

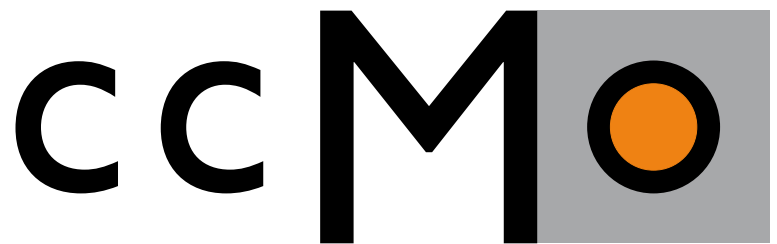


Toetsing en toezicht in de toekomst

CCMO



Toetsing en toezicht in de toekomst



De komende tien jaar van het Nederlandse toetsingssysteem  
voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

TOEKOMSTVISIE CCMO – JUNI 2009

## Inhoud

5	Voorwoord
6	Samenvatting
7	Summary
8	<b>1. Inleiding: een veranderend landschap</b>
	Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: ontwikkelingen
11	<b>2. Ontwikkelingen en de noodzaak tot verandering</b>
	Ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek
11	– Veranderingen in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen
12	– De Europese dimensie
12	– Compliance en complexiteit
13	– Implicaties
13	<i>Kader: Het decentrale toetsingssysteem en geneesmiddelenonderzoek</i>
16	<b>3. Wetgeving in perspectief</b>
	Kort historisch overzicht Nederlandse wet- en regelgeving mensgebonden onderzoek
16	– Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)
16	– Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
16	– Embryowet
17	– EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG
17	– Voorstel tot wijziging van de WMO
18	– De missie van de CCMO; oog voor mens en wetenschap
19	<i>Kader: Karakteristieke kenmerken van het Nederlandse peer reviewed toetsingssysteem</i>
20	<b>4. Werk in uitvoering</b>
	Wat doen de CCMO en erkende METC's nu?
20	– Het decentrale toetsingssysteem
21	– De kerntaken van de CCMO
23	– De CCMO als kenniscentrum voor METC's, onderzoekers en bedrijven
24	– Beschikbare middelen en uitvoering van taken

25	<b>5. Kwaliteit en doelmatigheid</b>
	Toekomstvisie dienstverlenend toetsingssysteem
26	<b>6. Blijvend aan de top</b>
	Voorwaarden en vereisten voor de toekomst
26	– Wetenschappelijke staf
27	– ICT-ondersteuning
29	– Bedrijfsvoering en administratieve ondersteuning
29	– Herijking posities medewerkers secretariaat
30	– ICT-budget
32	<b>7. Personele en financiële consequenties</b>
	Naar een goede basis voor de uitvoering van wettelijke taken
34	<b>8. Conclusies</b>
35	Noten
36	Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen



## Voorwoord

Voor tal van ziekten zijn verbeteringen van de bestaande behandeling noodzakelijk of is zelfs nog geen effectieve therapie voorhanden. Klinisch wetenschappelijk onderzoek is van groot belang om ook deze ziekten in de toekomst (beter) te kunnen bestrijden.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek draagt bij aan kennisvermeerdering en innovatie. Nederland heeft internationaal nog steeds een goede positie op het gebied van wetenschappelijk onderzoek. Het aantal wetenschappelijke publicaties dat voortkomt uit klinisch onderzoek is hoog, maar de concurrentie uit het buitenland – waar veel wordt geïnvesteerd in wetenschappelijk onderzoek – is aanzienlijk. De afgelopen jaren heeft de Nederlandse overheid grote bedragen geïnvesteerd in verschillende onderzoeksprogramma's en onderzoeksinstituten. Daarbij is het opzetten van een solide infrastructuur voor de uitvoering van klinisch onderzoek, waarvan het toetsingssysteem integraal onderdeel uitmaakt, onderbelicht gebleven. Het is de taak van de overheid om te zorgen voor adequate bescherming van proefpersonen die door hun deelname aan onderzoek bijdragen aan de wetenschap en zo aan betere gezondheidszorg.

Voordat wetenschappelijk onderzoek kan starten, worden vragen geformuleerd die het onderzoek beoogt te beantwoorden en de te meten uitkomsten omschreven. Ook wordt vastgesteld aan welke criteria proefpersonen (patiënten en gezonde vrijwilligers) moeten voldoen om aan een onderzoek mee te doen. Tevens wordt berekend hoeveel van deze proefpersonen aan de studie moeten deelnemen om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Deze punten vormen de kern van het onderzoeksdossier dat ter toetsing

wordt voorgelegd aan een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Bij het toetsen van klinisch wetenschappelijk onderzoek maken de commissieleden een afweging tussen enerzijds de belangen van de proefpersonen in termen van belasting en risico's en anderzijds de mogelijke baten en de bijdrage aan de medische wetenschap. Onafhankelijke en deskundige toetsing is van belang voor het maatschappelijke draagvlak om deel te nemen aan onderzoek.

Het Nederlandse decentrale toetsingssysteem is succesvol en de kosten ervan voor de centrale overheid zijn momenteel laag. Maar door de omvangrijke en complexe wet- en regelgeving en de steeds hogere eisen die aan de beoordeling worden gesteld, loopt het systeem tegen zijn grenzen aan. In deze toekomstvisie, opgesteld op verzoek van staatssecretaris Bussemaker, komen de doorgemaakte ontwikkelingen sinds de oprichting van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in 1999 aan de orde. Ook is de huidige stand van zaken beschreven. Op grond daarvan zijn aanpassingen geformuleerd die noodzakelijk zijn om het decentrale toetsingssysteem bestendig te maken voor de uitdagingen van de komende tien jaren. Uitgangspunten daarbij zijn een excellente inhoudelijke beoordeling en optimale dienstverlening aan onderzoekers en bedrijven door de CCMO én de erkende METC's. Dit vergt commitment van de verantwoordelijke bewindspersonen en een investering van de centrale overheid in de infrastructuur van het decentrale toetsingssysteem. Kern van het toetsingssysteem is de toegevoegde waarde van toetsing voor de bescherming van proefpersonen en voor de kwaliteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De uitdagingen die voor ons liggen zijn groot. Uitgebreide en complexe regelgeving heeft geleid tot veel bureaucratie en inefficiënte procedures. Daarnaast stelt de samenleving steeds hogere eisen aan de toetsing. De komende jaren wil de CCMO zich daarom samen met de erkende METC's richten op de innovatie van de uitvoering van de taken en dienstverlening, en verdere kwaliteitsverbetering van de toetsing. Betere dienstverlening moet leiden tot een efficiënt en transparant toetsingssysteem. De aandacht en tijd van deskundigen in de toetsingscommissies kan dan optimaal worden benut voor de inhoudelijke beoordeling van onderzoeksdossiers, terwijl de administratieve lasten voor onderzoekers en bedrijfsleven omlaag gaan. Scholing van medewerkers én commissieleden van erkende METC's en de CCMO moet leiden tot geoliede werkprocessen en uitmuntende beoordelingen door de toetsingscommissies. De samenleving moet er immers op kunnen vertrouwen dat deelname van proefpersonen aan onderzoek veilig is en kan leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap, waar zowel huidige als toekomstige patiënten bij zijn gebaat.

Prof dr GH Koëter  
voorzitter CCMO

## Samenvatting

Voordat een onderzoek met proefpersonen in ons land kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen, de erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Dit is geregeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Deze wet is pas na uitvoerige parlementaire discussie in de jaren negentig tot stand gekomen en heeft voorjaar 1999 geleid tot de oprichting van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO heeft van de wetgever bij de start een groot aantal taken gekregen die in de afgelopen 10 jaar nog verder zijn uitgebreid. Zo houdt de CCMO onder meer toezicht op de erkende METC's en treedt zij op als bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek. Ook beoordeelt zij voor een aantal categorieën onderzoek zelf de onderzoeksdossiers.

Op basis van de WMO is de afgelopen 10 jaar een hecht decentraal toetsingssysteem ontstaan waarbij een cruciale rol is weggelegd voor de erkende METC's. Deze commissies beoordelen het leeuwendeel van de circa 1800 onderzoeksdossiers die jaarlijks in ons land worden ingediend. De leden van deze commissies verrichten hun beoordelingswerk veelal zonder enige vergoeding. Ondersteuning wordt geboden vanuit de secretariaten, zodat de commissieleden zich kunnen richten op het inhoudelijke toetsingswerk.

Bij de eerste evaluatie van de WMO in 2004 werd geconcludeerd dat de wet in hoofdlijnen goed functioneert. Inmiddels is duidelijk geworden dat er grote veranderingen gaande zijn in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Nieuwe onderzoeksdesigns en innovatieve interventies worden bedacht. Deze moeten worden getest bij proefpersonen. De Nederlandse overheid

investeert momenteel vele honderden miljoenen euro's in innovatief klinisch onderzoek, maar investeringen in het decentrale toetsingssysteem zijn uitgebleven. De CCMO kan daardoor momenteel haar huidige wettelijke taken – en de taken die daaruit onlosmakelijk voortvloeien – niet naar behoren uitvoeren. Tegelijkertijd stellen de samenleving en de wetgever steeds hogere eisen aan zowel de beoordeling als de uitvoering van onderzoek met proefpersonen.

Door de geschetste situatie is een revisie van het Nederlandse decentrale toetsingssysteem noodzakelijk, zodat toekomstige ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek het hoofd kunnen worden geboden en de CCMO haar opdracht kan vervullen. Op verzoek van staatssecretaris Bussemaker heeft de CCMO daarom deze toekomstvisie opgesteld. Hierin worden op basis van de ervaringen uit de eerste tien jaar van het bestaan van de commissie de toekomstige ontwikkelingen en behoeften geschetst.

Uitgangspunt van de toekomstvisie is een excellent decentraal toetsingssysteem met goede waarborgen voor de proefpersonen én optimale dienstverlening door de CCMO en erkende METC's aan haar klanten, de wetenschappelijke onderzoekers en de industrie. Om deze doelstellingen te kunnen bereiken, moet de komende jaren een voortreffelijke ondersteuning van de commissieleden door een goed geoliede organisatie van secretariaten worden opgezet. Tevens van groot belang is dat er gerichte scholing komt voor zowel de commissieleden als de medewerkers.

De CCMO wil samen met de erkende METC's een professioneel toetsingssysteem ontwikkelen dat de samenleving vertrouwen biedt, efficiënt

en transparant is. Om dat te bereiken, zijn relatief beperkte investeringen nodig in zowel het personeel als de digitale dienstverlening. De kosten voor deze upgrade van het toetsingssysteem zijn gering ten opzichte van de vele miljoenen die de overheid de laatste jaren heeft geïnvesteerd in klinisch onderzoek.

Door de commissieleden te voorzien van goede (ICT-)voorzieningen en hen adequate ondersteuning te bieden, blijft het beoordelingswerk voor hen interessant en uitvoerbaar naast hun drukke dagelijkse werkzaamheden. Efficiënte werkprocessen en beteugeling van de bureaucratie moet het werken op de secretariaten aantrekkelijk houden. Blijven investeringen en ondersteuning achterwege, dan zal het animo voor hoogopgeleide professionals om zitting te nemen in een erkende METC en de CCMO afnemen. Tegelijkertijd neemt de complexiteit van het klinisch onderzoek verder toe, hetgeen de inzet van onafhankelijke deskundigen juist noodzakelijk maakt. Deze tegengestelde tendensen kunnen worden doorbroken door doelgerichte investeringen in mensen, opleiding en middelen. Daarmee ontstaat een toetsingssysteem dat ook de komende jaren berekend is op zijn taak: de bescherming van de vele duizenden Nederlandse proefpersonen die jaarlijks veelal belangeloos een bijdrage leveren aan de medische wetenschap en betere gezondheidszorg.



## Summary

Before research with human participants can start in our country a research file must be approved by an independent expert committee, the so-called 'accredited medical research ethics committee' (amREC). This is laid down in the Medical Research Involving Human Subjects Act (hereinafter referred to by its Dutch name the 'wmo'). The Act was formulated after extensive parliamentary discussion in the nineties and resulted in the establishment of the Central Committee on Research with Human Subjects (also known by its Dutch abbreviation 'ccmo') in spring 1999. The legislator assigned a great number of tasks to the ccmo at the time of its establishment, the number of which has only grown over the last ten years. The ccmo is, amongst other things, involved in supervising the accredited mreecs, and is the competent authority in trials with medicinal products and assesses research files for a limited number of research types.

In the last ten years a solid decentral review system has been established on the basis of the wmo in which a crucial role is laid down for the accredited mreecs. These committees assess the larger share of the approximately 1800 research files submitted annually in the Netherlands for review. In general the members of these committees do their review work without any compensation. Support is given by the secretariats, so that the committee members can focus on research assessment.

In the first evaluation of the wmo in 2004 it was concluded that in general the act serves its function well. Currently it has become clear that substantial changes are taking place in the field of medical research, where new research designs and innovative interventions are being considered which have to be tested on human participants.

The Dutch government currently invests hundreds of millions of Euros in innovative clinical research, but new investments in the review system have not been made. As a result the ccmo is presently unable to fulfil its legal obligations and the tasks that stem from these obligations in an appropriate way. At the same time society and the legislator demand higher requirements from both the review and the conduct of research with human participants.

These developments now require a revision of the Dutch decentral review system, in order for it to be able to stand up to the new developments in the medical research field and so that the ccmo can fulfil its legal obligations. It is for these reasons that the ccmo has, upon request of the State Secretary Bussemaker, written a Future Strategy on the basis of the experiences of the first ten years and describes future developments and needs.

The starting point of the Future Strategy is an excellent decentral review system with adequate safeguards for the research participants in clinical research and a first-rate service from the ccmo and accredited mreecs to their customers, the researchers and industry. To achieve these objectives an excellent support has to be set up for the committee members by a well-performing secretariat organisation and specific training of both the committee members and the staff members in the coming years.

The ccmo wishes to develop together with the accredited mreecs a professional, efficient and transparent review system that offers confidence to the general public. Relatively small investments are necessary in both personnel and ICT-services. The costs for this upgrade of the review system

are minimal compared to the millions of Euros that the government has recently invested in clinical research.

By providing the committee members with adequate ICT-services and support the review work will remain interesting and manageable on top of their busy daily work. Efficient processes and reduction in the bureaucracy will keep the work attractive for the staff members. The enthusiasm to sit on an accredited mreec or ccmo will decline when the described investments and services are not met. Simultaneously the complexity of the medical research will increase, which makes the contribution of independent highly educated committee members even more important. These opposite trends can be dealt with by targeted investments in people, education and means. This will result in an upgraded review system that can fulfil its responsibilities the next coming years which is: the protection of the thousands of Dutch research participants that voluntarily contribute annually to medical research and a better health care system.

# I. Inleiding: een veranderend landschap

## Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: ontwikkelingen

Sinds de inwerkingtreding van de wmo in 1999 zijn grote veranderingen gaande in het onderzoek naar de behandeling van ziekten.<sup>1</sup> Deze zijn waarneembaar bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, andere producten en interventies. Zo is bijvoorbeeld de grens tussen medicijnen, (medische) hulpmiddelen en voedingsmiddelen aan het vervagen. Steeds vaker rijst de vraag of een medisch hulpmiddel of voedingsmiddel niet (tevens) moet worden gezien als een geneesmiddel of, in bepaalde gevallen, aan de eisen moet voldoen die ook aan geneesmiddelen worden gesteld.

