

# Jaarverslag

2013



ccm@

## **Onderzoek met proefpersonen**

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

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

# Inhoud

- 6 Voorwoord >
- 8 Summary • Samenvatting >

## Deel 1 Onderzoek met mensen >

- 10 Onderzoek met mensen >
- 12 Kader: Europese verordening** >
- 14 Cijfers 2013 >
  - 14 Afgewezen onderzoek >
  - 18 Casus: Administratief beroep: tweemaal in beeld** >
  - 20 Minderjarigen en wilsonbekwamen >
  - 21 Geslachtscellen, embryo's en de foetus >
- 22 Interview: Frans Huysmans** >
  - 24 Centraal beoordeeld onderzoek >
- 30 Transparantie onderzoek >
- 30 Wob-verzoeken >
- 31 Kader: Voorzittersoverleg** >
- 32 Interview: Anneke van der Wurff** >

## Deel 2 Wet- en regelgeving >

- 34 Stand van zaken WMO >
- 36 Wijziging Embryowet >
- 37 Kader: Embryowet. Gevolgen van de wijziging** >
- 38 Kader: Secretarissenwerkgroep** >
- 39 Evaluatie richtlijn Externe Toetsing (RET 2012) >
- 40 Interview: Hugo Hurts** >

## Deel 3 Toetsingssysteem >

- 42 Toetsingscommissies >
- 48 ... en verder in 2013 >
- 52 Interview: Sue Bourne** >
- 54 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek >
- 58 Interview: Frits Lekkerkerker** >
  - 60 ToetsingOnline >
  - 60 E-learning van de CCMO: Onderzoekswijs >
  - 61 Communicatie >
- 62 Kader: Vernieuwing huisstijl en website** >
- 64 ... en verder in 2013 >
- 65 Kader: De CCMO in de digitaliserende omgeving** >
- 66 Presentaties CCMO in 2013 >
- 70 Commissie >
- 73 Gebruikte afkortingen >
- 74 Colofon >

# Voorwoord



Klinisch wetenschappelijk onderzoek wordt steeds complexer. Middelen die het immunologisch systeem remmen of versterken, kunnen onverwachte effecten geven die niet uit vooronderzoek in proefdieren zijn gebleken. Met name in de tumorimmunologie gaan de ontwikkelingen nu snel. Nieuwe effectieve middelen komen beschikbaar. Het design van protocollen voor dergelijke studies levert discussies op tussen onderzoekers en medisch-ethische toetsingscommissies, de METC's. Enerzijds moet de effectiviteit van deze middelen worden aangetoond, anderzijds moeten de risico's en de belasting voor proefpersonen, patiënten die vaak in de eindfase van een ernstige ziekte verkeren, aanvaardbaar zijn. De beoordeling van onderzoeksvorstellen voor studies met deze nieuwe producten vraagt veel van METC-leden. Naast klassieke kennis over het gedrag van medicamenten in het lichaam en het effect ervan op organen, moeten zij in toenemende mate ook kennis hebben van de immunologie.

Daarnaast is medisch-wetenschappelijk onderzoek naar medische hulpmiddelen binnen het bereik van de medisch-ethische toetsing gekomen. Het domein is zowel breed als complex en strekt van heupprothesen, pacemakers en apparaten met allerlei software tot implantaten, bewerkt lichaamsmateriaal en gefabriceerd weefsel. Discussies over de kwaliteit van medische hulpmiddelen en hun effecten op het lichaam versterken het belang van onderzoek en de vraag om studieresultaten.

Steeds vaker zijn METC's op zoek naar deskundigen die hen op bovengenoemde terreinen kunnen adviseren. Het aantal beschikbare experts op deze terreinen is echter beperkt en hun agenda's zijn vaak goed gevuld. Toch is het belangrijk dat toetsingscommissies in voorkomende gevallen een beroep kunnen doen op hooggespecialiseerde deskundigen. Het is de vraag of dat in de komende jaren zal leiden tot meer gespecialiseerde METC's, of dat externe experts vaker op uitnodiging aan commissievergaderingen zullen deelnemen. Ook is het mogelijk dat METC's, afhankelijk van de geagendeerde onderzoeksprotocollen en amendementen, een meer wisselende en flexibele samenstelling krijgen.

De afgelopen jaren is het aantal erkende METC's gestaag teruggelopen. In enkele gevallen zijn door fusie of integratie regionale toetsingscommissies gevormd die voor meerdere instellingen werken. Naar verwachting zal deze trend doorzetten. Deze ontwikkeling wordt versterkt door de maatschappelijke vraag naar METC's die volledig losstaan van instituten of ziekenhuizen. Toetsingscommissies zijn weliswaar zelfstandige bestuursorganen, maar in veel gevallen financieel grotendeels afhankelijk van de instelling waaraan zij zijn verbonden. De komende tijd zal de discussie moeten worden gevoerd of een andere organisatievorm, die de onafhankelijkheid van de METC's beter borgt, meer gewenst is.



Contact met collega's van de Health Research Authority in het Verenigd Koninkrijk leert dat een toetsingssysteem dat op afstand staat van specifieke instellingen heel effectief kan zijn en voor onderzoekers tot snellere beslissingen kan leiden. Tegelijkertijd is er vanuit het buitenland belangstelling voor het Nederlandse geïntegreerde systeem, waarbij de medische en ethische beoordeling van onderzoeksprotocollen in samenhang tot stand komt. Hoe dan ook zijn op termijn veranderingen noodzakelijk.

De implementatie van de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik zal te zijner tijd aanpassingen vergen in de organisatie van de beoordeling van internationaal geneesmiddelenonderzoek. In 2013 organiseerde de CCMO een speciale bijeenkomst voor de voorzitters van de erkende METC's om met hen van gedachten te wisselen over de mogelijke gevolgen van de Europese verordening voor het Nederlandse toetsingssysteem. De voorzitters zijn unaniem van mening dat in Nederland het geïntegreerde systeem, waarin alle aspecten van een wetenschappelijk onderzoek met mensen worden gewogen, gehandhaafd moet blijven. Een centrale regierol bij de ondersteuning en/of communicatie tussen lidstaten bij de beoordeling van internationaal geneesmiddelenonderzoek is echter zeer gewenst.

In 2014 zullen onder verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS verdere plannen worden uitgewerkt om het toetsingssysteem zo aan te passen, dat Nederland bij de invoering van de Europese verordening in staat zal zijn om efficiënt, zorgvuldig en binnen de gestelde tijdslijnen een gewogen oordeel te geven over voortliggend geneesmiddelenonderzoek.

De organisatie van de medisch-ethische toetsing is duidelijk in beweging. Met de toekomst van het Nederlandse toetsingssysteem als thema van dit jaarverslag hoopt de CCMO een bijdrage te leveren aan de gedachtevorming hierover. Vijf geïnterviewden bespreken hun visie daarop vanuit verschillende invalshoeken. Voor het eerst is er ook een interview met een buitenlandse collega bij. Informatie over de werkwijze van toetsingscommissies in andere Europese lidstaten is immers niet alleen leerzaam, maar verbreedt ook het perspectief op het Nederlandse systeem.

