

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

JAARVERSLAG 2015



Inhoud

JAARVERSLAG 2015



De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap.

Voorwoord	3
De CCMO op hoofdlijnen	4
De CCMO in cijfers	5
Toezicht	9
Er zit verandering in de lucht	13
Praktijk van samenwerken	17
Samenwerking in Europa	22
De cijfers van 2015	25
Verdere ontwikkelingen in 2015	32
2016 en verder	36
Samenstelling commissie, secretariaat en colofon	39
Onderzoeksprotocollen	12 · 16 · 21 · 35 · 38



Voorwoord

Voor u ligt het jaarverslag 2015 van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, CCMO. In dit jaarverslag legt de commissie verantwoording af over haar werkzaamheden. Naast diverse overzichten worden enkele onderwerpen in meer detail gepresenteerd die het werk van de CCMO illustreren.

Het jaarverslag is in een modern jasje gestoken en minder uitgebreid dan u misschien gewend bent. De cijfers over medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland over de jaren 2015 en 2014 vindt u terug in overzichtelijke grafieken. Cijferinformatie over de jaren daarvoor kunt u terugvinden op onze website www.ccmo.nl.

Van alle onderzoeksprotocollen die de CCMO in 2015 heeft beoordeeld, worden er vijf in meer detail beschreven. Door het jaarverslag lichten we diverse opvallende vragen uit die aan de CCMO zijn gesteld. Dit zijn vragen die het werkveld van de CCMO en de veelzijdigheid van onze dienstverlening schetsen.

Ten slotte treft u een schets aan van de veranderingen die in de komende jaren op ons afkomen. Ontwikkelingen in de zorg en wetenschap vormen nieuwe uitdagingen voor toetsingscommissies. De coördinatie van en ondersteuning bij de beoordeling van internationaal klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt een belangrijke nieuwe taak voor de CCMO.

De CCMO zal zich proactief en zichtbaar opstellen in deze veranderende wereld.

Jan Willem Leer
Voorzitter CCMO

De CCMO op hoofdlijnen

BESCHERMING VAN PROEFPERSONEN

De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. Zij doet dit door uitvoering te geven aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet.

Wettelijke taken

De wet stelt eisen aan medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) die onderzoeksprotocollen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen willen beoordelen. De CCMO gaat na of METC's aan die eisen voldoen en kan hen vervolgens erkennen. De CCMO is toezichthouder op de 23 erkende METC's in Nederland. Ze kan aanvullende richtlijnen vaststellen ten aanzien van hun werkwijze. De CCMO is zelf ook een toetsingscommissie. Deze toetsingstaak beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgesteld in de WMO, de Embryowet en het Besluit Centrale Beoordeling (BCB). Ook fungeert de CCMO als orgaan voor administratief beroep. De CCMO fungeert als beroepsorgaan in het geval administratief beroep is ingesteld tegen een besluit van een erkende METC. De CCMO fungeert tevens als bevoegde instantie (BI) voor het (marginaal) toetsen van geneesmiddelenonderzoek. Als de CCMO als toetsingscommissie optreedt, dan voert de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de marginale toets uit. De CCMO houdt een registratie bij van al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat onder de

reikwijdte van de WMO en de Embryowet valt. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen, embryo's en foetussen in Nederland gebeurt. Via haar jaarverslagen doet de CCMO daar verslag van. Sinds eind 2008 worden de kerngegevens van mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland is beoordeeld door een erkende METC of de CCMO in het openbare CCMO-register geplaatst. Ten slotte is de CCMO op grond van de Geneesmiddelenwet de oordelende instantie voor nationale niet-interventionele veiligheidsstudies die in opdracht van het College voor Beoordeling van Geneesmiddelen worden uitgevoerd.

Zelfevaluatie

Begin 2015 heeft de CCMO, conform artikel 27 van de WMO, haar [zelfevaluatie](#) over de periode 2009-2013 aangeboden aan de minister van VWS. Naast algemene tevredenheid over het functioneren van de CCMO zijn er enkele adviezen geformuleerd die bij kunnen dragen aan een verdere verbetering van de uitvoeringspraktijk.

De CCMO in cijfers

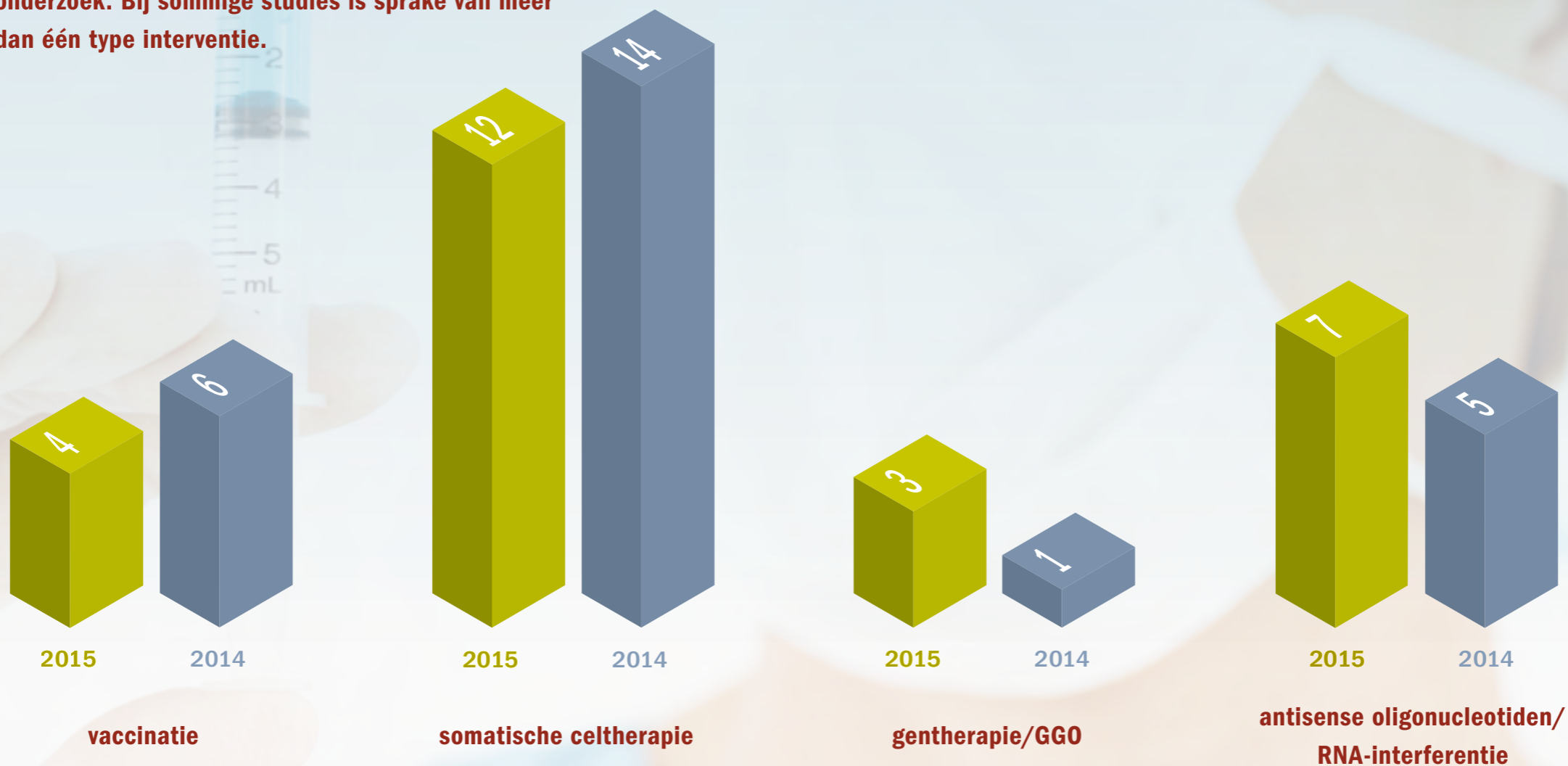
In 2015 heeft de CCMO werkzaamheden uitgevoerd als toetsingscommissie (TC), als toezichthouder (TZ), als bevoegde instantie (BI), als toetsende instantie voor niet-interventionele veiligheidsstudies en als orgaan voor administratief beroep. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter-) nationale vraagbaak over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat (mede) in Nederland wordt uitgevoerd. Van de 45 onderzoeksdossiers waarover de CCMO een besluit heeft genomen, zijn de details in tabelvorm weergegeven.

45	primaire beoordelingen (TC)
75	beoordelingen substantiële amendementen (TC)
2	beoordelingen niet-interventionele veiligheidsstudies
5	toezichtsacties (TZ)
609	primaire beoordelingen (BI)
1.809	beoordelingen substantiële amendementen (BI)
23	herbeoordelingen (door verlopen 1 jaar termijn initiële beoordeling) (BI)
66	beoordelingen van kandidaat METC-leden, waarvan 58 positief
19	herbeoordelingen van zittende METC-leden
8	administratief beroepen, waarvan 3 gegrond verklaard
2	bezwaren, waarvan 1 gegrond verklaard
1.430	vragen per e-mail, een veelvoud telefonisch
104.532	bezoekers ccmo.nl (741.522 page views)
23.099	bezoekers ToetsingOnline (135.801 page views)
6.916	bezoekers Onderzoekswijs.nl (85.020 page views)

De CCMO in cijfers

TYPE INTERVENTIES CCMO

Het aantal onderzoeksdossiers dat in 2015 en 2014 door de CCMO is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Bij sommige studies is sprake van meer dan één type interventie.