Ook binnen het domein van de farmaca zijn grote veranderingen te zien. De ontwikkeling van medicijnen was traditioneel vooral gebaseerd op het synthetiseren van kleine chemische verbindingen met een farmacologische werking en het testen daarvan in dierexperimenteel onderzoek en vervolgens bij de mens. Deze aanpak was lang niet altijd gebaseerd op grondige kennis van de biologie van ziekten, maar leverde desondanks grote successen op.

De ontwikkelingen in de celbiologie en de genetica maken dat de moleculaire kennis van ziekten sterk toeneemt. Hierdoor zullen de behandelmogelijkheden veel meer uiteenlopen dan uitsluitend therapie met een klassiek geneesmiddel. Naar verwachting zal dit de komende jaren leiden tot een grootschalige toename van het aantal behandelmethoden. Nu al hebben de meer biologisch dan chemisch georiënteerde researchmethoden veel invloed op onderzoek bij de mens. De impact daarvan zal de komende jaren alleen maar toenemen.

De laatste jaren is een sterke toename te zien van innovatie direct vanuit een universiteit of klein bedrijf, die haar toepassing vindt in de kliniek.

Deze innovaties zijn meestal niet gebaseerd op een traditioneel geneesmiddel bestaande uit een chemische verbinding. De op eiwit gebaseerde geneesmiddelen zullen de komende jaren in aantal toenemen. Zij hebben in de regel een smalle therapeutische bandbreedte en een complexere toedieningsvorm. Daarnaast zien we steeds vaker combinaties van een medisch hulpmiddel plus een op basis van biotechnologie geproduceerd geneesmiddel of een voor de patiënt geïndividualiseerd celtherapeutikum, voedingsmiddel of zelfs een operatietechniek. De geschetste ontwikkelingen zullen de komende jaren in een stroomversnelling komen en in complexiteit toenemen. Duidelijk is dat al deze nieuwe interventies eerst moeten worden getest bij proefpersonen.

Het is essentieel dat proefpersonen en publiek erop kunnen vertrouwen dat onderzoek veilig is en onderzoeksgegevens tot betrouwbare conclusies leiden. In Nederland valt het grootste deel van de beoordelingen van dergelijk onderzoek onder de taak van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Dit is geregeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo). Het door deze regels gecreëerde decentrale toetsingssysteem is dienstverlenend aan publiek en wetenschap. Dit op peer review gebaseerde systeem is voor de centrale overheid relatief goedkoop. Het maakt optimaal gebruik van de in Nederland breed aanwezige expertise op de vele gebieden van de medische wetenschap. Door de toegenomen complexiteit van klinisch onderzoek en de hoge eisen die de samenleving stelt aan de inhoudelijke toetsing, wordt voor de beoordeling van onderzoeksdossiers echter een groot beroep gedaan op de leden van de METC's, de CCMO en hun organisatie.

Een tweede tendens in het veranderende landschap van het klinisch onderzoek de afgelopen tien jaar is het toenemen van de wet- en regelgeving. Doordat het onderzoek complexer is geworden en er steeds hogere maatschappelijke eisen aan de veiligheid van het ontwikkelingsproces worden gesteld, is de regelgeving en vooral de implementatie daarvan ingewikkeld. Deels komt dit doordat de regels zijn geformuleerd voor onderzoek met geneesmiddelen dat moest leiden tot registratie en marktintroductie. Dat heeft geleid tot best practices die konden worden uitgevoerd dankzij het omvangrijke operationele apparaat van de farmaceutische industrie.

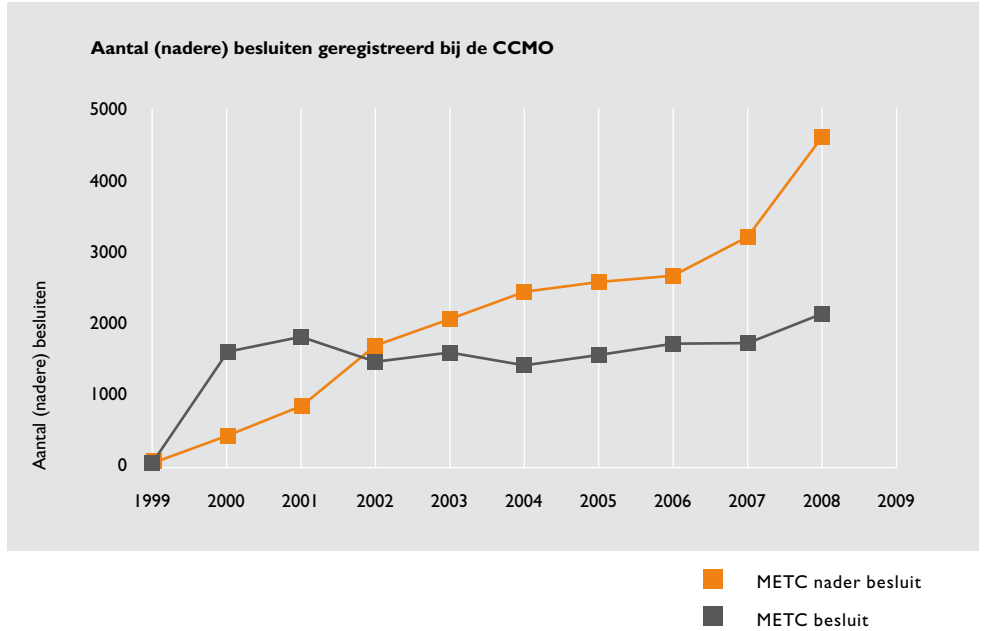
De uitwerking van de wetgeving heeft geleid tot een aanzienlijke toename van de kosten van klinisch onderzoek. Deze kunnen worden gedragen door de farmaceutische industrie. Voor de academische wereld zijn de kosten voor zogenaamd niet-commercieel investigator initiated onderzoek echter relatief zeer hoog. Toch is er geen goed argument om de regels niet ook op dit type onderzoek toe te passen. Wel zijn er tot nu toe maar weinig fondsen beschikbaar voor kwaliteitscontrole en -borging voor investigator initiated onderzoek. Hierdoor zal opgedane kennis onvoldoende de weg naar de kliniek vinden.

Het is waarschijnlijk dat de huidige best practices voor het registratieonderzoek te complex zijn voor sommige onderzoeken die in de universitaire omgeving worden opgezet. Het translationele onderzoek heeft echter evenzeer goede kwaliteitsborging nodig. Bij de toetsing van onderzoek moet steeds meer rekening worden gehouden met de kwaliteit van de uitvoering. Dat zal zonder twijfel leiden tot een verzwaring van de taken van het toetsingssysteem.

Figuur 1

Resultaten van een tienjarenanalyse van de besluiten en nadere besluiten van erkende METC's die bij de CCMO zijn geregistreerd vanaf de invoering van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in 1999.

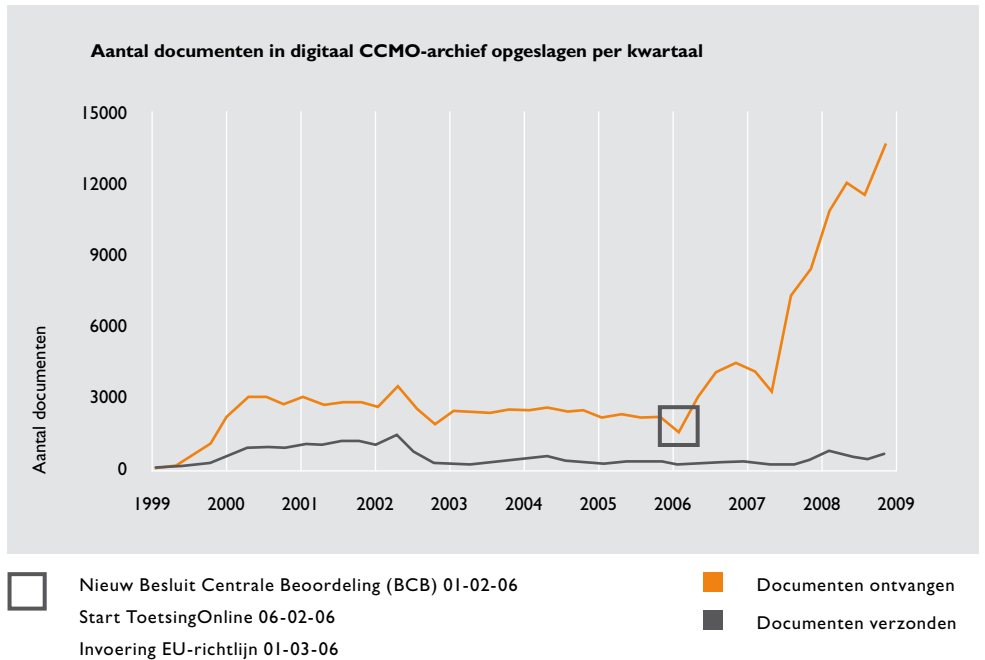
Zwarte lijn: het aantal primaire METC-besluiten.  
Oranje lijn: het aantal nadere METC-besluiten naar aanleiding van de beoordeling van wijzigingsvoorstellen bij lopend onderzoek.



Figuur 2

Het aantal ontvangen en verzonden documenten van de CCMO vanaf de invoering van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in 1999 per kwartaal. Als gevolg van de invoering van de gewijzigde WMO kreeg de CCMO op 1 maart 2006 de taak van bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek.

Eén maand eerder (op 1 februari 2006) trad het gewijzigde Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) in werking. Sindsdien krijgt de CCMO meer onderzoeksdossiers ter beoordeling aangeboden. Op 6 februari 2006 werd de webportal ToetsingOnline operationeel. Het aantal verzonden verklaringen van 'geen bezwaar' van de bevoegde instantie vanuit de webportal ToetsingOnline is in dit overzicht niet meegenomen.



Een tienjarenanalyse maakt duidelijk hoe de aantallen geregistreerde besluiten en nadere besluiten over medisch-wetenschappelijk onderzoek zich hebben ontwikkeld (zie pagina 9, figuur 1). Het aantal beoordeelde onderzoeksdoSSIERS is sinds de invoering van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) vrijwel stabiel gebleven. Het aantal nadere besluiten over goedgekeurd onderzoek – als gevolg van amendementen die worden ingediend tijdens de uitvoering van het onderzoek – neemt echter al jaren toe. De amendementen betreffen inhoudelijke wijzigingen van het onderzoeksprotocol of, bij multicenteronderzoek, het toevoegen van een nieuw deelnemend centrum. Dit betekent dat onderzoekers en bedrijven per onderzoeksdoSSIERS meer amendementen indienen die door de erkende METC's moeten worden beoordeeld, en waarvan de CCMO vervolgens de besluiten moet verwerken. De werklast bij zowel de erkende METC's als de CCMO is daardoor toegenomen. De uitkomsten van de tienjarenanalyse suggereren dat deze tendens zich ook in 2009 zal voortzetten. De oorzaak hiervan moet worden gezocht bij zowel de uitbreiding van de wet- en regelgeving als bij de toegenomen complexiteit van het klinisch onderzoek.

Een analyse van het totale aantal documenten dat bij de CCMO wordt ingediend met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek laat zien wat de gevolgen zijn van het nieuwe Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) op 1 februari 2006 en de invoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG op 1 maart 2006 (zie pagina 9, figuur 2).

Het aantal ontvangen documenten (onderzoeksvoorstellen, amendementen, voortgangsverslagen, meldingen van bijwerkingen en eindverslagen, etcetera) is sindsdien fors gestegen en lijkt nog steeds toe te nemen.

# 2. Ontwikkelingen en de noodzaak tot verandering

## Ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek

### Veranderingen in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen

Tussen 1900 en 1950 waren uitsluitend academische instellingen, zoals universiteiten en voorgangers van de universitair medische centra, betrokken bij klinisch wetenschappelijk onderzoek. Met de sterke opkomst van de farmaceutische industrie in de jaren '50 werd echter een voortschrijdende dominantie van die partij zichtbaar. Eerst betrof dat vooral het identificeren en preklinisch testen van nieuwe middelen. Wat betreft proces en inhoud werd de klinische ontwikkeling ervan volledig overgelaten aan medisch specialisten. Registratie van een nieuw geneesmiddel had niet veel om het lijf. Zo kon in de jaren '60 het middel azathioprine, gesynthetiseerd door de Nobelprijswinnaars Hitchings en Elion bij het bedrijf Wellcome, al na twee jaar op de markt komen. Nog steeds is het onder de naam Imuran beschikbaar als een van de behandelingen bij auto-immuunziekten.

In andere gevallen, zoals bij het middel thalidomide (Softenon), verliep de introductie desastreus. Pas na ruim vier jaar en de geboorte van duizenden kinderen met ernstige afwijkingen, werd het middel eind 1961 in de meeste landen van de markt gehaald. In de decennia erna leidde een opeenvolging van zaken die misgingen, zowel wat betreft bijwerkingen als procesfalen of fraude, tot een complex registratiesysteem. Regels, registratie en daarvoor benodigde onderzoeken maakten de ontwikkeling van geneesmiddelen tot een langdurig en kostbaar proces. Vanwege de hoge kosten heeft de farmaceutische industrie daar in toenemende mate de controle over gekregen.

Het onderzoek naar klassieke geneesmiddelen werd daardoor de drijvende kracht voor al het klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Jarenlang stond het onderzoek naar klassieke geneesmiddelen centraal bij klinische geneesmiddelenstudies. Die trend wordt nu echter door een aantal ontwikkelingen doorbroken. In de eerste plaats neemt het aantal nieuw geregistreerde geneesmiddelen af, terwijl de ontwikkelingskosten ervan nog steeds toenemen. Onzekerheid over de voorspelbaarheid van de (bij)werkingen van dit lange en kostbare ontwikkelingsproces draagt bij aan twijfels over het model ervoor. Voorbeelden hiervan zijn rofecoxib (Vioxx) en, recent, de cannabinoïdantagonisten waarbij de kosten-batenanalyse na de marktintroductie in het nadeel van die middelen uitviel.

Daarnaast ontstond het besef dat innovatie niet meer alleen vanuit chemische synthese kon komen. Betere kennis van de biologie van de ziekte, gecombineerd met op eiwitten gebaseerde middelen tot werkzaamere medicijnen, ligt ten grondslag aan de biotechnologie-industrie en biedt nieuwe kansen.

De integratie van kennis uit de prekliniek met klinische toepassingen bij ziekte zou tot een verkorting en verbetering van het ontwikkelingsproces moeten leiden. Dit is de basis van de translationele geneeskunde. Hierdoor zal het primaat van de ontwikkeling van geneesmiddelen weer meer in de richting van wetenschappelijke instituten verschuiven, maar nu wel onderhevig aan dezelfde uitgebreide regelgeving als waar de farmaceutische industrie al mee te maken had. Bovendien gaat het nu niet meer alleen om moleculen, maar meer om combinaties van verschillende interventies en technieken.