De CCMO dankt iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan het toetsen van klinisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

*Gerard Koëter*  
Voorzitter CCMO

## Summary

This annual report contains the most important facts and figures on research files reviewed by the accredited METCs and the CCMO in 2013 within the framework of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and the Embryo Act. You will also find information on the most significant developments in and changes to the relevant legislation. The annual report also contains further information on the Dutch review system in general and in particular on the individual reviewing committees, including the CCMO.

In 2013 the accredited METCs and the CCMO reviewed slightly more research files (1798) than in 2012 (1777). In 2013, 3.4 percent of these files resulted in a negative decision being issued by the METCs or the CCMO. That is more than in 2012 (2.4%), though slightly less than in 2011 (4%).

As in previous years more than half of all research files reviewed in 2013 were for intervention studies (60%). Other studies fall under the category observational research. Around a third (32%) of the research files reviewed concerned research with a medicinal product, of which more than half were sponsored by the pharmaceutical industry (58%). Other studies with a medicinal product are carried out on the initiative of (academic) researchers. Analyses over a number of years show no clear downward or upward trend in this category.

The annual figures also give insight into the number of research subjects deemed necessary for the execution of medical research. Almost 317,000 research subjects were required for the studies submitted in 2013; a similar number to previous years. Almost 41,000 research subjects (13%) participated in research with a medicinal product and more than 85,000 (27%) in other types of intervention research. As in previous years, the majority of research subjects participated in observational research: almost 191,000 (60%).

Adult research subjects were sought for the majority of the studies (92%). Around 11 percent of the research files reviewed concerned studies with (or including) children younger than 12 years. In 10 percent of the studies these were (also) with children in the age category 12 to and including 17 years. Finally, the participation of incapacitated adults was required for almost 3 percent of the studies submitted. All these figures have also remained stable over the years.

In 2013 the CCMO completed the review of eight cell therapy studies. Five vaccine studies were also reviewed. Four studies with clinical gene therapy or GMOs (genetically modified organisms) and three studies with antisense oligonucleotides were also reviewed by the CCMO.

Furthermore the CCMO reviewed eight files concerning research with minors in the year under review. In addition, the CCMO reviewed two research files under the Embryo Act.

In 2013 the CCMO started a new continuous oversight activity. Access to fourteen research files was requested for studies concerning clinical research with medical devices reviewed by seven accredited METCs. The analysis of these files began in 2013 and the oversight activity will be completed in 2014.

The updated Embryo Act came into force on the 27<sup>th</sup> of September 2013. An important update is that non-therapeutic research with fetuses is now permitted under certain conditions. The review of non-invasive observational research was allocated to the accredited METCs. The review of invasive observational and intervention research with fetuses is the responsibility of the CCMO.

Compared to 2012, the number of administrative appeals submitted to the CCMO in 2013 almost doubled. This task demands ever more time and attention from the CCMO. This annual report contains a case discussion on two administrative appeals.

The CCMO External Review Directive 2012 (CCMO-richtlijn Externe Toetsing, RET 2012), updated in 2012, was evaluated in 2013. An important conclusion is that the RET has a positive effect on the number of centres reviewed in a primary submission. This has led to a simplification of the process and in turn to a reduction in the administrative burden as less further decisions have to be issued for the addition of participating centres to the study. On the other hand, however, it can still take some time before a study commences after a positive decision has been issued by an METC.

Finally, in this annual report you can find information on various additional subjects the CCMO worked on to varying degrees in 2013. An important topic of discussion was and remains the preparation for the European Regulation For Clinical Trials With Medicinal Products for Human Use. The outlines of the regulation became more clearly marked in the year under review. Discussions on this subject in part gave rise to the choice for the overall theme for this annual report: the future of the Dutch review system.

## Samenvatting

In dit jaarverslag vindt u de belangrijkste getallen en kenmerken over onderzoeksdoSSIERS die in 2013 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet. Daarnaast kunt u hier kennisnemen van de belangrijkste ontwikkelingen en wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. Ook vindt u in dit verslag meer informatie over het Nederlandse toetsingssysteem in het algemeen en over de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO, in het bijzonder.

In 2013 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO iets meer onderzoeksdoSSIERS (1798) dan in 2012 (1777). In 2013 werd bij 3,4 procent van de doSSIERS een negatief besluit genomen. Dat is meer dan in 2012 (2,4%), maar iets minder dan in 2011 (4%). Net als in voorgaande jaren bestond in 2013 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdoSSIERS uit interventieonderzoek (60%). Overige studies vallen onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde (32%) van de beoordeelde onderzoeksdoSSIERS had betrekking op geneesmiddelenonderzoek, waarvan meer dan de helft door de farmaceutische industrie wordt gesponsord (58%). Het overige geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd op initiatief van (academisch) onderzoekers. Analyses over meerdere jaren laten op geen van deze aspecten een duidelijke op- of neergaande trend zien.

De jaarcijfers geven ook inzicht in het aantal benodigde proefpersonen dat voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek nodig wordt geacht. Voor onderzoek ingediend in 2013 zijn bijna 317.000 proefpersonen nodig; een vergelijkbaar aantal als in voorgaande jaren. Bijna 41.000 proefpersonen (13%) zijn betrokken bij geneesmiddelenonderzoek en ruim 85.000 (27%) bij overig interventieonderzoek. Net als in de voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: bijna 191.000 (60%). Voor de meeste onderzoeken worden volwassen proefpersonen gevraagd (92%). Circa 11 procent van de beoordeelde onderzoeksdoSSIERS betreft medisch-wetenschappelijk onderzoek met (ook) kinderen jonger dan 12 jaar; in 10 procent van de doSSIERS (ook) kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 17 jaar. Bij circa 3 procent van het onderzoek, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame volwassenen nodig. Ook deze aantallen zijn over de jaren redelijk stabiel.

In 2013 heeft de CCMO de beoordeling van acht celtherapiestudies afgerond. Daarnaast zijn er vijf vaccinstudies beoordeeld. Ook zijn vier studies met klinische gentherapie of GGO's (genetisch gemodificeerde organismen) en drie onderzoeken met antisense oligonucleotiden

beoordeeld. Verder heeft de CCMO in dit verslagjaar acht doSSIERS met betrekking tot onderzoek met minderjarigen getoetst. Ook beoordeelde de CCMO twee onderzoeksdoSSIERS in het kader van de Embryowet.

De CCMO is in 2013 gestart met een nieuwe actie in het kader van doorlopend toezicht. Er is een begin gemaakt met de analyse van veertien onderzoeksdoSSIERS van zeven erkende METC's die betrekking hebben op klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. In de loop van 2014 wordt deze toezichtactie afgerond.