De CCMO in cijfers

ONDERZOEKSPROTOCOLLEN DOOR CCMO BEOORDEELD MET POSITIEF BESLUIT

Categorie	Dossiernummer	Interventie	Doelgroep
Celtherapie	NL48606.000.14	Innate' allogene stamceltransplantatie	Volwassenen met hematologische maligniteiten
	NL49476.000.14	Haplo-identieke beenmergtransplantatie	Volwassenen met multiple myeloom
	NL49913.000.14	Antigeen beladen dendritische cellen	Volwassenen die een donorceltransplantatie hebben ondergaan
	NL51151.000.14	Gekweekte navelstrengbloedstamcellen	Volwassenen en kinderen (12-17jr) met hematologische maligniteiten
	NL52576.000.15	Autologe beenmerg mononucleaire cellen	Volwassenen met chronisch post-infarct hartfalen
	NL53075.000.15	Gekweekt huidconstruct (denovoderm of denovoskin)	Volwassenen met huiddefecten op de onderarm of dij
	NL53394.000.15	Autologe beenmerg mononucleaire cellen	Volwassenen met acuut myocardinfarct
Gentherapie	NL50047.000.14	Amg0001	Volwassenen met kritieke ischemie van de ledematen
	NL50200.000.14	Aav5-hfix	Volwassenen met hemofilie b
	NL51482.000.15	Talimogene laherparepvec	Volwassen melanoompatiënten
Antisense oligonucleotide	NL46470.000.14	Pro-044	Jongens (12-17 jr) met duchenne spierdystrofie
	NL51524.000.14	Isis 304801	Volwassenen met hypertriglyceridemie
	NL54007.000.15	Drisapersen (bmn-051)	Jongens (<12-17 jr, volwassen) met duchenne spierdystrofie
	NL54058.000.15	Isis 304801	Volwassenen met partiële lipodystrofie
Interferentie rna	NL53505.000.15	Arc-aat	Volwassenen met alfa-1-antitrypsine-deficiëntie
	NL55290.000.15	Aln-pcssc	Volwassenen met hoog cardiovasculair risico en verhoogd ldl cholesterol
Vaccin	NL51127.000.14	Gapvac	Volwassen glioblastoompatiënten
	NL51989.000.15	Hbai20	Gezonde volwassen proefpersonen
	NL52233.000.15	Fast-fish mcyp c 1	Volwassenen met visallergie
Minderjarigen (niet-therapeutisch, interventie)	NL47983.000.14	Naloxegol	Kinderen (<12-17 jr) die worden behandeld met opioïden
	NL49876.000.14	Video-feedback	Gezinnen (volwassenen, kinderen <12 jr)
	NL50277.058.14	Video-feedback	Tweelingen en (groot)ouders (volwassenen, kinderen <12 jr)
	NL50470.000.14	Midazolam	Kinderen (<12 jr) behandeld met midazolam
	NL50893.000.14	Anser software system	Neonaten met convulsies of hoog risico daarop
	NL51496.000.15	Experimentele manipulatie: pesten vs uitsluiten	Gezonde proefpersonen (volwassenen, kinderen <12-17 jr)
	NL53637.000.15	Experimentele manipulatie: cyberball game	Jongens (<12 jr) met een lage of hoge sociale preferentie score
Minderjarigen (overgedragen door metc)	NL49997.091.14	Niet van toepassing	Kinderen (<12-17 jr) met gedragsstoornissen
	NL51193.000.14	Niet van toepassing	Kinderen (<12-17 jr) met cerebrale adrenoleukodystrofie die stamceltransplantatie hebben ondergaan
	NL52323.075.15	Niet van toepassing	Premature baby's op een high of medium care afdeling
	NL52461.042.15	Niet van toepassing	Gezonde volwassen proefpersonen die sinds kindertijd aan deze cohortstudie meedoen
	NL53857.042.15	Niet van toepassing	Gezonde volwassen proefpersonen die sinds kindertijd aan deze cohortstudie meedoen
Embryowet	NL50432.000.14	Niet van toepassing	Vrouwen behandeld met ivf vanwege dragerschap aandoening
	NL53018.000.15	Medicinaal zuurstof	Vrouwen zwanger van een eeNling
	NL53056.000.15	Niet van toepassing	Paren die ivf ondergaan



De CCMO in cijfers

ONDERZOEKSPROTOCOLLEN DOOR CCMO BEOORDEELD MET NEGATIEF BESLUIT

Categorie	Dossiernummer	Interventie	Doelgroep
Celtherapie	NL46346.000.15	Antigeen beladen dendritische cellen	Volwassen melanoompatiënten
	NL51705.000.15	Mesenchymale stromacellen	Volwassenen met systemische sclerose
	NL52690.000.15	Vetcellen en lipofilling	Volwassenen met een ouder wordend gelaat
	NL54484.000.15	Stamcellen afkomstig van vetweefsel	Volwassenen (deels wilsonbekwaam) met een ernstige bacteriële pneumonie
	NL54758.000.15	Mesenchymale stromacellen	Volwassenen met hemofilie
Antisense oligonucleotide	NL52113.000.15	Qr-010	Volwassenen met cystische fibrose
Vaccin	NL52621.000.15	Cv-mg01	Volwassenen met myasthenia gravis
Minderjarigen (niet-therapeutisch, interventie)	NL48392.000.15	Antihistaminica	Kinderen (<12 jr) met adhd
	NL50648.000.14	Lm1070	Kinderen (<12 jr) met type 1 spinale musculaire atrofie
	NL54275.000.15	68Ga-nodaga-exendin-4	Kinderen (<12-17 jr) met hyperinsulinisme
	NL55415.000.15	Jnj-53718678	Kinderen (<12 jr) met een rsv infectie

Toezicht

DRIE VORMEN VAN TOEZICHT

De toezichthoudende taak van de CCMO is in drie categorieën te verdelen:

- **toezicht vooraf door middel van de erkenning van een METC (zoals de beoordeling van reglementen en werkwijze en van deskundigheid en onafhankelijkheid van de leden),**
- **for cause toezicht (naar aanleiding van incidenten, meldingen, of andere signalen) en**
- **doorlopend toezicht (monitoring van de kwaliteit van het beoordelingsproces).**

Bij toezicht zorgt de CCMO voor goede afstemming met de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

Als de CCMO kennis krijgt van een ernstige schending van het protocol bij de uitvoering van onderzoek kan zij besluiten daarvan melding te doen bij de IGZ. De toezichtacties van de CCMO zijn erop gericht lessen te trekken voor de toekomst en de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in ons land te verbeteren. Bij geen van de onderzoeken in 2015 is de veiligheid van proefpersonen in het geding geweest.

Toezichtacties CCMO in 2015 **Schending van een protocol**

De CCMO kwam in actie na berichten over inclusie van wilsonbekwame volwassen proefpersonen in een studie in strijd met het onderzoeksprotocol. Ook waren er vragen over de toestemmingsprocedure in de studie. De CCMO heeft geconcludeerd dat de METC het onderzoek zorgvuldig heeft beoordeeld. Wel was zij van mening dat de METC zich kritischer en proactiever had moeten opstellen over de informatieverstrekking aan de deelnemende proefpersonen, nadat hen een schending van het protocol duidelijk was geworden. >>

Vraag en antwoord

Moet een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) worden ingediend bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen voor een andere indicatie en via een andere toedieningsweg?

Ja. Het indienen van alleen de *Summary of Product Characteristics* (SPC) is in dit geval onvoldoende. In de SPC worden alleen bijwerkingen en risico's van een product voor de geregistreerde indicatie(s) beschreven. Als het middel gegeven wordt aan patiënten met een andere aandoening/ziekte kunnen mogelijk ook andere bijwerkingen optreden. Daarnaast moeten de klinische en preklinische data van het onderzoeksproduct worden samengevat in een *Investigator's Brochure*.



IMPD in fase 1 studie

De CCMO heeft op verzoek van de IGZ een Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) van een fase 1 studie beoordeeld op volledigheid. Dit naar aanleiding van een klacht die IGZ had ontvangen van een melder. De CCMO concludeerde dat de documentatie over twee pre-klinische studies in het kader van volledigheid deel hoort uit te maken van de IMPD. Omdat deze documentatie echter geen relevantie had voor de studie die door de METC werd beoordeeld was de CCMO van mening dat er voldoende pre-klinisch bewijs was om de start van de fase 1 studie te rechtvaardigen en dat de beoordeling van de METC zorgvuldig is geweest in deze.


Veiligheidsmeldingen

De CCMO onderzoekt berichten over voortijdige beëindiging van een studie met een hoger aantal sterfgevallen in de behandelgroep dan in de controlegroep. Het onderzoek betrof zowel de primaire beoordeling als de beoordeling van de veiligheidsmeldingen en substantiële >>

Vraag en antwoord

Kan ik mij bij de CCMO aanmelden als proefpersoon?

Nee. De CCMO bemiddelt evenmin tussen potentiële proefpersonen en onderzoekers.



amendementen na de start van de studie. De CCMO kwam tot de conclusie dat de METC het onderzoek zorgvuldig heeft beoordeeld. Wel gaf de CCMO de METC ter overweging mee haar procedure voor de afhandeling van substantiële amendementen en urgente veiligheidsmeldingen kritisch te beschouwen en zonodig te herzien.

Kwaliteitswet Zorginstellingen

Naar aanleiding van een verzoek van IGZ om een eerder gegeven positief oordeel over een onderzoek te herzien is de CCMO in gesprek gegaan met de METC die het onderzoek had beoordeeld. Het betrof een onderzoek naar de haalbaarheid van thuiszorg welke door IGZ was opgeschort in het kader van de Kwaliteitswet Zorginstellingen. Er waren geen patiënten behandeld in de thuissituatie. In overleg met de METC en IGZ is besloten om het verzoek van IGZ bij de METC zelf neer te leggen en de CCMO op de hoogte te houden van de verdere besluitvorming over dit onderzoek. Het onderzoek is niet voortgezet en voortijdig beëindigd.

Verslaglegging METC vergaderingen

In het kader van het doorlopend toezicht is 'verslaglegging van de METC vergadering' als nieuw aandachtsgebied gedefinieerd. De CCMO heeft bij negen erkende METC's twee onderzoeksdossiers en de notulen van de vergaderingen, waarin deze dossiers zijn besproken, opgevraagd. Deze toezichtactie was eind 2015 nog niet afgerond.

« Bij geen van de onderzoeken in 2015 is de veiligheid van proefpersonen in het geding geweest. »

Blootstelling aan straling in medisch-wetenschappelijk onderzoek

De CCMO behandelde in 2015 achtmaal een administratief beroep. In juni besliste de CCMO over een beroep betreffende een onderzoek naar de reservecapaciteit van de lever bij gezonde proefpersonen.