De Nederlandse overheid draagt hier al aan bij via grootschalige vernieuwende publiekprivate initiatieven. Zo wordt het Center for Translational and Molecular Medicine (CTMM, Eindhoven)

gestimuleerd met 150 miljoen euro (5 jaar), het Top Instituut Pharma (TI Pharma, Leiden) met 130 miljoen euro (5 jaar), Translationeel Gentherapieonderzoek met 15,9 miljoen euro (11 jaar) en het Translationeel Adult Stamcelonderzoek van ZonMw met 22,4 miljoen euro (14 jaar). Dit zijn voorbeelden van onderzoeken waarin door de overheid meer dan 300 miljoen euro wordt geïnvesteerd. Ook andere Europese landen investeren sterk in dit onderzoeksgebied. Een voorbeeld hiervan is het Innovative Medicines Initiative (IMI), een subsidieprogramma van de Europese Unie en de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Deze initiatieven leiden zonder twijfel tot meer onderzoek met proefpersonen. Daarop moet ook het Nederlandse toetsingsstelsel zijn berekend.

Ook van invloed zijn recente inzichten dat er meer research moet plaatsvinden bij kinderen en dat door de vergrijzing het belang van dementieonderzoek bij wilsonbekwame volwassenen toeneemt. Dergelijk onderzoek was tot nu toe vrij zeldzaam. Het is zeer belangrijk dat het juist onder deze kwetsbare proefpersonen plaatsvindt. De overheid heeft recentelijk een substantiële financiële bijdrage verstrekt voor de oprichting van het Medicines for Children Research Network (MCRN) dat als doel heeft meer onderzoek voor kinderen uit te voeren. De toename van onderzoek met deze kwetsbare groepen vereist wel het uiterste van het toetsingsstelsel: centraal staat het vinden van een goede balans tussen enerzijds het belang van de proefpersoon en anderzijds dat van de medische wetenschap.

Betreffende de opzet (design) van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn

er eveneens belangrijke veranderingen gaande. De industrie is in toenemende mate geïnteresseerd in zogenaamde adaptive designs van onderzoeksprotocollen. Hierbij zijn wijzigingen van de studieopzet mogelijk nadat de proefpersonen zijn geïncorporeerd, terwijl de wetenschappelijke integriteit niet wordt aangetast. Deze modificaties moeten wel duidelijk in het onderzoeksprotocol worden opgenomen. Ook behoeven zij goedkeuring van de oordelende toetsingscommissie. Dergelijke designs leiden tot een verdere toename van het aantal amendementen en zodoende tot een groter beroep op de toetsingscommissies die de wijzigingen moeten beoordelen.

Een andere trend is de toenemende publieke aandacht voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voorbeelden zijn de media-aandacht voor de vrijwilligertrial met het middel TGN1412 in het Verenigd Koninkrijk, waarbij proefpersonen in ernstige problemen kwamen (zie kader pagina 13 ‘Het decentrale toetsingssysteem en geneesmiddelenonderzoek’). In Nederland is er het voorbeeld van het probiotica-onderzoek in Utrecht. De implicaties daarvan zijn eveneens niet alleen wetenschappelijk, maar strekken zich uit tot de politiek.

In Oostenrijk speelde recentelijk een affaire rond een uroloog die zijn onderzoek met stamcelinjecties in de blaas op onreglementaire wijze uitvoerde.<sup>2</sup> Deze studie was in ons land al tevoren door de toetsingscommissie afgewezen, zodat Nederlandse patiënten niet zijn blootgesteld aan dergelijk ondeugdelijk onderzoek. Een goed beoordelingssysteem met waakzame toetsingscommissies is en blijft dus van groot belang, zeker nu het aantal belanghebbenden en de omvang van de economische belangen toenemen.

## De Europese dimensie

Een aanzienlijk deel van het onderzoek vindt niet alleen in Nederland plaats. Globalisering vergt samenwerking met andere landen en werelddelen. De uitoefening van gezondheidszorg en de daarbij behorende research is in Europa echter nog uiterst divers. De harmonisatie die heeft plaatsgevonden door de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG voor geneesmiddelonderzoek is noodzakelijk geweest; daardoor is namelijk in de gehele EU een basisniveau van controle aangebracht. Klinisch onderzoek behelst echter veel meer dan uitsluitend geneesmiddelonderzoek bedoeld voor registratie. In Nederland vormt dit deel maar ongeveer een kwart van al het onderzoek waarbij mensen zijn betrokken. Daarnaast zijn er Europese landen die vrijwel niet bijdragen aan innovatie op dit gebied. Deze landen zijn vooral betrokken bij de uitvoering van onderzoeken in latere ontwikkelingsfasen. Dat vergt andere beoordelingsvormen dan wanneer een groter deel van het onderzoek translationeel en innovatief is.

De CCMO heeft ervoor gekozen om het Nederlandse decentrale toetsingssysteem te optimaliseren voor de situatie in onze klinische wetenschappelijke cultuur en traditie. Recentelijk werd het belang van deze keuze nog eens onderstreept door een groep van honderd Engelse klinisch wetenschappers. In een ingezonden brief, die januari dit jaar in The Times werd geplaatst, beklagen zij zich over de onmogelijkheid innovatief onderzoek te doen in het Verenigd Koninkrijk. De wetenschappers verwijzen daarbij naar het meer toepasselijke en op de praktijk toegesneden Nederlandse model.<sup>3</sup> De voordelen van het Nederlandse decentrale toetsingssysteem werden onlangs nog door andere Britse onderzoekers onderstreept.<sup>4</sup>

## Compliance en complexiteit

Globaal gezien kunnen de ontwikkelingen in het klinisch wetenschappelijk onderzoek worden samengevat met twee woorden: compliance en complexiteit. Steeds complexere interventies zullen worden toegepast in een maatschappelijke omgeving die steeds meer transparantie en toepassing van regels vergt, met een toenemende vraag om het afleggen van verantwoording. Navolging van de regels stelt steeds hogere eisen aan onderzoekers, bedrijven en zeker ook aan de CCMO en de erkende METC's.

## Implicaties

Externe ontwikkelingen en de wetgeving dicteren de concrete stappen. In Nederland is nu een decentraal toetsingssysteem operationeel, dat in veel opzichten vooruitloopt op de internationale situatie. Dit systeem is gebaseerd op uitgesproken strategische keuzes van de Nederlandse overheid, maar oogst internationaal erkenning en interesse. Afgeleide zaken, zoals de webportal Toetsing-Online, de openbaarmaking van kerngegevens van onderzoek en de regels voor patiënteninformatie, zijn eveneens voor vele landen richtinggevend. Het Nederlandse verzekeringssysteem voor deelnemers aan onderzoek is uniek in de wereld en geeft geharmoniseerde bescherming aan alle proefpersonen zonder de noodzaak van rechtszaken tegen betrokken bedrijven.

Bij de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving, is de gedecentraliseerde en geïntegreerde aanpak van de toetsing die ons land kent het belangrijkste kenmerk.

Decentralisatie vergt overigens wel harmonisatie, kwaliteitscontrole en opleiding van METC-leden en medewerkers. De personele en materiële inzet die daarvoor nodig is, is een onvermijdelijk gevolg van het systeem. Voor het ministerie van vws heeft de keuze voor dit systeem budgettaire consequenties, ook al zijn deze in de huidige periode van toenemende druk op de begroting niet gewenst. In Nederland wordt echter nu al gebruikgemaakt van de expertise van ruim 600 wetenschappers, artsen, zorgverleners en leken die praktisch belangeloos hun diensten verlenen in erkende METC's en de CCMO. Adequate ondersteuning van commissieleden kost inderdaad geld, maar hoofdzakelijk voor

## Het decentrale toetsingssysteem van geneesmiddelenonderzoek

Tijdens discussies binnen de CCMO ter voorbereiding van het implementatietraject van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG speelde het capaciteits- en expertisevraagstuk een belangrijke rol. Vraag was of de nieuwe bevoegde instantie wel voldoende hooggekwalificeerde medewerkers te werk kan stellen voor de multidisciplinaire beoordeling van de honderden onderzoeksdossiers en wijzigingvoorstellen die jaarlijks worden ingediend. De dominante gedachte binnen de CCMO was dat het vergaren van voldoende expertise bij een bevoegde instantie voor een zware inhoudelijke beoordeling van alle geneesmiddelen-dossiers problematisch zou worden. Bovendien zouden de kosten daarvan aanzienlijk zijn. Voor de wetgever was het aansluiten bij de bestaande situatie een van de belangrijkste overwegingen om de inhoudelijke beoordeling van geneesmiddelen-dossiers neer te leggen bij de erkende METC en de bevoegde instantie slechts een marginale toets te laten uitvoeren.

Zoals de meeste andere EU-lidstaten, koos het Verenigd Koninkrijk voor een andere aanpak: centrale uitvoering van de medisch-wetenschappelijke en veiligheidsbeoordeling door de registratieautoriteit, het Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).<sup>5</sup> De Britse METC's werd geadviseerd zich te beperken tot een ethische toets en de wetenschappelijke en de veiligheidsbeoordeling over te laten aan de bevoegde instantie (MHRA). De gevolgen van deze keuze laten zich goed illustreren door de gebeurtenissen in maart 2006, toen zes gezonde vrijwilligers ternauwernood aan de dood ontsnapten terwijl zij meededen aan een geneesmiddelenonderzoek met het middel TGNI412. Een analyse toont aan dat op vele fronten fouten zijn gemaakt. Zo was er geen sprake van een deugdelijke medisch-wetenschappelijke beoordeling door de Britse bevoegde instantie. De beoordeling bleef beperkt tot drie separate deelrapporten over de medische, farmaceutische en veiligheidsaspecten zonder synthese of herkenning van de noodzaak tot het inschakelen van externe deskundigen.<sup>6</sup> Mogelijk speelden tijdsdruk, capaciteitsproblemen en gebrek aan expertise hierbij een rol.<sup>7</sup>

Een ander kenmerk van het Nederlandse systeem is de onafhankelijkheid van de verschillende instanties die betrokken zijn in de geneesmiddelenketen, zoals de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de registratieautoriteit, te weten het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), en de CCMO met de erkende METC's. Deze drie partijen werken op deelgebieden nauw samen, maar kunnen wanneer nodig nog steeds onafhankelijk opereren.

In Engeland zijn de registratieautoriteit, de inspectie en de goedkeuring van onderzoek met mensen in één enkele organisatie verenigd. Als zich incidenten voordoen, zoals bij TGNI412, wordt daardoor veel vergegd van de zelfkritiek van een dergelijk systeem. Bij het onderzoek naar die zaak bleven de registratieautoriteit en de ethische commissie geheel buiten schot. De Britse overheid bleek niet in staat te zijn een verantwoordelijke partij aan te wijzen.<sup>8</sup> De rechtszaken over de schadevergoeding voor de Engelse proefpersonen die ernstige schade opliepen als gevolg van de toediening van TGNI412, zijn nog steeds niet afgerond. Wel is al duidelijk dat zij niets kunnen claimen bij het inmiddels failliete biotechbedrijf. In Nederland zou de uitkering van een schadevergoeding op basis van de proefpersonen-verzekering geen probleem zijn geweest.

het inrichten van een goed systeem voor informatievoorziening, inhoudelijke en administratieve ondersteuning en opleiding. Alternatieve beoordelingsarrangementen vanuit een centrale overheidsinstantie, waarbij veelal expertise extern zou moeten worden ingehuurd, zijn vele malen duurder. Het is immers niet te verwachten dat de hoge mate van expertise die nodig is voor de toetsing in een gecentraliseerde dienst is te realiseren, laat staan op peil kan worden gehouden.

Op het gebied van onderzoek is er in Nederland ook veel expertise aanwezig bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en kennisinstellingen als het Nederlands Bijwerkingen Centrum (Lareb) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Samenwerking tussen die organisaties – in plaats van één enkele organisatie – is een gevolg van gemaakte keuzes. Op het moment is die samenwerking goed en vinden allerlei gezamenlijke projecten plaats waarbij de afzonderlijke kennis optimaal wordt gebundeld. Voorbeelden hiervan zijn het onderzoek naar de probiotica-affaire (IGZ en CCMO), de advisering van het RIVM aan de CCMO bij onderzoeksdossiers over vaccins en gentherapie, de invoer van de kerngegevens van geneesmiddelenonderzoek in de Europese trialdatabank (CBG en CCMO) en de invoer van gegevens over bijwerkingen in de Europese bijwerkingendatabank (Lareb en CCMO). Desondanks vergt deze samenwerking in de toekomst investeringen om de coördinatie van taken en de geleiding van informatie goed te laten verlopen.

De voordelen van het gekozen model voor de onafhankelijkheid zijn groot; bij eventuele incidenten kan de toezichthouder onafhankelijk onderzoek uitvoeren bij de betrokken partijen.

De taken van de professionals in de toetsingscommissies zijn door toegenomen eisen en complexiteit niet eenvoudiger geworden. Adequate IT- en personele ondersteuning zijn van het grootste belang om het beoordelingswerk goed te kunnen blijven uitvoeren en interessant te houden. De webportal ToetsingOnline kan grote besparingen opleveren door het terugdringen van papierstromen. Bij volledige implementatie van de portal is dat een aanpak waarmee Nederland vooroploopt.

Dergelijke innovaties kunnen, nog voordat ze bij de erkende METC's worden geïmplementeerd, goed worden getest bij de CCMO. Een voorbeeld is het digitaal verspreiden van vergaderstukken. Dit levert de CCMO een grote administratieve (tijds)besparing op en leidt tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit en overzichtelijkheid van het digitale archief, nog los van het grote milieuvoordeel. De invoering van dergelijke nieuwe digitale toepassingen bij de erkende METC's gaat nu nog te langzaam, maar is wel noodzakelijk en vergt dus ondersteuning.

Voor de meeste onderzoekers is de complexiteit van de regelgeving een gegeven, maar wel moeilijk volledig te overzien. Goede voorlichting en ondersteuning zijn daarom essentieel. Voorlichting aan bedrijven en onderzoekers maakt strikt genomen echter geen deel uit van de taken van de CCMO en de erkende METC's. Toch is dat onvermijdelijk en noodzakelijk.

In de eerste plaats verbetert voorlichting de indiening en wordt zo in een latere fase tijd bespaard. De toetsende organisaties, erkende METC's en de CCMO, hebben daarin een duidelijke taak. De ondersteuning door de CCMO zelf zal vooral indirect verlopen via berichtenservices, de website en ondersteunende documenten als

templates, sjablonen, voorbeeldbrieven en de handleiding voor de invoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken op de werkvloer. De ambities op dit gebied vergen eveneens een bescheiden extra inzet. In ieder geval is vertraging van het onderzoek – en in beginsel dus van innovatie – door langzame administratieve afhandeling in economische zin negatief. Investeren in IT en in mensen blijft dus tot op zekere hoogte nodig om het proces goed te laten verlopen. Overigens lijkt dat in ons land al beter te gaan dan de in ons omringende landen. Terwijl onderzoekers in andere EU-lidstaten klagen over een sterke afname van researchprojecten, blijft het totale aantal onderzoeksdossiers in Nederland al jaren stabiel op hetzelfde niveau.<sup>9</sup> Het aantal onderzoeksdossiers dat de CCMO als gevolg van gewijzigde wet- en regelgeving moet beoordelen, laat de laatste jaren zelfs een forse stijging zien (zie figuur 3).

