 4.1 zijn er niet alleen wetgevende activiteiten nodig voor omzetting van een richtlijn, maar is het ook nodig deze te operationaliseren door de noodzakelijke uitvoerings- en handavingsstructuren te creëren (Aanwijzing 228). De richtlijn kent een 'bevoegde instantie' voor een aantal taken: het verrichten van de tweede toets van geen bezwaar in het kader van de dubbele toetsing voor geneesmiddelenonderzoek; het bijhouden van de Europese databank; en het toezicht op de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek. De bevoegde instantie moet door de nationale wetgever worden aangewezen. In andere lidstaten is gekozen voor het bureau voor de beoordeling van geneesmiddelen als bevoegde instantie. In ons land zijn de taken van de bevoegde instantie over drie instanties verdeeld.<sup>163</sup> Voor het geneesmiddelenonderzoek wilde de wetgever het bestaande systeem van de WMO met lokale toetsingscommissies en een centrale commissie handhaven en daar zoveel mogelijk bij aansluiten. De taken van de ethische commissie in de zin van de richtlijn bleven toebedeeld aan de toetsingscommissies en in sommige gevallen aan de CCMO.<sup>164</sup> Om te voorkomen dat de ethische toetsing nog eens overgedaan zou worden door het geneesmiddelenbureau alvorens een verklaring van geen bezwaar af te geven, is de CCMO als bevoegde instantie aangewezen om zonnodig bezwaar te maken tegen een voorgenomen klinische proef door middel van een marginale toets.<sup>165</sup> Voor onderzoek waarvoor de CCMO de eerste beoordelaar is, werd de minister van VWS aangewezen als bevoegde instantie voor deze taak.<sup>166</sup> Het College ter Beoordeling van

162 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 4.

163 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 3-5.

164 Dit betreft onderzoeken beschreven in artikel 2 lid 2 sub b onder 2, 3 en 4 WMO: niet-therapeutisch interventieonderzoek met wilsonbekwame proefpersonen, onderzoeken waarvan de toetsing op grond van artikel 19 WMO bij de CCMO berust, en onderzoeken waarvan de maatschappelijke, ethische of juridische aspecten een beoordeling door CCMO wenselijk maken.

165 Deze opdeling is niet zonder nadelen: een deel van de benodigde expertise wordt verdubbeld, omdat er na afloop van de proef nogmaals moet worden getoetst als de aanvraag voor de handelsvergunning (registratie) wordt beoordeeld; ten tweede kan het voorkomen dat een proef zodanig wordt uitgevoerd dat de resultaten niet doorslaggevend zijn voor de toelating van een geneesmiddel en een extra proef nodig is (met extra proefpersonen), J.A. Lisman, De toelating van geneesmiddelen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2006, p. 38-39.

166 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3, p. 4. Dit is het geval wanneer de CCMO in de beoordeling de taak van ethische toetsingscommissie heeft.

Geneesmiddelen (CBG) werd de bevoegde instantie voor het muteren van de Europese databank.<sup>167</sup> De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) ten slotte, werd belast met het toezicht op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijken.<sup>168</sup>

De Europese wetgever had met het systeem van dubbele toetsing van protocollen het oogmerk om zowel de onafhankelijkheid van de toetsingscommissies als de overheidsverantwoordelijkheid te waarborgen. Volgens het wetsvoorstel zou de CCMO toetsen door te bezien *'of in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen, of indien zij van mening is dat het onderzoek kennelijk anderszins inbreuk oplevert op de beginselen van goede klinische praktijken'*.<sup>169</sup> Een andere specifieke wijziging in het wetsvoorstel betrof de procedure bij wijziging van het onderzoeksprotocol. In dat geval zou volgens het wetsvoorstel bij geneesmiddelenonderzoek de proef slechts mogen worden vervolgd als de toetsingscommissie een positief oordeel uitspreekt over het voorstel tot wijziging en tevens door de CCMO en eventuele bevoegde instanties van andere betrokken lidstaten geen bezwaar tegen die wijziging wordt gemaakt.<sup>170</sup>

### **Advies Raad van State**

De Raad van State deed enkele aanbevelingen over het wetsvoorstel. Zo adviseerde de Raad de mogelijkheid voor de bevoegde instantie om eerder dan de gestelde termijn van 60 dagen wel of geen bezwaar kenbaar te maken, op te nemen in de wet. De regering nam dit advies niet over, omdat die mogelijkheid er door het stellen van een maximum termijn ook is zonder expliciete opname daarvan in de wet.<sup>171</sup> De adviezen van de Raad om expliciet te regelen dat zowel de centrale commissie als de minister een beroep kan doen op de IGZ, en om de bepalingen van de Algemene wet bestuursrecht (Awb) van overeenkomstige toepassing te verklaren, werden wel overgenomen in het wetsvoorstel.<sup>172</sup>

### **Behandeling in de Tweede Kamer**

Tijdens de behandeling in de Tweede Kamer werden met drie nota's van wijziging nog enkele wijzigingen aangebracht. Een aansprakelijkheidsverzekering van het geneesmiddelenonderzoek werd, conform de richtlijn, verplicht gesteld.<sup>173</sup> Verder werd een overgangsregime voorgesteld om te voorkomen dat bij een ingrijpende wijziging van het onderzoeksprotocol met de voortgang van het onderzoek gewacht diende te worden op het oordeel van een bevoegde autoriteit uit een betrokken andere lidstaat.<sup>174</sup> Ten slotte werd de centrale commissie uitgebreid met een lid, een plaatsvervangend lid en extra ondersteunende diensten en kreeg deze commissie bovendien de

---

167 Deze taak is per 1 december 2011 overgenomen door de CCMO.

168 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3, p. 2-3.

169 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 2 en 6.

170 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3, p. 6-7.

171 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, A, p.2.

172 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, A, p.3.

173 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 6.

174 Kamerstukken II, 2003-2004, 28 804, nr. 8.

mogelijkheid de kosten van beoordeling van een protocol in rekening te brengen van de onderzoeker.<sup>175</sup> Op 16 december 2003 werd het wetsvoorstel door de Tweede Kamer aangenomen.<sup>176</sup>

### **Behandeling in de Eerste Kamer**

In de Eerste Kamer stuitte het wetsvoorstel tijdens de plenaire behandeling op bezwaren, waarna de beraadslaging werd geschorst.<sup>177</sup> De leden van de Eerste Kamer vreesden dat de implementatie van de richtlijn zoveel bureaucratie met zich mee zou brengen dat dit zou leiden tot een ontmoediging van onderzoekers, vooral in de kleinere instellingen. Ook wilde de Eerste Kamer dat toetsingscommissies bij hun toets gebruik konden maken van externe deskundigen op het gebied van farmacie en farmacologie. De gratis verstrekking van de geneesmiddelen die gebruikt worden bij het onderzoek moest, omwille van de kenbaarheid, in de wet geregeld worden en niet in een Algemene maatregel van bestuur. Hetzelfde gold voor de bepaling dat bij onderzoek met een geregistreerd geneesmiddel met een samenvatting van de productkenmerken in het onderzoeksdossier volstaan kan worden. Het laatste bezwaar van de Eerste Kamer betrof de mogelijkheid voor de CCMO om als bevoegde instantie bezwaar te maken tegen het uitvoeren van een onderzoek. De Eerste Kamer voorzag dat die bevoegdheid zou leiden tot een onnodig zware toets door de CCMO.<sup>178</sup> Uit vrees voor afwijzing van het voorstel door de Eerste Kamer ontwierp de regering een novelle.<sup>179</sup> De novelle behelsde een aantal aanpassingen van het wetsvoorstel waarmee tegemoet werd gekomen aan de bezwaren van de Eerste Kamer. Zo werd de toetsing van het protocol door de CCMO beperkt tot de afwezigheid van 'aanwijzingen voor onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon van bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel die in de Europese databank zijn opgenomen'. Hierdoor kon ook de beoordelingstermijn van de CCMO (of de minister) tot 14 dagen worden beperkt artikel 13 i lid 3). Onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen werd vergemakkelijkt door de bij de indiening over te leggen bescheiden te beperken tot de samenvatting van de productinformatie zoals die bij de registratie is vastgesteld (artikel 13 h lid 2).

### **Stemmingen en inwerkingtreding**

De Raad van State had geen inhoudelijke aanmerkingen op de novelle en adviseerde daarom 'conform'.<sup>180</sup> Het wetsvoorstel en de novelle werden zonder beraadslaging en zonder stemming op 27

---

175 Kamerstukken II, 2003-2004, 28 804, nr. 13.

176 Met een amendement inzake de termijnen voor gemotiveerde bezwaren op grond van artikel 13i, Kamerstukken II, Handelingen, Stemmingen 16 december 2003, TK 37 37-2607.

177 Kamerstukken II, 2004-2005, 30 194, nr. 3, p.1; Kamerstukken I, 2003-2004, 28 804, E; Handelingen I 2004-2005, nr. 8, p. 394-404.

178 Nader voorlopig verslag: "Waarom moet de CCMO de beginselen van GCP ook toetsen als de METC's dat al doen? Die verplichting is niet in de richtlijn opgenomen en leidt tot overlap van toetsing bij METC's en de CCMO en tot mogelijke problemen als de CCMO geen bezwaar heeft tegen een protocol en de METC – op grond van strijd met de beginselen van GCP – wel." Kamerstukken I, 2003-2004, 28 804 D p.4.

179 Kamerstukken II, 2004-2005, 30 194, nr. 2. Een novelle is een wetsvoorstel dat dient ter verbetering of aanvulling van een wetsvoorstel dat reeds bij de Eerste Kamer aanhangig is of al is aangenomen, maar nog niet van kracht geworden. Novelles waren oorspronkelijk bedoeld om technische gebreken na de behandeling in de Tweede kamer te herstellen, maar sinds een aantal jaren worden novelles ook gebruikt om politiek inhoudelijke bezwaren van de Eerste Kamer te ondervangen.

180 Kamerstukken II, 2004-2005, 30 194, nr. 3, p.1.

oktober 2005 aangenomen door de Tweede Kamer.<sup>181</sup> Op 22 november 2005 werden de voorstellen in de Eerste Kamer als hamerstuk afgedaan.<sup>182</sup> Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde WMO, en daarmee de implementatie van de richtlijn, in werking.<sup>183</sup> In het kader van de implementatie van de richtlijn is tevens de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen in werking getreden.<sup>184</sup> Deze Regeling schrijft voor welke documenten moeten worden overgelegd bij een aanvraag om goedkeuring van een onderzoeksprotocol. Gelijktijdig met de gewijzigde WMO is het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen in werking getreden, ter implementatie van richtlijn 2005/28/EG tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken.<sup>185</sup> Daarnaast is de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening aangepast, evenals enkele uitvoeringsregelingen.<sup>186</sup>

## Vervolg implementatie

Met de inwerkingtreding van de wet van 24 november 2005 per 1 maart 2006 was de implementatie van de richtlijn niet voltooid. Naar aanleiding van de eerste evaluatie van de WMO werd een voorstel tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met de evaluatie van deze wet en herstel van onvolledige implementatie van richtlijn 2001/20/EG ingediend.<sup>187</sup>

Anders dan bij de eerdere wijziging van de WMO plaatste de Raad van State dit keer wel kanttekeningen bij de wijze van implementatie van de artikelen 9 (aanvang met een klinische proef) en 12 (opschorting van de proef of overtredingen) van de richtlijn.<sup>188</sup>

De implementatie van artikel 9 van de richtlijn is volgens de Raad onjuist verlopen door de CCMO slechts de bevoegdheid te geven bezwaar te maken 'indien uit de Europese databank blijkt dat er al

---

181 Handelingen II, 2005-2006, nr. 14, p. 777.

182 Handelingen I, 2005-2006, nr. 7, p. 273-274.

183 Staatsblad 2006, nr. 4. Naast de hier beschreven wijzigingen werden met de inwerkingtreding ook enkele knelpunten uit de wet opgelost, Kamerstukken II, 2004-2005, 29 748, nr. 7.

184 Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, Stcrt. 24 februari 2006, nr. 40/pag. 36, gewijzigd bij regeling van 16 februari 2007, Stcrt. 27 februari 2007, nr. 41/pag. 15. Bij deze wijziging is het aantal over te leggen documenten ingeperkt.

185 Besluit van 16 december 2005, houdende regels inzake goede klinische praktijken bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen (Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen), Stbl. 2006, 40.

186 Wet van 24 november 2005 tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen), Stbl. 2006, 3. Ook zijn het Besluit bereiding en aflevering farmaceutische producten en de Regeling goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten in het kader van de implementatie aangepast ( Besluit van 22 februari 2006 tot wijziging van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten in verband met de implementatie van een aantal bepalingen van richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad inzake de bereiding en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en de implementatie van hoofdstuk 3 van richtlijn 2005/28 van de Commissie van de Europese Gemeenschappen inzake de bereiding en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek), Stbl. 2006, 101.

187 ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag, 2004 p. 102-103; Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nrs. 2 en 4; Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 2.

188 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4.

bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek bekend zijn die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon'. De Raad adviseerde deze grond uit te breiden, zodat de CCMO 'al haar gemotiveerde bezwaren' kenbaar kan maken voordat over een verzoek tot toelating van een onderzoek beslist kan worden.

Volgens de Raad is tevens sprake van een onjuiste implementatie van artikel 12 van de richtlijn. De bevoegdheid een onderzoek na toelating op te schorten of te verbieden werd ten onrechte niet aan de CCMO toegekend, maar aan de toetsingscommissies. De Raad adviseerde verder om de CCMO geen vernietigende bevoegdheid te geven, maar slechts de bevoegdheid tot opschorting, omdat de toekenning van de mogelijkheid van de CCMO om vooraf bezwaar te maken een vernietigingsbevoegdheid overbodig maakt.<sup>189</sup> De Raad adviseerde ten slotte de opschortingsbevoegdheid voor de CCMO ook te creëren voor ander dan geneesmiddelenonderzoek.<sup>190</sup>

### **Aanpassing wetsvoorstel**

De regering nam de adviezen van de Raad van State ten dele over.<sup>191</sup> De grond waarop de CCMO bezwaar kan maken werd uitgebreid, maar niet zoveel als de Raad van State adviseerde. Bezwaar werd mogelijk, indien uit de Europese databank blijkt dat er al bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek bekend zijn die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, *en* indien de CCMO anderszins aanwijzingen heeft dat het onderzoek zal leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.

De opschortingsbevoegdheid voor de CCMO werd wel overgenomen (nieuw tweede lid van artikel 3a WMO) en, net als de Raad van State, vond de regering dat door de wijze van implementatie van artikel 9 de noodzaak de CCMO een vernietigingsbevoegdheid toe te kennen was vervallen. De mogelijkheid van administratief beroep tegen een door de toetsingscommissie gegeven oordeel over wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen liet de regering bij de CCMO. De bevoegdheid van de CCMO om gemotiveerd bezwaar te maken tegen de aanvang van een onderzoek stond hieraan volgens de regering niet in de weg. Het is in een bezwaarprocedure op grond van de Awb immers ook geen probleem dat de zaak wordt heroverwogen door het bestuursorgaan dat de primaire beslissing heeft genomen. Hierbij heeft meegewogen dat het wenselijk is dat de CCMO ook bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen een herbeoordeling als instrument kan inzetten om de eenheid in beoordeling van onderzoeksdossiers door de toetsingscommissies te bevorderen. Ook heeft meegewogen dat er een goede taakverdeling bestaat tussen de CCMO en de toetsingscommissies. Dit wetsvoorstel beoogde daarin geen verandering aan te brengen.

### **Parlementaire behandeling**

In januari 2009 volgde een eerste nota van wijziging, waarin de plicht die al gold voor geneesmiddelenonderzoek om voortijdige beëindiging van een onderzoek te melden, ook ging gelden voor ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.<sup>192</sup> Een tweede nota van wijziging brengt een wijziging in de werking van de verplichte proefpersonenverzekering. Deze houdt geen verband met de

---

189 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4, p.3-4.

190 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4, p.4.

191 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4.

192 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 8.

implementatie van de richtlijn en wordt in hoofdstuk 6 besproken. Het wetsvoorstel uit 2008 is op 4 oktober 2011 door de Tweede Kamer aangenomen.<sup>193</sup> De Eerste Kamer aanvaardde het wetsvoorstel op 31 januari 2012.

### **Verdere voornemens tot wijziging van de WMO**

In mei 2011 kondigde de minister opnieuw plannen met de wet aan.<sup>194</sup> Zij heeft het voornemen om met de Europese collega's te overleggen over een aanpassing van de richtlijn waardoor de kerngegevens en resultaten van geneesmiddelenonderzoek officieel openbaar gemaakt mogen worden. Daarnaast is de minister voornemens de WMO aan te passen wat betreft onderzoek met minderjarigen.<sup>195</sup> Ten slotte neemt de minister zich voor een wetsvoorstel ter goedkeuring van het VRMB op te stellen. De laatstgenoemde wetsvoorstellen zullen gelijktijdig aan de Tweede Kamer worden voorgelegd.<sup>196</sup>

### **Wijziging taakverdeling**

De taken van de bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek zijn neergelegd in de WMO. Artikel 13 m draagt de CCMO op de gegevens over onderzoek met geneesmiddelen ter beschikking te stellen aan het CBG. Het tweede lid draagt het CBG op deze gegevens in te voeren in de Europese databank. Zonder dat van een (voorstel tot) wetswijziging is gebleken, heeft de CCMO bekendgemaakt dat zij vanaf 1 december 2011 zowel het valideren van de gegevens uit het EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)-aanvraagformulier als het invoeren van deze gegevens in de EudraCT databank van de *European Medicines Agency* verzorgt. De CCMO neemt deze taken over van het CBG. Dit betekent voor indieners van geneesmiddelenstudies een wijziging in de procedure voor het verkrijgen van een zogenoemde verklaring van geen bezwaar van de Bevoegde Instantie. Het is niet bekend of er voornemens zijn artikel 13m WMO aan te passen.

## **4.4 Consistentie met WMO en Europees recht**

In deze paragraaf wordt verslag gedaan van onderzoek naar conformiteit en consistentie van de omzetting in de WMO met richtlijn 2001/20/EG (de richtlijn), de WMO en samenhangende nationale en Europese wetgeving en richtinggevende documenten. Dit onderzoek was gericht op die onderdelen van de omzetting die blijkens de literatuur en de parlementaire geschiedenis tot debat hebben geleid: (geneesmiddelen)onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen (verder: kinderen en wilsonbekwamen), en de taken en positie van de CCMO bij geneesmiddelenonderzoek. Omdat in deze wetsevaluatie de aandacht bij uitstek is gericht op de vraag hoe de implementatie van de richtlijn is verlopen, richt de bespreking zich op onderzoek met geneesmiddelen.

---

193 Handelingen II, Stemmingen, 4 oktober 2011, TK 7-8-18.

194 Kamerstukken II, 2010-2011, 31 452, nr. 12.

195 Kamerstukken II, 2010-2011, 32 500, XVI, nr. 129 p.6-7; Standpunt naar aanleiding van het rapport van de Commissie Doek, Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland, december 2009.

196 Kamerstukken II, 2010-2011, 32 500, XVI, nr. 129 p.7.

#### 4.4.1 Kinderen en wilsonbekwamen

De wetgever heeft ervoor gekozen om ten aanzien van onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen en wilsonbekwamen niet alleen specifieke bepalingen op te nemen in de wet (de artikelen 13 e en f als onderdeel van de ingevoegde paragraaf 5a), maar daarnaast de algemene bepaling van artikel 4 ongewijzigd te laten. Daarmee gelden dus zowel de algemene als de specifieke bepalingen. Vanwege de aanhef in de artikelen 13 e en f “Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2” gaat artikel 4 vóór de specifieke bepalingen. De wettelijk verplichte centrale toetsing van niet-therapeutisch interventieonderzoek bij kinderen en wilsonbekwamen op grond van artikel 2 lid 2 onder 2 WMO is bij de omzetting ongewijzigd gebleven.<sup>197</sup> Artikel 6 WMO regelt de (vervangende) toestemming.

Hieronder wordt gezien welke gevolgen deze manier van omzetting heeft voor onderzoek met geneesmiddelen bij respectievelijk kinderen en wilsonbekwamen.<sup>198</sup> Vooropgesteld zij, dat onderzoek met geneesmiddelen altijd interventieonderzoek is. In deze analyse kan (de discussie over) observationeel onderzoek daarom buiten beeld blijven. Therapeutisch onderzoek is eveneens altijd interventieonderzoek. Onderzoek met geneesmiddelen is echter niet altijd therapeutisch onderzoek. Zo zal vroege fase geneesmiddelenonderzoek in de regel niet ten goede kunnen komen aan de deelnemers.<sup>199</sup> De CCMO heeft per soort onderzoek gedefinieerd of het wel of niet als therapeutisch wordt beschouwd.<sup>200</sup> Fase-II-geneesmiddelenonderzoek wordt gezien als therapeutisch, tenzij enig voordeel voor de proefpersonen onwaarschijnlijk is. Voor gecontroleerd fase-III-geneesmiddelenonderzoek ligt het onderscheid genuanceerder.<sup>201</sup>

#### **Geneesmiddelenonderzoek met kinderen**

De gekozen wijze van omzetting heeft ertoe geleid dat sinds 1 april 2006 de volgende regels gelden voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen:

- onderzoek met kinderen (of wilsonbekwamen) is verboden;
- dit verbod is niet van toepassing:
  - op onderzoek dat mede aan de betrokken kinderen zelf ten goede kan komen, en
  - op onderzoek dat alleen met medewerking van kinderen kan worden verricht;
- van onderzoek dat vanwege de tweede uitzondering niet verboden is (niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek met kinderen), moeten de risico’s verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal;

---

197 Van 1-1-2002 tot 1-1-2005 heeft tijdelijk tevens centrale beoordeling plaatsgevonden van al het invasief observationeel onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen, naar aanleiding van UN, Consideration of reports submitted by member states parties under article 40 of the covenant, Third periodic report, The Netherlands, 25 August 2000.

198 Zie over niet-therapeutisch onderzoek met kinderen uitvoerig D.P. Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p.83-96.

199 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 5 p. 19-21.

200 CCMO, Notitie Therapeutisch versus niet-therapeutisch, versie november 2009.

201 Wat betreft placebogecontroleerd onderzoek afwijkend van de CCMO-notitie: Frans van Agt, Lianne Damen, Frans Huysmans, Jonge proefpersonen zijn kwetsbaar, Med Contact 65 (2010) nr. 13 p. 628-631.

- onderzoek met *geneesmiddelen* bij kinderen dat niet verboden is (therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen en niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek met geneesmiddelen waarvan de risico's verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal), mag slechts worden verricht indien:
  - het essentieel is om de resultaten van verricht onderzoek met wilsbekwamen te kunnen bevestigen en het enig direct voordeel inhoudt voor de betrokken groep van patiënten, en
  - de wetenschappelijke richtsnoeren van het Europese Bureau voor de beoordeling van geneesmiddelen in acht worden genomen, en
  - het risico en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd, en
  - de bevoegde toetsingscommissie beschikt over expertise op het gebied van kindergeneeskunde of paediatrisch advies heeft ingewonnen over de klinische, ethische en psychosociale aspecten van het onderzoek, en
  - de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van wetenschap en samenleving.

Levert deze manier van omzetting van de richtlijn vragen op als het gaat om onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen? De algemene regeling van artikel 4 houdt een zo beperkt mogelijke inbreuk op de integriteit van kinderen (en wilsbekwamen) in, ook wel aangeduid als een 'nee, tenzij'. Voor onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen dat op grond van artikel 4 niet verboden is, gelden daarnaast nog de vijf specifieke, materiële voorwaarden van artikel 13 e. Een voorbeeld is de eis van groepsgebondenheid (artikel 13 e onder a) die voortvloeit uit de richtlijn en alleen geldt voor geneesmiddelenonderzoek. De combinatie van bepalingen komt er op neer, dat onderzoek met geneesmiddelen of aan de kinderen zelf ten goede moet kunnen komen (artikel 4), of, als het wordt verricht ter bevestiging van resultaten bij volwassenen, enig direct voordeel moet inhouden voor de betrokken groep (niet-therapeutisch groepsgebonden, artikel 13 e), en daarnaast aan andere voorwaarden moet voldoen, waaronder die van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren (artikel 4). De strikte, algemene voorwaarde van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren voor niet-therapeutisch onderzoek geldt voor al het wetenschappelijk onderzoek, los van de richtlijn. Het is geen gevolg van de omzetting. Vanwege deze extra voorwaarde pakt de regeling in de WMO in zijn geheel voor geneesmiddelenonderzoek echter strenger uit dan de richtlijn. De regering heeft overigens eens overwogen de absolute eis in artikel 4 dat bij niet-therapeutisch onderzoek de risico's verwaarloosbaar en de belasting slechts minimaal moeten zijn, voor de groep tussen twaalf en achttien jaar te laten vervallen. De regering was van mening dat toetsing door de CCMO en dubbele toestemming in die gevallen voldoende waarborgen bieden ter bescherming van de proefpersoon.<sup>202</sup> Aan deze overweging is geen vervolg gegeven.

Verdraagt een goede implementatie zich met het handhaven van de strikte voorwaarde van artikel 4? Artikel 3 van de richtlijn bepaalt: "Deze richtlijn laat de in de lidstaten vastgestelde maatregelen voor de bescherming van proefpersonen onverlet wanneer deze maatregelen verder strekken dan de maatregelen in deze richtlijn en voor zover zij in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin deze richtlijn voorziet". Een striktere regeling in een lidstaat is dus formeel geoorloofd, mits er geen strijd is met procedures en termijnen. In de overwegingen voorafgaand aan de tekst van de richtlijn is deze beleidsruimte nog sterker verwoord. Overweging (3) zegt dat personen

---

<sup>202</sup> Kamerstukken II, 2004-2005, 29963 nr. 2, p. 14-15.



die niet hun toestemming kunnen geven voor een klinische proef beschermd moeten worden, en dat het aan de lidstaten is om daartoe regelingen vast te stellen.

Was er reden om in het kader van de omzetting van de richtlijn de algemene regeling van artikel 4 WMO te heroverwegen? De toelichting bij het wetsvoorstel ter implementatie van de richtlijn is hier kort over. Het naast elkaar gelden van oude en nieuwe bepalingen wordt als min of meer vanzelfsprekend gepresenteerd.<sup>203</sup> De strekking van de nieuwe bepaling (in de paragraaf over geneesmiddelenonderzoek) is dezelfde als die in het algemene deel in die zin, dat geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen, onder bepaalde voorwaarden, mogelijk is. Met de invoeging van artikel 13 e (en f) worden geen strengere eisen gesteld ten aanzien van onderzoek met wilsonbekwame personen, aldus de toelichting.<sup>204</sup> De vraag is echter niet of de ingevoegde specifieke bepalingen strenger zijn, maar of het ongewijzigd handhaven van artikel 4 de regeling niet strenger maakt. Die keuze lijkt evenwel om verschillende redenen begrijpelijk.

In de eerste plaats blijkt het handhaven van artikel 4 WMO deel uit te maken van de omzetting van artikel 4 onder g van de richtlijn, al is daar in de toelichting geen aandacht aan besteed.<sup>205</sup> Dit onderdeel van de richtlijn bepaalt dat de proef zodanig moet zijn opgezet dat "(...) pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt (...)". De wetgever heeft blijkbaar het bestaande artikel 4 WMO, eerste lid, tweede volzin, laatste deel "wetenschappelijk onderzoek (...) waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn" gezien als omzetting van de eis in artikel 4 onder g van de richtlijn. Overigens geldt het vereiste van het zoveel mogelijk beperken van de risico's en bezwaren van artikel 4 onder g van de richtlijn voor alle geneesmiddelenonderzoek, dus ook voor therapeutisch geneesmiddelenonderzoek. Met de 'omzetting' door middel van het handhaven van artikel 4 WMO heeft de wetgever daaraan slechts gedeeltelijk gestalte gegeven, namelijk alleen voor niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen.

In de tweede plaats kent de strikte regeling van artikel 4 WMO een bewogen geschiedenis. Het is de weerslag van een zeer terughoudende opstelling van de wetgever tegenover wetenschappelijk onderzoek met kinderen (en wilsonbekwamen) en vormde in de jaren negentig zelfs een verruiming van het oorspronkelijke wetsvoorstel.<sup>206</sup> Het 'nee, tenzij' is in lijn met de Verklaring van Helsinki en het Verdrag voor de Rechten van de Mens en Biogeneeskunde (VRMB artikel 17) en het additionele Protocol Biomedisch Onderzoek (art 15), zij het dat deze beide teksten (naast andere met de WMO vergelijkbare voorwaarden) spreken van *minimal risk and minimal burdens*, en niet van verwaarloosbare risico's. Het verdrag met het bijbehorende protocol richt zich overigens op al het wetenschappelijk onderzoek met mensen en heeft dus een ruimere strekking dan alleen onderzoek

---

203 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 4.

204 Dit wordt nog eens uitgelegd in Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 5 p. 19-21.

205 Dit blijkt uit de transponeringstabel bij het wijzigingsvoorstel van de WMO, Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 21.

206 Dat kende in navolging van artikel 7 van het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke rechten (BuPo verdrag) een verbod op medisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen.

met geneesmiddelen.<sup>207</sup> Het lag niet in de lijn om aan de algemene regeling van artikel 4 te tornen vanwege de implementatie van een regeling met een beperkt toepassingsgebied, namelijk onderzoek met geneesmiddelen. Daar komt bij, dat geneesmiddelenonderzoek in zijn aard als riskant wordt beschouwd. In dat licht lag het allerminst voor de hand om het regime voor geneesmiddelenonderzoek te verlichten door artikel 4 te wijzigen of buiten toepassing te laten voor onderzoek met geneesmiddelen.<sup>208</sup> Wel verdient hier opmerking dat de richtlijn aanvankelijk (net als het oorspronkelijke wetsvoorstel voor de WMO) een verbod inhield voor niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met kinderen.<sup>209</sup> Op aandringen van de beroepsgroep van kinderartsen werd de tekst zo gewijzigd, dat niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met kinderen onder voorwaarden werd toegestaan.<sup>210</sup>

## Ontwikkelingen sedert de implementatie

Na de inwerkingtreding van de omzetting van de richtlijn (2006) zijn drie ontwikkelingen te noemen die van belang zijn voor deze wetsevaluatie. In de eerste plaats is in de Europese Unie in maart 2007 de Verordening betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik in werking getreden.<sup>211</sup> Deze verordening, die rechtstreekse werking heeft in de lidstaten en dus niet in nationale wetgeving omgezet hoeft te worden, verplicht fabrikanten van nieuwe geneesmiddelen om voor registratie van een nieuw middel ook onderzoek te doen bij kinderen, tenzij wordt aangetoond dat dergelijk onderzoek niet nodig is, bijvoorbeeld omdat de betreffende ziekte niet bij kinderen voorkomt. Ook geneesmiddelen die reeds in de handel zijn moeten nader worden onderzocht. De verordening zal leiden tot meer geneesmiddelenonderzoek met kinderen.

Een andere ontwikkeling betreft de totstandkoming van diverse aanbevelingen voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij kinderen. Binnen Europa worden in recente aanbevelingen ter uitwerking van richtlijn 2001/20/EG drie risiconiveaus onderscheiden (*minimal risk, minor increase over minimal risk, en greater than minor increase over minimal risk*), waarbij van elk niveau een aantal voorbeelden wordt gegeven.<sup>212</sup> De niveaus zijn bedoeld als hulpmiddel voor de afweging van de risico's tegenover de mogelijke voordelen voor de minderjarige proefpersonen als basis voor de ethische toetsing van onderzoeksprotocollen. Een *minor increase over minimal risk* kan aanvaardbaar zijn als er sprake is van direct voordeel voor de proefpersoon of voor de groep **en** de verhouding tussen risico en voordeel minstens zo gunstig is als die van beschikbare alternatieve

---

207 Het VRMB is door Nederland nog niet geratificeerd. Het voornemen van de regering is om medio 2012, gelijktijdig met een volgend wijzigingsvoorstel van de WMO, met een wetsvoorstel tot ratificatie te komen, Kamerstukken II 2010-2011, 32 500 XVI, nr. 129 p. 7.

208 Anders D.P. Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p. 94.

209 Zie hierover ook ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag, 2004 p. 102-103.

210 M.J.H. Kenter, Clinical Trial Directive 2001/20/EG and its implementation in The Netherlands, European Journal of Health Law 15 (2008) 145-151.

211 Verordening (EG) Nr. 1901/2006 van 12 december 2006, Publicatieblad L 378/1.

212 Ethical Considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population, Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, 2008, p. 19.

benaderingen.<sup>213</sup> In de VS zijn hierover vergelijkbare richtlijnen tot stand gekomen.<sup>214</sup> Ook deze houden onder meer in dat in nauw omschreven omstandigheden voor echt belangrijk onderzoek risico's kunnen worden geaccepteerd die in geringe mate uitgaan boven de grens van minimale risico's (of, in de WMO, verwaarloosbare risico's).<sup>215</sup> Ten slotte is binnen de Raad van Europa een richtlijn ontwikkeld voor ethische toetsingscommissies.<sup>216</sup> Dit document bevat een checklist met vragen die van belang zijn voor de toetsing van onderzoek met kinderen.

Een derde ontwikkeling betreft het debat in ons land over de ruimte in de WMO voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen. De CCMO entameerde een discussie over de vraag of de mogelijkheden voor vroege fase geneesmiddelenonderzoek bij kinderen verruimd zouden moeten worden.<sup>217</sup> In december 2007 is toen de Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen ingesteld onder voorzitterschap van professor J.E. Doek. De commissie rapporteerde eind 2009.<sup>218</sup> Het advies strekt zich uit over alle vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen (niet alleen geneesmiddelenonderzoek) en bepleit een versoepeling van de voorwaarden in de WMO door onder meer het 'nee, tenzij' te vervangen door een 'ja, mits'. Op dat advies verschenen verschillende reacties.<sup>219</sup> Ook werden de uitkomsten gepubliceerd van een onderzoek naar de toetsing van 165 onderzoeksprotocollen met kinderen door de CCMO.<sup>220</sup> In maart 2011 verscheen het regeringsstandpunt op het rapport Doek.<sup>221</sup> De regering is voornemens het 'nee, tenzij' van de algemene bepaling over onderzoek met kinderen te handhaven, maar de absolute grens van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren los te laten. Dat loslaten moet gepaard gaan met compenserende maatregelen. De regering wil de WMO zo wijzigen dat voor al het onderzoek met

---

213 In the following examples, levels of risk are considered to be in balance with the benefit for a trial with the paediatric population:  
Minimal risk with benefit for the individual or benefit for the group

Minor increase over minimal risk, with benefit to individual or benefit to the group, and with the benefit to risk balance being at least as favourable as that of available alternative approaches.

Greater than minor increase over minimal risk with benefit for the individual that is especially favourable in relation to available alternative approaches for the individual's condition.

214 Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration, Additional Safeguards for Children in Clinical Investigations of FDA-Regulated Products, 21 Code of Federal Regulations, Section 50.53, Revised as of April 1, 2011.

215 M.C. Ploem en J.C.J. Dute, Advies commissie-Doek inzake niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen, TvGR 2011, p. 568.

216 Steering Committee on Bioethics (CDBI), Guide for Research Ethics Committee Members, 3 december 2010.

217 CCMO Jaarverslag 2006, p. 19-21. Zie ook A.C. Verschuur, Nederland kan niet achterblijven; Fase-I-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker, Med Contact 62 (2007) nr. 21 p. 909-912; D.M. Burger, De dupe van beschermende regels, Med Contact 62 (2007) nr. 29/30 p. 1248-1250.

218 Commissie Doek, Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, Den Haag, 26 november 2009.

219 Frans van Agt, Lianne Damen, Frans Huysmans, Jonge proefpersonen zijn kwetsbaar, Med Contact 65 (2010) nr. 13 p. 628-631; Anna E. Westra, Wetenschappelijk onderzoek met kinderen: maak de regels niet te ruim, Ned Tijdschr Geneeskd. 2010 28 augustus;154 (34) p.1576-1578; Henk K.A. Visser, Wetenschappelijk onderzoek met kinderen; afweging voor- en nadelen bij ruimere wettelijke grenzen, Ned Tijdschr Geneeskd. 2010 28 augustus;154 (34) p.1579-1580; CCMO, Brief aan de minister van VWS van 23 december 2010, kenmerk CCMO10.2136/GK; Kamerstukken II 2010-2011, Aanhangsel 2010 over Innovatie en nieuwe medische behandelingen, p. 3.

220 Anna E Westra e.a. Acceptable risks and burdens for children in research without direct benefit: a systematic analysis of the decisions made by the Dutch Central Committee, J Med Ethics 2010;36:420-424.

221 Kamerstukken II, 2010-2011, 32 500 XVI, nr. 129.

kinderen de verplichting gaat gelden dat de risico's en bezwaren worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd onder de voortgaande verplichting deze verder zo veel mogelijk te minimaliseren.<sup>222</sup> Bovendien moet in toetsingscommissies die wetenschappelijk onderzoek met kinderen beoordelen verplicht een kinderarts zitting krijgen. Of de leeftijdsgrens bij minderjarigen van 18 naar 16 jaar zal gaan, laat de regering afhangen van een advies van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Er wordt een grotere verantwoordelijkheid neergelegd bij de toetsingscommissies. Het ziet ernaar uit, dat de werkingssfeer van artikel 13 e onder c (definiëren en controleren van risico's), dat nu uitsluitend geldt voor onderzoek met geneesmiddelen, wordt uitgebreid naar alle vormen van onderzoek met kinderen. Een wetsvoorstel terzake wordt medio 2012 verwacht. Ook na verschijnen van het regeringsstandpunt zijn reacties verschenen.<sup>223</sup> Bij wijziging van de WMO conform het regeringsstandpunt zal Nederland bij de ratificatie van het VRMB een voorbehoud moeten maken, omdat de absolute eis van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren wordt losgelaten en daarmee wordt afgeweken van het verdrag. Nederland heeft overigens rekening te houden met de normen in het kinderrechtenverdrag van de Verenigde Naties. Sinds de ondertekening in 1995 is Nederland verplicht zich aan de afspraken uit het kinderrechtenverdrag te houden. Artikel 3 van dat verdrag bepaalt, dat de belangen van het kind voorop staan bij alle maatregelen betreffende kinderen, ongeacht of deze worden genomen door openbare of particuliere instellingen voor maatschappelijk welzijn of door rechterlijke instanties, bestuurlijke autoriteiten of wetgevende lichamen.

Samengevat is sprake van een gestage beweging in de richting van meer wettelijke ruimte voor (alle) onderzoek met kinderen in Nederland, ontstaan vanuit de behoefte aan (meer) geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Niet zozeer de richtlijn gaf daar aanleiding toe, als wel het behouden van de algemene bepaling van artikel 4 WMO, deels ter omzetting van de eis van het minimaliseren van risico's, naast de geïmplementeerde specifieke bepalingen van de richtlijn. De omstandigheid dat de Nederlandse wetgever ervoor koos om de richtlijn op deze manier om te zetten heeft er toe geleid, dat de regels voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen in ons land strenger zijn dan in sommige andere lidstaten. Dit betekent dat sommige onderzoeken met geneesmiddelen in Nederland niet zijn toegestaan en in andere lidstaten wel.<sup>224</sup> Dit wil niet zeggen dat het doel van de richtlijn, de harmonisatie van regels voor geneesmiddelenonderzoek, daardoor niet is bereikt. De nationale keuze om een verdergaand beschermingsniveau te regelen of te handhaven bij implementatie kan gezien worden als gebruikmaken van nationale beleidsruimte die de betreffende Europese regelgeving aan de lidstaten laat. Dat er in de ene lidstaat meer ruimte is voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek dan in de andere, is een binnen de EU aanvaarde situatie. De wijze van implementatie heeft wel geleid tot spanning op het vlak van de interne consistentie in de WMO.

---

222 Kamerstukken II, 2010-2011, 32 500 XVI, nr. 129, p.6.

223 Ron Berghmans, Wees alert op therapeutische illusie, Volkskrant 21 april 2011; Jos Dute, Recente ontwikkelingen rond de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, *Ars Aequi* juli/augustus 2011, p. 565-571; M.C. Ploem en J.C.J. Dute, Advies commissie-Doek inzake niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen, TvGR 2011, p. 560-568.

224 Zie ook Kamerstukken II, 2008-2009, Aanhangsel 2728.

## Geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen

Bij de omzetting van de richtlijn is ten aanzien van onderzoek met wilsonbekwamen (hier telkens bedoeld: wilsonbekwame volwassenen) dezelfde verhouding ontstaan tussen de algemene bepaling van artikel 4 en de specifieke bepaling over wilsonbekwamen van artikel 13 f. Wel verschillen de extra eisen in artikel 13 f van die voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen in artikel 13 e. Dat is conform de verschillen in de betreffende bepalingen (artikel 4 voor kinderen en artikel 5 voor wilsonbekwamen) in de richtlijn. De omzetting heeft ertoe geleid dat sinds 1 maart 2006 in ons land de volgende regels gelden voor geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen:

- onderzoek met wilsonbekwamen is verboden;
- dit verbod is niet van toepassing:
  - op onderzoek dat mede aan de betrokken wilsonbekwamen zelf ten goede kan komen, en
  - op onderzoek dat alleen met medewerking van wilsonbekwamen kan worden verricht;
- van onderzoek dat vanwege de tweede uitzondering niet verboden is (niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek met wilsonbekwamen), moeten de risico's verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal;
- onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen dat niet verboden is (therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen en niet-therapeutisch groepsgebonden onderzoek met geneesmiddelen waarvan de risico's verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal), mag slechts worden verricht indien:
  - het essentieel is om de resultaten van verricht onderzoek met wilsbekwamen te kunnen bevestigen en het onderzoek direct gerelateerd is aan een klinische toestand die levenbedreigend is of de gezondheid ondermijnt, en waarin de proefpersoon verkeert, en
  - het risico en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd, en
  - de bevoegde toetsingscommissie beschikt over expertise op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken populatie of advies heeft ingewonnen over de klinische, ethische en psychosociale aspecten van de desbetreffende ziekte of populatie, en
  - de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van wetenschap en samenleving, en
  - de redelijke verwachting bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.

Het is niet zonder meer duidelijk wat deze combinatie van algemene en specifieke voorwaarden betekent voor niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen.<sup>225</sup> In plaats van de eis van enig direct voordeel (kinderen) moet bij wilsonbekwamen het onderzoek direct verband houden met de ziekte waaraan de proefpersoon lijdt, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer.<sup>226</sup> De richtlijn maakt geen onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek, maar deze eis heeft kennelijk betrekking op therapeutisch geneesmiddelenonderzoek. De eis impliceert dat onderzoek met geneesmiddelen bij gezonde wilsonbekwamen (of wilsbekwamen

---

225 De eis van naleving van richtsnoeren van het Europese Bureau voor geneesmiddelen die bij kinderen geldt, komt in de voorwaarden voor onderzoek met wilsonbekwamen niet voor.

226 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 5 p. 19-21.

die lijden aan een andere ziekte dan waarvoor het betreffende geneesmiddel wordt beproefd) niet toelaatbaar is. Al hoeft er geen sprake te zijn van direct voordeel voor de wilsonbekwame proefpersonen zoals bij kinderen, wel geldt de extra voorwaarde van proportionaliteit (artikel 13 f onder e WMO). Deze houdt in dat de risico's afgewogen moeten worden tegen het belang van de proefpersonen. Het eerste deel van de eis heeft kennelijk therapeutisch geneesmiddelenonderzoek op het oog, maar het tweede deel (of er moet geen enkel risico zijn) kan doelen op niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen. De voorwaarden, met inbegrip van artikel 4 WMO, zijn cumulatief. Ze komen erop neer dat geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen uitsluitend is toegestaan bij patiënten met een aan het onderzoek gerelateerde ziekte, ter bevestiging van eerder onderzoek, waarbij de verwachte voordelen moeten opwegen tegen de risico's. Als er geen voordelen te verwachten zijn van het onderzoek, mag er ook geen risico zijn.

Betekent deze set van eisen nu dat niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen niet is toegestaan, zoals wel wordt gedacht?<sup>227</sup> De eis dat de proefpersonen aan de betreffende ziekte moeten lijden is verwarrend. In combinatie met de overige eisen zou deze voorwaarde onderzoek zonder een direct behandelingsdoel en daarmee alle niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek verbieden, evenals onderzoek bij wilsonbekwamen die niet direct lijden aan een levensbedreigende of uitputtende ziekte.<sup>228</sup> Bij de totstandkoming van de richtlijn was het de bedoeling om onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen aan nog meer restricties te onderwerpen dan bij kinderen, en onderzoek dat niet in hun direct voordeel was onmogelijk te maken.<sup>229</sup> De betreffende overweging bij de richtlijn (4) getuigt nog van dit voornemen. Verder is onderdeel i) van artikel 5 toen gehandhaafd, terwijl het corresponderende onderdeel van artikel 4 van de richtlijn voor kinderen op instigatie van de NVK werd geschrapt.<sup>230</sup> De regering meent evenwel dat onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen op dezelfde voet als voor de implementatie doorgang kan vinden.<sup>231</sup> Deze opvatting volgt volgens de regering uit de rectificatie van artikel 5 i) van de richtlijn die Nederland via een stemverklaring heeft afgedwongen, om tegemoet te komen aan de vrees dat geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen onmogelijk zou worden. De oorspronkelijke formulering van artikel 5 i) 'gegronde hoop' is toen gewijzigd in 'redelijke verwachting'.<sup>232</sup> Verder komt volgens de regering de toevoeging 'of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is' op hetzelfde neer als de eis van 'verwaarloosbaar risico' van artikel 4 WMO voor niet-therapeutisch onderzoek.<sup>233</sup> Nog afgezien van de vraag of een verwaarloosbaar risico

---

227 E.B. van Veen, De implementatie van richtlijn 2001/20/EC in Europa, TvGR 6-Oktober, 2009, p.458.

228 V. Stühlinger e.a., Biomedical Research and Human Research Subject Protection: Is there need for action in Germany and Austria?, European Journal of Health Law 16 (2009) 45-68, p. 56.

229 Daarop kwam veel kritiek; H.K.A. Visser, Europese regelgeving voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen, Ned Tijdschr Geneeskd 2001, p. 942-945; E.J.O. Kompanje, A.I.R. Maas en D.W.J. Dippel, Ned Tijdschr Geneeskd 2003, p. 1585 -89; Gezondheidsraad, Dementie. Den Haag: Gezondheidsraad, publicatie nr 2002/04; E-B van Veen, De implementatie van richtlijn 2001/20/EC in Europa, TvGR 6-Oktober, 2009, p. 461.

230 M.J. Kenter, Clinical Trial Directive 2001/20/EG and its implementation in The Netherlands, European Journal of Health Law 15 (2008) 145-151, p. 150.

231 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 14.

232 Kamerstukken II, 2001-2002, 28 000 XVI, nr. 119 p.5; ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag, 2004, p. 106-107. Zie hierover eerder in dit hoofdstuk de tekst onder het kopje Rectificatie 2002.

233 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 5 p. 20.

hetzelfde is als in het geheel geen risico, worden de argumenten van de regering niet sterk genoemd.<sup>234</sup> De regering zou een ruimere interpretatie geven aan artikel 5 i) van de richtlijn dan de bedoeling is geweest, en de vraag wordt opgeworpen of de WMO wel helemaal richtlijnconform is.<sup>235</sup> De regering heeft echter geen aanleiding gezien om een andere conclusie te trekken.<sup>236</sup> Deze opvatting vindt steun in de interpretatie dat er in de richtlijn wel enige ruimte is voor niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen. Dat zou blijken uit het absolute criterium 'geen enkel risico'.<sup>237</sup> Voor therapeutisch onderzoek geldt immers (onder meer) het relatieve criterium van de proportionaliteit. Gaat men er vanuit dat het criterium 'geen enkel risico' strikter is dan 'verwaarloosbaar risico', dan werken de regels voor niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek in de WMO strenger uit dan voor ander wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Dat is vanwege het grotere risico begrijpelijk en is ook bij kinderen het geval.

De kwestie van de toelaatbaarheid van geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen is in elk geval gecompliceerder dan die met kinderen. De criteria in artikel 5 van de richtlijn (met name onder e en i, overgenomen in artikel 13 f WMO) zijn onduidelijk en kunnen aanleiding geven tot verschillende interpretaties. Relevante internationale teksten maken het er niet duidelijker op. De Verklaring van Helsinki, de ICH *Guidance for Good Clinical Practice*, het VRMB met bijbehorend Protocol, de richtlijn en de WMO hanteren stuk voor stuk verschillende definities van de begrippen therapeutisch, groepsgebonden, toegestaan risiconiveau, en proportionaliteit. Ook de criteria zijn verre van gelijklopend. Zo laat het Protocol *Biomedical Research* niet-therapeutisch onderzoek toe, maar stelt naast de eis van *minimal risk and minimal burden* nog: '*and any consideration of additional potential benefits of the research shall not be used to justify an increased level of risk or burden*'. De voorwaarde van *minimal risk and minimal burden* is voor lidstaten van de Raad van Europa uitgewerkt in een recente gids voor toetsingscommissies.<sup>238</sup>

## Advance directives

Dan is er bij wilsonbekwamen nog de kwestie van de *advance directives*. Hoewel in Europa een algemeen juridisch kader voor de geldigheid van *advance directives* bij deelname aan wetenschappelijk onderzoek ontbreekt, bevat de richtlijn hiervoor wel een regeling. Uit de aanhef van artikel 5 van de richtlijn blijkt dat de specifieke voorwaarden voor onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen alleen van toepassing zijn, als de wilsonbekwame voor aanvang van de onbekwaamheid niet reeds toestemming heeft gegeven voor deelname aan onderzoek (of zulks heeft geweigerd). Heeft de betrokkene zich voor aanvang van de onbekwaamheid in positieve zin over deelname uitgesproken, dan gelden de 'gewone' regels voor wilsonbekwame proefpersonen. Wel dient de vertegenwoordiger dan nog vervangende toestemming te geven of te weigeren. Dit is een vrij ingewikkelde regeling die in feite de wilsonbekwame de extra bescherming van 'geen enkel risico' bij

234 HJJ Leenen, JJC Dute, WR Kastelein, Handboek gezondheidsrecht, Deel II, Gezondheidszorg en recht, Houten 2008, p. 280.

235 ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag, 2004, p. 108; ZonMw, Thematische wetsevaluatie, Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging, Den Haag 2011, p. 83.

236 Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2 p. 7.

237 Roscam Abbing, H., 'Patients' rights in a technology and market driven-Europe', EJHL 2010 (17), p.17.

238 Steering Committee on Bioethics (CDBI), Guide for Research Ethics Committee Members, 3 december 2010. In de Appendix zijn definities en voorbeelden te vinden van minimal risk en minimal burden.

niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek lijkt te onthouden, als deze vooraf reeds toestemming heeft gegeven. Het is onduidelijk in hoeverre een tevoren verleende (vermoedelijk algemene of ongerichte) toestemming voor deelname kan gelden voor een specifiek onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen. De regel over wilsverklaringen uit de richtlijn is niet in de WMO omgezet.<sup>239</sup> In het regeringsstandpunt op de eerste evaluatie van de WMO wordt gesteld dat er weinig aan de praktijk zou veranderen als de positieve wilsverklaring een wettelijke basis zou krijgen in de WMO.<sup>240</sup> Hierop valt wel wat af te dingen.

Uit het bovenstaande blijkt dat de in de WMO omgezette regeling van onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen vragen oproept. Dat ligt niet alleen aan de wijze van implementeren, maar ook aan de tekst van de betreffende bepaling in de richtlijn zelf. Ondanks de onduidelijkheden is een discussie vanuit het onderzoeksveld, anders dan bij kinderen, na de implementatie uitgebleven.

#### 4.4.2 Bevoegdheden CCMO

Een laatste vraagstuk in het onderzoek naar conformiteit en consistentie betreft de implementatie van de artikelen 9 en 12 van de richtlijn. Artikel 9 regelt de 'Aanvang met een klinische proef' en artikel 12 de 'Opschorting van de proef of overtredingen'. De omzetting van deze twee bepalingen uit de richtlijn in de WMO is moeizaam verlopen.

##### **Gronden voor bezwaar CCMO**

Artikel 9 lid 1 onder 1. van de richtlijn schrijft voor dat de opdrachtgever niet met een klinische proef mag aanvangen dan wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht 'en voor zover de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren heeft kenbaar gemaakt'. Dit is het systeem van de duale of dubbele toetsing. De aard van de eventuele bezwaren is in deze bepaling niet nader gespecificeerd. In het oorspronkelijke wetsvoorstel voor de omzetting van de richtlijn had de wetgever deze bepaling omgezet door in artikel 13 j twee gronden op te nemen waarop de CCMO bezwaar kon maken tegen de start van een proef met geneesmiddelen:

- 1 indien in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor
- 2 onderzoek zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon,
- 3 dan wel overigens gegronde redenen bestaan om aan te nemen dat het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kennelijk strijd oplevert met de beginselen voor goede klinische praktijken.<sup>241</sup>

---

239 De transponeringstabel voor de omzetting noemt de aanhef van artikel 5 richtlijn niet, Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p.21.

240 Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2 p. 13; zie ook ZonMw, Thematische wetsevaluatie, Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging, Den Haag 2011, p. 84-85.

241 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nrs. 1-2 p. 7.



Tegen deze manier van omzetting maakte de Eerste Kamer bezwaar, omdat men vond dat de CCMO met deze bevoegdheid een te zware rol kreeg in de toetsing.<sup>242</sup> In de novelle is toen de tweede grond geschrapt, zodat de CCMO alleen nog hoeft (en mag) toetsen op in de Europese databank voorkomende bijwerkingen die leiden tot onaanvaardbare risico's.<sup>243</sup> De wetgever kleepte de bevoegdheid van de CCMO hiermee zo ver uit, dat enkel nog een check was toegestaan op het voorkomen van bijwerkingen in de databank. Aldus luidt de WMO die sedert 1 maart 2006 van kracht is.

In het rapport over de eerste evaluatie van de WMO wordt de vraag gesteld, waarom de bevoegde overheid zich in ons land beperkt tot een marginale toets.<sup>244</sup> Dit zou geen steun vinden in de richtlijn. De richtlijn lijkt echter evenmin te vragen om een ruimere toetsing door de bevoegde instantie, en het marginale karakter van de toets vloeit logisch voort uit de keuze van de wetgever om het bestaande toetsingssysteem in ons land intact te laten, en uit de wensen van de Eerste Kamer die daar nog eens bovenop kwamen.

De Raad van State meende in tweede instantie, op grond van de formulering 'gemotiveerde bezwaren' in artikel 9 van de richtlijn, dat de implementatie van artikel 9 onjuist was verlopen.<sup>245</sup> De CCMO zou de bevoegdheid moeten krijgen om 'alle gemotiveerde bezwaren' bij de opdrachtgever bekend te maken, namelijk in alle gevallen dat er reden is te veronderstellen dat inbreuk wordt gemaakt op de beginselen van goede praktijken, conform het oorspronkelijke wetsvoorstel. De wetgever is aan deze opmerking tegemoet gekomen door een herziening van artikel 13 j WMO, waarin als tweede grond is toegevoegd: 'of indien er anderszins aanwijzingen zijn dat het wetenschappelijk onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.' Om de taakafbakening tussen CCMO en toetsingscommissies duidelijk te houden zullen die aanwijzingen voornamelijk afkomstig zijn uit andere bronnen dan het onderzoeksdossier. Het zou volgens de regering onwenselijk zijn het onbegrensde criterium dat in het oorspronkelijke wetsvoorstel was opgenomen en waar de Eerste Kamer bezwaar tegen had, alsnog in de voeren. Met deze wijziging van artikel 13 j WMO draait de wetgever de in de novelle uitgekleepte bepaling (uit 2005, nog altijd geldend) dus weer enigszins terug, maar op een andere manier dan in het oorspronkelijke wetsvoorstel (uit 2003) en ook minder vergaand dan de Raad van State voorstond. De nieuwe grond sluit wel beter aan bij de bedoeling van de wet, omdat de risico's voor de proefpersoon bepalend zijn.

## **Opschorten, intrekken, verbieden en vernietigen**

Dit onderdeel van de implementatie heeft te maken met de omzetting van artikel 12 van de richtlijn over het toezicht op de uitvoering van onderzoek met geneesmiddelen. Dat artikel schrijft voor dat een lidstaat een reeds toegelaten klinische proef kan opschorten of verbieden indien 'een lidstaat objectieve redenen heeft om aan te nemen dat niet langer aan de voorwaarden van het in artikel 9,

---

242 Kamerstukken II, 2004-2005, 30 194 D p. 3.

243 Kamerstukken II, 2004-2005, 30 194, nr. 3 p. 3.

244 ZonMw, Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2004, p.108.

245 Uit het Advies: "De CCMO kreeg daarmee niet de bevoegdheid om gemotiveerd bezwaar te maken in gevallen waarin een klinische proef met geneesmiddelen op andere wijze inbreuk maakt op de beginselen van goede klinische praktijken", Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4.

tweede lid, bedoelde verzoek om toelating wordt voldaan, of over informatie beschikt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of wetenschappelijke basis van de klinische proef'. De wetgever had deze bevoegdheid in het implementatievoorstel toebedeeld aan de toetsingscommissies, in een nieuw artikel 3a 'Een commissie kan een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol opschorten of intrekken wanneer er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.'<sup>246</sup> Aan die toedeling aan de toetsingscommissie (en niet aan de CCMO) is in de parlementaire stukken geen specifieke aandacht besteed. De gelding van de bevoegdheid voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek, en niet alleen dat met geneesmiddelen, werd als volgt toegelicht: 'de aard van de regels maakt dat deze ook van toepassing kunnen zijn op andere soorten wetenschappelijk onderzoek met mensen dan geneesmiddelonderzoek'.<sup>247</sup>

Twee ontwikkelingen leidden tot heroverweging van artikel 3a WMO. In 2006 bleek na een steekproef onder goedgekeurde protocollen door erkende toetsingscommissies dat er onderzoek gaande was waar de CCMO nooit goedkeuring voor gegeven zou hebben. De toetsingscommissies bleken over onvoldoende deskundigheid te beschikken en onvoldoende externe deskundigen te hebben betrokken bij hun oordeel. Dit leidde tot het besef dat de CCMO met lege handen staat als een toetsingscommissie in zo'n geval haar oordeel niet zou willen wijzigen. Het was dus volgens de wetgever wenselijk dat de CCMO de bevoegdheid zou krijgen een al gestart onderzoek te kunnen opschorten.<sup>248</sup> Naast de bevoegdheid voor toetsingscommissies om een onderzoek op te schorten had de wetgever daarom voorzien in een bevoegdheid voor de CCMO om positieve oordelen van toetsingscommissies op te schorten.

Een tweede aanleiding voor heroverweging was het advies van de Raad van State. De Raad meende dat de implementatie van artikel 12 lid 1 van de richtlijn niet op geheel juiste manier had plaatsgevonden, omdat de bevoegdheid tot opschorten van een proef was gegeven aan de ethische commissies.<sup>249</sup> Het begrip 'lidstaat', zoals genoemd in artikel 12, eerste lid, eerste volzin van de richtlijn, was door de wetgever geïnterpreteerd als 'ethische commissie'. Het dient volgens de Raad een door de lidstaat aangewezen bevoegde instantie te zijn die deze bevoegdheid krijgt toegekend. Zij dient immers andere instanties, waaronder de betrokken ethische commissie(s), onmiddellijk op de hoogte te brengen van haar beslissing om de klinische proef op te schorten of te verbieden. Indien het stelsel van de WMO een veiligheidsklep in de vorm van een vernietigingsbevoegdheid nodig heeft om een ethische commissie die 'niet voor rede vatbaar is' te kunnen corrigeren, is dit naar het oordeel van de Raad het gevolg van de onjuiste implementatie van artikel 12 van de richtlijn. De Raad adviseerde alsnog tot een juiste implementatie over te gaan en de CCMO de bevoegdheid toe te kennen een klinische proef met geneesmiddelen op te schorten. Een vernietigingsbevoegdheid achtte de Raad van State niet proportioneel, nu de CCMO met haar opschortingsbevoegdheid de toetsingscommissie opnieuw over het onderzoek kan laten oordelen en, indien noodzakelijk, de erkenning van de commissie op grond van artikel 25 WMO kan intrekken. Bovendien ontstaat er, als de bevoegdheden van de CCMO met een spontane vernietigingsbevoegdheid worden uitgebreid, een situatie waarin

---

246 Dit is in januari 2012 nog steeds de geldende wettekst.

247 Kamerstukken II 2002-2003, 28804, nr. 3, p. 7 en 11.

248 Kamerstukken II 2007-2008, 31452, nr. 3, p. 3-4.

249 Kamerstukken II 2007-2008, 31452, nr. 4, p. 3-4.

een zelfstandig bestuursorgaan (de CCMO) besluiten van een ander zelfstandig bestuursorgaan (de ethische commissie) kan vernietigen. Dit gaat in tegen artikel 22 Kaderwet waarin die bevoegdheid bij de minister ligt.<sup>250</sup> Overigens is de vernietigingsbevoegdheid voor de minister op grond van de Kaderwet later niet van toepassing verklaard op besluiten van de CCMO.<sup>251</sup>

De wetgever heeft daarop een nieuw in te voegen tweede lid van artikel 3a voorgesteld, waarin de bevoegdheid tot opschorting bij CCMO wordt gelegd totdat een toetsingscommissie een nader positief oordeel over het onderzoeksprotocol heeft gegeven.<sup>252</sup> In de praktijk zal de CCMO de toetsingscommissie waarschuwen waarna deze zelf op grond van artikel 3a lid 1 haar positieve oordeel kan intrekken. De bevoegdheid van de CCMO moet gezien worden als *ultimum remedium*.<sup>253</sup> Met de opschortende bevoegdheid van de CCMO in het voorgestelde nieuwe tweede lid van artikel 3a, en de uitbreiding van de gronden waarop de CCMO gemotiveerd bezwaar kan maken, is de noodzaak komen te vervallen om de CCMO de bevoegdheid te geven goedgekeurde proeven te verbieden door positieve oordelen van commissies te vernietigen. Het alsnog op de juiste wijze implementeren van artikel 12 van de richtlijn heeft welbeschouwd heel wat voeten in de aarde gehad.

### Administratief beroep

Een derde punt betreft het administratief beroep dat een belanghebbende (verrichter of onderzoeker) kan aantekenen bij de CCMO tegen een door een toetsingscommissie gegeven oordeel (artikel 23 WMO). Administratief beroep is een speciale vorm van bestuurlijke heroverweging waarbij de heroverweging wordt verricht door een hoger bestuursorgaan. In artikel 23 werd een uitzondering opgenomen voor geneesmiddelenonderzoek, omdat de taak van de CCMO als bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek (eventueel bezwaar) zich niet zou verdragen met het tegelijkertijd zijn van beroepsinstantie tegen een door een commissie gegeven oordeel.<sup>254</sup> In geval van geneesmiddelenonderzoek zou het namelijk kunnen gebeuren, dat een belanghebbende een dubbele procesgang zou moeten bewandelen: administratief beroep tegen een oordeel van de toetsingscommissie, en bezwaar op grond van de Awb tegen gemotiveerde bezwaren van de CCMO bij geneesmiddelenonderzoek.<sup>255</sup> Ter voorkoming van dit soort situaties was artikel 23 zo aangepast, dat van een oordeel van een toetsingscommissie over geneesmiddelenonderzoek **geen** administratief beroep kan worden ingesteld bij de CCMO. De wetgever heeft echter later voorgesteld de uitzondering te schrappen, opdat administratief beroep bij de CCMO ook voor geneesmiddelenonderzoek open kwam te staan.<sup>256</sup>

---

250 Kamerstukken II 2007-2008, 31452, nr. 4, p. 4-5.

251 De minister kan wel besluiten vernietigen van het CBG (en ook onder meer van de NZA en ZonMw), Wet van 31 maart 2011 tot aanpassing van enige wetten teneinde een aantal zelfstandige bestuursorganen onder de werking van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen te brengen, Stbl 2011, 204.