De oordelende METC baseerde haar afwijzing voornamelijk op de hoeveelheid straling waaraan de proefpersonen zouden worden blootgesteld. Op basis van rapport ICRP-62 van de *International Commission on Radiological Protection* achtte de METC de stralingsdosis te hoog voor gezonde proefpersonen in de leeftijd van 25 tot 45 jaar.

De CCMO concludeerde in beroep dat de METC terecht heeft geoordeeld dat het belang van het onderzoek niet in redelijke verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de gezonde proefpersonen in de leeftijdscategorie van 25 tot 45 jaar. Zij verklaarde het beroep ongegrond.

Ook in 2014 beoordeelde de CCMO een beroep waarbij straling een belangrijke rol speelde. Er was discussie over de betekenis die kon worden toegekend aan het rapport ICRP-62. De CCMO meende dat het rapport onvoldoende houvast bood als het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek met *gezonde* vrijwilligers. Zij achtte het aan de beroepsgroep om hiervoor eenduidige en in de praktijk werkbare richtlijnen te formuleren. De Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (NCS) is hiermee aan de slag gegaan. In september 2015 publiceerde deze commissie de eerste versie van het pre-rapport *Human Exposure to Ionising Radiation for Clinical and Research Purposes: Radiation Dose & Risk Estimates*. Dit rapport geeft een overzicht van de risico's geassocieerd met de medische

toepassing van ioniserende straling. Daarnaast geeft het praktische richtlijnen voor het afwegen van deze risico's tegen het verwachte nut voor de individuele patiënt, een patiëntengroep of de maatschappij. Eind 2015 lag een inmiddels tweede versie van het rapport nog ter consultatie bij de CCMO en de erkende METC's. In 2016 zullen zij gezamenlijk op het rapport reageren.

Er zit verandering in de lucht

Er verandert in de komende jaren veel voor de CCMO. Nieuwe wettelijke taken en ontwikkelingen in de medische wetenschap vormen uitdagingen voor de toekomst.

Minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen

Een wetsvoorstel, dat de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen verruimt, is in de laatste fase van besluitvorming. De verwachting is dat met name voor de groep kinderen met een ernstige aandoening de mogelijkheden voor onderzoek worden verruimd, terwijl tegelijkertijd de bescherming van deze kwetsbare proefpersonen blijft gewaarborgd.

Europa

Met de invoering van de nieuwe EU verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek krijgt de CCMO er hoogstwaarschijnlijk substantiële coördinerende en ondersteunende taken bij. De uitwerking van deze taken is in samenspraak met het veld opgepakt en raakt zowel de CCMO als de METC's. Het betreft de werkafspraken over de nieuwe wettelijke taken, de financieringsstructuur, de ICT-infrastructuur en de organisatie van het secretariaat van de CCMO. De voorbereidingen om dit tot een succes te maken zijn in volle gang. De CCMO wil de inbreng

bij Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP), een gecoördineerde voorscreening van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in verschillende Europese lidstaten, graag uitbreiden en benutten om ervaring op te doen met het samenwerken onder de verordening. Daarnaast is Europese wetgeving in aantocht op het terrein van medische hulpmiddelen, medische hulpmiddelen voor *in-vitro* diagnostiek, en privacy, allen van belang voor de toetsingspraktijk. >>

« De toename van personalised medicine heeft onmiskenbare gevolgen voor het beoordelen van protocollen. »

Prof dr Jan Willem Leer, voorzitter CCMO

« Zorg en onderzoek moeten meer op elkaar worden afgestemd. »

Prof dr Hans van Delden, hoogleraar medische ethiek, UMC Utrecht





Medisch maatwerk of het beste bewijs

Het klinisch wetenschappelijk onderzoek staat aan de vooravond van grote veranderingen. Er komen steeds meer mogelijkheden voor *'personalised medicine'*, oftewel op de individuele patiënt toegespitste behandeling. De behandeling wordt steeds meer maatwerk en steeds minder protocollair. Voor de patiënt zou dit vooral minder bijwerkingen en een effectievere behandeling kunnen betekenen.

De vraag voor de CCMO is hoe deze ontwikkeling zich verhoudt tot *'evidence based medicine'*, geneeskunde op basis van bewijs, traditioneel verkregen uit gecontroleerde klinische onderzoeken zoals *'gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek'*. Kunnen wetenschappers nog wel gebruikmaken van het best beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt? Kunnen de toetsingscommissies studies nog wel op de huidige wijze blijven beoordelen en hoe blijven de belangen van de proefpersonen daarbij voldoende bewaakt? De CCMO buigt zich over deze vragen. >>

« De toetsing zou moeten plaatsvinden op basis van de hoogte van het risico en de belasting van een bepaalde interventie. In plaats van: is dit onderzoek? Of is dit behandeling? »

Dr Martine de Vries, kinderarts en medisch ethicus, LUMC

« Je wilt eigenlijk het beste van twee werelden. Aan de ene kant wil je wetenschappelijke stevigheid van gerandomiseerd onderzoek. Aan de andere kant de variatie die je ziet in de dagelijkse praktijk ook in het onderzoek terugbrengen. »

Dr Rolf Groenwold, methodoloog, UMC Utrecht



Transparantie

De CCMO draagt bij aan het bevorderen van transparantie over beoordeeld klinisch onderzoek. De CCMO werkt aan één landelijk WHO-erkend openbaar register waarin informatie over klinisch onderzoek in Nederland is ondergebracht, zowel van WMO-plichtig onderzoek (nu al beschikbaar in het openbare CCMO-register) als het onderzoek dat buiten de reikwijdte van de WMO valt (nog niet beschikbaar). Verder streeft de CCMO naar ontsluiting van informatie die beter aansluit bij de behoefte van patiënten en proefpersonen.

Vraag en antwoord

Is het gewijzigde Verzekeringsbesluit van 1 juli 2015 van toepassing op mijn onderzoek?

Op onderzoek dat na 1 juli 2015 is of wordt goedgekeurd, is het gewijzigde Verzekeringsbesluit van toepassing. De verrichter moet er dan voor zorg dragen dat voor een onderzoek dat wordt uitgevoerd in meerdere instellingen gezamenlijk één verzekering is afgesloten.

De verrichter hoeft de verzekeringsovereenkomst niet per definitie zelf af te sluiten. Wie de proefpersonenverzekering moet afsluiten, hangt af van de afspraken die daarover met de andere partijen zijn gemaakt.

Op onderzoek dat vóór 1 juli 2015 is goedgekeurd, blijft het 'oude' Verzekeringsbesluit van toepassing. De verplichting voor de verrichter om één verzekering voor alle centra te (doen) afsluiten, geldt dan niet.

Een cellulair geneesmiddel kan heterogeen zijn

De CCMO heeft in 2015 een gerandomiseerde open-label fase III studie goedgekeurd waarin het effect van het toedienen van de beenmerg mononucleaire cellen op lange termijn mortaliteit wordt onderzocht.

Het ging om patiënten met chronisch hartfalen na een hartinfarct. De vraagstelling van dit onderzoek was of toediening van twee injecties met autologe beenmergcellen in een kransslagader tot een betere twee-jaarsoverleving leidt dan het éénmalig toedienen van autologe beenmergcellen in een kransslagader. Een aantal eerdere studies suggereren een effect op de ejectiefractie, de hoeveelheid bloed die bij een hartslag weggepompt wordt, maar er zijn ook studies die geen effect laten zien.

De discussie speelt of de ejectiefractie hier een goed klinisch eindpunt is.

Het toegediende product, bestaande uit beenmerg mononucleaire cellen, heeft een heterogene samenstelling. Het product wordt gemaakt door beenmerg af te nemen bij de patiënt zelf. Uit dit beenmerg worden de mononucleaire cellen op basis van hun dichtheid geïsoleerd.

De heterogeniteit van het eindproduct is inherent aan een dergelijk product van autologe herkomst en een dergelijke procedure. De commissie discussieerde

uitgebreid over de interpretatie van een eventueel klinisch effect bij een dergelijk heterogeen product. Uiteindelijk vond de CCMO dat de correlatie tussen de uitkomst en de samenstelling van het product als eindpunt moest worden toegevoegd aan het protocol. Deze correlatie werd als exploratief eindpunt meegenomen in het onderzoek.

De CCMO had bezwaar tegen het gebruik van de term 'stamcel' in de informatiebrief voor de proefpersoon. In dit onderzoek wordt een heterogene celpopulatie aan de proefpersoon toegediend. Het is niet duidelijk of een mogelijk effect wordt veroorzaakt door stamcellen of door andere celpopulaties. Het dossier werd hierop aangepast voordat het kon worden goedgekeurd.

De discussie over het benoemen van cellen als 'stamcellen' zonder dat een stamcelwerking wordt gesuggereerd is in 2015 verschillende keren gevoerd in de vergadering van de CCMO. Als de cellen naar verwachting niet *in vivo* zullen prolifereren, dan is de CCMO van mening dat de term 'stamcel' vermeden moet worden richting de proefpersoon.

Praktijk van samenwerken

De CCMO werkt met diverse partijen aan het borgen en verhogen van de kwaliteit, de efficiëntie, de transparantie en – waar nodig – verdere harmonisatie van de medisch-ethische toetsing.

« De CCMO vindt het belangrijk dat kwaliteitsverbetering vooral tot stand komt door aandacht voor opleiding, scholing en procedures. »

METC's

De voorzitters van de erkende METC's en de CCMO komen halfjaarlijks bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Doel is het verder verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen, knelpunten en ethische dilemma's rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De secretarissenwerkgroep bestaat uit secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Zij komen 2 tot 3 maal per jaar bijeen om te komen tot generieke oplossingen van praktische knelpunten op de secretariaten, het uitwisselen van ervaring en expertise en verdere harmonisatie en professionalisering van de secretariaten.