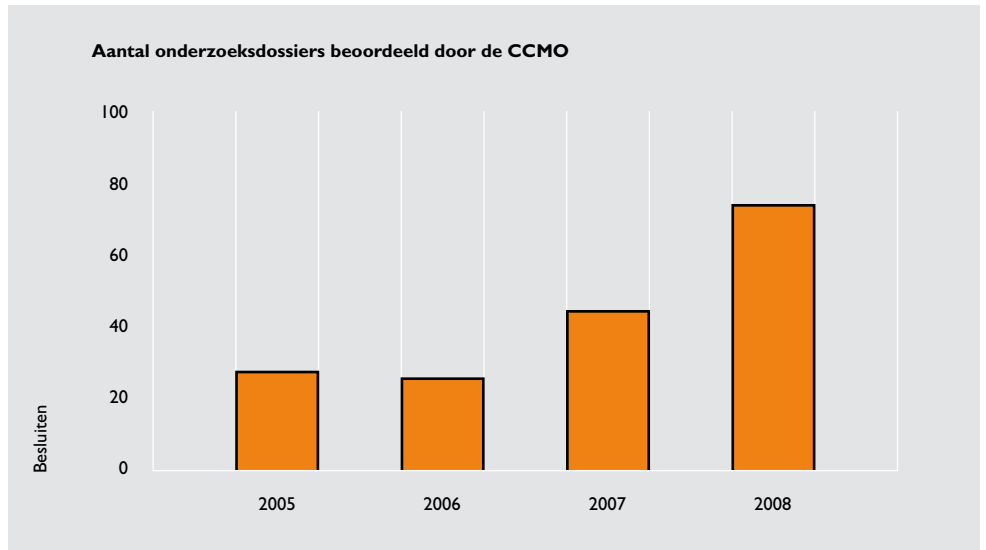
Het is noodzakelijk dat METC-leden en secretariaatsmedewerkers zich op allerlei gebieden scholen. De CCMO kan daaraan bijdragen door het stellen van duidelijke eisen. De zorg voor het op peil houden van het kennisniveau en de daadwerkelijke scholing kan aan marktpartijen worden overgelaten, maar het is zeker te overwegen om een deel ervan in eigen hand te houden of in samenwerking met de beroepsverenigingen te organiseren. Anders kan de CCMO namelijk de kwaliteit en continuïteit van de scholing niet garanderen.

Ook de integriteit van het toetsingssysteem is niet automatisch geborgd. Een risico van centrale organisaties is dat met de tijd de kwaliteit ervan terugloopt. Daarvoor zijn systemen voor kwaliteitsborging (geharmoniseerde procedures) nodig, maar ook vormen van kwaliteitscontrole



**Figuur 3**

Toename van het aantal door de CCMO beoordeelde onderzoeksdoossiers in de periode 2005–2008 (bron: jaarverslag CCMO 2008).



als audits van beoordelingsprocedures en speciale situaties (bijvoorbeeld onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen). Eveneens moeten erkende METC's (en de CCMO zelf) worden gevisiteerd en uitgebreide evaluaties van het administratief handelen en de beoordelingspraktijk ondergaan. Hoewel de CCMO daarbij kan samenwerken met de beroepsverenigingen, trekt dit eveneens een wissel op de tijd van CCMO-medewerkers en de leden van de commissie.

In een aantal gevallen is al duidelijk geworden dat goede publieksvoorlichting en contact met de media essentieel is voor de transparantie van het toetsingssysteem. Juist bij een gedecentraliseerd systeem is professionele public relations van groot belang. Het CCMO-jaarverslag is een belangrijke bron van kennis over de omvang en staat van het klinisch onderzoek in Nederland. Daarnaast is de CCMO-databank het enige trialregister ter wereld dat met zekerheid compleet is. Dit levert zeer waardevolle gegevens op voor het vormen van beleid over onderzoek met mensen in ons land.

Het Nederlandse toetsingssysteem kan goed het hoofd bieden aan de vereisten van compliance en complexiteit. Omdat de ontwikkelingen voortgaan, vergt de keuze voor het decentrale integrale peer reviewed systeem wel investeringen. Nederland voert beleid dat erop is gericht om met medische innovatie aan de top te blijven opereren. Daar hoort ook een kwalitatief hoogwaardig toetsingssysteem bij.

# 3. Wetgeving in perspectief

## Kort historisch overzicht Nederlandse wet- en regelgeving mensgebonden onderzoek

### Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)

In 1999 trad de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking. Hieraan ging een jarenlange discussie in het parlement vooraf. In samenhang met de inwerking-treding van de WMO werd hetzelfde jaar de CCMO geïnstalleerd.<sup>10</sup> Uitgangspunt bij de totstandkoming van de WMO was de bestaande praktijk van decentrale peer reviewed toetsing door multidisciplinair samengestelde METC's. De CCMO kreeg onder meer de taak om METC's te erkennen en toezicht te houden op hun werkzaamheden. Met de komst van de WMO werden de erkende METC's zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) die op afstand van de centrale overheid een overheidstaak uitvoeren. De keuze voor decentrale toetsing door ZBO's op afstand van de centrale overheid werd mede ingegeven doordat een vorm van staatsethiek moest worden voorkomen.<sup>11</sup>

Een breed samengestelde toetsingscommissie met professionals die verschillende wettelijk vereiste disciplines vertegenwoordigen, toetst het volledige onderzoeks dossier. Hierbij wordt uitgegaan van geïntegreerde beoordeling. Dit betekent dat tijdens de plenaire beraadslaging zowel de ethische, medische als wetenschappelijk aspecten van het onderzoek aan de orde komen. De toetsingscommissie komt zo tot een geïntegreerd oordeel over al deze aspecten. Scheiding van de ethische versus de medisch-wetenschappelijke toets wordt als onwerkbaar ervaren. Is een onderzoek met proefpersonen immers wetenschappelijk niet deugdelijk, dan is het per definitie ook ethisch niet aanvaardbaar.

### Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Met de komst van de WMO in 1999 trad ook het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) in werking.<sup>12</sup> Dit besluit regelt de beoordeling van specifieke categorieën onderzoeks dossiers door de CCMO. Bij haar oprichting werd de beoordeling van twee onderzoeksgebieden toegewezen aan de CCMO: gentherapie en xenotransplantatie. Nog voordat de CCMO daadwerkelijk startte met haar toetsingstaak, wilde de Tweede Kamer een moratorium op xenotransplantatieonderzoek met levend dierlijk materiaal.<sup>13</sup> Dit heeft een wettelijke basis gekregen in de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv). In de jaren daarna is het BCB uitgebreid met de beoordeling van onderzoek met humane geslachtscellen en opiaten. Op 1 februari 2006 is het BCB voor het laatst aangepast. Hierbij is het aantal onderzoeksgebieden waarop de CCMO beoordeeld aanzienlijk uitgebreid, onder meer met stamcel- en vaccinonderzoek. Op dit moment beoordeelt de CCMO op grond van het BCB onderzoeksvoorstellen in acht deelgebieden.<sup>14</sup>

### Embryowet

In 2002 trad de Embryowet in werking. Met de komst van deze wet werd de CCMO de toetsingscommissie voor onderzoek met restembryo's die zijn overgebleven na een ivf-behandeling en foetussen in utero. Daartoe werd de commissie uitgebreid met een embryodeskundige. Ook kreeg de CCMO de wettelijke taak te rapporteren over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van geslachtscellen en embryo's.

## EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG

Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde wmo in werking. Hiermee werd in Nederland ook de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG voor de beoordeling en uitvoering van geneesmiddelenonderzoek ingevoerd. Deze richtlijn vereist een duale beoordeling: ieder geneesmiddelenonderzoek moet zowel door een METC als door een bevoegde instantie worden beoordeeld. Tijdens de implementatie van de EU-richtlijn stonden in ons land twee uitgangspunten centraal: handhaving van de decentrale toetsing door erkende METC's en geïntegreerde toetsing van het onderzoeksdossier door deze commissies (zie kader pagina 19 'Karakteristieke kenmerken van het Nederlandse peer reviewed toetsingssysteem').

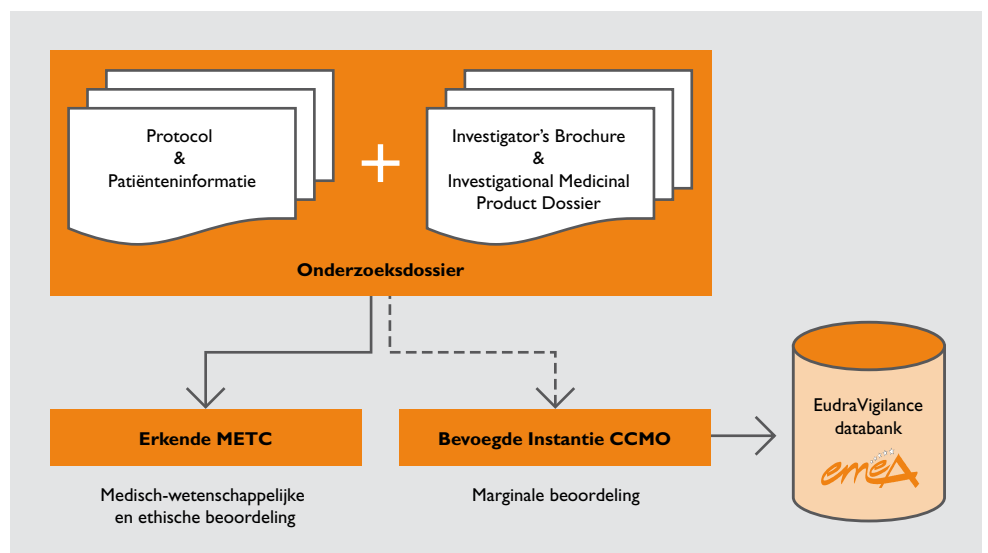
Deze uitgangspunten hebben geleid tot het huidige toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek. Hierbij beperkt de Nederlandse bevoegde instantie zich tot een marginale toets. De inhoudelijke beoordeling van het volledige onderzoeksdossier en wijzigingsvoorstellen (amendementen) wordt uitgevoerd door professionals in de erkende METC's (zie figuur 4). De marginale toets door de bevoegde instantie wordt in ons land vrijwel volledig uitgevoerd door de CCMO. Om de commissie in staat te stellen deze nieuwe wettelijke taak uit te voeren en de marginale toets van de circa 600 onderzoeksdossiers en vele wijzigingsvoorstellen ter hand te nemen, is het secretariaat van de CCMO structureel uitgebreid met een secretaris en een administratief medewerker.

## Voorstel tot wijziging van de WMO

In 2004 verscheen de eerste evaluatie van de wmo. Geconcludeerd werd dat de wet in hoofdlijnen goed voldoet.<sup>15</sup> Momenteel ligt in de Tweede Kamer een voorstel tot wijziging van de wmo. Dit betreft onder meer een geringe uitbreiding van de taak van de bevoegde instantie en het herstellen van de administratieve beroepstaak bij de CCMO voor geneesmiddelenonderzoek. Ook bevat het voorstel de introductie van een vierjaarlijkse herbeoordeling door de CCMO van de expertise en onafhankelijkheid van de leden van erkende METC's. Daarnaast biedt het de mogelijkheid om regels vast te stellen ter ondersteuning van het digitaliseringsproces dat bij de CCMO en erkende METC's plaatsvindt. Dit is noodzakelijk vanwege de toegenomen complexiteit en omvang van de onderzoeksdossiers. Digitalisering helpt om de bureaucratie die daarmee gepaard gaat te beteugelen en adequate toetsing te waarborgen.

**Figuur 4**

Het duale beoordelingssysteem van geneesmiddelenonderzoek waarbij het volledige onderzoeksdossier door een erkende METC wordt beoordeeld en de bevoegde instantie (CCMO) een marginale toets uitvoert door raadpleging van de bijwerkingendatabank bij de Europese registratieautoriteit EMEA. Het volledige onderzoeksdossier bevat zowel het onderzoeksprotocol en patiënteninformatie als de Investigator's Brochure (IB) en het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD).



De missie van de CCMO;  
oog voor mens en wetenschap

Uit de wettelijke taak vloeit de missie van de CCMO voort. Deze luidt als volgt:

**De Centrale Commissie Mensgebonden  
Onderzoek (CCMO) waarborgt de bescherming  
van proefpersonen betrokken bij medisch-weten-  
schappelijk onderzoek, middels toetsing aan  
de daarvoor vastgestelde wettelijke bepalingen  
en met inachtneming van de voortgang van de  
medische wetenschap.**

Deze opdracht maakt duidelijk dat uitsluitend de bescherming van proefpersonen nooit het enige doel kan zijn, maar dat het gaat om de balans tussen bescherming, het borgen van de veiligheid en de voortgang van de medische wetenschap. Het leidende grondbeginsel bij de doelstelling van de CCMO is dan ook altijd geweest dat de bescherming van proefpersonen, bijvoorbeeld via informed consent, niet los kan worden gezien van de wetenschappelijke waarde van het onderzoek. Geïntegreerde beoordeling door een multidisciplinaire commissie is in Nederland dan ook een principe van het decentrale toetsingssysteem: zo worden wetenschap en ethiek door één lichaam behandeld.

Een tweede grondbeginsel is dat de wetenschappelijke en ethisch-inhoudelijke toetsing van onderzoek wordt uitgevoerd door een deskundige commissie die onafhankelijk van de politiek haar oordeel geeft. Zonder publiek vertrouwen kan het onderzoek niet plaatsvinden. Onafhankelijkheid van de vele belangen die in een economisch intensief

gebied als de gezondheidszorg aanwezig zijn, is absoluut essentieel. Dat geldt zowel voor de wetenschappelijke integriteit als voor de veiligheid van huidige proefpersonen en patiënten die in de toekomst op basis van verkregen onderzoeksresultaten worden behandeld.

## Karakteristieke kenmerken van het Nederlandse peer reviewed toetsingssysteem

De decentrale peer reviewed-toetsing door erkende METC's onder toezicht van de CCMO heeft een aantal unieke kenmerken:

- I de beoordeling wordt uitgevoerd door professionals die zelf werken in onderzoek en gezondheidszorg. Zij zijn goed op de hoogte van de stand van de medische wetenschap en benutten hun kennis en ervaring bij de beoordeling van onderzoeksdossiers;
- II de totale werklast die de arbeidsintensieve toetsing met zich meebrengt, wordt verdeeld over een afdoend aantal decentrale METC's;
- III de erkende METC's vergaren veel kennis over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de steeds complexer wordende wet- en regelgeving en houden deze kennis up-to-date;
- IV via de erkende METC's vloeit deze expertise terug naar de onderzoekers in de Nederlandse onderzoeksinstituten en ziekenhuizen; en,
- V de aanwezigheid van een erkende METC in een instelling waar veel mensgebonden onderzoek wordt opgezet en uitgevoerd, draagt bij aan continue aandacht voor de aanvaardbaarheid en ethiek van dit onderzoek binnen de instelling.