252 Kamerstukken II 2007-2008, 31452, nr. 2 p. 2.

253 Kamerstukken II 2007-2008, 31452, nr. 3, p. 4

254 Kamerstukken II, 2002-2003, 28 804, nr. 3 p. 19.

255 K.M. Breuker, De Wmwo en de EG-richtlijn: winst of verlies? TvGR 8-2005 p. 634-649, p.643.

256 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 2 p. 3.

De Raad van State maakte hier bezwaar tegen, omdat de gronden voor gemotiveerde bezwaren in artikel 13 j anders waren geïmplementeerd dan de Raad conform de richtlijn aangewezen achtte. De Raad adviseerde de CCMO alsnog de primaire taak te geven om te oordelen over de toelating van klinische proeven met geneesmiddelen conform artikel 9 van de richtlijn ('alle bezwaren'), en dan vervolgens de taak van beoordelende instantie in administratief beroep *niet* aan de CCMO toe te kennen. Een beoordeling in administratief beroep van het oordeel van de toetsingscommissie over diezelfde klinische proeven past volgens de Raad niet bij de toets zoals de wetgever die conform de richtlijn in de wet diende op te nemen.<sup>257</sup>

De regering legde het advies van de Raad naast zich neer. Het feit dat de CCMO op een ander punt ook een taak heeft bij de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen (gemotiveerde bezwaren) staat niet in de weg aan het herstellen van het administratief beroep bij de CCMO tegen het oordeel van een toetsingscommissie. Heroverweging door hetzelfde orgaan is immers in de bestuursrechtelijke bezwaarprocedure ook geen probleem.<sup>258</sup> Bijkomend argument om de CCMO het instrument van herbeoordeling te geven was de wenselijkheid om de eenheid in beoordeling van onderzoeksdossiers te bevorderen. Het onderzoeksveld hecht groot belang aan herstel van het administratief beroep bij de CCMO, aldus de regering.<sup>259</sup>

Wanneer het wetsvoorstel uit 2008 wet wordt, zal de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO dus openstaan voor *al* het wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van dat met geneesmiddelen, in weerwil van het advies van de Raad van State. De argumenten van de regering in tweede instantie zijn niet sterk, nu in eerste instantie precies dezelfde redenering als de Raad werd gehanteerd om geneesmiddelenonderzoek juist uit te zonderen van het administratief beroep. Met het herstel van administratief beroep bij de CCMO heeft de wetgever een figuur in de WMO opgenomen die, gezien de ontwikkelingen in het bestuursrecht, steeds zeldzamer wordt. Tegenwoordig heeft de mogelijkheid van bezwaar tegen hetzelfde orgaan dat het besluit heeft genomen, eventueel gevolgd door het instellen van beroep bij de rechter, de voorkeur.

## 4.5 Belangrijkste bevindingen

Richtlijn 2001/20/EG is bedoeld om nationale procedures te harmoniseren. De richtlijn beoogt de volksgezondheid te beschermen en tegelijkertijd de interne markt te bevorderen door de administratieve en procedurele last bij geneesmiddelenonderzoek te verlagen. Ter bescherming van de volksgezondheid moet de aanvaardbaarheid van elk onderzoeksprotocol door een onafhankelijke ethische commissie worden getoetst. Daarnaast moet elk protocol goedgekeurd worden door de daartoe aangewezen bevoegde instantie in de vorm van een verklaring van geen bezwaar. Samen vormt dit het systeem van duale toetsing, waarmee de Europese wetgever zowel de onafhankelijkheid alsook de overheidsverantwoordelijkheid wil waarborgen. Tegelijk moet de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek zo min mogelijk belemmerd worden door onnodige administratieve procedures. Tijdens de totstandkoming is binnen de richtlijn meer evenwicht

---

257 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4, p.5-6.

258 Kamerstukken I, 2011-2012, 31 452 C p.2.

259 Kamerstukken II, 2007-2008, 31 452, nr. 4, p. 7.

aangebracht tussen het harmoniseren en vereenvoudigen van het administratieve proces en de bescherming van de proefpersoon.

Europese richtlijnen zijn gericht tot lidstaten en voor de werking is het nodig dat de nationale wetgever deze 'vertaalt' naar het nationale recht door het nationale recht aan te passen aan de Europese eisen (implementatie of omzetting). Voor die implementatie is in ons land een instrumentarium ontwikkeld dat als houvast dient voor beleidsambtenaren (inhoud) en wetgevingsambtenaren (vorm). Dit instrumentarium is bij de implementatie van richtlijn 2001/20/EG gevolgd. De deadline voor de implementatie is weliswaar overschreden (de implementatie moest voor 1 mei 2004 gereed zijn), maar niet in ergere mate dan in andere lidstaten.<sup>260</sup> De controle vanuit Brussel heeft niet tot opmerkingen geleid. De conclusie kan luiden dat de implementatie in de WMO in procesmatige zin vrijwel correct is verlopen.

Over de meer inhoudelijke kant van de implementatie valt meer te zeggen. De wetgever heeft bij de implementatie een aantal inhoudelijke keuzes gemaakt. Een van de keuzes was om de taak van de BI over drie instanties (CCMO, CBG en IGZ) te verdelen. Deze opdeling van taken was het resultaat van een competentiestrijd die kostbare tijd voor de implementatie verloren deed gaan. De verdeling van taken en bevoegdheden (en de inhoud en omvang ervan) heeft ook tijdens de parlementaire behandeling van het implementatievoorstel voor het nodige uitstel gezorgd. De uitvoering van de taken zoals deze in de WMO gestalte heeft gekregen blijkt anno 2011 in de praktijk overigens niet tot problemen te leiden, dankzij de goede samenwerking tussen de drie instanties. Een andere belangrijke keuze was om voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwamen specifieke bepalingen op te nemen over geneesmiddelenonderzoek met deze groepen en de reeds bestaande algemene bepaling in de WMO te laten staan. Een volgende keuze was, ten slotte, om de bevoegdheden van de CCMO in de WMO op een bepaalde wijze in te vullen. Op dit punt is vanuit de Raad van State in tweede instantie kritiek gekomen ten aanzien van de wijze waarop de richtlijn in de WMO is geïmplementeerd.

Een onderdeel van de implementatie dat vragen oproept met betrekking tot de conformiteit van de WMO met de richtlijn en de interne consistentie binnen de WMO, is de toelaatbaarheid van geneesmiddelenonderzoek met kinderen. Op dat terrein blijkt de behoefte aan geneesmiddelenonderzoek bij kinderen geleid te hebben tot een gestage beweging in de richting van meer wettelijke ruimte voor (alle) onderzoek met kinderen in Nederland. Het behouden van de algemene bepaling van artikel 4 WMO, deels ter omzetting van de eis van het minimaliseren van risico's, naast de geïmplementeerde specifieke bepalingen van de richtlijn geeft aanleiding tot problemen. De gekozen wijze van implementatie heeft er toe geleid, dat de regels voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen in ons land strenger zijn dan in andere lidstaten. Dit betekent dat sommige onderzoeken met geneesmiddelen in Nederland niet zijn toegestaan en in andere lidstaten wel.<sup>261</sup> Dat er in de ene lidstaat meer ruimte is voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek dan in de andere, is een binnen de EU aanvaarde situatie. De wijze van implementatie heeft wel geleid tot spanning op het vlak van de interne consistentie in de WMO.

---

260 Kamerstukken II, 2006-2007, 29 963 nr 4 p. 2.

261 Zie ook Kamerstukken II, 2008-2009, Aanhangsel 2728.

Een ander onderdeel van de implementatie dat vragen oproept, betreft de toelaatbaarheid van geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen. Deze kwestie is gecompliceerder dan die met kinderen. Het is niet zonder meer duidelijk wat de combinatie van algemene (artikel 4 WMO) en specifieke (artikel 13f) voorwaarden betekent voor niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen. De criteria in artikel 5 van de richtlijn (met name onder e en i, overgenomen in artikel 13 f WMO) zijn onduidelijk en kunnen aanleiding geven tot verschillende interpretaties. Relevante internationale teksten maken het er niet duidelijker op. De wetgever heeft ook hier de algemene bepaling laten staan en een specifieke bepaling over geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen in de wet opgenomen. De conclusie moet luiden dat de in de WMO omgezette regeling van onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen onvoldoende duidelijk is en daarom vragen oproept. Dat ligt niet alleen aan de wijze van implementeren, maar ook aan de tekst van de betreffende bepaling in de richtlijn zelf. Ondanks de onduidelijkheden is een discussie vanuit het onderzoeksveld, anders dan bij kinderen, na de implementatie uitgebleven.

De implementatie van taken en bevoegdheden van de CCMO roept vragen op over de conformiteit met de richtlijn. Deze vragen betreffen om te beginnen de gronden voor het afgeven van een verklaring van geen bezwaar als bevoegde instantie (omzetting van artikel 9 van de richtlijn), die eerst zijn ingeperkt en later weer uitgebreid, maar uiteindelijk niet conform het betreffende advies van de Raad van State zijn geïmplementeerd. Een tweede vraag betreft de bevoegdheid om eerder goedgekeurd onderzoek op te schorten of te verbieden, en de bevoegdheid om besluiten van toetsingscommissies in te trekken of te vernietigen (omzetting van artikel 12 van de richtlijn). Het op de juiste wijze implementeren van artikel 12 van de richtlijn heeft veel voeten in de aarde gehad. Een derde vraagstuk in dit verband is het administratief beroep tegen een door een toetsingscommissie gegeven oordeel. Bij de inwerkingtreding van het wetsvoorstel uit 2008 zal de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO komen open te staan voor *al* het wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van dat met geneesmiddelen, in weerwil van het advies van de Raad van State. De implementatie van artikel 12 is een moeizaam proces geweest.

De belangrijkste bevinding in verband met de implementatie van richtlijn 2001/20/EG is, dat deze weliswaar procesmatig vrijwel correct is verlopen, maar inhoudelijk nieuwe problemen heeft opgeroepen (denk aan onderzoek met kinderen), bestaande onduidelijkheid niet heeft weggenomen (denk aan onderzoek met wilsonbekwamen), en voor complicaties heeft gezorgd (denk aan de toedeling van taken en bevoegdheden) die inmiddels voor een deel zijn opgelost.

# 5

## Besluit verplichte verzekering

Dit hoofdstuk bevat de weerslag van het onderzoek naar de doeltreffendheid en effectiviteit (doelbereiking) van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (hierna: het Besluit).<sup>262</sup> Dit Besluit regelt een verplichte verzekering van schade door dood of letsel bij deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (proefpersonen), op grond van artikel 7 lid 3 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de evaluatie van het Tijdelijk besluit verplichte verzekering (2002) is uitvoerig aandacht besteed aan de juridische aspecten van aansprakelijkheid en de verzekeringstechnische aspecten van de proefpersonenverzekering. Dat evaluatierapport was mede bedoeld als basis voor het ontwerpen van een definitief besluit. In dit evaluatierapport staat de vraag centraal, of de wetgever met het Besluit heeft bereikt wat ermee werd beoogd en hoe effectief de bescherming van de proefpersoon in de praktijk blijkt te zijn.

Behalve in de evaluatieopdracht (zie bijlage 6) is ook elders bepleit dat van tijd tot tijd gekeken wordt of de verrichter zich tegen een aanvaardbare premie, op redelijke voorwaarden en met een dekking die voldoet aan de wettelijke eisen kan verzekeren, en tevens naar de bescherming van proefpersonen. Hoe vaak doen proefpersonen een beroep op een uitkering, in hoeveel gevallen heeft dat succes en welke omvang hebben die uitkeringen? En kan een proefpersoon bij (vermeende) schade onder redelijke omstandigheden een beroep doen op de verzekering en krijgt deze daarvoor voldoende compensatie? De regering is van mening dat die bescherming ‘verantwoord’ is, maar zou op zijn minst moeten onderzoeken of deze conclusie nog steeds geldig is, en zo ja, daarvoor cijfers en gegevens moeten aanreiken.<sup>263</sup>

Om de vraag naar doeltreffendheid en effectiviteit te kunnen beantwoorden wordt in dit hoofdstuk eerst het huidige stelsel van de proefpersonenverzekering gekenschetst, gevolgd door een bespreking van de ontstaansgeschiedenis van het Besluit, de inhoud ervan op hoofdlijnen, de aanstaande wetswijziging en de internationale aspecten (5.1). In 5.2 volgt een analyse van de verzekeraarbaarheid van onderzoek aan de hand van de literatuur en de verzamelde informatie. In 5.3 volgt een soortgelijke exercitie voor wat betreft de dekking en vergoeding van eventueel geleden schade. In 5.4 worden de regelingen in andere Europese landen kort getypeerd en in 5.5 komen eventuele alternatieven voor de proefpersonenverzekering aan de orde, waarna in 5.6 de belangrijkste bevindingen over het Besluit te vinden zijn.

---

262 Besluit van 23 juni 2003, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Stb. 2003, 266.

263 M.C. Ploem, Tien jaar WMO: aandachtspunten voor de tweede evaluatie, TvGR 2009 (6), p. 425

## 5.1 Het Besluit

Met de inwerkingtreding van de WMO op 1 december 1999 ontstond de plicht voor de verrichter van medisch-wetenschappelijk onderzoek om een verzekering af te sluiten die de door het onderzoek veroorzaakte schade van de proefpersonen dekt.<sup>264</sup> Vóór die tijd gold de ‘gewone’ medische schuld aansprakelijkheid.<sup>265</sup> Deze houdt in dat de proefpersoon met schade moet bewijzen dat de onderzoeker tekort is geschoten, want heeft gehandeld in strijd met normen die voortvloeien uit ‘de voor hem geldende professionele standaard’, en dat er een causaal verband is tussen die normschending en de schade. De regering besefte evenwel dat ‘de proefpersoon zich geheel of gedeeltelijk belangeloos ter beschikking stelt voor de wetenschap en daarmee doorgaans het algemeen belang dient en mitsdien redelijkerwijs niet de schade dient te dragen die uit het experiment kan voortvloeien’. In een nieuwe regeling zou de proefpersoon ook schadeloos moeten worden gesteld indien het onderzoek niet verwijtbaar onzorgvuldig is geweest. Bij het ontwerpen van de wet werd daarom gedacht aan een risicoaansprakelijkheid met daaraan gekoppeld een verplichte aansprakelijkheidsverzekering voor de verrichter van het wetenschappelijk onderzoek. Risicoaansprakelijkheid is een vorm van aansprakelijkheid die niet gebaseerd is op schuld of verwijtbaarheid, maar op een bepaalde rol, hoedanigheid of kwaliteit (bijvoorbeeld werkgever of in dit geval verrichter van onderzoek). Degene die de hoedanigheid heeft is aansprakelijk voor de schade die een ander lijdt, zonder dat sprake is van schuld of verwijt bij degene die door de benadeelde wordt aangesproken of bij degene voor wie de aangesprokene op grond van de wet aansprakelijk is. Toen het Verbond van Verzekeraars echter de verwachting uitsprak dat voor een risicoaansprakelijkheid geen dekkingscapaciteit te krijgen zou zijn, werd gekozen voor een verplichting voor de verrichter om zorg te dragen voor een schadeverzekering op proefpersonen die dan een rechtstreeks vorderingsrecht zouden krijgen.<sup>266</sup> De overstap van risicoaansprakelijkheid naar dit systeem van directe schadeverzekering was niet eenvoudig.<sup>267</sup>

### 5.1.1 Stelsel van verplichte directe schadeverzekering

De huidige proefpersonenverzekering is een verplichte *no fault* verzekering van het risico dat schade ontstaat, doordat proefpersonen letsel oplopen of overlijden als gevolg van het onderzoek, los van het aansprakelijkheidsrecht.<sup>268</sup> De proefpersonenverzekering is dus geen aansprakelijkheidsverzekering voor degene die mogelijk schade veroorzaakt, maar een directe schadeverzekering voor de proefpersoon. De verrichter moet zorgdragen voor de verzekering, en is de verzekeringnemer, maar de verzekering wordt niet gesloten te zijnen gunste. De verrichter heeft ook geen eigen verzekerd belang. De verzekerde en claimgerechtigde is de proefpersoon.

---

264 Artikel 7 lid 1 WMO.

265 L. Bergkamp, Het wetsvoorstel medische experimenten, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht, 1995.

266 Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr. 11, p. 44.

267 N. Frenk, De directe schade verzekering als vervanging van aansprakelijkheid, NJB 1999, p. 1547-1554.

268 Een *no fault* verzekering is een wettelijke regeling volgens welke een benadeelde vergoeding wegens door hem geleden (zaak- en/of personen-)schade rechtstreeks van een verzekeraar kan vorderen, zonder dat hij schuld van de veroorzaker van de schade aan het ontstaan daarvan behoeft aan te tonen.



De verzekerde proefpersoon hoeft bij schade geen verwijtbaarheid of schuld aan te tonen. Dit lijkt op risicoaansprakelijkheid, waar aansprakelijkheid bij voorbaat wordt aangenomen.<sup>269</sup> Van aansprakelijkheid hoeft echter bij schade voor de proefpersoon geen sprake te zijn. Wel moet de proefpersoon (net als bij risicoaansprakelijkheid) aantonen dat de schade is veroorzaakt door het onderzoek waaraan werd deelgenomen (causaliteit). Een ander belangrijk verschil tussen de directe schadeverzekering en een verzekering van risicoaansprakelijkheid is, dat de laatste verzekeringsvorm geen maximumbedragen kent en geen uitsluitingen van de dekking, zodat in beginsel alle geleden schade moet worden vergoed. Bij een directe schadeverzekering zoals de proefpersonenverzekering kan bepaalde schade van vergoeding worden uitgesloten en kan de schadevergoeding worden gelimiteerd. Een bijzonderheid bij de proefpersonenverzekering is nog, dat de dekking in belangrijke mate door de wetgever is bepaald. Bij een directe schadeverzekering zijn het in de regel de verzekeraars die de dekking bepalen.

Naast de verplichte proefpersonenverzekering blijven de gewone regels van het aansprakelijkheidsrecht van toepassing. Dat betekent dat, indien het onderzoek verwijtbaar onzorgvuldig is uitgevoerd, verhaal kan worden gehaald (regres) bij de daarvoor aansprakelijke partij. Per saldo betekent dit dat alleen die schade ten laste van de proefpersonenverzekeraar komt die het gevolg is van onderzoek dat niet onzorgvuldig is uitgevoerd. De aansprakelijkheid van de verrichter op grond van onzorgvuldig handelen wordt, zoals gezegd, niet gedekt door de proefpersonenverzekering. De verrichter moet voor zijn aansprakelijkheid zelf een verzekering sluiten, net als vóór het Besluit. Voor onderzoek met geneesmiddelen verplicht Richtlijn 2001/20/EG (artikel 3 lid 2 onder f) de onderzoeker of de verrichter daar ook toe. In ons land stelt de WMO (artikel 7 lid 6) een aansprakelijkheidsverzekering verplicht voor *al* het wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dat is van belang voor de proefpersoon als de schade hoger uitvalt dan de maximale dekking die de proefpersonenverzekering biedt. De proefpersoon kan dan de uitvoerder aansprakelijk stellen als het onderzoek verwijtbaar onzorgvuldig is uitgevoerd.<sup>270</sup> De benadeelde proefpersoon moet in dat geval de tekortkoming van de onderzoeker aantonen. De onderzoeker kan zich van aansprakelijkheid bevrijden door aan te tonen dat hem geen verwijt valt te maken.

### 5.1.2 Tijdelijk besluit

De voorwaarden voor het systeem van verplichte directe schadeverzekering werden nader uitgewerkt in een Algemene maatregel van bestuur (AMvB): het Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen dat op 5 juli 1999 in werking trad.<sup>271</sup> Het werd een besluit met een beperkte geldigheidsduur, omdat het Verbond van Verzekeraars verwachtte dat

---

269 Risicoaansprakelijkheid is een vorm van aansprakelijkheid die niet gebaseerd is op schuld of verwijtbaarheid, maar op een bepaalde rol, hoedanigheid of kwaliteit. Men is aansprakelijk voor de schade die een ander lijdt, zonder dat sprake is van schuld of verwijt bij degene die door de benadeelde wordt aangesproken of bij degene voor wie de aangesprokene op grond van de wet aansprakelijk is.

270 Kamerstukken II, 1995-1996, 22 588, nr. 11, p.44; F.J.B. van Wijmen, De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, TvGR 1998, p. 58-74, p. 68.

271 Besluit van 5 juli 1999, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Stb 1999, 298; ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2002, p. 7.

Nederlandse verzekeraars alleen dan dekking zouden kunnen bieden. Afgesproken werd het Tijdelijk besluit binnen drie jaar te evalueren om aan de hand daarvan en van de verwachte ontwikkelingen in het medisch aansprakelijkheidsrecht een definitieve regeling vast te stellen.<sup>272</sup>

### **Doel Tijdelijk besluit**

Uitgangspunt van de tijdelijke regeling was dat de proefpersoon de schade die hij lijdt vergoed krijgt. Vanwege de onzekerheid die inherent is aan wetenschappelijk onderzoek bestaat steeds het risico dat proefpersonen schade lijden. Die kans wordt weliswaar verkleind door de ethische toetsing, maar mocht toch schade ontstaan, dan moet de verzekeringsregeling waarborgen dat de proefpersoon de schade zonder al te veel problemen vergoed kan krijgen.<sup>273</sup> De proefpersoon behoort een gelijke bescherming te krijgen als bij een risicoaansprakelijkheid met daaraan gekoppeld een verplichte aansprakelijkheidsverzekering.<sup>274</sup> Uit de aard der zaak is de bescherming van de proefpersoon bij een schadeverzekering echter minder groot dan, althans niet gelijk aan, de bescherming bij een risicoaansprakelijkheid. Uit de toelichting blijkt dat de wetgever de minder volledige dekking van een directe schadeverzekering als volgt probeert te rechtvaardigen.<sup>275</sup> Om het verschil met een risicoaansprakelijkheid (lees: het nadeel van de schadeverzekering) zoveel mogelijk te ondervangen zou het minimaal te verzekeren bedrag bij de schadeverzekering hoger moeten zijn dan het bij risicoaansprakelijkheid zou zijn geweest. Een hoger minimumbedrag zou moeten voorkomen dat proefpersonen met een omvangrijke schade niet volledig schadeloos worden gesteld als zij bij de uitvoerder hun schade niet kunnen verhalen (omdat er geen verwijtbaarheid is, en ook geen risicoaansprakelijkheid). Is aan de verzekeringsplicht voldaan, dan is daarmee veiliggesteld dat proefpersonen schadeloos worden gesteld, aldus de wetgever.<sup>276</sup> Zoals later in dit hoofdstuk zal blijken gaat de wetgever er hier gemakshalve aan voorbij, dat het bedrag dat minimaal verzekerd dient te zijn door partijen niet als minimumdekking, maar als maximumdekking wordt gehanteerd.

### **Evaluatie Tijdelijk besluit**

In april 2002 verscheen het verslag van de evaluatie van het Tijdelijk besluit.<sup>277</sup> Het zwaartepunt van het evaluatieonderzoek lag bij de verzekering van niet-commercieel onderzoek dat plaatsvindt in (academische) instellingen, het *investigator-initiated* onderzoek. Het verzekeringsaanbod voor dit *investigator-initiated* onderzoek bleek te bestaan uit drie verzekeraars: twee onderlinge waarborgmaatschappijen en een commerciële buitenlandse maatschappij met een schaderegelaar in Nederland. De laatste verzekeraar trok zich in die periode terug uit de markt. Voor de verzekering van commercieel (veelal geneesmiddelen-)onderzoek bestond het aanbod ten tijde van de evaluatie van

---

272 Nota van Toelichting bij Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stb 1999, 298, p.4. Bij besluit van 26 augustus 2002, Stb. 460, is de geldigheid van het Tijdelijk besluit met 9 maanden verlengd.

273 J.C.J. Dute, De verzekering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, TvGR, Nr.6/2002, p. 396-407.

274 Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr. 11, p. 44.

275 De kenmerken van het stelsel van directe schadeverzekering worden in paragraaf 6.2 uiteengezet.

276 Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr. 11, p. 45.

277 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2002.

het Tijdelijk besluit uit vier buitenlandse verzekeraars met een vestiging of schaderegelaar in Nederland.<sup>278</sup>

Een van de conclusies van het evaluatierapport was dat het aantal aanbieders van de proefpersonenverzekering voor *investigator-initiated* onderzoek op de Nederlandse markt, en daarmee de concurrentie, te beperkt was. Dit had een aantal gevolgen, zoals het beleidsmatige probleem van het in stand houden van de verzekeringsplicht. Immers, als er geen verzekering is die dekking biedt, is een plicht tot verzekeren een lege huls.<sup>279</sup> Bovendien zou de macht van de enkele verzekeraars die zich wel op de markt begeven zo groot zijn, dat zij kunnen bepalen welk onderzoek wel en geen doorgang kan vinden en op die manier een belemmering vormen voor de vrije uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor de twee onderlinge waarborgmaatschappijen zou het gebrek aan aanbod volgens de evaluatoren ook een omgekeerd risico met zich meebrengen, namelijk dat ze onder druk van de verrichters dekking zouden verlenen tegen een te lage actuariële premie, omdat ze de juiste premie niet aan de onderzoekers zouden kunnen doorberekenen. Bij een ernstig schadegeval zouden de reserves van de verzekeraars dan tekort kunnen schieten. De evaluatoren concludeerden dan ook dat de verzekerbaarheid werkelijk in gevaar was.<sup>280</sup>

Een tweede belangrijke conclusie van de evaluatie was, dat de verzekeringsregeling in het Tijdelijk besluit het cruciale probleem van de causaliteit niet oploste. In het Tijdelijk besluit zijn geen regels opgenomen over de causaliteit, zodat het 'gewone' civiele schadevergoedingsrecht geldt, met het uitgangspunt dat de bewijslast bij de proefpersoon ligt. Volgens de hoofdregel van artikel 150 Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering moet degene die iets van een ander wil – de patiënt van de hulpverlener – het *condicio sine qua non*-verband stellen en bij betwisting bewijzen. Op de hulpverlener zal een verzwaarde stelplicht rusten: hij moet de patiënt handvatten geven om aan zijn stelplicht en bewijslast te voldoen. In geval van medisch-wetenschappelijk onderzoek dient de proefpersoon dus te bewijzen dat zijn schade het gevolg is van het onderzoek.<sup>281</sup> De wetgever had er niet voor gekozen de proefpersoon in dit opzicht tegemoet te komen. Maar ook de verzekeraars zagen problemen in de toepasselijkheid van het civiele schadevergoedingsrecht. Zij vreesden dat de leer van de toerekening van schade naar redelijkheid (nadat de causaliteit in de zin van *condicio sine qua non*-verband is vastgesteld) in hun nadeel zou werken, en dat zij vanwege een omkering van de bewijslast structureel met die bewijslast zouden worden geconfronteerd. De evaluatoren noemden het gevaar van afwenteling van causaliteitsonzekerheid op de verzekeraar niet denkbeeldig.<sup>282</sup>

Verder werden in het evaluatierapport onder meer als knelpunten genoemd het ontbreken van een acceptatieplicht voor de verzekeraar bij een verzekeringsplicht van de verrichter, het ontbreken van regels over de premiehoogte en het probleem om een actuariële juiste premie te kunnen berekenen (vooral bij niet-geneesmiddelenonderzoek), de onzekerheid over het afdekken van de

---

278 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit, p. 173.

279 N. Frenk, Aansprakelijkheid, verzekering en schade, utopische wetgeving en verzekerbaarheid. AV&S 2006, 17, p.1.

280 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit, p.196-19.

281 Eerder werd al bepleit om de bewijslast voor de afwezigheid van causaliteit bij de onderzoeker te leggen, F.C.B. van Wijmen, Rechtsbescherming bij medische experimenten: de experimenteerovereenkomst, in: J.K.M. Gevers en J.H. Hubben, Grenzen aan de zorg; zorgen aan de grens, Alphen aan den Rijn, 1990, p. 245-247.

282 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit, p. 200-207.

aansprakelijkheid van de verrichter voor verwijtbaar onzorgvuldig handelen, de begrenzing van de verzekerde sommen niet alleen per proefpersoon maar ook per wetenschappelijk onderzoek (verzekeringsplafond), de aanvaardbaarheid van de uitsluitingen van dekking en de beperking tot vijf jaar na deelname aan het onderzoek, en de directe toepassing van afdeling 6.1.10 Burgerlijk Wetboek (BW). Dit laatste punt betrof de vrees van de verzekeraars voor de gevolgen van causaliteitsonzekerheid. Wanneer onduidelijk is of de schade werkelijk in oorzakelijk verband staat tot het onderzoek, dreigt het gevaar dat elke verslechtering van de gezondheidstoestand van de proefpersoon op de verzekeraar wordt afgewenteld. De evaluatoren stelden een proportioneel toerekeningsmodel voor om dit knelpunt van de verzekeraars weg te nemen.<sup>283</sup> In dat model hoeft bij causaliteitsonzekerheid alleen te worden berekend hoe groot de waarschijnlijkheid is dat de schade door het onderzoek is veroorzaakt. De proefpersoon zal dan uitsluitend recht hebben op vergoeding van een percentage van zijn schade, gerelateerd aan de proportie.

De meest fundamentele bevinding van het evaluatieonderzoek was de twijfel of, gelet op het beperkte verzekeringsaanbod, een verzekeringsplicht nog wel acceptabel is.<sup>284</sup> Zou de verzekeringsplicht worden gehandhaafd, dan zouden de genoemde problemen onder ogen moeten worden gezien, zou de causaliteitsproblematiek moeten worden opgelost en zouden voorzieningen moeten worden getroffen om een actuariael juiste premie in rekening te kunnen brengen, aldus de evaluatoren.

Het rapport riep de vraag op of het doel van de wetgever, dat de proefpersoon niet slechter af mocht zijn dan onder het oorspronkelijke stelsel van risicoaansprakelijkheid voor de onderzoeker, met de regeling in het Tijdelijk besluit wel was bereikt.<sup>285</sup> Het leek in 2002 bovendien duidelijk dat het totale premie-inkomen veel te laag was in verhouding tot de mogelijke schade-uitkeringen, zeker gezien de kans op serieschade (bij veel proefpersonen in hetzelfde onderzoek) en dat herverzekeraars zich van de markt zouden terugtrekken, zodat uiteindelijk geen dekking meer beschikbaar zou zijn.<sup>286</sup>

### 5.1.3 Totstandkoming Besluit

Het regeringsstandpunt over de evaluatie van het Tijdelijk besluit is te vinden in de Nota van toelichting bij het nieuwe Besluit.<sup>287</sup> Blijkens die toelichting is een aantal argumenten reden geweest 'om wijzigingen aan te brengen die noodzakelijk waren om de dekking van de proefpersonenverzekering te waarborgen'. Zo was volgens de toelichting de markt voor verzekering van medische risico's, vooral voor onderzoek door ziekenhuizen, sinds de invoering van het Tijdelijk besluit verder verslechterd omdat de enige commerciële verzekeraar zich had teruggetrokken. De verzekering van medisch-wetenschappelijk onderzoek kende verder een aantal specifieke problemen die de verzekeraarbaarheid niet ten goede komen. Zo leidde het geringe aantal onderzoeken volgens de

283 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2002, p.198-199 en 218.

284 ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit, p.223.

285 J.C.J. Dute, De verzekering van medisch-wetenschappelijk onderzoek, TvGR, Nr.6/2002, p. 399.

286 J.C.J. Dute, TvGR 2002, p. 404.

287 Besluit van 23 juni 2003, houdende regels inzake de verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Stbl. 2003, 266, p. 6-22.

wetgever tot te weinig premieopbrengst om voldoende reserves op te bouwen. Het cumulatierisico is bovendien hoog bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, zodat er als zich problemen voordoen, al snel veel proefpersonen zijn die schade lijden. Vaak worden dergelijke risico's niet door één verzekeraar gedragen maar worden deze herverzekerd, maar sinds de aanslagen van 11 september 2001 was deze mogelijkheid volgens de wetgever sterk beperkt. Een ander specifiek probleem voor de verzekering van medisch-wetenschappelijk onderzoek is het vaststellen van het causaal verband (in de zin van *condicio sine qua non*-verband). Het is lastig bij patiënten die meedoen aan onderzoek onderscheid te maken tussen schade die ontstaan is door het onderzoek en schade die ontstaan is door de ziekte die zij hebben.<sup>288</sup> Het verloop van het ziekteproces is immers meestal niet goed te voorspellen en de gevolgen van het onderzoek per definitie ook niet.

De wetgever wilde uitdrukkelijk de verzekeringsplicht handhaven, omdat de bescherming van de proefpersoon (de dekking) onder deze regeling verantwoord werd bevonden. Alternatieve regelingen zoals een schadefonds werden op dat moment niet geschikt geacht, omdat deze gepaard zouden gaan met omvangrijke administratieve en technische bezwaren en de problemen van de lage reserves niet op zouden lossen.<sup>289</sup> Tot in een laat stadium van de totstandkoming van het Besluit is nog overleg gevoerd met het Verbond van Verzekeraars om een betere dekking te krijgen.<sup>290</sup>

## Hoofdpijnen van het Besluit

De verplichting om voor schade door dood of letsel een proefpersonenverzekering te sluiten is geregeld in de WMO zelf (artikel 7 lid 1), evenals de uitsluiting van dekking van voorzienbare schade. Het derde lid van artikel 7 schrijft dwingend voor dat er nadere regels worden gesteld in een AMvB (het Besluit). Blijkens dat artikel betreffen die regels slechts wijziging van in het Besluit opgenomen geldbedragen die naar hun aard met regelmaat wijziging behoeven. Het Besluit kent dertien artikelen en heeft een inhoud die verder gaat dan alleen (gewijzigde) bedragen.

De verzekeraar kan een buitenlandse verzekeraar zijn, mits de schade door een Nederlandse schaderegelaar wordt afgehandeld. In het Besluit zijn minimumbedragen vastgesteld waarvoor de proefpersonenverzekering moet zijn afgesloten.<sup>291</sup> Het Besluit beperkt in een aantal opzichten het recht van de proefpersoon op schadevergoeding. Zo kan een toetsingscommissie ontheffing verlenen van de verzekeringsplicht als aan het onderzoek geen risico's verbonden zijn, of als aan een vergelijkend onderzoek van twee reguliere behandelingsmethoden hooguit verwaarloosbare risico's zijn verbonden. Verder beperkt het Besluit de dekking uitsluitend tot onbekende, atypische en onverwachte risico's. Schade als gevolg van ongemak, pijn, tijdverlies en dergelijke is niet gedekt. Hetzelfde geldt voor schade door de ziekte waarvoor de proefpersoon werd behandeld en in het kader waarvan het onderzoek plaatsvond, en voor de schade die ook zonder het onderzoek zou zijn

288 Nota van Toelichting bij Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Stbl. 2003, 266, p.6 en 7.

289 Nota van Toelichting, Stbl. 2003, 266, p.7.

290 Kamerstukken II, 199-2000, 22 588, nr 28, p. 19.

291 In de praktijk fungeren deze minimumbedragen ook als maximumbedragen. De bedragen (€ 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 per onderzoek en € 5.000.000 bij meer onderzoeken per verrichter per verzekeringsjaar) zijn sinds 1 september 2003 onveranderd. Dat geldt ook voor bijvoorbeeld de kosten van huishoudelijke hulp voor een bedrag van € 7,50 per uur.

ontstaan. Evenmin gedekt is een verslechtering van de gezondheidstoestand, ook niet als deze onverwacht door het onderzoek is ontstaan (mits deelname aan het onderzoek plaatsvond in het kader van de behandeling). Ten slotte is schade van nakomelingen van de proefpersoon uitgesloten van dekking. Naast beperkingen van de dekking zijn ook de uit te keren bedragen begrensd en dekt de verzekering alleen nog maar voor zover nodig om de schade volledig te vergoeden ('na-u-clausule'). De verzekering is daarmee subsidiair gemaakt aan een aanspraak op vergoeding op grond van een andere verzekering, wet of voorziening, tenzij iemand aansprakelijk is. In dat geval dekt de proefpersonenverzekering de schade. Verder beperkt het Besluit het recht op schadevergoeding door een begrenzing in de tijd: de schade moet, wil deze gedekt zijn, binnen vier jaar na beëindiging van deelname gemeld zijn.

### **Verschillen met het Tijdelijk besluit**

De verschillen tussen het Tijdelijk besluit en het Besluit betreffen, naast enkele juridisch-technische aanpassingen, vooral wijzigingen in de dekkingsomvang (verlaging van verzekerde bedragen, beperking van gedekte risico's en nieuwe uitsluitingsgronden). De wetgever meende dat deze wijzigingen 'alle noodzakelijk waren om te waarborgen dat er dekking te verkrijgen is voor de verplichte verzekering'.<sup>292</sup> Zo bleef de verzekerde som per proefpersoon weliswaar gelijk, maar werden de verzekerde bedragen per onderzoek en per verzekeringsjaar bijna gehalveerd. Het verzekerde bedrag voor één instelling werd het maximumbedrag voor het totaal van alle onderzoeken in een multicenteronderzoek (ongeacht het aantal onderzoeken en het aantal deelnemende instellingen). Bij cumulatie van claims zal de proefpersoon minder schadevergoeding ontvangen als het totaal van de claims hoger uitvalt dan het verzekerde bedrag per onderzoek, per jaar of per instelling. Dit betekende dat minder proefpersonen met behoud van volledige uitkering aan een onderzoek kunnen meedoen.<sup>293</sup>

De dekking na afloop van het onderzoek werd van vijf jaar verkort naar vier jaar.

Gedekt waren alleen nog maar risico's die het gevolg zijn van het onderzoek en waarover de proefpersoon niet schriftelijk is ingelicht (1); of waarover de proefpersoon wel schriftelijk is ingelicht maar waarvan de verwezenlijking zich in een ernstiger mate voordoet dan is voorzien (2); of risico's waarover de proefpersoon schriftelijk is ingelicht maar waarvan het zo onwaarschijnlijk werd geacht dat deze risico's zich zouden verwezenlijken, dat dit niet aan een positief oordeel van de commissie in de weg heeft gestaan (3).

Van dekking werden uitgesloten: schade die het gevolg is van het uitblijven van een vermindering van al bestaande gezondheidsproblemen en schade die het gevolg is van een verslechtering van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon indien met het oog op deze problemen door de proefpersoon aan het onderzoek wordt deelgenomen (1); schade die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen (ook in Tijdelijk besluit), met de toevoeging dat dit verband 'aannemelijk' is (2); schade door aantasting van de gezondheid bij vergelijkend onderzoek als aannemelijk is dat de schade het gevolg is van een reeds toegepaste behandeling van de proefpersoon (3); en schade die zich bij een nakomeling van de

---

292 Nota van Toelichting, Stbl. 2003, 266, p.7; D.P. Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p.59-61.

293 F.D. Engelhard, Schade door medische experimenten met mensen, AV&S 2004, 19.

proefpersoon openbaart als gevolg van het onderzoek (4). De laatste uitsluiting was in het Tijdelijk besluit beperkt tot schade bij nakomelingen als gevolg van een nadelige uitwerking van het onderzoek op het genetisch materiaal van de proefpersoon.

In een nieuw artikel werd exclusief bepaald welke schaden en kosten tot welke bedragen gedekt zijn, waarbij ook de 'na-u-clausule' of 'mits-niet-elders-gedekt-clausule' werd opgenomen. Verder werd de mogelijkheid voor ontheffing van de verzekeringsplicht aangepast (ontheffing mogelijk indien er geen risico's aan het onderzoek verbonden zijn, in plaats van een verzekering tegen lagere bedragen bij geringe of verwaarloosbare risico's), en daarnaast werd ontheffing mogelijk indien bij een vergelijkend onderzoek van twee reguliere behandelmethoden aan het onderzoek hooguit verwaarloosbare additionele risico's zijn verbonden. Nieuw was ook een bepaling die voorkomt dat particuliere en sociale verzekeraars regres nemen (verhaal halen) op de verzekeraar.

Om de verhouding met het aansprakelijkheidsrecht te verduidelijken werd in het Besluit omschreven welke bepalingen van afdeling 6.1.10 BW *niet* van toepassing zijn. Dat zijn onder meer de regels van de toerekening naar redelijkheid (artikel 6:98 BW), die doorgaans tot een ruime toerekening leiden bij schending van een veiligheidsnorm, en het rechterlijke matigingsrecht in die afdeling.<sup>294</sup> De bewijslast voor het causaal verband (in de zin van *condicio sine qua non*-verband) bleef bij de proefpersoon liggen. Aan de vrees van verzekeraars voor afwenteling van de causaliteitonzekerheid werd tegemoet gekomen door een verslechtering van de gezondheidstoestand uit te sluiten van dekking. Om aan een ander bezwaar van verzekeraars tegemoet te komen, namelijk dat de dekkingsomvang niet goed calculeerbaar was, werd de hoogte van de schadevergoeding beperkt. Ook werd de begrenzing in de tijd bekort (tot vier jaar na afloop van deelname in plaats van vijf jaar). Dit maakt de regeling beduidend minder gunstig dan de 'gewone' verjaringsregeling voor schadevorderingen in het BW. Het recht op smartengeld bleef wel bestaan. Ten slotte is een bepaling toegevoegd dat van het Besluit niet ten nadele van de proefpersoon mag worden afgeweken.

Deze wijzigingen van het Tijdelijk besluit waren in feite alle ten gunste van de verzekeraars en ten nadele van de proefpersoon.<sup>295</sup> Het Besluit zorgde er in de kern voor dat het vergoedingsniveau aanzienlijk lager werd dan aanvankelijk de bedoeling was, en meer werd losgekoppeld van het aansprakelijkheidsrecht. De rol van het aansprakelijkheidsrecht werd juist weer wat vergroot door de risicoaansprakelijkheid voor de verrichter bij onzorgvuldig uitgevoerd onderzoek en de mogelijkheid van regres. Het resultaat van het Besluit staat op gespannen voet met het streven van de regering naar een bescherming van proefpersonen die min of meer gelijk is aan de bescherming bij een risicoaansprakelijkheid.<sup>296</sup> De nieuwe regeling is beslist niet helderder dan de tijdelijke, maar heeft het verzekeringsaanbod wellicht vergroot. De vraag is gesteld, of de (beperkte) extra garantie voor de proefpersoon al het geregeld waard is, en of de administratieve lasten voor onderzoekers nog aanvaardbaar zijn.<sup>297</sup>

---

294 E.F.D. Engelhard, *Schade door medische experimenten met mensen*, AV&S 2004, 19. p. 1-12.

295 D.P. Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, *De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p.61.

296 Engelhard 2004, p. 6. Engelhard betwijfelt overigens of dit onwenselijk genoemd moet worden.

297 Engelhard 2004, p. 9.

## 5.1.4 Wetswijziging

Wanneer de wijziging van de WMO in verband met de eerste evaluatie van de wet en het herstel van de onvolledige implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in werking treedt, wijzigt ook de regeling van de verplichte proefpersonenverzekering.<sup>298</sup> Het gaat allereerst om het vervallen van de bepaling in artikel 7 lid 3 WMO dat het Besluit afwijkingen kan bevatten van de wet. Deze wijziging is noodzakelijk vanwege een motie in de Eerste Kamer, bedoeld om te bereiken dat niet meer bij lagere regelgeving wordt afgeweken van bij formele wet gestelde regels. Regelgeving die met dit principe in strijd is, moet worden aangepast.<sup>299</sup> Tot nu toe geldt dat een onderzoek pas mag starten als op het moment van de aanvang van het onderzoek een verzekering is gesloten die de schade dekt die verband houdt met het onderzoek. Op grond van artikel 7 moet alle schade die verband houdt met het onderzoek verzekerd zijn. Volgens het huidige derde lid kan bij algemene maatregel van bestuur worden afgeweken van het in het eerste en tweede lid van artikel 7 bepaalde. Het Besluit perkt deze absolute verzekeringsplicht in. Om aan de motie te voldoen, wordt een aantal bepalingen uit het Besluit overgeheveld naar artikel 7 van de wet. Tegelijkertijd zal het Besluit worden aangepast.

Een tweede wijziging betreft het niveau waarop de toepasselijkheid van afdeling 6.1.10 BW is geregeld. Tot nu toe is in de wet zelf (artikel 7 lid 2) de hele afdeling 6.1.10 BW (over de wettelijke verplichtingen tot schadevergoeding) van overeenkomstige toepassing verklaard op de proefpersonenverzekering, en zondert het Besluit (artikel 7) een aantal bepalingen daarvan uit.<sup>300</sup> Na de wijziging wordt de regeling van de toepasselijkheid van afdeling 6.1.10 BW overgeheveld naar de wet, door daarin de artikelen van deze afdeling te noemen die ook voor de proefpersonenverzekering gelden. Deze wijziging betekent een verschuiving van de uitgezonderde artikelen van het Besluit naar de WMO.<sup>301</sup> De gevolgen hiervan zijn volgens de minister niet ingrijpend en brengen geen verandering in de omvang van de plicht tot verzekering van door wetenschappelijk onderzoek met mensen veroorzaakte schade door dood van of letsel aan de proefpersoon. Wel is het niveau van de regelgeving waarop de verzekeringsplicht is vastgelegd gewijzigd.

Een derde wijziging biedt een basis om in de algemene maatregel van bestuur de hoogte van de dekking van de verzekering te regelen.

---

298 Motie Jurgens (Kamerstukken EK 2007/08, 26 200 VI nr. 65 enz. F), Kamerstukken II 2009-2010, 31452, nr. 10 en nr. 12. De wijziging van de WMO (31 452) is op 31 januari 2012 door de Eerste Kamer aanvaard en zal naar verwachting op 1 mei 2012 in werking treden.

299 Kamerstukken II 2009-2010, 31452, nr. 12., p. 4.

300 Een van die bepalingen is artikel 6:89 BW, waarin de leer van de toerekening naar redelijkheid is neergelegd. Deze leer betreft de vraag welke schade aan het onderzoek wordt toegerekend nadat het causaal verband tussen schade en onderzoek is komen vast te staan. Volgens artikel 6:98 kan een ruime toerekening van de schade worden aangenomen, hetgeen gunstig zou zijn voor de proefpersoon met schade. Het artikel is evenwel sinds de komst van het Besluit niet meer van toepassing op de proefpersonenverzekering.

301 Kamerstukken II 2009-2010, 31452, nr. 12., p. 4.



## Wet deelgeschillen

Ook rechtsvorming op een ander terrein kan betekenis hebben voor de praktijk van de proefpersonenverzekering. Sinds 1 juli 2010 is de Wet Deelgeschillen voor letsel en overlijdensschade in werking getreden. Deze wet maakt het mogelijk een deelvraag aan de rechter voor te leggen, bijvoorbeeld de vaststelling van het causaal verband. De rechter kan beslissen dat de verzekeraar ook de kosten van het deelgeschil moet betalen. Een beroep op deze wet kan zinvol zijn voor een proefpersoon die schadevergoeding vordert.

### 5.1.5 Internationale aspecten

Een Aanbeveling van de Raad van Europa uit 1990 bevat het uitgangspunt dat proefpersonen gecompenseerd behoren te worden voor schade veroorzaakt door onderzoek, en dat lidstaten daartoe in voldoende waarborgen moeten voorzien.<sup>302</sup> Voorwaarden die schadevergoeding bij voorbaat uitsluiten of beperken worden in die Aanbeveling nietig geacht. Minder vergaand is de bepaling in het Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde (VRMB) en het bijbehorende Protocol, dat spreekt van een redelijke vergoeding van (buitensporige) schade door deelname aan onderzoek in overeenstemming met de voorwaarden en procedures voorgeschreven door het nationale recht van de lidstaten.<sup>303</sup> De Aanbeveling en het VRMB richten zich op alle vormen van onderzoek. De Aanbeveling is overigens niet bindend en het VRMB, zolang het niet is geratificeerd, evenmin.

Als het gaat om geneesmiddelenonderzoek is Richtlijn 2001/20/EG van belang. Blijkens artikel 3 lid 2 onder f van deze richtlijn mag een klinisch onderzoek alleen worden uitgevoerd, indien is voorzien in de verzekering of dekking van de aansprakelijkheid van de onderzoeker of de opdrachtgever. En volgens artikel 6 lid 3 onder h en i van de richtlijn moet de ethische commissie voor het begin van een proef haar oordeel geven met inachtneming van de regelingen voor compensatie en/of schadevergoeding bij letsel of overlijden van de proefpersoon; en van verzekeringen of andere waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken. De eerstgenoemde regeling betreft de proefpersonenverzekering, de tweede de aansprakelijkheidsverzekering van de onderzoeker of verrichter. De ethische commissie dient na te gaan of aan de verzekeringsplicht is voldaan. Over de aard en omvang van de dekking spreekt de richtlijn zich niet uit. Deze worden overgelaten aan de lidstaten.

## 5.2 Verzekeraarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek

In deze paragraaf wordt de werking van de proefpersonenverzekering in de praktijk geschetst vanuit het perspectief van de onderzoeker die een onderzoek wil onderbrengen bij een verzekeraar, en dat van de verzekeraar die proefpersonenverzekeringen aanbiedt (verzekeraarheid van onderzoek). De analyse in dit deel van het rapport is gebaseerd op de uitkomsten van vraagesprekken met de

---

302 Recommendation No. R. (90) of the Committee of Ministers tot Member States concerning medical research on human beings, Principle 14.

303 Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997, Article 24: The person who has suffered undue damage resulting from an intervention is entitled to fair compensation according to the conditions and procedures prescribed by law. Artikel 31 van het Protocol is vrijwel gelijklopend, maar het woordje 'undue' is daaruit weggelaten.

belangrijkste verzekeraars en tussenpersonen, een vragenlijst die is voorgelegd aan de overige verzekeraars op de markt voor proefpersonenverzekeringen en een vragenlijst aan de stafjuristen van de Universitair Medisch Centra (UMC's). Deze paragraaf vormt derhalve de weerslag van verzamelde feiten, cijfers, ervaringen en opvattingen tegen de achtergrond van de (schaarse) literatuur over dit onderwerp. Achtereenvolgens komen aan de orde de verzekeringsmarkt (5.2.2), de polissen (5.2.3) en de premie (5.2.4). Ter inleiding volgen eerst enkele cijfers over medisch-wetenschappelijk onderzoek (5.2.1).

### 5.2.1 Soorten onderzoek

In Nederland zijn vanaf de invoering van het Besluit, van 2004 tot en met 2009, jaarlijks tussen de 1807 en 1884 onderzoeken uitgevoerd, een gemiddelde van 1838 onderzoeken per jaar.<sup>304</sup> In 2010 waren dat er 1702.<sup>305</sup> Voor de proefpersonenverzekering is het, zoals hierna zal blijken, van belang te weten welk aandeel de industrie daarin heeft. Cijfers hierover zijn uitsluitend voorhanden als het gaat om geneesmiddelenonderzoek. Onderzoek met medische hulpmiddelen of voedingsmiddelen zal echter veelal ook vanuit de industrie plaatsvinden. Geneesmiddelenonderzoek maakt sinds 2004 ongeveer 30% uit van het totaal aantal verrichte onderzoeken. In 2010 maakte het aantal deelnemers aan geneesmiddelonderzoek 12% uit van het totale aantal proefpersonen. Tot en met 2008 werd ruim 60% van het geneesmiddelenonderzoek door de industrie geïnitieerd, in 2009 daalde dat tot 56% en in 2010 zette de daling door tot 53%. In de vraaggesprekken kwam naar voren dat de farmaceutische industrie nog maar een kwart van het geneesmiddelenonderzoek financiert. Er wordt een lichte stijging gesignaleerd van het *investigator-initiated* onderzoek. Mogelijke verklaringen voor de terugloop van farmaceutisch geneesmiddelenonderzoek in ons land zijn de lagere vergoedingen voor gezonde vrijwilligers buiten Nederland in bijvoorbeeld China, India, Zuid-Amerika, Rusland en Azië (250 Euro tegen 3.500 Euro voor een gezonde vrijwilliger in Nederland), en de procedure die in andere landen eenvoudiger zou zijn. Ook zijn er in grotere landen meer patiënten met bepaalde ziekten dan in Nederland, hetgeen gunstig is voor onderzoek naar weesgeneesmiddelen.

Bovengenoemde cijfers leiden tot het beeld, dat niet meer dan ongeveer 15% van alle onderzoeken (de helft van de 30%) door de geneesmiddelenindustrie wordt gefinancierd. Dit aandeel wordt door de industrie verzekerd, tenzij er ontheffing is verleend.<sup>306</sup> Voor hoeveel proefpersonen de industrie jaarlijks een proefpersonenverzekering afsluit, is niet bekend. Een ander belangrijk feit in verband met de proefpersonenverzekering is, dat ongeveer driekwart van het onderzoek (al dan niet met geneesmiddelen) plaatsvindt in Universitair Medisch Centra. Het overige *investigator-initiated* onderzoek wordt uitgevoerd in perifere ziekenhuizen en andere instellingen of groepen.

---

304 CCMO Jaarverslagen 2008 en 2009.

305 CCMO Jaarverslag 2010, p. 14.

306 Gezien de dalende trend kan het aandeel van de farmaceutische industrie ook wel kleiner zijn. Het aandeel van de industrie kan echter ook iets groter zijn, omdat geen cijfers bekend zijn over niet-geneesmiddelenonderzoek vanuit het bedrijfsleven.

## 5.2.2 Verzekeringmarkt

In ons land bieden tien verzekeraars<sup>307</sup> een proefpersonenverzekering aan voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Kijkt men naar de financiering van het verrichte onderzoek, dan blijkt dat de proefpersonen in *investigator-initiated* onderzoek worden verzekerd bij drie grote spelers op deze markt en een kleine. Dat komt neer op ongeveer 85% van al het onderzoek onder aftrek van de onderzoeksprotocollen waarvoor ontheffing is verleend van de verzekeringsplicht. Twee van deze drie grote spelers zijn onderlinge waarborgmaatschappijen<sup>308</sup>, de derde is een commerciële (buitenlandse) verzekeraar die uitsluitend via een tussenpersoon werkt. De zes overige verzekeraars verzekeren voornamelijk onderzoek dat geïnitieerd wordt door de industrie. Dat is ongeveer 15% van het (geneesmiddelen)onderzoek onder aftrek van de onderzoeksprotocollen waarvoor ontheffing is verleend van de verzekeringsplicht. Deze groep van zes overige verzekeraars bestaat uit één grote speler, één middelgrote en vier kleinere verzekeraars. Er zijn signalen dat enkele van hen zich ook buiten de farmaceutische markt oriënteren.

Kijkt men naar de uitvoering van onderzoek, dan blijken de acht UMC's (goed voor 75% van het verrichte onderzoek, althans waarvoor geen ontheffing is verleend) de proefpersonenverzekering onder te brengen bij twee van de genoemde drie grote spelers op de markt voor proefpersonenverzekeringen. Vier UMC's doen dit bij een van de twee onderlinge waarborgmaatschappijen, de andere vier bij de genoemde grote commerciële verzekeraar. De andere onderlinge waarborgmaatschappij verzekert proefpersonen in 70% van de perifere ziekenhuizen en andere instellingen. De overige 30% van de niet-academische instellingen is deels aangesloten bij de andere waarborgmaatschappij. Voor een ander deel brengt men de proefpersonenverzekering, al dan niet via een tussenpersoon, onder bij de genoemde kleine speler en bij diverse andere verzekeraars.

De proefpersonenverzekering is geen alledaagse verzekering en wordt dan ook niet door alle verzekeraars aangeboden. Verzekeraars vinden het een vreemde verzekering. Aan de ene kant is de proefpersonenverzekering aantrekkelijk, omdat het een simpele verzekering is zonder discussie over de schuldvraag, met weinig schademeldingen en met een uitgebreide uitwerking van de voorwaarden in het Besluit. Aan de andere kant zijn de verzekeraars terughoudend door de onzekerheid van medische risico's in het algemeen (slechts enkele verzekeraars bewegen zich op de medische markt), het cumulatierisico bij onderzoek (als er schade is dan zal die bij veel proefpersonen tegelijk optreden), het rechtstreekse vorderingsrecht van de proefpersoon, de te dekken uitlooperperiode van vier jaar na afloop van het onderzoek en de verplichting de schade volledig te vergoeden (tot aan het dekkingsplafond). Probleem bij deze verzekeringsvorm is dat het in feite een catastrofedekking is, met andere woorden de kans op schade is klein, maar als de schade zich voordoet is de kans op een vergoedingsplicht tot de polislimiet niet denkbeeldig. Deze kenmerken drijven de prijs op en verzekeraars zullen hierdoor relatief terughoudend zijn in het aanbieden van dekking. Het ontbreken van de schuldvraag wordt overigens zowel een voor- als een nadeel genoemd.

---

307 Cijfers voor 2011

308 Een onderlinge waarborgmaatschappij is een vereniging die als doel heeft verzekeringsovereenkomsten te sluiten met haar leden. Hiertoe wordt een verzekeringsbedrijf ten behoeve van die leden uitgeoefend en de onderlinge waarborgmaatschappij treedt dus op als verzekeraar.

In het algemeen is het moeilijk risico's te verzekeren van niet alledaagse activiteiten waarbij het cumulatierisico omvangrijk kan zijn, zoals bij wetenschappelijk onderzoek met mensen. Er zijn relatief weinig premiebetalers, zodat de premieopbrengsten mogelijk te gering zijn om voldoende reserves op te bouwen. Reserves zijn nodig om schokken op te vangen en te voldoen aan de eisen van de toezichthouder. En in bepaalde gevallen ontbreekt over een bepaald risico eenvoudigweg de benodigde statistiek om een actuarieel juiste premie te berekenen.<sup>309</sup> De risico's van medisch-wetenschappelijk onderzoek verschillen immers naar de aard en fase van het onderzoek, de kans op schade, de ernst van de schade en ook nog eens per proefpersoon (gezonde vrijwilliger of patiënt). In het algemeen is de kans op schade weliswaar gering, maar de mogelijke omvang van de schade groot. Voor verzekeraars is het gunstiger om risico's te verzekeren waarbij de kans op schade groot is, maar de schade gering. Risicostatistieken zijn op gebied van medisch onderzoek moeilijk te ontwikkelen omdat de medische wetenschap steeds in beweging is en relatief veel wetswijzigingen (vóór de WMO geen regeling, in 1999 het Tijdelijk besluit en sinds 2003 het Besluit) de cijfers beïnvloeden. Volgens een grote verzekeraar heeft een ervaring van ruim tien jaar in dit verband niet genoeg betekenis. Toch lijken de ervaring in de sinds 2003 verstreken jaren en de daarin opgebouwde statistiek de vrees van verzekeraars voor deze verzekering iets te doen afnemen.<sup>310</sup> De concurrentie op de markt voor de proefpersonenverzekering kan gaan toenemen, nu een paar verzekeraars zich ook oriënteren buiten de farmaceutische markt. Instellingen ervaren geen problemen met de bereidheid van verzekeraars dekking te verlenen, zeker niet waar men de proefpersonenverzekering combineert met de lopende aansprakelijkheidsverzekering.

Verschillende verzekeraars noemen de proefpersonenverzekering winstgevend of zelfs een goudmijn. Wel houdt men er rekening mee dat zich ooit een hele grote schade kan voordoen, mede gezien het cumulatierisico. Medisch onderzoek is immers riskant. Het huidige Besluit wordt door verzekeraars een goed werkbaar stelsel genoemd dat enerzijds een goede zekerheid biedt aan de proefpersoon en anderzijds een duidelijk kader schept van de verplichtingen van de verzekeraar. Vanwege deze duidelijkheid is een aantal verzekeraars bereid deze verplichte dekking te verlenen. Gezien de geringe omvang van de markt zal er mogelijk een sterke reactie volgen wanneer zich in Nederland grotere schaden voordoen of indien de verplichte dekking wordt verruimd. Het aantal verzekeraars dat bereid is onderzoek te verzekeren zal naar verwachting beperkt blijven, gezien het specialistische terrein en de relatief geringe omvang van de specifieke markt. Starten in een dergelijke markt vereist investering in kennis. In de vraag naar proefpersonenverzekeringen worden in Nederland geen grote stijgingen verwacht nu ook in de onderzoekssector de kosten onder druk staan en al geruime tijd een groot aantal testen in lagelonenlanden wordt uitgevoerd.

### 5.2.3 Polissen

De meeste instellingen hebben doorlopende polissen voor de proefpersonenverzekering, in de regel bij dezelfde verzekeraar waar ook de medische aansprakelijkheidsverzekering is ondergebracht. De kleinere verzekeraar die ook *investigator-initiated* onderzoek verzekert biedt alleen incidentele

---

309 N. Frenk, Utopische wetgeving en verzekerbaarheid, AV&S 2006, 17.

310 Twee verzekeraars noemen overigens een eventuele bedreiging van het voortbestaan van onderlinge waarborgmaatschappijen door Solvency II: een richtlijn (2009/138/EG) die beoogt de solvabiliteit van Europese verzekeraars te harmoniseren en naar verwachting op 1 januari 2013 ingaat.

polissen aan per onderzoeksprotocol. In de farmaceutische industrie wordt door bijna alle zes verzekeraars met doorlopende polissen gewerkt, terwijl daarnaast tevens incidentele polissen voor *single trials* worden aangeboden.

Bij een doorlopende polis wordt per proefpersoon een vaste premie voor een fictief aantal proefpersonen berekend en vindt jaarlijks achteraf een verrekening plaats op basis van het werkelijke aantal geïncludeerde proefpersonen. Per onderzoeksprotocol wordt door middel van een vereenvoudigde acceptatieprocedure een verzekering afgesloten. Het te verzekeren risico wordt dus niet bij elk protocol apart berekend. Alle ziekenhuizen (academische en niet-academische) hebben zo'n doorlopende polis. Deze wordt door het ziekenhuis (en niet de onderzoeker) afgesloten. Soms gebeurt dit rechtstreeks (zoals bij de onderlinge waarborgmaatschappij) en soms via een tussenpersoon. Wanneer onderzoek wordt uitgevoerd in een ziekenhuis dat niet de verrichter is, sluit dat ziekenhuis een incidentele polis af bij een van de verzekeraars, tenzij er al een doorlopende verzekering is. Er blijkt in de praktijk vaak overlap van verzekering te zijn binnen een onderzoek, omdat dan zowel de verrichter als de instelling verzekerd is. Vaak sluit de verzekeraar (in ieder geval bij *investigator-initiated* onderzoek) een herverzekering af voor schades boven een bepaald bedrag.