Scholing en opleiding

Met de Nederlandse Vereniging van Medisch-ethische Toetsingscommissies (NVMETC) draagt de CCMO bij aan het instandhouden en bevorderen van de goede praktijk van het beoordelen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO vindt het belangrijk dat kwaliteitsverbetering vooral tot stand komt door aandacht voor opleiding, scholing en procedures. Ze draagt bij aan scholing via de e-BROK-cursus, via de e-learning module

'[Onderzoekswijs](#)' en het verzorgen van presentaties op scholingsdagen van de NVMETC en bij andere (wetenschappelijke) bijeenkomsten.

De CCMO is als ketenpartner actief betrokken bij het '*Onderzoeksprogramma geneesmiddelenketen*'. Zo heeft de CCMO een actieve rol in het project 'Beter Benutten Bestanden' en participeert de CCMO in de begeleidingscommissie van andere onderzoeksprojecten.

Afstemming in de keten

Binnen de geneesmiddelenketen vindt regelmatig strategisch overleg plaats. Onder aanvoering van het ministerie van VWS, overleggen het CBG, de CCMO, het RIVM, CIBG, Zorginstituut Nederland, het Lareb en IGZ over gezamenlijke doelen en (inter)nationale inzet. Afstemming van toezichtacties met de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is van belang, omdat zowel de CCMO als de IGZ belast zijn met toezicht op de naleving van de WMO. De CCMO is verantwoordelijk voor het toezicht op de werkzaamheden van de METC's. De CCMO ziet erop toe of zij voldoen aan de erkenningseisen, volgens de regels werken en of de bescherming van >>




de proefpersoon en de integriteit van de data bij de beoordeling van een onderzoeksdossier voldoende gewaarborgd is. De IGZ is belast met het toezicht op naleving van het bepaalde in de WMO en op de uitvoering van het door de erkende toetsingscommissies beoordeelde onderzoek. Op zowel bestuurlijk als ambtelijk niveau vindt daarom regelmatig overleg plaats tussen CCMO en IGZ. In de zomer van 2015 verscheen in opdracht van de IGZ een rapport van het instituut voor Beleid & Management Gezondheidszorg over toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek. Naar aanleiding van één van de aanbevelingen in het rapport om de rol van de METC bij toezicht te versterken, is de CCMO nog in gesprek met de IGZ.

Met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) overlegt de CCMO over de Nederlandse inbreng bij het Europees Geneesmiddelen Agentschap. De CCMO neemt deel aan de door het CBG ingestelde Commissie ATMP. *'Advanced Therapy Medicinal Products'* zijn bijzondere geneesmiddelen met producten als genterapeutica, celtherapeutica en weefselmanipulatieproducten. Omdat de CCMO veel

van deze producten in een vroege fase van ontwikkeling ziet, heeft de CCMO veel expertise over toepassingen in klinisch onderzoek. De inzet van betrokken partijen is om gezamenlijk de expertise verder te ontwikkelen en belangrijke knelpunten op te lossen. Daarnaast wordt verkend of de CCMO meer kan bijdragen aan wetenschappelijke adviezen die op nationaal en Europees niveau door het CBG worden opgesteld. Vice versa krijgt de CCMO zo beter zicht op het registratieproces en kennis over (kwaliteits)beoordeling van geneesmiddelen. De CCMO stuurt gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen in klinisch onderzoek door aan het Bijwerkingencentrum Lareb.

Duidelijkheid bieden

De CCMO heeft zich in 2015 aangesloten bij de Werkgroep Statusbepaling. In deze werkgroep vindt afstemming plaats met IGZ, CBG, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) over de indeling van producten: geneesmiddel, voedingsmiddel, of medisch hulpmiddel. Het is belangrijk dat door partijen eenzelfde indeling wordt gehanteerd. >>



Voor onderzoek op het gebied van gentherapie of met geneesmiddelen die een genetisch gemodificeerd organisme (GGO) bevatten, participeert de CCMO in het [Loket Gentherapie](#). Bij dit type onderzoek kunnen verschillende instanties bij de beoordeling betrokken zijn. Het Loket Gentherapie heeft als doel de verschillende procedures voor de onderzoekers inzichtelijker te laten verlopen en fungeert als contact- en informatiepunt.

Nieuw model proefpersoneninformatie (PIF) beschikbaar


De CCMO draagt bij aan verschillende werkgroepen van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF). Een product van deze constructieve samenwerking is het nieuwe model Proefpersoneninformatie (PIF), geschikt voor alle typen medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Informatie in begrijpelijk Nederlands is cruciaal voor proefpersonen om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een nieuw Word-model Proefpersoneninformatie (PIF) is beschikbaar sinds 1 juni 2015. Iedereen die proefpersoneninformatie schrijft, kan er gebruik van maken. >>

Vraag en antwoord

Moeten SAE's bij geneesmiddelenonderzoek versneld worden gemeld?

Meestal hoeven SAE's niet versneld te worden gemeld als het protocol al voldoet aan de EU-richtlijn 2001/20/EC en het CT-3 document, tenzij de METC daarom vraagt. Er kunnen studiespecifieke afspraken zijn gemaakt over de rapportage van bepaalde SAE's. Dit moet duidelijk in het protocol worden beschreven.



METC's beoordelen de PIF als onderdeel van een onderzoeksprotocol. Het model PIF helpt onderzoekers om beknopte, heldere informatie op te stellen en voorkomt dat zij daarbij essentiële onderdelen over het hoofd zien. De CCMO werkt in 2016 verder aan het ontwikkelen van een gebruiksvriendelijke webbased versie van de PIF. De webbased versie moet een praktisch en laagdrempelig instrument worden dat onderzoekers stapsgewijs ondersteunt bij het schrijven van proefpersoneninformatie. Tot de introductie van de webbased versie is het gebruik van het nieuwe Word-model een pilot.

« Informatie in begrijpelijk Nederlands is cruciaal voor proefpersonen om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. »

Vraag en antwoord

Is er sprake van een geneesmiddel of medisch hulpmiddel in een studie waarbij bestaande radiotherapie wordt vergeleken met andere vorm van radiotherapie?

Bepalend is hoe de radiotherapie wordt toegepast. Gaat het om een apparaat dat de patiënt van buitenaf bestraalt dan betreft het géén geneesmiddelenonderzoek. Is het apparaat geen onderdeel van de doelstelling, dan valt de studie ook niet onder de richtlijnen voor onderzoek met een medisch hulpmiddel. Als er een radioactieve stof wordt ingebracht dan moet de studie worden beschouwd als geneesmiddelenonderzoek.

Bij het beantwoorden van dergelijke vragen maakt de CCMO gebruik van de [definitie van geneesmiddelenonderzoek](#) uit de WMO. Daarnaast kan gebruik worden gemaakt van het [Algoritme](#) van de EU.

Immunotherapie op maat

In 2015 oordeelde de CCMO positief over een studie met een nieuw type therapeutisch vaccin. De in deze studie gebruikte peptidenvaccins worden op maat gemaakt voor elke patiënt. Ze zijn gebaseerd op de eiwit- en moleculaire eigenschappen van de tumor en het immuunsysteem van de individuele patiënt. Ze hebben als doel het opwekken van een goede immuunreactie tegen de kankercellen, ook wel kanker immunotherapie genoemd.

De studie betreft een onderzoek bij volwassen patiënten met een ernstige vorm van hersentumoren, glioblastoma multiforme. Op basis van de eigenschappen van de verwijderde tumor worden twee typen gepersonaliseerde vaccins ontwikkeld. Het eerste vaccin wordt samengesteld uit vijf tot tien bekende peptide-antigenen uit een voorraad van al geproduceerde peptiden. Het tweede vaccin bestaat uit één of twee nieuw gemaakte peptiden, gebaseerd op patiëntspecifieke tumormutaties. Dit vaccin vergt meer productietijd en wordt in een later stadium in het behandeltraject toegepast. Naast de standaard chemotherapie, worden de vaccins samen met immuunmodulatoren gegeven. Dit vindt gedurende 26 weken plaats. Het doel van de studie is het bestuderen van de veiligheid, verdraagbaarheid, uitvoerbaarheid en biologische activiteit (immunogeniciteit) van het gepersonaliseerde vaccinatie-concept. Eén van de belangrijke discussiepunten tijdens de CCMO beoordeling was de situatie dat de vaccins per patiënt verschilden en pas tijdens de studie samengesteld of gemaakt werden. De beoordeling van productkwaliteit, veiligheid en de te verwachte

werkzaamheid kon daardoor niet op de gebruikelijke manier plaatsvinden. De CCMO beoordeelde de kwaliteitseisen en waarborgen voor zover deze gesteld konden worden. Daarnaast had de CCMO verschillende opmerkingen en vragen bij de studieopzet. De zware belasting, de mogelijke risico's en het te verwachten voordeel voor de proefpersonen in hun laatste levensfase was een complexe afweging. De CCMO vond de studie gerechtvaardigd. Op verzoek van de CCMO werd de informatie voor de proefpersoon aangepast zodat deze duidelijker geïnformeerd werd over de zware belasting en mogelijke risico's die de studie met zich mee zou brengen. Ook de onzekerheid van de werkzaamheid van de gepersonaliseerde vaccins als ook het feit dat men zich op elk moment uit de studie kan terugtrekken werd meer benadrukt. De studie loopt op dit moment in meerdere landen, waaronder Nederland.

Samenwerking in Europa

De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek is een nationale aangelegenheid en vindt afzonderlijk in elke Europese lidstaat plaats. Bij geneesmiddelenonderzoek gaat dat veranderen. In mei 2014 heeft de Europese Unie een verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik gepubliceerd (Verordening (EU) Nr. 536/2014). De verordening is ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie verder te harmoniseren.

Centrale indiening

Elk dossier bestaat straks uit twee delen. Deel I bestaat met name uit het onderzoeksprotocol en alle productinformatie. Het wordt centraal ingediend via een Europees webportaal, het EU-portaal, en wordt door de lidstaten waar het onderzoek zal worden uitgevoerd gezamenlijk beoordeeld. Eén van de lidstaten wordt als rapporteur aangewezen en diens beoordeling is leidend. Andere lidstaten kunnen in het geval van een positieve beoordeling door de rapporteur hier nog van afwijken. Voor onderzoek dat alleen in Nederland plaatsvindt is Nederland rapporteur en is er geen afstemming met andere lidstaten. Deel II betreft alle nationale documentatie en wordt per lidstaat beoordeeld. Indiening vindt ook plaats via het EU-portaal, parallel aan of na afloop van de 'deel I beoordeling.'