# 4. Werk in uitvoering

## Wat doen de CCMO en erkende METC's nu?

### Het decentrale toetsingssysteem

Ons land kent momenteel 30 erkende METC's. Zij vervullen een belangrijke rol in het decentrale toetsingssysteem. In totaal zijn circa 600 commissieleden actief bij de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Jaarlijks beoordelen zij circa 1800 nieuwe onderzoeksdossiers en vele honderden wijzigingsvoorstellen (amendementen), meldingen van ernstige voorvallen en/of onverwachte bijwerkingen en voortgangsrapportages. Circa 4 procent van de onderzoeksdossiers wordt niet beoordeeld door de erkende METC's, maar door de CCMO. Daarbij gaat het om een beperkt aantal specialistische

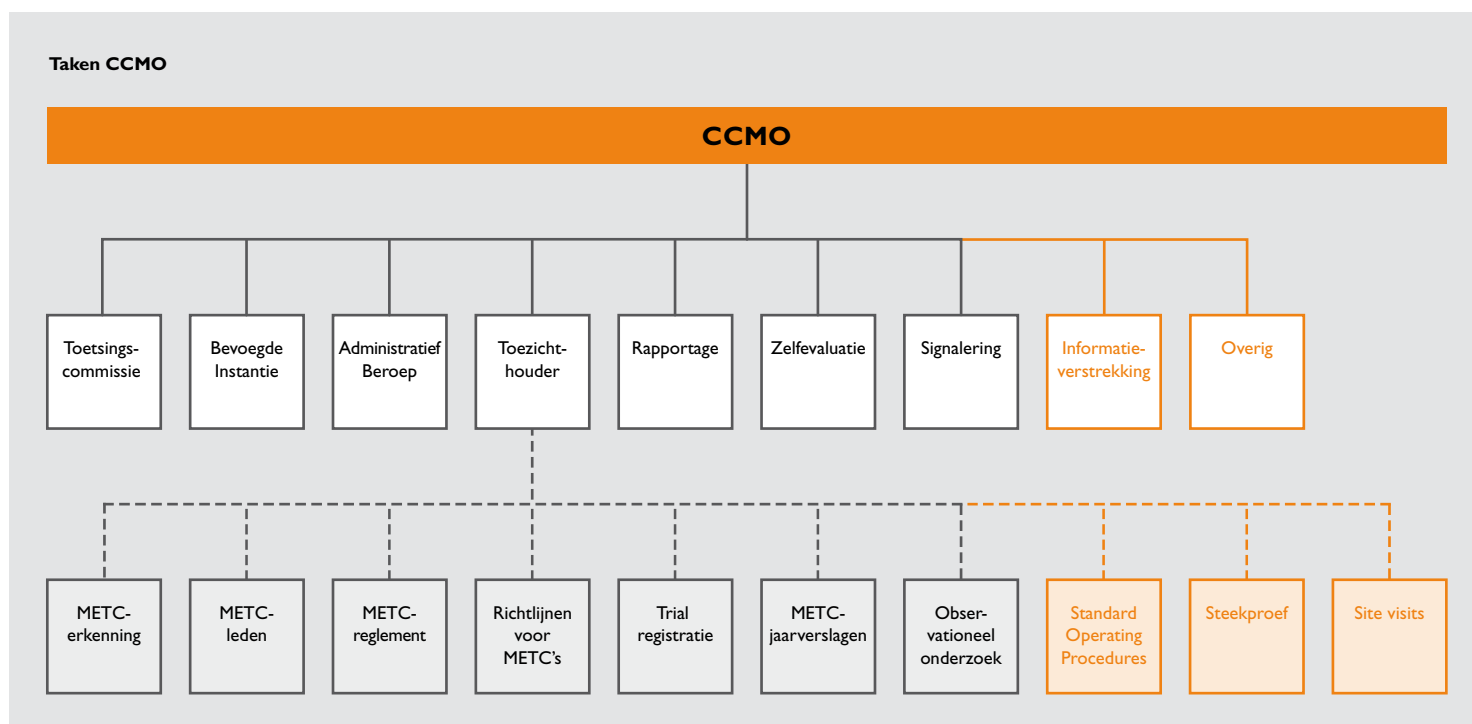
onderzoeksgebieden met vaak grote maatschappelijke implicaties.

Deze decentrale aanpak heeft als voordeel dat de werklast wordt verdeeld, maar maakt procesmatige ondersteuning van de erkende METC's wel noodzakelijk. De omvang van de onderzoeksdossiers, de complexiteit van (de regelgeving bij) medisch-wetenschappelijk onderzoek en de toegenomen verantwoordelijkheid van METC's stellen hoge eisen aan hun commissieleden en secretariaten. De laatste hebben veelal te maken met onderbezetting en beperkte financiële middelen. Anders dan de CCMO, ontvangen erkende METC's geen rechtstreekse financiële steun van de overheid.

Voortgaande professionalisering van de medisch-ethische toetsing is noodzakelijk. Dat vraagt om een gecoördineerde aanpak bij het harmoniseren van het toetsingsproces, het stroomlijnen van de grote hoeveelheid documenten en de digitalisering van onderzoeksdossiers. De komende jaren is het faciliteren van erkende METC's en de CCMO bij het digitaliseren van onderzoeksdossiers en werkprocessen een belangrijk aandachtspunt.

Figuur 5

Overzicht van de wettelijke taken van de CCMO in hoofdlijnen. De taken die voortvloeien uit de wet- en regelgeving staan in de oranje omkaderde vakken. De toezichthoudende taken van de CCMO ten aanzien van de erkende METC's zijn nader uitgesplitst.



■ Taken voortvloeiend uit de wet  
■ Wettelijke taken

## De kerntaken van de CCMO

De CCMO bestaat uit een commissie met door de kroon benoemde leden plus een secretariaat dat de commissie ondersteunt bij de uitvoering van haar werkzaamheden. De kerntaken en werkzaamheden van de CCMO volgen rechtstreeks uit de wet of vloeien daaruit voort (zie figuur 5).

De kerntaken van de CCMO die rechtstreeks volgen uit de wet zijn:

- 1 een beoordelingstaak als toetsingscommissie;
- 2 een beoordelingstaak als bevoegde instantie;
- 3 optreden als administratieve beroepsinstantie bij niet-geneesmiddelenonderzoek;
- 4 het houden van toezicht op erkende METC's;
- 5 verantwoording afleggen middels openbare jaarverslagen;
- 6 het uitvoeren van een zelfevaluatie;
- 7 het signaleren van nieuwe ontwikkelingen bij embryo-onderzoek.

De taken die voortvloeien uit bovengenoemde wettelijke taken zijn:

- 8 het verschaffen van informatie c.q. het geven van voorlichting (vraagbaak);
- 9 het ondersteunen van de commissieleden;
- 10 het bevorderen van de expertise van de commissieleden en medewerkers (CCMO en erkende METC's);
- 11 samenwerking en overleg met overige stakeholders, zowel nationaal als internationaal.

### 1 Beoordelingstaak als toetsingscommissie

De CCMO beoordeelt onderzoeks dossiers op basis van de WMO (inclusief het BCB) en de Embryowet. Na goedkeuring van het dossier kan het onderzoek aanvangen. Vervolgens beoordeelt de CCMO diverse documenten die tijdens het onderzoek

worden ingediend (wijzigingsvoorstellen/amendementen, rapportage van ernstige ongewenste voorvallen, onverwachte ernstige bijwerkingen, voortgangsverslagen, studierapporten, etcetera).

### 2 Beoordelingstaak als bevoegde instantie

De CCMO voert als bevoegde instantie binnen de korte wettelijke termijn van 14 dagen een marginale toets uit. Sinds de invoering in 2006 heeft de CCMO de marginale toets een aantal malen geëvalueerd en aangepast.

De CCMO streeft naar een verschuiving van een marginaal toetsende naar een coördinerende bevoegde instantie. Zij acht het van groot belang dat de erkende METC beschikt over alle informatie die relevant is voor een adequate beoordeling van onderzoeks dossiers. Daarbij past het ontsluiten van relevante informatie uit de centrale Europese bijwerkingendatabank ten behoeve van erkende METC's. Dit beleid sluit aan bij recente initiatieven van de Europese registratieautoriteit (EMA) om een deel van de gegevens uit de Europese bijwerkingendatabank openbaar te maken.<sup>16</sup> Ook wil de CCMO bijdragen aan de afstemming van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek binnen de EU. Ten slotte heeft de CCMO de taak om kerngegevens over geneesmiddelenonderzoek door te sturen naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG draagt zorg voor het invoeren van deze gegevens in een Europese trial databank (EudraCT). De CCMO onderzoekt samen met het CBG de mogelijkheden om de doorzending van gegevens verder te automatiseren en de kwaliteit van de kerngegevens te verbeteren.

### 3 Optreden als administratieve beroepsinstantie bij niet-geneesmiddelenonderzoek

De CCMO is voor al het niet-geneesmiddelenonderzoek de instantie waar belanghebbenden in

beroep kunnen gaan tegen een beslissing van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie. Hoewel het aantal beroepszaken sinds de wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in 2006 beperkt is (6 tot 8 per jaar), is de behandeling van een administratief beroep voor de CCMO arbeidsintensief. In de meeste gevallen maken partijen gebruik van het recht om te worden gehoord en wordt zodoende een hoorzitting belegd. Deze taak vraagt veel ondersteuning en planning, maar levert tegelijkertijd veel nuttige inhoudelijke feedback op uit het veld over complexe zaken rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bij de diverse partijen blijkt veel waardering te bestaan voor de taak van de CCMO als administratieve beroepsinstantie. In het tienjarige bestaan van de CCMO is het nog niet voorgekomen dat een partij een meningsverschil na een uitspraak van de CCMO aanhangig maakte bij de bestuursrechter. Tijdens het administratieve beroep worden meningsverschillen op basis van inhoudelijke argumenten door deskundigen besproken. Voor zowel de farmaceutische industrie als de Nederlandse Vereniging van METC's is dit dan ook de reden geweest om bij het ministerie van VWS te pleiten voor het herstel van de administratieve beroepstaak bij de CCMO voor het geneesmiddelenonderzoek.

### 4 Het houden van toezicht op erkende METC's

Bij de totstandkoming van de WMO legde de wetgever een toezichthoudende taak bij de CCMO neer. Hoewel deze zich beperkt tot toezicht op de werkzaamheden van de erkende METC's, is deze taak omvangrijk. Zij bestaat uit diverse componenten die rechtstreeks dan wel indirect uit de wet volgen.

Toezichhoudende taken van de CCMO die rechtstreeks uit de WMO volgen zijn:

- het verlenen<sup>17</sup> en intrekken van METC-erkenningen<sup>18</sup>;
- de beoordeling van de deskundigheid en onafhankelijkheid van METC-leden<sup>19</sup>;
- de beoordeling van de METC-reglementen<sup>20</sup> of wijzigingen daarvan;
- het vaststellen van richtlijnen ten behoeve van de harmonisatie van de werkwijzen van METC's<sup>21</sup>;
- het registreren van (nadere) besluiten van erkende METC's en kerngegevens van beoordeelde onderzoek<sup>22</sup> en het registreren van meldingen van voortijdige beëindiging van onderzoek<sup>23</sup>;
- het registreren en beoordelen van jaarverslagen van erkende METC's<sup>24</sup>;
- het aanwijzen van vormen van observationeel onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen waarvan de beoordeling door de CCMO zelf (en niet door de erkende METC's) geschiedt.<sup>25</sup>

Toezichhoudende taken die voortvloeien uit de WMO zijn onder meer:

- zorg dragen voor een adequaat kwaliteitssysteem bij de erkende METC (onder meer standard operating procedures, SOP's);
- het uitvoeren van steekproeven en site visits, bijvoorbeeld als de inhoudelijke beoordeling of procedurele werkwijze van een METC daartoe aanleiding geeft.

De kwaliteit van erkende METC's wordt op twee wijzen bewaakt. De eerste is door toezicht te houden op de werkwijze, zoals omschreven in het reglement en de standard operating procedures van iedere commissie. Daarnaast heeft de CCMO de bevoegdheid beoordeelde onderzoeksdossiers bij de erkende METC's op te vragen en de METC-

beoordeling te analyseren. Ook kan de CCMO overgaan tot een site visit. In het uiterste geval kan de CCMO de erkenning van een METC intrekken. De tweede wijze van kwaliteitsborging is het faciliteren van METC's vanuit de centrale positie van de CCMO. Voorbeelden hiervan zijn het opstellen van standaardbrieven en templates en het standaardiseren van de opbouw van onderzoeksdossiers. De CCMO heeft de laatste jaren veel geïnvesteerd in digitalisering, onder meer door het ontwikkelen van een elektronisch onderzoeks dossier. Hierin is geen eindsituatie bereikt. Er is nog veel winst te behalen. Wel moeten alle METC's worden ondersteund om de digitalisering tot stand te brengen.

Vanuit haar centrale regiefunctie stemt de CCMO de werkwijzen beter op elkaar af. Daardoor neemt de kwaliteit toe, de administratieve lasten en bureaucratie voor onderzoekers en commissies af en is er minder noodzaak voor klassieke vormen van toezicht op de werkvloer. Uiteindelijk lopen proefpersonen hierdoor minder risico.

De CCMO kan alleen bestaan bij voldoende deskundigheid en menskracht. Door maatschappelijke ontwikkelingen waarbij de burger van de overheid verlangt om risico's in het leven te beperken – ook bij klinisch onderzoek – staan de CCMO en de erkende METC's echter in toenemende mate onder druk. Bij onverwachte uitkomsten van een onderzoek vraagt de burger om duidelijkheid over de schuldvraag. Vaak is de reactie dat de regelgeving scherper moet en het toezicht strenger. Investeren in de kwaliteit van het decentrale toetsingssysteem en goede centrale ondersteuning lijken echter meer kans op succes te bieden.

Een decentraal toetsingssysteem vraagt om coördinatie en harmonisatie. De wetgever heeft zich dit gerealiseerd en de CCMO een toezichhoudende taak gegeven. De complexiteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek neemt echter toe. Ook zijn onderzoeks dossiers steeds omvangrijker. Daardoor is de noodzaak toegenomen om de werkprocessen af te stemmen en de digitalisering van het beoordelingsproces gezamenlijk aan te pakken. De afgelopen jaren heeft het landelijke overleg van de secretarissen van de toetsingscommissies de eerste stappen gezet naar een volledig digitaal onderzoeks dossier. Het beoordelingsproces is vastgelegd via de landelijke webportal ToetsingOnline. Via deze applicatie kunnen indieners het proces vanaf het indienen van hun aanvraag via internet volgen.

## 5 Verantwoording afleggen middels openbare jaarverslagen

Jaarlijks geeft de CCMO in haar openbare jaarverslag een overzicht van al het beoordeelde onderzoek in Nederland en legt zij verantwoording af over haar werkzaamheden en beleid. De staatssecretaris van VWS stuurt het CCMO-jaarverslag naar de leden van de Eerste en Tweede Kamer. Dit kan leiden tot schriftelijke vragen.

## 6 Het uitvoeren van een zelfevaluatie

Iedere vier jaar voert de CCMO een zelfevaluatie uit, waarbij zij haar functioneren kritisch onder de loep neemt. Het eerste evaluatierapport verscheen in 2004. Het tweede rapport komt dit jaar uit.

## 7 Het signaleren van nieuwe ontwikkelingen bij embryo-onderzoek

Op basis van artikel 4, eerste lid uit de Embryowet moet de CCMO jaarlijks rapporteren over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van (onderzoek met)



geslachtscellen en embryo's. Vanwege de kosten hiervan is met de voormalige staatssecretaris afgesproken dat de CCMO jaarlijks een bescheiden signalement opneemt in haar jaarverslag en dat het Centrum voor ethiek en gezondheid (CEG) bredere signalering op zich neemt.

#### **8 Het verschaffen van informatie c.q. het geven van voorlichting**

Hoewel strikt genomen niet opgenomen in de WMO, verschaft de CCMO veel informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek aan de samenleving, onderzoekers en bedrijven, het ministerie van vws, politiek en media. Als zelfstandig bestuursorgaan verstrekt de CCMO ook informatie naar aanleiding van verzoeken op basis van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob).