Het is tenminste tweemaal voorgekomen dat een proefpersonenverzekering ontbrak. In 2003 werd een onderzoek naar een nieuwe behandelingsmethode van Hepatitis C stopgezet. Bij proefpersonen werd de lichaamstemperatuur verhoogd om te zien of de geneesmiddelen tegen het hepatitisvirus dan beter zouden werken. Tijdens het onderzoek bleek deze temperatuursverhoging zenuwuitval te veroorzaken. Een aantal proefpersonen liep hierbij niet blijvende schade op zoals brandwonden, maar één proefpersoon raakte volledig arbeidsongeschikt. Voor dit onderzoek bleek door een misverstand tussen onderzoeker en verzekeraar geen proefpersonenverzekering afgesloten te zijn. De verrichting ervan uit dat de doorlopende verzekering het onderzoek dekte en de verzekeraar meende dat dit onderzoek buiten de polis viel, omdat er een sponsor bij betrokken was. De toetsingscommissie heeft het ontbreken van de proefpersonenverzekering niet opgemerkt. De schade is toen door de instelling vergoed op grond van de aansprakelijkheidsverzekering.<sup>311</sup>

Een ander voorbeeld betreft multicenteronderzoek. In 2008 werd een onderzoek bij patiënten met een ernstige acute alvleesklierontsteking (PROPATRIA) stopgezet wegens een verhoogde sterfte bij de proefpersonen in de groep die het onderzoeksmiddel (een probioticamengsel) toegediend hadden gekregen, in vergelijking met de groep die een placebo kreeg. Probiotica is geen geneesmiddel, maar een voedingsmiddel met micro-organismen waaraan een gezondheidsbevorderende werking wordt toegeschreven. Het onderzoek was een multicenterstudie die in vijftien ziekenhuizen werd uitgevoerd, waaronder alle Universitair Medisch Centra. Een van de deelnemende ziekenhuizen had geen proefpersonenverzekering afgesloten. De toetsingscommissie heeft dit niet opgemerkt, waarna de CCMO oordeelde dat de toetsingscommissie haar controlerende taak onvoldoende had uitgevoerd.<sup>312</sup> Vier proefpersonen hebben een schadevordering ingediend. De verzekeraar van de

---

311 De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft over deze casus een rapport laten opstellen; zie ook Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p.73-74.

312 CCMO, Rapport over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Den Haag 2009.

verrichter heeft toen gehandeld alsof de proefpersonenverzekering van deze instelling ook voor het bewuste ziekenhuis gold.<sup>313</sup> Een van de vorderingen werd afgewezen vanwege het ontbreken van causaal verband, van een andere vordering is een deel vergoed, van de overige twee vorderingen zijn geen gegevens bekend. De minister deed aan raden van bestuur en directies van ziekenhuizen onder meer de aanbeveling, dat de opdrachtgever moet zorgen voor een proefpersonenverzekering voor alle proefpersonen in alle deelnemende centra.<sup>314</sup>

Het omgekeerde, een dubbele dekking, komt vermoedelijk vaker voor. Het afsluiten van één polis per multicenteronderzoek (voor de proefpersonen in alle deelnemende centra) blijkt niet eenvoudig, omdat ziekenhuizen zich niet willen verzekeren voor schade die in een ander ziekenhuis kan ontstaan. Het gevolg is dan dat iedere instelling voor zich een proefpersonenverzekering afsluit. Of dit een incidentele verzekering is naast een bestaande doorlopende verzekering, is niet bekend. Als de industrie verrichter is sluit deze wel voor alle proefpersonen in alle deelnemende centra de proefpersonenverzekering af. Bij de farmaceutische industrie is dit niet zo'n probleem, omdat men zich daar al voor hoge bedragen voor aansprakelijkheid verzekert en de premie voor de proefpersonenverzekering een betrekkelijk geringe extra last betekent.

Bij de verzekering van internationaal multicenteronderzoek levert het ontbreken van een uniforme Europese regeling voor de verzekering van medisch-wetenschappelijk onderzoek onduidelijkheid op. Bij geneesmiddelenonderzoek blijkt het verwarrend voor de verzekeringnemer dat er zowel een schade- als een aansprakelijkheidsverzekering moet zijn. Sommige verrichters denken dat een aansprakelijkheidsverzekering zoals verplicht gesteld in Richtlijn 2001/20/EG en artikel 7 lid 6 WMO voor geneesmiddelenonderzoek volstaat. Dit leidt tot de situatie dat er geen verplichte proefpersonenverzekering wordt afgesloten. Voor buitenlandse verrichters van geneesmiddelenonderzoek is het daarnaast een bijna onmogelijk opgave om aan de verplichte aansprakelijkheidsverzekering te voldoen, omdat weinig verzekeraars bereid zijn aansprakelijkheidsdekking te verlenen voor een eenmalig onderzoek. De instelling zelf of diens verzekeraar is niet altijd bereid deze verrichters op hun polis mee te laten 'liften'. Een ander probleem is, dat er geen verdere eisen gesteld worden aan de verplichte aansprakelijkheidsverzekering bij geneesmiddelenonderzoek, terwijl standaard aansprakelijkheidsverzekeringen het risico van wetenschappelijk onderzoek uitsluiten of geen dekking verlenen voor (nog) niet goedgekeurde (toegelaten) producten. Een praktisch punt bij internationale (geneesmiddelen)studies is nog, dat het protocol in het buitenland wordt opgesteld en dat dan niet is (of kan worden) vermeld dat er voor Nederland een proefpersonenverzekering is afgesloten.

In de praktijk van het geneesmiddelenonderzoek kan zich nog een andere onduidelijkheid voordoen. Artikel 7 lid 6 WMO bepaalt dat bij geneesmiddelenonderzoek de uitvoerder *of* de verrichter een

313 Over een van de schadevorderingen is een filmpje te zien op <http://www.youtube.com/watch?v=awEh0GaDAoU>

314 Brief van minister Klink aan de Raden van Bestuur en directies van de Universitair Medische Centra en de ziekenhuizen, 8 april 2010; IGZ, CCMO en Voedsel en Warenautoriteit, Onderzoek naar de PROPATRIA-studie, Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland, Den Haag/Utrecht 2009. Zie voor deze casus ook J.E.R. Frijters en C.P.M. van Houte, Proefpersonen als kind van de rekening, Expertise en Recht 2008-3, p. 87-97; R.W.M. Giard, Overlijdensschade bij klinisch-wetenschappelijk onderzoek, Over waarheidsvinding in de woelige wateren van de wetenschap, Expertise en Recht 2008-3, p. 98-102.

medische aansprakelijkheidsverzekering moet hebben. Toetsingscommissies zijn echter regelmatig van oordeel dat de verrichter *en* de uitvoerder beide een medische aansprakelijkheidsverzekering moeten hebben.

#### 5.2.4 Premie

In 2010 bedroeg de premie voor onderzoek in academische instellingen per proefpersoon 10, 12,50 of 14 Euro (doorlopende polis), in perifere instellingen bij een doorlopende polis 14, 20, of in enkele gevallen 50 Euro. De premie die voor een incidentele polis wordt berekend varieert sterk en is afhankelijk van de aard en de fase van het onderzoek (fase I geneesmiddelenonderzoek met een hoog risico en weinig deelnemers betekent een hoge premie, fase III met een laag risico en veel deelnemers een aanzienlijk lagere premie), de duur van het onderzoek en het aantal deelnemende proefpersonen. Fase I onderzoek is het duurste, omdat het middel nog nooit is getest op mensen en de kans op schade onbekend en dus onzeker is, zodat het risico voor de verzekeraar groot is. In Engeland werd in een fase I protocol bij vijf gezonde vrijwilligers een middel getest met grote schade als gevolg (overlijden en ernstige ziekte). De kosten voor de verzekeraar liepen in de miljoenen. Bij een incidentele polis geldt vaak een minimumpremie per protocol variërend van 2.500 tot 5.000 Euro voor een maximum aantal proefpersonen (veelal 20), met een opslag van bijvoorbeeld 100 Euro per extra proefpersoon. Bij ontbreken van een doorlopende polis zijn de premies soms te hoog om een onderzoek doorgang te laten vinden.

De UMC's betalen jaarlijks gezamenlijk naar schatting tussen 600.000 en 1.200.000 Euro aan premie voor de proefpersonenverzekering.<sup>315</sup> Dat bedrag vormt daarmee voor twee van de drie grote verzekeraars tezamen een belangrijk deel van de premieopbrengst uit de proefpersonenverzekering. Een van de twee meldde een jaarlijkse premieopbrengst van gemiddeld 600.000 Euro, de andere gaf geen uitsluitel. Bij de derde grote verzekeraar werd in de jaren 2003-2010 gemiddeld 250.000 Euro per jaar aan premie ontvangen.

Wat betreft de niet-academische instellingen: uit een inventarisatie die de CCMO in november 2010 hield onder toetsingscommissies kwam naar voren dat de gemiddelde premielast voor deze perifere instellingen rond de 8.300 Euro per jaar bedroeg.<sup>316</sup> Van de grootste verzekeraar in die sector (70% van de instellingen) is over de periode 1999-2008 een gemiddelde premieopbrengst bekend van 235.000 Euro per jaar.<sup>317</sup>

Over de jaarlijkse premieopbrengst van de zes verzekeraars van de farmaceutische industrie zijn weinig gegevens beschikbaar, ofwel omdat men daarover geen uitspraken doet ofwel omdat de bedragen niet te herleiden zijn vanwege de combinatie met aansprakelijkheidsverzekeringen. Bij de twee verzekeraars die wel informatie beschikbaar stelden over de jaarlijkse premieopbrengst werd door de een het bedrag genoemd van 75.000 tot 100.000 Euro en door de ander 1.000.000 Euro. Een substantieel deel van de premieopbrengst wordt door verzekeraars besteed aan administratiekosten, kosten voor expertise bij schadevorderingen, het opbouwen van reserves en herverzekering.

---

<sup>315</sup> Cijfers uit 2010

<sup>316</sup> De gegevens zijn gebaseerd op de antwoorden van 14 toetsingscommissies.

<sup>317</sup> Presentatie Marcel Kenter CCMO op 5 oktober 2011, gebaseerd op een presentatie van de verzekeraar op 16 oktober 2008.

## 5.2.5 Naleving van de verzekeringsplicht en ontheffing

Artikel 7 WMO verplicht tot het afsluiten van een proefpersonenverzekering. Op grond van artikel 4 van het Besluit kan de toetsingscommissie die het protocol beoordeelt op verzoek van de verrichter ontheffing verlenen van de verzekeringsplicht, indien er aan het onderzoek geen risico's verbonden zijn. Op grond van artikel 7 lid 6 WMO moet of de onderzoeker die het onderzoek uitvoert of de verrichter tevens verzekerd zijn voor aansprakelijkheid voor schade door dood of letsel van de proefpersoon. Hoe dit in de praktijk verloopt is te lezen in hoofdstuk 6 van dit rapport.

## 5.3 Dekking en schadevergoeding

In deze paragraaf wordt de werking van de proefpersonenverzekering geschetst vanuit het perspectief van de proefpersoon. De analyse is gebaseerd op de uitkomsten van vraagesprekken met de belangrijkste verzekeraars en tussenpersonen, een vragenlijst die is voorgelegd aan de overige verzekeraars, een vragenlijst aan de stafjuristen van de UMC's, de analyse van 33 casestudies, en, ten slotte, de enquêtes die gehouden zijn onder toetsingscommissies, onderzoekers en proefpersonen. Deze paragraaf vormt derhalve de weerslag van verzamelde feiten, cijfers, ervaringen en opvattingen tegen de achtergrond van de (schaarse) literatuur over dit onderwerp.

Achtereenvolgens komen aan bod de dekking (5.3.1), de uitsluitingen en beperkingen (5.3.2), de causaliteit (5.3.3) en de schadevergoeding (5.3.4).

### 5.3.1 Dekking

De bedragen waarvoor de proefpersonenverzekering moet zijn gesloten (artikel 3 lid 1 Besluit) zijn 450.000 Euro per proefpersoon en 3.500.000 Euro per onderzoek, met een maximum van 5.000.000 Euro per verzekeringsjaar voor alle door een verzekeringnemer verrichte onderzoeken tezamen. Dit zijn minimumbedragen die in de praktijk fungeren als maximumbedragen. Het bedrag van 3.500.000 Euro dat dus maximaal per onderzoek aan schade uitbetaald hoeft te worden, kan aan de lage kant zijn als er veel proefpersonen deelnemen aan het onderzoek. Hetzelfde geldt voor het bedrag van 5.000.000 Euro dat maximaal per jaar uitbetaald hoeft te worden, met name wanneer het een instelling (met een doorlopende verzekering) betreft waar veel onderzoek wordt uitgevoerd. Een ander punt is, dat de maximale vergoedingen binnen Europa van land tot land verschillen. Het wordt vreemd gevonden dat proefpersonen die in verschillende landen meedoen aan dezelfde studie en dezelfde schade lijden, toch een andere vergoeding krijgen.

De regeling in artikel 3 lid 3 over beëindiging van de verzekeringsovereenkomst wordt gezien als een zwakke plek in het Besluit. Het artikel maakt verschil tussen beëindiging door de verzekeraar en door de verzekeringnemer (verrichter). Beëindigt de verzekeraar de overeenkomst voortijdig, dan blijft de dekking bestaan voor proefpersonen die op dat moment met deelname zijn begonnen. Er kunnen problemen ontstaan bij schade van nieuwe deelnemers aan het onderzoek. Is het de verrichter die de verzekering gedurende het onderzoek wil oversluiten naar een andere verzekeraar, dan blijft alleen dekking bestaan voor proefpersonen die op dat moment hun deelname hebben beëindigd. Er kan dan een gat ontstaan voor proefpersonen die nog deelnemen nadat de verzekering is opgezegd. De



verzekeraar kan zich door deze bepaling gelegitimeerd onttrekken aan vergoeding van schade. De verzekeraar zou dekking moeten bieden voor de onderzoeken die tijdens zijn polisperiode zijn aangevangen tot de einddatum van deze onderzoeken. In andere Europese landen is dit wel zo geregeld. Ook andere verschillen met de gang van zaken in andere Europese landen kunnen tot problemen leiden. Een ander probleem bij een wisseling van verzekeraar is, dat proefpersonen aangepaste patiënteninformatie- en toestemmingsformulieren moeten ontvangen waarin de nieuwe verzekeraar is vermeld. Voor een wijziging van die formulieren is de goedkeuring van de toetsingscommissie nodig, waardoor het onderzoek tijdelijk stil komt te liggen.

### 5.3.2 Uitsluitingen en beperkingen

Volgens artikel 5 van het Besluit dekt de proefpersonenverzekering schade door dood of letsel als gevolg van deelname aan onderzoek, met uitsluiting van (samengevat) risico's waarover de proefpersoon tevoren schriftelijk is ingelicht; schade die het gevolg is van een verslechtering van de gezondheidstoestand van de proefpersoon; schade die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen; schade door aantasting van de gezondheid bij vergelijkend onderzoek; en schade die zich bij een nakomeling van de proefpersoon openbaart als gevolg van het onderzoek. Vrijwel alle betrokken partijen menen dat door deze uitsluitingen van dekking in het Besluit de bescherming van de proefpersoon onvoldoende gewaarborgd wordt. Met name de uitsluiting 'verergering van de gezondheidstoestand', die vaak reden is voor het afwijzen van de vordering, past niet goed bij een verzekering die proefpersonen beoogt te beschermen. Uit de vraaggesprekken blijkt dat het bij schade in acht van de tien gevallen gaat het om verergering van de gezondheidstoestand. De uitsluiting is negatief voor de te beschermen groep van proefpersonen, omdat verreweg de meeste proefpersonen patiënt zijn en dus een ziekte hebben. De bepaling blijkt tevens vragen op te roepen en de tekst wordt door verschillende partijen verschillend geïnterpreteerd. Eén verzekeraar ziet de verergering van de gezondheidstoestand niet als uitsluiting van dekking, maar als onderdeel van het causaal verband. Artikel 5 lid 2 onder a (uitsluiting van verergering) wordt daarom als overbodig gezien. Een andere verzekeraar leest de bepaling zo, dat een verergering van de gezondheidstoestand wel gedekt is als er causaal verband is aangetoond tussen de schade en het onderzoek.

Bovenop de uitsluitingen wordt de dekking in artikel 6 beperkt tot zeven categorieën schade, met telkens een maximumbedrag. Onder d. wordt recht gegeven op een vergoeding van nadeel dat geen vermogensschade is (bijvoorbeeld geestelijke schade, maar ook zaakschade) mits de schade groter is dan 1500 Euro maar kleiner dan 45.000 Euro. Het wordt niet begrepen waarom hier een minimumgrens geldt van 1.500 Euro. Juist door ook de kleine schades te vergoeden, bijvoorbeeld schade aan kleding na een bloedafname, zou men de proefpersoon tegemoet kunnen komen, zo menen enkele verzekeraars.

### 5.3.3 Causaliteit

Het grote probleem voor de verzekerde proefpersoon die schade lijdt is het aantonen van het causaal verband tussen de schade en het onderzoek (causaliteit in de zin van *condicio sine qua non*-verband). Artikel 7 lid 1 WMO spreekt van '(...) door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van

de proefpersoon (...). Artikel 5 lid 1 van het Besluit spreekt van '(...) de schade door dood of letsel van de proefpersoon die het gevolg is van de verwezenlijking van de aan het wetenschappelijk onderzoek verbonden risico's' (...). Volgens de algemene regels van het aansprakelijkheidsrecht moet degene die schade vordert het causaal verband tussen de normschending en de schade bewijzen. Het vaststellen van het causaal verband wordt door alle partijen als lastig ervaren. Causaal verband is aan- of afwezig (alles of niets), terwijl het bij een ziekte juist verre van duidelijk is wat een opgetreden verandering van de gezondheidstoestand van de patiënt heeft veroorzaakt. Geldt dit al voor het beloop van de ziekte op zichzelf, het gaat temeer op voor het beloop van de ziekte in combinatie met de interventie van het wetenschappelijk onderzoek, iets waarvan per definitie niet vaststaat wat het effect is. Dat effect wordt immers onderzocht. Daar komt bij, dat het voor de patiënt/proefpersoon moeilijker zal zijn het causaal verband aan te tonen dan het voor de onderzoeker is om zo'n verband te ontkennen. In de praktijk staat het ziekenhuis de proefpersoon met schade soms bij.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft wel eens een verzoek ontvangen van een proefpersoon, die een beroep deed op de Wet openbaarheid van bestuur, om informatie over een studie uit een inspectierapport. De proefpersoon wilde de informatie gebruiken om in een gerechtelijke procedure het causaal verband aan te tonen.

Een specifiek vraagstuk in verband met causaliteit vormt de inhoud van artikel 5 lid 2 onder b van het Besluit. Daarin is van dekking uitgesloten schade 'door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon waarvan aannemelijk is dat deze zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen'.

De uitsluitingen in artikel 5 lid 2 onder a. tot en met d. kunnen aan de orde komen als aan alle voorwaarden van aansprakelijkheid is voldaan. Het zijn zogenaamde 'bevrijdende verweren' waarbij het aan de verzekeraar is om aan te tonen dat er sprake is van een uitsluitingsgrond. Bij een beoordeling van een schadevordering komen de volgende stappen aan de orde: tekortkoming, schade, causaal verband tussen de normschending en de schade, toerekening en eventueel uitsluiting. Van een tekortkoming door normschending hoeft bij een beroep op de proefpersonenverzekering geen sprake te zijn.

Artikel 5 lid 2 onder b. legt de bewijslast voor de uitsluiting bij de verzekeraar en bepaalt met het woord 'aannemelijk' de omvang van die bewijslast.<sup>318</sup> De proefpersoon zal het *condicio sine qua non*-verband tussen onderzoek en schade moeten aantonen en de verzekeraar moet vervolgens, wil hij zich op de uitsluiting beroepen, aannemelijk maken dat die uitsluiting van toepassing is. Aannemelijk maken is bedoeld als een minder zware bewijslast dan wanneer die term zou ontbreken, zoals in het Tijdelijk Besluit. Het is tevens een minder zware bewijslast dan geldt voor een beroep op de andere uitsluitingen van artikel 5 lid 2, namelijk die onder a., c. en d. De bewijslast voor de verzekeraar die zich beroept op de uitsluiting van artikel 5 lid 2 onder b. is met de eis van 'aannemelijk maken' bij inwerkintreding van het Besluit verlicht.

## Jurisprudentie

Over het vraagstuk van artikel 5 lid 2 is een rechterlijke uitspraak bekend, zij het dat de schade zich in 2002 afspeelde toen het Tijdelijk besluit nog van kracht was. Het betreft de uitspraak uit 2007 van de

---

318 Zie ook de uitspraak van de Raad van Toezicht in par. 5.2.3 van dit rapport. Deze uitspraak is gedaan onder het zwaardere regime van het Tijdelijk besluit.

Raad van Toezicht Verzekeringen (RvT) naar aanleiding van een klacht van een proefpersoon.<sup>319</sup> De verzekerde proefpersoon had deelgenomen aan een klinische studie naar de werkzaamheid van een middel bij beginnende reumatoïde artritis. Kort na het innemen van de tweede dosis van de studiemedicatie openbaarde zich een ernstige alveoleklierontsteking. De verzekeraar wees de schadevordering af, omdat hij het op grond van de uitsluitingsgrond van artikel 5 lid 3 Tijdelijk besluit aannemelijk achtte dat de schade ook zonder deelname aan de klinische studie zou zijn ontstaan. Het betreffende artikel luidde: 'De verzekering hoeft niet te dekken de schade door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen.' De RvT oordeelde dat, blijkens de Nota van toelichting bij het Tijdelijk besluit, de bewijslast dat de schade ook zonder deelname aan het onderzoek zou zijn opgetreden, rust op de verzekeraar die zich op de uitsluiting van lid 3 wil beroepen. Klaagster behoeft dus niet het oorzakelijk verband tussen het wetenschappelijk onderzoek en de schade te bewijzen, maar de verzekeraar dient te bewijzen dat dit verband ontbreekt, aldus de RvT. De Raad verklaarde de klacht gegrond, waarna de verzekeraar de schade van klagster alsnog in behandeling moest nemen. Er heeft toen een schikking plaatsgevonden. Deze uitspraak lijkt de bewijslast voor het causaal verband helemaal bij de verzekeraar te leggen.

In het Besluit (2003) is (los van deze klacht) het bewuste artikel vervangen door artikel 5 lid 2 onder b: '(De verzekering hoeft niet te dekken de schade) (...) door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon waarvan *aannemelijk is* dat die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen.' Door deze aanpassing is de bewijslast van de verzekeraar, vergeleken met het Tijdelijk besluit, enigszins verlicht. Het is voldoende dat de verzekeraar aannemelijk maakt dat de schade ook zonder deelname zou zijn opgetreden. Blijkens de toelichting heeft onderdeel b. naast de nieuwe uitsluitingsgrond 'verslechtering van de gezondheidsproblemen' vooral nog betekenis voor de complicaties die het gevolg zijn van het onderzoek, en die zich waarschijnlijk ook zouden hebben voorgedaan indien de proefpersoon een gangbare behandelmethodede had ondergaan.<sup>320</sup>

De bewijslast die op de verzekeraar rust om aan te tonen dat het aannemelijk is dat de aantasting van de gezondheid zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet meegedaan zou hebben aan het onderzoek, wordt door de meeste verzekeraars niet als problematisch ervaren, omdat het standpunt met medische feiten kan worden onderbouwd. Het bewijs blijft echter subjectief, omdat elke medisch adviseur of medische expert een andere mening toegedaan kan zijn. Anderen zien de eis van 'aannemelijk maken' echter als een zware eis, die neerkomt op een bewijslast voor de verzekeraar, terwijl die volgens de algemene regels van het BW bij de proefpersoon ligt. Op de verzekeraar ligt volgens die algemene regels hooguit een verzwaarde stelplicht. Een verzekeraar wijst er op, dat de bepaling van artikel 5 lid 2 onder b. na het schrappen van artikel 7 lid 3 WMO (dat zegt dat bij het Besluit afgeweken kan worden van de wet) niet meer kan gelden, omdat het een afwijking is van de algemene regels van het BW.<sup>321</sup>

---

319 Uitspraak Nr. 2006/068 Med in de klacht nr. 2006.0691 (013.06). Er is op dit moment (januari 2012) een afgewezen schadevordering onder de rechter.

320 Staatsblad 2003 266, p. 16.

321 Deze wetswijziging wordt besproken in par. 5.2.4 van dit rapport.

### 5.3.4 Schadevorderingen

Bij de academische instellingen (waar driekwart van het onderzoek plaatsvindt, met gemiddeld 47.243 proefpersonen per jaar) werden sinds de invoering van het Besluit in 2003 in totaal 56 schadevorderingen geteld (acht jaar). Dat zijn er gemiddeld zeven per jaar, ofwel gemiddeld één schadevordering per instelling jaar, met een spreiding van 0 tot 1,8. De cijfers zijn gebaseerd op informatie van zeven van de acht Universitair Medisch Centra.

Over de niet-academische instellingen kan het volgende worden gezegd. In de inventarisatie die de CCMO in november 2010 hield onder toetsingscommissies werden bij twaalf perifere instellingen negentien claims geteld over de afgelopen tien jaar.<sup>322</sup> De grootste verzekeraar van de niet-academische instellingen (waar 70% van de perifere instellingen verzekerd is) meldde sinds de invoering van het Besluit 11 schadevorderingen voor de verzekerde instellingen gezamenlijk (over acht jaar, met gemiddeld 10.715 proefpersonen per jaar). Het verschil met de inventarisatie van de CCMO kan zitten in de instellingen (deels andere dan de 70%) en het verschil in periode (tien versus acht jaar).

Bij de vier grootste spelers op de markt voor de proefpersonenverzekering (drie verzekeraars van instellingen en een van de farmaceutische industrie) werden sinds de invoering van het Besluit in 2003 in totaal 137 schadevorderingen ingediend (gemiddeld zeventien per jaar), waarvan naar schatting 80 in geneesmiddelenonderzoek. De 56 schadevorderingen van proefpersonen bij onderzoek in Universitair Medisch Centra maken deel uit van dit aantal. Bij één kleine verzekeraar werden in de eerste zes jaar slechts enkele vorderingen ingediend en in de laatste twee jaar geen. Bij twee van de kleinere verzekeraars werd geen enkele schadevordering ingediend, drie kleinere verzekeraars deden geen uitspraak, en één was niet in staat de cijfers te achterhalen.

Er zijn nog enkele andere gevallen bekend van schade door deelname aan onderzoek, maar het is onduidelijk of deze in het kader van de proefpersonenverzekering relevant zijn. Zo werd een onderzoek met stamceltherapie door de CCMO in 2006 stopgezet in het kader van een analyse van een steekproef van oordelen van toetsingscommissies.<sup>323</sup> Het is niet bekend of er schadevergoeding is gevorderd. In België wees de rechtbank te Gent in 2004 vonnis naar aanleiding van een schadevordering van een deelnemer aan een onderzoek naar de effecten van een vermageringsmiddel (isomeride). De proefpersoon had twee jaar na inname een zeldzame levensbedreigende hart- en longziekte opgelopen. De rechtbank stelde het causaal verband vast en oordeelde dat de proefpersoon niet goed was voorgelicht en dat de toetsingscommissie een onzorgvuldig advies had verstrekt. De rechtbank achtte het ziekenhuis voor ¼ en de opdrachtgever voor ¼ aansprakelijk.<sup>324</sup> Het onderzoek en de schade vonden plaats vóór de wetgeving over medisch-wetenschappelijk onderzoek in België van mei 2004. In 2011 verscheen, ten slotte, een bericht over een schadevordering van een proefpersoon die ten onrechte een chemokuur kreeg.<sup>325</sup> De betrokken instelling doet geen mededelingen over de zaak, zodat niet bekend is of de proefpersonenverzekering hier een rol speelde.

---

322 De gegevens zijn gebaseerd op de antwoorden van 14 toetsingscommissies.

323 Engberts en Y.M. Koster-Reidsma, De juridische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 2010, p.74-75.

324 J.E.R. Frijters en C.P.M. van Houte, Proefpersonen als kind van de rekening, Expertise en Recht 2008-3, p. 95.

325 Vrouw eist schadevergoeding na fout met chemokuur bij klinische studie, Trouw, 28 oktober 2011.

De uitkomsten van deze inventarisatie geven zeker geen volledig beeld, maar wel een impressie van het aantal ingediende schadevorderingen. Een ruwe schatting komt neer op gemiddeld hooguit 20 vorderingen per jaar in ons land sinds de invoering van het Besluit, waarvan ongeveer de helft is ingediend bij verzekeraars van geneesmiddelenonderzoek.

Hoe verhoudt dat aantal zich tot het totaal aantal proefpersonen per jaar? Het totale aantal proefpersonen bedroeg volgens de CCMO blijkens de jaarverslagen van 2004 tot en met 2010 ruim 3,2 miljoen, dat zijn er gemiddeld 461.000 per jaar. Daarbij moet gezegd dat er bij een aantal onderzoeken vanwege een ontheffing van de verzekeringsplicht geen grond zal zijn voor een schadevordering. Uit het register van de CCMO blijkt dat in 2010 voor 520 onderzoeken (31,5%) door verrichters ontheffing is gevraagd.<sup>326</sup> Het is niet te achterhalen voor hoeveel onderzoeken inderdaad ontheffing is verleend, noch om hoeveel proefpersonen dat dan gaat. De aanname dat het aantal verleende ontheffingen ongeveer 30% van de onderzoeken betreft, en ook 30% van het aantal proefpersonen, leidt tot een schatting van ruim 300.000 verzekerde proefpersonen gemiddeld per jaar, waarvan er jaarlijks gemiddeld hooguit 20 een schadevordering indienen.

Als voorbeelden van schade worden genoemd: diverse (ernstige) bijwerkingen als gevolg van de studiemedicatie, krachtsverlies in het been na een spierbiopt, verspelen van de *no-claim* na deelname aan onderzoek, leverschade, nekklachten, gehoorverlies, zenuwuitval en brandwonden na deelname aan onderzoek, hematoom en stijve arm na bloedprikken, en schade aan kleding na bloedprikken.

### **Uitkomsten van schadevorderingen**

De meeste schadevorderingen worden afgewezen. In zeven UMC's zijn in acht jaar tijd twaalf van de 56 ingediende vorderingen toegewezen en drie nog niet afgewikkeld.<sup>327</sup> Vijf van de twaalf toegewezen vorderingen werden gemeld in één instelling, waar alle schadevorderingen in principe worden gehonoreerd. In totaal werd bij academische instellingen bij de twaalf afgewikkelde vorderingen nog geen 14.000 Euro aan schadevergoeding uitgekeerd.

In niet-academische instellingen zijn in acht jaar tijd drie toewijzingen van schadevorderingen gemeld, van twee is de afloop onbekend. De inventarisatie van de CCMO laat zien dat in perifere instellingen zeven van de negentien claims (over de afgelopen tien jaar) zijn toegekend. De uitkering bedroeg gemiddeld 4.500 Euro per proefpersoon, met een uitschieter van 100.000 Euro die niet in het gemiddelde is meegenomen. De (onvolledige) gegevens van de verzekeraars laten zien dat in acht jaar tijd vijf vorderingen zijn toegewezen en dat er twee nog lopen. Door een grote verzekeraar is in acht jaar tijd in totaal ruim 130.000 Euro uitgekeerd. Een andere grote verzekeraar meldt dat meestal een schikking plaatsvindt voor een bedrag tussen 25.000 en 50.000 Euro, maar dat enkele keren een bedrag van meer dan 100.000 Euro is uitgekeerd. Het is niet bekend of dat in Nederland was of in het buitenland. Een ruwe schatting komt neer op een totaal van tussen de dertig en veertig toegekende schadevorderingen sinds de invoering van het Besluit, ofwel drie à vier per jaar.

De reden van afwijzing is meestal het ontbreken van causaliteit, gevolgd door een beroep op uitsluiting van dekking door de verzekeraar vanwege een vooraf gemeld en dus voorzienbaar risico of

---

326 Bij deze 520 onderzoeken was deelname van in totaal ruim 350.000 proefpersonen voorzien, maar de proefpersonen aantallen die zijn geregistreerd worden in de praktijk lang niet altijd gehaald. Het werkelijke aantal zal dus aanzienlijk lager liggen.

327 Voor die afwikkeling is 150.000 Euro gereserveerd.

vanwege een verslechtering van de gezondheidstoestand. De meeste academische instellingen geven aan dat de causaliteit voor de proefpersoon een probleem is. Eén academische instelling staat de proefpersoon met schade bij in het aantonen van het causaal verband. Afwijzen met een beroep van de verzekeraar op een uitsluitingsgrond komt vooral voor bij patiënten die deelnemen aan onderzoek. Het gaat dan om verslechtering van de gezondheidstoestand.

Schadevorderingen leiden vrijwel nooit tot een juridische procedure, omdat de kosten van het voeren van die procedure meestal niet in verhouding staan tot de geleden schade. De kosten van een medische expertise bedragen tussen de 6.000 en 10.000 Euro. De schade is niet per definitie groot.

In oktober 2011 heeft de Nederlandse Patiënten en Consumentenfederatie op verzoek van het evaluatieteam een oproep geplaatst in de nieuwsbrief voor de aangesloten leden (patiëntenorganisaties) en op haar website. In de oproep is aan de aangesloten organisaties gevraagd eventuele ervaringen, klachten of knelpunten van patiënten met de proefpersonenverzekering of andere signalen over de werking van het Besluit in de praktijk te melden. Op de oproep is geen enkele reactie binnengekomen.

## 5.4 Regelingen in andere Europese landen

Om het Nederlandse stelsel van verplichte directe schadeverzekering tegen een bredere achtergrond te plaatsen, volgt hier een beknopt overzicht van andere systemen voor de bescherming van proefpersonen tegen schade in verband met deelname aan wetenschappelijk onderzoek. De regelingen in negen Europese landen worden in beeld gebracht. De keuze van de besproken landen is deels ingegeven door de selectie die indertijd is gemaakt in de evaluatie van het Tijdelijk besluit, en deels door de ontvangen reacties op de enquête die in het kader van de onderhavige evaluatie is gehouden onder lidstaten van de Raad van Europa.<sup>328</sup>

### België

België kent sinds 2004 een stelsel van 'foutloze aansprakelijkheid' voor schade die 'rechtstreeks of onrechtstreeks' verband houdt met een medisch experiment, en daarnaast een verplichte aansprakelijkheidsverzekering. Experimenten op de menselijke persoon worden beheerst door een specifieke wet, de Wet Experimenten Menselijke Persoon.<sup>329</sup> Hoofdstuk XVII regelt de aansprakelijkheid en verzekering met artikel 29 lid 1 luidt: De opdrachtgever is, zelfs foutloos, aansprakelijk voor de schade die de deelnemer en/of zijn rechthebbenden opliepen en die een rechtstreeks dan wel indirect verband met de proeven vertoont; iedere contractuele bepaling tot beperking van deze aansprakelijkheid wordt nietig geacht, en lid 2: Alvorens het experiment aan te vatten, moet de opdrachtgever een verzekering afsluiten die deze aansprakelijkheid dekt, evenals die van iedere bij de proef tussenkomende persoon, ongeacht het soort banden dat er bestaat tussen de

328 Een uitvoerig overzicht van zeven landen is opgenomen in ZonMw, Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Den Haag 2002, p.69-118. Van deze zeven landen is alleen in Duitsland en Groot-Brittannië de situatie sindsdien hetzelfde gebleven.

329 Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, BS 18 mei 2004; Ingrid Boone en Steven Lierman, Vergoeding van slachtoffers van medische ongevallen, Praktijkgerichte analyse van de wet van 31 maart 2010, Antwerpen 2011, p.20-21.

intervenient, de opdrachtgever en de deelnemer.

In België geldt daarmee een stelsel met een verplichte aansprakelijkheidsverzekering, waarbij de verwijtbaarheid geen rol speelt (*no fault*) en de causaliteit een geringere rol.

## Denemarken

Denemarken kent sinds 1 januari 2007 een wettelijke vergoedingsregeling voor schade die patiënten lijden als gevolg van een behandeling of bijwerkingen van geneesmiddelen.<sup>330</sup> De regeling geldt zowel in de publieke gezondheidszorg als in privé-klinieken. Deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek hebben dezelfde rechten als patiënten. Een vordering van proefpersonen wordt vergoed bij elke schade die is veroorzaakt door het onderzoek, tenzij waarschijnlijk is dat de schade door een andere oorzaak is ontstaan. Er hoeft geen schuld of verwijtbaarheid te zijn. Wel moet het oorzakelijk verband worden vastgesteld, waarbij geldt dat het hoogst waarschijnlijk (meer dan 50% waarschijnlijk) moet zijn dat de schade is veroorzaakt door het onderzoek of de behandeling. Dat vaststellen van de oorzaak lijkt lastig te kunnen zijn.<sup>331</sup> De vordering wordt beoordeeld door de *Patient Insurance Association* en de hoogte van de schadevergoeding wordt bepaald op grond van een specifieke wet.<sup>332</sup> De overheid voorziet in de kosten voor schadevergoeding op grond van de regeling. Dat gebeurt vanuit de collectieve ziektenkostenverzekering.

In Denemarken geldt daarmee een stelsel met een *no fault* overheidsregeling voor vergoeding van schade bij proefpersonen. Een verzekering is niet nodig.

## Duitsland

Duitsland kent sinds 1976 een verplichte proefpersonenverzekering met een vorderingsrecht voor de proefpersoon (directe schadeverzekering) voor onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (*Probandenversicherung*).<sup>333</sup> Er hoeft geen schuld of verwijtbaarheid te zijn. Op andersoortig onderzoek met mensen is het algemene medische aansprakelijkheidsrecht van toepassing. Een verzekering is daarvoor niet verplicht, maar ethische commissies adviseren verrichters een schadeverzekering af te sluiten.

In Duitsland geldt daarmee een stelsel van een verplichte *no fault* directe schadeverzekering voor een beperkt deel van het medisch-wetenschappelijk onderzoek, met een vrijwillige medische aansprakelijkheidsverzekering voor het overige onderzoek.

---

330 Danish Act on the Right to Complain and Receive Compensation within the Health Service.

331 <http://www.patientforsikringen.dk/en/Sundhedspersonale/spgsvar.aspx#sect-6>, geraadpleegd 11 januari 2012.

332 Danish Liability for Damages Act.

333 Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 13 des Gesetzes vom 22. Dezember 2011 (BGBl. I S. 2983) geändert worden ist, AMG, Section 40 (1) no. 8; Gesetz über Medizinprodukte - MPG (vom 7. August 2002, zuletzt geändert 24. Juli 2010), Section 40 (3) en Section 20 (1) no. 9 en Section 20 (3).

## Frankrijk

Frankrijk kent sinds 2004 een verplichte proefpersonenverzekering voor schade die verband houdt met wetenschappelijk onderzoek.<sup>334</sup> De verzekering garandeert onder bepaalde voorwaarden de financiële gevolgen van de civiele aansprakelijkheid van de verrichter en kan alleen afwijken van de wet ten gunste van de belangen van de slachtoffers of hun rechthebbenden. Er zijn bepaalde uitsluitingen en er is een minimumdekking. De verzekering dekt schade tot tien jaar na afloop van het onderzoek. Aansprakelijkheid wordt aangenomen, tenzij de verrichter kan bewijzen dat de onderzoeker/uitvoerder niet onzorgvuldig heeft gehandeld. Als er geen aansprakelijkheid is, is er een mogelijkheid tot schadevergoeding op grond van een *no fault* systeem volgens een specifieke regeling.<sup>335</sup> De gewone medische aansprakelijkheidsverzekering sluit schade als gevolg van onderzoek uit.

In Frankrijk geldt daarmee een stelsel van een verplichte aansprakelijkheidsverzekering voor de verrichter naast de gewone aansprakelijkheidsverzekering (die de risico's van onderzoek niet dekt), met een *no fault* vangnet.

## Spanje

In Spanje is sinds 2007 een verzekering verplicht die een passende vergoeding dekt voor schade die is ontstaan door de deelname aan invasief onderzoek (met of zonder geneesmiddelen).<sup>336</sup> Er is een wettelijke minimumdekking. Als, om welke reden dan ook, de verzekering niet de volledige schade vergoedt, rust er een aansprakelijkheid op de onderzoeker, het ziekenhuis of het uitvoerende centrum, ongeacht de verwijtbaarheid. Schade die ontstaat tijdens wetenschappelijk onderzoek en binnen een jaar na het onderzoek wordt geacht te zijn veroorzaakt door het onderzoek, tenzij het tegendeel wordt bewezen. Na een jaar wordt deze bewijslast omgedraaid en zal de proefpersoon het verband moeten aantonen.

In Spanje geldt daarmee een stelsel van verplichte *no fault* proefpersonenverzekering voor invasief onderzoek, waarbij de causaliteit wordt aangenomen tot een jaar na afloop van het onderzoek, aangevuld met een vangnet in de vorm van risicoaansprakelijkheid.

## Groot-Brittannië

In Groot-Brittannië bestaat geen specifieke wettelijke regeling voor schadevergoeding aan proefpersonen, met uitzondering van de verzekeringsplicht van Richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelenonderzoek. Wel gaan ethische commissies per onderzoeksprotocol na, of er een verzekering is afgesloten. Commercieel gefinancierd onderzoek wordt doorgaans verzekerd op basis van risicoaansprakelijkheid. Dekkingsvoorwaarden en premies verschillen per polis. Zogenaamde *self insurance* (waarbij de verrichter zelf het risico draagt) wordt in Groot-Brittannië niet aanvaardbaar

334 Code de la santé publique, Titre II Recherches biomédicales, Chapitre Ier, Section 3 Assurance des promoteurs des recherches biomédicales (versie 2012). Het voorheen bestaande onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek is vervallen.

335 Article L. 1142-3 (2004).

336 Act 14/2007 on Biomedical Research, artikel 18. De wet trekt de verplichting uit Richtlijn 2001/20/EG door naar alle vormen van onderzoek.



geacht. Als alternatief zetten commerciële onderzoekers daarom hun eigen verzekeringsmaatschappij op. De Britse farmaceutische industrie adviseert aangesloten bedrijven om eventuele schade te vergoeden op basis van *no fault* (ongeacht de vraag of er verwijtbaarheid is). Niet-commercieel onderzoek is veelal gedekt door de schadevergoedingsregeling van de *National Health Service*. Een aanvullende particuliere verzekering is dan niet vereist.

In Groot-Brittannië ontbreekt het daarmee aan een doorzichtig stelsel voor schadevergoeding aan proefpersonen.

## IJsland

IJsland kent sinds 2000 een wettelijke schadevergoedingsregeling voor patiënten van overheidsinstellingen.<sup>337</sup> Deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek hebben dezelfde rechten als patiënten. De wettelijke schadevergoedingsregeling sluit schade veroorzaakt door een geneesmiddel uit.<sup>338</sup> Voor geneesmiddelenonderzoek geldt een specifieke verzekeringsplicht voor de verrichter.<sup>339</sup> Deze wordt vervuld door het afsluiten van particuliere verzekeringen. Privéklinieken zijn verplicht zelf patiëntenverzekeringen af te sluiten.

In IJsland geldt daarmee een stelsel van *no fault* schadevergoeding voor onderzoek in overheidsinstellingen met uitzondering van geneesmiddelenonderzoek, waarvoor een specifieke regeling geldt. Het stelsel kent een verzekeringsplicht voor onderzoek in niet-overheidsinstellingen.

## Zweden

Zweden kent sinds 1997 een verplichte patiëntenverzekering voor vergoeding van schade aan de gezondheid van patiënten.<sup>340</sup> Deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek hebben dezelfde rechten als patiënten. De wet wordt uitgevoerd door het *Patient Claims Panel*. Er hoeft geen sprake te zijn van schuld, maar uitsluitend vermijdbare schade is verzekerd. Net als in Denemarken moet het oorzakelijk verband worden aangetoond, waarbij geldt dat het hoogst waarschijnlijk (meer dan 50% waarschijnlijk) moet zijn dat de schade is veroorzaakt door het onderzoek of de behandeling. Voor geneesmiddelenonderzoek geldt een specifieke, vrijwillige, geneesmiddelenverzekering van producenten en importeurs van geneesmiddelen. Wanneer een proefpersoon niet bij de geneesmiddelenverzekering terecht kan, kan een beroep worden gedaan op de verplichte patiëntenverzekering.

In Zweden geldt daarmee een stelsel van verplichte aansprakelijkheidsverzekering voor (patiënten en) proefpersonen met daarnaast een vrijwillige verzekering voor schade als gevolg van geneesmiddelenonderzoek.

---

337 Act on Patient Insurance No 111/2000.

338 Dergelijke schade is gedekt op grond van de Product Liability Act No 25/1991.

339 Regulation on clinical trials of medicinal products in humans, Article 5. IJsland is (nog) geen lid van de Europese Unie, zodat de verzekeringsplicht van richtlijn 2001/20/EG niet geldt.

340 Patient Insurance Act; Henry Johansson Ups J Med Sci. 2010 May; 115(2): 88–90.

## Zwitserland

Zwitserland kent sinds 2011 een regeling voor aansprakelijkheid en verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek.<sup>341</sup> De verrichter is aansprakelijk voor schade die verband houdt met het onderzoek. Vorderingen verjaren drie jaar nadat de benadeelde de verrichter daarvan in kennis stelde, maar uiterlijk tien jaar na afloop van het onderzoek. Voor het overige gelden de algemene regels van het aansprakelijkheidsrecht. De verrichter is verplicht een verzekering te sluiten voor de aansprakelijkheid, met uitzondering van overheidsinstellingen. De minister kan nadere regels stellen. In Zwitserland geldt daarmee een stelsel van verplichte aansprakelijkheidsverzekering.

## Situatie in negen andere landen in Europa

Uit de beknopte beschrijving van de regelingen in tien Europese landen blijkt dat elk land een eigen regeling heeft getroffen en dat de verschillen aanzienlijk zijn. Acht van de negen landen hebben sedert de evaluatie van het Tijdelijk Besluit (2002) een nieuwe regeling, vermoedelijk mede onder invloed van Richtlijn 2001/20/EG, die een aansprakelijkheidsverzekering voor geneesmiddelenonderzoek verplicht stelt. De verschillende nationale regelingen bestrijken een breed spectrum, van een uit algemene middelen betaalde overheidsregeling (Denemarken) aan het ene uiterste tot een minimale regeling voor geneesmiddelenonderzoek (Duitsland en Groot-Brittannië) aan de andere kant. De regeling in Spanje dekt alleen schade door invasief onderzoek. De genoemde landen kennen, met uitzondering van Groot-Brittannië en Zwitserland, een *no fault* systeem, zij het dat Frankrijk *no fault* uitsluitend als vangnet kent en Zweden alleen vermijdbare schade vergoedt. Met uitzondering van Spanje, waar causaliteit tot een jaar na het onderzoek wordt aangenomen, moet in alle systemen het verband worden aangetoond tussen de schade en het onderzoek. Daarbij past de aantekening dat in België een indirect verband volstaat en dat in Denemarken en Zweden meer dan 50% waarschijnlijkheid voldoende is. De bewijslast ligt vrijwel altijd bij de proefpersoon.

## Verschillen binnen Europa

Verzekeraars noemen als knelpunt dat er binnen Europa geen uniforme of enigszins gelijklopende regelgeving is. Verzekeringnemers vinden het verwarrend dat er zowel over schade- als over aansprakelijkheidsverzekering wordt gesproken. Standaard aansprakelijkheidsverzekeringen sluiten wetenschappelijk onderzoek uit of bieden geen dekking voor (nog) niet toegelaten producten. Er lijkt weinig controle te zijn op het verzekerd hebben van de aansprakelijkheid. Hoewel de Nederlandse wetgeving, net als die in andere Europese landen, gebaseerd is op dezelfde richtlijn (2001/20/EG over klinisch geneesmiddelenonderzoek), blijkt dat elk land de verplichting weer anders heeft ingevuld qua eigen risico's, verzekerde limieten en voorwaarden. Voor internationaal werkende sponsors is dit soms erg verwarrend en moeilijk uit te leggen.

---

341 Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011, artikelen 19 en 20.

## 5.5 Suggesties in Nederland

Volgens de minister kan men allerlei modaliteiten bedenken waardoor de huidige regeling minder bureaucratisch wordt, minder belastend is en meer zekerheid kan bieden aan proefpersonen.<sup>342</sup> Zij zegde de Kamer toe parallel aan de evaluatie een onderzoek in te zetten en omstreeks het tijdstip van de evaluatie haar ervaringen met de Kamer te delen. De minister wil bekijken “of er niet iets te regelen is, waarbij een onderzoeker gewoon een kruisje moet zetten en zijn verantwoordelijkheid nemen voor de proefpersonen. Daaraan wil zij dan iets gemeenschappelijks koppelen. Dat hoeft geen schadefonds te zijn, maar meer een regeling die iedereen moet volgen die eraan mee doet”. De minister vindt het idee van een schadefonds “te beperkt, te veel denken in één richting, en te weinig creatief”. Ook partijen in het veld zijn onder auspiciën van de *Dutch Clinical Trial Foundation* in gesprek over een betere inrichting van de proefpersonenverzekering.<sup>343</sup> Een betere regeling zou kunnen leiden tot meer zekerheid voor de proefpersonen en tijdwinst in het toetsingsproces, hetgeen ons land aantrekkelijker zou maken voor *clinical trials*.

### Centraal fonds

De CCMO pleit eveneens voor onderzoek naar alternatieve compensatieregelingen, zoals een door de overheid beheerd compensatiefonds naar Deens model.<sup>344</sup> Een dergelijke regeling zou gelden voor al het onderzoek, ongeacht wie het initieert, en zou patiënten meer zekerheid bieden op compensatie van schade als gevolg van deelname aan wetenschappelijk onderzoek. De CCMO pleit voor een nationaal fonds waarvoor de onderzoeker per proefpersoon een bijdrage betaalt die lager kan zijn dan de huidige premie, bijvoorbeeld 15 Euro. Op het eerste gezicht zijn de voordelen van een dergelijk fonds groot, aldus de CCMO. Het kan leiden tot een eenvoudige regeling waarbij alle Nederlandse proefpersonen in alle deelnemende instellingen erop kunnen rekenen verzekerd te zijn van compensatie van schade als gevolg van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een relatief eenvoudige regeling zal ook de administratieve lasten voor opdrachtgevers en erkende commissies aanzienlijk verminderen en geeft een goed in- en overzicht van ingediende en gehonoreerde claims. Ook biedt een dergelijke regeling mogelijkheden om te komen tot kortere en beter leesbare proefpersoneninformatie op basis waarvan de patiënt kan beslissen om wel of niet deel te nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.<sup>345</sup> Aan de argumenten van de CCMO kan worden toegevoegd, dat een schadefonds zowel het probleem van overlap (dubbele proefpersonenverzekering) als van hiaat (geen verzekering) zou kunnen voorkomen. Bovendien zou een centraal fonds tot meer uniformiteit en duidelijkheid kunnen leiden. De drempel voor proefpersonen met schade om een vordering in te dienen is bij een fonds mogelijk lager dan bij een

---

342 Handelingen II, TK 1026 september 2011, p. 102-0-28.

343 Deelnemers aan dit overleg zijn VWS, CCMO, NFU, STZ en het Verbond van Verzekeraars.

344 Volgens informatie van de CCMO, die in juni 2011 een bezoek bracht aan Denemarken, werden daar in de jaren 2001-2011 in totaal 49 claims van patiënten ontvangen die deelnamen aan onderzoek, waarvan er 27 zijn toegewezen. In totaal werd 533.333 Euro uitgekeerd, dat is gemiddeld rond de 20.000 Euro per proefpersoon. Over gezonde vrijwilligers met schade zijn geen gegevens bekend. De Deense wet werd in 2007 van kracht en het is niet bekend op welke regeling de behandeling van eerdere claims is gebaseerd.

345 CCMO Jaarverslag 2010, p. 39.

verzekering. Of een fonds ook zal werken met ontheffingen van premiebetaling of dekking op verzoek van de verrichter, hangt van de inrichting van zo'n fonds.

## Voorbeelden

Een voorbeeld in ons land is het Waarborgfonds Motorverkeer ter bescherming van verkeersslachtoffers. Dit is een door de regering aangewezen rechtspersoon met volledige rechtsbevoegdheid (artikel 23 lid 1 Wet Aansprakelijkheidsverzekering Motorvoertuigen). In dat fonds worden verplichte stortingen gedaan door verzekeringsmaatschappijen en de overheid. Een benadeelde kan tegen dit fonds in bepaalde gevallen een recht op schadevergoeding geldend maken, onder andere wanneer niet kan worden vastgesteld wie aansprakelijk is en wanneer de verzekeringsplicht niet is nagekomen.<sup>346</sup>

Een ander voorbeeld is het Schadefonds Geweldsmisdrijven, een zelfstandig bestuursorgaan krachtens de Wet schadefonds geweldsmisdrijven dat wordt gefinancierd en in stand gehouden door het ministerie van Veiligheid en Justitie. Het Schadefonds kan een financiële tegemoetkoming geven aan mensen die slachtoffer zijn geworden van een geweldsmisdrijf met ernstig letsel. Het Schadefonds verstrekt eenmalige uitkeringen, als tegemoetkoming voor materiele schade of geestelijk leed dat slachtoffers is aangedaan (smartengeld) en voor bijvoorbeeld medische kosten of verlies van inkomen.

Een derde voorbeeld is de vergoedingsregeling voor patiënten met een mesotheliom, veroorzaakt door blootstelling aan asbest.<sup>347</sup> De regeling bestaat uit twee vangnetregelingen waarop slachtoffers een beroep kunnen doen als de verantwoordelijke persoon of organisatie niet aangesproken kan worden. Er is een regeling voor werknemers en niet-werknemers. De patiënt moet het causaal verband aantonen, maar daarvoor is voldoende dat het Nederlands Mesotheliomen Panel de gestelde diagnose maligne mesotheliom bevestigt. In geval van twijfel wordt een herbeoordeling gevraagd aan de mesotheliomenwerkgroep van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. De tegemoetkoming bestaat uit een vast bedrag voor werknemers en een vast bedrag voor niet-werknemers.

## Vorm en organisatie

Voor een fonds zijn diverse vormen denkbaar, al dan niet binnen de overheid. Een fonds zou onderdeel kunnen zijn van het departement van Justitie, naar het voorbeeld van het Schadefonds Geweldsmisdrijven, of onderdeel van het departement van VWS. Een fonds zou ook een zelfstandige bestuursorgaan kunnen zijn, los van de overheid maar wel met een vorm van toezicht. De vraag is, wie zo'n fonds moet organiseren. De verantwoordelijkheid om schadevergoeding goed te regelen ligt bij de opdrachtgever van onderzoek, aldus de minister.<sup>348</sup>

---

346 P.L. Wery en M.M. Mendel, Hoofdzaken verzekeringsrecht, Deventer 2010, p. 88.

347 Regeling tot verlening van een eenmalige uitkering ter tegemoetkoming in immateriële schade aan werknemers die ten gevolge van blootstelling aan asbest ernstig ziek zijn geworden, en Regeling tegemoetkoming niet-loondienstgerelateerde slachtoffers van mesotheliom.

348 Kamerstukken II, 2010-2011, 31 452, nr. 12, p. 4.

## Bezwaren

Een centraal fonds, al dan niet naar Deens model, heeft ook nadelen. In de eerste plaats begint een nieuw fonds met een lege kas, terwijl de essentie van een verzekering juist is dat er geld moet zijn als er een claim komt. Er moet een reserve zijn of een beginkapitaal of een soort herverzekeringsconstructie. Het financieren van een fonds is een opgave. De verzekeraars zijn daar nu juist al een flink aantal jaren verder mee. In Denemarken gaat via de zorgverzekering per patiënt een bedrag naar het fonds, dat zich op die manier vult.

Een centraal schadefonds is in feite vergelijkbaar met een regeling op basis van risicoaansprakelijkheid. Net als bij risicoaansprakelijkheid (indertijd afgewezen door de verzekeraars) zijn ook bij een fonds de opbrengsten wellicht te gering om de risico's te dekken. Een andere vraag is, of een centraal fonds goedkoper kan werken. Er zijn ook bij een fonds administratiekosten, en het valt vooralsnog niet in te zien waarom deze lager zouden zijn dan bij verzekeraars. Een fonds zou bureaucratisch kunnen uitpakken, terwijl verzekeraars wellicht sneller en efficiënter zijn. Wanneer onderzoekers de inleg moeten opbrengen, geeft dat ook administratieve rompslomp. Het is de vraag wat goedkoper is. Een alternatieve regeling zoals een schadefonds werd ook ten tijde van de totstandkoming van het Besluit niet geschikt geacht, omdat deze gepaard zou gaan met omvangrijke administratieve en technische bezwaren en de problemen van de lage reserves niet zou oplossen.<sup>349</sup> Daar komt bij, dat ook voor een fonds deskundigen nodig zijn en *know how*. Die kennis zit nu bij de verzekeraars. Een verzekeraar kan het risico van onderzoek (en daarmee de premie) waarschijnlijk beter inschatten dan een ambtenaar van het fonds. Een volgend bezwaar van een centraal fonds is, dat daarmee de concurrentie wegvalt.

## Causaliteit bij een fonds

Ook bij een fonds zal de proefpersoon moeten aantonen dat er een causaal verband is tussen de schade en het onderzoek waaraan is deelgenomen. Dat lijkt zelfs in Denemarken en Zweden, waar een waarschijnlijkheid van meer dan 50% volstaat, niet eenvoudig te zijn. Een fonds lost de problemen op het gebied van causaliteit en bewijslast voor de proefpersoon met schade in beginsel dus niet op. Toch zal het voor de proefpersoon verschil kunnen maken of hij het causaal verband moet bewijzen tegenover een verzekeraar of tegenover een panel van onafhankelijke deskundigen, zoals bijvoorbeeld in Denemarken het geval is en in ons land bij de regelingen voor asbestschade. De proefpersoon met schade hoeft bovendien in beginsel geen medisch deskundige in de arm te nemen (of een advocaat), zodat de kosten van het indienen van een schadevordering laag kunnen blijven.

## Afschaffen verzekeringsplicht

Een belangrijke vraag van het evaluatieonderzoek van het Tijdelijk besluit (2002) was, of de proefpersonenverzekering wel een verplichte verzekering zou moeten zijn. Een verzekeringsplicht leidt per definitie tot hogere kosten. De verzekeraar zal altijd meer premie vragen vanwege de objectieve waarde van het risico, die premie vervolgens verdubbelen vanwege de onzekerheid, en daarbij de kosten optellen van de glazen toren (administratieve kosten en overhead). Als er dan ook nog eens weinig concurrentie is, is het de vraag of een verplichte verzekering de beste figuur is. Het is

---

349 Nota van Toelichting, Stbl. 2003, 266, p.7

een oplossing die maar een beetje extra bescherming biedt tegen hoge kosten. De stafjuristen van vijf UMC's vinden het verplichte karakter van de proefpersonenverzekering een goede zaak, twee zien er de noodzaak niet van in. In de vraaggesprekken is door hen geopperd het verplichte karakter van de proefpersonenverzekering af te schaffen. De verzekering wordt in beginsel afgesloten vanwege het insolventierisico, ofwel het risico dat de verzekeringnemer de schadevergoeding zelf niet kan opbrengen. Dat risico valt bij grote ziekenhuizen wel mee. Een benadering zou ook kunnen zijn, dat op de verrichter een risicoaansprakelijkheid rust en dat de verrichter zelf moet kijken hoe hij deze financiert. Het probleem van een risicoaansprakelijkheid was bij het ontwerpen van de regeling echter juist, dat de verzekeraars zo'n risicoaansprakelijkheid niet wilden dekken.

### **Verbeteren bestaande regeling**

Bij handhaving van de huidige regeling, met de verplichte proefpersonenverzekering, valt wel te denken aan verbeteringen. Zo zou een centrale regeling waarbij alle proefpersonen doorlopend verzekerd zijn, eenvoudiger zijn dan een proefpersonenverzekering per protocol. Voor een betere regeling kan men ook kijken naar de farmaceutische industrie, waar de proefpersonenverzekering standaard via de hoofdkantoren van elk bedrijf geregeld is en aanmelding van het protocol volstaat. Dat is goed vergelijkbaar met de situatie van een doorlopende proefpersonenverzekering met jaarlijkse verrekening achteraf.

Op het gebied van schadevergoeding is de suggestie gedaan om proportionele schade uit te keren, bijvoorbeeld door de mate van verergering van de gezondheidstoestand door deelname aan onderzoek te hanteren als percentage van de te vergoeden schade, in plaats van alles of niets.

## **5.6 Belangrijkste bevindingen**

Een belangrijke bevinding van dit onderdeel van het evaluatieonderzoek is, dat het Besluit de proefpersoon aanzienlijk minder bescherming geeft dan het Tijdelijk besluit. De wetgever is met het Besluit tegemoet gekomen aan vrijwel alle bezwaren van de verzekeraars. De omvang van de dekking en de dekkingperiode zijn beperkt, de uitsluitingsgronden zijn uitgebreid, en de bewijslast van de oorzaak van de schade is bij de proefpersoon gebleven. De regels van de redelijke toerekening in het BW, doorgaans aan de orde bij schending van een veiligheidsnorm, zijn buiten toepassing verklaard, hetgeen in het nadeel van proefpersonen kan werken. In feite zijn alle wijzigingen van het Besluit in het nadeel van de proefpersoon. Het resultaat van het Besluit staat op gespannen voet met het streven van de regering naar een bescherming van proefpersonen die min of meer gelijk is aan de bescherming bij een risicoaansprakelijkheid.

De causaliteit is een blijvend probleem. Het aantonen van causaliteit is moeilijk en bovendien kostbaar (denk aan kosten van advocaat, medisch adviseur, deskundige). Dit speelt bij onderzoek met patiënten (het merendeel van het verrichte onderzoek) nog sterker dan bij onderzoek met gezonde vrijwilligers, omdat bij patiënten de schade vaker een gevolg kan zijn van een bestaande aandoening. De wetgever heeft er indertijd niet voor gekozen om de bewijsproblemen van de patiënt te verhelpen, bijvoorbeeld door het omkeren van de bewijslast ten aanzien van het oorzakelijk verband of door het vastleggen van regels op grond waarvan causaal verband onder bepaalde omstandigheden mag

worden verondersteld.<sup>350</sup> De wetgever heeft dat ook bij het ontwerpen van het Besluit in 2003 niet gedaan.

Een andere bevinding betreft de verzekeraarbaarheid van onderzoek. Het aanbod is enigszins groter dan ten tijde van het Tijdelijk besluit en als er veranderingen komen, wijzen de tekenen eerder in de richting van meer concurrentie dan van minder. Alle ziekenhuizen en veel van de andere instellingen blijken een doorlopende polis te hebben voor de proefpersonenverzekering, in combinatie met de verzekering van medische aansprakelijkheid. Verrekening vindt achteraf per instelling plaats op basis van het werkelijke aantal proefpersonen dat in een jaar aan onderzoek heeft deelgenomen. Onderzoekers in instellingen met zo'n doorlopende polis blijken voorgenomen onderzoek zonder problemen te kunnen verzekeren. Dat ligt anders als een incidentele polis moet worden afgesloten voor een specifiek protocol. Dan kunnen de kosten soms zo hoog oplopen, dat van het onderzoek of van deelname aan multicenteronderzoek wordt afgezien.

In internationaal verband is naar voren gekomen, dat de verzekeringsregelingen in Europese landen onderling sterk verschillen. Voor het geneesmiddelenonderzoek laat Richtlijn 2001/20/EG de invulling van de verzekeringsplicht over aan de lidstaten. Het doel van de richtlijn, het vergemakkelijken van internationale multicenter trials met geneesmiddelen, wordt door de grote verschillen tussen landen niet goed bereikt.<sup>351</sup> Voor niet-geneesmiddelenonderzoek, het merendeel van al het verrichte medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, is de situatie nog onoverzichtelijker, omdat sommige landen voor dat onderzoek in het geheel geen regeling hebben getroffen.