Op 27 september 2013 is de gewijzigde Embryowet in werking getreden. Een belangrijke aanpassing is dat het niet-therapeutisch onderzoek bij foetussen sindsdien onder bepaalde voorwaarden is toegestaan. De beoordeling van niet-invasief observationeel onderzoek is toegewezen aan erkende METC's. De beoordeling van invasief observationeel en interventieonderzoek bij foetussen is voorbehouden aan de CCMO.

Ten opzichte van 2012 is het aantal administratief beroepen dat bij de CCMO is ingesteld, bijna verdubbeld. Deze taak vergt steeds meer aandacht van de CCMO. In dit jaarverslag worden in een casusbespreking twee administratief beroepen besproken.

De in 2012 gewijzigde CCMO-richtlijn Externe Toetsing (RET 2012) is in 2013 geëvalueerd. Een belangrijke uitkomst is dat de RET 2012 een positief effect heeft op het aantal centra dat in een primair besluit door een METC wordt beoordeeld. Dit heeft geleid tot vereenvoudiging van het proces en daarmee tot lagere administratieve lasten: er hoeven minder nadere besluiten over het toevoegen van centra te volgen. Tegenover deze positieve conclusie staat dat het soms nog steeds lang kan duren alvorens onderzoek na goedkeuring door een METC daadwerkelijk van start gaat.

Tenslotte vindt u in dit jaarverslag verschillende aanvullende onderwerpen die de CCMO in 2013 in meerdere of mindere mate bezig hielden. Een belangrijk gespreksonderwerp was en blijft de voorbereiding op de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, waarvan de contouren nu steeds duidelijker zichtbaar worden. Discussies daarover waren onder meer aanleiding voor de keuze van het overkoepelende thema voor dit jaarverslag: de toekomst van het Nederlandse toetsingssysteem.

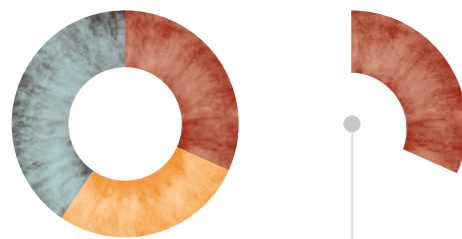
# Deel 1

## Onderzoek met mensen

### Aantal onderzoeksdossiers 2013

571 (32%) ● onderzoek met geneesmiddelen  
 499 (28%) ● overig interventieonderzoek  
 728 (40%) ● observationeel onderzoek

Totaal 1.798 onderzoeksdossiers



#### waarvan

119 (21%) ● fase I  
 127 (22%) ● fase II  
 174 (30%) ● fase III  
 59 (10%) ● fase IV  
 68 (12%) ● overig  
 24 (4%) ● nvt



#### waarvan

333 (58%) ● industrie  
 238 (42%) ● niet-industrie



In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek verricht. Dat kan niet zonder hulp van vrijwilligers, gezonde proefpersonen of patiënten. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 onderzoeksdossiers voor beoordeling ingediend bij erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). In een aantal gevallen vindt de beoordeling van een onderzoeksdossier plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

Pas nadat het onderzoeksdossier door een erkende METC of door de CCMO is goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan. Dit systeem van goedkeuring door een onafhankelijke toetsingscommissie is officieel vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de WMO staat eveneens beschreven aan welke eisen een commissie moet voldoen. Ook de eisen waaraan het onderzoeksvorstel moet voldoen, zijn in de WMO vastgelegd. De erkende METC of de CCMO beoordeelt of het voorliggende onderzoek aan die eisen voldoet. In de WMO en het Besluit Centrale Beoordeling is geregeld in welke specifieke gevallen de CCMO als toetsende commissie optreedt. De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en/of (rest)embryo's is voorbehouden aan de CCMO en is geregeld in de Embryowet. Ook stelt deze wet nadere eisen aan de inhoudelijke beoordeling van het onderzoek.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers die in Nederland in 2013 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. In deel twee staan de belangrijkste wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. In deel drie vindt u meer informatie over het Nederlandse toetsingssysteem en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

### Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat uit twee hoofdcategorieën: interventieonderzoek en observationeel onderzoek. Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon opzettelijk gewijzigd. De proefpersoon krijgt een prikkel toegediend. Het effect daarvan wordt bestudeerd door metingen bij de proefpersoon. Voorbeelden van dergelijke prikkels zijn het toedienen van een nieuw geneesmiddel, het testen van een medisch hulpmiddel of van een voedingsmiddel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, zoals onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt.

Bij observationeel onderzoek wordt geen extra prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie of behandeling. Bij observationeel onderzoek worden soms wel extra handelingen verricht, bovenop de reguliere behandeling of zorg, die belastend kunnen zijn voor de proefpersoon. Voorbeelden hiervan zijn het afnemen van bloed of het maken van een extra röntgenfoto.

Net als in voorgaande jaren bestond in 2013 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (60%). De rest (40%) viel onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde (32%) van de beoordeelde onderzoeksdossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. Daarvan was 58 procent afkomstig van de farmaceutische industrie. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of de uitbreiding van het indicatiegebied van bestaande geneesmiddelen, met registratie ervan voor de markt als uiteindelijk doel. De overige 42 procent van

het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral gedaan om aanvullende wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van al bestaande middelen te optimaliseren of uit te breiden.

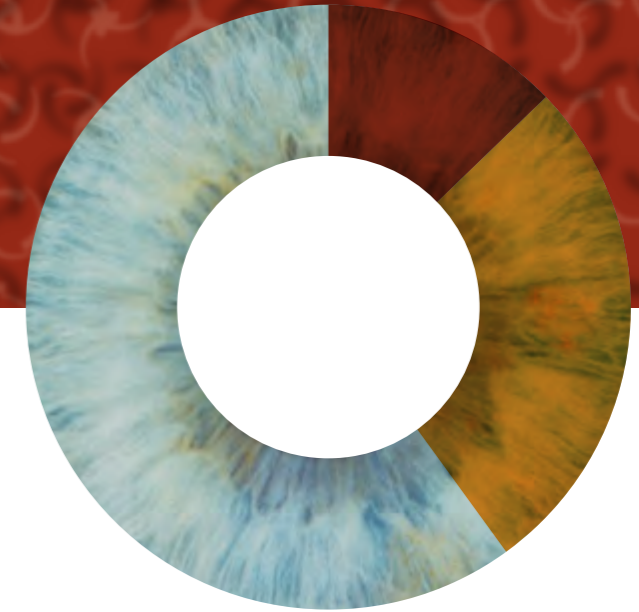
In 40 procent van de aanvragen gaat het om medisch-wetenschappelijk onderzoek dat plaats heeft in meer dan één centrum (multicenteronderzoek), vaak in internationaal verband. De meeste aanvragen betreffen monocenteronderzoek (60%). Deze verhouding is al jaren vrij constant.