#### **9 Het ondersteunen van commissieleden**

Het secretariaat van de CCMO treft voorzieningen en verleent ondersteuning aan de commissie, zodat efficiënt kan worden vergaderd. Naar vermogen verleent zij ook ondersteuning aan erkende METC's, onder meer via de webportal ToetsingOnline. Hiermee kunnen de METC's hun beoordelingsproces vastleggen en bewaken.

#### **10 Het bevorderen van de expertise van de commissieleden en medewerkers (CCMO en erkende METC's)**

De CCMO acht het essentieel dat de expertise van de leden van de toetsingscommissies (CCMO en de erkende METC's) en de secretariaten wordt bevorderd door scholing. De CCMO heeft hier de eerste tien jaren van haar bestaan nauwelijks aandacht aan kunnen geven.

#### **11 Samenwerking en overleg met overige stakeholders, zowel nationaal als internationaal**

De CCMO hecht aan goede samenwerking met stakeholders op het gebied van toetsing en toezicht bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zowel nationaal als internationaal zoals in de Europese Clinical Trials Facilitation Group (CTFG).

De CCMO als kenniscentrum voor METC's, onderzoekers en bedrijven

De afgelopen tien jaar is de CCMO uitgegroeid tot het kenniscentrum voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het secretariaat beantwoordt jaarlijks vele honderden vragen over de ingewikkelde en omvangrijke wet- en regelgeving waar onderzoekers en bedrijven aan moeten voldoen. Ook ontwikkelt het secretariaat instrumenten en hulpmiddelen voor onderzoekers en METC's. Voorbeelden hiervan zijn het template researchprotocol, modelbrieven en -besluiten, het model METC-reglement, het model Klachtenregeling METC's, het model patiënteninformatie en onderzoekscontract, handleidingen, de standaardisatie van het onderzoeks dossier, het opstellen van een elektronisch onderzoeks dossier, elektronisch vergaderen en de digitale verspreiding van vergaderstukken.

## Beschikbare middelen en uitvoering van taken

In reactie op de uitbreiding van haar wettelijke taken heeft de CCMO de afgelopen twee jaar ingezet op het verhogen van de doelmatigheid. Zo zijn alle bedrijfsprocessen doorgelicht, is de bedrijfsvoering efficiënter gemaakt en wordt er meer gebruikgemaakt van ICT-hulpmiddelen (digitale verspreiding vergaderstukken, digitale indiening van METC-besluiten). Daarnaast is de CCMO-taak van bevoegde instantie afgeslankt en is het serviceniveau noodgedwongen verlaagd. De CCMO heeft de beoordelingstermijnen niet in alle gevallen kunnen halen. Ook moest de CCMO vaker dan wenselijk afhaken bij overleggen met externe partijen die vroegen een bijdrage te leveren bij het oplossen van knelpunten bij de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Eveneens kon de CCMO minder vaak ingaan op verzoeken om een presentatie te verzorgen. De herziening van de Toetsingshandleiding uit 2002 is voor onbepaalde tijd uitgesteld. Het voorstellen van de CCMO om beleid te ontwikkelen om de onafhankelijkheid en deskundigheid van de secretariaten van de METC's te waarborgen, heeft zij niet kunnen uitvoeren. Ontwikkeling van dergelijk beleid is echter wel noodzakelijk, zeker nadat is gebleken dat sommige ziekenhuizen overwegen hun METC-secretariaat onder te brengen bij een trialbureau dat deels wordt gefinancierd uit inkomsten van goedgekeurde studies. Naar de mening van de CCMO dreigt hier een ongewenst belangenconflict te ontstaan.

Ook de uitvoering van de toezichthoudende taken is ingekrompen. Wel zijn belangrijke stappen gezet om te komen tot een volledig digitaal onderzoeksdossier en werd eind 2008 het openbare CCMO-trialregister operationeel.

De capaciteitsproblemen zijn onderkend door het ministerie van vws. Ook door de leden van de Tweede Kamer zijn hierover vragen gesteld.<sup>26</sup> Dankzij een eenmalige financiële bijdrage van het ministerie van vws kon het secretariaat tijdelijk (voor 2008 en 2009) worden uitgebreid met een secretaris en een administratief medewerker. Met die uitbreiding kunnen nog niet alle hierboven beschreven taken worden uitgevoerd. Conclusie is dat de CCMO momenteel haar huidige wettelijke taken en taken die daaruit onlosmakelijk voortvloeien, niet naar behoren kan uitvoeren.

# 5. Kwaliteit en doelmatigheid

## Toekomstvisie dienstverlenend toetsingsysteem

Nederland heeft een belangrijke positie in het wetenschappelijk klinisch onderzoek. In ons land wordt gewerkt aan de verbetering van 'traditionele' geneesmiddelen en de ontwikkeling van medische interventies op het gebied van onder meer cel-, immuno- en genterapie, die daarna worden getest bij proefpersonen. De combinatie van een hoog kennisniveau en goed georganiseerde gezondheidszorg is de ideale omgeving voor dergelijke innovaties. Overheid en bedrijfsleven investeren dan ook ruim om te komen tot nieuwe behandelvormen voor aandoeningen die tot nu toe niet of nauwelijks bestonden.

In die innovatieve omgeving wil de CCMO samen met de erkende METC's een belangrijke rol spelen door het bieden van transparante toetsing van hoge inhoudelijke kwaliteit en met doelmatige administratieve lasten voor onderzoekers, industrie en toetsingscommissies. Uitgangspunt daarbij is de gemeenschappelijke doelstelling

van onderzoekers, industrie, patiënten en proefpersonen, de CCMO, de erkende METC's en de samenwerkende partijen (zie figuur 6). Deze gemeenschappelijke doelstelling is het bereiken van een zorgvuldige balans tussen de bescherming van proefpersonen en de voortgang van de medische wetenschap.

Het systeem dat de erkende METC's en de CCMO hanteren voor de toetsing van klinisch wetenschappelijk onderzoek is dienstverlenend, zowel aan proefpersonen, die daardoor weten dat zij aan verantwoord en relevant onderzoek deelnemen, als aan toekomstige patiënten, die dankzij klinisch onderzoek toegang krijgen tot nieuwe middelen en behandelingen.

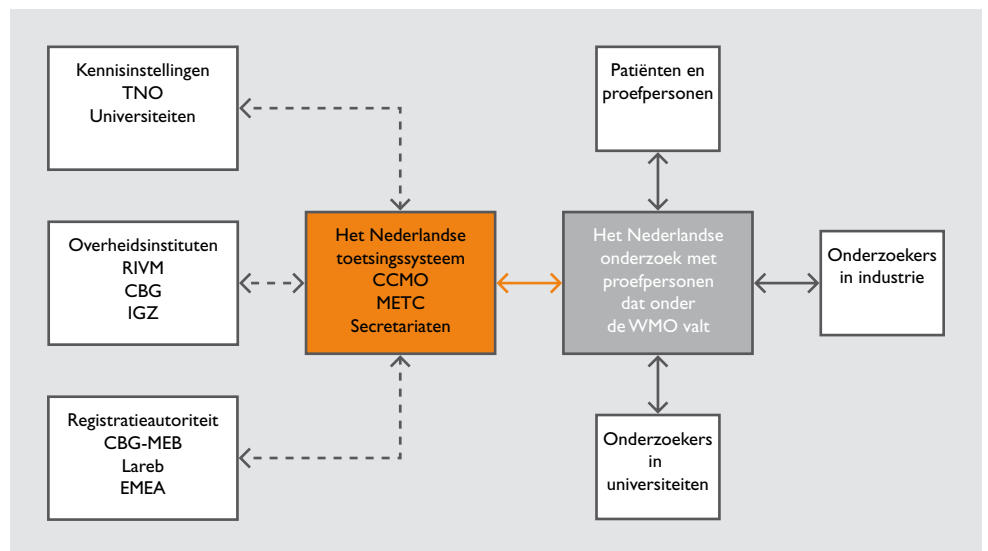
De dienstverlening van de erkende METC's en de CCMO richt zich ook rechtstreeks op wetenschappelijke onderzoekers en de industrie. Zij mogen binnen een redelijke termijn een competente

beoordeling van hun onderzoek verwachten. Goedkeuring door een erkende METC of de CCMO betekent dat de risico's en baten van het onderzoek in de juiste verhouding staan.

Optimale dienstverlening door erkende METC's en de CCMO voldoet aan drie basale kenmerken: een excellente inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier, een efficiënt beoordelingsproces en transparantie ten aanzien van het klinisch onderzoek en de toetsing. Om dienstverlening die hieraan voldoet te kunnen realiseren, hebben de erkende METC's en de CCMO ondersteuning nodig van ICT-systemen en kwaliteitsbewaking. Het is noodzakelijk dat het niveau van dienstverlening transparant is, onder andere door het hanteren van heldere beoordelingstermijnen en kwaliteitsstandaarden.

Figuur 6

Samenwerkingsverbanden, klantrelaties en stakeholders in medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Alle partijen zijn gebaat bij een zorgvuldige balans tussen de bescherming van proefpersonen en de voortgang van de medische wetenschap. Dit vereist onafhankelijke, efficiënte en transparante toetsing van hoge kwaliteit door de CCMO en de erkende METC's. Het toetsingsysteem vervult hierbij een centrale rol.



- Stakeholder
- - - Samenwerkingsverband
- Klantrelatie

# 6. Blijvend aan de top

## Voorwaarden en vereisten voor de toekomst

Nederland bevindt zich aan de wereldtop van het klinisch onderzoek en wil daar nadrukkelijk blijven. Dit blijkt uit het overheidsbeleid<sup>27</sup> dat gericht is op robuuste investeringen, oplopend tot vele miljoenen euro's in de komende jaren. Daarbij hoort ook een systeem voor de toetsing van onderzoek dat geen onnodige belemmeringen opwerpt voor onderzoekers én dat de burger vertrouwen geeft. Het toetsingssysteem moet garanderen dat de voordelen van medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn afgewogen tegen de risico's en belasting van de proefpersoon en dat diens rechten zijn beschermd. Kern ervan is dat de beoordelingen worden uitgevoerd door onafhankelijke experts. Met het in 1999 ingezette decentrale toetsingssysteem zijn we daarmee goed op weg. Wel zijn continu verbeteringen nodig die aansluiten op de ontwikkelingen in de wetenschap. Blijven die achterwege, dan kan de huidige weg niet zonder meer worden gevolgd.

Voor de nabije toekomst is het noodzakelijk om te investeren in de wetenschappelijke staf, ICT-ondersteuning, de bedrijfsvoering en de administratieve ondersteuning, een herijking van de posities van de medewerkers van het secretariaat en het ICT-budget van de CCMO. Daarnaast zou in de komende jaren kunnen worden overwogen om in te zetten op directe financiële steun vanuit de overheid voor de bemensing van de secretariaten van de erkende METC's. Een nadere uitwerking van deze gedachte valt echter buiten het doel van deze toekomstvisie.

### Wetenschappelijke staf

De actuele bezetting van de wetenschappelijke staf van het secretariaat van de CCMO is ontoereikend om de huidige wettelijke taken binnen de geldende termijn adequaat uit te voeren. De CCMO kan het werkaanbod zelf niet reguleren; ontvangen onderzoeksdossiers moeten binnen de wettelijke termijnen worden afgehandeld. Dat is momenteel niet altijd het geval. Daarnaast wordt een aantal wettelijke taken, waaronder die van toezichthouder, door de CCMO vooralsnog slechts minimaal uitgevoerd.

Bij de taken van de wetenschappelijke staf gaat het om specialistisch werk waarvoor een academisch denkniveau is vereist. Werkzaamheden betreffen onder meer het beoordelen van omvangrijke onderzoeksdossiers, het opstellen van modellen en het ontwikkelen van beleid. Als het voorstel voor wijziging van de WMO dat nu in de Tweede Kamer ligt ongewijzigd wordt aangenomen, zal dat tot extra werk leiden. Treedt de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen in werking, dan zal dit (bij ongewijzigd beleid) bovendien aanzienlijke financiële consequenties hebben voor de CCMO en de erkende METC's. Deze organisaties beschikken nu namelijk over onvoldoende middelen om de besluitvorming in alle gevallen binnen de geldende termijnen te kunnen afronden.

Deze toekomstvisie voorziet in een uitbreiding van de huidige wetenschappelijke staf en het creëren van twee nieuwe posities: die van stafmedewerker toezicht en een onderwijscoördinator. De stafmedewerker toezicht zal de wettelijke toezichthoudende taken van de CCMO coördineren en uitvoeren. Momenteel heeft de CCMO nauwelijks mogelijkheden om tijdig en effectief op te treden bij incidenten (zoals de probiotica-

affaire) of signalen over het functioneren van een erkende METC. De stafmedewerker toezicht zal zich daarom ook richten op de uitvoering van periodieke steekproeven ter beproeving van de kwaliteit en harmonisatie van de toetsing. De afgelopen twee jaar kon de CCMO geen nieuwe steekproeven nemen en kon zij lopende steekproeven niet afronden (onder meer de steekproef Agenda's en notulen van erkende METC's en de steekproef Beoordeling onderzoek met medische hulpmiddelen). Een systematische analyse van de METC-jaarverslagen en METC-besluiten heeft de CCMO niet ter hand genomen. Wel verrichtte de CCMO veel werk ten behoeve van het toezicht vooraf door het beoordelen van de onafhankelijkheid en deskundigheid van alle circa 600 leden van de erkende METC's. Indien het huidige voorstel tot wijziging van de WMO wordt aangenomen, zal deze beoordelingstaak worden uitgebreid. Op dit moment beoordeelt de CCMO de onafhankelijkheid en deskundigheid van METC-leden slechts eenmaal. De commissieleden worden in feite door de CCMO geschikt bevonden ongeacht hun zittingsduur. In de toekomst zal de CCMO alle METC-leden eens in de vier jaar herbeoordelen. Hierbij wordt ook gekeken naar de scholing op medisch-ethisch gebied die het betreffende METC-lid tijdens zijn vierjarig lidmaatschap heeft gevolgd.

De CCMO zal scholingseisen formuleren voor zowel METC-leden als voor medewerkers van de secretariaten. Deze toekomstige scholingseisen vragen om een aanbod van goede bijscholing en onderwijs. Op dit moment zijn de scholingsmogelijkheden voor METC-leden beperkt. De CCMO heeft onvoldoende zicht en invloed op de kwaliteit hiervan. Voor de medewerkers van de secretariaten zijn gerichte scholingsmogelijkheden zelfs vrijwel volledig afwezig.

De CCMO ziet de scholing van METC-leden en medewerkers als een van de speerpunten voor kwaliteitsverbetering van de inhoudelijke toetsing en betere dienstverlening. Het CCMO-secretariaat zal daartoe onder meer moeten worden uitgebreid met een onderwijscoördinator. Deze zal de coördinatie en kwaliteitsbewaking van de scholing ter hand nemen en het veld stimuleren om bijscholing op te zetten. De CCMO zal criteria definiëren om de kwaliteit van de scholing te waarborgen. Op die terreinen waar de markt geen goede (bij)scholing aanbiedt, zal de CCMO in samenwerking met anderen zelf scholingsprogramma's opzetten. Daarbij kan worden gedacht aan samenwerking met het RIVM als het bijvoorbeeld gaat om een bijscholingsprogramma voor klinisch farmacologen en ziekenhuis-apothekers die lid zijn van METC's. Een dergelijke vorm van bijscholing heeft de CCMO voorafgaande aan de invoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG met veel succes samen met het RIVM aangeboden. Continuering van deze cursussen werd door de leden van de METC's wenselijk geacht, maar bleek door de capaciteitsproblemen bij de CCMO niet haalbaar. Ook voor de overige verplichte vertegenwoordiging van de disciplines in erkende METC's (ethiek, recht, medisch, methodologie, proefpersonenlid) zijn gerichte scholingsprogramma's voor toetsing nodig. Voor deze groepen zal de onderwijscoördinator zich eveneens inspannen.