Verzekeraars zien de proefpersonenverzekering en het Besluit als een goed werkend stelsel en noemen de verzekering winstgevend. Wel houdt men rekening met een grote schade die zich ooit zou kunnen voordoen, maar het gevreesde cumulatierisico met een uitkering tot aan het verzekeringsplafond heeft zich nog niet voorgedaan.

Om iets te kunnen zeggen over de verhouding tussen premieopbrengst en schade-uitkeringen moeten enkele aannames worden gemaakt. Ook dan is, gezien de onvolledigheid en de ongelijksoortigheid van de verkregen gegevens, niet meer dan een ruwe schatting mogelijk. Het totale aantal proefpersonen dat deelneemt aan onderzoek (gemiddeld 461.000 per jaar), verminderd met de onderzoeken waarvoor ontheffing van de verzekeringsplicht is verleend, leidt tot een schatting van ruim 300.000 verzekerde proefpersonen gemiddeld per jaar. Een conservatieve schatting met de aanname dat die proefpersonen tegen het laagste premietarief verzekerd worden (10 Euro per proefpersoon), geeft een indicatie van de premieopbrengst: rond de 3.000.000 Euro per jaar voor alle aanbieders van de proefpersonenverzekering in ons land samen. Over de verdeling van de premieopbrengst tussen de verschillende verzekeraars zijn geen gegevens beschikbaar. Van het totale aantal van rond de 160 schadevorderingen sinds de inwerkingtreding van het Besluit (schatting) zijn tussen de dertig en veertig schadevorderingen toegekend, gemiddeld drie à vier per jaar. Over de uitgekeerde schadebedragen valt niet veel meer te zeggen dan dat deze meestal bescheiden waren (tussen de 500 en 5000 Euro), met enkele uitschieters van 100.000 Euro. Een hoge schatting zou dan uitkomen op een gemiddelde uitkeringssom van rond de drie ton per jaar, ofwel

---

350 L. Bergkamp, Het wetsvoorstel Medische experimenten, Preadvies Vereniging voor Gezondheidsrecht 1995, p. 52. e.v.

351 Op het gebied van kankeronderzoek werd aan dit probleem in 2010 een workshop gewijd: EORTC, International Workshop The Need for Harmonisation of Clinical Trials Insurance in Europe, 28 June 2010, Brussels.

10% van de geschatte premie-inkomsten.

Bij deze uitkomsten (op basis van schattingen) past de belangrijke aantekening, dat de premieopbrengst niet uitsluitend wordt besteed aan schade-uitkeringen. Er moet een reserve zijn voor het geval dat zich een grote schade bij een groot aantal proefpersonen tegelijk voordoet (tot aan het dekkingplafond van 3.500.000 Euro per onderzoek met een maximum van 5.000.000 Euro per verzekeringsjaar). Daarnaast wordt een aanzienlijk deel van de premieopbrengst besteed aan administratiekosten, medische expertise en herverzekering. Over dat aandeel is geen uitsluitel gegeven. Hoewel verzekeraars geen inzicht geven in hun berekeningen, lijkt de indruk gewettigd dat zij sinds 1 september 2003 geslaagd zijn in het opbouwen van reserves.



# 6

## Ervaringen met toetsing in de praktijk

Om meer zicht te krijgen op de praktijk van toetsing is een uitgebreid empirisch onderzoek uitgevoerd. Het onderzoek werd voorafgegaan door bestudering van de literatuur en verkennende gesprekken met een aantal sleutelfiguren (zie bijlage 7 voor de lijst van geïnterviewde sleutelfiguren). De informatie die hieruit is verkregen diende als eerste indicatie van ervaringen met toetsing in de praktijk en mogelijke knelpunten. Het eigenlijke empirisch onderzoek bestond uit een kwalitatieve en een kwantitatieve studie. In de kwalitatieve studie (casestudies) werden de dossiers van 33 geselecteerde onderzoeksprotocollen onderzocht en werden vervolgens de door de betreffende onderzoekers en toetsingscommissies ondervonden knelpunten en ervaringen geïnventariseerd. In het kwantitatieve deel van de studie werden schriftelijke enquêtes onder proefpersonen, onderzoekers en leden van toetsingscommissies gehouden. Zo kon worden vastgesteld wat de ervaringen en opvattingen van de diverse partijen zijn met betrekking tot de werking van de wet en hoe vaak de in de casestudies gevonden ervaringen en knelpunten zich voordoen.

### 6.1 Onderzoeksofzet

#### 6.1.1 Casestudies

##### **Trialregister**

De eerste stap in het empirisch onderzoek was het maken van de selectie van 33 studies die in de afgelopen jaren waren ingediend bij een erkende toetsingscommissie of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Daarvoor is gebruik gemaakt van beschikbare onderzoeksprotocollen in het openbare trialregister van de CCMO. In dit trialregister zijn kerngegevens opgenomen, afkomstig uit het Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier (ABR-formulier), van alle mensgebonden onderzoek dat vanaf 1 november 2009 is ingediend bij één van de erkende toetsingscommissies in Nederland of bij de CCMO, tenzij de opdrachtgever hiertegen bezwaar heeft gemaakt. Bij het zoeken naar geschikte protocollen in het register kwam naar voren dat de zoekmachine niet optimaal functioneerde en dat het register niet compleet was. Van een aantal erkende toetsingscommissies bleken geen dossiers in het openbare trialregister te vinden te zijn, terwijl sommige commissies niet in het register waren terug te vinden. Ook was het niet goed mogelijk onderscheid te maken tussen positief en negatief beoordeelde studies. Na correctie door de CCMO is een nieuwe zoekstrategie uitgevoerd. Daarbij bleek het register helaas niet helemaal

bruikbaar voor het selecteren van de protocollen. Dit is deels te verklaren vanwege redenen genoemd in hoofdstuk 3. Zo is de datum van beoordeling die in het register wordt vermeld niet altijd de datum van het eerste besluit, maar van een nader besluit over een amendement op reeds lopend onderzoek. Voorts is er geen mogelijkheid te zoeken op een bepaalde onderzoekspopulatie. Ook is niet altijd te achterhalen of en wanneer een studie is gestart, omdat alleen de door de onderzoeker opgegeven verwachte startdatum geregistreerd staat. Slechts een beperkt deel van de gegevens die in het ABR-formulier staan, was in het openbare deel van het register terug te vinden. Zo ontbrak de fase van het geneesmiddelenonderzoek, de aanwezigheid van een proefpersonenverzekering en de wilsbekwaamheid van de proefpersonen.

### **De 33 cases**

Uiteindelijk is de volgende selectie gemaakt. Van tien erkende toetsingscommissies (vier academische, vier grote niet-academische en twee kleine niet-academische) en de CCMO werden elk drie onderzoeksprotocollen geselecteerd: één protocol met observationeel onderzoek, één met geneesmiddelenonderzoek en één met ander interventieonderzoek. In de selectie is rekening gehouden met de verscheidenheid aan onderzoek in Nederland. De selectie omvatte multicenter- en monocenteronderzoek, *investigator-initiated* en commercieel onderzoek, onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, intramuraal en extramuraal onderzoek, onderzoek met wilsbekwame en wilsonbekwame volwassenen, en onderzoek met kinderen. Het geneesmiddelenonderzoek omvatte fase I, II, III, IV studies. Alle geselecteerde studies waren goedgekeurd door een erkende toetsingscommissie of de CCMO tussen 1 november 2009 en 1 mei 2010. Een overzicht met kenmerken van de studies staat in bijlage 8.

De verrichters van de 33 geselecteerde studies zijn per brief op de hoogte gesteld van de keuze van het onderzoeks dossier voor de casestudies in het kader van de wetsevaluatie en hebben de mogelijkheid gekregen hiertegen bezwaar te maken. Bij deze brief is tevens een geheimhoudingsverklaring gevoegd, ondertekend door het onderzoeksteam. Geen enkele verrichter heeft bezwaar aangetekend tegen inzage van het onderzoeks dossier.

De CCMO had vooraf alle erkende toetsingscommissies op de hoogte gesteld van de wetsevaluatie en hen verzocht hieraan mee te werken. Het onderzoeksteam heeft vervolgens de desbetreffende toetsingscommissies op de hoogte gesteld van de keuze voor de drie door hen beoordeelde onderzoeks dossiers en hen verzocht om inzage ervan. Alle benaderde toetsingscommissies, inclusief de CCMO, hebben hun medewerking verleend.

### **Dossieronderzoek**

Van alle 33 studies is het gehele onderzoeks dossier zoals dat aanwezig was bij de toetsingscommissie bestudeerd, met uitzondering van het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) en de Investigators Brochure (IB). De dossiers bevatten onder andere het onderzoeksprotocol, de correspondentie tussen indiener en toetsingscommissie, de proefpersoneninformatieformulieren (PIF's), de verzekeringspolissen, de lokale uitvoerbaarheidsverklaringen, de ABR-formulieren en de vergaderverslagen van de toetsingscommissies. Met behulp van een checklist werd informatie uit de dossiers verzameld over het proces van toetsing.

## Vraaggesprekken met erkende toetsingscommissies en CCMO en onderzoekers

In aanvulling op het dossieronderzoek zijn twee interviewrondes gehouden. De ene ronde betrof de CCMO en tien van de elf erkende toetsingscommissies: meestal zijn de vraaggesprekken gehouden met de voorzitter en ambtelijk secretaris. Met één toetsingscommissie is het om logistieke redenen niet gelukt een gesprek te voeren. In de gesprekken zijn de ervaringen en knelpunten rondom de uitvoering van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in kaart gebracht. Daarnaast zijn de onderzoekers van de geselecteerde onderzoeksdossiers benaderd voor een vraaggesprek. Uiteindelijk zijn 26 van de 33 onderzoekers geïnterviewd. Sommige onderzoekers bleken niet te traceren, omdat zij bijvoorbeeld van baan waren veranderd; enkelen waren om diverse redenen niet bereid om een gesprek te voeren.

### Leesbaarheidstoets proefpersoneninformatieformulier

De proefpersoneninformatieformulieren (PIF's) van 30 van de 33 casestudies zijn onderworpen aan een taalanalyse door een communicatieadviesbureau, gespecialiseerd in taalniveau B1 (BureauTaal). De taalanalyse, die deels door een computerprogramma en deels door een deskundige werd uitgevoerd, gaf antwoord op de volgende vragen:

- a Wat is het taalniveau van de 30 PIF's?
- b Welke elementen in de teksten zijn verantwoordelijk voor het taalniveau?
- c Welke elementen in de teksten zouden moeten worden aangepast om het taalniveau te optimaliseren?

## 6.1.2 Enquêtes

Om een beeld te krijgen van de frequentie waarmee de in de casestudies aangetroffen ervaringen en knelpunten zich voordoen, zijn drie enquêtes gehouden, onder respectievelijk de leden en secretarissen van alle erkende toetsingscommissies en de CCMO, een steekproef van onderzoekers, en onder bij de casestudies betrokken proefpersonen. De volledige resultaten van de enquêtes zijn opgenomen in bijlage 9.

### Erkende toetsingscommissies en CCMO

De enquête voor de ambtelijk secretarissen, leden en plaatsvervangende leden van de erkende toetsingscommissies en de CCMO is via e-mail uitgestuurd naar de secretariaten van de 26 erkende toetsingscommissies<sup>352</sup> en de CCMO. Aan hen is gevraagd de mail met de link naar de *web-based* enquête door te sturen naar hun (plaatsvervangende) leden. Twee weken later volgde een reminder. Van 22 toetsingscommissies is bekend dat zij hun leden hebben aangeschreven, van vijf commissies is dat onbekend. In totaal is de mail aan ongeveer 500 personen gestuurd.

De enquête is (nagenoeg) volledig ingevuld door 22 ambtelijk secretarissen, 27 voorzitters (of plaatsvervangende voorzitters), en 188 leden (of plaatsvervangende leden). De kenmerken van de respondenten zijn weergegeven in tabel 6.1. Alle binnen een erkende toetsingscommissie verplichte

352 Eén toetsingscommissie is niet benaderd in verband met naderende opheffing.

disciplines waren vertegenwoordigd. Van de respondenten was 46% (n=109) lid van een erkende toetsingscommissie die is verbonden aan een academisch medisch centrum; 38% (n=90) was lid van een erkende toetsingscommissie verbonden aan een andere instelling in de gezondheidszorg, en 16% (n=38) was lid van een onafhankelijke erkende toetsingscommissie.

Tabel 6.1 Enquête leden van toetsingscommissies: kenmerken van respondenten (N=237)

<i>Wat is uw functie in de METC?</i> <sup>353</sup>	N	%
(Plaatsvervangend) voorzitter	27	11
(Plaatsvervangend) lid	188	79
Ambtelijk secretaris	22	9
<i>Welke discipline vertegenwoordigt u in de METC?</i>		
Arts	54	23
Methodoloog	21	9
Jurist	22	9
Ethicus	27	11
Klinisch farmacoloog <sup>354</sup>	25	11
Apotheker	22	9
Vertegenwoordiger van proefpersonen	28	12
Anders <sup>355</sup>	32	14
<i>Is de METC waar u lid of medewerker van bent, verbonden aan een instelling in de gezondheidszorg?</i>		
Ja, aan een academisch medisch centrum	109	46
Ja, aan een andere gezondheidszorginstelling	90	38
Nee	38	16

## Onderzoekers

Een *web-based* enquête is uitgezet onder een steekproef van 600 indieners van een onderzoeksprotocol in 2010. Door tussenkomst van de CCMO zijn de indieners van de eerste 600 protocollen uit 2010 per e-mail aangeschreven. De indiener, hierna onderzoeker genoemd, was de persoon vermeld bij vraag B5 van het ABR-formulier en kon een (hoofd)onderzoeker, uitvoerder of (een indiener namens) de verrichter zijn. Er zijn 238 enquêtes ingevuld. De kenmerken van de respondenten zijn weergegeven in tabel 6.2.

353 METC: Medisch-Ethische ToetsingsCommissie

354 In 14 gevallen geeft de respondent aan zowel de klinisch farmacoloog als de apotheker te vertegenwoordigen.

355 Onder andere verpleegkundige, psycholoog/gedragswetenschapper, voedingsdeskundige.

Tabel 6.2 Enquête onderzoekers: kenmerken van respondenten (N=238)

<i>Welke rol heeft u (meestal) bij de uitvoering wetenschappelijk onderzoek?</i> <sup>356</sup>	N	%
Eindverantwoordelijke	71	30
Begeleiding / supervisie	70	30
Uitvoerend onderzoeker	123	52
Ondersteuning	21	9
Anders	12	5
<i>Hoeveel onderzoeksprotocollen heeft u in de afgelopen 12 maanden (ongeveer) ingediend bij een METC?</i>		
Een of twee	167	70
Drie tot vijf	55	23
Zes tot tien	11	5
Meer dan tien	5	2
<i>Welk percentage van het onderzoek waar u bij betrokken bent is 'investigator-initiated'?</i>		
100%	136	57
Meer dan 75%	41	17
Tussen 25 en 75%	25	11
Minder dan 25%	13	5
0%	23	10

### Proefpersonen

Het aantal proefpersonen per onderzoek bleek lager dan geschat op basis van de gegevens in het trialregister. Dit kwam onder meer doordat sommige studies niet of nog niet waren gestart en er dus (nog) geen proefpersonen waren geïnccludeerd. In verband met de privacy was het niet mogelijk de proefpersonen direct te bereiken. Alle 26 geïnterviewde onderzoekers is daarom gevraagd of zij bereid waren hun proefpersonen te benaderen met een enquête. Sommige onderzoekers weigerden om diverse redenen, zoals de vrees een nog lopende studie te verstoren of een kwetsbare groep van proefpersonen nogmaals lastig te moeten vallen. Ook het bereiken van meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen bleek te moeilijk te zijn: deze groep is alleen via hun begeleiders te benaderen die vaak wisselen en dikwijls overbelast zijn. De enquête voor de proefpersonen was niet alleen online beschikbaar, maar is ook schriftelijk aangeboden.

Doordat de benadering van de proefpersonen via de onderzoekers is gelopen is onzeker hoeveel proefpersonen uiteindelijk zijn bereikt. Wij schatten dat het om ruim 400 proefpersonen gaat. Er zijn 100 enquêtes ingevuld. De kenmerken van de respondenten zijn weergegeven in tabel 6.3. Van de respondenten was 41% man (N=43) en 59% (57) vrouw. Hun gemiddelde leeftijd was 40 jaar (17-87). Hoger opgeleiden lijken relatief oververtegenwoordigd: 41 % had lager/middelbaar onderwijs, 35% VWO of HBO en 24% had een universitaire opleiding.

De resultaten van de proefpersonenenquête moeten met enige omzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het gaat immers om personen die hebben deelgenomen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek en daarnaast bereid waren de enquête in te vullen. De resultaten geven

<sup>356</sup> Een of meer antwoorden mogelijk; overige rollen zijn in de meeste gevallen die van onderzoekscoördinator of CRA.

daarom niet meer dan een impressie van de ervaringen en opvattingen van proefpersonen in het algemeen.

Tabel 6.3 Enquête proefpersonen: kenmerken van respondenten (N=100)

<i>Bent u een man of een vrouw?</i>	N	%
Man	43	43
Vrouw	57	57
<i>Wat is uw leeftijd? (gemiddelde (min – max))</i>	40	17-87
<i>Welk opleidingsniveau heeft u?</i>		
Lagere school, lager beroepsonderwijs, ulo, mulo, mavo, middelbaar beroeps- onderwijs	41	41
Mms, hbs, havo, vwo, gymnasium, hoger beroepsonderwijs	35	35
Wetenschappelijk onderwijs (universiteit)	24	24

## 6.2 Reikwijdte

*WMO Artikel 1 lid 1 b wetenschappelijk onderzoek: medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze;*

Het is niet altijd zonder meer duidelijk of een onderzoek door een erkende toetsingscommissie moet worden getoetst. De CCMO heeft daarom nadere richtlijnen ontwikkeld voor het vaststellen van de WMO-plichtigheid.

Al bij het selecteren van de studies bleek het op grond van de informatie in het openbare ABR-formulier in sommige gevallen moeilijk te begrijpen waarom een studie als WMO-plichtig was beoordeeld. De bestudering van de onderzoeksdossiers zorgde niet altijd voor verduidelijking.

Ten eerste was het soms de vraag of een studie wel *medisch-wetenschappelijk* was. Zo bevatte de selectie een studie met een psychologische interventie die niet bij patiënten werd uitgevoerd en ook geen verband hield met gezondheid en ziekte. Ook een aantal andere studies leek meer gedragswetenschappelijk dan medisch van aard te zijn.

Verder kwam de vraag op wat nu *medisch-wetenschappelijk* is, bijvoorbeeld naar aanleiding van studies die op het eerste gezicht geen wetenschappelijke vraagstelling leken te hebben en mogelijk vooral commerciële doeleinden hadden.

Een andere vraag was of een studie wel een *handeling of gedragswijze* oplegde. Is het meten van het effect op individuele kinderen van een technische interventie in een schoolgebouw met longfunctieonderzoek WMO-plichtig?

Ook de classificatie van een studie als *interventiestudie* ligt niet altijd voor de hand. Bij één studie bleken de proefpersonen dezelfde interventie te ondergaan als mensen met dezelfde indicatie die niet aan de studie meededen. Het enige verschil was dat bij de proefpersonen na afloop enkele metingen werden gedaan. Zowel de onderzoeker als de toetsingscommissie hadden deze studie als een interventiestudie geclassificeerd.

## 6.2.1 WMO-plichtig of niet

Gezien de vele classificatieproblemen is het niet verwonderlijk dat de toetsingscommissies in de interviews regelmatig aangaven dat zij veel vragen krijgen van onderzoekers over de WMO-plichtigheid van hun studie. Dit is in de laatste jaren alleen maar toegenomen. Voor sommige toetsingscommissies is dat een hele belasting, die bovendien niet zichtbaar is op basis van het uiteindelijke aantal beoordelingen.

*“Ook de beoordeling (van de WMO-plichtigheid) is veel werk, de onderzoeker levert hiervoor een protocol en bijvoorbeeld vragenlijsten aan. En vaak moeten we hierbij ook meerdere keren om uitleg en extra materiaal vragen om tot ons oordeel over de WMO-plichtigheid te komen.”*

*“Voor onderzoekers is de reikwijdte ook heel lastig. Hierdoor kan het voorkomen dat een onderzoeker een hele indiening heeft voorbereid en ons oordeel uiteindelijk is dat het niet-WMO plichtig is. Dit moet heel frustrerend zijn voor de onderzoeker.”*

Een aantal onderzoekers gaf in de vraaggesprekken aan te hebben getwijfeld aan de WMO-plichtigheid van hun studie. Soms wezen collega's of een begeleider hierop, soms werd daarbij de hulp van een toetsingscommissie gezocht of werd de website van de CCMO of de toetsingscommissie geraadpleegd.

Uit de enquête onder onderzoekers bleek dat het voor 31% van hen wel eens onduidelijk is of een onderzoek wel of niet onder de WMO valt. Er was onder onderzoekers geen duidelijke voorkeur voor verruiming dan wel beperking van de reikwijdte van de wet. De duidelijkste behoefte bestond in verheldering van de criteria voor WMO-plichtigheid. Hierbij moet worden opgemerkt dat als een onderzoeker zelf besluit dat een onderzoek niet WMO-plichtig is, dit onderzoek ook niet aan een toetsingscommissie zal worden voorgelegd.

In de interviews meldden onderzoekers dat zij soms moeite hebben met het feit dat weinig belastend en weinig risicovol onderzoek een volledige WMO-beoordeling moet ondergaan. Zij ervaren dit als disproportioneel.

De commissies gaan verschillend om met niet WMO-plichtig onderzoek. Sommige commissies beoordelen het protocol niet, andere beoordelen het wel, vooral omdat zij vinden dat er toch controle op moet worden gehouden.

*“Daar zit een lacune, als we besluiten dat het (onderzoek) niet WMO-plichtig is, is er niemand die nog kijkt naar belasting/risico vs. belang (tenzij een lokale commissie dit doet).”*

*“Als men pretendeert wetenschappelijk onderzoek te doen, terwijl wij denken dat dit niet zo is, gaan wij de discussie niet aan met de onderzoeker. Wij behandelen het protocol dan gewoon als WMO-plichtig. Dit doen we omdat er anders helemaal geen controle meer is op het onderzoek en iemand die zoiets indient heeft waarschijnlijk weinig kennis van de regels, daar willen wij dan wel controle op hebben.”*

Ook uit de enquête onder leden van erkende toetsingscommissies bleek dat veel respondenten zich zorgen maken om de controle op niet WMO-plichtig onderzoek.

Een probleem dat hiermee samenhangt is dat wetenschappelijke tijdschriften vaak vragen om goedkeuring door een toetsingscommissie van het onderzoek dat zij voor publicatie aangeboden krijgen. Ook dit kan een reden zijn om ruim met de WMO-plichtigheid om te gaan. Een aantal toetsingscommissies geeft tegenwoordig desgewenst een verklaring van niet-WMO-plichtigheid af. De studie behoeft dan niet formeel te worden beoordeeld door de toetsingscommissie en voor de tijdschriften is een dergelijke verklaring vaak voldoende.

Een aantal geïnterviewde toetsingscommissies zou meer duidelijkheid willen over de precieze reikwijdte van de wet, ook om verschillen tussen toetsingscommissies te vermijden. Nu kan het voorkomen dat de ene commissie een protocol wel WMO-plichtig vindt, en de andere niet. Bij multicenteronderzoek kan dit tot problemen leiden.

Ook in de enquête onder leden van toetsingscommissies is gevraagd of zij problemen ervaren met de reikwijdte van de WMO. Slechts 36% van de respondenten vond de reikwijdte van de WMO voldoende duidelijk; 50% twijfelde en 15% vond de reikwijdte niet duidelijk. Op de vraag: "Vindt u dat de reikwijdte van de WMO verruimd zou moeten worden?" antwoordde 20% dat zij daar vóór zouden zijn, 38% twijfelde en 42% vond van niet. De wens tot verruiming betrof volgens de toelichtingen het vaakst onderzoek met biobanken. Ook werd een aantal keer genoemd dat de interpretatie van sommige begrippen uit de WMO verruimd zou moeten worden, omdat daarmee duidelijker zou worden dat ook niet-therapeutisch onderzoek, onderzoek op het gebied van voeding, en psychologisch onderzoek onder de WMO kunnen vallen.

Uit de interviews met de toetsingscommissies bleek dat sommige commissies vinden dat het risico voor proefpersonen van het onderzoek veel meer mee zou moeten spelen bij de afweging of een onderzoek wel of niet beoordeeld zou moeten worden. Andere commissies gaven aan dat het bepalen van risico al een volledige beoordeling van het protocol vraagt en daarom niet geschikt is als onderscheidend criterium.

Slechts 7% van de geënquêteerde leden van toetsingscommissies antwoordde 'ja' op de tegenovergestelde vraag: "Vindt u dat de reikwijdte van de WMO beperkt zou moeten worden?"; 63% was tegen, en 29% twijfelde. Respondenten die vonden dat de reikwijdte van de WMO beperkt zou moeten worden waren in de meeste gevallen van mening, dat weinig belastend onderzoek er niet onder zou moeten vallen.

## 6.2.2 Wat is medisch?

Sommige protocollen uit de casestudies leken meer gedragswetenschappelijk dan medisch-wetenschappelijk onderzoek te betreffen. De vraagstelling betrof dan bijvoorbeeld het effect van een interventie op gedrag, de mogelijkheid om hersenactiviteit zichtbaar te maken met beeldvormende technieken, of het vinden van risicofactoren voor gedragsproblemen. In de gesprekken met de toetsingscommissies is gevraagd naar hun overwegingen om deze studies als WMO-plichtig te beschouwen. Eén toetsingscommissie kon dat zelf ook niet meer terughalen. De onderzoeker had deze studie ingediend omdat 'dit nu eenmaal de gewoonte was'. Bij geen van de overige studies is er discussie geweest over de WMO-plichtigheid.



Dat de grens tussen medisch en ander wetenschappelijk onderzoek niet altijd helder is en men het er ook niet altijd over eens is, blijkt ook uit de enquête onder leden van de toetsingscommissies. De vraag of onderzoek naar een interventie gericht op verbetering van de taalontwikkeling bij jonge kinderen onder de WMO zou moeten vallen, is zeer verdeeld beantwoord. Van de respondenten vond 41% van wel, en 35% van niet, terwijl bijna een kwart van de respondenten (24%) twijfelde. Onderzoek naar de effecten van voorlichting-op-maat over voeding werd door 18% wel en door 51% niet als WMO-plichtig gezien. Toetsingscommissies waren niet alleen verdeeld over de grenzen van WMO-plichtigheid, ook de manier waarop de commissies handelen bij grensgevallen verschilt. Sommige commissies kiezen ervoor psychologisch onderzoek altijd als WMO-plichtig te beschouwen, zeker als er metingen met medische apparatuur worden gedaan, zoals een EEG of een MRI-scan.

*“Wij zien geregeld psychologisch onderzoek. Dit beoordelen wij als ware het WMO-plichtig onderzoek. Als je proefpersonen handelingen laat ondergaan zoals (bij onderzoek met) MRI vinden wij dit WMO-plichtig.”*

Het is echter waarschijnlijk dat psychologisch onderzoek lang niet altijd bij toetsingscommissies wordt ingediend.

*“Veel MRI-onderzoek zien wij niet voor een beoordeling, omdat het gedaan wordt bij de psychologiefaculteit en zij dit niet WMO-plichtig vinden.”*

### 6.2.3 Wat is wetenschappelijk?

*“Post-marketing studies zien we geregeld. Daarvoor geven we dan af en toe bewijs van geen WMO-plichtigheid af. Deze studies willen we niet toetsen, aangezien er geregeld een commercieel doel achter zit. Maar het is een groot grijs gebied. Welk onderzoek heeft nu als doel een grotere afzet en bij welke studie wil men gewoon meer gegevens over bijwerkingen?”*

Bovenstaand citaat wijst op de vraag wat nog wel en wat niet meer wetenschappelijk onderzoek is. Sommige commissies zijn kennelijk beducht voor studies die alleen een commercieel doel dienen, de zogenaamde *seeding trials*. Maar deze opvatting werd niet door alle commissies gedeeld.

*“Studies die eigenlijk niet medisch-wetenschappelijk zijn, beoordelen we geregeld. We schaden niemand als we het wel toetsen. Het is alleen maar voor de veiligheid van de mensen.”*

*“Wij vinden dat de term seeding (trial) veel te snel wordt gebruikt. Je kunt ook zeggen dat seeding (trials) nodig zijn. Onderzoek is meestal gedaan in een zeer specifieke populatie. En in de praktijk blijken de resultaten dan tegen te vallen of er blijken toch bijwerkingen te zijn. Het is gewoon nodig om dan te testen in de gewone populatie.”*

In de enquête onder leden van toetsingscommissies is gevraagd: ‘Vindt u dat onderzoek naar geregistreerde geneesmiddelen ten behoeve van een grotere afzet (voor bestaande indicaties) binnen

de reikwijdte van de WMO valt?” Van de respondenten was 50% van mening dat dergelijk onderzoek in principe onder de WMO valt.

#### 6.2.4 Handeling of gedragswijze

Een volgende vraag is wanneer er sprake is van het onderwerpen aan een handeling of het opleggen van een gedragswijze. Twee voorbeelden werden daarbij regelmatig genoemd, namelijk de afname van bloed en het laten invullen van vragenlijsten. Met betrekking tot bloedafname bleken de meeste toetsingscommissies het standpunt te huldigen dat afname van extra bloed, zonder dat daarvoor extra hoeft te worden geprikt, in principe niet WMO-plichtig is. Wanneer wel extra wordt geprikt voor het onderzoek is het WMO-plichtig. De vraag is waar hier de grens ligt. Hoeveel extra buisjes bloed mag worden afgenomen zonder dat extra wordt geprikt? Een enkele commissie hanteerde een andere scheidslijn:

*“Bloedafname bij gezonde personen is WMO-plichtig. Bloedafname bij patiënten is niet WMO-plichtig.”*

Over de WMO-plichtigheid van onderzoek met vragenlijsten bestond grote overeenstemming onder de geïnterviewde commissies. Als een vragenlijst over een gevoelig onderwerp gaat, zoals obesitas of seksualiteit, of als vragenlijsten naar het oordeel van de toetsingscommissie lang zijn en veel tijd vergen, vonden de meeste commissies dat het onderzoek WMO-plichtig is.

Eén commissie wees erop dat onderzoekers vaak een heel ander beeld hebben van de belasting van een bepaalde handeling dan de toetsende commissie. Daarnaast is uit het protocol niet altijd op te maken wat een extra handeling is in het kader van het onderzoek, en wat onderdeel uitmaakt van de standaardbehandeling. Dit maakt het lastig voor een toetsingscommissie om de belasting van een onderzoek goed in te schatten en te wegen.

Een probleem dat vaak naar voren werd gebracht is de WMO-plichtigheid van afname van lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek (biobanken). Uit de enquête onder leden van toetsingscommissies bleek dat 67% van de respondenten het afnemen van lichaamsmateriaal voor een biobank als WMO-plichtig beschouwt en 11% niet, terwijl 22% twijfelde. Sommige toetsingscommissies vonden dat aan afname van lichaamsmateriaal voor een biobank geen wetenschappelijke onderzoeksvraag ten grondslag ligt en WMO artikel 3 dus niet toepasbaar is. Veel materiaal wordt immers verzameld met het oog op mogelijk toekomstig onderzoek. Ook is onduidelijk of er een handeling wordt opgelegd. Andere vonden dat er wel sprake is van het opleggen van een handeling en toetsen dergelijke protocollen aan de WMO-criteria. Sommige commissies beoordelen de afname van lichaamsmateriaal ten behoeve van een biobank alleen als dat deel uitmaakt van WMO-plichtig onderzoek.<sup>357</sup> Veel commissies worstelen met dit probleem. Er is behoefte aan meer duidelijkheid hierover.

---

357 Overigens werd onderzoek met reeds beschikbaar lichaamsmateriaal (restmateriaal) door 37% als WMO-plichtig beschouwd, en door 39% niet; hier twijfelde 24%.

## 6.3 Het proces van toetsing

### 6.3.1 Draagvlak

Uit de enquête bleek dat er onder onderzoekers een groot draagvlak is voor toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De grote meerderheid van de onderzoekers vond toetsing van onderzoek door een toetsingscommissie belangrijk en vond dat de bescherming van proefpersonen dankzij de WMO voldoende gewaarborgd is. Een derde meende dat toetsing ook tot belangrijke verbeteringen van protocollen leidt. De onderzoekers waren verdeeld over de vraag of toetsingscommissies een protocol ook op wetenschappelijke inhoud zouden moeten beoordelen. Van de respondenten was 47% het eens met de stelling dat een toetsingscommissie zich niet met de inhoud van een onderzoek moet bemoeien als dat reeds een proces van onafhankelijke peer-review heeft doorlopen, 17% was neutraal en 36% was het hiermee oneens. Driekwart vond dat indienen van een protocol veel te veel tijd kost (zie tabel 6.4).

Tabel 6.4 Enquête onderzoekers: stellingen (N=232)

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>	<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
	%				
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC is belangrijk	33	53	7	6	1
Dankzij de WMO is de bescherming van proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek voldoende gewaarborgd	34	50	11	2	2
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC leidt vaak tot belangrijke verbeteringen	6	28	38	23	5
Ik vind dat een METC zich niet met de inhoud van een onderzoek moet bemoeien als dat reeds een proces van onafhankelijke peer-review heeft doorlopen.	22	25	17	28	8
Indiening van een protocol bij een METC kost een onderzoeker veel te veel tijd	35	39	13	9	4
Bij multi-center onderzoek vindt te vaak dubbele toetsing door lokale METC's plaats	35	24	31	7	2

De leden van de toetsingscommissies vonden hun werkzaamheden over het algemeen interessant (99%). De meerderheid (64%) besteedt minder dan 20 uur per maand aan werkzaamheden voor de toetsingscommissie; één op de tien respondenten (11%) vond dat de werkzaamheden te veel tijd vragen. Een aantal van hen is niet tevreden over de financiële vergoeding.

### 6.3.2 Indiening

Het toetsingsproces begint met de indiening van een onderzoeksprotocol en bijbehorende documenten bij een toetsingscommissie. Aan de onderzoekers en de toetsende commissies is

gevraagd naar hun ervaringen hiermee, zowel in de interviews als in de enquête.

Wat duidelijk naar voren kwam is dat de toetsingscommissies vinden dat de kwaliteit van het protocol veel uitmaakt voor het verdere verloop van de toetsing. Een goed geschreven protocol waarin niet alleen de stappen van het onderzoek beschreven zijn, maar ook de risico's en belasting voor de deelnemers goed vermeld staan, waarin de onderbouwing van het benodigde aantal proefpersonen (poweranalyse) goed is uitgewerkt en waar correct ingevulde formulieren bij zitten, kan veel sneller worden beoordeeld dan een protocol waarin deze zaken niet of niet duidelijk beschreven staan. Onderzoekers verschillen soms van mening met de toetsingscommissie:

*“Tevens legt de METC te veel nadruk op de poweranalyse, terwijl men in veel onderzoek helemaal geen poweranalyse kan geven, omdat het een compleet nieuwe therapie is waarvan je nog geen idee hebt wat je daarvan mag verwachten.”*

De meerderheid van de leden van toetsingscommissies (64%) vond de kwaliteit van de protocollen die zij moeten beoordelen sterk wisselen. Men ziet het vaakst onvolkomenheden in de beschrijving van de methodologie van het voorgestelde onderzoek en in de informatie aan proefpersonen. Daarnaast zijn het belang van en de nieuwe inzichten door het onderzoek vaak niet goed beschreven. Ook een adequate beschrijving van de belasting van en risico's voor proefpersonen en van de selectie en werving van proefpersonen ontbreekt soms. Opvallende bevinding uit de enquête was dat leden van toetsingscommissies die niet aan een instelling in de gezondheidszorg zijn verbonden veel positiever zijn dan anderen over de kwaliteit van ingediende protocollen, van proefpersoneninformatieformulieren en van de kennis van onderzoekers van de WMO. Mogelijk hangt dit samen met het gegeven dat de leden van deze toetsingscommissies vaker commercieel onderzoek, met bijvoorbeeld een farmaceutisch bedrijf als verrichter, beoordelen.

De onderzoekers gaven zowel in de interviews als in de enquête aan, dat zij de indiening van een protocol belastend vinden. Het indienen van een onderzoeksprotocol bij een toetsingscommissie kost in veel gevallen behoorlijk veel tijd: 57% van de onderzoekers gaf aan dat dit bij het laatste door hen ingediende protocol meer dan vijf werkdagen in beslag had genomen. Een aantal van hen ergert zich aan de bureaucratische en tijdrovende rompslomp van de indiening. Dit kwam ook naar voren in de interviews.

*“De indiening vind ik een enorm belastend karwei met veel onzinnige dingen, zoals het in 17-voud aanleveren van kopij.”*

*“Het alles gereed maken voor indiening en het beantwoorden van vragen kostte zo veel tijd! Het heeft me avonden gekost. Dat ABR-formulier was enorm tijdrovend. Ik begreep niet altijd wat ze nu precies wilden weten. Ik heb ook nog uren besteed aan de handleiding van Toetsing Online’.*

De toetsingscommissies hadden wel oog voor deze ervaringen van de onderzoekers:

*“Het proces is bijna niet te doen voor een onderzoeker als hij geen administratieve ondersteuning krijgt.”*

*“De WMO werkt niet bemoedigend voor het onderzoeksklimaat. Dit zien we vooral bij investigator-initiated onderzoek. Er komen steeds meer formulieren bij, niet alles is nuttig. Om als METC een goede afweging te maken, hebben we al die formulieren niet nodig. Dit is allemaal ingebouwd door incidenten, maar of het helpt is ons niet duidelijk.”*

Veel onderzoekers krijgen dan ook hulp van de toetsingscommissie bij de indiening. Bij commercieel onderzoek nemen de opdrachtgevers de onderzoekers veel uit handen, soms tot en met de indiening. Bij sommige (vaak niet-academische) centra zorgt een *clinical research coördinator* voor de indiening.

De keuze voor een toetsingscommissie wordt over het algemeen niet ingegeven door enige strategie. Zowel uit de interviews als de enquête bleek de voornaamste reden om voor een bepaalde toetsingscommissie te kiezen dat deze verbonden was aan de instelling waar het onderzoek plaatsvond.

### 6.3.3 Toetsingsproces en tijdsbeloop

In de onderzoeksdossiers bleken de doorlooptijden van de beoordeling sterk uiteen te lopen. De tijd dat een protocol voor beoordeling bij de toetsende commissie lag, varieerde van 10 tot 147 dagen en was gemiddeld 53 dagen. De tijd dat een protocol gedurende het proces van toetsing bij de onderzoeker lag, varieerde van 5 tot 351 dagen en was gemiddeld 58 dagen. Bij de studies die inmiddels waren gestart had er gemiddeld 117 dagen gezeten tussen goedkeuring en inclusie van de proefpersonen, met een minimum van 0 en een maximum van 365 dagen. Bij twee studies was de beoordelingstermijn door de toetsende commissie overschreden. Het betrof in beide gevallen geneesmiddelenonderzoek. Het was overigens opvallend dat twee studies uit het dossieronderzoek ten tijde van ons onderzoek (nog) niet waren gestart, terwijl de toetsing al langer dan een jaar geleden had plaatsgevonden en de geldigheid van het oordeel dus was verlopen.

In de enquête zijn de onderzoekers bevraagd over het laatste WMO-plichtige onderzoeksproject dat zij ter beoordeling hadden ingediend bij een erkende toetsingscommissie of de CCMO. In 60% van de gevallen gaven onderzoekers aan dat het proces van beoordeling bij het laatst ingediende project langer dan drie maanden had geduurd, terwijl 22% van de respondenten de snelheid van het toetsingsproces als matig of slecht beoordeelde. In bijna alle gevallen (94%) had de toetsingscommissie de onderzoeker om één of meer aanpassingen in het onderzoeksprotocol gevraagd, in ongeveer de helft van de gevallen meer dan een keer. Het is opvallend dat de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek relatief vaak lang duurde (in 20% van de gevallen meer dan zes maanden) en dat daarbij ook vaker dan bij ander onderzoek drie keer of vaker om aanpassingen werd gevraagd (28%). Een kwart van de onderzoekers vond de gevraagde aanpassingen (deels) niet terecht: zij vonden bijvoorbeeld dat de toetsingscommissie onvoldoende inhoudelijke kennis had, zich te veel met de inhoud van een protocol bemoeide, niet goed had gelezen, te veel op details lette, te veel eisen aan een weinig belastend onderzoek stelde, of inconsistent was.

Tabel 6.5 Enquête onderzoekers: ervaringen met toetsing (N=238)<sup>358</sup>

<i>Waarom heeft u dit onderzoeksprotocol bij deze specifieke METC ingediend?</i> <sup>359</sup>	N	%
Deze METC is verbonden aan de instelling waar het onderzoek onder viel	214	90
Van deze METC weet ik dat ze soepel zijn	1	0
Van deze METC weet ik dat ze snel zijn	6	3
Met deze METC heb ik goede contacten	10	4
Het protocol diende vanwege de aard van het onderzoek beoordeeld te worden door de CCMO	19	8
Anders	9	4
<i>Hoe lang heeft het proces van beoordeling in totaal geduurd (zonder beoordeling van evt. amendementen)?</i>		
Minder dan drie maanden	95	40
Drie tot zes maanden	115	48
Meer dan zes maanden	28	12
<i>Wat vond u van de <u>snelheid</u> van de beoordeling door de METC?</i>		
Goed / voldoende	152	64
Wisselend	34	14
Matig of slecht	52	22
<i>Hoe vaak heeft de METC u om aanpassingen van het onderzoeksprotocol gevraagd?</i>		
De METC heeft niet om aanpassingen gevraagd	14	6
Een keer	106	45
Twee keer	81	34
Drie keer of meer	36	15
<i>Vond u de gevraagde aanpassing(en) terecht?</i>		
Ja	164	73
Nee	60	27

### 6.3.4 Deskundigheid onderzoekers

Uit de enquête onder de leden van de toetsingscommissies bleek dat zij niet erg positief zijn over de kennis van onderzoekers van de WMO: 11% vond die kennis over het algemeen goed, 31% voldoende, 40% sterk wisselend en 12% vond de kennis van onderzoekers matig tot slecht. Sommige respondenten lichtten daarbij toe dat zij de indruk hebben dat de verplichting voor onderzoekers binnen veel (academische) onderzoeksinstellingen om een BROK-cursus (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers) te volgen, de kennis over de WMO duidelijk verbeterd heeft. De positieve invloed van de BROK-cursus werd ook door de geïnterviewde toetsingscommissies en onderzoekers geregeld gemeld. Een aantal leden van toetsingscommissies gaf aan dat vooral stagebegeleiders en senioronderzoekers zich onvoldoende inspannen om een adequaat protocol en adequate proefpersoneninformatie op te stellen.

<sup>358</sup> De vragen in deze tabel hebben betrekking op de laatste keer dat een toetsingscommissie een door de respondent ingediend WMO-plichtig onderzoeksprotocol had beoordeeld.

<sup>359</sup> Een of meer antwoorden mogelijk.

In zeven van de 33 bestudeerde protocollen bleek het om een afstudeeronderzoek of wetenschappelijke stage te gaan van *nurse practitioners*, apothekers of artsen in opleiding, of van studenten geneeskunde. Deze zeven protocollen betroffen kortdurend onderzoek waarvan de student veelal de indiener was. Sommige begeleiders bleken het zelfstandig indienen van een onderzoeksprotocol bij een toetsingscommissie als deel van het leerproces te beschouwen. Voor de toetsingscommissies betekende dit dat zij veel tijd kwijt waren met het verbeteren van het protocol. Het vele heen en weer gaan van protocollen kan de onderzoeker bovendien in tijdnood brengen. Eén van de commissies gaf aan het niet te accepteren dat een student een protocol indient. Verder twijfelen commissies er soms over of dergelijk onderzoek wel WMO-plichtig is. Men vermoedt bovendien dat kortdurend onderzoek met een gering aantal proefpersonen vaak niet voor toetsing wordt ingediend, omdat er toch niet over wordt gepubliceerd. Een senioronderzoeker gaf aan dat men tegenwoordig vanwege de tijdrovende toetsingsprocedure voor stageonderzoek gebruik gemaakt van al lopend onderzoek. Uit het dossieronderzoek bleek dat een stage of afstudeeronderzoek soms werd gestaakt bij onvoldoende deelnemers. In dat geval zijn wel proefpersonen belast, maar is een relevante uitkomst van het onderzoek niet meer mogelijk.

### 6.3.5 Deskundigheid en onafhankelijkheid van de erkende toetsingscommissies

De leden van toetsingscommissies is ook gevraagd naar een oordeel over de deskundigheid van hun toetsingscommissie. De meeste leden waren hierover positief. In de enquête beoordeelde 98% van de commissieleden het functioneren van de eigen toetsingscommissie als 'goed' (83%) of 'voldoende' (14%). Vrijwel alle respondenten vonden de kennis van de WMO en van de specifieke regels voor geneesmiddelenonderzoek binnen de eigen toetsingscommissie 'goed' (resp. 64 en 62%) of 'voldoende' (resp. 30 en 30%). Een derde van de respondenten gaf aan wel eens bepaalde expertise te missen: vaak betrof dat specialistische kennis over een specifiek onderwerp, waarvoor in voorkomende gevallen een expert van buiten de commissie wordt geraadpleegd. Op een aantal gebieden werd door sommigen meer in het algemeen expertise gemist: dat betreft bijvoorbeeld expertise op het gebied van medische hulpmiddelen of psychologisch en psychiatrisch onderzoek. Een aantal commissies doet geregeld een beroep op externe deskundigen, al dan niet betaald. Sommige commissies hebben daar zelfs een apart budget voor. Vaak hebben toetsingscommissies leden met meer deskundigheden dan louter de wettelijke verplichte disciplines. Het meest werden daarbij genoemd een verpleegkundige, een psycholoog of een gedragswetenschapper. Vrijwel alle toetsingscommissies bleken bij elk onderzoek met kinderen, met of zonder geneesmiddelen, een kinderarts in te schakelen. Zij achten de inbreng van de kinderarts belangrijk en menen dat deze eis (art 13e WMO) niet alleen bij geneesmiddelenonderzoek zou moeten gelden.

De geïnterviewde toetsingscommissies konden zich alle vinden in de vijf, respectievelijk zeven, wettelijke verplichte disciplines (artikel 16 WMO). Wel vond een aantal commissies de CCMO-richtlijn ten aanzien van de deskundigheid te streng, waardoor zij moeite hebben om posities binnen de toetsingscommissie in te vullen. Met name de eis dat het lid dat beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon, niet actief mag zijn in de zorgsector werd niet door iedereen onderschreven. Een onderwerp dat eruit sprong in de interviews was het gevoelde gebrek aan expertise met betrekking tot medische hulpmiddelen. Voor de toetsingscommissies is het toetsingskader voor onderzoek met medische hulpmiddelen niet altijd duidelijk. Men zou graag meer helderheid willen over de regelgeving die van toepassing is en de criteria waaraan men de door de onderzoeker

aangeleverde informatie dient te toetsen. Soms wordt weliswaar voor de technische kant van het hulpmiddel een beroep gedaan op een klinisch fysicus, maar men weet niet goed waar men terecht kan met vragen over de medische kant van het hulpmiddel (hoe reageert het hulpmiddel in het lichaam?). Eén geïnterviewde toetsingscommissie had geprobeerd dit op te lossen door het arts-lid zich te laten specialiseren in medische hulpmiddelen, zodat deze ook beter in staat is zinvol met de fysicus te overleggen.

Het blijkt vanzelfsprekend, noch eenvoudig voor de commissieleden om hun deskundigheid op peil te houden. Voorheen was er een landelijke cursus voor leden van toetsingscommissies (NOMET: Nationaal Opleidingstraject Medisch-Ethische Toetsing), maar deze is gestopt. Veel (academisch) onderzoekers die lid zijn van een erkende toetsingscommissie hebben weliswaar de BROK-cursus gevolgd, maar een cursus gericht op de specifieke taken van een toetsingscommissie zou welkom zijn. Sommigen suggereerden hier een rol voor de CCMO. Andere commissies proberen intern te voorzien in de behoefte aan scholing.

### 6.3.6 Multicenteronderzoek en lokale uitvoerbaarheid

Uit de casestudies bleek dat toetsingscommissies verschillende definities gebruiken van multicenteronderzoek. Soms wordt internationaal multicenteronderzoek waarbij één centrum in Nederland deelneemt als multicenteronderzoek, soms als monocenteronderzoek beschouwd. Over de vraag of een studie multicenteronderzoek is, kan discussie ontstaan met de onderzoeker. In de bestudeerde protocollen was dat tweemaal het geval. Hierbij waren de deelnemende centra geen ziekenhuizen, maar scholen en verloskundigenpraktijken. Omdat de oordelende toetsingscommissies deze studies als multicenteronderzoek definieerden, werden de deelnemende centra verplicht tot afgifte van lokale uitvoerbaarheidsverklaringen (LUV). De onderzoekers gaven aan dat dit niet werkbaar en ook niet nodig was. In één van de twee gevallen ging de toetsingscommissie hiermee akkoord.

De afgifte van de LUV bij multicenteronderzoek bleek tot veel vertraging te kunnen leiden. De LUV dient te worden afgegeven door de Raad van Bestuur (RvB) van elk deelnemend centrum, maar deze blijkt geregeld de lokale toetsingscommissie om advies te vragen en laat soms zelfs de beoordeling opnieuw doen. In de enquête gaf 13% van de onderzoekers aan dat het verkrijgen van een LUV een complex administratief proces is dat veel tijd kost en vaak verder gaat dan het beoordelen van de uitvoerbaarheid van een onderzoek. Ook vond 59% dat bij multicenteronderzoek te vaak dubbele toetsing door lokale toetsingscommissies plaatsvindt. In de casestudies was eveneens in een enkel dossier een complete dubbele beoordeling van de studie door een lokale toetsingscommissie aanwezig. Sommige geïnterviewde toetsingscommissies gaven ook aan regelmatig dubbele toetsing te zien. De meeste toetsingscommissies zeiden zelf geen tweede inhoudelijke beoordeling uit te voeren en zich te beperken tot het beoordelen van de uitvoerbaarheid (gemandateerd door de Raad van Bestuur). Bij een aantal instellingen is de toetsingscommissie niet betrokken bij de afgifte van de LUV, maar gebeurt dit bijvoorbeeld door een trialbureau. Een enkele commissie gaf aan wel degelijk een inhoudelijke toets uit te voeren op verzoek van de RvB.

*“Volgens ons treedt de CCMO in de zeggenschap van de RvB, wanneer zij met hun richtlijn opleggen dat je als METC van een deelnemend centrum geen inhoudelijke beoordeling mag*



*doen. Volgens de kwaliteitswet instellingen is de RvB verantwoordelijk voor (de kwaliteit van) het onderzoek in huis. Het is dus niet meer dan logisch dat zij hier dan ook controle op willen hebben via hun METC.”*

De dubbele beoordeling blijkt zich voornamelijk te richten op de proefpersoneninformatie-formulieren, waarin soms aanpassingen nodig zijn die te maken hebben met de specifieke gang van zaken in de instelling.

Sommige onderzoekers waarschuwden dat de vertraging die kan ontstaan door het tijdrovende proces van uitvoerbaarheidsverklaringen een negatieve invloed heeft op participatie van Nederlandse centra aan internationale multicenterstudies. Enkele onderzoekers uitten ook kritiek op de nieuwe multicenterprocedure van de CCMO die per 1 maart 2012 in werking treedt, waarbij de LUV wordt vervangen door een onderzoeksverklaring die, voorafgaand aan de toetsing door de toetsingscommissie, dient te worden afgegeven door het hoofd van de afdeling. Ook heeft niet iedereen er vertrouwen in dat deze beoordeling kan worden overgelaten aan de afdelingshoofden.

*“De oplossing die CCMO voor het multicenteronderzoek denkt te bieden is een schijnoplossing, omdat de ziekenhuizen elkaar niet vertrouwen. Probleem is ook dat in Nederland er geen verplichte tijdslijnen voor afgifte van de LUV zijn. En de Raden van Bestuur kunnen niet over één nacht ijs gaan, omdat ze expliciet door de minister verantwoordelijk zijn gesteld voor de kwaliteit van klinisch onderzoek in hun instelling.”*

### 6.3.7 Samenwerking erkende toetsingscommissies en de CCMO

De geënquêteerde leden van toetsingscommissies waren gematigd enthousiast over de samenwerking tussen de CCMO en de erkende toetsingscommissies: ruim een derde vond dat de CCMO de toetsingscommissies adequate ondersteuning en voldoende vrijheid biedt, de helft was daarover neutraal, en een op de zeven was daarover ontevreden. Een derde van de respondenten vond de samenwerking en afstemming tussen de erkende toetsingscommissies onderling onvoldoende.

Tabel 6.6 Enquête leden van toetsingscommissies: stellingen (N=227)

In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?	Geheel eens	Eens	Neutraal			Geheel oneens
			Oneens	%		
De CCMO biedt de METC's adequate ondersteuning	3	35	48	12	2	
De CCMO biedt de METC's voldoende vrijheid	4	32	47	15	2	
Er wordt voldoende samengewerkt en afgestemd tussen de verschillende METC's	1	10	56	29	4	

De geïnterviewde voorzitters en secretarissen waardeerden de ondersteuning vanuit de CCMO wel. Men vond echter dat de CCMO soms erg directief is. Ook vonden zij het lastig dat niet altijd duidelijk te onderscheiden is wat wettelijk vereist is en welke regels door de CCMO worden opgelegd.

## 6.4 Informed consent

### 6.4.1 Werving

Hoewel het een vast onderdeel van een onderzoeksprotocol zou moeten zijn, was bij zeven studies die wij in het kader van het dossieronderzoek hebben bekeken de procedure van werving en informed consent niet in het protocol beschreven. In de meeste gevallen was de informatie wel uit het ABR-formulier te halen. Verder was bij een aantal internationale multicenterstudies alleen een algemene tekst over de werving en het informed consent in het internationale protocol aanwezig. Hoe de werving in de deelnemende Nederlandse centra gebeurde was dan niet op te maken uit de dossiers. Bijna altijd was er gelegenheid voor de proefpersoon om voorafgaand aan de beslissing tot deelname vragen te stellen in een gesprek. Slechts bij één studie was er alleen schriftelijk contact met de proefpersoon geweest.

Uit de vraaggesprekken met de onderzoekers kwamen twee algemene problemen naar voren: het feit dat de werving altijd tegenvalt, zodat de inclusie van de patiënten vertraging oploopt, en het feit dat de toetsingscommissie vaak veel commentaar heeft op de werving en het proefpersoneninformatieformulier (PIF). In een enkel geval kwam aan de orde dat de wervingsprocedure, zoals voorgesteld door de onderzoeker, door de oordelende commissie niet werd toegestaan. Werving via vrienden of collega's mocht bijvoorbeeld niet, omdat daarmee de beslissingsvrijheid van de proefpersoon niet gegarandeerd zou zijn. Door één toetsingscommissie werden ook andere zorgen hieromtrent geuit.

*“Op de afdeling psychologie kunnen studenten studiepunten krijgen als ze meedoen met onderzoek. Wij vinden dit gevaarlijk, is dit een goede incentive?”*

Eén commissie zei het toe te laten dat een bedrijf begint met het werven van proefpersonen voordat goedkeuring van de toetsingscommissie is verkregen. Het gaat daarbij om fase I onderzoek.

*“Dit is nodig voor dit soort onderzoek in verband met concurrentie. In andere landen is men veel soepeler. Ik weet dat uit de VS veel klachten komen over het feit dat veel fase 1 onderzoek naar de ontwikkelingslanden gaat. Ook naar Oost-Europa. Ik wil niet zeggen dat de wet belemmerend werkt voor de voortgang van onderzoek, maar de uitvoeringsregels van de CCMO zorgen hier wel voor.”*

Slechts bij één protocol uit het dossieronderzoek werd via een patiëntenvereniging geworven die ook had meegedacht over de inhoud van het PIF.

Veel toetsingscommissies hebben, wanneer het om patiënten gaat, een voorkeur voor werving door de behandelaar en niet door de onderzoeker. Onderzoekers vinden dit omslachtig, zeker voor weinig belastend onderzoek. Andere toetsingscommissies willen echter juist niet dat de behandelaar werft.

*“Wij adviseren de onderzoekers om werving en informatie niet door de behandelaar te laten doen. De informed consent procedure moet volgens ons gedaan worden door de*

*onderzoeker. De behandelaar kan wel de eerste informatie over de studie vertellen en daarna verwijzen naar de onderzoeker.”*

Het nut en de rol van de onafhankelijk arts werden door sommige onderzoekers in de interviews betwijfeld. Eén onderzoeker merkte op dat deze nooit wordt geraadpleegd en dat beter de huisarts de rol van onafhankelijk adviseur zou kunnen vervullen. Eén geïnterviewde toetsingscommissie gaf aan dat er binnen de commissie geregeld discussie was over de onafhankelijkheid van de opgevoerde onafhankelijke arts.

### **Wilsonbekwame proefpersonen**

De casestudies betroffen zes studies met wilsonbekwamen: vier studies met kinderen en twee met (onder andere) meerderjarige wilsonbekwamen. Er zijn op basis van de dossiers geen problemen rondom de informed consent procedure naar voren gekomen.

Slechts één toetsingscommissie liet zich in het interview uit over de informed consent procedure bij meerderjarige wilsonbekwamen:

*“Bij studies op de Intensive Care (bijvoorbeeld met comapatiënten) en bij neurologische studies (bijvoorbeeld met patiënten met beroertes) letten we erg goed op de informed consent procedure. Maar hier hebben we geen discussie over in de toetsingscommissie, want het beleid is goed uitgekristalliseerd. We bekijken wel of de onderzoeker zich aan de regels houdt. Bijvoorbeeld in een noodsituatie eerst mondelinge toestemming en achteraf schriftelijk. De afweging is hoe groter het belang voor de patiënt, hoe soepeler je kunt omgaan met de regels. Regels zijn er om de veiligheid van patiënten te waarborgen, maar je zult altijd balanceren op de grens om verder te komen in de wetenschap en de gezondheidszorg. De wet is soms strenger op dit gebied dan de praktijk.”*

Van alle respondenten in de enquête onder onderzoekers deden er 66 (28%) wel eens onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen. Van hen vond 11% dat de WMO tot knelpunten leidt bij de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek onder wilsonbekwamen, en 39% dat er knelpunten zijn bij andere typen onderzoek. Uit de toelichtingen blijkt dat men toetsingscommissies soms te streng vindt wat betreft de beoordeling van de belasting die een onderzoek met zich meebrengt voor de wilsonbekwame proefpersoon.

*“Het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is door de huidige regelgeving (met definities als ‘verwaarloosbaar risico’ en ‘minimale belasting’) praktisch bijna onuitvoerbaar. Hierdoor zijn behandelingen vaak niet of niet adequaat getest op jonge kinderen. Dit is onethisch. Terwijl kinderen dezelfde rechten hebben om in trials geïnccludeerd te worden. Hier zou naar mijn mening verandering in moeten komen.”*

*“Met name ten opzichte van ‘wilsonbekwame’ mensen, in ons geval kinderen, zou de WMO minder restrictief kunnen zijn. Er kan mijns inziens een goed en veilig kader geschapen worden om toch op juiste wijze onderzoek bij kinderen te kunnen doen en*

*hun belangen daarin goed af te wegen, zonder per definitie af te wijzen. Dit kan mogelijk ook betere kwaliteit van onderzoek opleveren dat weer ten goede komt aan de (algemene) wilsonbekwame patiënt.”*

*“Er moet meer en makkelijker onderzoek met kinderen mogelijk zijn. Daarbij is het wellicht interessant om beoordelende commissies op te richten die louter bestaan uit professionals die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen.”*

#### 6.4.2. Proefpersoneninformatieformulier

Hoewel de geïnterviewde onderzoekers regelmatig zeiden het model van de CCMO en/of een erkende toetsingscommissie te gebruiken, bleek uit de bestudeerde dossiers dat er bij de toetsing vaak problemen werden gezien in het proefpersoneninformatieformulier. Ook uit de enquête bleek dat onderzoekers moeite hebben met het opstellen van een PIF dat volgens henzelf en volgens de toetsingscommissie voldoet.

Tabel 6.7 Enquête onderzoekers: stelling PIF (N=232)

In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?	Geheel eens	Eens	Neutraal	Oneens	Geheel oneens
	%				
Proefpersoneninformatieformulieren (PIF's) worden vaak te ingewikkeld door de vele eisen die er aan worden gesteld	30	39	12	17	2

Bij internationaal commercieel onderzoek komt het PIF meestal van de industrie. Het wordt dan vertaald en naar de Nederlandse situatie toegeschreven. Het PIF van de industrie blijkt vaak niet aan de eisen te voldoen. Vooral de Amerikaanse PIF's die vaak lange lijsten van bijwerkingen bevatten, vormen een probleem. Zoals een onderzoeker opmerkte:

*‘Het PIF van de industrie is een groot knelpunt: het houdt de doorlooptijd op, omdat herschrijven nodig is. De industrie wil vaak pas aanpassingen toestaan als de toetsingscommissie dat eist. Het gezamenlijke format (voor de farmaceutische industrie) dat Nefarma beoogt, slaagt alleen als de internationale hoofdkantoren ermee instemmen. De enige oplossing zou zijn dat de CCMO een bindend template voorschrijft.’*

Niet alleen voor de onderzoekers is het PIF een heikel punt, ook voor de toetsingscommissies. Zoals een aantal toetsingscommissie zei:

*“Het PIF blijft een weerbarstig probleem, voornamelijk bij protocollen van de industrie. In de laatste jaren zien we zeker een vooruitgang in lengte, ze zijn veel korter geworden.”*

*“Hoe krijg je het voor elkaar dat je op en top PIF’s hebt? Dit is in principe heel makkelijk maar toch krijg je het als commissie in samenspraak met de onderzoeker niet gedaan. Waarom lukt dat niet met z’n allen? Je sleutelt eraan, maar het wordt nooit optimaal.”*

*“Er is een groot verschil in wat de onderzoeker belangrijk vindt, wat de toetsingscommissie wil en wat de proefpersoon wil weten. De onderzoeker moet denken vanuit de proefpersoon, wat wil de proefpersoon weten. Daar hameren we enorm op als toetsingscommissie.”*

De toetsingscommissies werken veelal met het voorbeeld van de CCMO, soms hebben ze zelf een aangepaste versie opgesteld. Er is duidelijk een spanningsveld tussen het leesbaar en begrijpelijk houden van het PIF en het streven naar volledigheid. Het blijkt niet gemakkelijk om onderzoek in eenvoudige, jargonvrije taal uit te leggen. Het inkorten van PIF’s helpt niet, omdat dan veel meer informatie in bijlagen wordt opgenomen. Daarnaast vinden de toetsingscommissies dat de voordelen van het meedoen aan het onderzoek regelmatig te veel worden benadrukt, zodat het onderzoek te gunstig wordt voorgesteld voor de proefpersoon.