### Proefpersonen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek kan niet zonder de vrijwillige medewerking van proefpersonen. Zelfs als alle voorafgaande testen in een laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met gezonde proefpersonen en patiënten essentieel. Alleen zo kan worden onderzocht of een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling voldoende veilig en werkzaam is bij de mens. De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek. In de dossiers die in 2013 zijn beoordeeld, gaven de onderzoekers aan in totaal bijna 317.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat aantal ligt op een vergelijkbaar niveau als in 2012 (322.000). Bijna 41.000 proefpersonen (13%) daarvan zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen, ruim 85.000 (27%) bij overig interventieonderzoek. Net als in voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: bijna 191.000 (60%). Deze percentages vertonen over de afgelopen jaren een vrij constant beeld.

Genoemde cijfers zijn indicaties en gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting tijdens de uitvoering van onderzoek in Nederland zullen worden gevraagd om eraan deel te nemen. Veel onderzoek wordt echter in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder start dan in Nederland, zullen hier minder proefpersonen worden gevraagd om mee te doen. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in Nederland eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter.

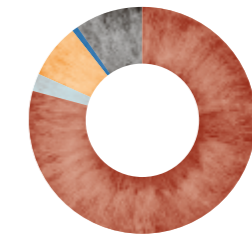
Voor het meeste onderzoek worden volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (92%). Bij 11 procent van de beoordeelde onderzoeksdossiers is het de bedoeling onderzoek uit te voeren bij kinderen onder de 12 jaar. In 10 procent van de studies gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 17 jaar. Bij 3 procent, ten slotte, is de deelname van wilsbekwame volwassenen nodig. Soms omvatten studies proefpersonen uit meer dan één van deze categorieën, bijvoorbeeld een onderzoek waarvoor kinderen van zowel onder als boven de 12 jaar worden geworven. Dit leidt ertoe dat bij de hier genoemde percentages soms sprake is van dubbelstellingen en het totaal boven 100 procent uitkomt.



### Aantal proefpersonen in 2013

≈ 41.000 (13%) ● onderzoek met geneesmiddelen  
 ≈ 85.000 (27%) ● overig interventieonderzoek  
 ≈ 191.000 (60%) ● observationeel onderzoek

Totaal circa 317.000 proefpersonen in 2013



### Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen\*

1.646 (92%) ● onderzoek met wilsbekwame volwassenen  
 58 (3%) ● onderzoek met wilsbekwame volwassenen  
 158 (9%) ● onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)  
 19 (1%) ● onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)  
 194 (11%) ● onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)

\* Voor sommige studies willen onderzoekers meer dan één categorie proefpersonen werven. Het totaal komt daardoor uit boven de 100 procent.

# Europese verordening

**Op 17 juli 2012 publiceerde het Europees Parlement een voorstel tot een verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (klinisch geneesmiddelenonderzoek). De verordening moet uiteindelijk de huidige Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) vervangen. In dit kader vindt u een schets van de ontwikkelingen rond het voorstel voor de Europese verordening in 2013, zowel op Europees niveau als vanuit het Nederlandse perspectief.**

Een verordening is rechtstreeks van toepassing in elke lidstaat van de Europese Unie en hoeft niet te worden omgezet in nationale wetgeving. Reden voor het Europees Parlement om met een verordening te komen, is dat de verwachte harmonisatie tussen de Europese lidstaten na de inwerkingtreding van richtlijn 2001/20/EG is uitgebleven. De administratieve lasten en de tijd tussen de aanvraag en de start van een onderzoek zijn toegenomen, terwijl het aantal geneesmiddelenstudies in de Europese Unie is gedaald.

## Discussie

In 2013 is de bespreking van het voorstel in een raadsvergadering van de Europese Unie voortgezet. Discussiepunten waren onder meer de korte beoordelingstermijnen, de beperkte rol van de betrokken lidstaten bij het opstellen van het beoordelingsrapport door de rapporterende lidstaat en de beperkte opt-out-mogelijkheden voor een betrokken lidstaat. Ook is gesproken over het ontbreken van een ethische toets door een ethische commissie, de eisen voor niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen en de beperkte openbaarmaking van onderzoekresultaten en ruwe data. De Commissie Milieubeheer, volksgezondheid en voedselveiligheid van het Europees Parlement presenteerde amendementen bij

de voorgestelde verordening. Op 29 mei 2013 nam het Europees Parlement het rapport aan van Glenis Willmott, rapporteur van deze commissie.

Een grote zorg, die ook werd uitgesproken tijdens de besprekingen in de raadsvergadering, is de technische complexiteit van de beoogde ontwikkeling van één EU-portal en één EU-database. Deze spelen in de verordening een centrale rol voor het indienen van onderzoeksdocumenten, de registratie van onderzoeksgegevens en de samenwerking tussen lidstaten.

In 2013 is ook een door de Europese Commissie georganiseerde subwerkgroep voor de ontwikkeling van de EU-portal en EU-database van start gegaan. Begin 2014 is deze werkgroep ondergebracht bij de EMA, de Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen. Naast Nederland zijn België, Denemarken, Duitsland, Ierland, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en Zweden in deze werkgroep vertegenwoordigd.

## Beoordeling in twee delen

In de voorgestelde verordening is een duidelijke scheiding aangebracht tussen een deel-1-beoordeling (de medisch-wetenschappelijke beoordeling en de beoordeling van het product) en een deel-2-beoordeling. Het tweede deel heeft betrekking op nationale zaken, zoals de informatiebrief voor de proefpersoon, de toestemmingsprocedure, privacyaspecten, de verzekering, vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers, de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten, en eisen voor het gebruik van lichaamsmateriaal. De deel-1-beoordeling wordt gezamenlijk gedaan door de lidstaten waar het onderzoek zal worden uitgevoerd. Per studievoorstel is er telkens één lidstaat, de zogenaamde rapporterende lidstaat, die het beoordelingsrapport over de deel-1-beoordeling opstelt. De deel-2-beoordeling verzorgt iedere lidstaat afzonderlijk. Het resultaat van de

deel-1- en de deel-2-beoordeling samen vormt het besluit dat door iedere lidstaat afzonderlijk wordt afgegeven via de centrale Europese portal. Pas nadat een land een positief besluit heeft gegeven over deel 1 en deel 2, kan de studie in het betreffende land starten.

## Standpunt CCMO, scenario's Nederlands toetsingssysteem

De CCMO heeft zich altijd op het standpunt gesteld dat wetenschap en ethiek niet van elkaar te scheiden zijn. Om die reden is de CCMO geen voorstander van een gescheiden beoordeling van deel 1 en deel 2. Zij houdt vast aan de geïntegreerde beoordeling, zoals die in het huidige Nederlandse toetsingssysteem plaatsvindt, en ziet mogelijkheden om dit systeem te behouden. Dit was reden voor de CCMO om op 10 september 2013 een extra voorzittersoverleg te organiseren. Hiervoor zijn alle voorzitters van de erkende METC's uitgenodigd. Aan de oproep om ook enkele commissieleden mee te nemen, is eveneens gehoor gegeven. Op de bijeenkomst waren bijna alle erkende METC's vertegenwoordigd en ook afgevaardigden van het bestuur van de NVMETC aanwezig. De CCMO heeft met hen een aantal scenario's voor het Nederlandse toetsingssysteem na inwerkingtreding van de Europese verordening besproken.