De centrale indiening is voor indieners van multi-nationaal onderzoek een belangrijke vereenvoudiging. De toetsing wordt daarentegen complexer omdat in het toetsingsproces meer afstemming moet plaatsvinden tussen de betrokken lidstaten.

EU-portaal en EU-databank

Alle indieningen voor geneesmiddelenonderzoek, ook alle nationale studies, verlopen straks via het EU-portaal. De gegevens worden via een EU-databank ontsloten. Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) ontwikkelt het portaal en de databank in samenwerking met de lidstaten en de Europese Commissie. De CCMO neemt namens Nederland deel in de daarvoor ingestelde expertgroep, tezamen met een aantal andere lidstaten.

De Europese verordening zal van toepassing zijn nadat het EU-portaal en de EU-databank volledig functioneel zijn verklaard op basis van de resultaten van een externe audit. De audit zal naar verwachting in december 2017 afgerond zijn. Daarna volgt de implementatie van overige benodigde functionaliteit en de ontwikkeling van een mogelijke interface met nationale systemen. In de huidige planning zal de verordening uiterlijk oktober 2018 van toepassing zijn. >>



Informatie uit EU-database openbaar

Standaard wordt alle informatie uit de EU-database openbaar gemaakt. Dit is vastgelegd in de nieuwe openbaarmakingsregels die door EMA zijn uitgewerkt in samenspraak met lidstaten en andere belanghebbenden. Persoonsgegevens worden niet openbaar gemaakt. De indiener kan op basis van commercieel vertrouwelijke informatie om uitstel van publicatie in het openbare register vragen.

De mogelijkheden voor uitstel verschillen per type studie, zo zijn voor fase 0/1 studies de mogelijkheden tot uitstel groter dan voor fase 2 onderzoek.

Voor fase 4 studies en andere studies met een beperkte interventie vindt dat het snelst plaats. Uiteindelijk zal alle informatie openbaar worden gemaakt. >>

Vraag en antwoord

Moet een kind dat gedurende het onderzoek 12 jaar wordt toestemming voor deelname geven?

Nee. Een kind dat gedurende het onderzoek 12 jaar wordt moet pas een toestemmingsformulier ondertekenen als wijzigingen in het onderzoek optreden die van invloed kunnen zijn op zijn of haar beslissing over deelname aan het onderzoek. Bij aanvang is immers rechtsgeldige toestemming verleend door de ouders.



CCMO in Europese werkgroepen

De CCMO is vertegenwoordigd in de 'ad hoc group on clinical trials'. Deze groep is aangesteld door de Europese Commissie voor consultatie en voor het opstellen van richtsnoeren en documentatie om de werkprocessen die volgen uit de nieuwe verordening te harmoniseren.

De CCMO neemt tevens deel aan de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), waarin de bevoegde instanties uit Europese lidstaten zijn vertegenwoordigd. Een belangrijk onderwerp in 2015 was de implementatie van Verordening (EU) Nr. 536/2014 in de verschillende lidstaten. In CTFG-verband worden verschillende onderliggende processen van de verordening uitgewerkt en afgestemd met de bevoegde instanties van de lidstaten.

« De verordening is ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie verder te harmoniseren. »

« Alle indieningen voor geneesmiddelenonderzoek, ook alle nationale studies, verlopen straks via het EU-portaal. »

De cijfers van 2015

In 2015 werden in totaal 1.761 onderzoeksdossiers beoordeeld door erkende METC's of de CCMO. Het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers schommelt al jaren rond de 1800 per jaar. In dit deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers in 2015, met diverse uitsplitsingen naar type onderzoek. Waar de meeste cijfers niet op een bepaalde trend lijken te duiden, lijkt het aandeel multicenteronderzoek met de jaren toe te nemen.

Ook treft u een overzicht van de 23 erkende METC's per 31 december 2015 met het aantal besluiten dat zij in 2015 genomen hebben. Cijferinformatie over voorgaande jaren kunt u terugvinden op onze website www.ccmo.nl.

Vraag en antwoord

Kan het onderzoek aan de proefpersonen ten goede komen (oftewel is het therapeutisch) of niet?

Niet-therapeutisch interventie-onderzoek bij minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen dient te worden getoetst door de CCMO. Therapeutisch onderzoek bij deze groepen moet worden getoetst door een erkende METC. De CCMO ontvangt vragen of dergelijk interventie-onderzoek al dan niet als therapeutisch moet worden beschouwd.

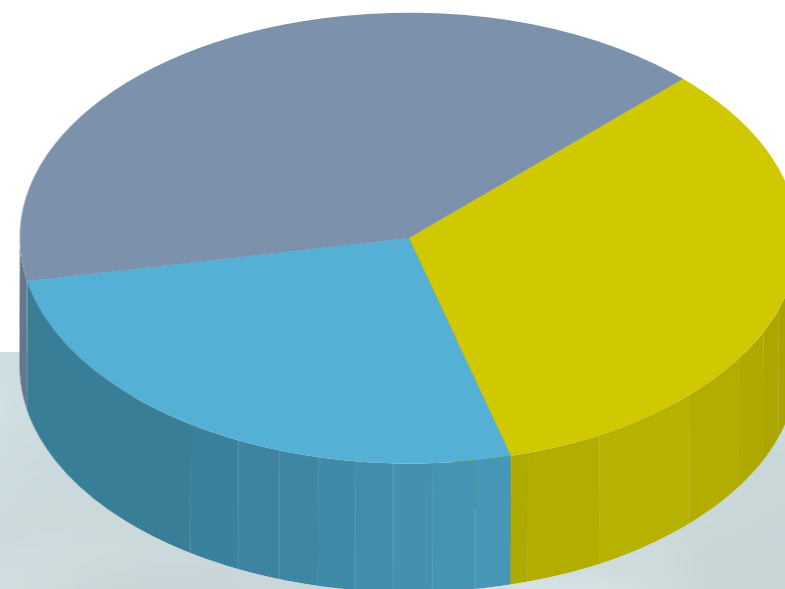
Soms komt bijvoorbeeld een eerste deel van het onderzoek niet ten goede aan een deelnemend kind, maar heeft deze proefpersoon in een later deel van het onderzoek wel kans op een therapeutische behandeling. En soms begint een onderzoek met een lage niet-therapeutische dosering, maar krijgt de proefpersoon later een hogere, mogelijk therapeutische dosering.

Dit zijn belangrijke overwegingen bij de uiteindelijke beantwoording van de vraag of het onderzoek als “therapeutisch” of “niet-therapeutisch” gezien moet worden.

De cijfers van 2015

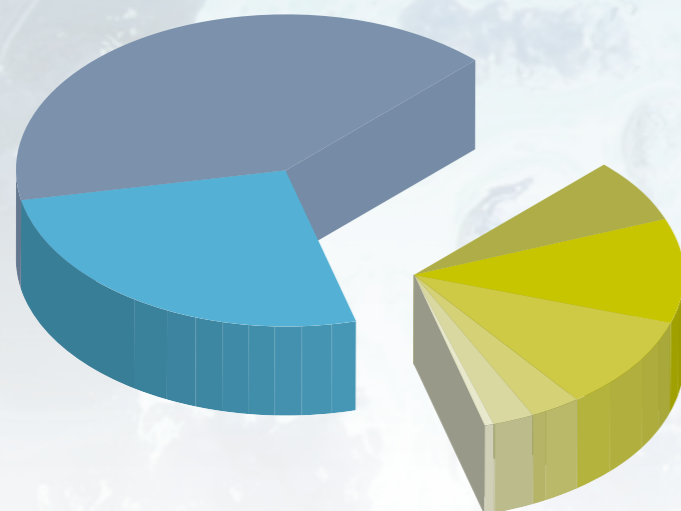
AANTAL ONDERZOEKSDOSSIER

Het aantal onderzoeksdoossiers dat in 2015 in Nederland is beoordeeld.



Onderzoek met geneesmiddelen	587	(34 %)
Overig interventie-onderzoek	464	(26 %)
Observationeel onderzoek	710	(40 %)

Totaal aantal onderzoeksdoossiers 1.761



Fase I	119	(20 %)
Fase II	194	(33 %)
Fase III	169	(29 %)
Fase IV	53	(9 %)
Overig	43	(7 %)
NVT	9	(2 %)

Industrie	383	(65 %)
Niet-industrie	204	(35 %)

De cijfers van 2015

TYPE INTERVENTIEONDERZOEK

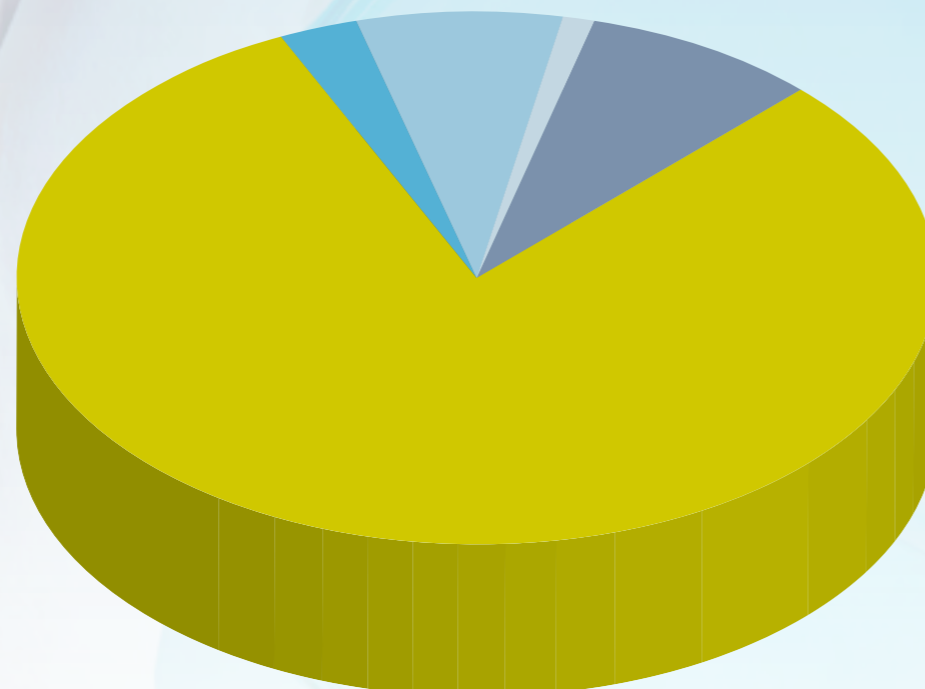
Het aantal onderzoeksdoosiers dat in 2015 en 2014 is beoordeeld uitgesplitst naar type onderzoek. Bij sommige studies is sprake van meer dan één type interventie.