Het blijkt niet makkelijk om PIF’s te verbeteren. Er werden verschillende strategieën geopperd:

*“Je moet concrete voorstellen voor verbetering doen aan de onderzoeker. Niet alleen opmerkingen, maar ook direct suggestietekst meesturen. Anders is het een eindeloos proces.”*

*“Eigenlijk zou je met alle toetsingscommissies tezamen strenger moeten zijn. Slechte lange PIF’s niet in behandeling nemen. Hier hebben we bij het voorzittersoverleg wel eerder over gepraat, maar toch doen we het met z’n allen niet.”*

De informatiebrochure voor proefpersonen van VWS heeft geen oplossing geboden. Deze brochure wordt lang niet altijd uitgedeeld, onder andere omdat onderzoekers vinden dat de tekst te veel op geneesmiddelenonderzoek is geschreven en deze niet geschikt is voor gedragswetenschappelijk onderzoek. Slechts bij 11 van de 33 casestudies werd in het PIF verwezen naar de algemene brochure of ontving de proefpersoon de brochure naast het PIF. Zoals een onderzoeker zei:

*“Deze geven wij niet standaard bij het PIF. Voor onze specifieke populatie is hij wat aan de simpele kant. Wij hebben over het algemeen te maken met mensen die al veel in het ziekenhuis zijn en dus redelijk bekend zijn met medische terminologie”.*

Uit de enquêtes bleek dat slechts een kwart van de proefpersonen zich kon herinneren dat zij de algemene informatiebrochure voor proefpersonen hadden ontvangen; zij vonden deze brochure voor zover zij zich konden herinneren allemaal duidelijk. Ook de meeste leden van toetsingscommissies kunnen de algemene brochure wel waarderen. 72% van de respondenten gaf aan dat de brochure een nuttige aanvulling is op de onderzoeksspecifieke informatie en 75% vond ook dat proefpersonen deze informatie horen te ontvangen.

Ook bleek uit de enquête dat problemen met de informatie aan proefpersonen zich toespitsen op drie aspecten: de leesbaarheid van het PIF, de kwaliteit van de informatie over de belasting en de risico’s

die het onderzoek met zich meebrengt voor de proefpersonen, en van de informatie over het doel en de inhoud van het onderzoek. Slechts 23% van de respondenten beoordeelde de kwaliteit van de PIF's die zij toetsen over het algemeen als goed of voldoende.

Tabel 6.8 Enquête leden van toetsingscommissies: kwaliteit PIF's (N=235)

<i>Wat vindt u in het algemeen van de kwaliteit van de proefpersoneninformatieformulieren (PIF's) die u moet beoordelen?</i>	N	%
Goed	6	3
Voldoende	47	20
Sterk wisselend	151	64
Matig	23	10
Slecht	7	3
Dat weet ik niet	1	0

De geënquêteerde proefpersonen waren tevreden over de manier van werving en over de informatie die zij kregen. Vrijwel alle geënquêteerde proefpersonen zeiden geïnformeerd te zijn over het doel van het onderzoek, de doelgroep, de mogelijkheid om zich terug te trekken en de omgang met verstrekte gegevens. Driekwart zei geïnformeerd te zijn over de nadelen en risico's van deelname, en iets meer dan de helft zei geïnformeerd te zijn over het al dan niet verzekerd zijn tegen schade door deelname aan het onderzoek. Informatie was vrijwel altijd schriftelijk en/of mondeling verstrekt, slechts een enkele keer werd gebruik gemaakt van het internet of email. De proefpersonen voelden zich allemaal volledig vrij om te beslissen over deelname aan het onderzoek en zij kregen bijna altijd enige dagen tot weken bedenktijd voor hun beslissing. Daarbij werd zelden tot nooit informatie opgevraagd bij een patiëntenvereniging.

Tabel 6.9 Enquête proefpersonen: deelname en informatie (N=90)

<i>Werd het u op een prettige manier gevraagd?</i>	N	%
Ja	88	95
Nee	2	2
Onbekend	3	3
<i>Voelde u zich volledig vrij om te beslissen of u deel wilde nemen aan het onderzoek?</i>		
Ja	93	100
Nee	0	0
<i>Hoeveel bedenktijd kreeg u om te beslissen over deelname aan het onderzoek?</i>		
Ik kreeg geen bedenktijd	1	1
Een dag of minder	6	6
Enkele dagen	13	14
Een tot twee weken	15	16
Meer dan twee weken	26	28
Dat weet ik niet meer	32	34

Voor driekwart van de proefpersonen was de belangrijkste reden om deel te nemen aan het

onderzoek dat zij hoopten dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben; de helft van de proefpersonen hoopte (daarnaast) er zelf beter van te worden, en voor een kwart was de financiële vergoeding een belangrijke reden.

Tabel 6.10 Enquête proefpersonen: redenen om deel te nemen aan onderzoek (N=93)

<i>Wat was voor u de belangrijkste reden om deel te nemen aan het onderzoek?</i>		
<i>(U kunt meer dan een antwoord aankruisen)</i>	N	%
Ik hoopte dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben	70	75
Ik hoopte dat ik er wat aan zou hebben	43	46
Ik hoopte dat de dokter er wat aan zou hebben	27	29
Ik vond het moeilijk om te weigeren	0	0
Ik kreeg er een financiële vergoeding voor	21	23
Ik heb er niet echt goed over nagedacht	1	1
Anders	6	6

Deelname aan onderzoek werd door ongeveer een op de acht proefpersonen als een belasting ervaren: zij noemden daarbij vooral het tijdsbeslag of het feit dat deelname aan het onderzoek gepaard ging met angst of emoties. Vrijwel alle proefpersonen voelden zich vrij om zich terug te trekken uit het onderzoek en zouden nog een keer meedoen als het ze gevraagd zou worden.

Tabel 6.11 Enquête proefpersonen: ervaringen (N=90)

<i>Hoeveel tijd heeft deelname aan het onderzoek u naar schatting in totaal gekost (dus bovenop de eventuele behandeling die u toch al kreeg)?</i>		
	N	%
Minder dan vier uur	44	47
Vier tot acht uur	13	14
Meer dan acht uur	26	28
Dat weet ik niet meer	10	11
<i>Vond u deelname aan het onderzoek een belasting?</i>		
Ja	12	13
Nee	81	87
<i>Kon u zich op ieder gewenst moment terugtrekken uit het onderzoek?</i>		
Ja	83	90
Nee	3	3
Dat weet ik niet meer	6	7
<i>Zou u weer meedoen met dit onderzoek als u dat zou worden gevraagd?<sup>360</sup></i>		
Ja	79	87
Nee	3	3
Dat weet ik niet	9	10

<sup>360</sup> Eén missende waarde.

### 6.4.3 Analyse van inhoud en leesbaarheid PIF's

Dertig PIF's uit de casestudies zijn bestudeerd op de aanwezigheid van de onderwerpen zoals gesteld in de criteria in WMO artikel 6, lid 5 (doel, aard, duur, risico's en bezwaren van het onderzoek). In al deze PIF's werd het doel en de aard van het onderzoek beschreven. In zes PIF's werd de duur van het onderzoek niet vermeld, in zeven werden de risico's van deelname niet genoemd, in tien werden de risico's van het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon niet vermeld en in acht PIF's werd geen melding gemaakt van de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich mee zou kunnen brengen. Daarnaast werd in zeven PIF's de proefpersoonverzekering of ontheffing daarvoor niet vermeld.

Om de leesbaarheid van de PIF's ook objectief te testen zijn dezelfde dertig PIF's door BureauTaal geanalyseerd. Uit deze analyse bleek dat het taalniveau van de teksten zo hoog is dat veel proefpersonen niet zullen begrijpen wat er van hen wordt verwacht. Met uitzondering van één PIF, bleken alle PIF's op taalniveau C1 of hoger te liggen. Eén van de kenmerken van taalniveau C1 is 'abstracte taal'. Een tekst op taalniveau C1 kan zodanig abstract zijn, dat de gemiddelde Nederlander niet begrijpt welk gedrag er van hem wordt verwacht. Het taalniveau van de formulieren stelt proefpersonen dus niet in staat een goede, geïnformeerde beslissing over deelname aan het onderzoek te nemen, zich goed voor te bereiden en op de juiste manier mee te werken. Als het taalniveau van de PIF's verlaagd zou worden naar B1 zouden proefpersonen beter weten wat zij moeten doen, en zouden ze een betere beslissing kunnen nemen. Een uitgebreidere beschrijving van de bevindingen van BureauTaal is te vinden in bijlage 10.

## 6.5 Geneesmiddelenonderzoek

### 6.5.1 Definitie geneesmiddelenonderzoek

Elf van de 33 bestudeerde protocollen betroffen geneesmiddelenonderzoek, waaronder vier commercieel en zeven *investigator-initiated*. Eén protocol betrof een therapeutisch onderzoek met kinderen. Er waren vijf studies met een niet-geregistreerd geneesmiddel en zes met een geregistreerd geneesmiddel, waarbij in drie daarvan een nieuwe indicatie of dosering werd onderzocht.

Uit de vraagesprekken bleek dat het voor vrijwel alle toetsingscommissies onduidelijk is wanneer een onderzoek onder het regime voor geneesmiddelenonderzoek valt. Sommige toetsingscommissies meenden dat onderzoek met geneesmiddelen die al standaard worden gegeven geen geneesmiddelenonderzoek is in de zin van de wet, terwijl andere commissies meenden dat dit wel het geval is. Ook de volgende interpretatie werd genoemd:

*“Onderzoek naar standaardgeneesmiddelen waarbij de onderzoeker op verschillende tijden monsters neemt, is geneesmiddelenonderzoek en valt onder de EG-richtlijn.”*

Weer een andere toetsingscommissie vond dat de regels voor geneesmiddelenonderzoek alleen van toepassing zijn als het geneesmiddel wordt toegediend in het kader van het onderzoek, de proefpersoon het middel anders niet zou krijgen, én er een kans is op onverwachte bijwerkingen.



Toetsingscommissies blijken het begrip geneesmiddelenonderzoek dus verschillend te interpreteren, waardoor mogelijk aan hetzelfde type onderzoek verschillende eisen worden gesteld. Er bestaat vooral onduidelijkheid, zowel bij onderzoekers als toetsingscommissies, als het gaat om diagnostische producten, geneesmiddelen voor farmacologische manipulatie, hulpstoffen en voedingssupplementen. Een onderzoeker verwoordde het als volgt:

*“Dat is dus het lastige: wij doen drugsonderzoek en dienen drugs zoals xtc toe, dit valt onder geneesmiddelenonderzoek, maar ook weer niet. De informatie die beschikbaar is over medicijnen is er namelijk meestal niet voor drugs, waardoor aan bepaalde eisen voor toetsing niet kan worden voldaan. Het kost veel tijd en creativiteit om hier omheen te werken.”*

## 6.5.2 Toepassing van wettelijke regels voor geneesmiddelenonderzoek

### **Kennis van de richtlijn**

Een derde van de onderzoekers die de enquête hebben ingevuld voerde geneesmiddelenonderzoek uit. Zij gaven bijna allemaal aan goed (44%) of enigszins (50%) op de hoogte te zijn van de inhoud van richtlijn 2001/20/EG. Van deze onderzoekers was 25% het eens met de stelling dat de richtlijn identiek is aan het GCP richtsnoer, terwijl 58% daarover geen mening had. Slechts 17% was het hier (terecht) mee oneens. Daarnaast was 51% van de onderzoekers het (terecht) eens met de stelling dat de richtlijn is opgenomen in de WMO, 42% stond neutraal tegenover deze stelling en 7% was het er mee oneens.

Een ruime meerderheid (71%) van de geënquêteerde onderzoekers vond de bepalingen in richtlijn 2001/20/EG duidelijk. In de toelichting op de enquête maakten onderzoekers hierbij nog wel een kanttekening.

*“De richtlijn zelf is niet goed leesbaar vanwege het juridische formele taalgebruik. De richtsnoeren die uit de richtlijn zijn voortgekomen zijn wel handzaam.”*

Toetsingscommissies beoordeelden de kennis van de specifieke regels voor geneesmiddelenonderzoek binnen hun commissie in het algemeen als goed (62%) of voldoende (30%).

### **Knelpunten**

Ongeveer de helft van de onderzoekers ervaart knelpunten bij de toepassing van WMO-regels voor geneesmiddelenonderzoek: het meest frequent (38%) werd het aanleveren van documentatie genoemd. In de toelichtingen bij de enquête werd nogal eens aangegeven dat men de hoeveelheid administratie als een grote belasting ervaart. Dat zou vooral gelden voor *investigator-initiated* onderzoek, waarbij de administratie veelal door de onderzoeker zelf moet worden uitgevoerd. Andere knelpunten zijn de duale toetsing (door 11% genoemd), het melden en registreren van bijwerkingen (12%), en de regels voor wilsonbekwame proefpersonen (5%).

De toetsingscommissies beaamden dat de belasting voor de onderzoekers erg groot is bij geneesmiddelenonderzoek en dat de regels met name bij *investigator-initiated* onderzoek niet gemakkelijk uitvoerbaar zijn. Voor de toetsingscommissies zelf is de administratieve last sinds de implementatie van de EG-richtlijn in de WMO ook groter geworden.

*“Deze richtlijn zorgt tevens voor heel veel papierwerk voor het secretariaat. Over het algemeen voegt het extra papierwerk niets toe voor ons.”*

Bij onderzoek met nieuwe geneesmiddelen en bestaande middelen met een nieuwe indicatie of dosering hebben toetsingscommissies begrip voor de strengere regelgeving. Een aantal commissies vindt echter het wettelijke regime voor sommige soorten geneesmiddelenonderzoek te streng. Een voorbeeld is onderzoek met geregistreerde middelen die proefpersonen ook op recept kunnen krijgen voor een verwante indicatie of een aangepaste dosering. De uitvoeringsregels op grond van de WMO schrijven voor dat men deze middelen door de apotheek moet laten herpakken. Dit vindt men een onnodige en dure belasting die vooral *investigator-initiated* onderzoek treft. Enkele toetsingscommissies meldden dat onderzoekers door de strenge regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek soms afzien van onderzoek met geneesmiddelen.

*“Het is zo'n ongelooflijk karwei dat dit de deelname aan geneesmiddelenonderzoek ontmoedigt, en bovendien trials veel duurder maakt door de vele kosten die dit extra met zich meebrengt.”*

*“Het uitgangspunt van de EG richtlijn is in orde, de praktische uitvoering veel te log en complex.”*

*“De richtlijnen zijn heel streng voor investigator-initiated onderzoek. Een farmaceutisch bedrijf heeft meer personeel en geld om deze dingen te regelen. Sommig onderzoek (zoals bijvoorbeeld pharmacogenomics voor geneesmiddelen die al op de markt zijn) wordt daardoor heel moeilijk gemaakt!”*

*“De regelgeving maakt de opzet en uitvoering van voornamelijk investigator-initiated onderzoek erg ingewikkeld en tijdrovend.”*

## **IMPD en EudraCT-formulier**

Uit de vraaggesprekken en de enquête bleek het opstellen van een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) voor onderzoekers een struikelblok. Dat geldt ook voor de beoordeling ervan door de toetsingscommissies. Verschillende toetsingscommissies gaven aan hiervoor de kennis niet in huis te hebben. Een aantal toetsingscommissies zou graag zien dat de eenmalige cursus die is gegeven door het RIVM bij de invoering van het IMPD een vervolg krijgt. Eén indiener van een *investigator-initiated* geneesmiddelenonderzoek had zoveel problemen met het aanleveren van een compleet IMPD dat de start van het onderzoek een jaar was opgehouden.

Het *online* invullen van het formulier om het onderzoek aan te melden bij de European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT-formulier), blijkt voor onderzoekers eveneens lastig,

vanwege de software, maar ook omdat bij internationale studies elk land het formulier moet aanvullen.

*“Er is voor het doen van geneesmiddelenonderzoek ontzettend veel documentatie nodig. Soms wat teveel. Je kunt weken druk zijn met het indienen van één protocol. Het EudraCT-formulier is een verschrikkelijk formulier om in te vullen. Ik zou iedere beleidsmaker willen uitnodigen het zelf eens te proberen. Het kost ontzettend veel tijd, en wordt daarna door nooit meer iemand gelezen. Met name het feit dat het formulier niet toelaat de dingen naar waarheid in te vullen, omdat het dan allerlei foutmeldingen en inconsistenties aangeeft werkt frustrerend.”*

## **Monitoring**

In de vraaggesprekken met de onderzoekers kwamen problemen rondom de *on-site* monitoring van geneesmiddelenonderzoek bij *investigator-initiated* onderzoek naar voren. Een onderzoeker gaf aan dat het moeilijk is om aan de wettelijke eisen te voldoen. Men heeft moeite met het vinden van onafhankelijke monitors en met de kosten, die niet mogen worden begroot bij een subsidieaanvraag.

*“Een probleem hierbij is de eis dat monitoring dient te gebeuren door een onafhankelijk persoon. Ik snap dat het belangrijk is, maar in de praktijk is het erg lastig om iemand te vinden. Probleem hierbij is het feit dat het veel geld kost, wat je niet begroten kunt bij het aanvragen van een subsidie (heb ik namelijk geprobeerd, werkt tegen je). Tevens is het heel moeilijk om iemand met kennis van zaken te vinden buiten je eigen onderzoeksgroep en daarbij zorgt de onafhankelijkheid van de monitor ervoor dat de persoon vaak niet gemotiveerd is omdat hij niet betrokken is bij het onderzoek.”*

In de enquête en vraaggesprekken maakte een aantal onderzoekers kritische opmerkingen over het rapport van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) betreffende kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek waarin wordt geadviseerd monitoring af te stemmen op het risico van een studie.

*“In het NFU-advies staat geschreven wanneer en hoeveel er gemonitord dient te worden. Zij stellen voor dit afhankelijk te maken van het risico dat een proefpersoon loopt. Maar volgens mij is dit niet de juiste afweging. De complexiteit van de studie is een veel belangrijkere maatstaf.”*

*“Ik vind het wenselijk dat er een duidelijkere richtlijn voor de mate van monitoring komt. Vanuit de NFU is er weliswaar een advies uitgebracht (monitoring hangt onder andere af van risico), echter de risicokwalificatie is nog steeds erg onduidelijk naar mijn mening.”*

## SUSAR's

De registratie en beoordeling van onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR's) vormen voor toetsingscommissies een groot probleem. Dit wordt in de volgende paragraaf (6.6.2) besproken.

### **Onderscheid geneesmiddelenonderzoek / niet-geneesmiddelenonderzoek**

Een aantal toetsingscommissies begreep niet goed waarom de wet onderscheid maakt tussen geneesmiddelenonderzoek en ander onderzoek. Men meende dat ook niet-geneesmiddelenonderzoek risicovol kan zijn en dan aan dezelfde eisen zou moeten voldoen. In de enquête stelde 35% van de leden van toetsingscommissies dat de WMO-criteria voor geneesmiddelenonderzoek ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek zouden moeten gelden.

### **Eén keer nadere informatie vragen**

Volgens artikel 13g WMO mag de toetsingscommissie maar eenmaal nadere informatie vragen bij de beoordeling van een protocol voor geneesmiddelenonderzoek. Uit de vraagesprekken bleek slechts één toetsingscommissie zich hieraan te houden. De andere commissies vinden het gevolg, het geven van een negatief oordeel, te zwaar als de aanvullende informatie van de onderzoeker niet voldoet. Deze commissies hebben naar hun zeggen nooit kritiek gehoord van onderzoekers op herhaalde vragen bij geneesmiddelenonderzoek. Zij vinden het vreemd dat deze extra eis specifiek geldt voor onderzoek met geneesmiddelen, terwijl commissies over het algemeen bij dergelijk onderzoek juist meer vragen hebben dan bij niet-geneesmiddelenonderzoek.

## **6.6 Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek**

### **6.6.1. Start- en einddatum en voortgangsrapportage**

Uit de casestudies kwam een wisselend beeld naar voren wat betreft het toezicht door toetsingscommissies op de uitvoering van goedgekeurde onderzoeksprotocollen. De meeste commissies vinden toezicht wel belangrijk, al blijft toetsing hun voornaamste taak. Veel commissies gaven echter aan de mensen, noch de financiële middelen te hebben om goed toezicht te kunnen houden. De commissies bleken dan ook verschillend om te gaan met het registreren van start- en einddata en met het vragen naar en beoordelen van voortgangs- en eindrapportages. Eén commissie bleek helemaal geen startdata en voortgangsrapportages van onderzoek bij te houden, in verband met de beperkte capaciteit en het tekort aan middelen. De meeste toetsingscommissies vragen wel actief naar startdata, maar slechts weinig commissies gaan achter jaarlijkse voortgangsrapportages aan. Dit ondanks het feit dat veel commissies in de 'positief besluit'-brief stellen dat deze rapportages worden verwacht. Men laat het initiatief aan de onderzoeker. Zoals een toetsingscommissielid zegt:

*“Je vertrouwt op de onderzoeker dat hij het onderzoek volgens de regels uitvoert, maar je kunt het niet allemaal controleren.”*

Soms onderneemt men actie naar aanleiding van een voortgangsrapportage, bijvoorbeeld door uitleg te vragen over het achterblijven van patiëntenaantallen. Een eindrapportage blijkt door de meeste toetsingscommissies wel te worden gevraagd. Eén toetsingscommissie gaf aan een studie pas als voltooid te beschouwen, als de eindrapportage en de resultaten aan hen zijn gemeld. Niet alle commissies bespreken voortgangs- en eindrapportages in de vergadering, zij laten dit over aan het dagelijks bestuur.

*“Zo kom je er soms achter dat er patiënten in centra zijn geïncludeerd, terwijl je van deze centra nooit LUV'en van de onderzoeker hebt ontvangen.”*

Eén geïnterviewde toetsingscommissie merkte op dat als er meer onderzoek buiten de WMO zou vallen, er meer aandacht besteed zou kunnen worden aan risicovol onderzoek en het toezicht daarop. Deze toetsingscommissie gaf ook aan de toezichthoudende taak te gaan uitbreiden, door te starten met een *pilot* van toezicht op lopend onderzoek.

*“Dit gaan we doen bij studies, waarvan we vanuit de beoordeling van de protocollen denken dat er wel eens dingen mis zouden kunnen gaan. Hierbij willen we dan kijken hoe het onderzoek in de praktijk werkelijk verloopt.”*

Het verschil in de wettelijke verplichting tot voortgangsrapportage (jaarlijkse veiligheidsrapportage) en eindrapportage tussen geneesmiddelenonderzoek en niet-geneesmiddelenonderzoek werd niet logisch gevonden door de geïnterviewde toetsingscommissies. Zij gaven aan dat ook niet-geneesmiddelenonderzoek risicovol kan zijn. De meeste toetsingscommissies maken bij het toezicht dan ook geen onderscheid.

Uit de enquête kwam naar voren dat 57% van de leden van de toetsingscommissies vindt dat het houden van toezicht op de uitvoering van onderzoek een taak van de toetsingscommissies is. Driekwart van de leden van toetsingscommissies gaf aan dat de eigen toetsingscommissie enige vorm van toezicht bespreekt in de vergadering: dit betrof volgens 52% van de respondenten beoordeling van de voortgangs- en/of eindrapportage. Veel respondenten voegden daaraan toe dat het toezicht voornamelijk op het niveau van voorzitter en secretaris plaatsvindt, waarbij alleen opmerkelijke gevallen in de vergadering van de voltallige commissie besproken worden. Het is hierbij overigens opvallend dat leden van toetsingscommissies die verbonden zijn aan een universitair medisch centrum vaker dan anderen aangaven dat er bij hen geen toezicht op de uitvoering van onderzoek plaatsvindt.

De geïnterviewde onderzoekers bleken in de meeste gevallen door de toetsingscommissie op de verplichting van het doorgeven van start- en einddata en van indiening van voortgangs- en eindrapportages te worden gewezen. In de enquête gaf 85% van de onderzoekers aan dat de toetsingscommissie hen had verplicht om voortgangs- en/of eindverslagen in te dienen.

Tabel 6.12 Enquête onderzoekers: toezicht op lopend onderzoek (N=238)

<i>Bent u verplicht om voortgangs- en/of eindverslagen in te dienen bij de METC?</i>	N	%
Ja	202	85
Nee	11	5
Onbekend	25	11
<hr/>		
<i>Bent u verplicht om SUSAR's en/of SAE's te melden bij de METC?</i>	N	%
Ja	170	71
Nee	32	13
Onbekend	36	15

## 6.6.2 Registratie SAE's en SUSAR's

In tabel 6.12 is te zien dat volgens de onderzoekers bij 71% van de meest recent door hen ingediende onderzoeken het een verplichting was om ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE's) en/of onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR's) te melden. Bij geneesmiddelenonderzoek was dit in 100% van de gevallen een verplichting. In de praktijk vragen de meeste toetsingscommissies voor alle onderzoek om melding van SAE's en SUSAR's, ook als het geen geneesmiddelenonderzoek betreft. Dit heeft er echter toe geleid dat de toetsingscommissies een onoverzichtelijke stroom van SAE- en SUSAR-meldingen ter verwerking aangeboden krijgen. In de vraaggesprekken met de toetsingscommissies kwam duidelijk naar voren dat dit een groot probleem is. Vooral SUSAR's worden, met name vanuit de farmaceutische industrie, in grote aantallen aangeleverd en daarbij worden SAE's vaak onterecht als SUSAR's gemeld. Dit geeft een enorme belasting voor de toetsingscommissies. Zij hebben het idee dat de onderzoekers hun verantwoordelijkheden enigszins op hen afschuiven, terwijl de onderzoeker c.q. de verrichter eindverantwoordelijk is.

*“Bij nieuwe entiteiten die in verschillende landen en onderzoeken worden getest, komen zeer veel meldingen binnen; we zien soms CD-ROMs met 500 pagina's SUSAR's van een commerciële verrichter. Ernstige zaken kunnen hier niet tussen zitten, want die had je niet zo mogen opsparen.”*

De toetsingscommissies gaven aan dat men, vooral bij commercieel onderzoek, het overzicht en de statistische en methodologische kennis mist voor een beoordeling, terwijl een interpretatie van de onderzoekers veelal ontbreekt in de melding.

*“Je hebt als METC ook te weinig info voor de beoordeling van SUSAR's/SAE's. Hoe kun je nu weten of SUSAR's ernstig zijn en consequenties hebben, als je niet eens weet hoeveel proefpersonen er tot nu toe zijn geïnccludeerd in de studie?”*

Een aantal toetsingscommissies gaf aan wel eens meldingen terug te sturen met de vraag om een interpretatie. De toetsingscommissies vroegen zich dan ook af wat het nut van deze meldingen is. Niettemin ondernemen verscheidene toetsingscommissies soms actie naar aanleiding van binnengekomen SUSAR's, zoals het tijdelijk stopzetten van een studie.

In de enquête voor leden van toetsingscommissies vond 58% de beoordeling van SUSAR's en/of SAE's een taak van de toetsingscommissie. Ook hier vonden sommigen dat adequate beoordeling van SUSAR's en SAE's door een toetsingscommissie niet goed mogelijk is vanwege ontbrekende kennis of informatie. Regelmatig werd opgemerkt dat er ten aanzien van monitoring ook een duidelijke verantwoordelijkheid ligt bij de onderzoeker zelf en bij de instelling waar het onderzoek plaatsvindt.

## 6.7 Proefpersonenverzekering

### 6.7.1 Naleving van de verzekeringsplicht

Uit de casestudies bleek dat voor 19 van de 33 geanalyseerde onderzoeken een proefpersonenverzekering was afgesloten. De informatie over de verzekering in het dossier was vaak onvolledig: zo kon niet altijd worden achterhaald bij welke verzekeraar de verzekering was afgesloten, of alle deelnemende centra een verzekering hadden, en welke risico's er precies gedekt waren. Soms was een verzekering afgesloten voor onderzoek waarvan het risico volgens het protocol verwaarloosbaar of afwezig was.

Uit de enquête onder leden van toetsingscommissies bleek dat driekwart van hen (74%) op de hoogte was van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zij gaven aan dat de proefpersonenverzekering of ontheffing daarvan vaak discussie oproept. Slechts enkele respondenten vonden de proefpersonenverzekering, of het onderwerp proefpersonenverzekering in informatie voor proefpersonen, een problematisch onderdeel van onderzoeksprotocollen.

Uit de interviews met onderzoekers blijkt dat het voor hen soms onduidelijk is of een instelling die aan onderzoek deelneemt wel een geldige proefpersonenverzekering heeft. In de enquête meldde een klein deel van de onderzoekers (8%) dat onderzoek soms niet door kan gaan vanwege de onverzekerbaarheid van proefpersonen (te hoge premie). Bijna een vijfde (18%) vond dat de toetsingscommissie soms ten onrechte eist dat er een proefpersonenverzekering wordt afgesloten. Sommige onderzoekers ervaren het verplicht afsluiten van een verzekering als een hindernis voor het doen van geneesmiddelenonderzoek.

### 6.7.2 Ontheffing

Volgens het Besluit verplichte verzekering kan de verrichter bij de toetsingscommissie ontheffing vragen van de verzekeringsplicht, wanneer hij een proefpersonenverzekering niet nodig acht. De commissie kan ontheffing verlenen als aan het onderzoek geen risico's verbonden zijn. Uit het dossieronderzoek bleek dat de toetsingscommissie de verrichter bij 14 van de 33 studies ontheffing had verleend van de verzekeringsplicht. Vier daarvan waren interventiestudies, de overige tien waren observationele studies. De interventies waren in drie van de vier gevallen psychologische of gedragsinterventies. In de vierde studie betrof de interventie het toedienen van (standaard)voeding aan zuigelingen. Dertien van de 14 onderzoeken waarvoor ontheffing was verleend waren *investigator-initiated* studies.

Een kwart van de leden van toetsingscommissies die de enquête hebben ingevuld (25%) vond de criteria voor het verlenen van ontheffing van de verplichting om deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek te verzekeren onduidelijk. Uit de interviews bleek dat toetsingscommissies verschillende criteria hanteren voor het toekennen van ontheffing van de verzekeringsplicht. Er is een groot grijs gebied (psychologische behandeling, bloedafname, kwetsbare groepen) en dat geeft niet alleen discussie, maar ook verschillen. Eén commissie verleent alleen ontheffing als de verrichter hierom verzoekt. Andere commissies geven ook wel ontheffing zonder dat de verrichter hier specifiek om vraagt.

Volgens de geïnterviewde toetsingscommissies zijn verrichters niet altijd op de hoogte van de mogelijkheid ontheffing voor de proefpersonenverzekering te vragen. De meeste onderzoekers gaven in de interviews aan dat de verzekering 'via het ziekenhuis' gelopen was, en zeiden er verder geen problemen mee te hebben gehad. Een aantal wist niet dat het vragen van ontheffing mogelijk was, en was daar ook niet door hun toetsingscommissie op gewezen.

Tabel 6.13 Enquête onderzoekers: stellingen (N=232)

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>	<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
	%				
De METC legt onderzoekers soms ten onrechte een verzekeringsplicht voor proefpersonen op	8	10	47	26	9
Een onderzoek kan soms niet doorgaan omdat het niet lukt proefpersonen te verzekeren voor mogelijke schade	3	5	50	26	17

### 6.7.3 Multicenteronderzoek

Bij multicenteronderzoek wordt de proefpersonenverzekering op verschillende manieren geregeld. Regelmatig verzorgt de Raad van Bestuur als verrichter uitsluitend een verzekering voor de eigen proefpersonen, soms ook voor de proefpersonen in de andere ziekenhuizen. Als de verrichter alleen een schadeverzekering afsluit voor de deelnemende patiënten van het eigen ziekenhuis, moeten de overige ziekenhuizen voor hun patiënten zelf een verzekering afsluiten en daarvoor de bewijsstukken overleggen. Deze documenten worden vervolgens door de verrichter ingediend bij de oordelende toetsingscommissie die de informatie controleert. Wanneer blijkt dat voor een deelnemend ziekenhuis een deugdelijke verzekering is afgesloten, geeft de oordelende commissie haar goedkeuring voor dat ziekenhuis. De CCMO noemt dit een complexe gang van zaken die leidt tot veel correspondentie tussen de betrokken partijen, met alle administratieve lasten en vertraging van het onderzoek van dien. De vertraging kan soms zelfs oplopen tot meer dan een jaar.<sup>361</sup>

De meeste geïnterviewde toetsingscommissies bleken van mening dat elk deelnemend centrum zijn eigen deelnemende proefpersonen dient te verzekeren. De oordelende toetsingscommissie moet er wel alert op zijn dat dit ook gebeurt.

<sup>361</sup> CCMO Jaarverslag 2010, 14 april 2010, p. 38-39



*“Nu komt het wel voor dat instellingen denken dat ze door ons meeverzekerd zijn terwijl dit al jaren niet meer kan bij ons.”*

Voor perifere instellingen die geen doorlopende proefpersonenverzekering hebben is het afsluiten van een incidentele polis soms te duur. Dit kan betekenen dat onderzoekers bij multicenteronderzoek moeite hebben met het vinden van voldoende deelnemende centra.

Ook kan het voorkomen dat de oordelende commissie ontheffing voor de verzekering geeft, maar een deelnemend centrum een proefpersonenverzekering wel nodig acht. Eén toetsingscommissie meldde dat de eigen instelling bij multicenteronderzoek alle deelnemers verzekert, omdat de verzekeraar deze voorkeur heeft. De reden hiervoor is dat er een maximaal verzekerd bedrag per verzekerde instelling geldt en het maximaal uit te keren bedrag voor een verzekeraar dus hoger zou zijn, als alle instellingen die aan een onderzoek deelnemen apart verzekerd zouden zijn.<sup>362</sup>

#### 6.7.4 Beoordeling verzekeringspolis

Hoewel het een wettelijke taak is van de toetsingscommissie, gebeurt beoordeling van de proefpersonenverzekering soms door de Raad van Bestuur. Volgens bijna alle respondenten in de enquête voor leden van toetsingscommissies (84%) wordt er bij de beoordeling van een protocol gelet op de dekking die een afgesloten verzekering biedt. Het verzekerde bedrag, de voorwaarden voor vergoeding en de ‘kleine lettertjes’ zijn regelmatig aanleiding tot discussie. De toetsingscommissies bleken de beoordeling van de verzekering veelal aan juristen over te laten. Voor de jurist die de taak heeft om de verzekering te bewaken is de beoordeling lastig. Een arts kan beter inschatten of ontheffing van de verzekeringsplicht kan worden verleend. Verschillende toetsingscommissies gaven aan problemen te hebben met het feit dat proefpersonen alleen verzekerd zijn voor onverwachte schade. Zij vinden dat hier verandering in moet komen, omdat de verzekering op deze manier vaak een lege huls is. Ook betwijfelen sommigen van hen of proefpersonen begrijpen wat de dekkingsvoorwaarden, uitsluitingen en beperkingen zijn. Eén commissie gaf aan te vinden dat men hier in ieder geval duidelijker en eerlijker over moet zijn tegenover de proefpersoon.

#### 6.7.5 Landelijke verzekering

De geïnterviewde toetsingscommissies hebben verschillende meningen over het voorstel van de CCMO om tot één landelijk fonds over te gaan. Sommigen vinden dat dit goed zou zijn voor de veiligheid van de proefpersoon en de snelheid van de beoordelingsprocedure bij multicenteronderzoek. Zo zouden ook slordigheden in het proces van verzekeren kunnen worden voorkomen. Ook zou een landelijke verzekering handig zijn in verband met de uniformiteit van het PIF.

Anderen vinden dat hiermee het probleem van eventueel onverzekerde proefpersonen niet zal worden opgelost. Bij een landelijke verzekering dienen nog steeds vele formulieren heen en weer gestuurd te worden, waardoor nieuwe slordigheden kunnen optreden. Zij zien ook niets in de oprichting van weer een nieuw orgaan dat de proefpersonenverzekering alleen maar duurder zal maken.

---

<sup>362</sup> Deze opvatting van de verzekeraar is overigens onjuist: het maximaal verzekerde bedrag geldt per onderzoek en niet per deelnemende instelling.

## 6.7.6 Informatie over de verzekering in het proefpersoneninformatieformulier

Van de dertig PIF's die zijn geanalyseerd, was in zestien informatie te vinden over de proefpersonenverzekering, in zeven was vermeld dat er geen proefpersonenverzekering was afgesloten, en in zeven werd niets vermeld over een proefpersonenverzekering. De zeven PIF's die geen informatie bevatten over de proefpersonenverzekering bleken alle betrekking te hebben op onderzoek waarvoor een ontheffing was verleend van de verzekeringsplicht. De inhoud van de informatie in de zestien PIF's die wel een passage over de verzekering bevatten was weinig uniform. Soms lijken toetsingscommissies duidelijke eisen te stellen op dit punt. Volgens sommige geïnterviewde onderzoekers kan informatie over de verzekering in het PIF proefpersonen afschrikken. Dat geldt ook voor de melding in het PIF dat ontheffing is verkregen van de verzekeringsplicht. Overigens was in zes van de 14 PIF's, waarbij voor het onderzoek ontheffing van de verzekeringsplicht was verleend, niets over de ontheffing te vinden. Uit de enquête bleek dat 16% van de leden van de toetsingscommissies en 19% van de ondervraagde onderzoekers dit ook niet nodig vond.

Tabel 6.14 Enquête onderzoekers: stellingen (N=232)

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>			<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
			<i>%</i>				
Ik vind dat een door de METC verleende ontheffing van de verzekeringsplicht voor proefpersonen niet in de PIF hoeft te worden vermeld	6	13	47	25	10		

Tabel 6.15 Enquête leden van toetsingscommissies: stellingen (N=227)

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>			<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
			<i>%</i>				
Ik vind dat een door de METC verleende ontheffing van de verzekeringsplicht voor proefpersonen niet in de PIF hoeft te worden vermeld	4	12	12	43	30		

Van de proefpersonen gaf 40% aan dat zij verzekerd waren tegen schade door deelname aan het onderzoek; 24% dacht niet verzekerd te zijn geweest en 36% wist dat niet meer. In verband met de vraag of proefpersonen de informatie over de proefpersonenverzekering in PIFs kunnen begrijpen, zijn de antwoorden in verband gebracht met het proefpersoneninformatieformulier uit het onderzoek waaraan de respondenten hadden deelgenomen. Daaruit blijkt dat iets meer dan de helft (53%) van de respondenten juiste informatie gaf over de vraag of men wel of niet geïnformeerd was over de proefpersonenverzekering; 20% wist het niet meer, 20% dacht dat men niet geïnformeerd was terwijl dat wel zo was, en 6% dacht dat men wel geïnformeerd was terwijl dat niet zo was. Verder gaf ook ruim de helft van de respondenten (59%) juiste informatie over de vraag of men wel of niet verzekerd was; 39% wist het niet meer, 2% dacht dat men verzekerd was terwijl dat niet zo was, en geen enkele

respondent dacht dat men niet verzekerd was terwijl dat wel zo was. Het aantal echte misvattingen over de proefpersonenverzekering bleek dus klein, maar een aanzienlijk deel van de respondenten bleek zich de informatie over de verzekering niet meer te kunnen herinneren.

Veel proefpersonen hadden overigens een behoorlijk vertrouwen in de veiligheid van deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Slechts 25% was het niet eens met de stelling dat je in Nederland niet bang hoeft te zijn dat je risico's loopt als je meedoet aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Tabel 6.16 Enquête proefpersonen: stellingen (N=96)

In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?	Geheel eens	Eens	Neutraal	Oneens	Geheel oneens
	%				
In Nederland hoef je niet bang te zijn dat je risico's loopt als je meedoet aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.	7	31	36	24	1

### 6.7.7 Schade en claims

Uit de interviews met onderzoekers kwamen enkele ervaringen met schade bij proefpersonen naar voren. In één geval vertelden de onderzoekers dat bij vijftien van de twintig proefpersonen de leverenzymen afwijkend waren. Het onderzoek is vervolgens stopgezet en een aantal proefpersonen heeft een klacht ingediend bij de klachtencommissie van het ziekenhuis. Er is een schikking tot stand gekomen die heeft geleid tot uitkering van de verzekering. Onbekend is of dit de proefpersonenverzekering of de aansprakelijkheidsverzekering betrof. Een andere onderzoeker wist van schade bij een proefpersoon in een onderzoek op het gebied van trombose. In overleg met de toetsingscommissie is dat onderzoek voortgezet met aanscherping van de in- en exclusiecriteria en de voorwaarde dat de bevindingen gepubliceerd zouden worden.

In de interviews met de toetsingscommissies bleek dat zij veelal niet op de hoogte zijn van schade bij proefpersonen of daarvoor ingediende vorderingen. Deze zaken lopen via de verzekering en de bedrijfsjuristen, de commissies staan hier buiten. Drie commissies meldden weet te hebben van schade en/of claims, maar kenden geen details.

Van de 100 geënquêteerde proefpersonen gaf er één aan schade te hebben opgelopen door deelname aan een onderzoek. Deze persoon had daarvoor geen beroep gedaan op de proefpersonenverzekering.

## 6.8 Belangrijkste bevindingen

### Reikwijdte

Ondanks de nadere omschrijving van het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek door de CCMO, is het in de praktijk niet altijd duidelijk of wetenschappelijk onderzoek onder de WMO valt. Deze onduidelijkheid bestaat zowel bij toetsingscommissies als bij onderzoekers. Zo is de grens tussen medisch en ander wetenschappelijk onderzoek, zoals bij onderzoek met voedingsmiddelen of gedragswetenschappelijk en psychologisch onderzoek, niet altijd helder. Ook is er onduidelijkheid over studies die op het eerste gezicht geen wetenschappelijke vraagstelling lijken te hebben,

bijvoorbeeld studies die een commercieel doel dienen. Veel commissies worstelen met de vraag of de afname van materiaal voor een biobank onder de WMO valt en zo ja, aan welke criteria zij dit moeten toetsen. Het beoordelen van de WMO-plichtigheid kost toetsingscommissies veel tijd en toetsingscommissies interpreteren de reikwijdte verschillend. Sommige toetsingscommissies zijn vooral bezorgd over onderzoek dat buiten de wet valt: zij neigen ertoe de reikwijdte ruim op te vatten. De onderzoekers vinden de toetsingsprocedure bij weinig belastend onderzoek met een laag risico disproportioneel. Toch is er zowel onder onderzoekers als onder toetsingscommissies geen duidelijke behoefte aan verruiming dan wel beperking van de reikwijdte van de wet. De voornaamste behoefte van beide partijen bestaat in verheldering van de criteria voor WMO-plichtigheid.

## **Het toetsingsproces**

De meerderheid van de geënquêteerde onderzoekers vindt toetsing van onderzoek door een toetsingscommissie belangrijk en vindt dat de bescherming van proefpersonen dankzij de WMO voldoende gewaarborgd is. De onderzoekers zijn verdeeld over de vraag of een toetsingscommissie een protocol ook op wetenschappelijke inhoud zou moeten beoordelen. De meeste toetsingscommissies vinden dat de kwaliteit van de protocollen sterk wisselt. De commissies besteden relatief veel tijd aan de verbetering van het protocol. De verplichting voor klinisch onderzoekers aan de Universitair Medische Centra tot het volgen van een BROK-cursus heeft de kennis over de WMO duidelijk verbeterd en tot een verbetering van de protocollen geleid. Bij toetsingscommissies bestaat soms onduidelijkheid over de regelgeving die van toepassing is op bepaald onderzoek, bijvoorbeeld bij medische hulpmiddelen, en de criteria waaraan men de door de onderzoeker aangeleverde informatie dient te toetsen. Ook kunnen commissies niet altijd onderscheiden wat wettelijke vereist is en welke regels door de CCMO worden opgelegd. Er is behoefte aan scholing voor toetsingscommissies en hun secretariaten. Onderzoekers vinden de indieningsprocedure vaak belastend en ergeren zich aan de bureaucratische en tijdrovende rompslomp van het beoordelingsproces. Zij klagen over trage reacties en tijdrovende beoordelingen door de toetsingscommissies. Uit de 33 bestudeerde dossiers bleek echter dat het dossier gedurende het toetsingsproces gemiddeld even lang (53 dagen) bij de toetsingscommissie als bij de onderzoeker lag (58 dagen). Ook bleken twee van de 33 studies nog niet gestart, terwijl de toetsing al langer dan een jaar geleden had plaatsgevonden en de geldigheid van het oordeel dus was verlopen. De enquête laat zien dat in 60% van de gevallen de beoordeling van een protocol langer dan drie maanden duurde, waarbij de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek relatief vaak veel tijd in beslag nam.

Bij multicenteronderzoek blijkt de afgifte van de lokale uitvoerbaarheidsverklaringen tot veel vertraging te leiden, vooral omdat instellingen het protocol opnieuw door hun lokale commissie laten toetsen. De lange doorlooptijd heeft een negatieve invloed op deelname aan internationale multicenterstudies.

## **Informed consent**

Potentiële deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek dienen schriftelijk en desgewenst mondeling over het onderzoek te zijn geïnformeerd voordat hun toestemming mag worden gevraagd. Uit de casestudies blijkt dat proefpersonen bijna altijd de gelegenheid hebben om, voorafgaand aan

de beslissing tot deelname, vragen te stellen in een gesprek. De toetsingscommissies hebben soms zorgen over de beslissingsvrijheid van de proefpersoon bij de werving. Zij zien veel onvolkomenheden in de schriftelijke informatie, het proefpersoneninformatieformulier (PIF). De leesbaarheid van de meeste PIF's blijkt onvoldoende aangepast aan het taalniveau van de gemiddelde proefpersoon en toetsingscommissies besteden relatief veel tijd en aandacht aan het verbeteren van het PIF, niet altijd tot genoegen van de onderzoekers. De informatie over belasting en risico's die het onderzoek met zich meebrengen voor de proefpersonen en de informatie over het doel en de inhoud van het onderzoek vinden de commissies vaak kwalitatief onder de maat. Een apart probleem vormen de PIF's van buitenlandse bedrijven die worden gebruikt voor internationale (multicenter)studies. Deze voldoen vaak niet aan de gestelde eisen. Met name de PIF's van Amerikaanse bedrijven met lange lijsten van bijwerkingen vormen een probleem. De algemene informatiebrochure van VWS wordt lang niet altijd uitgedeeld, onder meer omdat onderzoekers vinden dat deze te veel op geneesmiddelenonderzoek is toegeschreven. De ondervraagde proefpersonen waren echter tevreden over de werving en informatie. Voor driekwart van de proefpersonen was de belangrijkste reden om deel te nemen aan het onderzoek dat zij hoopten dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben. De enquête geeft overigens niet meer dan een indruk van de opvattingen van proefpersonen, omdat de uitkomsten waarschijnlijk niet representatief zijn voor de proefpersoon in het algemeen.

### **Geneesmiddelenonderzoek**

Er is behoefte aan verduidelijking van het begrip geneesmiddelenonderzoek. Zowel toetsingscommissies als onderzoekers vinden het niet altijd helder of onderzoek onder de wettelijke regels voor geneesmiddelenonderzoek valt. Dit geldt vooral ten aanzien van onderzoek met diagnostische tests, voedingssupplementen en hulpstoffen. In het verlengde hiervan zouden enkele toetsingscommissies bij de toepassing van de WMO graag differentiëren naar de aard en het risico van het onderzoek. Zij vinden de specifieke eisen in de wet te streng voor onderzoek met bestaande geneesmiddelen voor aanverwante indicaties of doseringen. Anderzijds zouden zij graag zien dat enkele eisen voor geneesmiddelenonderzoek ook zouden gelden voor risicovol niet-geneesmiddelenonderzoek.

Ongeveer de helft van de onderzoekers ervaart knelpunten bij de toepassing van de WMO-regels voor geneesmiddelenonderzoek. Het meest frequent wordt genoemd de grote hoeveelheid documentatie die moet worden aangeleverd. Ook de administratie en (de kosten van) monitoring van het onderzoek worden als een grote belasting ervaren. Dit geldt vooral voor *investigator-initiated* onderzoek, waarbij de onderzoeker de administratie zelf moet doen. Het opstellen van een IMPD en het *online* invullen van het EudraCT-formulier zijn voor onderzoekers eveneens een struikelblok. Ook de toetsingscommissies vinden dat in sommige gevallen de indiening vrijwel ondoenlijk is als een onderzoeker geen administratieve ondersteuning krijgt. Voor de toetsingscommissies is de administratieve last sinds de implementatie van de EG-richtlijn in de WMO eveneens groter geworden. Verder vinden zij dat de eis in artikel 13 lid g WMO dat maar eenmaal nadere informatie mag worden gevraagd tot een belemmering van het toetsingsproces leidt.

## **Toezicht op lopend onderzoek**

Hoewel een kleine meerderheid van de toetsingscommissies vindt dat toezicht op lopend onderzoek tot hun taak behoort, hebben zij niet altijd de menskracht en de financiële middelen om dat toezicht goed uit te voeren. De meeste toetsingscommissies vragen wel actief naar startdata, maar slechts enkele commissies gaan achter jaarlijkse voortgangsrapportages aan. Een eindrapportage blijkt door de meeste toetsingscommissies wel te worden gevraagd.

Een groot probleem vormt de registratie en beoordeling van SUSAR's en SAE's. De meeste toetsingscommissies blijken onderzoekers voor elk onderzoek te vragen om melding van SAE's en SUSAR's, maar kunnen deze niet goed beoordelen vanwege het ontbreken van voldoende kennis of informatie. SUSAR's worden vooral vanuit de farmaceutische industrie in grote aantallen aangeleverd, waarbij SAE's vaak ten onrechte als SUSAR's worden gemeld.

## **Proefpersonenverzekering**

Uit de enquête onder leden van toetsingscommissies bleek dat driekwart van hen op de hoogte was van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zij gaven aan dat de proefpersonenverzekering of ontheffing daarvan vaak discussie oproept. Een kwart van de leden van toetsingscommissies die de enquête hebben ingevuld vond de criteria voor het verlenen van ontheffing van de verplichting om deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek te verzekeren onduidelijk. Toetsingscommissies blijken verschillende criteria te hanteren voor het toekennen van ontheffing van de verzekeringsplicht. Er is een groot grijs gebied (psychologische behandeling, bloedafname, kwetsbare groepen) en dat geeft niet alleen discussie, maar ook verschillen. Dit kan bij multicenteronderzoek leiden tot discussie, wanneer de oordelende commissie ontheffing verleent, terwijl een deelnemend centrum verzekering wel nodig acht. Ook blijken verrichters niet altijd op de hoogte van de mogelijkheid om ontheffing voor de proefpersonenverzekering te vragen.

Verschillende toetsingscommissies hebben problemen met het feit dat proefpersonen alleen verzekerd zijn voor onverwachte schade. Over het voorstel van de CCMO om tot één landelijk fonds over te gaan, zijn de meningen van de toetsingscommissies verdeeld.

# 7

## Conclusies en aanbevelingen

### 7.1 Reikwijdte

#### Algemeen

Zolang de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking is roept de reikwijdte al vragen op. Dat bleek al bij de eerste evaluatie van de WMO in 2004. Alle inspanningen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) om begrippen te verduidelijken ten spijt, blijkt ook in dit tweede evaluatieonderzoek dat zowel onderzoekers als toetsingscommissies worstelen met de grenzen van de wet. Alle elementen uit de definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek dat onder de wet valt (medisch, wetenschappelijk, handeling of gedragswijze) roepen vragen op. Het gebrek aan helderheid over de reikwijdte van de WMO leidt ertoe dat onderzoekers sommige protocollen onnodig indienen voor toetsing. In andere gevallen bieden zij onderzoek dat mogelijk wel onder de WMO valt niet ter toetsing aan. Het beoordelen van de WMO-plichtigheid kost toetsingscommissies veel tijd en toetsingscommissies interpreteren de reikwijdte verschillend. Sommige toetsingscommissies zijn vooral bezorgd over onderzoek dat buiten de wet valt: zij neigen ertoe de reikwijdte ruim op te vatten. Andere commissies vinden de belasting van de toetsingsprocedure voor onderzoek met weinig of geen risico voor de proefpersoon te groot: zij neigen tot een engere interpretatie van de reikwijdte, zodat meer onderzoek buiten de wet komt te vallen. De reikwijdte van het begrip geneesmiddelenonderzoek komt hierna in 7.4 aan de orde.

De bezorgdheid over onderzoek dat niet getoetst wordt, omdat het buiten de WMO valt, wordt mogelijk ondervangen door diverse initiatieven vanuit het onderzoeksveld om een alternatief toetsingssysteem voor dergelijk onderzoek te ontwikkelen. Zo loopt er op dit moment een *pilot* met een toetsingssysteem voor niet-WMO-plichtig onderzoek. Ook voor gedragswetenschappelijk en psychologisch onderzoek zijn voorstellen gedaan voor toetsingssystemen. Het probleem van het toetsen van onderzoek met weinig of geen risico lijkt weerbarstiger. Het is niet doenlijk om universele, objectieve en concrete criteria vast te stellen voor de mate van risico die een onderzoek met zich meebrengt. Daarnaast vraagt het vaststellen van de mate van risico al om een eerste beoordeling na de indiening, zodat er qua administratieve rompslomp en tijdsbeslag weinig winst te behalen valt ten opzichte van de reguliere toetsing op grond van de WMO. De conclusie is dat er in het licht van de bescherming van de proefpersoon grote behoefte is aan een duidelijke handleiding.

### *Aanbeveling aan erkende toetsingscommissies en de CCMO*

Met het oog op de ontwikkeling van een handleiding verdient het aanbeveling dat de erkende toetsingscommissies en de CCMO bijhouden welke onderzoeksprotocollen tot vragen leiden over de reikwijdte, welke beslissingen zij hierover nemen, op grond van welke criteria zij onderzoek al dan niet als WMO-plichtig beoordelen en met welke argumenten. De commissies wordt geadviseerd de aldus verzamelde informatie op te nemen in hun jaarverslag, zodat een beter landelijk inzicht ontstaat in het reikwijdtevraagstuk. De commissies doen er, vanwege het beschermingsdoel van de WMO, bij twijfel goed aan de reikwijdte van de WMO eerder te ruim te nemen dan te eng.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister over twee jaar, op basis van de uitkomsten van de toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek en van het reikwijdteonderzoek dat de erkende toetsingscommissies en de CCMO uitvoeren, de nodige stappen neemt voor het vervaardigen van een handleiding over de reikwijdte. Daarnaast bekijkt de minister of er reden is de reikwijdtebepalingen in de wet aan te passen.

### **Afname van lichaamsmateriaal voor biobanken**

Veel commissies worstelen met de vraag of de afname van materiaal voor een biobank onder de WMO valt en zo ja, aan welke criteria zij dit moeten toetsen. Er is behoefte aan duidelijkheid hierover. Veel commissies toetsen dergelijke protocollen aan de criteria van de WMO. Sommige commissies beoordelen alleen de afname van lichaamsmateriaal voor een biobank als dat deel uitmaakt van WMO-plichtig onderzoek.

De regering huldigt het standpunt dat de WMO niet van toepassing is op het afnemen van materiaal voor biobanken en heeft toetsingscommissies verzocht hierover geen oordeel, maar een advies uit te brengen. Voor de opvatting dat de WMO niet van toepassing is bestaat onvoldoende draagvlak. Er is immers sprake van onderzoekshandelingen met mensen in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het standpunt zou er bovendien toe kunnen leiden, dat onderzoekers zich aan de toetsing van de WMO kunnen onttrekken door hun onderzoeksplannen niet te specificeren. De omstandigheid dat er op het moment van de afname nog geen concreet onderzoeksvoorstel is, maakt toetsing op basis van de WMO wel lastig. Daarom is de suggestie gedaan van een gefaseerde toetsing (zie hoofdstuk 3). Daarbij toetst de erkende commissie eerst de aanvaardbaarheid van de afname van lichaamsmateriaal en later het protocol dat het gebruik ervan voor een concreet onderzoek bevat. Een oplossing van het probleem dat toetsing van het afnemen van materiaal voor biobanken ontbreekt is dringend gewenst, nu biobanken een grote vlucht nemen en een wet zeggenschap lichaamsmateriaal op zich laat wachten

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister het standpunt over de toetsing van het afnemen van lichaamsmateriaal voor biobanken zo herzie, dat toetsingscommissies gefaseerd kunnen toetsen in



het kader van de WMO (eerst de afname en later het voorgenomen onderzoek met het verzamelde materiaal).

## 7.2 Het proces van toetsing

### Indiening

Uit de enquête blijkt dat er onder de onderzoekers een groot draagvlak is voor toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De grote meerderheid van de onderzoekers vindt toetsing belangrijk en vindt dat dankzij de WMO de bescherming van proefpersonen voldoende gewaarborgd is. Onderzoekers vinden de indiening van een protocol bij een toetsingscommissie echter vaak belastend, evenals de bureaucratische en tijdrovende rompslomp van het beoordelingsproces. De toetsingscommissies bieden de onderzoekers over het algemeen wel hulp bij de indiening, meestal via informatie op hun websites. Toch blijkt dat de indiening de onderzoekers veel tijd kost. Meer dan de helft van de ondervraagde onderzoekers gaf aan dat de indiening van het onderzoeksprotocol meer dan vijf werkdagen in beslag had genomen.

#### *Aanbeveling aan onderzoekers en instellingen*

Het verdient aanbeveling dat de instellingen zorg dragen voor een goede infrastructuur met een helpdesk die de onderzoekers ondersteunt bij het indieningsproces. Onderzoekers zouden de ervaring en kennis van ervaren onderzoekers meer moeten benutten en gebruik moeten maken van deze helpdesk.

#### *Aanbeveling aan de CCMO*

Het verdient aanbeveling dat de CCMO de toetsingsprocedure nog eens in zijn geheel kritisch onderzoekt op onnodige administratieve en bureaucratische eisen en deze onnodige eisen vervolgens afschaft.

### Duur van de toetsing

De doorlooptijd van toetsing van een onderzoeksprotocol is over het algemeen lang. In de bestudeerde 33 cases lag het protocol gemiddeld 53 dagen bij de toetsingscommissie en 58 dagen bij de indiener/onderzoeker. Uit de enquête onder onderzoekers blijkt dat in 60% van de gevallen de beoordeling van een protocol langer dan drie maanden duurde. In de helft van de gevallen vroeg de commissie twee of meer keren om aanpassingen van het onderzoeksprotocol. Daarbij duurde de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek relatief vaak het langst en daar werd ook om de meeste aanpassingen gevraagd. In twee van de 33 bestudeerde cases bleek het onderzoek nog niet gestart, terwijl de toetsing al langer dan een jaar geleden had plaatsgevonden en de geldigheid van het oordeel dus was verlopen.

De toetsingscommissies vinden dat de kwaliteit van de protocollen die zij moeten beoordelen sterk wisselt. Men ziet het vaakst onvolkomenheden in de beschrijving van de methodologie van het

voorgestelde onderzoek en het PIF. De toetsingscommissies besteden daarom relatief veel tijd aan de verbetering van het onderzoeksprotocol, waarbij zij soms concrete tekstvoorstellen doen. Daarnaast zien sommige stagebegeleiders het indienen van een protocol als een leerproces voor jonge onderzoekers. Zij laten in feite de toetsingscommissies de rol van begeleider spelen. Het blijkt bovendien dat toetsingscommissies gemiddeld slechts drie procent van de protocollen die jaarlijks worden ingediend, afwijst.<sup>363</sup> De primaire taak van een erkende toetsingscommissie is het beoordelen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen als bedoeld in artikel 1 van de WMO, conform de criteria gesteld in artikel 3 van de Wet. Het is niet de taak van de toetsingscommissie om onderzoeksprotocollen voortdurend te verbeteren. De inhoudelijke evaluatie van de wetenschappelijke kwaliteit van een protocol is misschien meer iets voor een wetenschapscommissie (*protocol review committee*), maar zo'n commissie is lang niet in alle (afdelingen van) onderzoeksinstellingen aanwezig. Er is ook geen verplichting om het onderzoeksprotocol door een wetenschapscommissie te laten beoordelen.

#### *Aanbeveling aan erkende toetsingscommissies*

Het verdient aanbeveling dat de toetsingscommissies zich beperken tot hun wettelijke taak en een onderzoeksprotocol dat na een verbeteronde nog steeds van onvoldoende kwaliteit is, afwijzen.

#### *Aanbeveling aan onderzoeksinstellingen*

Het verdient aanbeveling dat de instellingen onderzoeksprotocollen op wetenschappelijke deugdelijkheid laten nakijken door experts, bijvoorbeeld in een wetenschapscommissie, voordat deze bij een erkende toetsingscommissie worden ingediend.

### **Kennis bij erkende toetsingscommissies**

Bij toetsingscommissies bestaat soms onduidelijkheid over de regelgeving die van toepassing is op bepaald onderzoek, zoals onderzoek met medische hulpmiddelen, en de criteria waaraan men de door de onderzoeker aangeleverde informatie dient te toetsen. Ook kunnen commissies niet altijd onderscheiden wat wettelijk vereist is en welke regels door de CCMO worden opgelegd. Daarnaast zijn de taken van toetsingscommissies de laatste decennia uitgebreid. Het lijkt niet vanzelfsprekend en evenmin eenvoudig voor commissieleden om hun deskundigheid op peil te houden. Er is behoefte aan scholing voor toetsingscommissies en hun secretariaten. Scholing is nu niet of slechts lokaal geregeld.

#### *Aanbeveling aan de CCMO*

De CCMO wordt geadviseerd een op de erkende toetsingscommissies toegespitste cursus te ontwikkelen, gericht op de specifieke taken en verantwoordelijkheden van een toetsingscommissie.

---

<sup>363</sup> Bij de CCMO is dat 15% (cijfers verkregen van de CCMO).

## Multicenteronderzoek en lokale uitvoerbaarheid

Bij multicenteronderzoek leidt de eis van de lokale uitvoerbaarheidsverklaring (LUV) niet alleen tot een moeizaam bureaucratisch proces, maar ook regelmatig tot een dubbele toetsing van hetzelfde onderzoek. Dit is in strijd met de wettelijke regel dat een onderzoek wordt beoordeeld door één commissie. De Raad van Bestuur (RvB) van elk deelnemend centrum moet een LUV afgeven. De RvB's blijken daarbij geregeld hun lokale toetsingscommissie om advies te vragen en laten soms zelfs de beoordeling opnieuw doen. De start van een multicenterstudie kan hierdoor behoorlijk worden opgehouden. Indirect kan de procedure daardoor ook de deelname van Nederlandse centra aan internationale multicenterstudies negatief beïnvloeden.

De WMO verplicht niet tot het afgeven van een lokale uitvoerbaarheidsverklaring en deze procedure staat los van de toetsing, althans dat is de opzet. Wel behoort de toetsingscommissie conform de Algemene wet bestuursrecht geïnformeerd te worden welke centra deelnemen aan een multicenterstudie. De CCMO heeft de Richtlijn externe toetsing indertijd ingevoerd om het proces te vereenvoudigen en het probleem van dubbele toetsing juist te voorkomen. In de praktijk van multicenteronderzoek blijken de procedures van toetsing en uitvoerbaarheidsverklaring echter vaak door elkaar heen te lopen. Per 1 maart 2012 heeft de CCMO een aangepaste procedure ingevoerd waarin twee verklaringen nodig zijn: een onderzoeksverklaring, af te geven door het hoofd van de afdeling, en de toestemming van de Raad van Bestuur. Het valt niet goed in te zien hoe deze verandering verbetering kan brengen in de complexiteit van de gang van zaken, de vertraging en de dubbele toetsingen.