Uitgangspunt bij deze scenario's is onder meer dat de CCMO voor Nederland kansen ziet om een significante rol te vervullen bij de beoordeling van multinationale studies. Dit betekent een actieve rol voor Nederland als rapporterende lidstaat. De NVMETC gaf op de bijeenkomst een toelichting bij een verkenning die door haar bestuur is uitgevoerd. De aanwezigen bleken unaniem van mening dat de beoordeling van deel 1 en deel 2 door één commissie moet worden gedaan. Voor de beoordeling van nationale studies kan het huidige decentrale Nederlandse toetsingssysteem goed worden gecontinueerd; voor de beoordeling van multinationale studies ligt dit anders. Het opstellen

van een beoordelingsrapport en de beoordeling in samenwerking met de andere lidstaten vraagt om een meer centraal systeem met een commissie die uitstekend is geëquipeerd met mensen en middelen. Dat vereist onder meer een staf die snel en efficiënt kan werken en in een korte periode een kwalitatief hoogwaardig beoordelingsrapport kan opstellen dat overtuigend is voor andere lidstaten.

## COREPER I: voorlopig akkoord

Tijdens het extra voorzittersoverleg uitten deelnemers ook hun zorgen over de beoordeling van onderzoek met complexe en nieuwe actieve stoffen, zoals biologicals. De CCMO werd hierdoor gesteund in haar conclusie dat een centrale regierol bij het valideren en toewijzen van onderzoeksdoSSIERS essentieel is. Bij de METC's leven nog veel vragen die in 2014 zullen moeten worden beantwoord, ook al omdat op 20 december 2013 in het Comité van Permanente Vertegenwoordigers I (COREPER I) overeenstemming is bereikt over het voorstel voor de verordening. Het betreft een voorlopig akkoord dat nog moet worden goedgekeurd. Naar verwachting zal de stemming in het Europees Parlement begin april 2014 plaatsvinden. In de geamendeerde tekst van de verordening zijn veel van de eerder genoemde discussiepunten weggenomen.

Het blijft niettemin een uitdaging om de verordening, als deze wordt goedgekeurd door het Europees Parlement, te implementeren in het huidige Nederlandse toetsingssysteem. De volgende stap is om de toekomstscenario's voor het Nederlands toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek verder uit te werken.

# Cijfers 2013

In 2013 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO in totaal ongeveer evenveel onderzoeksdossiers als in 2012. In het verslagjaar kregen 1798 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2012 waren dat er 1777. De cijfers laten zien dat in 2013 iets meer geneesmiddelenstudies zijn beoordeeld dan in de jaren daarvoor. In de afgelopen drie verslagjaren waren dat er respectievelijk 571 (2013), 542 (2012) en 550 (2011). De verhouding tussen door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek (58%) en geneesmiddelenstudies ingediend door (academisch) onderzoekers (42%) bleef in 2013 ongeveer gelijk in vergelijking met de jaren daarvoor.

## Afgewezen onderzoek

In 2013 zijn in totaal 62 negatieve besluiten geregistreerd. Afgezet tegen de in totaal 1798 genomen besluiten, komt het totale afwijzingspercentage uit op 3,4 procent. Dit is meer dan in 2012, toen het afwijzingspercentage op 2,4 procent uitkwam. De verschillen in de afwijzingspercentages tussen de erkende medisch-ethische toetsingscommissies onderling zijn onverminderd groot. Dertien commissies namen het afgelopen jaar één of meer negatieve besluiten. De CCMO gaf met negen afwijzingen (30%) relatief de meeste negatieve oordelen. De METC Zuidwest Holland, de Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam en omstreken (TWOR) en de METC van het Universitair Medisch Centrum Utrecht volgen met een afwijzingspercentage van respectievelijk 13,5, 11 en 10 procent. Dertien METC's gaven in 2013 geen enkel negatief oordeel. Een bespreking van het door de CCMO beoordeelde onderzoek is te vinden op *blz. 20-29*.

## Beroepen

Sinds de WMO per 1 juli 2012 is gewijzigd, staat de mogelijkheid van administratief beroep tegen besluiten van erkende METC's weer open voor geneesmiddelenonderzoek. Daarvoor kon alleen beroep worden ingesteld tegen besluiten aangaande niet-geneesmiddelenonderzoek. Met de terugkeer van de volledige administratiefberoepstaak bij de CCMO is in 2013 een duidelijke stijging te zien van het aantal beroepen. Ging het in 2012 om totaal vier ingediende beroepen, in 2013 is zevenmaal administratief beroep aangetekend, waarbij het in vier gevallen ging om geneesmiddelenonderzoek.

Eén in 2012 ingediend beroep is in 2013 afgehandeld. In dit beroep stond de vraag centraal of medisch-wetenschappelijk onderzoek is toegestaan in de palliatieve zorg. De CCMO deelde niet de mening van de METC dat dergelijk onderzoek per definitie niet ethisch verantwoord is. De CCMO vindt dat patiënten die palliatieve zorg krijgen, mits de belasting beperkt is, niet bij voorbaat van onderzoek dienen te worden uitgezonderd, omdat dit type onderzoek mogelijk op termijn bijdraagt aan de verbetering van het stervensproces. Daarnaast was de CCMO van oordeel dat het protocol in de huidige vorm op andere (methodologische) gronden door de METC had moeten worden afgewezen. De CCMO concludeerde dat het besluit niet deugdelijk was gemotiveerd en verklaarde het beroep gegrond.

Van de zeven nieuw in 2013 ingediende beroepen zijn er in het verslagjaar vijf afgehandeld. Drie ervan verklaarde de CCMO gegrond. Een gegrondverklaring van een beroep hoeft overigens niet automatisch een goedkeuring van het onderzoeksprotocol in te houden. Dat bleek in twee van de drie beroepen die de CCMO gegrond verklaarde. Eén ervan, een onderzoek naar oogdruppels bij kinderen met een bepaalde oogandoening, komt in de casusbespreking op *blz. 18 en 19* uitvoerig aan bod. Het andere betrof een studie waarin twee operatiemethoden bij vrouwen met een primaire prolaps werden vergeleken. De CCMO was het met de indiener eens dat uit het standpunt van de betreffende

beroepsgroep kon worden afgeleid dat de niet-standaardoperatiemethode bij primaire prolaps mogelijk was in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Het beroep was in zoverre dus gegrond. Bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol concludeerde de CCMO echter dat de studie op methodologische gronden moest worden afgewezen. In een derde gegrond beroep betreffende een geneesmiddel naar de ziekte van Crohn oordeelde de CCMO meteen positief over de uitvoering van het onderzoeksprotocol. Ook dit beroep komt in de casusbespreking op *blz. 18 en 19* uitvoerig aan bod.