Deze onderwijscoördinator dient nauw samen te werken met de stafmedewerker toezicht. Blijkt uit de toezichthoudende activiteiten dat bepaalde kennis of vaardigheden bij commissie-leden of medewerkers onvoldoende aanwezig is, dan wordt het scholingsprogramma daarop aangepast.

Zo ontstaat een constructieve wisselwerking tussen toezicht en kennisvermeerdering.

Hoewel de scholingsactiviteiten zijn gericht op commissieleden en medewerkers, vloeit de opgedane kennis vanuit de METC's terug naar de klinisch onderzoekers op de werkvloer. Dit proces levert zo een belangrijke en positieve bijdrage aan een goede kennisinfrastructuur voor het uitvoeren van klinisch onderzoek in de ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen in ons land.

## ICT-ondersteuning

Om de uitdijende bureaucratie bij medisch-wetenschappelijk onderzoek te kunnen beteugelen, de efficiëntie van de dienstverlening te verhogen, de kwaliteit van toetsing te verbeteren en de transparantie ervan te vergroten streeft de CCMO naar meer gebruik van ICT-hulpmiddelen. De afgelopen jaren investeerde de CCMO daarom aanzienlijk in digitale dienstverlening. Binnen de bestaande formatie zijn twee posities vrijgemaakt om deze ontwikkeling te sturen en ondersteunen.

Een aantal belangrijke stappen naar optimale digitale dienstverlening is al gezet. Op 6 februari 2006 zag ToetsingOnline het licht (zie figuur 7). Via deze webportal kunnen onderzoekers en bedrijven online het aanvraag(ABR-)formulier invullen en het toetsingsproces via internet volgen.

De webportal is en wordt stapsgewijs uitgebreid. Zo is in 2008 een pilot gestart om ernstige bijwerkingen en voorvallen tijdens onderzoek digitaal en volgens een vast format via Toetsing-Online eenvoudig te melden. Met het Lareb wordt samengewerkt zodat meldingen van bijwerkingen uit investigator initiated studies op de juiste wijze digitaal voor de onderzoekers worden ingevoerd in de centrale Europese bijwerkingendatabank. Deze vorm van service en dienstverlening zal bij volledige implementatie de genoemde wettelijke meldingsplicht voor klinisch onderzoekers aanzienlijk vereenvoudigen. Het alternatief, waarbij (academische) onderzoekers zelf de bijwerkingen rechtstreeks volgens de gewenste methodiek invoeren in de Europese bijwerkingendatabank, vereist het volgen van een driedaagse cursus en is om die reden niet realistisch. Daarnaast biedt de bijwerkingenmodule in ToetsingOnline onderzoekers en METC's een

goed overzicht van de ernstige bijwerkingen en voorvallen die tijdens het klinisch onderzoek optreden. Dit komt de bescherming van proefpersonen zeer ten goede.

ToetsingOnline zal verder worden uitgebreid, zodat bij multicenteronderzoek aan alle participerende onderzoekers leesrechten kunnen worden verleend voor het betreffende onderzoeksdossier. Zo kunnen ook zij eenvoudig het verloop van het onderzoek volgen en snel en overzichtelijk worden geïnformeerd in geval van bijwerkingen of ernstige ongewenste voorvallen.

Eind 2008 startte de CCMO met het openbare trialregister. Hierin staan de kerngegevens uit het online ABR-formulier. In 2009 wordt een Engelstalige versie van ToetsingOnline operationeel. De openbaarmaking van de kerngegevens uit het online ABR-formulier is momenteel nog vrijwillig, maar wordt in de nabije toekomst standaard uitgevoerd. Alleen in zeer uitzonderlijke gevallen is het dan voor opdrachtgevers van onderzoek nog mogelijk om openbaarmaking

van de kerngegevens tegen te gaan. Erkenning van het openbare CCMO-trialregister wordt aangevraagd bij de WHO. Is deze een feit, dan volstaat het gebruik van het online ABR-formulier om te voldoen aan de openbaarmakingseisen van medische vaktijdschriften. Een tweede registratie in een ander trialregister kan dan achterwege blijven. Dit betekent voor klinisch onderzoekers een afname van de administratieve lasten. Ook de transparantie van de toetsing zal verder worden vergroot. METC-besluiten komen via het openbare trialregister voor een ieder beschikbaar. Eveneens zullen alle METC-jaarverslagen en de nevenfuncties van CCMO- en METC-leden via de CCMO-website voor iedereen zijn in te zien. Daarnaast zullen richtinggevende uitspraken van de CCMO bij bezwaar- of beroepsprocedures op de website van de CCMO worden geplaatst.

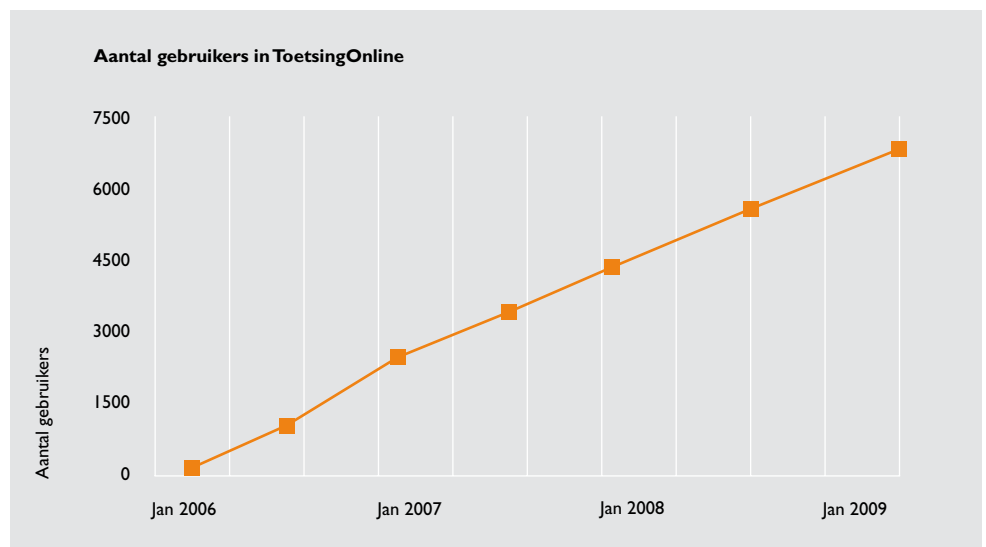
De afgelopen jaren legde de CCMO de basis voor het elektronisch onderzoeksdossier. Hierdoor werd het mogelijk vergaderstukken (vooral de volumineuze onderzoeksdossiers) digitaal

te verspreiden. De CCMO werkt sinds september 2007 met veel succes volgens deze methode. De komende jaren zullen ook de meeste erkende METC's hiertoe overgaan. Het ontwikkelde format voor het elektronisch onderzoeksdossier is tevens de opmaat voor volledige digitale indiening bij de bevoegde instantie, de CCMO en de erkende METC's, evenals voor de administratieve afhandeling van de toetsing. Dit wordt de komende jaren stapsgewijs ingevoerd, zodat het aanleveren van dikke pakketten papier bij de METC's tot het verleden gaat behoren. Een belangrijk aandachtspunt daarbij is optimale informatiebeveiliging van internetverbindingen en systemen.

Via ToetsingOnline zal ook de archivering van de elektronische onderzoeksdossiers centraal worden geregeld, zodat METC's hun tijd en aandacht volledig kunnen richten op de inhoudelijke toetsing en tijdige administratieve afhandeling daarvan. De (nadere) besluiten zullen digitaal kunnen worden opgemaakt, waarbij het systeem

#### Figuur 7

Het aantal gebruikers van de webportal ToetsingOnline voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen sinds de start op 6 februari 2006.



op overzichtelijke wijze een lijst van de beoordeelde documenten genereert.

De transparantie die ToetsingOnline biedt, maakt ook benchmarking van de erkende METC's mogelijk. Het onderling vergelijken van de prestaties zal de optimalisatie en voortgaande professionalisering van de dienstverlening verder stimuleren.

Om bij deze ontwikkelingen adequaat de regiefunctie te kunnen voeren en te ondersteunen, is het noodzakelijk dat het secretariaat van de ICT-sectie bij de CCMO wordt uitgebreid. Een tweede medewerker informatievoorziening zal worden aangetrokken om het grote aantal gebruikers van ToetsingOnline en de METC's bij vragen en problemen te woord te staan (zie figuur 7). Ook wordt een nieuwe medewerker aangetrokken voor het beheer van het omvangrijke centrale digitale archief in ToetsingOnline en het CCMO-secretariaat/backoffice (zie figuur 8).

## Bedrijfsvoering en administratieve ondersteuning

Ondanks de toegenomen bureaucratie en de forse toename van de administratieve lasten, zal de sectie bedrijfsvoering en administratieve ondersteuning van de CCMO slechts beperkt worden uitgebreid. Dankzij de ingezette koers van digitalisering, zal het scannen van poststukken en kopiëren van documenten vrijwel tot het verleden gaan behoren. De activiteiten van de administratieve ondersteuning zullen verschuiven van de verwerking van hardcopy dossiers naar de digitale verwerking van bestanden. Dit is wat betreft de ontvangst van onderzoeksdossiers door de bevoegde instantie al ingevoerd. Alle onderzoeksdossiers worden sinds juli 2008 al op cd-rom aangeleverd en rechtstreeks door een tijdelijke medewerker (zonder tijdsintensief scanwerk) in het digitale systeem verwerkt. De CCMO verwacht daarom dat een uitbreiding van de formatieruimte voor de administratief medewerker naar 3,0 fte voor de komende jaren volstaat.

## Herijking posities medewerkers secretariaat

De CCMO en haar secretariaat hebben sinds de start in 1999 een grote ontwikkeling doorgemaakt. Het aantal wettelijke en hieruit logischerwijs voortvloeiende taken is in de loop der jaren fors toegenomen. Ook is het werkveld zowel nationaal als internationaal (vooral binnen de EU) aanzienlijk verbreed en complexer geworden. De functiebeschrijvingen en -stratificatie van een aanzienlijk deel van de posities binnen het secretariaat dateert echter nog uit 1998 en is in belangrijke mate gebaseerd op het veel beperktere adviessysteem dat dateert van voor de WMO. Het is sindsdien niet volledig aangepast en in een enkel geval niet volgens het oorspronkelijke plan uit 1998 uitgevoerd. Met name binnen de wetenschappelijke staf is nu geen differentiatie mogelijk tussen de functieprofielen. Ook ontbreken doorgroei-mogelijkheden. Dit laatste is wel noodzakelijk om blijvend een stimulerende werkomgeving te bieden. De komende jaren moet daarom onderhoud worden gepleegd aan de functie-inhoud en -stratificatie. Daarnaast is het nodig de contacten met de erkende METC's en hun instellingen te intensiveren wat betreft de werving van personeel, wederzijdse doorstroming en het loopbaanperspectief van medewerkers.

## ICT-budget

Om te bereiken dat de ICT-doelstellingen voor ToetsingOnline, digitale archivering en kantoor-automatisering van de CCMO-backoffice voldoen aan het Voorschrift informatiebeveiliging rijksdienst – bijzondere informatie (Vir-bi), zijn op korte termijn investeringen nodig. Het huidige digitale postregistratiesysteem van de CCMO backoffice voldoet niet meer aan de wettelijke eisen. Daarnaast zijn besparingen mogelijk. Zo zal de CCMO in 2009 overstappen naar de Shared Service Organisatie (SSO) van het ministerie van VWS en V&W en overgaan tot de basiswerkplekken van de rijksoverheid. De besparing die deze overstap oplevert, zal echter niet voldoende zijn om de ICT-doelstellingen te financieren. Hierbij gaat het met nadruk niet alleen om automatisering van de CCMO, maar vooral om het verder uitbouwen van ToetsingOnline. Deze webportal wordt door alle klinisch onderzoekers, farmaceutische bedrijven en erkende METC's gebruikt voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De centrale portal levert een essentiële infrastructuur voor de beoordeling en uitvoering van mensgebonden onderzoek. Deze centralisatie van ICT-ondersteuning maakt het mogelijk om dossiers en documenten te standaardiseren en de werkprocessen bij de CCMO en de METC's te harmoniseren. Het effect hiervan is gerichte ondersteuning van erkende METC's. Ook leidt het gebruik van ToetsingOnline tot meer efficiëntie en betere dienstverlening door de erkende METC's en de CCMO aan onderzoekers en bedrijven. Doordat commissieleden betere ondersteuning krijgen, zal eveneens het animo worden vergroot om zitting te nemen in een toetsingscommissie. Blijft de investering in een

integrale ICT-voorziening achterwege, dan dreigt het toetsingswerk zijn aantrekkingskracht voor hoogopgeleide professionals te verliezen en te bezwijken onder het gewicht van de vele kilo's papier.

Een belangrijk deel van de investering betreft een eenmalige uitgave voor het ontwikkelen van nieuwe applicaties en de optimalisering op basis van gebruikerservaring van klanten. De verwachting is dat met een bijdrage van circa 200.000 euro/jaar in de komende vijf jaar ToetsingOnline volledig kan worden ontwikkeld. De structurele uitgaven beperken zich tot de hosting- en licentiekosten (30.000 euro/jaar). Daarmee dekt het ICT-systeem het volledige beoordelingsproces en geeft het inzicht in alle aspecten van de toetsing: vanaf het moment van indiening tot de beëindiging van het onderzoek.

Met de hier beschreven uitbreiding van het secretariaat en middelen voor ICT-voorzieningen zal de CCMO in staat zijn haar wettelijke taken op het juiste niveau en binnen de gestelde termijnen uit te voeren. Zij zal het gewenste serviceniveau kunnen bieden en toetsingscommissies en secretariaten kunnen ondersteunen bij de uitvoering van toetsingstaken en digitale administratieve processen. Dit zal plaatsvinden door onder meer projectmatige ontwikkeling van innovatieve ICT-producten en -diensten, standaarden, templates en modellen. Daarnaast zal de CCMO het veld kunnen adviseren over de omvangrijke en complexe wet- en regelgeving die van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek. In samenspraak met de erkende METC's zullen de ICT-werkprocessen doelmatig worden ingericht en zal optimale dienstverlening ontstaan voor klanten, onderzoekers en bedrijven.





# 7. Personele en financiële consequenties

## Naar een goede basis voor de uitvoering van wettelijke taken

Om de huidige wettelijke taken op het vereiste niveau te kunnen uitvoeren en de omschreven ontwikkelingen het hoofd te bieden, zijn personele uitbreiding van het CCMO-secretariaat en verhoging van de financiële middelen voor automatisering noodzakelijk. De uitbreiding van het secretariaat betreft een gefaseerde toename (zie tabel 1 en figuur 8).

De uitbreiding van de personele bezetting betreft zowel de huidige als het creëren van drie nieuwe functies. Daarnaast is verhoging van het ICT-budget noodzakelijk om de toegenomen bureaucratie het hoofd te bieden en te komen tot optimale digitale dienstverlening van de CCMO en de erkende METC's aan onderzoekers en bedrijven. Het ondersteunen van de circa 600 leden van de erkende toetsingscommissies met efficiënte en gebruiksvriendelijke ICT-applicaties is van belang om het toetsingswerk naar behoren te kunnen uitvoeren en aantrekkelijk te houden.