Uiteraard dragen de Raden van Bestuur verantwoordelijkheid voor het onderzoek dat onderzoekers in hun instelling met patiënten uitvoeren, evenals voor de zorg die hun instelling aan patiënten geeft. Bovendien zijn zij, naar aanleiding van de PROPATRIA-studie, door de minister van VWS uitdrukkelijk gewezen op hun verantwoordelijkheid bij medisch-wetenschappelijk onderzoek.<sup>364</sup> De vraag is echter, of het zinvol en nodig is deze verantwoordelijkheid voor onderzoek afzonderlijk te formaliseren. De manier waarop Raden van Bestuur gestalte geven aan hun verantwoordelijkheid kan aan hen zelf worden overgelaten. Eventuele procedures behoren gericht te zijn op een onbelemmerde voortgang van belangrijk multicenteronderzoek en naleving van de wettelijke regels voor toetsing. De toetsing van multicenteronderzoek moet overeenkomstig de wet beperkt blijven tot één procedure in één commissie. De onderzoeker moet worden ontlast van de verplichting verschillende verklaringen te verkrijgen, opdat de toetsing aanzienlijk kan worden vereenvoudigd en versneld.

### *Aanbevelingen aan de CCMO en Raden van Bestuur*

Ter bevordering van de eenvoud en snelheid van het toetsingsproces zou de CCMO er goed aan doen de eis van een uitvoerbaarheidsverklaring, in welke vorm dan ook, af te schaffen.

De Raden van Bestuur van de instellingen wordt geadviseerd door middel van afspraken met hun

---

364 Brief van de Minister van VWS d.d. 8 april 2010 aan de Raden van Bestuur en directies van Universitair Medische Centra en de Ziekenhuizen betreffende verantwoordelijkheid bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, bijlage bij Kamerstukken II, 2009-2010, 32123-XVI nr. 130.

onderzoekers zelf vorm te geven aan hun eindverantwoordelijkheid voor de kwaliteit en haalbaarheid van het in hun instelling uit te voeren onderzoek.

## 7.3 Informed consent

Potentiële deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek behoren schriftelijk en desgewenst mondeling over het onderzoek te zijn geïnformeerd voordat hun toestemming mag worden gevraagd. De informatie is voor proefpersonen van groot belang voor het weloverwogen en in vrijheid kunnen beslissen over deelname aan onderzoek. De schriftelijke informatie, het proefpersoneninformatieformulier (PIF), voldoet lang niet altijd aan de eisen van de WMO. In ruim een derde van de geanalyseerde PIF's ontbraken één of meer van elementen, zoals beschrijving van doel, aard, duur, risico's en bezwaren van het onderzoek. De leesbaarheid van de meeste PIF's blijkt onvoldoende aangepast aan het taalniveau van de gemiddelde proefpersoon. De toetsingscommissies besteden relatief veel tijd en aandacht aan het verbeteren van het PIF, dit niet altijd tot genoegen van de onderzoekers. De CCMO heeft een modelinformatiebrief opgesteld en praktische tips geformuleerd in een schrijfwijzer voor onderzoekers. Ook is er een eenvoudige leesgemaktest, de Flesch-test, waarnaar de schrijfwijzer verwijst. Al deze inspanningen ten spijt bleken lang niet alle PIF's van voldoende kwaliteit. Ook is er het probleem dat commerciële verrichters lange PIF's aanleveren die meer gericht lijken te zijn op het vermijden van aansprakelijkheid door het vermelden van alle risico's en bijwerkingen, dan op het informeren van de proefpersoon.

De algemene informatiebrochure voor proefpersonen van VWS blijkt regelmatig niet aan proefpersonen te worden gegeven, onder meer omdat onderzoekers vinden dat de brochure te veel op geneesmiddelenonderzoek is toegeschreven en minder geschikt is voor het informeren over ander onderzoek, zoals gedragswetenschappelijk en psychologisch onderzoek. Voor de toekomst is de veiligheid en rechtmatigheid van een digitale handtekening in plaats van een schriftelijk gegeven toestemming een punt van aandacht.

### *Aanbeveling aan onderzoekers*

Het verdient aanbeveling dat onderzoekers beter gebruik maken van de schrijfwijzer. Ook behoren zij de 'Flesch leesgemaktest' te doen voordat zij een PIF voorleggen aan de toetsingscommissie. In cursussen voor onderzoekers is meer aandacht nodig voor het gewenste leesniveau en het schrijven van een leesbaar PIF dat ook wat de inhoud aangaat voldoet aan de vereisten van de WMO. Onderzoekers doen er bovendien goed aan patiëntenorganisaties te betrekken bij het opstellen van PIF's.

### *Ervaringen van proefpersonen*

De geëquipeerde proefpersonen gaven aan bijna altijd gelegenheid te hebben gehad om voorafgaand aan de beslissing tot deelname vragen te stellen in een gesprek. De respondenten waren tevreden over de manier van werving en over de informatie die zij kregen. De informatie is vrijwel altijd schriftelijk en mondeling verstrekt. De belangrijkste reden om deel te nemen aan het onderzoek

was voor driekwart van de respondenten dat zij hoopten dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben. Vrijwel alle proefpersonen zouden weer meedoen als het ze gevraagd zou worden

De enquête geeft overigens niet meer dan een indruk van de opvattingen van proefpersonen, omdat de uitkomsten waarschijnlijk niet representatief zijn voor de proefpersoon in het algemeen. De proefpersonen konden uitsluitend via de onderzoekers worden benaderd, waardoor bijvoorbeeld bepaalde (kwetsbare) groepen niet werden bereikt, omdat de onderzoekers hen niet opnieuw wilden belasten. Ook was het sturen van een herinnering niet goed mogelijk. Verder waren hoger opgeleiden relatief oververtegenwoordigd. Het inventariseren van ervaringen van proefpersonen is echter van groot belang voor de vraag in hoeverre het beschermingsdoel van de WMO in de praktijk wordt bereikt.

### **Patiëntenparticipatie**

In de georganiseerde patiëntenbeweging bestaat een uitgesproken mening over het nut van de betrokkenheid van patiëntenvertegenwoordigers bij het werk van de erkende toetsingscommissies en de CCMO.<sup>365</sup> In de 33 casestudies blijken patiënten- en/of consumentenorganisaties nog nauwelijks een rol te hebben gespeeld bij het opstellen van de proefpersoneninformatie of het meedenken over werving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Slechts eenmaal was een patiëntenvereniging betrokken bij de werving en had men meegedacht over de inhoud van het PIF.

De meeste ondervraagde proefpersonen vonden overigens dat men de inhoud van medisch-wetenschappelijk onderzoek moet overlaten aan deskundigen. Ook blijkt bijna de helft geen voorstander te zijn van inspraak door proefpersonen bij de besteding van geld voor onderzoek.

#### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister uitgebreid onderzoek laat uitvoeren naar de ervaringen van proefpersonen, bijvoorbeeld door aan te sluiten bij het lopende ZonMw programma 'Patiëntenparticipatie in onderzoek, kwaliteit en beleid'. Het is van belang dat daarbij vooraf zorgvuldig aandacht wordt geschonken aan de wijze waarop proefpersonen gevonden en benaderd kunnen worden. De patiëntenorganisaties kunnen hierbij een rol spelen.

## **7.4 Geneesmiddelenonderzoek**

### **Regels voor geneesmiddelenonderzoek**

De invoering in de praktijk van de aangepaste WMO, waarin de EG-richtlijn klinische proeven met geneesmiddelen is geïmplementeerd, is goed voorbereid op initiatief van VWS. De werkgroep implementatie richtlijn klinische proeven ontwikkelde een handboek over de gevolgen van de implementatie voor het veld. Hierin staan praktische regels voor onderzoekers over de te nemen stappen in alle stadia van geneesmiddelenonderzoek, vanaf het indienen en uitvoeren tot en met het

---

365 C. Smit, W.P.C. Boon, M.P.J. Evers, R.H.B. Meyboom en E. Visser, Tweede evaluatie WMO: Aandacht voor de positie van het proefpersonenlid en de patiënt is dringend gewenst, TvGR 4-Juli, 2010, p. 305-306.

beëindigen ervan. Op de website van de CCMO is uitvoerige informatie te vinden over geneesmiddelenonderzoek. Toch doet zich in de praktijk een aantal knelpunten voor. Zo weten toetsingscommissies en onderzoekers niet altijd of onderzoek onder de wettelijke regels voor geneesmiddelenonderzoek valt of niet. In het verlengde hiervan zouden enkele toetsingscommissies bij de toepassing van de WMO graag differentiëren naar de aard en het risico van het onderzoek. Zij vinden de specifieke eisen in de wet te streng voor onderzoek met bestaande geneesmiddelen voor aanverwante indicaties of doseringen. Anderzijds zouden zij graag zien dat enkele eisen voor geneesmiddelenonderzoek ook zouden gelden voor risicovol niet-geneesmiddelenonderzoek. Zij noemen bijvoorbeeld riskant onderzoek met hulpmiddelen en voedingsmiddelen. De conclusie is dat er bij de wetstoepassing soms onzekerheid bestaat over het begrip geneesmiddelenonderzoek en daarmee over de reikwijdte van de regels voor dergelijk onderzoek binnen de WMO. Een tweede conclusie is dat men het in de praktijk niet altijd eens is met de gevolgen van het onderscheid tussen geneesmiddelenonderzoek en ander onderzoek.

### **Kennis van onderzoekers**

De toetsingscommissies zijn niet erg positief over de kennis van onderzoekers van de WMO. Met name de bekendheid met de wettelijke regels voor geneesmiddelenonderzoek blijkt onvoldoende te zijn. De meeste geënquêteerde onderzoekers die geneesmiddelenonderzoek uitvoeren, bleken niet te weten dat de EG-richtlijn iets anders is dan het *Good Clinical Practice* (GCP)-richtsnoer. Slechts de helft wist dat de richtlijn is omgezet (opgenomen) in de WMO. De verplichting voor klinisch onderzoekers aan de Universitair Medische Centra (UMC's) om een BROK (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers)-cursus te volgen heeft de kennis van onderzoekers van de WMO binnen de academische instellingen de laatste jaren wel duidelijk verbeterd. In de niet-academische ziekenhuizen is een dergelijke cursus niet verplicht. Wel krijgen klinisch onderzoekers binnen de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) een basistraining in GCP aangeboden, die vooral is gericht op geneesmiddelenonderzoek. De BROK-cursus is uitgebreider dan de GCP-training en is ook meer gericht op *investigator-initiated* onderzoek.

#### *Aanbeveling aan niet-academische instellingen*

Het verdient aanbeveling dat niet-academische ziekenhuizen, in navolging van de academische ziekenhuizen, een cursus opzetten analoog aan de BROK-cursus en deze verplicht stellen voor klinisch onderzoekers die zelf onderzoek initiëren. Het ligt voor de hand hiertoe samenwerking te zoeken met de Universitaire Medische Centra.

#### *Aanbeveling aan erkende toetsingscommissies*

Om beter inzicht te krijgen in de reikwijdte vragen bij geneesmiddelenonderzoek wordt de erkende toetsingscommissies geadviseerd bij te houden welke onderzoeksprotocollen vragen oproepen over het begrip geneesmiddelenonderzoek, welke beslissingen zij hierover nemen en met welke argumenten. Zij moeten dit ook doen bij protocollen van geneesmiddelenonderzoek waarvoor zij de regels te streng vinden en bij andersoortig onderzoek waarvan zij menen dat de regels voor

geneesmiddelenonderzoek zouden moeten gelden. Zij doen er goed aan de aldus verzamelde informatie op te nemen in hun jaarverslagen.

#### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister over twee jaar, aan de hand van de rapportages van toetsingscommissies, beziet of er aanleiding is om - binnen de grenzen van richtlijn 2001/20/EG - de wet aan te passen ten behoeve van duidelijkheid over de reikwijdte van de regels voor geneesmiddelenonderzoek.

#### **Documentatie en administratie**

De richtlijn (geïmplementeerd in de WMO en uitgewerkt in de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen) stelt eisen aan de documentatie die bij de indiening van geneesmiddelenonderzoek moet worden aangeleverd. Onderzoekers ervaren bij de indiening van protocollen van geneesmiddelenonderzoek het compleet maken van het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) en het *online* invullen van het formulier, om het onderzoek aan te melden bij de European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT), als een groot struikelblok. Ook toetsingscommissies vinden dat in sommige gevallen de indiening vrijwel ondoenlijk is als een onderzoeker geen administratieve ondersteuning krijgt. Bovendien vinden zij niet alle formulieren even nuttig. De commissies ervaren eveneens een toename van de administratieve lasten sinds de implementatie van de EG-richtlijn in de WMO. Ook hebben ze moeite met de beoordeling van het IMPD. Verder ervaren zij de eis dat maar eenmaal nadere informatie mag worden gevraagd (artikel 13g lid 2 WMO) niet als een verlichting van het toetsingsproces, maar als een belemmering.

De richtlijn zorgt voor veel papierwerk waarvan het de vraag is wat de toegevoegde waarde is voor de toetsing. De vraag is of de administratieve lasten kunnen worden verminderd zonder de bescherming van de proefpersoon in gevaar te brengen of te handelen in strijd met de wettelijke regels. De Europese Commissie komt naar verwachting in het tweede kwartaal van 2012 met een wijzigingsvoorstel van de richtlijn. De Commissie acht het nodig de administratieve lasten verder te verlagen, vertraging te verminderen, strijdige beslissingen te vermijden en *reporting procedures* te streamlijnen. In ons land organiseert VWS momenteel bijeenkomsten met *stakeholders* om het Nederlandse standpunt over de geplande wijzigingen van de richtlijn te ontwikkelen.

#### *Aanbeveling aan onderzoekers*

Het verdient aanbeveling dat onderzoekers bij het opstellen van de vereiste documenten en het invullen van formulieren ervaren collega's raadplegen of gebruik maken van een door de instelling op te zetten helpdesk.

### *Aanbeveling aan de CCMO*

Het verdient aanbeveling dat de CCMO kritisch bekijkt op welke punten vereenvoudiging van documentatie en administratie mogelijk is onder eerbiediging van de regels voor geneesmiddelenonderzoek.

### *Aanbeveling aan de Nederlandse delegatie bij de aanpassing van richtlijn 2001/20/EG*

Het verdient aanbeveling dat de Nederlandse delegatie bij de aanpassing van de richtlijn in Europa voorstellen voor vermindering van de administratieve lasten voor geneesmiddelenonderzoek krachtig steunt, of zo nodig zelf voorstellen daartoe doet.

### **Toetsing van onderzoek met weefselmanipulatieproducten**

De specifieke bepalingen van de WMO die gelden voor onderzoek met geneesmiddelen zijn ook van toepassing op onderzoek met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie als bedoeld in artikel 2 van verordening 1394/2007/EG (zie hoofdstuk 3). Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie zijn: geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, en weefselmanipulatieproducten. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie liggen soms op het grensgebied van klassieke geneesmiddelen en andere terreinen, met name die van medische hulpmiddelen, maar worden in de lidstaten behandeld als geneesmiddelen. In ons land is voor onderzoek met gentherapie en celtherapie centrale toetsing vereist, voor onderzoek met weefselmanipulatieproducten niet.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Vanwege de complexiteit van weefselmanipulatieproducten wordt de minister geadviseerd het Besluit centrale beoordeling zo aan te passen dat in lijn met de verordening ook onderzoek met weefselmanipulatie (*tissue engineering*) voor verplichte centrale toetsing wordt aangewezen.

## **7.5 Toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek**

Hoewel ruim de helft van de toetsingscommissies vindt dat toezicht op lopend onderzoek tot hun taak behoort, hebben zij doorgaans niet de menskracht en de financiële middelen om dat toezicht goed uit te voeren. In het verslag van de eerste evaluatie van de WMO werd al geconcludeerd dat van een gestructureerd toezicht op de uitvoering van het onderzoek geen sprake lijkt. Uit dit tweede evaluatieonderzoek blijkt dat in deze situatie maar weinig verandering is gekomen. De meeste toetsingscommissies vragen wel actief naar startdata, maar slechts enkele commissies gaan achter jaarlijkse voortgangsrapportages aan. Een eindrapportage blijkt door de meeste toetsingscommissies wel te worden gevraagd.



### *Aanbeveling aan onderzoekers*

Ter bescherming van de proefpersoon verdient het aanbeveling dat onderzoekers in elk onderzoeksprotocol een voorstel doen voor de vorm en frequentie waarin zij rapportages zullen uitbrengen. Maatwerk is aan te bevelen. De toetsingscommissies zien toe op de naleving.

### **Monitoring**

Volgens artikel 13b WMO en het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dient uitvoering en rapportage van geneesmiddelenonderzoek in overeenstemming te zijn met de beginselen van goede klinische praktijken. Dit houdt onder meer in dat *on-site* monitoring verplicht is. Dit is vooral voor *investigator-initiated* onderzoek een belasting. Onderzoekers hebben moeite monitors te vinden die onafhankelijk zijn van de onderzoeksgroep en lopen ook aan tegen de hoge kosten van monitoring. Er is daarnaast behoefte aan een duidelijker richtlijn voor monitoring. De Nederlandse Federatie van UMC's (NFU) geeft het advies monitoring van elk WMO-plichtig onderzoek, ook als het geen geneesmiddelen betreft, af te stemmen op de mate van het risico. In de praktijk blijkt dat onderzoekers de in het NFU-rapport voorgestelde indeling in drie risicocategorieën niet altijd toepasbaar vinden.

### *Aanbeveling aan onderzoeksinstellingen*

De Raden van Bestuur van de instellingen waar onderzoek plaatsvindt wordt geadviseerd de *on-site* monitoring van het *investigator-initiated* onderzoek in hun instellingen goed te regelen, inclusief de financiering ervan.

### **SAE's en SUSAR's**

Een groot probleem vormt de registratie en beoordeling van ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE's) en onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR's). De meeste toetsingscommissies blijken onderzoekers voor elk onderzoek te vragen om melding van SAE's en SUSAR's, maar kunnen deze niet goed beoordelen vanwege het ontbreken van voldoende kennis of informatie. Sinds 1 januari 2010 verplicht de CCMO indieners van *investigated-initiated* onderzoek om alle ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen te melden via ToetsingOnline, ook als het geen geneesmiddelenonderzoek betreft. De CCMO maakt hierbij geen onderscheid tussen SAE's en SUSAR's. De wens om beter zicht te houden op lopend onderzoek is begrijpelijk, maar de verplichting lijkt zijn doel voorbij te schieten en wijkt ook af van de wet.

De WMO kent, in navolging van de Europese richtlijn, voor ernstige ongewenste voorvallen een andere procedure dan voor bijwerkingen. De wettelijke verplichtingen zijn nader uitgewerkt in de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. In weerwil van deze regels legt de CCMO de verplichting niet alleen op voor geneesmiddelenonderzoek, maar voor al het onderzoek. Aangezien tweederde van het onderzoek in ons land geen geneesmiddelenonderzoek is, betekent dit een forse uitbreiding van de taken van indieners, terwijl het nut van zo'n volledige meldingsplicht voor de bescherming van de proefpersoon onzeker is. Bestaande wettelijke mogelijkheden bieden wellicht

betere kansen om in te grijpen in onderzoek met een ongunstig of riskant verloop. Te denken valt aan de algemene bepalingen van artikel 3a (opschorten positief oordeel) en artikel 10 (nader oordeel bij een ongunstiger verloop van het onderzoek) die voor al het onderzoek gelden.

#### *Aanbeveling aan de CCMO*

Het verdient aanbeveling dat de CCMO het beleid met betrekking tot SAE's en SUSAR's opnieuw beziet en onderscheid maakt tussen SAE's en SUSAR's en tussen geneesmiddelenonderzoek en ander onderzoek. Een meer gerichte werkwijze om proefpersonen in lopend onderzoek te beschermen die aansluit bij de bedoeling van de wet (en de richtlijn) en rekening houdt met de ervaringen in de praktijk heeft de voorkeur, zeker wanneer de belasting van onderzoekers en toetsingscommissie daarmee kan worden verminderd.

#### *Aanbeveling aan onderzoekers*

Het verdient aanbeveling dat onderzoekers in het onderzoeksprotocol bij de indiening een voorstel doen voor meldingen (vanwege een wettelijk verplichting of vanwege de veiligheid van de proefpersonen). Maatwerk is aan te bevelen. De toetsingscommissies zien toe op de naleving.

## **7.6 Implementatie van richtlijn 2001/20/EG**

### **Algemeen**

In procesmatig en wetstechnisch opzicht is de implementatie van richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelenonderzoek in de WMO vrijwel correct verlopen. Wat de meer inhoudelijke kant aangaat heeft de wetgever bij de implementatie een aantal keuzes gemaakt, waarover meer te zeggen valt. Een keuze van de wetgever was om de taak van de bevoegde instantie over drie instanties (CCMO, CBG en IGZ) te verdelen. Dit wijkt af van de situatie in veel andere lidstaten, maar blijkt in de praktijk niet tot problemen te leiden dankzij de goede samenwerking tussen de drie instanties. Andere keuzes van de wetgever bij de implementatie betreffen geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwame volwassenen (hierna aangeduid als wilsonbekwamen). Voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwamen heeft de wetgever de reeds bestaande algemene bepaling in de WMO (artikel 4) laten staan en daarnaast specifieke bepalingen opgenomen over geneesmiddelenonderzoek met proefpersonen die tot deze groepen behoren (artikelen 13e en f). De bestaande strikte, algemene voorwaarde van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren voor niet-therapeutisch onderzoek geldt voor al het wetenschappelijk onderzoek, met en zonder geneesmiddelen. De specifieke voorwaarden ten aanzien van kinderen en wilsonbekwamen gelden uitsluitend voor geneesmiddelenonderzoek.

### **Geneesmiddelenonderzoek met kinderen**

Vanuit de behoefte aan (meer) geneesmiddelenonderzoek bij kinderen is er in ons land sprake van een gestage beweging in de richting van meer wettelijke ruimte voor (alle) onderzoek met kinderen. Niet zoezeer de (beperkte) toelaatbaarheid in de richtlijn noopt daartoe, als wel het behouden van de

algemene bepaling van artikel 4 WMO naast de geïmplementeerde specifieke bepalingen van de richtlijn. Dat de Nederlandse wetgever ervoor koos om de richtlijn op deze manier om te zetten heeft ertoe geleid, dat de regels voor geneesmiddelenonderzoek met kinderen in ons land strenger zijn dan in sommige andere lidstaten. Dit wil niet zeggen dat het doel van de richtlijn, de harmonisatie van regels voor geneesmiddelenonderzoek, daardoor niet is bereikt. De nationale wetgever heeft namelijk de ruimte om bij implementatie een verdergaand beschermingsniveau te regelen of te handhaven. De wijze van implementatie heeft wel geleid tot onvoldoende interne consistentie in de WMO. Mede in het licht van de Europese verordening betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik die zal leiden tot meer geneesmiddelenonderzoek met kinderen, is dit een punt dat wringt.

#### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister bij het aanstaande wijzigingsvoorstel van de WMO expliciet ingaat op de verhouding tussen de artikelen 4 en 13e en de voorwaarden voor (geneesmiddelen)onderzoek met kinderen eenduidig, helder en consistent in de wet vastlegt.

#### **Geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen**

Ter bescherming van kwetsbare proefpersonen, zoals wilsonbekwamen, zijn in de richtlijn strikte aanvullende vereisten opgenomen. Deze zijn in de WMO geïmplementeerd (artikel 13f). Ook hier heeft de wetgever de algemene bepaling die voor al het onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen geldt (artikel 4) laten staan en daarnaast de specifieke voorwaarden voor geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen overgenomen uit de richtlijn. De voorwaarden zoals ze nu in de WMO staan lijken erop neer te komen dat geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen uitsluitend is toegestaan bij patiënten met een aan het onderzoek gerelateerde ziekte, ter bevestiging van eerder onderzoek, waarbij de verwachte voordelen moeten opwegen tegen de risico's. Als er geen voordelen te verwachten zijn van het onderzoek, mag er ook geen risico zijn. Uit het evaluatieonderzoek blijkt, dat niet duidelijk is of deze set van eisen betekent dat niet-therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen in het geheel niet is toegestaan, of dat daarvoor wel enige ruimte is. De criteria in artikel 5 van de richtlijn (met name onder e en i, overgenomen in artikel 13f WMO) zijn onduidelijk en kunnen aanleiding geven tot verschillende interpretaties. De conclusie met betrekking tot geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen is dan ook, dat de in de WMO omgezette regeling van onderzoek met geneesmiddelen bij wilsonbekwamen onvoldoende duidelijk is en vragen oproept. Deze vragen hebben niet alleen te maken met de implementatie, maar ook met onduidelijkheden in de richtlijn zelf.

#### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister bij de aanstaande wijziging van de WMO nadrukkelijk ook de regeling voor wilsonbekwamen betreft en zorgt voor verheldering en consistentie. Het ligt voor de hand de regeling voor wilsonbekwamen te ontwerpen in samenhang met de regeling voor (geneesmiddelen)onderzoek met kinderen.

### *Aanbeveling aan de Nederlandse delegatie bij de aanpassing van de richtlijn*

Het verdient aanbeveling dat de Nederlandse delegatie bij de aanpassing van de richtlijn over geneesmiddelenonderzoek in Europa pleit voor duidelijkheid over de toelaatbaarheid van geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwame volwassenen.

#### **Bevoegdheden CCMO**

De Raad van State oordeelde dat de implementatie op drie onderdelen onjuist was verlopen. Het eerste punt betrof de gronden waarop de bevoegde instantie gemotiveerde bezwaren kan maken tegen voorgenumen geneesmiddelenonderzoek (artikel 9 van de richtlijn). Inmiddels is de wetgever aan de bezwaren tegemoet gekomen, maar minder vergaand dan de Raad van State adviseerde. Een volgend onderdeel van de implementatie betrof de bevoegdheid tot opschorten van een onderzoek, die de wetgever bij de implementatie had toebedeeld aan de toetsingscommissies in plaats van aan de bevoegde instantie (artikel 12 lid 1 van de richtlijn). De wetgever heeft na dat advies de bevoegdheid tot opschorting bij de CCMO gelegd, totdat een toetsingscommissie een nader positief oordeel over het onderzoeksprotocol heeft gegeven. Daarmee is de noodzaak om de CCMO de bevoegdheid te geven goedgekeurde onderzoeken te verbieden door positieve oordelen van commissies te vernietigen, komen te vervallen. Een laatste punt op dit gebied betrof de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO. De wetgever heeft deze mogelijkheid na kritiek van de Raad van State, maar tegen het advies van deze Raad, opengesteld voor al het wetenschappelijk onderzoek, met en zonder geneesmiddelen. De algemene conclusie over de implementatie van taken en bevoegdheden van de CCMO als bevoegde instantie is dat deze moeizaam is verlopen en nog altijd vragen oproept over de conformiteit met de richtlijn. De betreffende wijzigingen in de WMO treden dit jaar in werking.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister de werking van de taken en bevoegdheden in de praktijk nauwlettend volgt en zo nodig stappen zet om de wet meer in overeenstemming te brengen met de adviezen van de Raad van State.

## **7.7 Proefpersonenverzekering**

### **Verzekeringsmarkt en polissen**

De proefpersonenverzekering is een niet alledaagse verzekering met een moeilijk te schatten risico. Dit heeft tot nu toe niet tot problemen geleid op het punt van aanbod en reserves. Sterker nog, de verzekering blijkt winstgevend te zijn. De verzekeringsmarkt is met tien aanbieders weliswaar beperkt, maar toereikend om in de behoefte te voorzien. Het aanbod is iets groter dan ten tijde van de eerdere regeling, het Tijdelijk besluit (1999), en de tekenen wijzen eerder in de richting van meer concurrentie dan van minder. Alle ziekenhuizen, en veel van de overige instellingen, hebben een doorlopende polis voor de proefpersonenverzekering (in combinatie met hun aansprakelijkheidsverzekering). Verrekening vindt achteraf plaats op basis van het werkelijke aantal

proefpersonen dat in een jaar in de instelling aan onderzoek heeft deelgenomen. Onderzoekers in instellingen met een doorlopende polis blijken voorgenomen onderzoek zonder problemen te kunnen verzekeren. Dat kan anders liggen als een verrichter die geen doorlopende polis heeft voor een specifiek protocol, een incidentele polis moet afsluiten. Dan zijn de premies aanzienlijk hoger en kunnen de kosten in een enkel geval zo hoog oplopen, dat van het onderzoek of van deelname aan multicenteronderzoek wordt afgezien.

Bij multicenteronderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, blijkt een sluitende proefpersonenverzekering soms op praktische problemen te stuiten. Het komt voor dat er een dubbele dekking is of dat in een deelnemende instelling een verzekering ontbreekt. Dit houdt verband met de voorkeur van sommige verrichters om uitsluitend de eigen patiënten te verzekeren, maar kan ook te maken hebben met de feitelijke gang van zaken bij multicenteronderzoek. Toetsingscommissies vinden het soms lastig om te controleren of er in alle deelnemende instellingen afdoende dekking aanwezig is. Hoe meer instellingen een doorlopende proefpersonenverzekering hebben, hoe kleiner de kans op hiaten. Doorlopende verzekeringen zorgen tevens voor een vermindering van administratieve lasten en voor tijdwinst in het toetsingsproces.

#### *Aanbeveling aan onderzoeksinstellingen*

Het verdient aanbeveling dat instellingen (verrichters) zoveel mogelijk doorlopende proefpersonenverzekeringen afsluiten. Bij multicenteronderzoek wordt de verrichter geadviseerd ofwel de proefpersonen in alle deelnemende centra bij zijn eigen verzekering onder te brengen, ofwel tijdig adequate afspraken te maken met de deelnemende centra over de door hen af te sluiten proefpersonenverzekering.

#### *Aanbeveling aan de CCMO*

Het verdient aanbeveling dat de CCMO de verschillende verzekeringspolissen die in ons land in omloop zijn verzamelt, deze toetst aan de wet en vervolgens een lijst van alle polissen op haar website publiceert, met daarbij de aard van de verzekering (doorlopend of incidenteel) en de bijbehorende aanbieders.

### **Onbekendheid**

Een belangrijk knelpunt is de onbekendheid met de directe schadeverzekering in het algemeen en met de proefpersonenverzekering in het bijzonder. In de verzekeringswereld vindt men de proefpersonenverzekering een merkwaardige verzekering. De proefpersonenverzekering is alleen bekend bij de aanbieders. Advocaten begrijpen het stelsel van de directe schadeverzekering veelal niet en de proefpersonenverzekering daardoor evenmin. Voor toetsingscommissies is het verschil tussen de aansprakelijkheidsverzekering (bij geneesmiddelenonderzoek verplicht naast de proefpersonenverzekering) en de proefpersonenverzekering niet altijd duidelijk.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister voorlichting geeft over de proefpersonenverzekering aan eenieder die bij de uitvoering van het Besluit betrokken is.

### **Informatie aan proefpersonen**

Het op juiste en begrijpelijke wijze informeren van proefpersonen over de proefpersonenverzekering is een knelpunt. De informatie zou duidelijker moeten. De modelinformatie voor proefpersonen op de CCMO website vermeldt dat de verzekering een *maximum*dekking biedt per proefpersoon van ‘ten *minste* 450.000 Euro’ en voor het hele onderzoek van ‘ten *minste* 3.500.000 Euro’. Dit is geen eenduidige informatie. Ook de tekst van de algemene informatiebrochure van VWS over medisch-wetenschappelijk onderzoek is misleidend. Deze suggereert dat de schade te allen tijde wordt vergoed (‘Heeft u schade door het onderzoek? Dan vergoedt de verzekering deze schade’), terwijl er in werkelijkheid sprake is van een aantal uitsluitingen.

### *Aanbeveling aan de CCMO*

Het verdient aanbeveling dat de CCMO op haar website de informatie over de proefpersonenverzekering nadrukkelijker richt op proefpersonen en zorgt dat de informatie correct, duidelijk en begrijpelijk is.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister zorgt voor een correcte en begrijpelijke tekst over de proefpersonenverzekering in de algemene informatiebrochure voor de proefpersoon.

### **Tussentijdse beëindiging**

De regeling in artikel 3 lid 3 over beëindiging van de verzekeringsovereenkomst is een zwakke plek in het Besluit. De bepaling maakt verschil tussen beëindiging door de verzekeraar en door de verzekeringnemer (verrichter). Beëindigt de verzekeraar de overeenkomst voortijdig, dan blijft de dekking bestaan voor proefpersonen die op dat moment met deelname zijn begonnen. Er kunnen problemen ontstaan bij schade van nieuwe deelnemers aan het onderzoek. Is het de verrichter die de verzekering gedurende het onderzoek wil oversluiten naar een andere verzekeraar, dan blijft alleen dekking bestaan voor proefpersonen die op dat moment hun deelname hebben beëindigd. Er kan dan een gat ontstaan voor proefpersonen die nog deelnemen, nadat de verzekering is opgezegd. De verzekeraar kan zich door deze bepaling gelegitimeerd onttrekken aan vergoeding van schade.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister artikel 3 lid 3 en 4 van het Besluit zo aanpast dat de verzekeraar dekking moet bieden voor de onderzoeken die tijdens zijn polisperiode zijn aangevangen

tot aan de einddatum van deze onderzoeken, zodat de verzekering van proefpersonen tijdens de loop van een onderzoek ongehinderd veiliggesteld blijft, ongeacht de partij die de polis voortijdig opzegt.

### **Naleving Besluit**

Op twee onderdelen lijkt het aan een goede naleving van het Besluit te schorten. De mogelijkheid voor toetsingscommissies om ontheffing te verlenen van de verzekeringsplicht wordt onvoldoende benut. Dit gebeurt deels omdat onderzoekers er niet om vragen, deels omdat toetsingscommissies niet altijd gevolgen lijken te verbinden aan de afwezigheid van risico's of dit criterium verschillend invullen. Om te kunnen concluderen of het doel van de ontheffingsregeling wordt bereikt is meer inzicht nodig in de toepassing van het betreffende artikel 4 van het Besluit.

Het andere punt betreft de eis bij geneesmiddelenonderzoek dat de uitvoerder **of** de verrichter (een van beiden) een aansprakelijkheidsverzekering moet hebben afgesloten. Het komt voor dat toetsingscommissies van zowel de onderzoeker als de verrichter een aansprakelijkheidsverzekering verlangen.

#### *Aanbeveling aan verrichters*

Het verdient aanbeveling dat verrichters bij onderzoek waaraan geen risico voor de proefpersoon is verbonden de toetsingscommissie altijd verzoeken om ontheffing van de verzekeringsplicht.

#### *Aanbeveling aan erkende toetsingscommissies*

Het verdient aanbeveling dat toetsingscommissies bijhouden voor welke protocollen om ontheffing is verzocht en voor welke onderzoeken zij ontheffing hebben verleend dan wel geweigerd. Zij nemen de aldus verzamelde informatie op in hun jaarverslag. Toetsingscommissies zorgen tevens dat zij de regels voor de aansprakelijkheidsverzekering bij geneesmiddelenonderzoek correct toepassen.

#### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister over twee jaar, aan de hand van de rapportages van toetsingscommissies, zorg draagt voor uitleg van de wet en een correcte wetstoepassing bevordert.

### **Dekking**

Vergeleken met de regeling in het Tijdelijk besluit (1999-2003) zijn in het Besluit (2003-heden), naast enkele juridisch-technische aanpassingen, vooral wijzigingen aangebracht in de dekkingomvang: verlaging van verzekerde bedragen, beperking van gedekte risico's, nieuwe uitsluitingsgronden en beperking van de termijn van dekking. In de praktijk van de wetsuitvoering wordt de dekking over het algemeen als mager gekenschetst. Zowel instellingen, toetsingscommissies als verzekeraars menen dat de bescherming van de proefpersoon tekort schiet. Men vindt de dekking onvoldoende. De minimumdekking wordt door partijen gehanteerd als maximumdekking. Ook vindt men dat de uitsluitingen ondoorgroendelijk en voor velerlei uitleg vatbaar zijn. De uitsluiting 'verslechtering van

de gezondheidstoestand' leidt ertoe dat schade bij proefpersonen die tevens patiënt zijn, vrijwel nooit voor vergoeding in aanmerking komt. Dit is overigens een moeilijk punt, waarover hieronder meer wordt gezegd (causaliteit). Volgens de betrokkenen zou de proefpersonenverzekering er zo uit moeten zien dat de geleden schade gedekt en vergoed wordt en dat de proefpersoon die schade lijdt niet met lege handen komt te staan. Ook de wetgever heeft keer op keer uitgedragen dat de bescherming van de proefpersoon vooropstaat en dat de proefpersoon die schade lijdt deze ook daadwerkelijk vergoed behoort te krijgen, op een redelijk eenvoudige manier. De conclusie kan niet anders luiden dan dat het doel van de regeling niet wordt bereikt. Het lijkt erop dat de wetgever de balans heeft laten doorslaan naar de kant van de belangen van verzekeraars.

### **Schadevorderingen**

Het aantal schadevorderingen van proefpersonen is zeer klein. Dat kan te maken hebben met de hoge kwaliteit van de toetsing van onderzoek in ons land, waardoor de risico's voor deelnemers adequaat worden beperkt of grotendeels worden voorkomen. Het is echter ook mogelijk, dat proefpersonen met schade hun kansen op vergoeding zo laag inschatten en zo opzien tegen het leveren van bewijs, dat zij van een vordering afzien. Van de proefpersonen die wel een schadevordering indienden (rond de 160 in acht jaar tijd) heeft sinds de invoering van het Besluit naar schatting een vijfde tot een kwart de schade geheel of gedeeltelijk vergoed gekregen (drie à vier proefpersonen gemiddeld per jaar). Ook dat is een laag percentage. Deze aantallen staan in schril contrast met de bedoeling van de verplichte proefpersonenverzekering om volledige schadevergoeding te waarborgen voor slachtoffers van medisch onderzoek.

### **Verhouding premie-inkomsten en schade-uitkeringen**

Verzekeraars zien de proefpersonenverzekering en het Besluit als een goed werkend stelsel en een aantal noemt de verzekering ronduit winstgevend. Er zijn naar schatting ruim 300.000 verzekerde proefpersonen gemiddeld per jaar. Aangenomen dat die proefpersonen tegen het laagste premietarief verzekerd worden (10 Euro per proefpersoon), geeft dat een indicatie van de premieopbrengst: rond de 3.000.000 Euro per jaar voor alle aanbieders van de proefpersonenverzekering in ons land tezamen.

De premieopbrengst wordt niet uitsluitend besteed aan schade-uitkeringen. Er moet een reserve zijn voor het geval dat zich een grote schade bij een groot aantal proefpersonen tegelijk voordoet, al is er een dekkingsplafond. Daarnaast wordt een aanzienlijk deel van de premieopbrengst besteed aan administratiekosten, medische expertise en herverzekering. Over dat aandeel is geen uitsluitel gegeven. Verzekeraars houden uiteraard rekening met een grote schade die zich ooit zou kunnen voordoen, maar het gevreesde cumulatierisico met een uitkering tot aan het verzekeringsplafond heeft zich nog niet voorgedaan. Hoewel verzekeraars geen inzicht geven in hun berekeningen, lijkt de indruk gewettigd dat zij sinds 1 september 2003 reserves hebben kunnen opbouwen. Ook lijkt de conclusie gewettigd dat de proefpersonenverzekering voor de verzekeraars minder ongunstig heeft uitgepakt dan zij in de onderhandelingen bij de totstandkoming van het Besluit vreesden.



### *Aanbeveling aan verzekeraars en de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de aanbieders van de proefpersonenverzekering en de minister, in overleg met de minister van Justitie, op korte termijn onderhandelen om de dekking en uitsluitingen van de verplichte proefpersonenverzekering meer in overeenstemming te brengen met het doel van de regeling, namelijk volledige vergoeding van door onderzoek geleden schade bij proefpersonen. Nu driekwart van de proefpersonen patiënt is, moeten zij daarbij nadrukkelijk voorstellen doen om de uitsluiting van artikel 5 lid 2 onder a (uitblijven van vermindering van gezondheidsproblemen en verslechtering van de gezondheidstoestand) te verzachten.

### **Causaliteit**

Het grote probleem voor de verzekerde proefpersoon die schade lijdt, is het aantonen van het causaal verband tussen de schade en het onderzoek (causaliteit in de zin van *condicio sine qua non*-verband). De proefpersoon moet bewijzen dat zijn schade het gevolg is van het onderzoek. Uit het evaluatieonderzoek is gebleken dat alle partijen het vaststellen van het causaal verband als een knelpunt ervaren. Causaal verband is aan- of afwezig (alles of niets). Bij een ziekte is vaak verre van duidelijk wat een opgetreden verandering van de gezondheidstoestand van de patiënt precies heeft veroorzaakt. Dat is helemaal zo voor het beloop van de ziekte in combinatie met de interventie van het wetenschappelijk onderzoek, iets waarvan per definitie niet vaststaat wat het effect is. Dat effect wordt immers onderzocht. Daar komt bij dat het voor de proefpersoon die patiënt is moeilijker zal zijn het causaal verband aan te tonen dan het voor de onderzoeker is om zo'n verband te ontkennen. Op de hulpverlener zal overigens een verzwaarde 'stelplicht' rusten: hij moet de patiënt handvatten geven om aan zijn stelplicht en bewijslast te voldoen. Toch zal de proefpersoon die schade lijdt al gauw behoefte hebben aan een medisch expert, met de nodige kosten van dien.

De bewijslast voor de proefpersoon kan op verschillende manieren worden verlicht. De manier die het meest tegemoet komt aan de bescherming van de proefpersoon is het omkeren van de bewijslast, zodat de onderzoeker moet aantonen dat de schade *niet* door het onderzoek is ontstaan. Voor andere manieren kan gekeken worden naar de systemen in andere Europese landen (zie hoofdstuk 5). Ook kan, in plaats van 'alles of niets', de vergoedingsplicht naar rato worden vastgesteld of kunnen gradaties van causaal verband of schade met vaste bedragen worden vergoed. Wellicht staan nog andere wegen open.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister de bewijslast voor de proefpersoon verlicht en de wet en/of het Besluit in deze zin aanpast. De wetgever zou ook moeten bekijken of het buiten toepassing verklaren van de algemene regels van de redelijke toerekening in het Burgerlijk Wetboek (artikel 6:98) kan vervallen, zodat dit wetsartikel alsnog van toepassing is.

## Centraal fonds

Wanneer de aanbevelingen die hierboven zijn gedaan niet tot een oplossing leiden waarmee het doel van de proefpersonenverzekering beter wordt bereikt, kan de mogelijkheid van een centraal schadefonds in beeld komen. Suggesties voor zo'n fonds, als alternatief voor de verplichte proefpersonenverzekering, zijn vooral ingegeven door de gang van zaken bij multicenteronderzoek die volgens de CCMO complex is. Het afsluiten van doorlopende proefpersonenverzekeringen, waarbij het aanmelden van een onderzoek volstaat, kan deze problemen verhelpen. Een fonds kan echter ook op het gebied van causaliteit een verbetering voor de proefpersoon betekenen, als het bevestigen of ontkennen van causaal verband door een panel van onafhankelijke deskundigen plaatsvindt, in plaats van door de verzekeraar.

Het oprichten van een fonds is een majeure operatie, waarvoor een systeemwijziging en een wetswijziging nodig zijn, nog los van het ontwikkelen van de precieze vormgeving en inhoud ervan. Een fonds lost de huidige problemen van de beperkte dekking, de causaliteit bij zieke proefpersonen en de bewijslast niet vanzelf op. Het zorgt ook voor nieuwe problemen op het vlak van het opbouwen van voldoende reserves en expertise. Het is bovendien allerminst zeker of een fonds goedkoper kan werken. Een fonds naar Deens model staat ver af van de Nederlandse situatie met particuliere ziektekostenverzekeringen en het streven naar toenemende marktwerking in de zorg. Daar komt bij, dat voor de oprichting en het beheer van een fonds op het departement van Justitie geen steun is, zo blijkt uit de vraaggelbesprekken. De minister van VWS is van opvatting dat de overheid wel verantwoordelijk is voor een goede bescherming van proefpersonen, maar niet voor het oprichten en onderhouden van een fonds. De verantwoordelijkheid daarvoor ligt bij de onderzoeker, zo meent zij. De mogelijkheden van een fonds worden momenteel door een aantal partijen onderzocht. De aanbieders van de proefpersonenverzekering zijn (nog) niet uitgenodigd bij dat overleg.

### *Aanbeveling aan de minister van VWS*

Het verdient aanbeveling dat de minister, afhankelijk van de resultaten van de aanpassing van de wet ter tegemoetkoming aan het doel van de verplichte proefpersonenverzekering, stappen neemt om een alternatieve oplossing te onderzoeken.

## 7.8 Slotbeschouwing

Nu het evaluatiewerk is afgerond resten enkele meer algemene observaties.

Het doel van de WMO is de proefpersoon te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder daarbij de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren. Er blijkt in de praktijk een groot draagvlak te zijn voor de WMO. Degenen die de wet uitvoeren (onderzoekers, erkende toetsingscommissies en de CCMO) zijn uitermate betrokken en verrichten grote inspanningen om de wet zo goed mogelijk toe te passen en aldus de proefpersoon zo goed mogelijk te beschermen. De vraag of de bescherming van de proefpersoon is verbeterd vergeleken met de eerste evaluatie, kan op basis van deze, op specifieke onderdelen van de wet gerichte, tweede evaluatie niet goed worden beantwoord. De evaluatie waarvan nu verslag wordt gedaan, was in opdracht van VWS (via ZonMw) gericht op vier onderdelen van de WMO: de

informatie aan proefpersonen en hun ervaringen met deelname aan onderzoek, de implementatie van de richtlijn geneesmiddelenonderzoek, het Besluit verplichte verzekering en de ervaringen van onderzoekers en toetsingscommissies.

Bij de wetsuitvoering doen zich knelpunten voor die voor een deel ook uit de eerste evaluatie naar voren kwamen. Deze liggen op het gebied van de reikwijdte van de wet, de kwaliteit van het informed consent, de lange doorlooptijd van toetsing, de toetsing van multicenteronderzoek, de toegenomen bureaucratie en het toezicht op de uitvoering van lopend onderzoek. Nieuwe knelpunten die in deze tweede evaluatie zijn gevonden, liggen vooral op het vlak van geneesmiddelenonderzoek met kinderen en wilsonbekwamen en de proefpersonenverzekering. Met name op het punt van de verplichte proefpersonenverzekering is het doel van de regeling, de bescherming van de proefpersoon die schade lijdt, blijkens de evaluatie onvoldoende bereikt. Ten aanzien van de gevonden knelpunten, en tevens op andere onderdelen, zijn aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn nu eens gericht aan de minister van VWS (als bewindspersoon en medewetgever), dan weer aan andere betrokkenen. Een aantal aanbevelingen is erop gericht de toegenomen bureaucraties terug te dringen en de taken en verantwoordelijkheden te laten waar de wetgever deze heeft neergelegd. Een vermindering van de regeldichtheid zou het proces van toetsing, de motivatie van betrokkenen, de bescherming van de proefpersoon en de voortgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek ten goede komen.

Een laatste observatie is nog dat deze tweede evaluatie op grond van artikel 37 WMO moest plaatsvinden nog voordat de wetgever de wet naar aanleiding van de eerste evaluatie had aangepast. Verslagen van wetsevaluaties leveren een positieve bijdrage aan de kwaliteit van wetgeving en aan een adequate wetsuitvoering tegen redelijke kosten. Een goed inzicht en overzicht van de stand van zaken op het gebied van de betreffende wet, het geldend recht en de ervaringen, opvattingen en knelpunten in de praktijk is waardevol en nodig. Mede gezien de snelle ontwikkelingen op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland en in Europa kan het systematisch en op gezette tijden kijken naar de bestendigheid van de wet niet worden gemist. Wel zou de minister het verplichte interval voor wetsevaluaties van telkens vijf jaar, die met deze evaluatie niet is gehaald, ten aanzien van de WMO kunnen wijzigen in een termijn van tussen vijf en zeven jaar.



## Lijst van afkortingen

ABR-formulier	Algemeen Beoordeling- en Registratieformulier
AMvB	Algemene maatregel van bestuur
Awb	Algemene wet bestuursrecht
BI	Bevoegde instantie
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
BW	Burgerlijk Wetboek
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDBI	Steering Committee on Bioethics
CGR	Stichting Code Geneesmiddelen Reclame
CRA	Clinical Research Associate
DOH	Declaration of Helsinki
EEG	Elektro-encefalogram
EG	Europese Gemeenschap
EG-richtlijn	Europese richtlijn
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
GCP	Good Clinical Practice
IB	Investigators Brochure
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
LUV	Lokale Uitvoerbaarheidsverklaring
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie
MRI	Magnetic resonance imaging
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NOMET	Nationaal Opleidingstraject Medisch-Ethische Toetsing
nWMO	Niet WMO-plichtig
NPCF	Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
PIF	Proefpersoneninformatieformulier

RET	Richtlijn Externe Toetsing
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RvB	Raad van Bestuur
RvT	Raad van Toezicht Verzekeringen
SAE	Serious Adverse Event / ernstig ongewenst voorval
STZ	Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction / vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking
UMC	Universitair Medisch Centrum
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure
VRMB	Verdrag inzake de Rechten van de Mens en de Biogeneeskunde
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WHO	World Health Organization / Wereldgezondheidsorganisatie
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

# Bijlage 1

## Begeleidingscommissie tweede evaluatie WMO

### **Voorzitter**

mevrouw mr. A.C. de Die

### **Vice voorzitter**

de heer prof. dr. E. Briët

### **Leden**

mevrouw dr. E. Borst-Eilers  
de heer prof. mr. dr. M.A.J.M. Buijsen  
mevrouw C.A.M. Huisman  
de heer prof. dr. E.C. Klasen  
mevrouw S.C. Numan, MSc  
de heer prof dr. H. Pieterse

### **Waarnemers**

mevrouw drs. R.M. den Hartog-van der Tholen (VWS)  
de heer mr. R.J. Terwiel (CCMO)

### **Bureau ZonMw**

de heer mr. M. Slijper  
mevrouw drs. M.J. Sander





# Bijlage 2

## Commissie evaluatie regelgeving

### **Voorzitter**

de heer Rien Meijerink

### **Vice-voorzitter**

de heer prof. dr. E. Briët

### **Leden**

mevrouw prof. dr. I.D. de Beaufort

mevrouw mr. A.C. de Die

de heer drs. W. Geerlings

de heer prof. dr. T.E.D. van der Grinten

de heer D.C. Kaasjager, arts

mevrouw mr. dr. W.R. Kastelein

de heer prof. dr. F.L. Leeuw

de heer prof. dr. C.M.J.G. Maes

mevrouw mr. R.P. de Roode

### **Waarnemer ministerie van VWS**

de heer mr. R. J. Terwiel

### **Bureau ZonMw**

de heer mr. M. Slijper

mevrouw drs. M.J. Sander



# Bijlage 3

## Samenstelling projectteam tweede evaluatie WMO

### **Onderzoekers**

dr. M.J. Stukart, wetenschappelijk beleidsadviseur MOAB488 Onderzoek en Advies (*projectleider*)

mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim, gezondheidsjurist Met Recht (*medeprojectleider*)

dr. S. van de Vathorst, onderzoeker afdeling Medische Ethiek en Filosofie Erasmus Medisch Centrum

dr. A. van der Heide, onderzoeker afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg Erasmus Medisch Centrum

K. Tromp Msc, onderzoeker afdeling Medische Ethiek en Filosofie Erasmus Medisch Centrum

mr. C. de Klerk, gezondheidsjurist Met Recht

### **Adviseurs**

prof. dr. B. Löwenberg, hoogleraar hematologie Erasmus Medisch Centrum

prof. mr. dr. H.D.C. Roscam Abbing, emeritus hoogleraar gezondheidsrecht

dr. C. Smit, voormalig bestuurslid Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties



# Bijlage 4

## Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

### Paragraaf 1. Algemene bepalingen

#### Artikel 1

1. In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:
  - a. Onze Minister: Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
  - b. wetenschappelijk onderzoek: medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze;
  - c. proefpersoon: de persoon, bedoeld onder b;
  - d. onderzoeksprotocol: de volledige beschrijving van een voorgenomen wetenschappelijk onderzoek waaronder de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van het wetenschappelijk onderzoek;
  - e. facilitaire instelling: instelling of bedrijf waar handelingen ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek plaatsvinden;
  - f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;
  - g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert;
  - h. commissie: een krachtens artikel 16 erkende commissie;
  - i. centrale commissie: de commissie bedoeld in artikel 14;
  - j. College: het College ter beoordeling van geneesmiddelen, genoemd in artikel 2, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet;
  - k. andere lidstaten: andere lidstaten van de Europese Unie dan Nederland;
  - l. het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling: het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opgericht bij verordening nr. (EEG) 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot het oprichten van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbewaking, (PbEG L 214);

- m. gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek: wetenschappelijk onderzoek dat volgens één bepaald protocol door meer dan een onderzoeker wordt uitgevoerd op verschillende locaties;
  - n. wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen: wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen;
  - o. geneesmiddel voor onderzoek: een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld, geformuleerd of verpakt dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen;
  - p. onderzoekersdossier: het geheel van de klinische en niet klinische gegevens over het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek bij mensen;
  - q. ongewenst voorval: een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een proefpersoon bij een klinisch onderzoek aan wie een geneesmiddel wordt toegediend dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt;
  - r. bijwerking: een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis;
  - s. ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking: een ongewenst voorval of een bijwerking die, ongeacht de dosis, dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in aangeboren afwijking of misvorming;
  - t. onverwachte bijwerking: een bijwerking waarvan de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in het onderzoekersdossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluiter vervatte samenvatting van de kenmerken van het product;
  - u. schriftelijke toestemming: geïnformeerde, schriftelijke, gedagtekende en ondertekende toestemming om aan een wetenschappelijk onderzoek deel te nemen.
2. Het onderwerpen van personen aan handelingen en het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze uitsluitend ten behoeve van de hulpverlening aan hen is onder het eerste lid, onder b, niet begrepen.
  3. Deze wet is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek voor het verrichten waarvan een vergunning is vereist op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek en, met uitzondering van

de artikelen 7 en 9 en de artikelen 8, 11 en 33, voor zover deze betrekking hebben op artikel 7, op wetenschappelijk onderzoek waarvan het onderzoeksprotocol ingevolge de Embryowet een positief oordeel heeft gekregen van de centrale commissie, bedoeld in artikel 14.

#### *Artikel 2*

1. Wetenschappelijk onderzoek wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
2. Over dit onderzoeksprotocol moet een positief oordeel zijn verkregen:
  - a. van een commissie die daartoe bevoegd is, wanneer onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, niet van toepassing is;
  - b. van de centrale commissie, wanneer het betreft:
    - 1° een beslissing op een administratief beroep;
    - 2° een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4, eerste lid, dat niet aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen en waarbij diens toestand opzettelijk wordt gewijzigd;
    - 3° een wetenschappelijk onderzoek waarvan de beoordeling ingevolge artikel 19 bij de centrale commissie berust;
    - 4° overige bij algemene maatregel van bestuur aangewezen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarvan beoordeling door de centrale commissie gewenst is gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten.
3. De beoordeling door de onderscheiden commissies geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2, 3 en voor zover het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen betreft, 5a.

#### *Artikel 2a*

Wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, wordt beoordeeld door één bevoegde commissie daartoe aangewezen door degene die het onderzoek verricht.

### **Paragraaf 2. Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen**

#### *Artikel 3*

De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:

- a. redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden;
- b. redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden;
- c. redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang van de proefpersoon en

- andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon;
- d. het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
  - e. het onderzoek wordt uitgevoerd in daarvoor geschikte instellingen en door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste één deskundig is op het gebied van de verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden;
  - f. redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek;
  - g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert en de instelling waar dit onderzoek plaatsvindt, een vergoeding ontvangen die niet hoger is dan een bedrag dat in redelijke verhouding staat tot de aard, de omvang en het doel van het wetenschappelijk onderzoek;
  - h. in het onderzoeksprotocol duidelijk is aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen;
  - i. in het onderzoeksprotocol op het wetenschappelijk onderzoek toegesneden criteria voor de werving van proefpersonen zijn opgenomen;
  - j. het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.

#### *Artikel 3a*

1. Een commissie kan een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol opschorten of intrekken indien er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.
2. Behoudens ingeval van dreigend gevaar, stelt de commissie, alvorens het positieve oordeel op te schorten of in te trekken, degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, in de gelegenheid binnen één week zijn zienswijze naar voren te brengen.
3. Indien een commissie besluit een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol inzake wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen op te schorten of in te trekken, stelt zij de centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is, en het College hiervan op de hoogte, onder opgaaf van redenen.
4. Het College stelt onder opgaaf van redenen het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Europese Commissie onmiddellijk op de hoogte van de opschorting of intrekking van een gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol inzake een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.



#### *Artikel 4*

1. Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen die de leeftijd van achttien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht en waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.
2. Indien de betrokken proefpersoon zich bij een in het eerste lid, tweede volzin, bedoeld wetenschappelijk onderzoek verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, vindt het onderzoek niet plaats met die proefpersoon.

#### *Artikel 5*

Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen van wie redelijkerwijs moet worden aangenomen dat zij gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over deelneming daaraan kunnen beslissen. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht.

#### *Artikel 6*

1. Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten:
  - a. indien de proefpersoon meerderjarig is, en onderdeel c niet van toepassing is: zonder de schriftelijke toestemming van de betrokkene;
  - b. indien de proefpersoon minderjarig is doch de leeftijd van twaalf jaar heeft bereikt en onderdeel c niet van toepassing is: zonder schriftelijke toestemming van de betrokkene alsmede die van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd;
  - c. indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd dan wel indien hij meerderjarig is, van de wettelijke vertegenwoordiger van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, van de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd of, bij het ontbreken van zodanig persoon, van de echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, de ouders van de betrokkene of, indien ook dezen ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen dan wel, indien dezen eveneens ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen van de betrokkene;
  - d. indien de proefpersoon de leeftijd van twaalf jaar nog niet heeft bereikt: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd.

2. Als de betrokkene niet in staat is te schrijven, kan de toestemming mondeling worden gegeven in de aanwezigheid van ten minste één getuige.
3. De vervangende toestemming van de in het eerste lid, onder c en d, genoemde personen geeft de vermoedelijke wil van de proefpersoon weer.
4. Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan worden gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in die noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.
5. Alvorens toestemming wordt gevraagd, draagt degene die het onderzoek uitvoert er zorg voor dat de persoon wiens toestemming is vereist, schriftelijk en desgewenst in een aan de toestemming voorafgaand onderhoud wordt ingelicht over:
  - a. het doel, de aard en de duur van het onderzoek;
  - b. de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
  - c. de risico's die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
  - d. de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich zou kunnen brengen.
6. De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze naar haar inhoud heeft begrepen. Hij krijgt een zodanige bedenktijd dat hij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kan geven.
7. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt ervoor zorg dat proefpersonen die de leeftijd van twaalf jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, over het onderzoek worden ingelicht door een daartoe geschoolde persoon op een wijze die past bij hun bevattingsvermogen.
8. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het bepaalde in dit artikel wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
9. De proefpersoon dan wel, indien deze ingevolge dit artikel niet bevoegd is tot het geven van toestemming, degene die daartoe in zijn plaats bevoegd is, kan de toestemming te allen tijde, zonder opgave van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

### **Paragraaf 3. Aansprakelijkheid en verzekering**

#### *Artikel 7*

1. Het wetenschappelijk onderzoek wordt slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt, een verzekering is gesloten die de door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt. De verzekering behoeft niet te dekken de schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen.
2. Op de verplichting van de verzekeraar tot vergoeding van de schade als bedoeld in het eerste lid is afdeling 10 van titel 1 van Boek 6 van het Burgerlijk Wetboek van overeenkomstige toepassing, voor zover de strekking van de betrokken bepalingen in verband met de aard van de verplichting zich daartegen niet verzet.
3. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden ter zake van de verzekering nadere regelen gesteld. De bij algemene maatregel van bestuur te stellen regelen kunnen ook afwijkingen bevatten van het bepaalde in het eerste en tweede lid. Krachtens algemene maatregel van bestuur te stellen regels betreffen slechts wijziging van in die maatregel opgenomen geldbedragen die naar hun aard met regelmaat wijziging behoeven. De algemene maatregel van bestuur treedt niet eerder in werking dan acht weken na de datum van uitgifte van het Staatsblad, waarin hij is geplaatst. Van de plaatsing wordt onverwijld mededeling gedaan aan de beide kamers der Staten-Generaal.
4. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het eerste en zesde lid wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
5. Is degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert aansprakelijk voor de schade door dood of letsel van de proefpersoon, dan is mede aansprakelijk degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. Voor zover ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek verrichtingen plaatsvinden in een facilitaire instelling, rust deze aansprakelijkheid, ook indien het onderzoek niet door die instelling wordt verricht of uitgevoerd, mede op die instelling.
6. Het wetenschappelijk onderzoek wordt voorts slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt een verzekering is gesloten ter dekking van het risico van de in het vijfde lid bedoelde aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, dan wel anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen.
7. Het eerste en zesde lid zijn niet van toepassing ter zake van het verrichten van wetenschappelijk onderzoek door diensten, instellingen of bedrijven van de rijksoverheid die door Onze Minister zijn aangewezen. De benadeelde heeft jegens een dienst, instelling of bedrijf van de rijksoverheid die geen verzekering als bedoeld in het eerste lid heeft gesloten de rechten welke hij overeenkomstig dit artikel anders tegenover de verzekeraar zou hebben.

8. De aansprakelijkheid van de uitvoerder of, in het geval bedoeld in het vijfde lid, van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of van de facilitaire instelling, kan niet worden beperkt of uitgesloten.

#### **Paragraaf 4. Verplichtingen van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht**

##### *Artikel 8*

1. De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van de artikelen 2, eerste en tweede lid, en 7 rust op degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht.
2. De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste en tweede lid, rust in het geval bedoeld in artikel 7, vijfde lid, tweede volzin, mede op de facilitaire instelling.

##### *Artikel 9*

Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, draagt er zorg voor dat de proefpersoon zich voor inlichtingen en advies betreffende het onderzoek kan wenden tot een in het onderzoeksprotocol aan te wijzen arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken.

#### **Paragraaf 5. Verdere verplichtingen van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert**

##### *Artikel 10*

1. Indien het wetenschappelijk onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert, daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon, dan wel indien deze ingevolge deze wet niet bevoegd was tot het geven van toestemming, aan degene die daartoe in zijn plaats bevoegd was en aan de commissie die ingevolge artikel 2 als laatste haar oordeel heeft gegeven, met een verzoek om een nader oordeel. Tot het tijdstip waarop een nader positief oordeel wordt gegeven, wordt de uitvoering van het onderzoek opgeschort, tenzij de gezondheid van de proefpersoon opschorting of beëindiging niet toelaat.
2. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, doet onder opgave van de redenen aan de in het eerste lid bedoelde commissie eveneens mededeling van de voortijdige beëindiging van een onderzoek.

##### *Artikel 11*

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de proefpersoon tijdig wordt ingelicht over het bepaalde in de artikelen 6, zesde lid, tweede volzin, en negende lid, 7, 9, 10 en 12 en over het verloop van het onderzoek. De verstrekte inlichtingen worden desgevraagd aangevuld.

Gelijke verplichting geldt ten opzichte van de andere personen van wie op grond van artikel 6 de toestemming is vereist.

#### *Artikel 12*

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat de persoonlijke levenssfeer van de proefpersoon zoveel mogelijk wordt beschermd.

#### *Artikel 13*

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat, alvorens de uitvoering van een onderzoek een aanvang neemt, degenen wier beroepsmatige medewerking nodig is bij de uitvoering van het onderzoek, over de aard en het doel van het onderzoek zijn ingelicht.

### **Paragraaf 5a. Aanvullende regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen**

#### *Artikel 13a*

Op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is naast het bepaalde in de paragrafen 1 tot en met 5 het bepaalde in deze paragraaf van toepassing.