Twee beroepen verklaarde de CCMO ongegrond. Het eerste betrof een onderzoek met als doel om bij kinderen met een stapelingsziekte aan te tonen dat de bloed-hersenbarrière doorlaatbaar is en daarmee de mogelijkheid bestaat voor intraveneuze behandeling. De CCMO steunde de METC in haar opvatting dat de aan het onderzoek verbonden risico's niet verwaarloosbaar en de bezwaren ervan niet minimaal zijn. De ingrepen waarmee het onderzoek gepaard zou gaan, te weten een algehele narcose ten behoeve van het verrichten van een MRI, een lumbaalpunctie en een bloedafname, moeten naar het oordeel van de CCMO worden gezien als aanzienlijke belasting voor de proefpersonen, waarvan bovendien de risico's niet binnen de categorie verwaarloosbaar vallen.

In het andere ongegrond bevonden beroep was de CCMO het ook eens met de conclusie van de METC dat de nieuwe inzichten die dit onderzoek zou kunnen opleveren voor de medische wetenschap, namelijk een mogelijke uitbreiding van de indicatiestelling van het middel, niet zouden opwegen tegen de risico's voor de proefpersoon. De twee overige beroepen zijn eind 2013 ingediend, zodat de afhandeling ervan in 2014 plaatsvindt.

## Bezwaren

In 2013 liepen nog twee bezwaren die in 2012 waren ingediend. Eén van deze bezwaren betrof een onderzoek dat door de CCMO was afgewezen vanwege risico's voor de proefpersonen en het ontbreken van een goede wetenschappelijke onderbouwing. Tijdens de hoorzitting besloten de indieners het protocol te herschrijven en opnieuw in te dienen. Het bezwaar is vervolgens ingetrokken. Het tweede bezwaar uit 2012 verklaarde de CCMO gegrond nadat de groepsgebondenheid van de studie door de onderzoekers genoegzaam was aangetoond.

In 2013 ontving de CCMO vier nieuwe bezwaren. Twee ervan zijn voorafgaand aan het plaatsvinden van een hoorzitting ingetrokken. Eén van deze studies betrof een tumorvaccinonderzoek waarover de CCMO in algemene zin met betrokken onderzoekers uit dit veld een gesprek aangging (zie Vaccins *blz. 24*). In de overige twee bezwaren heeft een hoorzitting plaatsgevonden, maar heeft de CCMO naar aanleiding van de bespreking ervan in de CCMO-vergadering eind 2013 nog nadere vragen gesteld. Een definitief besluit over beide bezwaren is om die reden aangehouden en zal in 2014 plaatsvinden.

## Aandeel multicenterstudies



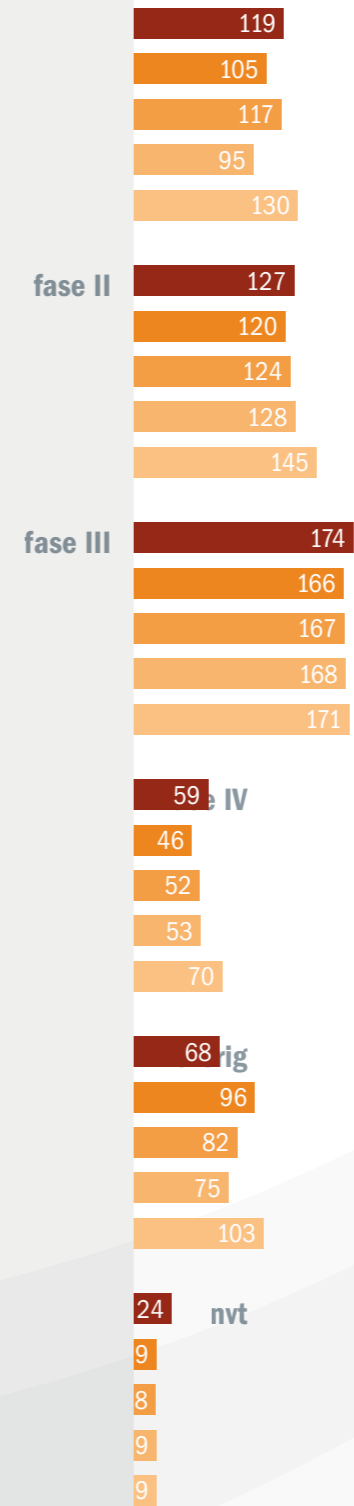
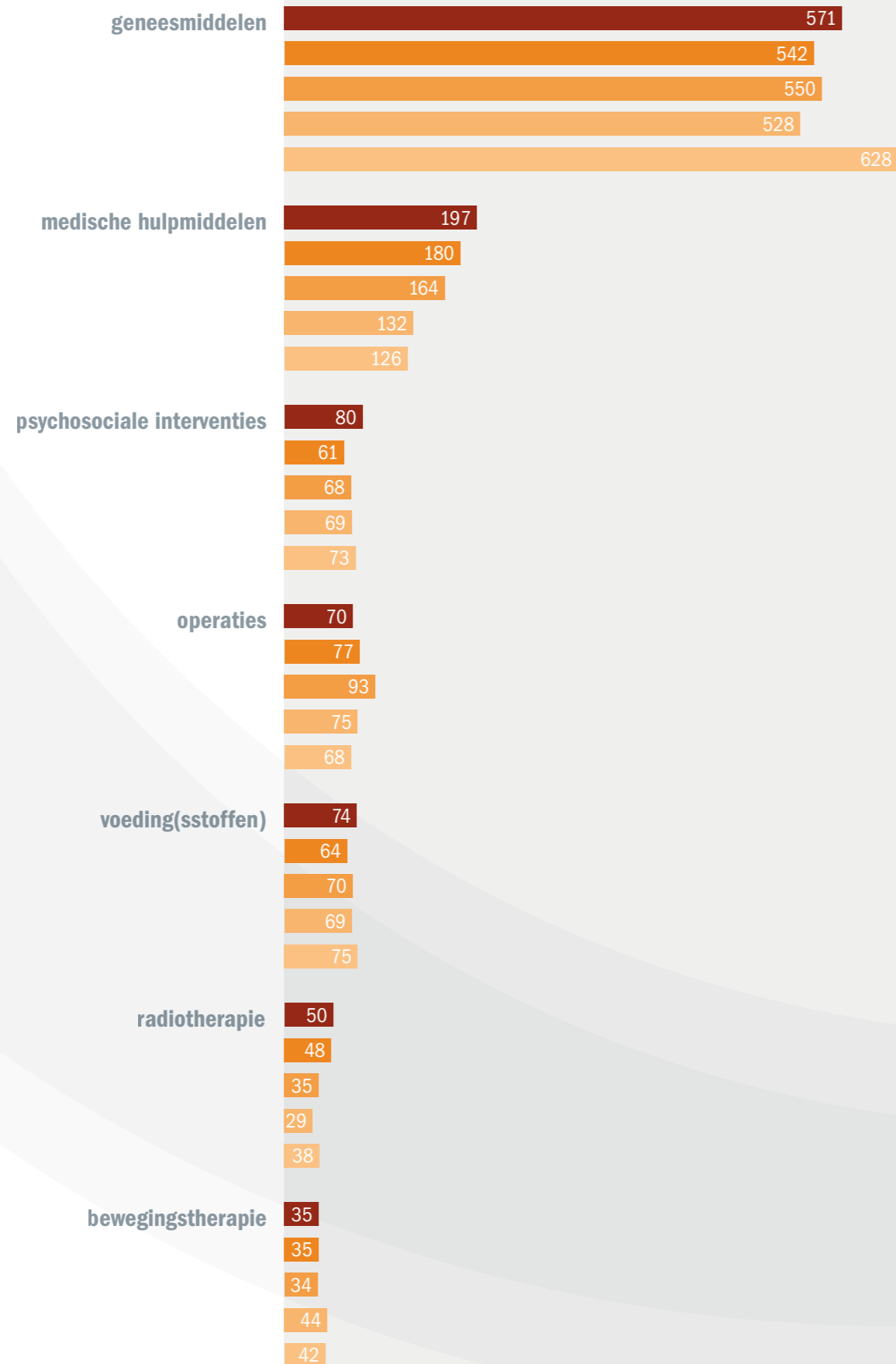
## Aandeel geneesmiddelenonderzoek