Het totale CCMO-budget bedraagt in 2009 circa 1,6 miljoen euro. Hierbij is een extra bijdrage van het ministerie van vws inbegrepen voor tijdelijk personeel – om de hoge werkdruk bij de CCMO op te vangen – en een extra toelage voor de ontwikkeling van twee applicaties van ToetsingOnline (module openbaarmaking en bijwerkingen). Om de geschetste ontwikkelingen op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen het hoofd te kunnen bieden, zijn personele en materiële investeringen nodig (zie pagina 26 '6. Blijvend aan de top'). Uitgaande van een gefaseerde uitbreiding van het secretariaat in drie jaar vanaf 2010 en herijking van enkele functies, zal het CCMO-budget moeten groeien naar circa 2,0 miljoen euro in 2010 en verder naar circa 2,3 miljoen euro in 2011 en 2,6 miljoen euro in 2012.

De financiering van de CCMO komt thans volledig uit de rijksbegroting. Bij toetsing van onderzoeksvoorstellen is het onwenselijk afhankelijk te zijn van belanghebbenden. De schijn van belangenverstrengeling dient te worden vermeden. Tempo en kwaliteit bij de beoordeling zijn van groot belang voor de aanvrager.

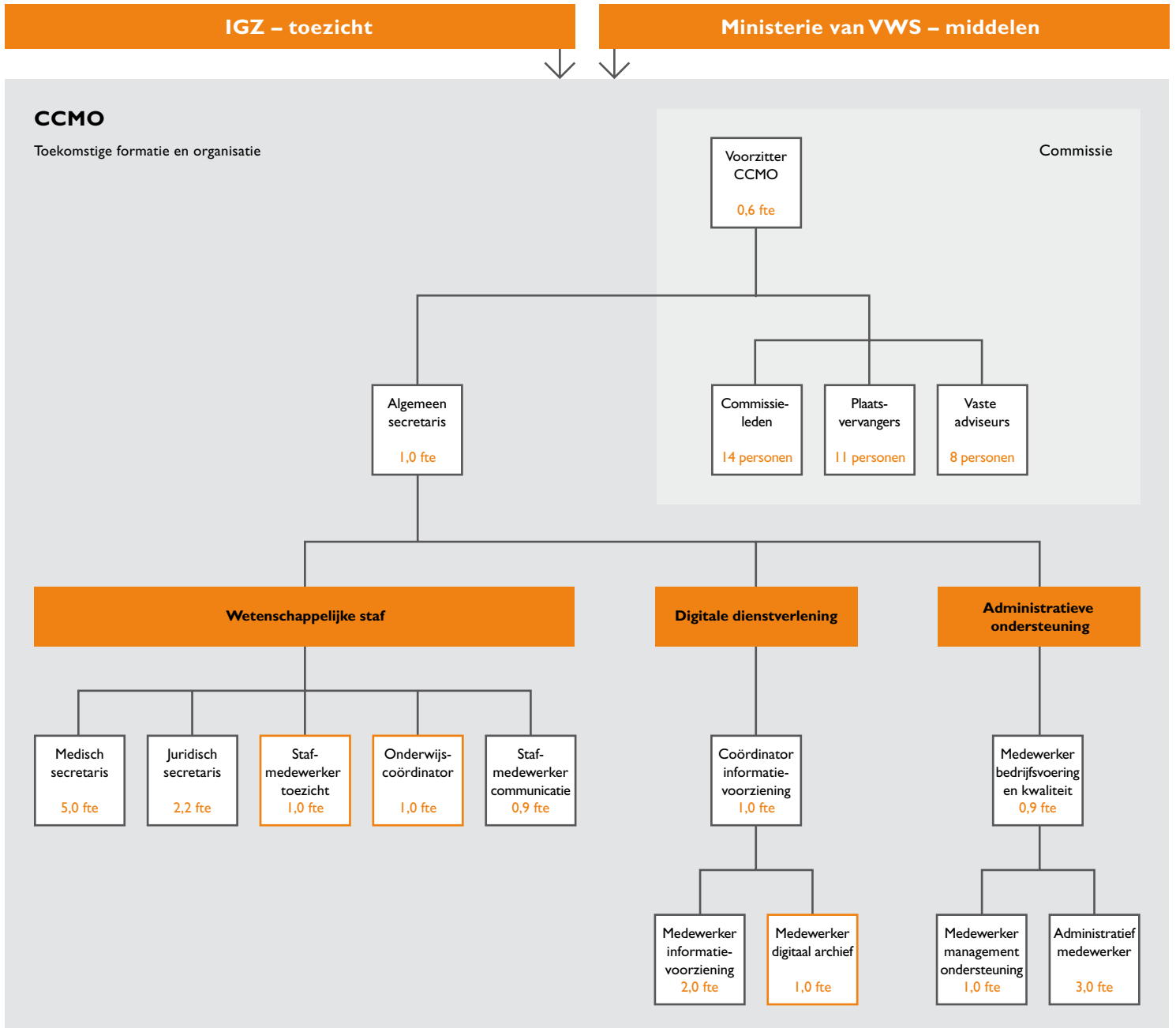
Aangezien de meerkosten voor het uitvoeren van deze toekomstvisie gering zijn ten opzichte van zowel het huidige CCMO-budget als de totale overheidsinvestering in medisch-wetenschappelijk

onderzoek (>300 miljoen euro), pleit de CCMO voor financiering van het geschetste toetsingssysteem uit algemene middelen. Het totale toetsingssysteem in Nederland is daarmee nog steeds erg goedkoop, voornamelijk door de belangeloze inzet van de circa 600 professionals in de erkende METC's. Door de investering in het toetsingssysteem uit de algemene middelen te financieren, onderschrijft de overheid het belang dat zij hecht aan medische innovatie en een adequaat beschermingsniveau van proefpersonen in ons land.

Functie	Formatie 2009	Formatie 2010	Formatie 2011	Formatie 2012
<b>Leiding</b>				
Algemeen secretaris	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte
<b>Wetenschappelijke staf</b>				
Medisch secretaris	4,1 fte	4,1 fte	5,0 fte	5,0 fte
Juridisch secretaris	1,15 fte	2,2 fte	2,2 fte	2,2 fte
Stafmedewerker toezicht	–	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte
Onderwijscoördinator	–	–	–	1,0 fte
Stafmedewerker communicatie	0,9 fte	0,9 fte	0,9 fte	0,9 fte
<b>Digitale dienstverlening</b>				
Coördinator informatievoorziening	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte
Medewerker informatievoorziening	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte	2,0 fte
Medewerker (digitaal) archief	–	–	1,0 fte	1,0 fte
<b>Bedrijfsvoering en administratieve ondersteuning</b>				
Medewerker bedrijfsvoering & kwaliteit	0,9 fte	0,9 fte	0,9 fte	0,9 fte
Medewerker managementondersteuning	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte	1,0 fte
Administratief medewerker	2,7 fte	3,0 fte	3,0 fte	3,0 fte
<b>Totaal</b>	<b>13,7 fte</b>	<b>16,1 fte</b>	<b>18,0 fte</b>	<b>20,0 fte</b>

Tabel 1

De huidige (inclusief de tijdelijke uitbreiding van het secretariaat met 1,0 fte medisch secretaris en 0,9 fte administratief medewerker) en de voorgestelde toekomstige formatie van het secretariaat van de CCMO. De voorgestelde nieuwe posities zijn in oranje weergegeven.



**Figuur 8**

Voorgestelde toekomstige formatie en organisatie van de CCMO. Ten opzichte van de huidige formatie voorziet de toekomstvisie in een uitbreiding van het secretariaat van het huidige aantal van 11,8 (exclusief de tijdelijke uitbreiding van 1,9 fte in 2008 en 2009) naar 20 fte. In totaal worden drie nieuwe functies gecreëerd (zie oranje omliggende blokken): stafmedewerker toezicht, onderwijscoördinator en medewerker (digitaal) archief. De bestaande disciplines – te weten medisch secretaris, juridisch secretaris, medewerker informatievoorziening en administratief medewerker – worden uitgebreid.

# 8. Conclusies

Het huidige decentrale toetsingssysteem op basis van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) bestaat inmiddels tien jaar en is toe aan revisie. De laatste jaren zijn belangrijke veranderingen gaande in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Deze hebben consequenties voor de toetsing.

De Nederlandse overheid investeert momenteel grote bedragen in innovatief klinisch onderzoek. Daarbij hebben noodzakelijke investeringen in het toetsingssysteem onvoldoende aandacht gekregen. Door de omvangrijke en complexe wet- en regelgeving en de steeds hogere eisen die aan de beoordeling worden gesteld, loopt het systeem tegen zijn grenzen aan. Met de huidige capaciteit en ondersteuning kunnen de CCMO en de erkende METC's de consequenties hiervan niet opvangen, waardoor de bescherming van proefpersonen onder druk komt te staan.

Een optimaal functionerend toetsingssysteem vormt het fundament voor goede uitvoering van klinisch onderzoek met mensen. Zonder een goed toegerust toetsingssysteem bereikt een dergelijke omvangrijke investering nooit het beoogde effect. Ten opzichte van de investering in klinisch onderzoek is het bedrag gering dat nodig is om het decentrale toetsingssysteem toe te rusten voor de uitdagingen en ontwikkelingen van de komende jaren.

Bij ongewijzigd beleid en uitblijven van steun van de overheid kan een adequaat beschermingsniveau voor proefpersonen in klinisch onderzoek niet worden gegarandeerd. Een toename van incidenten in klinisch onderzoek kan niet worden uitgesloten. Dit kan het vertrouwen van de samenleving in de overheid, die tot taak heeft de proefpersonen te beschermen, en het medisch-wetenschappelijk onderzoek op ernstige wijze schaden.

## Noten

- 1 Nature 2008; 453: 839–49.
- 2 Nature 2008; 454: 917–918 en 922–923, The Lancet 2008; 372: 778 en 789–790.
- 3 The Times, 14 januari 2009.
- 4 British Journal of Clinical Pharmacology 2009; 67 (5): 485–486 en 487–493.
- 5 Royal Statistical Society, Report of the Working Party on Statistical Issues in First-in-Man studies, March 2007.
- 6 Kenter M, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: Lessons from TGNI412. The Lancet 2006; 368: 1387-91, 1570.
- 7 Veldhuizen-Polman van I, Kenter M. Veellagigheid van wet- en regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, pagina 238–239. In: Volksgezondheid in een veellagige rechtsorde, pagina 229–244. Kluwer, Alphen aan den Rijn/Deventer, 2007.
- 8 Nature 2006; 444: 790.
- 9 British Journal of Clinical Pharmacology 2009; 67(5): 487–493.
- 10 Veldhuizen-Polman van I, Kenter M. Veellagigheid van wet- en regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, pagina 237. In: Volksgezondheid in een veellagige rechtsorde, pagina 229–244. Kluwer, Alphen aan den Rijn/Deventer, 2007.
- 11 MvT, Kamerstukken II, 1991/92, 22 588, nr. 3, pagina 19. Tevens speech van de toenmalige minister van vws, Els Borst, tijdens de installatie van de CCMO op 6 april 1999.
- 12 Het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Stb. 1999, 150), in werking getreden op 1 december 1999 (Stb. 199, 486) is een zogenaamde Algemene Maatregel van Bestuur (AMvB) behorende bij WMO artikel 2, tweede lid, onder 4.
- 13 Veldhuizen-Polman van I, Kenter M. Veellagigheid van wet- en regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, pagina 241. In: Volksgezondheid in een veellagige rechtsorde, pagina 229–244. Kluwer, Alphen aan den Rijn/Deventer, 2007.
- 14 De onderzoeksgebieden waarvan de beoordeling in het BCB bij de CCMO zijn onder gebracht zijn: onderzoek op het gebied van (1) opiaten, (2) xenotransplantatie met levende dierlijke cellen, weefsel of organen (moratorium), (3) gentherapie, (4) genetische gemodificeerde organismen, (5) (antisense) oligonucleotiden, (6) RNA-interferentie, (7) celtherapie en (8) vaccins.
- 15 Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Dute JCJ et al, ZonMW, Den Haag december 2004.
- 16 EMEA-document: EudraVigilance Acces Policy (draftversie dd 19-12-2008), zie [www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/pharmacovigilance.htm](http://www.emea.europa.eu/htms/human/raguidelines/pharmacovigilance.htm).
- 17 WMO artikel 16.
- 18 De intrekking van de erkenning kan bijvoorbeeld geschieden wanneer een METC over de laatste twee kalenderjaren gemiddeld minder dan 10 onderzoeks dossiers heeft beoordeeld (WMO artikel 25, tweede lid). Ook kan intrekking plaatsvinden wanneer de METC niet naar behoren functioneert (WMO artikel 25, eerste lid onder b).
- 19 WMO, artikel 16, tweede lid, onder b.
- 20 WMO, artikel 18 jo art. 16, tweede lid onder c t/m f.
- 21 WMO artikel 24.
- 22 WMO artikel 22, eerste lid.
- 23 WMO, artikel 22, eerste lid.
- 24 WMO artikel 22, tweede lid.
- 25 WMO artikel 19, tweede lid.
- 26 NAV Kamerstukken II 2008/09, 31 452, nr. 7, pagina 14.
- 27 [www.innovatieplatform.nl](http://www.innovatieplatform.nl).

## Verklaring gebruikte afkortingen en begrippen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier
BCB	Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CEG	Centrum voor ethiek en gezondheid
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
CTMM	Center for Translational Molecular Medicine
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen
EU	Europese Unie
IB	Investigator's Brochure
ICT	Informatie- en communicatietechnologie
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMI	Innovative Medicines Initiative
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IT	Informatietechnologie
ivf	In-vitrofertilisatie
Lareb	Nederlands Bijwerkingen Centrum
MCRN	Medicines for Children Research Network
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
Min v&w	Ministerie van Verkeer en Waterstaat
Min vws	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Translationeel onderzoek	Onderzoek gericht op het vertalen van kennis van fundamenteel onderzoek naar een klinische toepassing
SOP	Standard operating procedure
SSO	Shared Service Organisation
TI Pharma	Top Institute Pharma
UMC	Universitair medisch centrum
Vir-bi	Voorschrift informatiebeveiliging rijksdienst – bijzondere informatie
Wbmv	Wet op bijzondere medische verrichtingen
WHO	World Health Organization
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Wob	Wet openbaarheid van bestuur
ZBO	Zelfstandig bestuursorgaan
ZonMw	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

## CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Central Committee on Research Involving Human Subjects

Post	Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
Bezoek	Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag
Telefoon	+ 31 (0)70 340 6700
Fax	+ 31 (0)70 340 6737
E-mail	<a href="mailto:ccmo@ccmo.nl">ccmo@ccmo.nl</a>
Internet	<a href="http://www.ccmo.nl">www.ccmo.nl</a>

## Colofon

Tekst en data	CCMO
(Eind)redactie	Marcel Kenter (CCMO) en Hedwig Neggers
Engelse vertaling	Kirsten Wilson (CCMO)
Ontwerp	Total Identity, Den Haag
Fotografie	Getty Images
Druk	Ando B.V., Den Haag

Juni 2009, oplage 300 exemplaren

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