#### *Artikel 13b*

1. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, met inbegrip van onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, is wat betreft opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken.
2. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden regels betreffende goede klinische praktijken vastgesteld.

#### *Artikel 13c*

Het is verboden in het kader van genterapie wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen te verrichten dat gericht is op modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.

#### *Artikel 13d*

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 kan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie slechts een positief oordeel geven over een onderzoeksprotocol dat betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen indien:

- a. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of zijn wettelijk vertegenwoordiger op het grondgebied van de Europese Gemeenschap gevestigd is;

- b. de geneesmiddelen voor onderzoek of in voorkomend geval de hulpmiddelen voor toediening, behoudens indien het wetenschappelijk onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen betreft, gratis ter beschikking worden gesteld door degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht;
- c. een op grond van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg geregistreerde arts of tandarts, werkzaam in de gezondheidszorg, verantwoordelijk is voor de medische verzorging en de medische beslissingen over de proefpersoon.

#### *Artikel 13e*

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 mag wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij minderjarige proefpersonen slechts worden verricht indien:

- a. het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met personen die wel hun toestemming volgens deze wet kunnen geven of van andere onderzoeksmethoden en het onderzoek enig direct voordeel inhoudt voor de betrokken groep van patiënten;
- b. de desbetreffende door het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling vastgestelde wetenschappelijke richtsnoeren in acht worden genomen;
- c. het risico, bedoeld in artikel 4, en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd;
- d. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beschikt over expertise op het gebied van kindergeneeskunde of pediatrisch advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten van het onderzoek;
- e. de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving.

#### *Artikel 13f*

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 mag wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij meerderjarige proefpersonen die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, slechts worden uitgevoerd indien:

- a. het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij personen die wel volgens deze wet hun toestemming kunnen geven, of van andere onderzoeksmethoden, en het direct gerelateerd is aan een klinische toestand die levensbedreigend is of de gezondheid ondermijnt, en waarin de proefpersoon verkeert;
- b. het risico, bedoeld in artikel 4, en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd;
- c. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beschikt over expertise op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken populatie of advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten van de desbetreffende ziekte en populatie;
- d. de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving;
- e. de redelijke verwachting bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.

### *Artikel 13g*

1. De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie geeft haar oordeel mede gelet op het onderzoekersdossier en beslist op een aanvraag tot het verkrijgen van een positief oordeel over een onderzoeksprotocol met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen binnen zestig dagen na ontvangst van de aanvraag.
2. Gedurende de termijn waarbinnen de aanvraag wordt behandeld kan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie eenmaal nadere informatie vragen als aanvulling op de door de aanvrager reeds verstrekte informatie.
3. De in het eerste lid genoemde termijn kan bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie en alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, met ten hoogste dertig dagen worden verlengd.
4. De in het eerste en derde lid genoemde termijnen gelden niet voor de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie.

### *Artikel 13h*

1. Een aanvraag om een oordeel van een daartoe ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie over een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen moet voldoen aan bij ministeriële regeling gestelde regels. Deze regels betreffen de vorm van het verzoek en de bescheiden die daarbij moeten worden overgelegd, met name ten aanzien van de informatie die aan proefpersonen wordt verstrekt, en de adequate waarborgen ter bescherming van persoonlijke gegevens.
2. Indien de in het eerste lid bedoelde aanvraag betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, behoeft bij de aanvraag slechts de samenvatting van de productinformatie zoals die bij de registratie is vastgesteld te worden verstrekt. Indien sprake is van een ten opzichte van de registratie afwijkende toedieningsvorm, indicatie, patiëntengroep of dosering wordt de samenvatting van de productinformatie aangevuld met de voor het desbetreffende onderzoek relevante aanvullende informatie.

### *Artikel 13i*

1. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mag slechts worden uitgevoerd voor zover de centrale commissie daartegen niet binnen de in het derde lid bedoelde termijn gemotiveerde bezwaren kenbaar heeft gemaakt.
2. Voordat de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen aanvangt, stelt degene die het onderzoek verricht, de centrale commissie onder overlegging van het onderzoekersdossier in kennis van het onderzoek.

3. De centrale commissie kan uiterlijk binnen veertien dagen na ontvangst van de in het tweede lid bedoelde kennisgeving haar gemotiveerde bezwaren tegen het onderzoek meedelen aan degene die het onderzoek verricht. In dat geval kan deze eenmaal wijziging in het voorgenomen onderzoeksprotocol aanbrengen teneinde aan de bezwaren van de centrale commissie tegemoet te komen. Maakt degene die het onderzoek verricht van die mogelijkheid geen gebruik, dan mag het onderzoek niet aanvangen.
4. Heeft de in het tweede lid bedoelde kennisgeving betrekking op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie, somatische celtherapie, xenogene celtherapie of geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, dan mag de uitvoering van het onderzoek slechts aanvangen indien de centrale commissie dan wel Onze Minister, indien het vijfde lid van toepassing is, uitdrukkelijk schriftelijk heeft verklaard geen bezwaar tegen het onderzoek te hebben. In dat geval kan de in het derde lid bedoelde termijn worden verlengd met ten hoogste dertig dagen, met dien verstande dat op grond van deze wet geen termijn geldt voor het kenbaar maken van gemotiveerde bezwaren tegen onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie.
5. In afwijking van het eerste en tweede lid wordt, indien de beoordeling van het onderzoeksprotocol ingevolge artikel 2, tweede lid, onder b, 2°, 3° of 4° plaatsvindt door de centrale commissie, de in het tweede lid bedoelde kennisgeving gedaan bij Onze Minister en beslist deze ter zake met overeenkomstige toepassing van dit artikel.
6. Bij ministeriële regeling worden regels vastgesteld betreffende de vorm en de inhoud van de in het tweede lid bedoelde kennisgeving, de hierbij in te dienen bewijsstukken, de vorm en inhoud van een voorstel tot substantiële wijzigingen die in het protocol worden aangebracht en de verklaring dat het onderzoek is beëindigd.
7. Bij ministeriële regeling kunnen regels worden gesteld betreffende de bedragen die voor de uitvoering van dit artikel gemoeide kosten door de centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, in rekening kunnen worden gebracht aan degene die de in het tweede lid bedoelde kennisgeving heeft gedaan.

#### *Artikel 13j*

1. De centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, maakt slechts gemotiveerd bezwaar indien in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.
2. De Inspectie voor de Gezondheidszorg controleert op verzoek van de centrale commissie of van Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, of het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen naar verwachting kan plaats vinden overeenkomstig deze wet. Het bepaalde in artikel 5:12, 5:13 en 5:15 tot en met 5:20 van de Algemene wet bestuursrecht is van overeenkomstige toepassing.



### *Artikel 13k*

1. Na aanvang van het onderzoek kan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, het onderzoeksprotocol betreffende het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wijzigen.
2. Indien de wijziging substantieel is en effect kan hebben op de veiligheid van proefpersonen of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van het onderzoek onderbouwen of indien de wijziging anderszins significant is, mag degene die het onderzoek verricht het protocol slechts wijzigen indien:
  - a. hij de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat, die als laatste haar oordeel heeft gegeven, in kennis stelt van de redenen en de inhoud van de voorgenomen wijziging;
  - b. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie een positief oordeel uitspreekt over het voorstel tot wijziging van het protocol en
  - c. de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie geen gemotiveerde bezwaren tegen de voorgestelde wijziging van het protocol heeft ingebracht.
3. Ingeval de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie of de bevoegde instanties van andere lidstaten gemotiveerde bezwaren tegen de wijziging van het protocol hebben ingebracht, kan het onderzoek slechts doorgang vinden indien degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, de voorgenomen wijziging van het protocol aanpast aan de gemaakte bezwaren.
4. De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beoordeelt de wijziging van het protocol binnen een termijn van vijftig dagen na ontvangst van het voorstel tot wijziging van het protocol.
5. De in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie maakt uiterlijk binnen vijftig dagen na ontvangst van het voorstel tot wijziging van het protocol daartegen gemotiveerde bezwaren.

### *Artikel 13l*

1. Degene die het onderzoek verricht stelt de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat binnen negentig dagen na het einde van een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen ervan op de hoogte dat het onderzoek beëindigd is.
2. Wanneer het onderzoek voortijdig moet worden stopgezet, stelt degene die het onderzoek verricht de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat binnen vijftien dagen na de stopzetting onder opgaaf van redenen op de hoogte.

### *Artikel 13m*

1. De in artikel 13i, eerste lid en vijfde lid, bedoelde instantie stelt de bij of krachtens algemene maatregel van bestuur aangewezen gegevens betreffende wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, dat plaatsvindt in Nederland, ter beschikking van het College.
2. Het College draagt zorg voor de invoering van deze gegevens in een Europese databank die uitsluitend toegankelijk is voor het College, de centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de bevoegde instanties van andere lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Europese Commissie. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur kunnen regels worden gesteld met betrekking tot de vertrouwelijkheid van de in de Europese databank opgenomen gegevens.
3. Op een met redenen omkleed verzoek van een andere lidstaat, het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling of de Europese Commissie verstrekt de in artikel 13i, eerste lid en vijfde lid, bedoelde instantie alle aanvullende inlichtingen betreffende een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, die nog niet in de Europese databank zijn opgenomen.
4. Bij ministeriële regeling kunnen nadere regels worden gesteld aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling.

### *Artikel 13n*

Indien de centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid van toepassing is, objectieve redenen heeft om aan te nemen dat degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verricht of uitvoert of enige andere bij de proef betrokken persoon zijn verplichtingen niet langer nakomt, stelt de centrale commissie of Onze Minister deze daarvan onmiddellijk op de hoogte en geeft daarbij te kennen welke gedragslijn genoemde persoon moet volgen om de genoemde situatie te corrigeren. De centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is, stelt onmiddellijk de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven over het betreffende wetenschappelijke onderzoek met geneesmiddelen, de bevoegde instanties van andere lidstaten en de Europese Commissie van genoemde gedragslijn op de hoogte.

### *Artikel 13o*

1. Degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen uitvoert, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van de ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist, onmiddellijk aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten, waarin de proefpersonen met een codenummer worden aangeduid.

2. Ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden binnen de in het protocol vermelde termijn aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, gerapporteerd.
3. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, verstrekt aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, en aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven, alle gevraagde aanvullende informatie over gerapporteerde sterfgevallen.
4. Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, worden gerapporteerd. Deze informatie wordt op verzoek overgedragen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de centrale commissie of Onze Minister indien artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is en de bevoegde instanties van de lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek wordt verricht.

#### *Artikel 13p*

1. Degene die wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verricht, draagt er zorg voor dat alle relevante informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk doch uiterlijk binnen zeven dagen nadat hij daarvan kennis heeft genomen, wordt gerapporteerd aan het College, de centrale commissie, de betrokken bevoegde instanties van andere lidstaten en de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie en dat relevante informatie over de nasleep daarvan binnen nog eens acht dagen wordt medegedeeld aan genoemde instanties.
2. Alle vermoedens van andere dan in het eerste lid genoemde onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek worden zo spoedig mogelijk doch uiterlijk binnen vijftien dagen nadat degene die het onderzoek verricht, er kennis van heeft genomen, gerapporteerd aan het College, de centrale commissie, de betrokken bevoegde instanties van andere lidstaten en de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie.
3. Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, informeert alle anderen die het onderzoek uitvoeren.

#### *Artikel 13q*

1. Tijdens de gehele duur van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verstrekt degene die het onderzoek verricht, eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek, die zich in dat jaar hebben voorgedaan en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen aan:
  - a. het College;
  - b. de centrale commissie of Onze Minister indien artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is;

- c. de bevoegde instanties van de andere lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt uitgevoerd;
  - d. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie.
2. Het College draagt zorg voor invoering van alle gemelde vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek in de Europese databank, als bedoeld in artikel 13m, tweede lid.

#### *Artikel 13r*

Bij ministeriële regeling kunnen eisen worden gesteld aan de rapportage bedoeld in de artikelen 13o, 13p en 13q.

### **Paragraaf 6. De commissies**

#### *Artikel 14*

1. Er is een centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zij heeft ten hoogste vijftien leden. De Kaderwet zelfstandige bestuursorganen is op de centrale commissie van toepassing, met uitzondering van artikel 22 van die wet, voor zover het besluiten betreft die de centrale commissie neemt ter uitvoering van deze wet en de artikelen 10, 16 en 19 van de Embryowet.
2. De centrale commissie bestaat in elk geval uit een of meer artsen, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de farmacie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon.
3. Voor elk lid wordt een plaatsvervangend lid benoemd.
4. Onze Minister wijst een persoon aan die als waarnemer de vergaderingen van de commissie kan bijwonen.
5. De centrale commissie wijst uit haar midden een of meer plaatsvervangers voor de voorzitter aan.
6. Herbenoeming van de leden en de plaatsvervangende leden kan tweemaal en telkens voor ten hoogste vier jaar plaatsvinden.
7. De centrale commissie regelt haar werkwijze bij een reglement. Het reglement bevat een voorziening op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid van de centrale commissie niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek.

### *Artikel 15*

De centrale commissie heeft een secretariaat, waarvan de ambtenaren door Onze Minister, gehoord de centrale commissie, worden benoemd, geschorst en ontslagen. Tot hoofd van het secretariaat wordt benoemd de secretaris van de Gezondheidsraad.

### *Artikel 16*

1. De centrale commissie kan commissies erkennen, die belast zijn met de toetsing van onderzoeksprotocollen overeenkomstig het bepaalde bij of krachtens deze wet.
2. Voor erkenning komt slechts in aanmerking een commissie:
  - a. die in elk geval bestaat uit een of meer artsen en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon en die ingeval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen tevens bestaat uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie;
  - b. waarvan de leden voldoen aan door de centrale commissie vast te stellen nadere eisen betreffende opleiding en ervaring;
  - c. in welker reglement genoegzaam is voorzien in medewerking door andere deskundigen met het oog op de aard van de haar ter beoordeling voorgelegde onderzoeksprotocollen;
  - d. uit welker reglement blijkt voor welke kring zij werkzaam zal zijn;
  - e. in welker reglement genoegzaam is voorzien in de onafhankelijkheid ten opzichte van de organisatie die de commissie heeft ingesteld;
  - f. welker reglement voorziet in een behoorlijke regeling van haar werkwijze en dat onder andere bevat een voorziening op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek;
  - g. waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat aan haar onderzoeksprotocollen ter beoordeling zullen worden voorgelegd tot tenminste het door de centrale commissie daartoe vastgestelde aantal.

### *Artikel 17*

1. De centrale commissie brengt een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, terstond ter kennis van Onze Minister.
2. Van een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, wordt door de zorg van Onze Minister mededeling gedaan in de Staatscourant.

### *Artikel 18*

Een commissie doet van een wijziging van haar reglement en van haar opheffing schriftelijk mededeling aan de centrale commissie.

### *Artikel 19*

1. Binnen zes weken na de indiening van een protocol betreffende een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4, eerste lid, waarbij de toestand van de proefpersoon niet opzettelijk wordt gewijzigd, kan de commissie besluiten de beoordeling daarvan over te dragen aan de centrale commissie. De commissie doet degene die het protocol heeft ingediend, mededeling van de overdracht.
2. De centrale commissie kan bepalen dat de beoordeling van protocollen betreffende een door haar aangewezen vorm van wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in het eerste lid door haar geschiedt.

### *Artikel 20*

Als vergoeding voor de met de beoordeling gemoeide kosten kan de commissie aan degene die een onderzoeksprotocol ter beoordeling indient, een bedrag in rekening brengen.

### *Artikel 21*

1. Bij algemene maatregel van bestuur kan worden bepaald dat de op grond van artikel 16 erkende commissies nagaan of bij de maatregel aan te wijzen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarover de desbetreffende commissie ingevolge artikel 2 haar oordeel heeft gegeven, een verloop nemen dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien. In dat geval kan de commissie een nader oordeel over het onderzoeksprotocol geven.  
De tweede volzin van artikel 10, eerste lid, is van toepassing.
2. Bij algemene maatregel van bestuur kunnen nadere regels worden gesteld betreffende de wijze waarop de commissies de in het eerste lid bedoelde taak uitoefenen.
3. Het eerste en tweede lid zijn van overeenkomstige toepassing ten aanzien van de centrale commissie, voor zover deze ingevolge artikel 2, tweede lid, onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, is belast met de beoordeling van onderzoeksprotocollen.

### *Artikel 22*

1. De commissie zendt aan de centrale commissie afschrift van elk ingevolge deze wet gegeven oordeel alsmede van het desbetreffende onderzoeksprotocol of de hoofdzaken daarvan. Voorts

doet de commissie bij de centrale commissie melding van de in artikel 10, tweede lid, bedoelde mededelingen.

2. De commissie brengt jaarlijks vóór 1 april verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen kalenderjaar. Dit verslag wordt gezonden aan de centrale commissie en wordt overigens door de commissie, tegen betaling der kosten, voor een ieder verkrijgbaar gesteld.
3. De commissie verleent aan de centrale commissie alle medewerking die voor de vervulling van haar taak redelijkerwijs nodig is.

#### *Artikel 23*

Tegen een door een commissie gegeven oordeel dat geen betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kan een belanghebbende administratief beroep instellen bij de centrale commissie.

#### *Artikel 24*

De centrale commissie houdt toezicht op de werkzaamheden van de commissies. Zij kan richtlijnen vaststellen ter zake van de door hen overeenkomstig deze wet te verrichten werkzaamheden. Zodanige richtlijnen worden door de zorg van Onze Minister bekend gemaakt in de Staatscourant.

#### *Artikel 25*

1. De centrale commissie trekt een aan een commissie verleende erkenning in indien:
  - a. de commissie niet langer voldoet aan een van de in artikel 16, tweede lid, onder a tot en met f, met het oog op erkenning gestelde voorwaarden;
  - b. de commissie de verplichtingen die voor haar voortvloeien uit deze wet, onvoldoende nakomt;
  - c. door een wijziging van het reglement van de commissie een goede uitoefening van de werkzaamheden waarmee zij ingevolge deze wet is belast, redelijkerwijs niet langer is verzekerd.
2. De centrale commissie kan voorts een erkenning intrekken indien door de commissie in de laatste twee kalenderjaren een kleiner aantal onderzoeksprotocollen is beoordeeld dan het aantal, bedoeld in artikel 16, tweede lid, onder g.
3. Een beslissing tot intrekking van een erkenning wordt niet genomen dan nadat de commissie door de centrale commissie is gehoord.
4. Van de intrekking wordt schriftelijk mededeling gedaan aan de commissie. Artikel 17, tweede lid, is van overeenkomstige toepassing.

## *Artikel 26*

[Vervallen per 01-07-2011]

## *Artikel 27*

Telkens binnen een periode van vijf jaar brengt de centrale commissie een rapport uit aan Onze Minister, waarin de taakvervulling van de centrale commissie aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen. Onze Minister neemt zijn opvattingen over dit rapport op in het verslag, bedoeld in artikel 39, eerste lid, van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen en voegt het rapport bij dat verslag.

## **Paragraaf 7. Verdere bepalingen**

### *Artikel 28*

1. Met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet zijn belast de bij besluit van Onze Minister aangewezen ambtenaren van het Staatstoezicht op de volksgezondheid.
2. Van een besluit als bedoeld in het eerste lid wordt mededeling gedaan door plaatsing in de Staatscourant.
3. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur kunnen nadere regels worden gesteld inzake het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

### *Artikel 29*

[Vervallen per 01-12-1999]

### *Artikel 30*

De toepassing van deze wet door de commissies geschiedt met inachtneming van de voor de rijksdienst geldende nationale en internationale voorschriften ter beveiliging van gegevens waarvan geheimhouding door het belang van de Staat of van zijn bondgenoten is geboden.

### *Artikel 31*

1. Onverminderd de artikelen 7, eerste lid, en 8, eerste lid, van de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden kan, ingeval buitengewone omstandigheden dit noodzakelijk maken, bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, artikel 32 in werking worden gesteld.



2. Wanneer het in het eerste lid bedoelde besluit is genomen, wordt onverwijld een voorstel van wet aan de Tweede Kamer gezonden omtrent het voortduren van de werking van de bij dat besluit in werking gestelde bepaling.
3. Wordt het voorstel van wet door de Staten-Generaal verworpen, dan wordt bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, onverwijld buiten werking gesteld.
4. Bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, wordt de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, buiten werking gesteld, zodra de omstandigheden dit naar Ons oordeel toelaten.
5. Het besluit, bedoel in het eerste, derde en vierde lid, wordt op de daarin te bepalen wijze bekendgemaakt. Het treedt in werking terstond na de bekendmaking.
6. Het besluit, bedoeld in het eerste, derde en vierde lid, wordt in ieder geval geplaatst in het Staatsblad.

### **Artikel 32**

[Treedt in werking op een nader te bepalen tijdstip]

Onze Minister kan, in overeenstemming met Onze Minister van Defensie, de artikelen 16, tweede lid, onder a, en 25, eerste lid, onder a, buiten werking stellen ten aanzien van commissies die belast zijn met de toetsing van wetenschappelijk onderzoek naar bescherming tegen de omstandigheden waaraan militair personeel bij operationele inzet kan worden blootgesteld, voor zover dit onderzoek wordt verricht met proefpersonen die behoren tot het militair personeel.

### **Paragraaf 8. Strafbepalingen**

#### *Artikel 33*

1. Met gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die al dan niet opzettelijk handelt in strijd met een verbod, vervat in artikel 6, eerste lid.
2. Met hechtenis van ten hoogste zes maanden of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die handelt in strijd met de verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste lid of tweede lid, of 7 dan wel in strijd met een verplichting, vervat in de paragrafen 5 en 5a of in strijd met een gedragslijn bedoeld in artikel 13n. Met dezelfde straf wordt gestraft degene die handelt in strijd met een verbod, vervat in de artikelen 4, 5 en 13c en degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee.

3. De in het eerste lid strafbaar gestelde feiten zijn misdrijven; de in het tweede lid strafbaar gestelde feiten zijn overtredingen.

## **Paragraaf 9. Slotbepalingen**

### *Artikel 34*

[Wijzigt de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden.]

### *Artikel 35*

[Wijzigt deze wet.]

### *Artikel 36*

[Wijzigt deze wet.]

### *Artikel 37*

1. Onze Minister zendt binnen 4 jaar na de inwerkingtreding van deze wet, en vervolgens telkens na 5 jaar, aan de Staten-Generaal een verslag over de doeltreffendheid en effecten van deze wet in de praktijk.
2. Het verslag, bedoeld in artikel 39, eerste lid, van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen, maakt onderdeel uit van het in het eerste lid bedoelde verslag.

### *Artikel 38*

De artikelen van deze wet treden in werking op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip, dat voor de verschillende artikelen of onderdelen daarvan verschillend kan worden gesteld.

### *Artikel 39*

Deze wet wordt aangehaald als: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

# Bijlage 5

## Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

### *Artikel 1*

Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder:

- a. wet: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;
- b. verzekering: de verzekering, bedoeld in artikel 7 van de wet;
- c. beëindiging van deelname aan het onderzoek: het moment waarop de proefpersoon, in de zin van artikel 1, eerste lid, onder b, van de wet niet langer wordt onderworpen aan handelingen of aan de proefpersoon niet langer een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd.

### *Artikel 2*

1. De verzekering wordt gesloten en in stand gehouden bij een financiële onderneming die ingevolge de Wet op het financieel toezicht in Nederland het bedrijf van verzekeraar mag uitoefenen.
2. Indien de verzekering wordt gesloten bij een verzekeraar met zetel buiten Nederland, wordt in de polis een in Nederland gevestigde schaderegelaar aangewezen die belast is met de behandeling en afwikkeling van vorderingen ingevolge deze verzekering.

### *Artikel 3*

1. De bedragen, waarvoor de verzekering moet zijn gesloten, zijn € 450 000,- per proefpersoon en € 3 500 000,- per wetenschappelijk onderzoek. Indien evenwel degene die het onderzoek verricht meer dan één onderzoek verricht of heeft verricht, is het bedrag waarvoor de verzekering moet zijn gesloten, met inachtneming van het bedrag waartoe de verzekeraar per onderzoek kan zijn gehouden, € 5 000 000,- voor de schade die zich per verzekeringsjaar door onderzoek heeft geopenbaard. Voor de toepassing van de vorige zin geldt dat de schade zich heeft geopenbaard op het moment waarop deze bij de verzekeraar wordt gemeld.
2. Indien het wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd bij meerdere instellingen en de schade van de proefpersonen gedekt is door de verzekeringen van de instellingen waar zij aan het

onderzoek deelnemen, is het bedrag waarvoor deze verzekeringen gezamenlijk voor dit onderzoek dekking verlenen, € 3 500 000,-.

3. Bij beëindiging van een verzekeringsovereenkomst door de verzekeraar is in ieder geval gedekt de schade, bedoeld in artikel 5, eerste lid, eerste zin, van de proefpersonen die voor de beëindiging van de overeenkomst met deelname aan het wetenschappelijk onderzoek zijn begonnen. Bij beëindiging van een verzekeringsovereenkomst door de verzekeringnemer is in ieder geval gedekt de schade, bedoeld in artikel 5, eerste lid, eerste zin, van de proefpersonen voor wie de deelname aan het onderzoek is beëindigd voordat de overeenkomst is beëindigd. Het bedrag waarvoor een beëindigde verzekering nog dekking dient te verlenen indien de verzekering voor meerdere onderzoeken dekking biedt, is, met inachtneming van het bedrag waartoe de verzekeraar per onderzoek kan zijn gehouden, € 5 000 000,- voor de schade die zich na de beëindiging openbaart.
4. In afwijking van de eerste en tweede zin van het derde lid is bij beëindiging van een door een instelling gesloten verzekeringsovereenkomst gedekt de schade, bedoeld in artikel 5, eerste lid, eerste zin, van de proefpersonen die deelnemen of gaan deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek dat voor de beëindiging van de overeenkomst een aanvang heeft genomen. Voor de toepassing van de vorige zin geldt dat onderzoek een aanvang heeft genomen op de dag dat de commissie die belast is met de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol, een positief oordeel heeft gegeven. De derde zin van het derde lid is van toepassing.
5. Indien meer dan één proefpersoon schade heeft geleden en het totaalbedrag van de verschuldigde schadevergoedingen een verzekerde som overschrijdt, worden de rechten van de proefpersonen tegen de verzekeraar naar evenredigheid teruggebracht tot het beloop van die som. Niettemin blijft de verzekeraar die, onbekend met het bestaan van vorderingen van andere proefpersonen, te goeder trouw aan een proefpersoon een groter bedrag dan het aan deze toekomstige deel heeft uitgekeerd, jegens die anderen slechts gehouden tot het beloop van het overblijvende gedeelte van de verzekerde som.

#### *Artikel 4*

1. Indien naar het oordeel van de commissie die belast is met de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol, aan het wetenschappelijk onderzoek voor de proefpersoon naar zijn aard geen risico's verbonden zijn, kan zij bij het positief oordeel over het onderzoeksprotocol de verrichter op diens verzoek ontheffing verlenen van de verplichting een verzekering te sluiten.
2. Bij een onderzoek dat tot doel heeft in de kring der beroepsgenoten gebruikelijke handelingen op het gebied van de geneeskunst met elkaar te vergelijken, kan de commissie die belast is met de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol, bij een positief oordeel de verrichter op diens verzoek ontheffing verlenen van de verplichting een verzekering te sluiten indien aan het onderzoek ten gevolge van het vergelijkende karakter daarvan naar het oordeel van de commissie voor de proefpersonen naar zijn aard hooguit verwaarloosbare risico's verbonden zijn.

## Artikel 5

1. De verzekering dekt met inachtneming van artikel 6 de schade door dood of letsel van de proefpersoon die het gevolg is van de verwezenlijking van de aan het wetenschappelijk onderzoek verbonden risico's waarover de proefpersoon niet ingevolge artikel 6, derde lid, onderdeel b, van de wet schriftelijk is ingelicht, en voorts van de aan het onderzoek verbonden risico's waarover de proefpersoon wel schriftelijk is ingelicht, doch waarvan de verwezenlijking zich in een ernstiger mate voordoet dan is voorzien, alsmede van de risico's waarover de proefpersoon schriftelijk is ingelicht, doch waarvan het bij de opstelling en de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol in een individueel geval zo onwaarschijnlijk werd geacht dat deze risico's zich zouden verwezenlijken, dat zulks aan een positief oordeel van de commissie niet in de weg heeft gestaan. De in de vorige zin bedoelde schade is gedekt wanneer die zich openbaart gedurende de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek of binnen vier jaar na beëindiging van diens deelname aan het onderzoek. Voor toepassing van de vorige zin geldt dat de schade zich heeft geopenbaard op het moment waarop deze bij de verzekeraar wordt gemeld.
2. De verzekering behoeft niet te dekken de schade:
  - a. die het gevolg is van het uitblijven van een vermindering van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon, danwel het gevolg is van de verdere verslechtering van de gezondheidsproblemen van de proefpersoon, indien de deelname van de proefpersoon aan het wetenschappelijk onderzoek geschiedt in het kader van de behandeling van deze gezondheidsproblemen;
  - b. door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon waarvan aannemelijk is dat die zich ook zou hebben geopenbaard wanneer de proefpersoon niet aan het onderzoek had deelgenomen;
  - c. door aantasting van de gezondheid van de proefpersoon in het geval deze deelneemt aan een vergelijkend onderzoek als bedoeld in artikel 4, tweede lid, en aannemelijk is dat de schade het gevolg is van de in dat lid bedoelde reeds toegepaste handeling waaraan de proefpersoon wordt onderworpen;
  - d. die zich bij een nakomeling van de proefpersoon openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling.
3. De verzekering dekt uitsluitend de schade van natuurlijke personen.

## Artikel 6

1. De verzekering dekt uitsluitend:
  - a. schade geleden door de proefpersoon doordat deze verhinderd is arbeid te verrichten, tot een bedrag van ten hoogste € 60 000,- per jaar;
  - b. schade door het derven van levensonderhoud geleden door de in artikel 108, eerste lid, van Boek 6 van het Burgerlijk Wetboek genoemde personen, tot in totaal een bedrag van ten hoogste € 60 000,- per jaar;
  - c. kosten van huishoudelijke hulp voor een bedrag van € 7,50 per uur indien het inroepen van deze hulp redelijk is;

- d. het recht op een vergoeding voor nadeel dat niet in vermogensschade bestaat, indien een vergoeding hiervan niet minder dan € 1 500,- bedraagt, en voor zover het totaal van deze vergoedingen niet meer dan € 45 000,- bedraagt;
  - e. schade als bedoeld in artikel 108, tweede lid, van Boek 6 van het Burgerlijk Wetboek, tot een bedrag van ten hoogste € 10 000,-;
  - f. redelijke kosten van medische hulp, medische voorzieningen, hulpmiddelen en aanpassingen, tot een bedrag van ten hoogste € 50 000,-;
  - g. redelijke kosten van vervoer per taxi of per openbaar vervoer, en de redelijke kosten van eigen vervoer voor een bedrag van € 0,40 per kilometer, tot in totaal een bedrag van ten hoogste € 10 000,-.
2. Indien een aanspraak op een recht op vergoeding kan worden ontleend aan een andere verzekering of aan enige wet of andere voorziening, doch daaruit geen volledige schadevergoeding kan worden verkregen, dekt de verzekering de in het eerste lid bedoelde schades en kosten voor zover deze nodig zijn om de proefpersoon deze schades en kosten volledig te vergoeden. Indien iemand aansprakelijk is voor de schade door dood of letsel van de proefpersoon, dekt in afwijking van de eerste zin de verzekering de schades en kosten, bedoeld in het eerste lid, alsof deze aansprakelijkheid niet bestaat.

#### *Artikel 7*

Op de verplichting van de verzekeraar tot vergoeding van de schade overeenkomstig de wet en dit besluit zijn van afdeling 6.1.10 van het Burgerlijk Wetboek de artikelen 98, 99, 103, 104, 107a, tweede lid, en 109 niet van toepassing.

#### *Artikel 8*

1. Een verzekeraar kan aan de proefpersoon niet tegenwerpen een nietigheid, verweer of verval dat voortvloeit uit de wettelijke bepalingen omtrent de verzekeringsovereenkomst of uit deze overeenkomst zelf. Wel kan aan de proefpersoon worden tegengeworpen een verweer of verval dat voortvloeit uit het niet-nakomen van een verplichting welke op de proefpersoon rust, behoudens voor zover de verzekeraar daardoor niet in een redelijk belang is geschaad. Het bepaalde in de eerste zin geldt slechts tot het bedrag of de bedragen waarvoor de verzekering moet zijn gesloten. De eerste zin mist toepassing voor proefpersonen die na het einde van de verzekeringsovereenkomst of de dekking met deelname aan het wetenschappelijk onderzoek zijn begonnen, tenzij hun schade ondanks deze beëindiging toch gedekt is.
2. De verzekeraar die door het bepaalde in het eerste lid de schade van een proefpersoon geheel of ten dele vergoedt, ofschoon de schade niet door een met hem gesloten overeenkomst was gedekt, heeft voor het bedrag der schadevergoeding verhaal op degene met wie hij de overeenkomst heeft gesloten.

### *Artikel 9*

1. Alvorens toestemming als bedoeld in artikel 6 van de wet wordt gevraagd, draagt degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert er zorg voor dat de persoon wiens toestemming is vereist schriftelijk wordt ingelicht over de bedragen waarvoor de verzekering is gesloten, de uitsluitingen die de verzekering bevat voor zover deze aan de proefpersoon kunnen tegengeworpen, de naam en het adres van de verzekeraar, en, in het geval bedoeld in artikel 2, tweede lid, van de schaderegelaar. Ingeval de verrichter ontheffing heeft verkregen van de verplichting een verzekering te sluiten, wordt de persoon wiens toestemming is vereist daarover door de uitvoerder schriftelijk ingelicht.
2. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er alvorens toestemming wordt gevraagd tevens zorg voor dat de proefpersoon in de Nederlandse taal schriftelijk wordt ingelicht over de verplichtingen die hem door de verzekeringsovereenkomst worden opgelegd. Een gelijke verplichting geldt ten opzichte van de andere personen van wie op grond van artikel 6 van de wet toestemming is vereist.

### *Artikel 10*

Van dit besluit kan niet ten nadele van de proefpersoon worden afgeweken.

### *Artikel 11*

Dit besluit is niet van toepassing op onderzoek waarvoor de commissie die belast is met de beoordeling daarvan, voor de inwerkingtreding van dit besluit een positief oordeel heeft gegeven over het desbetreffende onderzoeksprotocol. Het Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zoals dat tot aan het tijdstip van inwerkingtreding van dit besluit gold, blijft nadien op zodanig onderzoek van toepassing.

### *Artikel 12*

Dit besluit treedt in werking met ingang van 1 september 2003.

### *Artikel 13*

Dit besluit wordt aangehaald als: Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.





# Bijlage 6

## Evaluatieopdracht

Uit: Projecttekst ZonMw tweede evaluatie WMO

### **Achtergrond**

Op 1 december 1999 is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Deze wet stelt regels om proefpersonen te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de wetenschap onnodig te belemmeren. Deze bescherming wordt met name bereikt door de verplichting het onderzoeksprotocol, vooraf te laten toetsen door een erkende multidisciplinaire toetsingscommissie.

Op grond van artikel 37 WMO zendt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) binnen vier jaar na de inwerkingtreding van de wet, en vervolgens telkens na vijf jaar, een verslag over de doeltreffendheid en de effecten van de wet aan de Staten-Generaal.

In 2004 is de WMO voor de eerste keer geëvalueerd.<sup>2</sup> De eerste evaluatie kende een brede insteek. Zij was onder meer gericht op nader onderzoek naar de werkbaarheid van de WMO, het functioneren van de wet in de praktijk en de problemen die hier mogelijkwerwijs ontstonden. Ook is bekeken in hoeverre de doelstellingen van de wet bereikt werden.

In deze tweede evaluatie is voor een andere insteek gekozen, namelijk een evaluatie aan de hand van een aantal aandachtspunten. De uitkomsten van de eerste evaluatie vormen mede aanleiding voor de keuze van de aandachtspunten.

### **Specifieke vraagstelling**

De tweede wetsevaluatie dient zich toe te spitsen op het analyseren van de volgende vier aandachtspunten:

- I Informatie aan en ervaringen van proefpersonen;
- II Clinical Trial Directive 2001/20/EG;
- III Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;
- IV Ervaringen onderzoekers en METC's

Per aandachtspunt laten zich de volgende specifieke vragen stellen, die de hoofdvragen vormen van het evaluatieonderzoek. Binnen de aandachtgebieden kunnen deze vragen desgewenst door de onderzoekers worden aangevuld met andere vragen.

## **I. Informatie aan en ervaring van proefpersonen**

In de WMO staat bescherming van de proefpersoon centraal. In de eerste evaluatie is, in relatie tot de proefpersoon, de informed consent onderzocht. Om geïnformeerde toestemming te kunnen geven dient de proefpersoon over volledige informatie te beschikken. Uit de eerste evaluatie bleek dat nog het nodige moest worden verbeterd aan de informatie aan proefpersonen. Bij dit aandachtspunt dient expliciet aandacht te zijn voor de positie van kwetsbare groepen, allochtonen, wilsonbekwaam verklaarden, kinderen, etc.

### *Informatie*

#### Algemene informatie

Het ministerie van VWS heeft in samenwerking met de CCMO de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek 'Algemene informatie voor de proefpersoon' laten ontwikkelen. De eerste oplage bedroeg 40.000 stuks en na iets meer dan een half jaar was de voorraad brochures uitgeput. Hoewel de verspreiding van de brochure goed verloopt, heeft het de voorkeur, het gebruik en de verspreiding van de brochure te evalueren. Centrale vraag is, hoe (goed) zijn proefpersonen geïnformeerd over medisch-wetenschappelijk onderzoek en helpt de brochure bij de beslissing om al dan niet te participeren?

Ook dient de informatie aan (potentiële) proefpersonen in specifieke zin te worden onderzocht:

- Hoe worden proefpersonen geïnformeerd? Vinden proefpersonen dat ze goed geïnformeerd zijn?
- Geeft de schriftelijke informatie vooraf een goed beeld wat de proefpersoon te wachten staat?
- Is het onderscheid tussen een behandeling en deelname aan een wetenschappelijk onderzoek duidelijk?
- Welk materiaal wordt gebruikt voor de informatie aan (potentiële) proefpersonen?
- Hoe toetsen erkende medisch-ethische toetsingscommissies (metc's) de studiespecifieke informatie voor de proefpersoon?

Patiënten/consumenten beschikken tegenwoordig over steeds meer informatie over hun ziekte en hun behandelingen. Ook zijn patiënten/consumenten mondiger en eisen zij vaker zeggenschap over de zorg die zij ontvangen en de manier waarop deze wordt georganiseerd. Als onderdeel van dit groeiende bewustzijn bestaat er bij patiënten/consumenten en patiëntenorganisaties in toenemende mate belangstelling om mee te praten over de inhoud en de organisatie van het wetenschappelijke onderzoek.

Uitgangspunt bij participatie is het betrekken van en samenwerken met de patiënten/consumenten bij onderzoek, kwaliteit en beleid. De inbreng van patiënten/consumenten is gestoeld op hun

ervaringskennis en/of ervaringsdeskundigheid. Dit is geabstraheerde kennis en deskundigheid, opgedaan door het leven met een bepaalde aandoening. Deze ervaringskennis en –deskundigheid dienen uiteindelijk bij te dragen aan verhoogde kwaliteit van de zorg, door deelname van patiënten binnen de benoemde deelgebieden onderzoek, kwaliteit en beleid.

- Is er sprake van participatie bij het opstellen van patiënteninformatie van wetenschappelijk onderzoek?

### *Ervaringen*

Ervaringen van proefpersonen met wetenschappelijk onderzoek zijn nog niet systematisch in kaart gebracht. In deze evaluatie dient derhalve gekeken te worden naar de ervaringen van proefpersonen.

Vragen die daarbij centraal staan zijn:

- Hoe hebben proefpersonen hun deelname ervaren?
- Is aan hen iets verteld over de resultaten van het onderzoek?
- Hebben zij het gevoel dat het nuttig was op deel te nemen?
- Zouden zij nogmaals deelnemen aan een wetenschappelijk onderzoek? Welke verbeterpunten zien proefpersonen?

## **II. Clinical Trial Directive 2001/20/EG**

Het uitvoeren van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik is met de implementatie van de Clinical Trial Directive (2001/20/EG) geharmoniseerd en nader gereguleerd. Op basis van deze Richtlijn heeft de Europese Commissie op een aantal terreinen nog nadere regelgeving bekendgemaakt. Voor een deel betreft dit de richtsnoeren. Daarnaast heeft de Clinical Trial Directive geleid tot de vaststelling van een andere richtlijn: Richtlijn (2005/28/EG).

Op 1 maart 2006 is de Clinical Trial Directive (2001/20/EG) door middel van een wetwijziging in de WMO geïmplementeerd. Met deze wetwijziging zijn extra eisen en waarborgen gesteld aan de bescherming van proefpersonen bij geneesmiddelenonderzoek.

Inmiddels is de Europese Commissie zelf via een openbare consultatie een “assessment” van het functioneren van de Richtlijn gestart. De vergelijking van deze “assessment” van de Commissie met de Nederlandse situatie kan waardevolle aanknopingspunten voor het functioneren opleveren en dient derhalve bij de onderhavige evaluatie betrokken te worden.

Doel van dit aandachtspunt is om de doeltreffendheid en effecten van dit complex van wijzigingen van het geneesmiddelenonderzoek voor menselijk gebruik te evalueren.

Bij dit aandachtspunt dient specifiek aandacht te worden besteed aan de volgende vragen

- Is de implementatie van de EG-richtlijn(en) in de WMO conform de EG-richtlijn(en)?
- Is de wetwijziging consistent met de bepalingen van de WMO?
- Welke effecten heeft de implementatie op de praktijk van geneesmiddelenonderzoek en waar zijn mogelijk knelpunten ontstaan?

### **III. Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen**

Artikel 7 WMO regelt de aansprakelijkheid en verzekering. De minister kan bij of krachtens een algemene maatregel van bestuur ter zake van de verzekering nadere regels stellen. In 2002 is het toenmalige Tijdelijk besluit uitvoerig geëvalueerd. In 2003 is een sterk gewijzigd nieuw (definitief) Besluit van kracht geworden.

Doel bij dit aandachtspunt is om de doeltreffendheid en effecten van het Besluit van 2003 te evalueren.

Bij deze evaluatie dient het niet alleen te gaan over de werking in de praktijk, maar dient ook de vraag aan de orde te komen of het Nederlandse stelsel met een directe verzekering voldoet.

Bij dit aandachtspunt dient specifiek aandacht te worden besteed aan de volgende vragen:

- Krijgen proefpersonen die schade lijden ten gevolge van het deelnemen aan een medisch wetenschappelijk onderzoek op een redelijk gemakkelijke manier hun schade uitgekeerd?
- Wat zijn de gevolgen van de beperkingen die het Besluit ten aanzien van de dekking kent?
- Ook is de vraag van belang of wetenschappers er in slagen tegen een redelijk tarief een verzekering af te sluiten. Is de Nederlandse markt met maar twee verzekeraars wel voldoende competitief?
- Hoe is de relatie tussen verschillende instellingen bij multicenter trials? Is het wenselijk dat iedere instelling zelf een verzekering moet afsluiten of moet de hoofduitvoerder deze risico's dekken vanuit zijn verzekering?

### **IV. Ervaringen onderzoekers, CCMO en METC's**

Uit de eerste evaluatie van de WMO is gebleken dat de inwerkingtreding van de WMO meer veranderde in de toetsingspraktijk dan voorheen wel gedacht werd. Er wordt veel gevraagd van onderzoekers, CCMO en METC-leden. De bureaucratie is toegenomen. Hierdoor is de belasting voor onderzoekers, CCMO en METC-leden toegenomen.

Specifieke vragen voor onderzoekers:

- Zijn onderzoekers goed op de hoogte van de geldende regelgeving? Hoe is hun bekendheid met het toetsingssysteem?
- Wat zijn hun ervaringen in het huidige toetsingssysteem? Hoe waarderen zij de METC-oordelen?
- Hoe ervaren zij de belasting in het toetsingssysteem?

Specifieke vragen voor CCMO, METC-leden en -secretariaten:

- Wat zijn de ervaringen van CCMO en METC-leden met het huidige toetsingssysteem? Hoe ervaren zij de belasting?
- Wat zijn de ervaringen van CCMO en METC-secretariaten in het huidige toetsingssysteem?

NB Over de ervaringen is in de literatuur al veel geschreven. VWS is bezig een knelpuntanalyse op te stellen. Bij de start van het evaluatieonderzoek zal - door overleg tussen VWS en ZonMw - gezorgd worden dat er geen sprake is van dubblures tussen deze knelpuntenanalyse en het evaluatieonderzoek.



# Bijlage 7

## Lijst van geïnterviewde sleutelfiguren

prof. dr. I.D. de Beaufort	voormalig lid Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek / hoogleraar Medische Ethiek Erasmus Medisch Centrum
prof.dr. A.J.M. Berns	voormalig directeur wetenschapsbeleid Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis / bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen Universiteit van Amsterdam
dr. C.J. Bouma	Coördinator inhoudelijke zaken Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
H.A. Broekgaarden	hoofd zorg Vereniging Spierziekten Nederland
prof. dr. J.C.J. Dute	bijzonder hoogleraar gezondheidsrecht Radboud Universiteit Nijmegen
drs. J. Eland-Gerritsen	senior inspecteur geneesmiddelen en medische technologie Inspectie voor de Gezondheidszorg
mr. M.J.F. Elenbaas	senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport directie Geneesmiddelen en Medische technologie
dr. P. Evers	beleidsmedewerker Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
prof mr. M.G. Faure	hoogleraar Internationaal en vergelijkend milieurecht Universiteit Maastricht
prof. mr. N. Frenk	raadsadviseur Ministerie van Justitie / bijzonder hoogleraar Aansprakelijkheids- en verzekeringsrecht Vrije Universiteit Amsterdam
prof. dr. R.A.J. van Gestel	hoogleraar Theorie en methoden van wetgeving Universiteit van Tilburg
drs. D. van der Harst	inspecteur klinisch wetenschappelijk onderzoek Inspectie voor de Gezondheidszorg
prof. mr. T. Hartlief	hoogleraar Privaatrecht Universiteit Maastricht
drs. R. den Hartog-van ter Tholen	senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
dr. M.J.H. Kenter	algemeen secretaris Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
drs. P.J. Kievit	hoofd medisch onderwijs en wetenschap Medisch Centrum Alkmaar / adviseur wetenschap Samenwerkende Topklinische

	opleidingsZiekenhuizen
drs. A.M.C. Klerkx	secretaresse Zorg Vereniging Spierziekten Nederland
ir. N.A. Kraaijeveld	senior beleidsadviseur medisch wetenschappelijke zaken Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (Nefarma)
dr. F. Lekkerkerker	voorzitter Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische toetsingscommissies / voorzitter METC Medisch Spectrum Twente
prof. dr. H.G.M. Leufkens	voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen / hoogleraar Farmaco-epidemiologie Universiteit Utrecht
mr. drs. J.A. Lisman	voormalig beleidsadviseur ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
mr. H. Luijendijk	wetgevingsjurist Raad van State
dr. A. Lütjens	voormalig bestuurslid Nederlandse Vereniging van Medisch- Ethische toetsingscommissies / ambtelijk secretaris Independent Review Board Amsterdam
prof. dr. J.W.M. van der Meer	lid Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen / hoogleraar Interne geneeskunde Universitair Medisch Centrum St Radboud
R. M. Meerburg	senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Clinical Operations groep	Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland (Nefarma)
dr. M. Rookus	secretaris Commissie Regelgeving in Onderzoek Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen / senior epidemioloog Nederlands Kankerinstituut
mr. M. Snoeks	juridisch medewerker Inspectie voor de Gezondheidszorg
prof. dr. E.W. Steyerberg	hoogleraar Medische besliskunde / lid METC Erasmus Medisch Centrum
mr. J. Terwiel	secretaris juridische zaken Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (tot 1 maart 2012) / senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (per 1 maart 2012)
mr. E.-B. van Veen	directeur MedLawconsult
mr. A.M. Vermaas	hoofd juridische zaken Universitair Medisch Centrum Utrecht
mr. C. Visser	wetgevingsjurist ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
prof. dr. W.J.M. Voermans	hoogleraar Staats- en bestuursrecht Universiteit Leiden
mr. S. de Weerd	secretaris Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische toetsingscommissies / ambtelijk secretaris Verenigde Commissie Mensgebonden Onderzoek
mr. A. Weggeman	adjunct-directeur Wetgeving Raad van State
dr. S. Weinreich	beleidsmedewerker onderzoek Vereniging Spierziekten Nederland
E.C. van der Wiel	onderzoekscoördinator Kindergeneeskunde / lid METC Erasmus Medisch Centrum
mr. R.P. Wijne	voormalig advocaat Beer Advocaten



# Bijlage 8

## Kenmerken casestudies

	Soort onderzoek	Type onderzoek	Fase geneesmiddelen- onderzoek	Multicenter onderzoek	Werkgebied	Instellings-gebonden- heid onderzoek	Onderzoek met medisch hulpmiddel	Onderzoek met wilsonbekwamen	Beoogd aantal proef- personen in Nederland
1	investigator- initiated	observationeel onderzoek zon- der invasieve metingen	nvt	ja	interna- tionaal	intra- muraal	nee	nee	30
2	commercieel	geneesmidde- lenonderzoek	3	ja	interna- tionaal binnen EU	intra- muraal	nee	nee	90
3	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	ja	nationaal	extra- muraal	nee	ja, kinderen	300
4	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	ja, kinderen	165
5	investigator- initiated	observationeel onderzoek met invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	350
6	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	overig	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	24
7	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	4	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	27
8	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	100
9	investigator- initiated	observationeel onderzoek zon- der invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	100

Soort onderzoek	Type onderzoek	Fase geneesmiddelenonderzoek	Multicenter onderzoek	Werkgebied	Installings-gebondenheid onderzoek	Onderzoek met medisch hulpmiddel	Onderzoek met wilsonbekwamen	Beoogd aantal proefpersonen in Nederland	
10	investigator-initiated	observationeel onderzoek zonder invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra-muraal	nee	nee	50
11	investigator-initiated	observationeel onderzoek zonder invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra-muraal	nee	nee	20
12	commercieel	geneesmiddelenonderzoek	1	ja	internationaal	intra-muraal	nee	nee	6
13	investigator-initiated	observationeel onderzoek met invasieve metingen	nvt	ja	nationaal	intra-muraal	ja	nee	4.000
14	investigator-initiated	geneesmiddelenonderzoek	2	ja	internationaal binnen EU	intra-muraal	nee	nee	65
15	investigator-initiated	interventie-onderzoek	nvt	nee	nationaal	intra-muraal	ja	nee	16
16	commercieel	observationeel onderzoek met invasieve metingen	nvt	ja	internationaal	intra-muraal	ja	nee	20
17	commercieel	geneesmiddelenonderzoek	2	ja	nationaal	intra-muraal	nee	nee	58
18	commercieel	observationeel onderzoek met invasieve metingen	nvt	ja	internationaal	intra-muraal	ja	nee	250
19	commercieel	geneesmiddelenonderzoek	1	nee	nationaal	intra-muraal	nee	nee	52
20	commercieel	observationeel onderzoek zonder invasieve metingen	nvt	ja	nationaal	intra-muraal	nee	ja, kinderen	150

Soort onderzoek	Type onderzoek	Fase geneesmiddelen- onderzoek	Multicenter onderzoek	Werkgebied	Installings-gebonden- heid onderzoek	Onderzoek met medisch hulpmiddel	Onderzoek met wilsonbekwamen	Beoogd aantal proef- personen in Nederland	
21	investigator- initiated	observationeel onderzoek zonde invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	148
22	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	overig	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	7
23	investigator- initiated	observationeel onderzoek zonde invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	14
24	investigator- initiated	observationeel onderzoek met invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	40
25	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	ja	nationaal	extra- muraal	nee	nee	300
26	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	overig	nee	nationaal	intra- muraal	nee	nee	45
27	investigator- initiated	observationeel onderzoek zonde invasieve metingen	nvt	nee	nationaal	intra- muraal	ja	nee	52
28	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	nee	nationaal	extra- muraal	nee	nee	70
29	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	4	ja	nationaal	extra- muraal	nee	nee	50
30	investigator- initiated	observationeel onderzoek zonde invasieve metingen	nvt	ja	nationaal	intra- muraal	nee	nee	30
31	investigator- initiated	interventie- onderzoek	nvt	ja	nationaal	extra- muraal	nee	ja, volwas- senen	160
32	investigator- initiated	geneesmidde- lenonderzoek	overig	nee	nationaal	intra- muraal	nee	ja, kinde- ren	52

	Soort onderzoek	Type onderzoek	Fase geneesmiddelen- onderzoek	Multicenter onderzoek	Werkgebied	Instellings-gebonden- heid onderzoek	Onderzoek met medisch hulpmiddel	Onderzoek met wilsonbekwamen	Beoogd aantal proef- personen in Nederland
33	investigator- initiated	observatieel onderzoek zon- der invasieve metingen	nvt	ja	nationaal	intra- muraal	nee	ja, volwas- senen	20

# Bijlage 9

## Tabellen enquêtes

### **A Enquête voor leden van toetsingscommissies**

#### *Respons*

Het enquêteonderzoek onder leden en ambtelijk secretarissen van de toetsingscommissies is uitgezet via de secretarissen van de 26 erkende toetsingscommissies die op het moment van uitsturen van de enquête nog actief waren en nieuwe protocollen ter beoordeling aannamen en de CCMO. Van deze 27 commissies hebben er 22 aangegeven dat het verzoek om medewerking daadwerkelijk is uitgestuurd. Het betreft daarbij in totaal 499 aangeschreven secretarissen en leden. De enquête kon via het internet worden ingevuld. In totaal hebben nadat tweemaal een verzoek om medewerking was uitgestuurd 237 personen de enquête ingevuld. De respons komt daarmee op 46%. Het ging om 22 ambtelijk secretarissen, 27 voorzitters (of plaatsvervangende voorzitters), en 188 leden (of plaatsvervangende leden) de enquête (nagenoeg) volledig ingevuld. Alle binnen een erkende toetsingscommissie verplichte disciplines waren vertegenwoordigd. Van de respondenten was 46% (n=109) lid van een erkende toetsingscommissie die is verbonden aan een academisch medisch centrum; 38% (n=90) was lid van een erkende toetsingscommissie verbonden aan een andere instelling in de gezondheidszorg, en 16% (n=38) was lid van een onafhankelijke erkende toetsingscommissie.

## Resultaten enquête

Tabel 9.1a. Enquête leden van toetsingscommissies: kenmerken van respondenten (N=237)

<i>Wat is uw functie in de METC?</i>	N	%
(Plaatsvervangend) voorzitter	27	11
(Plaatsvervangend) lid	188	79
Ambtelijk secretaris	22	9
<i>Welke discipline vertegenwoordigt u in de METC?</i>		
Arts	54	23
Methodoloog	21	9
Jurist	22	9
Ethicus	27	11
Klinisch farmacoloog <sup>366</sup>	25	11
Apotheker	22	9
Vertegenwoordiger van proefpersonen	28	12
Anders <sup>367</sup>	32	14
N.v.t. <sup>368</sup>	22	9
<i>Is de METC waar u lid of medewerker van bent, verbonden aan een instelling in de gezondheidszorg?</i>		
Ja, aan een academisch medisch centrum	109	46
Ja, aan een andere gezondheidszorginstelling	90	38
Nee	38	16

366 In 14 gevallen geeft de respondent aan zowel de klinisch farmacoloog als de apotheker te vertegenwoordigen.

367 Verpleegkunde (n=12), psycholoog/gedragswetenschapper (n=8), voedingsdeskundige (n=2), overig (n=6), onbekend (n=4).

368 Betreft 22 ambtelijk secretarissen.

Tabel 9.1b. Enquête leden van toetsingscommissies: kenmerken van respondenten (N=237)

<i>Krijgt de METC waar u aan verbonden bent vooral 'investigator-initiated' of 'niet-investigator-initiated' protocollen ter beoordeling voorgelegd?</i>	N	%
Vooral 'investigator-initiated' protocollen	85	36
Vooral 'niet-investigator-initiated' protocollen (met bijv. een farmaceutisch bedrijf als verrichter)	30	13
Beide ongeveer even vaak	105	44
Dat weet ik niet	17	7
<i>Hoeveel originele protocollen beoordeelt u jaarlijks (in het kader van de WMO)?</i>		
Minder dan 50	109	46
50 tot 100	71	30
Meer dan 100	48	20
Dat weet ik niet	9	4
<i>Hoe lang bent u al lid of medewerker van de METC?</i>		
Minder dan een jaar	27	11
Een tot vier jaar	89	38
Vier tot acht jaar	67	28
Meer dan acht jaar	54	23
<i>Hoeveel tijd besteedt u gemiddeld per maand aan werkzaamheden voor de METC?</i>		
Meer dan 40 uur	24	10
20 tot 40 uur	62	26
Minder dan 20 uur	151	64
<i>Vindt u dat u veel tijd besteedt aan werkzaamheden voor de METC?<sup>369</sup></i>		
Ja, te veel	25	11
Ja, maar niet te veel	174	74
Nee	37	16
<i>Vindt u uw werkzaamheden voor de METC interessant?<sup>370</sup></i>		
Altijd	98	42
Meestal	134	57
Soms	4	2
Nooit	0	0

369 Een respondent heeft deze vraag niet beantwoord.

370 Een respondent heeft deze vraag niet beantwoord.

Tabel 9.2a. Enquête leden van toetsingscommissies: beoordeling van het functioneren van de eigen METC (N=237)

<i>Wat vindt u in het algemeen van de kwaliteit van de beoordelingen van de METC waar u aan verbonden bent?</i>		
	N	%
Goed	197	83
Voldoende	34	14
Sterk wisselend	3	1
Matig	2	1
Slecht	0	0
Dat weet ik niet	1	0
<i>Mist u wel eens bepaalde expertise in de METC waar u aan verbonden bent?</i>		
Ja <sup>371</sup>	71	30
Nee	157	66
Dat weet ik niet	9	4
<i>Wat vindt u van de kennis van de WMO binnen de METC waar u aan verbonden bent?</i>		
Goed	152	64
Voldoende	70	30
Sterk wisselend	12	5
Matig	0	0
Slecht	0	0
Dat weet ik niet	3	1
<i>Wat vindt u van de kennis van de specifieke regels voor onderzoek met geneesmiddelen binnen de METC waar u aan verbonden bent?</i>		
Goed	148	62
Voldoende	71	30
Sterk wisselend	11	5
Matig	0	0
Slecht	0	0
Dat weet ik niet	7	3
<i>Wordt in de vergaderingen van de METC waar u aan verbonden bent aandacht besteed aan toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen?</i>		
Ja, aan voortgangs- en/of eindrapportage bij geneesmiddelenonderzoek	137	58
Ja, aan voortgangs- en/of eindrapportage bij ander onderzoek	123	52
Ja, aan monitoring van SUSAR's en/of SAE's	137	58
Ja, anders <sup>372</sup>	12	5

371 Respondenten geven vaak aan dat bij specialistische onderwerpen soms medisch-inhoudelijke expertise wordt gemist, hetgeen wordt opgelost door raadpleging van externe deskundigen. Specifieke expertise die wordt gemist betreft: hulpmiddelen (n=11), psycholoog/psychiater (n=8), radioloog (n=4), kinderarts (n=4), statisticus (n=3), klinisch fysisch (n=2), laboratoriumdeskundige (n=2), cardioloog (n=2), orthopeed (n=2), immunoloog (n=2), en gynaecoloog, longarts, oogarts, neuroloog, farmacoloog, chirurg, ethicus, econoom, sociaal-wetenschappelijk onderzoeker, enquêtedeskundige, expert in regelgeving (alle n=1).

372 Monitoring van voortgang, SUSAR's en SAE's wordt in deze gevallen uitgevoerd door het dagelijks bestuur, dat de bevindingen soms terugkoppelt naar de METC.



Nee	46	19
Dat weet ik niet	11	5
<i>Vindt u toezicht op de uitvoering van onderzoek een taak van de METC?</i>		
Ja	134	57
Nee	66	28
Dat weet ik niet	37	16

Tabel 9.2b. Enquête leden van toetsingscommissies: beoordeling van het functioneren van de eigen METC (N=237)

<i>Bent u op de hoogte van de inhoud van het Besluit Verplichte Verzekering?</i>	N	%
Ja	175	74
Nee	62	26
<i>Vindt u de criteria voor het verlenen van ontheffing van de plicht om proefpersonen te verzekeren voor schade duidelijk?<sup>373</sup></i>		
Ja	112	64
Nee	44	25
Dat weet ik niet	19	11
<i>Wordt er door de METC waar u aan verbonden bent bij de beoordeling van een protocol gelet op de dekking die een afgesloten verzekering biedt?</i>		
Ja	199	84
Nee	18	8
Ik weet het niet	20	8

373 Deze vraag is alleen beantwoord door respondenten die op de hoogte waren van het Besluit Verplichte Verzekering (n=181).

Tabel 9.3a. Enquête leden van toetsingscommissies: de toetsing (N=235)<sup>374</sup>

<i>Wat vindt u in het algemeen van de kwaliteit van de protocollen die u moet beoordelen?</i>	N	%
Goed	18	8
Voldoende	59	25
Sterk wisselend	151	64
Matig	6	3
Slecht	0	0
Dat weet ik niet	1	0
<i>Op welke punten vindt u dat de protocollen die u moet beoordelen het vaakst onvolkomenheden vertonen? Maximaal vijf antwoorden aankruisen</i>		
Nieuwe inzichten die het onderzoek oplevert	67	31
Belang van het onderzoek	88	41
Methodologie van het onderzoek	160	75
Selectiecriteria voor proefpersonen	33	15
Beoordeling wilsbekwaamheid van proefpersonen	8	4
Belasting van proefpersonen	72	34
Risico's voor proefpersonen	45	21
Werving van proefpersonen	54	25
Informatie aan proefpersonen	142	67
Vergoeding aan proefpersonen	13	6
Verzekering van proefpersonen	6	3
Kwaliteit / geschiktheid van onderzoekers	18	8
Vergoeding aan onderzoekers	8	4
Anders <sup>375</sup>	15	7

<sup>374</sup> Twee van de 237 respondenten hebben de vragen uit deze tabel niet beantwoord.

<sup>375</sup> Toelichtingen anders: wetenschappelijke kwaliteit (n=6: relevantie, risk-benefit analyse, beschrijving bestaande kennis (n=2), kwaliteit onderzoek m.n. bij investigator-initiated onderzoek, wetenschappelijke kwaliteit); algemene kwaliteit (n=4: kwaliteit beschrijving, onvolledigheid, slordigheid, beschrijving standaardbehandeling ontbreekt); diversen (n=6: berekening steekproefgrootte, IMPD, monitoring belasting van kinderen, contract sponsor (n=2)).