De cijfers van 2015

DE MEESTE STUDIES ZIJN MET WILSBEKWAME VOLWASSENEN

Het aantal onderzoeksdossiers dat in 2015 is beoordeeld, uitgesplitst naar doelgroep.



Onderzoek met wilsbekwame volwassenen	1.629	(92 %)
Onderzoek met wilsbekwame volwassenen	53	(3 %)
Onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)	147	(8 %)
Onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)	23	(1 %)
Onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)	166	(9 %)
Totaal aantal onderzoeksdossiers*	2.018	(113 %)

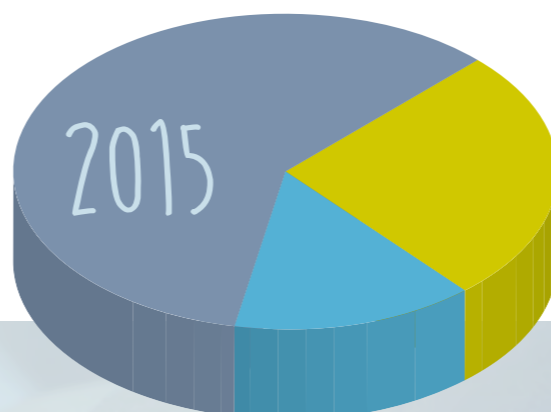
Percentage is berekend t.o.v. totaal aantal primaire beoordelingen

* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven. Het totaal komt daardoor boven de 100%.

De cijfers van 2015

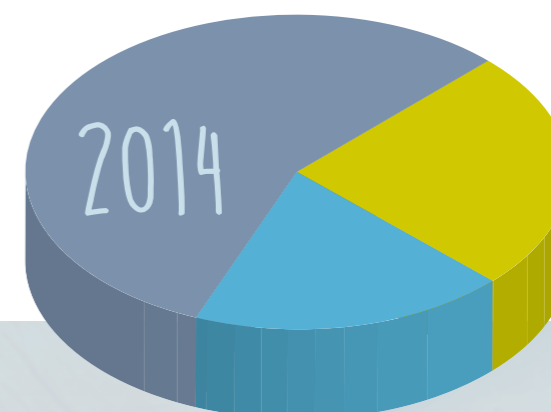
STUDIES MET MINDERJARIGEN

Het aantal onderzoeks dossiers met minderjarigen dat in 2015 en 2014 is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek.



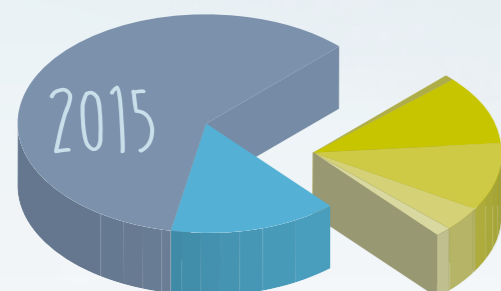
Onderzoek met geneesmiddelen	58	(26 %)
Overig interventie-onderzoek	32	(15 %)
Observationeel onderzoek	131	(59 %)

Totaal aantal onderzoeks dossiers 221



Onderzoek met geneesmiddelen	53	(25 %)
Overig interventie-onderzoek	40	(19 %)
Observationeel onderzoek	120	(56 %)

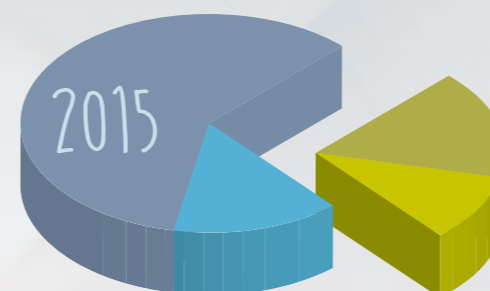
Totaal aantal onderzoeks dossiers 213



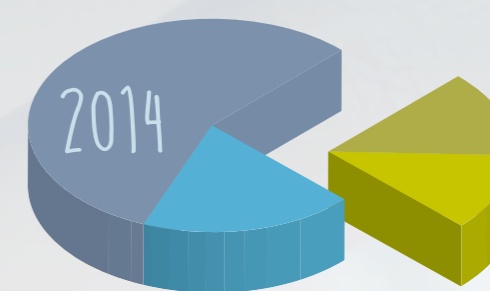
Fase I	2	(3 %)
Fase II	23	(40 %)
Fase III	22	(38 %)
Fase IV	8	(14 %)
Overig	3	(5 %)
NVT	0	(0 %)



Fase I	0	(0 %)
Fase II	15	(28 %)
Fase III	21	(40 %)
Fase IV	6	(11 %)
Overig	10	(19 %)
NVT	1	(2 %)



Industrie	36	(62 %)
Niet-industrie	22	(38 %)

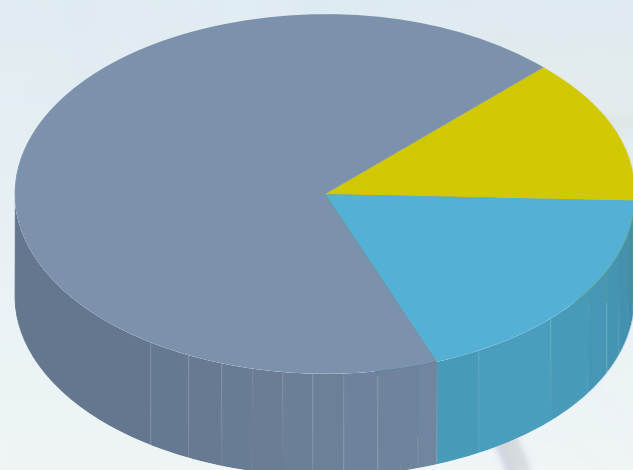


Industrie	28	(53 %)
Niet-industrie	25	(47 %)

De cijfers van 2015

AANTAL PROEFPERSONEN

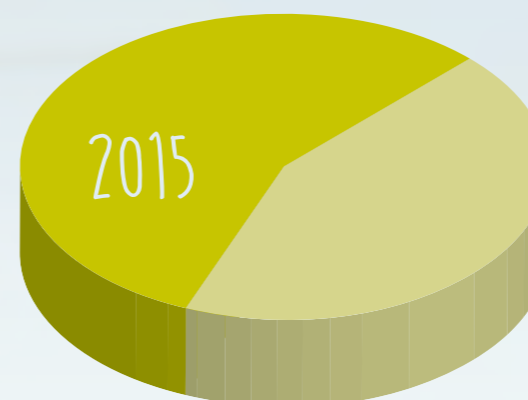
Het aantal beoogde proefpersonen in onderzoeksdoossiers die in 2015 zijn beoordeeld.



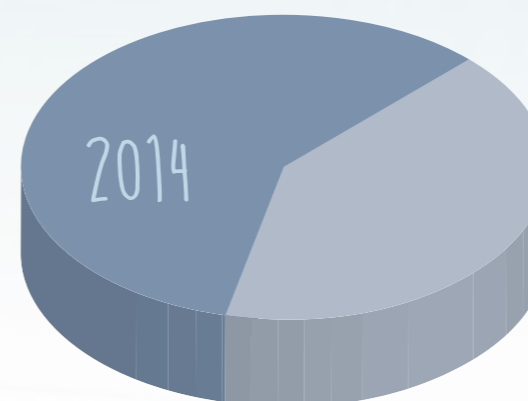
Onderzoek met geneesmiddelen	42.375	(13 %)
Overig interventie-onderzoek	59.853	(19 %)
Observationeel onderzoek	220.392	(68 %)
Totaal aantal proefpersonen	322.620	

AANDEEL MULTICENTERSTUDIES

Het aantal onderzoeksdoossiers dat in 2015 en 2014 is beoordeeld, uitgesplitst naar betrokkenheid van één of meerdere onderzoekscentra.



Multicenteronderzoek	772
Monocenteronderzoek	989



Multicenteronderzoek	756
Monocenteronderzoek	1.072

De cijfers van 2015

AANTAL BESLUITEN PER COMMISSIE

Naam instelling/commissie	Plaats	2015	2014	Gemiddeld **	Type commissie
Academisch Medisch Centrum (AMC)	Amsterdam	223	256	240	academisch
Erasmus Medisch Centrum	Rotterdam	168	172	170	academisch
Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	Nijmegen	140	162	151	academisch
Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)	Groningen	154	145	150	academisch
Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)	Utrecht	129	133	131	academisch
Academisch Ziekenhuis Maastricht / Universiteit Maastricht (METC azM/UM)	Maastricht	123	125	124	academisch
Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)	Leiden	115	131	123	academisch
Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc)	Amsterdam	112	120	116	academisch
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	Assen	112	94	103	niet-instellingsgebonden
Medical research Ethics Committees United* (MEC-U)	Nieuwegein	102	51	77	instellingsgebonden
Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam (METC AVL)	Amsterdam	53	55	54	instellingsgebonden
METC Brabant	Den Bosch	49	52	51	niet-instellingsgebonden
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	Den Haag	45	39	42	niet-instellingsgebonden
METC Twente	Enschede	25	42	34	instellingsgebonden
METC Zuidwest Holland	Den Haag	27	38	33	instellingsgebonden
Wageningen Universiteit	Wageningen	30	26	28	instellingsgebonden
Isala Klinieken	Zwolle	23	25	24	instellingsgebonden
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	Amsterdam	17	28	23	instellingsgebonden
Máxima Medisch Centrum	Veldhoven	26	18	22	instellingsgebonden
METC Noord-Holland	Alkmaar	22	17	20	instellingsgebonden
METC Z (Zuyderland - Zuyd)	Heerlen	19	19	19	instellingsgebonden
Toestingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	Rotterdam	20	17	19	instellingsgebonden
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	Leeuwarden	13	15	14	instellingsgebonden
Independent Review Board Nijmegen (IRB Nijmegen)	Wijchen	14	10	12	niet-instellingsgebonden
Catharina Ziekenhuis *	Eindhoven		38		instellingsgebonden
		1.761	1.828		

* Catharina Ziekenhuis en Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) miv 2015 Medical research Ethics Committees United (MEC-U)

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



Verdere ontwikkelingen in 2015

In de loop van 2015 werden enkele wijzigingen in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) doorgevoerd.