**Type interventieonderzoek** (bij sommige studies is sprake van meer dan één type interventie)

**Geneesmiddelenonderzoek per fase**



2013  
2012  
2011  
2010  
2009

# Casus

## Administratief beroep: tweemaal in beeld

**Ten opzichte van 2012 is het aantal administratief beroepen dat bij de CCMO is ingesteld, bijna verdubbeld. Ging het in 2012 om totaal vier ingediende beroepen, in 2013 is zevenmaal administratief beroep aangetekend, waarbij het in vier gevallen ging om geneesmiddelenonderzoek. Deze taak vergt steeds meer aandacht van de CCMO. In deze casusbespreking komen twee administratief beroepen aan de orde.**

Een belanghebbende - zoals een indiener van een onderzoeksdossier - die het niet eens is met een besluit van een erkende METC, kan administratief beroep instellen bij de CCMO. Dit dient te gebeuren binnen zes weken na de dag waarop het besluit is bekendgemaakt. Aan de hand van de inhoud van het beroepschrift kijkt de CCMO opnieuw naar het onderzoeksprotocol.

Bij ongegrondverklaring van het beroep blijft het negatieve besluit van de erkende METC in stand. Bij gegrondverklaring streeft de CCMO ernaar een nieuw besluit te nemen dat in de plaats treedt van het besluit van de METC. De belanghebbende weet dan direct waar hij aan toe is. Als het niet mogelijk of wenselijk is direct een nieuw besluit over het gehele onderzoeksprotocol te geven, verwijst de CCMO de zaak terug naar de erkende METC die het primaire besluit heeft genomen. Deze METC moet dan een nieuw besluit nemen met inachtneming van de overwegingen van de CCMO.

Hieronder volgt een korte casusbespreking van beide varianten: een casus met gegrondverklaring, gevolgd door goedkeuring van het protocol, en een casus met gegrondverklaring gevolgd door terugverwijzing naar de erkende METC.

### Extensiestudie ziekte van Crohn

De eerste casus betreft het derde onderzoek in een reeks van drie elkaar opvolgende studies naar een geneesmiddel tegen de ziekte van

Crohn. De erkende METC beoordeelde de eerste twee studies - een inductie- en een onderhoudsstudie - eerder positief. Het verzoek om een positief oordeel over de derde studie - een extensiestudie - wees zij echter af, waarna de sponsor administratief beroep instelde bij de CCMO.

Het belangrijkste argument van de METC voor afwijzing van de studie was gelegen in de kans dat de gezondheid van een proefpersoon in de voorgaande studies zou verbeteren in de periode dat deze een placebo kreeg, waarna hij of zij in de extensiestudie toch actieve medicatie zou krijgen, met risico op bijwerkingen. De METC was van oordeel dat de onderzoekers moesten wachten met het starten van de extensiestudie totdat de resultaten van de eerdere studies bekend en geëvalueerd zouden zijn.

Tijdens de hoorzitting die de CCMO organiseerde, lichtte de sponsor het administratief beroepschrift nader toe. De METC meldde voorafgaand aan de zitting geen gebruik te maken van de gelegenheid om haar negatieve besluit te komen toelichten. De sponsor van de studie en een hoofdonderzoeker waren wel bij de zitting aanwezig. De leden van de CCMO betreurden de afwezigheid van de METC, omdat er nu geen mogelijkheid was mondeling van gedachten te wisselen over de argumenten van deze commissie die de grond vormden voor het negatieve besluit.

Op basis van de voorliggende stukken en de hoorzitting constateerde de CCMO dat de eis van de METC om te wachten op de resultaten van het eerdere onderzoek niet was in te willigen zonder methodologische bezwaren. Het deblinderen van de studie was geen reële optie, en bij wachten tot het einde van de eerdere studies zou geen sprake meer zijn van een extensiestudie. In dat laatste geval zouden patiënten langer dan een jaar op deelname aan de studie moeten wachten. De CCMO beschouwde de drie studies als één geheel, waarbij de risico's voor de proefpersonen niet wezenlijk verschilden tussen de drie studies.

De CCMO heeft de wetenschappelijke waarde van het te beoordelen onderzoek afgewogen tegen het risico voor de proefpersonen. Die afweging leidde tot gegrondverklaring van het beroep en een positief besluit over de studie, dat in de plaats kwam van het besluit van de METC. Op verzoek van de CCMO pasten de indieners wel de proefpersooninformatie aan, zodat nu ook naar de voorgaande studies wordt verwezen en proefpersonen informatie ontvangen over de kans dat zij in de extensiestudie voor het eerst actieve medicatie krijgen.

### Oogdruppels voor kinderen

De tweede casus betreft een onderzoek naar oogdruppels bij kinderen met een bepaalde oogandoening. Voor deze aandoening is al een geneesmiddel voorhanden. De oordelende METC nam een negatief besluit over deze studie, omdat er bij de onderzoekspopulatie geen sprake zou zijn van een zogeheten *unmet medical need* (een aandoening waarvoor geen adequate medische behandeling bestaat). Naar het oordeel van de METC was het ontbreken van een *unmet medical need* ethisch niet acceptabel. Dit was dus een principiële punt waarop een mogelijke positieve beoordeling direct afstuitte.

Tijdens een hoorzitting zijn zowel vertegenwoordigers van de sponsor als een vertegenwoordiger van de METC aan het woord geweest. Vervolgens kwam de CCMO tot de conclusie dat er bij de onderzoekspopulatie inderdaad geen sprake was van een *unmet medical need*. Maar anders dan de METC, kwam de CCMO niet tot het oordeel dat alleen dit - zonder nadere onderbouwing - voldoende reden was om de studie als ethisch onacceptabel te beoordelen en af te wijzen.