Tabel 9.3b. Enquête leden van toetsingscommissies: de toetsing (N=235)<sup>376</sup>

<i>Wat vindt u in het algemeen van de kwaliteit van de proefpersoneninformatieformulieren (PIF's) die u moet beoordelen?</i>	N	%
Goed	6	3
Voldoende	47	20
Sterk wisselend	151	64
Matig	23	10
Slecht	7	3
Dat weet ik niet	1	0
<i>Op welke punten vindt u de informatie in de PIF's het vaakst onvoldoende van kwaliteit?</i>		
<i>Maximaal drie antwoorden aankruisen</i>		
Doel van het onderzoek	70	30
Methode en procedures	77	33
Belasting voor de proefpersoon	104	44
Risico's voor de proefpersoon	73	31
Vrijwilligheid van deelname	8	3
Bedenktermijn	14	6
Mogelijkheid voor de proefpersoon om onafhankelijk te beslissen over deelname	11	5
Informatie over de proefpersonenverzekering	9	4
Leesbaarheid in het algemeen	189	80
Verwijzing naar de algemene proefpersonenbrochure	9	4
Anders <sup>377</sup>	21	10
<i>Wat is in het algemeen uw indruk van de kennis van onderzoekers van de WMO?</i>		
Goed	26	11
Voldoende	73	31
Sterk wisselend	95	40
Matig	25	11
Slecht	3	1
Dat weet ik niet	13	6

<sup>376</sup> Twee van de 237 respondenten hebben de vragen uit deze tabel niet beantwoord.

<sup>377</sup> Toelichtingen anders: te lang (n=5), te moeilijk of onoverzichtelijk (n=5), taalfouten (n=4), onduidelijk wat verschil met standaardbehandeling is (n=4), te wervend of rooskleurig (n=2), ontbrekende informatie (n=1), bejegening (n=1).

Tabel 9.4. Enquête leden van toetsingscommissies: reikwijdte van de WMO (N=231)<sup>378</sup>

<i>Vindt u dat de volgende onderzoeken (in principe) binnen de reikwijdte van de WMO vallen?</i>	Ja	Twijfel %	Nee
Onderzoek naar het effect van online voorlichting-op-maat aan jong- volwassenen op hun eetgewoonten	18	31	51
Onderzoek naar een interventie gericht op verbetering van de taalontwikkeling bij jonge kinderen	41	24	35
Onderzoek naar geregistreerde geneesmiddelen t.b.v. grotere afzet (voor bestaande indicaties)	50	26	25
Onderzoek met reeds beschikbaar lichaamsmateriaal ('restmateriaal')	37	24	39
Afname van lichaamsmateriaal t.b.v. toekomstig onderzoek (biobanken)	67	22	11
Vindt u de reikwijdte van de WMO voldoende duidelijk?	36	50	15
Vindt u dat de reikwijdte van de WMO verruimd zou moeten worden?	20	38	42
Vindt u dat de reikwijdte van de WMO beperkt zou moeten worden?	7	29	63

378 Zes van de 237 respondenten hebben de vragen uit deze tabel niet beantwoord.

Tabel 9.5. Enquête leden van toetsingscommissies: stellingen (N=227)<sup>379</sup>

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>	<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
	%				
Dankzij de WMO is de bescherming van proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek voldoende gewaarborgd	14	63	15	9	0
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC leidt vaak tot belangrijke verbeteringen	37	54	7	2	0
Er wordt voldoende samengewerkt en afgestemd tussen de verschillende METCs	1	10	56	29	4
Ik vind dat een door de METC verleende ontheffing van de verzekeringsplicht voor proefpersonen niet in de PIF hoeft te worden vermeld	4	12	12	43	30
Ik vind dat een METC zich niet met de inhoud van een onderzoek moet bemoeien als dat reeds een proces van onafhankelijke peer-review heeft doorlopen.	3	4	13	45	34
De CCMO biedt de METC's adequate ondersteuning	3	35	48	12	2
De CCMO biedt de METC's voldoende vrijheid	4	32	47	15	2
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC heeft een belangrijke preventieve en opvoedende werking	21	63	11	4	1
Bij multi-center vindt te vaak dubbele toetsing door lokale METC's plaats	14	24	30	25	7
De WMO criteria voor geneesmiddelenonderzoek dienen ook te worden toegepast bij andere vormen van WMO-plichtig onderzoek	6	29	37	23	5
Proefpersoneninformatieformulieren (PIFs) worden vaak te ingewikkeld door de vele eisen die er aan worden gesteld	15	33	15	30	7
De brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek: algemene informatie voor de proefpersoon' is een nuttige aanvulling op onderzoeksspecifieke informatie.	19	53	21	7	0
Bij WMO-plichtig onderzoek dienen proefpersonen de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek: algemene informatie voor de proefpersoon' ontvangen.	33	42	18	6	1
Onderzoekers gaan er te gemakkelijk vanuit dat proefpersonen wilsbekwaam zijn, bijv. bij het vragen van informed consent	4	27	39	27	4
Fase I, II, III en IV geneesmiddelenonderzoek moet volgens dezelfde criteria worden beoordeeld	9	21	29	33	9

<sup>379</sup> Tien van de 237 respondenten hebben de eerste vijf vragen uit deze tabel niet beantwoord; elf respondenten hebben de vragen zes tot en met 15 niet beantwoord.

## **B Enquête voor onderzoekers**

### *Respons*

Het enquêteonderzoek onder onderzoekers is uitgezet via de CCMO. De indieners van de eerste 500 onderzoeksprojecten in 2010 uit het trialregister van de CCMO kregen van de CCMO een uitnodiging om deel te nemen aan het onderzoek, door invulling van een digitale enquête. Omdat ongeveer 20% van de aangeschreven e-mailadressen inmiddels niet meer bleek te bestaan is deze steekproef aangevuld met de volgende 100 indieners uit 2010. Na circa drie weken is een reminder verstuurd. De enquête is uiteindelijk (bijna) geheel ingevuld door 238 personen. Als we ervan uitgaan dat van de in totaal 600 aangeschreven onderzoekers 20% niet bereikbaar was doordat de adresgegevens niet meer klopten, betekent dat dat de respons uitkomt op  $238/480=49,6\%$ . Van de respondenten gaven er 114 (48%) aan eindverantwoordelijke of supervisor van wetenschappelijke onderzoeksprojecten te zijn, terwijl 113 respondenten (47%) (uitsluitend) uitvoerend onderzoeker ofwel onderzoeksassistent waren. De overige respondenten waren onderzoekscoördinatoren of CRA's. Van de respondenten was 74% uitsluitend of overwegend betrokken bij investigator-initiated onderzoek; 15% deed uitsluitend of overwegend onderzoek dat door de farmaceutische industrie wordt geïnitieerd, en de overige 11% was bij beide typen onderzoek betrokken.

De onderzoekers zijn bevraagd over het laatste WMO-plichtige onderzoeksproject dat zij ter beoordeling hadden ingediend bij een erkende toetsingscommissie of de CCMO. De respondenten gaven aan dat het daarbij in 153 van de 238 gevallen (63%) ging om interventie-onderzoek, waarvan 50 (21%) met geneesmiddelen, en in 85 gevallen (37%) om andere typen onderzoek, zoals diagnostisch onderzoek, observationeel onderzoek, en onderzoek met lichaamsmateriaal. Deze verdeling komt behoorlijk goed overeen met de verdeling van alle in het trialregister opgenomen onderzoeken: in 2011 waren 1245 van de in totaal 2122 (59%) beoordeelde protocollen gericht op het onderzoeken van interventies, waarvan 625 (29%) geneesmiddelen.

## Resultaten enquête

Tabel 9.6. Enquête onderzoekers: kenmerken van respondenten (N=238)

<i>Welke rol heeft u (meestal) bij de uitvoering wetenschappelijk onderzoek?</i> <sup>380</sup>	N	%
Eindverantwoordelijke	71	30
Begeleiding / supervisie	70	30
Uitvoerend onderzoeker	123	52
Ondersteuning	21	9
Anders	12	5
<i>Hoeveel onderzoeksprotocollen heeft u in de afgelopen 12 maanden (ongeveer) ingediend bij een METC?</i>		
Een of twee	167	70
Drie tot vijf	55	23
Zes tot tien	11	5
Meer dan tien	5	2
<i>Welk percentage van het onderzoek waar u bij betrokken bent is 'investigator-initiated'?</i>		
100%	136	57
Meer dan 75%	41	17
Tussen 25 en 75%	25	11
Minder dan 25%	13	5
0%	23	10

<sup>380</sup> Een of meer antwoorden mogelijk: ca 20% van de respondenten geeft aan meer dan een rol te vervullen; 113 respondenten (47%) geven uitsluitend aan een rol te hebben als uitvoerend onderzoeker of in de ondersteuning, terwijl 114 respondenten (48%) een rol als eindverantwoordelijke of supervisor hebben, soms naast een rol als uitvoerend onderzoeker. Overige rollen zijn in de meeste gevallen die van onderzoekscoördinator of CRA.

Tabel 9.7a. Enquête onderzoekers: ervaringen met toetsing (N=238)<sup>381</sup>

<i>In welk jaar heeft u dit protocol (voor het eerst) ingediend bij de METC?</i>	N	%
2011	81	34
2010	84	35
2009	64	27
Langer geleden	9	4
<i>Is het protocol goedgekeurd door de METC?</i>		
Ja, en er zijn ook proefpersonen geïncludeerd	201	84
Ja, maar er zijn nog geen proefpersonen geïncludeerd	27	11
Nee <sup>382</sup>	10	4
<i>Om welk type onderzoek ging het?<sup>383</sup></i>		
Geneesmiddelenonderzoek	50	21
Interventieonderzoek met een medisch hulpmiddel	36	15
Ander interventieonderzoek <sup>384</sup>	70	29
Ander onderzoek <sup>385</sup>	94	39

381 De vragen in deze tabel hebben betrekking op de laatste keer dat een erkende METC een door de respondent ingediend WMO-plichtig onderzoeksprotocol had beoordeeld.

382 Onderzoek met geneesmiddelen en hulpmiddelen werd in alle gevallen goedgekeurd.

383 Een of meer antwoorden mogelijk.

384 Bijv. psychologische interventies, chirurgische interventies, oefentherapie.

385 Observatieonderzoek, onderzoek met reeds afgenomen lichaamsmateriaal, afname van lichaamsmateriaal t.b.v. toekomstig onderzoek, kwalitatief onderzoek, fundamenteel onderzoek, diagnostisch onderzoek.



Tabel 9.7b. Enquête onderzoekers: ervaringen met toetsing (N=238)<sup>386</sup>

<i>Ging het om onderzoek in een of meer centra?</i>	N	%
Single-center onderzoek	159	67
Multi-center onderzoek in Nederland	56	24
Internationaal multi-center onderzoek	23	10
<i>Was het u op voorhand duidelijk dat u dit onderzoek ter goedkeuring moest voorleggen aan de METC?</i>		
Ja	206	87
Nee, ik heb daarover advies ingewonnen bij de METC	23	10
Nee, ik heb daar elders advies over ingewonnen	9	4
<i>Waarom heeft u dit onderzoeksprotocol bij deze specifieke METC ingediend?<sup>387</sup></i>		
Deze METC is verbonden aan de instelling waar het onderzoek onder viel	214	90
Van deze METC weet ik dat ze soepel zijn	1	0
Van deze METC weet ik dat ze snel zijn	6	3
Met deze METC heb ik goede contacten	10	4
Het protocol diende vanwege de aard van het onderzoek beoordeeld te worden door de CCMO	19	8
Anders <sup>388</sup>	9	4
Onbekend	1	0
<i>Hoe lang heeft het proces van beoordeling in totaal geduurd (zonder beoordeling van evt. amendementen)?</i>		
Minder dan drie maanden	95	40
Drie tot zes maanden	115	48
Zeven tot twaalf maanden <sup>389</sup>	19	8
Meer dan een jaar	9	4
<i>Wat vond u van de <u>snelheid</u> van de beoordeling door de METC?</i>		
Goed	61	26
Voldoende	91	38
Wisselend	34	14
Matig	37	16
Slecht	15	6
<i>Hoe vaak heeft de METC u om aanpassingen van het onderzoeksprotocol gevraagd?</i>		
De METC heeft niet om aanpassingen gevraagd	14	6
Een keer	106	45
Twee keer	81	34
Drie keer <sup>390</sup>	22	9
Meer dan drie keer	14	6
Onbekend	1	0

386 De vragen in deze tabel hebben betrekking op de laatste keer dat een erkende METC een door de respondent ingediend WMO-plichtig onderzoeksprotocol had beoordeeld.

387 Een of meer antwoorden mogelijk.

388 Uit de toelichtingen blijkt dat het hierbij gaat om regionale nabijheid, gewoonte of deskundigheid.

389 De beoordeling van geneesmiddelenonderzoek duurde twee keer zo vaak als de andere typen onderzoek (in 20% van de gevallen) meer dan zes maanden.

390 Bij geneesmiddelenonderzoek werd ruim tweemaal zo vaak als bij de andere typen onderzoek (in 28% van de gevallen) drie keer of vaker om aanpassingen gevraagd.

Tabel 9.7c. Enquête onderzoekers: ervaringen met toetsing (N=238)<sup>391</sup>

<i>Vond u de gevraagde aanpassing(en) terecht?</i>	N	%
Ja	164	73
Nee <sup>392</sup>	60	27
<i>Heeft u problemen ondervonden met het verkrijgen van een of meer lokale uitvoerbaarheidsverklaringen?</i>		
Ja <sup>393</sup>	32	13
Nee, dat verliep zonder problemen	130	55
Nee, die waren niet nodig	63	26
Onbekend	13	5
<i>Hoeveel tijd heeft u (u zelf of iemand namens u) besteed aan activiteiten t.b.v. de METC beoordeling?</i>		
Een werkdag of minder	4	2
Twee tot drie werkdagen	38	16
Drie tot vijf werkdagen	57	24
Meer dan vijf werkdagen	136	57
Onbekend	3	1
<i>Bent u verplicht om voortgangs- en/of eindverslagen in te dienen bij de METC?</i>		
Ja	202	85
Nee	11	5
Onbekend	25	11
<i>Bent u verplicht om SUSAR's en/of SAE's te melden bij de METC?</i>		
Ja <sup>394</sup>	170	71
Nee	32	13
Onbekend	36	15

391 De vragen in deze tabel hebben betrekking op de laatste keer dat een erkende METC een door de respondent ingediend WMO-plichtig onderzoeksprotocol had beoordeeld.

392 Uit de toelichtingen blijkt dat onderzoekers bijv. vinden dat de METC onvoldoende inhoudelijke kennis had, zich te veel met de inhoud van een protocol bemoeide, niet goed had gelezen, te veel op details lette, te veel eisen aan een weinig belastend onderzoek stelde, of inconsistent was

393 In vrijwel alle gevallen blijkt uit de toelichting dat het verkrijgen van lokale uitvoerbaarheidsverklaringen complex was, veel tijd kostte en verder ging dat het beoordelen van de uitvoerbaarheid.

394 Verplichting geldt volgens de onderzoekers bij 100% van het geneesmiddelenonderzoek, bij ca tweederde van het overige onderzoek.

Tabel 9.8. Enquête onderzoekers: wilsbekwaamheid proefpersonen (N=238)

<i>Wie beoordeelt bij onderzoek waar u bij betrokken bent of de proefpersonen wilsbekwaam zijn?</i>		
	N	%
De behandelend arts	106	45
Een onafhankelijke arts	13	5
Een onderzoeker (niet de behandelende arts)	51	21
Anders <sup>395</sup>	68	28
<i>Doet u wel eens onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen?</i>		
Ja, met kinderen	44	19
Ja, met volwassenen	22	9
Nee	177	74
<i>Leidt de WMO tot knelpunten bij de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek bij wilsonbekwame proefpersonen?</i>		
Ja <sup>396</sup>	7	11
Nee	14	23
Onbekend	41	66
<i>Leidt de WMO tot knelpunten bij de uitvoering van ander onderzoek bij wilsonbekwame proefpersonen?</i>		
Ja <sup>397</sup>	24	39
Nee	25	40
Onbekend	13	21

395 Betreft: een andere persoon, niet van toepassing, de situatie dat het onderzoek van de betreffende respondent per definitie wilsonbekwamen (bijv. kinderen) betreft, of onbekend.

396 De meeste respondenten noemen geen specifiek knelpunten; enkele respondenten noemen de Nederlandse eisen streng in vergelijking met het buitenland.

397 In toelichtingen worden vooral opmerkingen gemaakt over onderzoek met kinderen: men vindt de interpretatie van wat belastend is voor een kind soms te streng en men vindt de informed consent procedure erg omslachtig.

Tabel 9.9. Enquête onderzoekers: reikwijdte van de WMO (N=238)

<i>Is het u voor u altijd duidelijk of een onderzoek wel of niet onder de WMO valt?</i> <sup>398</sup>	N	%
Ja	164	69
Nee	73	31
<i>Vindt u dat de METC waar u het meest mee te maken heeft de reikwijdte van de WMO juist interpreteert?</i> <sup>399</sup>		
Ja	141	60
Nee, de METC heeft een te ruime opvatting over de reikwijdte van de WMO	32	14
Nee, de METC heeft een te beperkte opvatting over de reikwijdte van de WMO	7	3
Onbekend	56	24
<i>Vindt u dat de reikwijdte van de WMO verruimd zou moeten worden?</i> <sup>400</sup>		
Ja	15	6
Twijfel	78	33
Nee	142	60
<i>Vindt u dat de reikwijdte van de WMO beperkt zou moeten worden?</i> <sup>401</sup>		
Ja	38	16
Twijfel	74	31
Nee	123	52

398 Een respondent heeft deze vraag niet beantwoord.

399 Twee respondenten hebben deze vraag niet beantwoord.

400 Drie respondenten hebben deze vraag niet beantwoord.

401 Drie respondenten hebben deze vraag niet beantwoord.

Tabel 9.10. Enquête onderzoekers: geneesmiddelenonderzoek (N=234)<sup>402</sup>

<i>Bent u betrokken bij geneesmiddelenonderzoek?</i>	N	%
Ja	78	33
Nee	156	67
<i>Bent u op de hoogte van de inhoud van de EG richtlijn voor geneesmiddelenonderzoek (richtlijn 2001/20/EG)?</i>		
Ja, goed	34	44
Ja, enigszins	39	50
Nee	5	6
<i>Vindt u de bepalingen in deze EG richtlijn duidelijk?</i>		
Ja	52	71
Nee	5	7
Onbekend	16	22
<i>Ervaart u op een of meer van de volgende punten knelpunten bij de toepassing van deze EG richtlijn?</i>		
Duale toetsing	8	11
Aanleveren van documentatie	28	38
Melden en registreren van bijwerkingen	9	12
Regels voor wilsonbekwame proefpersonen	4	5
Onbekend	13	18
Nee	22	30
<i>Belemmert de EG richtlijn de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek?</i>		
Ja	25	34
Nee	35	48
Onbekend	13	18

402 Vier respondenten hebben de vragen uit deze tabel niet beantwoord.

Tabel 9.11. Enquête onderzoekers: stellingen (N=232)<sup>403</sup>

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>	<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
	%				
Dankzij de WMO is de bescherming van proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek voldoende gewaarborgd	34	50	11	2	2
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC leidt vaak tot belangrijke verbeteringen	6	28	38	23	5
De METC legt onderzoekers soms ten onrechte een verzekeringsplicht voor proefpersonen op	8	10	47	26	9
Een onderzoek kan soms niet doorgaan omdat het niet lukt proefpersonen te verzekeren voor mogelijke schade	3	5	50	26	17
Ik vind dat een door de METC verleende ontheffing van de verzekeringsplicht voor proefpersonen niet in de PIF hoeft te worden vermeld	6	13	47	25	10
Ik vind dat een METC zich niet met de inhoud van een onderzoek moet bemoeien als dat reeds een proces van onafhankelijke peer-review heeft doorlopen.	22	25	17	28	8
Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC is belangrijk	33	53	7	6	1
Bij multi-center vindt te vaak dubbele toetsing door lokale METC's plaats	35	24	31	7	2
De WMO criteria voor geneesmiddelenonderzoek dienen ook te worden toegepast bij andere vormen van WMO-plichtig onderzoek	2	16	44	25	13
De Europese richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelenonderzoek is identiek aan de GCP richtsnoer	1	10	78	9	1
De Europese richtlijn 2001/20/EG voor geneesmiddelenonderzoek is opgenomen in de WMO Proefpersoneninformatieformulieren (PIFs) worden vaak te ingewikkeld door de vele eisen die er aan worden gesteld	4	18	75	3	0
Proefpersoneninformatieformulieren (PIFs) worden vaak te ingewikkeld door de vele eisen die er aan worden gesteld	30	39	12	17	2
Fase I, II, III en IV geneesmiddelenonderzoek moet volgens dezelfde criteria worden beoordeeld	1	9	53	30	7
Indiening van een protocol bij een METC kost een onderzoeker veel te veel tijd	35	39	13	9	4

403 Zes respondenten hebben de vragen uit deze tabel niet beantwoord.

## C Enquête voor proefpersonen

### Respons

De enquête voor proefpersonen is uitgezet via onderzoekers die werden geïnterviewd ten behoeve van de casestudies. In totaal waren 16 van hen bereid om medewerking te verlenen. Uiteindelijk hebben 100 proefpersonen de enquête ingevuld, waarvan 54 de digitale versie en 46 de schriftelijke versie. Van deze 100 respondenten konden er zeven zich niet meer herinneren dat ze aan een wetenschappelijk onderzoek hadden deelgenomen; deze respondenten hebben alleen hun mening over de stellingen gegeven. De overige vragen betreffen dus 93 personen. Van deze 93 personen gaven er 79 aan te weten wat het doel was van het onderzoek waar zij aan meededen: 14 respondenten wisten dat niet of hebben de betreffende vraag niet ingevuld. Voor 16 van de 90 respondenten kan niet worden vastgesteld aan welk onderzoek zij hebben meegedaan; de overige 77 respondenten hebben aan 12 verschillende onderzoeken meegedaan. Vanuit 4 van de 16 onderzoeken waarvoor de onderzoeker medewerking aan het enquêteonderzoek voor proefpersonen had toegezegd is dus geen (herkenbare) respons ontvangen. Aan de onderzoeken van waaruit wel respons is ontvangen deden in totaal 427 proefpersonen mee: dat betekent dat de respons van de proefpersonen op ongeveer 23% uitkomt.

Onder de respondenten waren 43 mannen en 57 vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 40 jaar met een minimum van 17 jaar en een maximum van 87 jaar. Het opleidingsniveau varieerde van lagere school, lager beroepsonderwijs, ulo, mulo, mavo, of middelbaar beroepsonderwijs (n=41) tot mms, hbs, havo, vwo, gymnasium, of hoger beroepsonderwijs (n=35), en wetenschappelijk onderwijs (n=24).

### Resultaten enquête

Tabel 9.12a. Enquête proefpersonen: kenmerken van respondenten (N=100)

<i>Bent u een man of een vrouw?</i>	N	%
Man	43	43
Vrouw	57	57
<i>Wat is uw leeftijd? (gemiddelde (min – max))</i>	40	17-87
<i>Welk opleidingsniveau heeft u?</i>		
Lagere school, lager beroepsonderwijs, ulo, mulo, mavo, middelbaar beroepsonderwijs	41	41
Mms, hbs, havo, vwo, gymnasium, hoger beroepsonderwijs	35	35
Wetenschappelijk onderwijs (universiteit)	24	24
<i>Kunt u zich nog herinneren dat u heeft deelgenomen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek?</i>		
Ja	93	93
Nee	7	7

Tabel 9.12b. Enquête proefpersonen: kenmerken van respondenten (N=93)

<i>Weet u wat het doel was van het onderzoek waar u aan heeft deelgenomen?</i> <sup>404</sup>	N	%
Ja	79	85
Nee	12	13
Onbekend	2	2
<i>Wat was voor u de belangrijkste reden om deel te nemen aan het onderzoek?</i>		
<i>U kunt meer dan een antwoord aankruisen</i>		
Ik hoopte dat toekomstige patiënten er wat aan zouden hebben	70	75
Ik hoopte dat ik er wat aan zou hebben	43	46
Ik hoopte dat de dokter er wat aan zou hebben	27	29
Ik vond het moeilijk om te weigeren	0	0
Ik kreeg er een financiële vergoeding voor	21	23
Ik heb er niet echt goed over nagedacht	1	1
Anders	6	6

Tabel 9.13a. Enquête proefpersonen: informatie en deelname (N=93)

<i>Wie heeft u gevraagd of u wilde deelnemen aan het onderzoek?</i>	N	%
<i>(U kunt meer dan een antwoord aankruisen)</i>		
Mijn huisarts	0	0
De dokter bij wie ik in het ziekenhuis onder behandeling was	42	45
Een verpleegkundige	11	12
Een andere zorgverlener	7	8
Een onbekende persoon	5	5
Ik heb me zelf aangemeld	23	25
Onbekend	7	8
<i>Werd het u op een prettige manier gevraagd?</i>		
Ja	88	95
Nee	2 <sup>405</sup>	2
Onbekend	3	3
<i>Bent u daarbij geïnformeerd over ... (U kunt meer dan een antwoord aankruisen)</i>		
... het doel van het onderzoek?	91	98
... wie er mee konden doen?	86	92
... de nadelen van deelname?	64	69
... de risico's van deelname?	67	72
... de mogelijkheid om zich terug te trekken uit het onderzoek?	81	87
... wat er met uw gegevens zou gebeuren?	81	87
... of u was verzekerd tegen eventuele schade door deelname aan het onderzoek?	51	55

404 Vanaf hier is de enquête ingevuld door 93 personen die nog wisten dat ze hadden deelgenomen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek.

405 Betreft twee personen met een langer durend medisch probleem aan wie in eerste instantie werd verteld dat ze uitbehandeld waren.



Tabel 9.13b. Enquête proefpersonen: informatie en deelname (N=93)

	N	%
<i>Was alle informatie over het onderzoek duidelijk?</i>		
Ja	86	92
Nee	2	2
Onbekend	5	5
<i>Hoe bent u geïnformeerd over het onderzoek? U kunt meer dan een antwoord aankruisen</i>		
Schriftelijk	67	72
Mondeling	73	78
Via een website	8	9
Anders <sup>406</sup>	4	4
Onbekend	2	2
<i>Heeft u de brochure 'Algemene informatie voor proefpersonen' ontvangen?</i>		
Ja	21	23
Nee	29	31
Onbekend	43	46
<i>Vond u de informatie in deze brochure duidelijk?<sup>407</sup></i>		
Ja	20	95
Nee	0	0
Onbekend	1	5
<i>Kon u vragen stellen over het onderzoek voordat u een beslissing nam over deelname?</i>		
Ja	72	77
Nee	2	2
Dat was niet nodig	19	20
<i>Heeft u informatie gevraagd bij een patiëntenvereniging over het nut van het onderzoek?</i>		
Ja	92	99
Nee	0	0
Onbekend	1	1
<i>Voelde u zich volledig vrij om te beslissen of u deel wilde nemen aan het onderzoek?</i>		
Ja	93	100
Nee	0	0
<i>Hoeveel bedenktijd kreeg u om te beslissen over deelname aan het onderzoek?</i>		
Ik kreeg geen bedenktijd	1	1
Een dag of minder	6	6
Enkele dagen	13	14
Een tot twee weken	15	16
Meer dan twee weken	26	28
Dat weet ik niet meer	32	34
<i>Heeft u een formulier getekend waarmee u toestemming gaf voor deelname?</i>		
Ja	72	77
Nee	4	4
Onbekend	17	18

406 Vier maal via email.

407 Deze vraag is alleen beantwoord door respondenten die zich konden herinneren dat ze de brochure hadden ontvangen.

Tabel 9.14a. Enquête proefpersonen: ervaringen (N=93)

<i>Wat moest u doen voor het onderzoek? (U kunt meer dan een antwoord aankruisen)</i>	N	%
Medicijnen innemen	11	12
Operatie ondergaan	24	26
Bloed laten prikken	22	24
Röntgenfoto's of scan laten maken	34	37
Informatie lezen	34	37
Enquête invullen	79	85
Mondeling vragen beantwoorden	31	33
Anders	15	16
<i>Hoeveel tijd heeft deelname aan het onderzoek u naar schatting in totaal gekost (dus bovenop de eventuele behandeling die u toch al kreeg)?</i>		
Minder dan vier uur	44	47
Vier tot acht uur	13	14
Meer dan acht uur	26	28
Dat weet ik niet meer	10	11
<i>Vond u deelname aan het onderzoek een belasting?</i>		
Ja <sup>408</sup>	12	13
Nee	81	87
<i>Was u verzekerd tegen schade door deelname aan het onderzoek?<sup>409</sup></i>		
Ja	37	40
Nee	22	24
Dat weet ik niet meer	33	36
<i>Kon u zich op ieder gewenst moment terugtrekken uit het onderzoek?</i>		
Ja	83	90
Nee	3	3
Dat weet ik niet meer	6	7
<i>Was het voor u duidelijk op welk moment deelname aan het onderzoek voor u afgelopen was?</i>		
Ja	55	60
Nee	5	5
Het onderzoek is nog niet afgelopen	30	33
Dat weet ik niet meer	2	2
<i>Heeft u een vergoeding gekregen voor deelname aan het onderzoek?<sup>410</sup></i>		
Ja	31	34
Nee	58	63
Dat weet ik niet meer	3	3

408 Betreft in de meeste gevallen het tijdsbeslag of angst/emoties.

409 Vanaf hier is het aantal respondenten 92.

410 De vergoeding was minimaal 10 en maximaal 4200 euro.

Tabel 9.14b. Enquête proefpersonen: ervaringen (N=93)

<i>Bent u tevreden dat u heeft deelgenomen aan het onderzoek?</i>	N	%
Ja	86	93
Nee	3	3
Dat weet ik niet	3	3
<i>Klopten de verwachtingen die u van te voren had van het onderzoek?</i>		
Ja	54	59
Nee	6	7
Ik had geen verwachtingen	29	32
Dat weet ik niet	3	3
<i>Zou u weer meedoen met dit onderzoek als u dat zou worden gevraagd?</i> <sup>411</sup>		
Ja	79	87
Nee	3	3
Dat weet ik niet	9	10
<i>Heeft u wel eens schade opgelopen door deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek?</i>		
Ja	1 <sup>412</sup>	1
Nee	91	99

Tabel 9.15. Enquête proefpersonen: stellingen (N=99)<sup>413</sup>

<i>In hoeverre bent u het eens met de volgende stellingen?</i>	<i>Geheel eens</i>	<i>Eens</i>	<i>Neutraal</i>	<i>Oneens</i>	<i>Geheel oneens</i>
	%				
In Nederland hoeft u niet bang te zijn dat u risico's loopt als u meedoet aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.	7	31	36	24	1
Ik vind het prima als bloed dat bij mij is afgenomen wordt bewaard voor later onderzoek	32	47	12	5	3
Ik wil altijd weten wat er gebeurt met mijn medische gegevens	39	49	9	1	1
Ik vind dat patiënten mee moeten kunnen praten over de besteding van geld voor onderzoek	6	20	37	27	9
Ik wil geïnformeerd worden over de uitkomsten van onderzoek waar ik aan meedoe	35	45	15	3	1
De inhoud van medisch-wetenschappelijk onderzoek moet je overlaten aan professionele deskundigen	40	35	20	4	0

411 Eén missende waarde.

412 Deze respondent heeft niet geprobeerd de schade vergoed te krijgen en is dat ook niet van plan.

413 Deze vragen zijn ook beantwoord door respondenten die niet meer wisten dat ze aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek hadden deelgenomen.

# Bijlage 10

## Taalanalyse patiënteninformatieformulieren

### 1 Inleiding

Het Erasmus Medisch Centrum heeft BureauTaal gevraagd om een taalanalyse te maken van 30 patiënteninformatieformulieren. Het doel van deze teksten is dat de patiënten die de teksten krijgen een goede beslissing nemen of ze meedoen met het onderzoek of niet. En als ze meedoen, moeten ze zich op de juiste manier voorbereiden en meewerken. In dit rapport leest u de resultaten van onze analyse.

We gebruiken de taalniveaus A1, A2, B1, B2 en C1, C2 van het Common European Framework van de Raad van Europa om het taalniveau van teksten te meten. En om de taalvaardigheid van de Nederlandse bevolking vast te stellen. Iemand met een bepaald taalniveau kan zonder moeite teksten begrijpen die op dat niveau of op een lager taalniveau zijn geschreven. Met veel moeite kan hij een tekst begrijpen die één niveau hoger ligt dan zijn eigen niveau. Maar een tekst die meer dan een niveau hoger ligt, begrijpt hij niet.

Bedrijven en overheden communiceren meestal op taalniveau C1. Figuur 1 maakt duidelijk dat 40% van de Nederlandse burgers een tekst op taalniveau C1 begrijpt. En dat 95% van de Nederlandse burgers een tekst op taalniveau B1 begrijpt. Daarom noemen we taalniveau B1 'eenvoudig Nederlands'.

Figuur 1

Taalvaardigheid	Laag		Middel		Hoog	
Taalniveau	A1	A2	B1	B2	C1	C2
% van de bevolking	5%	15%	40%	25%	15%	0%
					← Bereik C1-tekst →	
	← Bereik B1-tekst →					

We hebben de teksten geanalyseerd met Texamen ([www.texamen.nl](http://www.texamen.nl)). Texamen is een instrument waarmee je op een objectieve manier teksten kunt analyseren. Je kunt met Texamen drie dingen doen.

- 1 Je meet het taalniveau van een tekst.
- 2 Je bepaalt welke elementen in de tekst verantwoordelijk zijn voor het taalniveau.
- 3 Je bepaalt wat je kunt doen om de tekst op het gewenste taalniveau te schrijven.

In onze analyse hebben we gekeken naar de inhoud, de structuur en de formuleringen van de teksten.

## 2 Taalanalyse patiënteninformatieformulieren

We hebben het taalniveau van de teksten vastgesteld met Texamen. In de tabel hieronder ziet u het taalniveau van alle 30 formulieren. U ziet dat de meeste teksten taalniveau C1 hebben. Eén tekst heeft taalniveau B2, en twee teksten C2. Een belangrijk deel van de patiënten zal de teksten door deze hoge taalniveaus niet of onvoldoende kunnen begrijpen.

<i>Tekst</i>	<i>Taalniveau</i>	<i>Tekst</i>	<i>Taalniveau</i>
Formulier 1	C1	Formulier 16	C1
Formulier 2	C2	Formulier 17	C1
Formulier 3	C1	Formulier 18	C1
Formulier 4	C1	Formulier 19	C2
Formulier 5	C1	Formulier 20	C1
Formulier 6	C1	Formulier 24	C1
Formulier 7	C1	Formulier 25	C1
Formulier 8	C1	Formulier 26	C1
Formulier 9	C1	Formulier 27	C1
Formulier 10	C1	Formulier 28	C1
Formulier 11	B2	Formulier 29	C1
Formulier 12	C1	Formulier 30	C1
Formulier 13	C1	Formulier 31	C1
Formulier 14	C1	Formulier 32	C1
Formulier 15	C1	Formulier 33	C1

Hieronder staat de uitslag van Texamen voor één van de formulieren (31).

VOER NIEUWE TEKST IN

## Resultaat

### Taalniveau: C1

1. Laagfrequente woorden	
2. Formele woorden	
3. Abstract taalgebruik	
4. Ingewikkelde zinsconstructies	
5. Lange zinnen	
6. Figuurlijk taalgebruik	

### Ingevoerde tekst:

Gezond ouder met een verstandelijke beperking: dagprogramma lichamelijke activiteit

Deze folder gaat over het medisch wetenschappelijk onderzoek 'Gezond ouder met een verstandelijke beperking: dagprogramma lichamelijke activiteit'

De volgende tekstkenmerken zijn verantwoordelijk voor het taalniveau van de teksten. De voorbeelden komen uit alle formulieren.

### *Laagfrequente woorden*

In de teksten staan veel laagfrequente woorden. Dit zijn woorden die niet veel voorkomen in onze taal.

#### Voorbeelden

Onderzoekslijnen	Essentiële	Anesthesie
Intermediaire gebied	Vroeggeboorte	Discomfort
Collageenmembraan	Prospectief	Polsfrequentie
Deelnamecriteria	Prognose	Blinding
Regulerende instantie	Inlooperperiode	Medicijnspiegels
Prematuur	Cardiale	Psychotisch
Routinematig	Preoperatieve	

### *Formele woorden*

In de teksten staan ook veel formele woorden. Formele woorden verhogen het taalniveau van de tekst.

### Voorbeelden

Met betrekking tot	Geschieden	Geringe
Onderhavig	Reeds	Met dien verstande
Kenbaar maken	Wiens	Naar aanleiding van
Noch	Treft u aan	Ten behoeve van

### *Abstract taalgebruik*

Abstracte taal verhoogt het taalniveau van een tekst. Vooral doordat de lezer niet weet wie wat doet of wat moet doen. In de voorbeelden hieronder hebben we de abstracte taal onderstreept.

### Voorbeelden

Breng het elektronische dagboekje (zie verder) elke keer mee.

Hierin worden het gebruik van de onderzoeksmedicatie en hulpmedicatie en eventuele COPD klachten genoteerd.

Wanneer u in de kliniek bent zal besloten worden aan welke behandeling u deel zult nemen.

Deze "pil" verlaat het lichaam 1 tot 2 dagen later met de ontlasting en mag worden blootgesteld.

De elektrodes worden 's ochtends verwijderd zodat u overdag uw normale bezigheden kunt voortzetten.

In het programma wordt met de deelnemers gesproken over gezondheid, het lichaam en bewegen.

Het bloed wordt afgenomen voor het bepalen van het cholesterol en suikergehalte in het bloed.

De gegevens worden, indien u daar toestemming voor geeft, gedurende 15 jaar bewaard.

In de algemene bevolking zal de CAG-repeat over het algemeen stabiel worden doorgegeven.

### *Lange, ingewikkelde zinnen*

Ook lange, ingewikkelde zinnen verhogen het taalniveau van een tekst. Een voorbeeld van een ingewikkelde zinsconstructie is een tangconstructie. In een tangconstructie staat informatie die bij

elkaar hoort niet bij elkaar. In sommige zinnen hieronder staan tangconstructies. De delen die bij elkaar horen hebben we daarin onderstreept.

### Voorbeelden

Deze klinische studie wordt uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van MACI-implantaat (matrix-geïnduceerde autologe chondrocyten implantatie) te onderzoeken voor de behandeling van kraakbeendefecten in het kniegewricht.

Als u wordt geloot in de artroskopische microfractuur groep, vervalt Bezoek 3 omdat uw behandeling (artroskopische microfractuur) al tijdens Bezoek 2 heeft plaatsgevonden en er geen MACI- implantaat wordt geïmplanteerd.

Dialysepatiënten die reeds behandeld worden met de in dit onderzoek voorgeschreven medicatie, evenals patiënten die minder dan 6 maanden voor aanvang van het onderzoek een hartinfarct, herseninfarct of – bloeding, of lijden aan hartklachten kunnen niet aan het onderzoek meedoen.

Door middel van dit onderzoek willen wij nagaan of het dragen van een drukverband gedurende 4 uur na de operatie even effectief is als de gebruikelijke 72 uur en verder geen nadelige gevolgen heeft voor uw herstel, het comfort verbeterd wordt en u zich minder beperkt voelt bij mobilisatie na de operatie.

Doel hiervan is om in de toekomst, voor de operatie, de te verwachten functie beter te kunnen voorspellen, aan de hand van de grootte van de operatie en andere genoemde factoren, zodat de gevolgen van de operatie voor de behandeling kunnen worden besproken met de patiënt, en indien mogelijk, kunnen worden afgewogen tegen andere behandelingsmogelijkheden.

### *Figuurlijk taalgebruik*

Gebruik van figuurlijke taal verhoogt het taalniveau. De lezer begrijpt vaak niet wat de schrijver bedoelt. Dat komt onder andere doordat veel lezers figuurlijke taal letterlijk nemen.

### Voorbeelden

Verbonden aan	Baat hebben bij	Aan het licht komen
In beeld brengen	Prijs op stellen	In de zin van
Buiten het kader	Gepaard gaan	Sleutel tot herleiding
Met het oog op	In de loop van	



## *Structuur van de formulieren*

Als we kijken naar de structuur van de formulieren, valt op dat de teksten goed in alinea's zijn verdeeld. Ook worden in de meeste teksten tussenkopjes en opsommingen gebruikt. Dat maakt de teksten overzichtelijk, en tussenkopjes helpen een lezer door de tekst heen. Als we kijken naar de verbeterpunten van de teksten, zien we een aantal punten die in veel formulieren terugkomen. De punten die we hieronder noemen, gelden dus voor veel, maar niet voor alle formulieren.

### Tussenkopjes

Vragende kopjes spreken de lezer het meest aan, omdat hij zijn eigen vragen erin herkent. Zo ziet de lezer meteen welke informatie waar staat. In een aantal formulieren staan al vragende tussenkopjes, maar die kunnen in alle formulieren gebruikt worden. Daarmee voorkomt u ook dat kopjes erg algemeen worden of niet de lading dekken van de tekst eronder. In sommige formulieren worden tussenkopjes genummerd. Dat leest erg prettig, en hierdoor kunt u in de tekst gemakkelijk verwijzen naar andere alinea's.

Ook kunnen sommige lange stukken tekst overzichtelijker gemaakt worden door tussenkopjes toe te voegen. Kopjes kunt u het beste vetgedrukt maken, en niet onderstrepen. Subkopjes kunt u bijvoorbeeld schuin en vet maken of alleen schuin. Voor de overzichtelijkheid is het daarnaast goed om tussen twee alinea's altijd een witregel te zetten. Bij langere teksten kan een inhoudsopgave toegevoegd worden. Zo kan de lezer snel even iets opzoeken.

### Titel

De titels van de teksten zijn vaak erg ingewikkeld. Bijvoorbeeld als de naam van het onderzoek in de titel voorkomt. Daarnaast is het woord 'formulier' in de titel verwarrend, de tekst is namelijk niet alleen een formulier. Sommige titels zijn duidelijker, bijvoorbeeld 'Onderzoek of lichttherapie de slaap en stemming verbetert' (15). Een titel moet de lezer aanspreken en moet duidelijk maken waar de tekst over gaat. Bijvoorbeeld: 'Doet u mee met ons onderzoek naar cannabis?'

### Inleiding

De formulieren verschillen in de inleiding. In de inleiding moet duidelijk worden voor wie de tekst is, en wat de lezer moet doen nadat hij de tekst heeft gelezen. Een inleiding kan dus redelijk kort zijn. Boven de inleiding komt geen kopje. In een aantal formulieren gaat dat erg goed. Bijvoorbeeld in 17:

Geachte mevrouw, mijnheer,

Wij vragen u vriendelijk om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. In deze informatiebrief leest u meer over dit onderzoek. Algemene informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek kunt u vinden in de brochure Medisch-wetenschappelijk onderzoek van het Ministerie van VWS (bijlage A). Wij raden u aan om eerst de VWS-brochure te lezen en dan deze informatiebrief. U

beslist zelf of u wilt meedoen. Voordat u de beslissing neemt, is het belangrijk om meer te weten over het onderzoek. Lees daarom alle informatie rustig door. Bespreek deze met uw partner, familie, vrienden of (huis)arts. Hebt u na het lezen nog vragen, dan kunt u terecht bij de onderzoeker. Ook kunt u terecht bij een onafhankelijke persoon. U vindt de namen en telefoonnummers in bijlage D.

Als de patiënt een toestemmingsformulier moet tekenen en opsturen, is het goed om dat ook meteen in de inleiding te noemen. Dan weet hij meteen wat hij moet doen. In sommige formulieren gebeurt dat al.

### Opsommingen

Op sommige plaatsen in de teksten kunnen meer opsommingen gebruikt worden. Dat maakt de teksten nog overzichtelijker voor de lezer. In formulier 26 kan bijvoorbeeld deze opsomming komen:

Voor het onderzoek vragen we de volgende mensen:

- 1 Mensen die ooit een psychose hebben meegemaakt.
- 2 Gezonde vrijwilligers zonder een psychotische aandoening.
- 3 Eerstegraads familieleden van patiënten met schizofrenie of psychose, die zelf nooit een psychose hebben doorgemaakt.

### Belangrijke informatie bovenaan

In sommige formulieren staat belangrijke informatie vrij ver onderaan in de tekst. Het is goed om belangrijke informatie bovenaan te zetten, bijvoorbeeld wat je van tevoren moet doorgeven aan de arts. Een andere mogelijkheid is om een apart kopje te maken met daaronder alle informatie die de patiënt moet doorgeven aan de arts. Zo valt deze informatie meer op. Ook informatie over wanneer je niet mee kunt doen met het onderzoek kan bovenaan. Dan kan de lezer snel zien of hij mee kan doen of niet, en zo niet, dan hoeft hij niet verder te lezen.

### De lezer aanspreken

De formulieren verschillen in hoe ze de lezer aanspreken: met 'u', 'deelnemer' of 'proefpersoon'. Voor de lezer is het prettig om altijd aangesproken te worden met 'u'. Dat maakt de tekst persoonlijker. In de kopjes wordt soms 'u' en 'ik' door elkaar gebruikt. Het is duidelijker om daar ook voor één vorm te kiezen.

### Tot slot

Als laatste vielen ons nog twee dingen op:

- Waar cijfers genoemd worden, worden ze vaak in letters en in cijfers geschreven. Dit is niet nodig voor de begrijpelijkheid en leest niet prettig. U kunt het beste kiezen voor één manier.

- Bij de uitleg van vaktaal wordt vaak eerst de vakterm genoemd. Daarna wordt vaak tussen haakjes uitgelegd wat de term inhoudt, en daarna wordt weer de vakterm gebruikt. Wij adviseren om de term eerst uit te leggen, en daarna eventueel de vakterm te noemen. Vaktermen kunt u het beste zo veel mogelijk vermijden. Lezers zijn vaak niet bekend met vaktermen en moeten dan tijdens het lezen steeds weer nadenken wat de term ook alweer betekent.

### 3 Conclusie

Het doel van deze teksten is dat de patiënten die de teksten krijgen een goede beslissing nemen of ze meedoen met het onderzoek of niet. En als ze meedoen, moeten ze zich op de juiste manier voorbereiden en meewerken. Het taalniveau van de teksten is echter zo hoog, dat veel patiënten niet zullen begrijpen wat er van hen verwacht wordt.

Eén van de kenmerken van taalniveau C1 is 'abstracte taal'. Een tekst op taalniveau C1 kan zodanig abstract zijn, dat niemand begrijpt welk gedrag er van hem wordt verwacht. Lees bijvoorbeeld deze zin:

'De elektrodes worden 's ochtends verwijderd zodat u overdag uw normale bezigheden kunt voortzetten.'

Wie moet de elektrodes verwijderen? De patiënt of de arts? En hoe en hoe laat?

De conclusie is dat het taalniveau van de formulieren belemmert dat patiënten een goede beslissing kunnen nemen, en dat ze zich goed voorbereiden op het onderzoek en hieraan goed meewerken. Als u het taalniveau verlaagt naar B1 zullen patiënten beter weten wat zij moeten doen, en zullen ze een betere beslissing kunnen nemen. Daarnaast scheelt het in het ziekenhuis tijd als de patiënt zich goed heeft voorbereid en goed meewerkt. En zo bespaart u met begrijpelijke patiënteninformatieformulieren dus ook geld.

### 4 Wat te doen?

Het is mogelijk de teksten te schrijven op taalniveau B1. Dat heeft twee voordelen:

- 1 Iedereen begrijpt de teksten.
- 2 De teksten op taalniveau B1 zijn concreet, zodat de lezer precies weet wat hij wel en niet moet doen.

Hieronder staat een voorbeeld van een tekst op taalniveau B1.

#### **Voorbeelden**

Zoals u hierboven heeft gezien, is onderstaande tekst geschreven op taalniveau C1.

## **Informatiefolder voor wettelijk vertegenwoordigers en begeleiders van deelnemers**

### *Gezond ouder met een verstandelijke beperking: dagprogramma lichamelijke activiteit*

Deze folder gaat over het medisch wetenschappelijk onderzoek 'Gezond ouder met een verstandelijke beperking: dagprogramma lichamelijke activiteit'.

#### **Waarom dit onderzoek?**

Er is weinig bekend over de gezondheid van ouderen met een verstandelijke beperking. Uit onderzoek is bekend dat bewegen belangrijk is voor ouderen. Regelmatig bewegen zorgt ervoor dat ouderen lichamelijk en geestelijk gezond blijven en voor hen belangrijke dingen in het dagelijks leven (zelfstandig) kunnen blijven doen. Verwacht wordt dat ook ouderen met een verstandelijke beperking kunnen profiteren van regelmatige beweging maar kennis hierover ontbreekt. Beweegprogramma's voor ouderen in de algemene bevolking zijn niet direct toepasbaar voor ouderen met een verstandelijke beperking, omdat deze laatst genoemde groep vaak in sterke mate afhankelijk is van begeleiding. Daarom ontwikkelen we een programma specifiek voor ouderen met een verstandelijke beperking en toetsen we of het programma inderdaad de lichamelijke en geestelijke fitheid en kwaliteit van leven verbeteren. Deze kennis is belangrijk om de zorg aan ouderen met een verstandelijke beperking te verbeteren.

#### **Wat wordt er onderzocht?**

Het onderzoek bestaat uit twee delen.

In de eerste plaats wordt de gezondheid van de persoon die u vertegenwoordigt of begeleidt drie maal onderzocht. De volgende onderwerpen staan centraal: voedingstoestand, lichamelijke activiteit en fitheid, bloeddruk, stemming en verstandelijk functioneren. Deze onderwerpen zijn gekozen omdat ze een belangrijke rol spelen in deze gezondheid van ouderen en bewegen. Verderop in deze folder treft u meer informatie over de gezondheidsmetingen.

Daarnaast is er een dagprogramma ontwikkeld, dat als doel heeft om de lichamelijke activiteit van ouderen met een lichte of matige verstandelijke beperking te verhogen. Het dagprogramma wordt drie keer per week aangeboden vanuit het dagcentrum. In het programma wordt met de deelnemers gesproken over gezondheid, het lichaam en bewegen. Daarnaast worden er verschillende beweegactiviteiten gedaan, bijvoorbeeld wandelen, spel en bewegen, dansen op muziek en ouderengym. Na negen maanden wordt gekeken of het programma inderdaad de lichamelijke activiteit verhoogt en de fitheid en gezondheid van ouderen verbetert.

Hieronder hebben we deze tekst geschreven op taalniveau B1. Deze tekst is begrijpelijk, ook voor mensen met een lager opleidingsniveau. En het is onmiddellijk duidelijk welk gedrag het Erasmus Medisch Centrum van de lezer verwacht.

## **Onderzoek naar de gezondheid van mensen met een verstandelijke handicap: belangrijke informatie voor vertegenwoordigers en begeleiders**

U vertegenwoordigt of begeleidt iemand met een verstandelijke handicap. Deze persoon willen wij graag uitnodigen om mee te doen met een onderzoek. Het onderzoek gaat over de gezondheid van ouderen met een verstandelijke handicap. In deze folder leest u meer over het onderzoek en wat we van u verwachten. Wilt u toestemming geven voor het onderzoek? Vult u dan het formulier in en stuur het naar ons terug.

### **Waarom doen we dit onderzoek?**

We weten nog maar weinig over de gezondheid van ouderen met een verstandelijke handicap. We weten dat bewegen belangrijk is voor ouderen. Hierdoor kunnen ze zo lang mogelijk hun dagelijkse dingen zelf blijven doen. We willen nu onderzoeken of bewegen ook goed is voor ouderen met een verstandelijke handicap. We verwachten dat dat inderdaad zo is.

Ook maken we een beweegprogramma voor ouderen met een verstandelijke handicap. We willen ook graag weten of dit programma de gezondheid van deze ouderen verbetert. Dit is belangrijk om de zorg aan ouderen met een verstandelijke handicap te verbeteren.

### **Wat onderzoeken we precies?**

We onderzoeken twee dingen.

#### *1 Onderzoek naar de gezondheid*

We onderzoeken de gezondheid van de persoon die u begeleidt. Dit doen we drie keer. We kijken naar eten, bewegen, bloeddruk, stemming en hoe goed iemand kan nadenken. Deze onderwerpen zijn belangrijk bij de gezondheid van ouderen. In hoofdstuk 2 leest u meer over deze onderzoeken.

#### *2 Onderzoek naar het beweegprogramma*

We onderzoeken of het beweegprogramma de gezondheid en fitheid van de ouderen verbetert. De ouderen doen het programma drie keer per week in het dagcentrum. We praten met ze over gezondheid, het lichaam en bewegen. Daarnaast gaan we bijvoorbeeld wandelen, dansen of gymmen. Na negen maanden kijken we of de gezondheid verbeterd is.

VOER NIEUWE TEKST IN

## Resultaat

Taalniveau: B1

1. Laagfrequente woorden	<div style="width: 75%; background-color: green;"></div>
2. Formele woorden	<div style="width: 50%; background-color: green;"></div>
3. Abstract taalgebruik	<div style="width: 25%; background-color: green;"></div>
4. Ingewikkelde zinsconstructies	<div style="width: 40%; background-color: green;"></div>
5. Lange zinnen	<div style="width: 30%; background-color: green;"></div>
6. Figuurlijk taalgebruik	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>

### Ingevoerde tekst:

Onderzoek naar de gezondheid van mensen met een verstandelijke handicap: belangrijke informatie voor vertegenwoordigers en begeleiders

U vertegenwoordigt of begeleidt iemand met een verstandelijke handicap. Deze persoon willen wij graag uitnodigen om mee te doen met een onderzoek. Het onderzoek gaat over de gezondheid van ouderen met een verstandelijke handicap.

BureauTaal

Februari 2012

# Bijlage 11

## Vragenlijsten proefpersonenverzekering

### **A Vragenlijst voor verzekeraars van de proefpersonenverzekering**

#### *Respons*

De vragenlijst is verstuurd naar zeven van de tien verzekeraars die de proefpersonenverzekering in Nederland aanbieden. Alle zeven verzekeraars hebben de vragenlijst ingevuld. De overige verzekeraars, dan wel de tussenpersonen, zijn geïnterviewd.

#### *Vragenlijst*

In opdracht van het Ministerie van VWS (via ZonMw) vindt op dit moment de wettelijk verplichte evaluatie plaats van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het Besluit verplichte verzekering (hierna: het Besluit). Het Besluit is op 1 september 2003 in werking getreden en verving daarmee het Tijdelijk Besluit van 5 juli 1999. Het Besluit bevat nadere voorschriften voor de in artikel 7 van de WMO geregelde verplichte verzekering voor proefpersonen, zoals de te verzekeren bedragen, de schade die gedekt moet zijn en de schade die van dekking is uitgesloten. De evaluatie van het Besluit Verplichte verzekering moet uitwijzen of het Nederlandse stelsel van een directe verzekering voldoet en welke knelpunten er zijn. Doel van deze inventarisatie is om met uw ervaring een zo volledig mogelijk beeld te krijgen van de werking van het Besluit in de praktijk. Gezien de inwerkingtreding van het Besluit ontvangen we graag de gegevens vanaf 1 september 2003.

- 1 Wat is de aard van de instellingen, en het aantal, waarvoor u de proefpersonenverzekering afsluit? (academisch/niet academisch/farmaceutisch)
- 2 Zijn dat doorlopende of incidentele polissen?
- 3 Hoeveel polissen heeft u (gemiddeld) per jaar afgesloten?
- 4 Hoe hoog is de premie en hoe wordt deze berekend?
- 5 Welk bedrag aan premie heeft u (gemiddeld) per jaar ontvangen?
- 6 Hoeveel schadevorderingen heeft u per jaar ontvangen?
- 7 Hoeveel schadevorderingen worden er afgewezen en toegekend per jaar?
- 8 Op welke gronden worden vorderingen afgewezen?
- 9 Welk schadebedrag heeft u jaarlijks uitgekeerd?
- 10 Wat vindt u van de verplichte proefpersonenverzekering zoals die in het Besluit geregeld is? (denk aan dekking, bewijslast, verzekerde risico en reserves)

- 11 Ondervindt u knelpunten in de praktijk?
- 12 Ondervindt u knelpunten bij de herverzekering? (eventuele invloed van 11-9-2001)
- 13 Denkt u dat er in de komende tijd veranderingen in de markt zullen optreden?

Heeft u nog suggesties voor de evaluatie? (contactpersonen, openbare relevante stukken)

## **B Vragenlijst voor stafjuristen van de academische ziekenhuizen**

### *Respons*

De vragenlijst is verstuurd aan de stafjuristen van de acht academische ziekenhuizen in Nederland. Van zeven ziekenhuizen is een ingevulde vragenlijst ontvangen.

### *Vragenlijst*

Op 1 september 2003 is het Besluit Verplichte verzekering van kracht geworden. Het Besluit wordt op dit moment in opdracht van het Ministerie VWS geëvalueerd. Een groot deel van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen vindt plaats in de UMC's. Om een goed beeld te krijgen van de huidige praktijk is het van belang antwoord te krijgen op onderstaande vragen. De vragen hebben betrekking op de periode van 1 september 2003 tot en met heden.

- |                    |   |
|--------------------|---|
| <i>Verzekering</i> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Bij welke verzekeraar heeft u de proefpersonenverzekering ondergebracht?</li> <li>2 Is dat een doorlopende verzekering of wordt deze per onderzoek afgesloten?</li> <li>3 Sluit het ziekenhuis de proefpersonenverzekering af of de onderzoeker?</li> <li>4 Hoe regelt u de verzekering bij multicenteronderzoek?</li> <li>5 Hoeveel bedraagt de premie per proefpersoon op dit moment?</li> <li>6 Hoeveel betaalt uw ziekenhuis per jaar totaal aan premie?</li> <li>7 Hoeveel wetenschappelijke onderzoeksprojecten met mensen worden er gemiddeld per jaar in uw ziekenhuis uitgevoerd?</li> <li>8 Hoeveel proefpersonen doen er gemiddeld in uw ziekenhuis jaarlijks mee aan onderzoek?</li> <li>9 Is het aantal onderzoeken met mensen sinds 1 september 2003 toe- of afgenomen?</li> </ol> |
| <i>Schade</i>      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Hoeveel gevallen van schade door onderzoek worden er per jaar in uw ziekenhuis gemeld?</li> <li>2 Beoordeelt u zelf de schademeldingen of stuurt u deze direct door naar de verzekeraar?</li> <li>3 Kunt u een voorbeeld geven van schade die een proefpersoon heeft geleden?</li> <li>4 Hoeveel schadevorderingen worden er jaarlijks toegewezen?</li> <li>5 Hoeveel wordt er per jaar aan schade uitbetaald?</li> <li>6 Hoeveel schadevorderingen worden er jaarlijks afgewezen?</li> <li>7 Is het aantonen van causaliteit voor de proefpersoon een probleem?</li> <li>8 Om welke reden worden vorderingen afgewezen?</li> </ol>  |



- ontbreken causaliteit
- uitsluiting van dekking
- anders:

.....

- Opvattingen*
- 1 Wat is uw indruk van de bereidheid van verzekeraars deze verzekering af te sluiten? Kunt u aangeven waarom dat zo is?
  - 2 Wat vindt u van het verplichte karakter van deze verzekering?
  - 3 Wat vindt u van de dekking van deze verzekering?
  - 4 Wat vindt u van de bescherming van de proefpersoon?
  - 5 Wat vindt u van de werking van deze verzekering? Ondervindt u knelpunten?
  - 6 Wat is uw mening over de volgende alternatieven?
    - Eén centrale verzekering voor al het medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland.
    - Een nationaal schadefonds.
    - Een doorlopende verzekering bij alle onderzoekscentra.
    - Een verzekering op basis van risicoaansprakelijkheid.
    - Geen proefpersonenverzekering.
    - Anders:

.....

## **C Vragenlijst voor landen van de Raad van Europa**

### *Respons*

De vragenlijst is via de Steering Committee on Bioethics (CDBI) verstuurd aan alle 47 leden van de Raad van Europa. Van zeven landen (Duitsland, Frankrijk, Groot-Brittannië, IJsland, Spanje en Zwitserland) is een ingevulde vragenlijst ontvangen.

### *Vragenlijst*

Dear Sir/Madam,

This year the Dutch Act on Medical Research Involving Human Subjects will be evaluated. The Medical Research Involving Human Subjects Act aims to provide protection to subjects who take part in medical research including an obligatory insurance for possible damage as required in the European Clinical Trial Directive (2001/20/EG). In the Netherlands, the insurance includes not only medical research on drug development but all medical research involving human subjects. It appears however that the conditions of coverage are very restrictive and the fees relatively high. This makes the realization of the purpose of the insurance (adequate coverage of damages) rather doubtful in practice. This is the reason why it would be of value for the research project group to find out how this issue is dealt with in other countries.

We would therefore very much appreciate if you could provide us with answers concerning the following

- 1 Is the matter dealt with in your country as a special provision, and if so, in what way? (For instance through a private insurance scheme or an alternative for insurance, such as a collective fund to cover possible damage caused by medical research?)
- 2 Does the regulation cover all medical research with human subjects or is it limited to (for instance) research involving drug development?
- 3 If dealt with through a private insurance scheme, what is the height of the premium?
- 4 Is there a threshold for compensation of damages? If so, for what amount?
- 5 What are the other conditions of coverage of the insurance?
- 6 What is the nature of damage covered by the insurance?
- 7 Are you aware of any difficulties of the functioning of this regulation in practice? If so, could you please describe them briefly?

Please send your answers to xxx

If you can not provide the information yourself, we would appreciate if you would be so kind to consult the (legal) expert concerned in your country?

Your cooperation will be of great help.

Thank you in advance

Yours sincerely,

# Bijlage 12

## Deelnemerslijst expertmeeting 2 maart 2012 te Amsterdam

prof. dr. J.W.W. Coebergh	voorzitter Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen / hoogleraar Kankersurveillance Erasmus Medisch Centrum
prof. dr. A. Cohen	directeur Centre for Human Drug Research / hoogleraar Klinische farmacologie Universiteit Leiden
prof. dr. J.C.J. Dute	bijzonder hoogleraar gezondheidsrecht Radboud Universiteit Nijmegen
dr. P. Evers	beleidsmedewerker Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten-organisaties
drs. R.M. den Hartog-van Ter Tholen	senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
P. van der Have	manager XL Insurance Company Limited
prof. dr. G.H. Koëter	voorzitter Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek / emeritus hoogleraar Longziekten
dr. F. Lekkerkerker	voorzitter Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische toetsingscommissies
prof. dr. H.J. Out	vice-president MSD Oss / bijzonder hoogleraar Farmaceutische geneeskunde Radboud Universiteit Nijmegen
mr. R.J. Terwiel	secretaris juridische zaken Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (tot 1 maart 2012) / senior beleidsmedewerker ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (per 1 maart 2012)

### **Projectteam tweede evaluatie WMO**

prof. mr. dr. H.D.C. Roscam Abbing	emeritus hoogleraar gezondheidsrecht (adviseur en dagvoorzitter)
dr. M.J. Stukart	wetenschappelijk beleidsadviseur MOAB488 Onderzoek en Advies (projectleider)
mr. E.T.M. Olsthoorn-Heim	gezondheidsjurist Met Recht (medeprojectleider)
dr. S. van de Vathorst	onderzoeker afdeling Medische Ethiek en Filosofie Erasmus Medisch Centrum
dr. A. van der Heide	onderzoeker afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg

K. Tromp Msc

mr. C. de Klerk

dr. C. Smit

Erasmus Medisch Centrum

onderzoeker afdeling Medische Ethiek en Filosofie Erasmus

Medisch Centrum

gezondheidsjurist Met Recht

voormalig bestuurslid Vereniging Samenwerkende Ouder- en  
Patiëntenorganisaties (adviseur)



ZonMw stimuleert  
gezondheidsonderzoek en  
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
Fax 070 349 51 00  
info@zonmw.nl  
www.zonmw.nl