« De dekking voor alle proefpersonen binnen een multicenteronderzoek in Nederland wordt voortaan in één verzekering ondergebracht. »

Openbaar maken van onderzoeksresultaten in het CCMO-register

De CCMO gaat de onderzoeksresultaten openbaar maken van onderzoeksdossiers die vanaf 15 december 2015 zijn ingediend, tenzij de verrichter van het onderzoek daartegen bezwaar heeft gemaakt. Dit is het gevolg van een eerdere wetwijziging. Het openbaar maken vindt plaats via het CCMO-register. De verrichter moet ervoor zorgen dat een eindrapportage binnen twaalf maanden na het einde van een studie wordt ingediend bij de toetsingscommissie die het onderzoek heeft beoordeeld. Deze eindrapportage bevat ten minste een wetenschappelijke samenvatting met de resultaten van het onderzoek en kan daarnaast een samenvatting voor de leek bevatten. Daarnaast is het mogelijk om in ToetsingOnline te verwijzen naar een publieke website waar de resultaten van het onderzoek gepubliceerd zijn.


Wijziging Verzekeringsbesluit per 1 juli 2015

Een gewijzigd Verzekeringsbesluit is in werking getreden op 1 juli 2015. De dekking voor alle proefpersonen binnen een multicenteronderzoek in Nederland wordt voortaan in één verzekering ondergebracht. Andere

belangrijke wijzigingen in het Verzekeringsbesluit betreffen het schrappen van uitsluitingen die de dekking onnodig beperken en een marktconforme verhoging van de bedragen waarvoor de verzekering dekking dient te bieden.

Het gewijzigde besluit is niet van toepassing op onderzoek dat vóór 1 juli 2015 positief is beoordeeld door een erkende METC of de CCMO, ongeacht eventuele amendementen bij dat onderzoek die na 1 juli 2015 worden beoordeeld. Op dat onderzoek blijft het Verzekeringsbesluit van toepassing dat geldt tot 1 juli 2015.

Naar aanleiding van het gewijzigde Verzekeringsbesluit is de CCMO-Richtlijn Externe Toetsing 2012 ([RET 2012](#)) aangepast. Sinds 1 juli 2015 is het niet meer mogelijk voor ieder deelnemend centrum afzonderlijk een proefpersonenverzekering af te sluiten. De verwijzing in de RET 2012 naar een proefpersonenverzekering per centrum is daarom komen te vervallen. De informatie over de proefpersonenverzekering op de onderzoeksverklaring is eveneens komen te vervallen. >>



Het was in 2015 nog niet duidelijk of de nieuwe verzekeringscertificaten die worden ingediend voldoende informatie bevatten om snel te beoordelen of aan de eisen van het Verzekeringsbesluit is voldaan. De CCMO heeft daarom een verklaring proefpersonenverzekering toegevoegd in het Standaard Onderzoeks dossier. Met deze verklaring maakt de verrichter inzichtelijk of deze alle proefpersonen heeft verzekerd die in Nederland aan een bepaald onderzoek deelnemen, wie de verzekeringnemer is en bij welke verzekeringsmaatschappij de polis is ondergebracht. Om de administratieve lasten te beperken, zal de verklaring proefpersonenverzekering komen te vervallen zodra blijkt dat die niet langer noodzakelijk is. >>

« De CCMO gaat de onderzoeksresultaten openbaar maken. »

Vraag en antwoord

Hoe kom ik aan het NL-nummer?

Het NL-nummer is te vinden op het ABR-formulier. Indien het formulier nog de conceptstatus heeft, dan bevat het nummer slechts vijf cijfers. Zodra het formulier definitief wordt gemaakt, komen er vijf cijfers bij. Deze bestaan uit de code van de METC en het jaartal waarin het formulier definitief is gemaakt.



Registratie en melding ernstige ongewenste voorvallen (SAE's)

De registratie- en meldingsplicht voor ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) is uitgebreid. Een wijziging van de WMO die dit regelt is per 1 oktober 2015 in werking getreden.

Voor zowel geneesmiddelenonderzoek als niet-geneesmiddelenonderzoek geldt nu dat de uitvoerder en de verrichter SAE's moeten registreren en aan de oordelende commissie (METC of CCMO) moeten melden. Een uitzondering hierop zijn voorvallen die volgens het onderzoeksprotocol niet onmiddellijk gerapporteerd moeten worden.

De aanleiding voor de wetwijziging is het onderzoek naar de Propatria studie in 2008/2009. Dit onderzoek is uitgevoerd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de CCMO en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA).

De wijze waarop SAE's gemeld worden, moet in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd. De CCMO heeft samen met de Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies (NVMETC) een [leidraad](#) opgesteld over de beoordeling van meldingsprocedures.

« De wijze waarop SAE's gemeld worden, moet in het onderzoeksprotocol zijn vastgelegd. »

Nevenbevindingen uit genetisch en beeldvormend onderzoek bij minderjarige proefpersonen

Niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige proefpersonen, waarbij (de ouders van) de proefpersonen geconfronteerd kunnen worden met nevenbevindingen uit genetisch en beeldvormend onderzoek, kan onder voorwaarden worden goedgekeurd.

Deze conclusie trok de CCMO bij de beoordeling van een onderzoek naar kenmerken van minderjarigen met een gedragsstoornis in vergelijking met zich normaal ontwikkelende leeftijdgenoten. In het onderzoek werd onder andere een functionele MRI verricht en genetisch onderzoek met next generation sequencing (NGS). De vraag was of het betrekken van kinderen in niet-therapeutisch onderzoek, waarbij zij weet kunnen krijgen van nevenbevindingen over hun (toekomstige) gezondheidstoestand, verenigbaar is met de extra WMO-eis van minimale belasting en risico's voor dit type onderzoek. De CCMO was van mening dat onder de volgende randvoorwaarden aan deze extra eis voldaan wordt:

1. Terugkoppeling van nevenbevindingen vindt alleen plaats wanneer het om een behandelbare klinisch relevante aandoening gaat waarvan het vaststellen ervan op de kinderleeftijd een direct voordeel heeft voor het betreffende kind. Dit voordeel moet groter zijn dan de nadelen (in psychosociale en maatschappelijke zin) van het weet hebben van deze aandoening/aanleg.
2. Beoordeling van eerstgenoemde voorwaarde door een speciale commissie 'Toevalsbevindingen', met een brede vertegenwoordiging van disciplines waaronder experts op het terrein van de nevenbevinding (klinische genetica bij NGS, radiologie bij beeldvorming), biostatistiek/informatica en ethiek.
3. Geen mogelijkheid tot opt out: Inclusie is niet mogelijk wanneer (ouders van) proefpersonen niet geïnformeerd wensen te worden over de nevenbevindingen. Op deze manier worden proefpersonen uitgesloten die terugkoppeling als te stressvol ervaren, waardoor voor hen de studie niet zou voldoen aan de extra eis van minimale belasting en verwaarloosbare risico's.
4. Minimaliseren van de kans op nevenbevindingen bij NGS door het aanbrengen van goede 'filters'.
5. Volledige, toegankelijke en begrijpelijke informatieverstrekking passend bij de leeftijd van de proefpersoon, ook over (toekomstige) implicaties van deelname aan het onderzoek.

2016 en verder

De eerder geschetste veranderingen door nieuwe wettelijke taken en ontwikkelingen in de medische wetenschap vormen uitdagingen voor 2016 en verder. Aanpassingen in de eigen werkwijze en werkafspraken met METC's zijn noodzakelijk. Zo wordt er gewerkt aan een toetsingskader voor onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen.

« De CCMO werkt samen met deskundigen aan een richtlijn stralingsbelasting bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek. »


Inhoudelijke verdieping zoekt de CCMO ook op de onderwerpen stralingsbelasting, nevenbevindingen en celtherapie. De CCMO werkt samen met deskundigen aan een richtlijn stralingsbelasting bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek. Deze belasting moet proportioneel met het wetenschappelijk belang van het onderzoek, maar zo laag mogelijk zijn. Aan een richtlijn over het omgaan met nevenbevindingen bij genetisch en beeldvormend onderzoek werkt de CCMO ook samen met veldpartijen. Voor onderzoek naar celtherapie probeert de CCMO duidelijkheid te scheppen over methoden en eisen die aan preklinisch onderzoek worden gesteld. De CCMO is van mening dat het aangeleverde preklinisch onderzoek bij indiening van een celtherapie onderzoek nog te vaak een positief besluit in de weg staat. De CCMO blijft ook de technologische ontwikkelingen in de medische wetenschap op de voet volgen. De nieuwe techniek 'CRISPR-Cas', waarmee gerichte veranderingen in het DNA makkelijker en preciezer dan ooit aangebracht kunnen worden, wordt gezien als de belangrijkste wetenschappelijke doorbraak van het jaar 2015 en biedt nieuwe mogelijkheden op het gebied van gentherapie. >>

Vraag en antwoord

Valt mijn onderzoek onder de reikwijdte van de WMO?

Bij de beantwoording van zulke vragen maakt de CCMO gebruik van de door haar zelf gedefinieerde invulling van het [begrip 'medisch-wetenschappelijk onderzoek'](#) in de WMO en het wettelijke criterium dat proefpersonen moeten worden onderworpen aan handelingen en/of een gedragswijze krijgen opgelegd. De CCMO past de definitie toe op de betreffende casus en bekijkt of er door middel van onderzoekshandelingen of het opleggen van een gedragswijze op de een of andere manier inbreuk wordt gemaakt op de lichamelijke en/of psychische integriteit van de proefpersoon.

Zodoende bestaan er geen standaard antwoorden. Elke casus bekijkt het secretariaat van de CCMO zorgvuldig en bespreekt deze eventueel met de commissie.



De snelle opmars en grote potentie van deze techniek leidt ook tot een breed gevoerd wetenschappelijk en publiek debat over de mogelijkheden en maatschappelijke implicaties van genetische modificatie, met name op het gebied van embryo modificatie.

De CCMO blijft kritisch op de deskundigheidseisen die aan leden van de CCMO en erkende toetsingscommissies worden gesteld. In het streven naar kwaliteit is de lat hoog gelegd, maar het signaal dat het voor sommige disciplines moeilijk is om leden te werven, is zorgwekkend.

De (potentiële) proefpersoon wil meer transparantie en informatie over klinisch onderzoek. De CCMO geeft aan deze wensen gehoor door meer en andere gegevens via het CCMO-register te gaan ontsluiten. De proefpersoon wil ook waarborgen dat met zijn of haar gegevens uit onderzoek vertrouwelijk wordt omgegaan en de privacy wordt gewaarborgd. Deze waarborgen maken integraal onderdeel uit van de beoordeling van de CCMO.

De CCMO heeft veel initiatieven genomen die in 2016 en mogelijk in de jaren daarna hun beslag zullen krijgen.

« Voor onderzoek naar celtherapie probeert de CCMO duidelijkheid te scheppen over methoden en eisen die aan preklinisch onderzoek worden gesteld. »

De VHP procedure voor internationale harmonisatie van een onderzoeksprotocol

De CCMO heeft in 2015 drie protocollen beoordeeld die via de Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) zijn ingediend. De VHP is een gecoördineerde beoordeling van internationaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in verschillende Europese lidstaten.

Het doel is voorafgaande aan de officiële indiening ernstige tekortkomingen te signaleren die kunnen leiden tot afwijzing van het onderzoek. Het is aan de sponsor om deze zogenoemde 'Grounds for Non-Acceptance' (GNA's) tijdens de VHP op te lossen. De CCMO neemt alleen VHP-protocollen in behandeling als zij hiervoor in een eventueel later stadium ook de toetsingscommissie is. Tijdens de beoordeling stelt één rapporterende lidstaat een rapport op met daarin de GNA's van die lidstaat. De andere landen kunnen vervolgens commentaar leveren en GNA's aanvullen. Het idee is ook om binnen de VHP tot harmonisatie te komen over het protocol, de productinformatie en de uiteindelijke goedkeuring of afwijzing.


Dit laatste lukt echter niet altijd. Zo ook bij een VHP-protocol dat een vaccin beschrijft voor patiënten met Systemische Lupus Erythematosus (SLE). SLE is een chronische auto-immuunziekte tegen vrijwel elk deel van het lichaam en leidt tot veel en meestal ernstige klachten. De activiteit en ernst van de ziekte lijkt afhankelijk te zijn van de concentratie van het eiwit interferon- α in het bloed. Het tijdelijk omlaag

brennen van deze concentratie had een gunstig effect bij deze patiënten. Het onderzoeksvaccin in deze VHP is gericht tegen interferon- α . Het zou de hoeveelheden van dit eiwit langdurig omlaag moeten brengen. Omdat interferon- α echter een onderdeel is van het immuunsysteem, heeft het ook een belangrijke functie in het lichaam bij het bestrijden van infecties en andere ziekten. De commissie vond de voorgestelde follow-up van ongeveer een half jaar te kort om vast te kunnen stellen of het vaccin geen ernstige bijwerkingen met zich meebrengt op de lange termijn. Het risico van deze studie was daarom te groot. De sponsor gaf geen directe oplossing voor deze GNA. Van de vijf lidstaten die meededen aan de VHP, was de korte follow-up alleen voor Nederland een reden tot afwijzing. Naderhand heeft de sponsor de CCMO benaderd met een voorstel om de GNA alsnog op te lossen. Frankrijk, dat niet had meegedaan aan de VHP, maar waar de studie wel zou moeten lopen, deelde het commentaar van Nederland. Waarschijnlijk zal de sponsor het protocol internationaal wijzigen, waarna het alsnog nationaal in Nederland en Frankrijk kan worden ingediend.

Samenstelling commissie

Leden

- Prof dr ir JHLM van Bokhoven** *fundamenteel wetenschapper*
hoogleraar moleculaire neurogenetica, Radboudumc Nijmegen
- Prof dr JJM van Delden** *ethicus (per 1 september 2015, daarvoor plv lid)*
hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht
- Prof dr J Denollet** *gedragwetenschapper*
hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg
- Prof dr mr JCJ Dute** *jurist*
hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
- Prof dr JHF Falkenburg** *arts*
hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- Prof dr AL Francke** *verplegingswetenschapper*
bijzonder hoogleraar verpleging en verzorging in de laatste levensfase, EMGO+/VUmc,
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam en NIVEL, Utrecht
- Prof dr JMA van Gerven** *klinisch farmacoloog, vicevoorzitter*
research director CNS, Centre for Human Drug Research, Leiden,
hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden
- Prof dr R de Groot** *kinderarts*
emeritus hoogleraar paediatrie, Radboudumc Nijmegen



Leden (vervolg)

- Prof dr HJ Guchelaar** *ziekenhuisapotheker*
hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum
- Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt** *invalshoek proefpersoon*
Lid Commissie van Toezicht betreffende de Inlichtingen-Veiligheidsdiensten (CTIVD) en lid van de afdeling Bestuursrechtspraak van de Raad van State
- Prof dr CGM Kallenberg** *arts*
hoogleraar klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof dr CAJ Knibbe** *ziekenhuisapotheker, vicevoorzitter*
St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden
- Prof dr JA Land** *embryoloog*
hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen/Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof dr JW Leer** *arts, voorzitter*
emeritus hoogleraar/hoofd afdeling Radiotherapie, Radboudumc Nijmegen
- Prof dr E van Leeuwen** *ethicus (tot 31 augustus 2015)*
hoogleraar medische ethiek, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof dr FR Rosendaal** *methodoloog*
hoogleraar klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum



Plaatsvervangende leden

Prof dr JJM van Delden *ethicus (tot 31 augustus 2015, daarna lid)*
hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht

Mr dr JHHM Dorscheidt *jurist*
universitair docent gezondheidsrecht, Universitair Medisch Centrum Groningen/Rijksuniversiteit Groningen,
rechter-plaatsvervanger rechtbank Groningen

Prof dr JPH Hamers *verplegingswetenschapper*
hoogleraar ouderenzorg, Universiteit Maastricht

Prof dr JJB van Lanschot *arts (per 1 januari 2015)*
hoogleraar heelkunde, Erasmus MC Rotterdam

Prof dr HA Moll *kinderarts*
bijzonder hoogleraar paediatric, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr B Nuijen *ziekenhuisapotheker*
Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Prof dr S Repping *embryoloog*
hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Prof dr GAPJM Rongen *klinisch farmacoloog (per 1 januari 2015)*
hoogleraar Translationeel Cardiovasculair Onderzoek, Radboud Universiteit/Radboudumc Nijmegen



Plaatsvervangende leden (vervolg)

- Prof dr MHN Schermer *ethicus (per 1 september 2015)*
bijzonder hoogleraar Filosofie van de geneeskunde, Erasmus MC Rotterdam
- Prof dr MAG Sprangers *gedragswetenschapper*
hoogleraar medische psychologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam/Universiteit Amsterdam
- Prof dr ir HCW de Vet *methodoloog*
hoogleraar klinimetrie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- Mr JHC van Zanen *invalshoek proefpersoon (tot 31 juli 2015)*
burgemeester van Utrecht

Waarnemer namens het ministerie van VWS

- Dr HF Storms *beleidsmedewerker*
Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS

Secretariaat

Drs ECM (Lies) Admiraal	wetenschappelijk medewerker
Dr ir MDM (Monique) Al	senior wetenschappelijk stafmedewerker
Dr CTM (Cecile) Brekelmans	wetenschappelijk stafmedewerker
CC (Cristina) Enacache	medewerker administratie
A (Aicha) Gasmi	stafmedewerker communicatie (per 1 november 2015)
MRP (Mario) Hagendoorn	medewerker administratie (per 9 maart 2015)
Dr C (Cees) de Heer	algemeen secretaris
Mr drs JW (Jilles) Heringa	juridisch stafmedewerker
R (Rishie) Jurawan	medewerker administratie
E (Eveline) Kooij, LL.M. MA	juridisch medewerker
MK (Monika) Krystoporska	medewerker managementondersteuning
Dr MC (Marjanka) Luijterink	wetenschappelijk stafmedewerker
Drs HJM (Hedwig) Ramirez Londoño-Neggens	stafmedewerker communicatie (tot 15 september 2015)
Dr F (Frank) Schuring	medewerker ICT
Dr JI (Joanna) Udo de Haes	wetenschappelijk stafmedewerker (per 1 december 2015)
Dr KRJ (Kaate) Vanmolktot	wetenschappelijk stafmedewerker
Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman	senior juridisch stafmedewerker
MB (Miranda) Vermeulen	senior adviseur bedrijfsvoering ICT
Dr ir T (Trinette) van Vliet	wetenschappelijk stafmedewerker (tot 1 september 2015)
Dr PJM (Paula) Vosseveld	wetenschappelijk stafmedewerker
KS (Kirsty) Wilson, BSc	adviseur bedrijfsvoering en kwaliteit

Colofon

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, CCMO
Central Committee on Research Involving Human Subjects

Postbus 16302
2500 BH Den Haag

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag

Telefoon +31(0)703406700
E-mail ccmo@ccmo.nl
Internet www.ccmo.nl

Tekst en data: secretariaat CCMO
Ontwerp en lay-out: Grafisch Ontwerpbureau Neo & Co, Velp
Procesbegeleiding: Miranda van Ark, MVA Communicatie Den Haag
Publicatie: maart 2016