De METC lichtte tijdens de hoorzitting toe het niet ethisch te vinden dat kinderen voor de studie een eventuele behandeling met een bewezen werkzaam middel zouden moeten staken en daarvoor in de plaats mogelijk een middel zouden krijgen waarvan de werking nog moest worden bewezen. Een ander middel met dezelfde werkzame stof

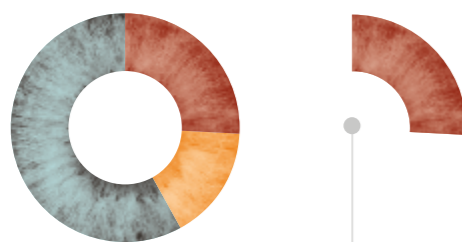
als het onderzoeksmiddel bleek echter al te zijn geregistreerd voor gebruik bij kinderen. De CCMO was daarom van oordeel dat niet a priori kon worden gesteld dat deelnemende kinderen met de toediening van het onderzoeksmiddel een niet-werkend middel zouden krijgen of dat hen anderszins een behandeling zou worden onthouden. Daarnaast was voor de CCMO van belang dat het onderzoeksmiddel voor bepaalde kinderen mogelijk zelfs veiliger zou kunnen zijn dan de gebruikelijke medicatie. Om deze en andere redenen vond de CCMO uiteindelijk dat een studie in dit geval gerechtvaardigd was.

De CCMO had nu het principiële punt van de *unmet medical need* en de consequenties daarvan besproken, maar de studie als geheel was nog niet beoordeeld. Er waren nog vragen en onduidelijkheden in relatie tot het onderzoeksprotocol die voor een goede beoordeling moesten worden opgehelderd. De CCMO heeft het beroep gegrond verklaard, maar vanwege de resterende vragen en onduidelijkheden zelf geen nieuw besluit over het protocol kunnen nemen. Zij heeft de beoordeling van het onderzoeksprotocol terugverwezen naar de erkende METC en haar opgedragen een nieuw besluit te nemen met inachtneming van het besluit van de CCMO.

## Studies met minderjarigen

60 (26%) ● onderzoek met geneesmiddelen  
37 (16%) ● overig interventieonderzoek  
136 (58%) ● observationeel onderzoek

Totaal 233 studies met minderjarigen



### waarvan

1 (2%) ● fase I  
12 (20%) ● fase II  
27 (45%) ● fase III  
9 (15%) ● fase IV  
7 (12%) ● overig  
4 (7%) ● nvt

### waarvan

29 (48%) ● industrie  
31 (52%) ● niet-industrie

## Minderjarigen en wilsonbekwamen

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

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch onderzoek, groepsgebonden onderzoek. Hiervan is sprake als de studie niet aan de proefpersoon ten goede kan komen, maar alleen kan worden uitgevoerd met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort. Als extra eis stelt de WMO dat de risico's bij dergelijk onderzoek verwaarloosbaar moeten zijn en de bezwaren minimaal.

Bij 281 van de in totaal 1798 onderzoeksdossiers die in 2013 zijn beoordeeld, waren ook minderjarige of volwassen wilsonbekwame proefpersonen betrokken (16% van het totaal). Dit is vergelijkbaar met de aantallen in 2012. De 281 besluiten in 2013 betroffen in 120 gevallen therapeutisch en in 161 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 156 keer om observationeel onderzoek en vijf keer om interventieonderzoek.

### Studies met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen

De CCMO heeft zeven niet-therapeutische studies met minderjarige proefpersonen ter beoordeling ontvangen. In 2013 zijn er geen niet-therapeutische studies met wilsonbekwame volwassen proefpersonen aan de CCMO voorgelegd.

Drie niet-therapeutische interventiestudies zijn na een aantal rondes van een positief oordeel voorzien. De eerste studie betrof een geneesmiddelenonderzoek waarin werd beoogd meer informatie te krijgen over de opname in de darmen van een oraal toegediende microdosis paracetamol, bij kinderen tussen de nul en zes jaar. Deze kinderen waren opgenomen op de intensive care en kregen via een infuus al paracetamol als pijnstilling. Een tweede studie betrof de beoordeling door een robot (enkelbeweger) van veranderingen in de kuitspieren van kinderen met cerebrale parese en verschijnselen van spasticiteit. In de derde goedgekeurde studie werden verschillen in gezondheidseffecten en gevoelens van honger en verzadiging bij jongeren vergeleken na het eten van twee soorten bruinbrood. De studie wordt uitgevoerd bij gezonde jongeren tussen de 12 en 16 jaar.

Twee niet-therapeutische interventiestudies zijn afgewezen: De eerste studie, die beoogde de klinische en neurobiologische karakteristieken van jonge patiënten met een eerste psychose in kaart te brengen, is afgewezen. Redenen waren het ontbreken van groepsgebondenheid, de niet-minimale belasting en risico's voor de proefpersonen en methodologische tekortkomingen in de onderzoeksopzet. De tweede studie is afgewezen wegens methodologische tekortkomingen en te geringe wetenschappelijke relevantie. Deze studie beoogde door het meten van de maximale zuurstofopname per minuut het conditieniveau van kinderen met en zonder astma te vergelijken.

Het zesde onderzoek werd ter toetsing aan de CCMO aangeboden als niet-therapeutische interventiestudie bij minderjarigen. Doel ervan is te onderzoeken of vaccinatie van zwangere vrouwen tegen (onder andere) kinkhoest de baby vlak na de geboorte tegen deze ziekte kan beschermen. De studie is uiteindelijk voor de baby's als therapeutisch gekarakteriseerd en na een aantal aanpassingen van een positief oordeel voorzien (zie Vaccins *blz. 24*).

De zevende studie betrof een observationele studie gericht op het in kaart brengen van de nierfunctie en andere kenmerken bij minderjarige proefpersonen met een erfelijke stofwisselingsziekte. Deze studie was door de lokale erkende METC overgedragen aan de CCMO, op grond van artikel 19, lid 1 van de WMO. Het onderzoeksvoorstel is afgewezen omdat

de belasting niet minimaal was en de risico's niet verwaarloosbaar. Daarnaast was de studie voor een van de vraagstellingen niet groepsgebonden, de klinische relevantie onduidelijk en waren er methodologische tekortkomingen.

Begin 2013 is ook een oordeel uitgesproken over een onderzoek dat in 2012 bij de CCMO was ingediend. Het betrof een fase-Ib-onderzoek naar de juiste dosering, verdraagbaarheid en werkzaamheid van een combinatiebehandeling met chemotherapie bij minderjarige patiënten met leukemie of lymfoom. De studie was door een erkende METC overgedragen aan de CCMO omdat het naar haar mening om een niet-therapeutisch interventieonderzoek ging. De CCMO heeft het onderzoek afgewezen omdat de risico's en de belasting ervan meer dan minimaal waren, en daarmee in strijd met het verbod in artikel 4, eerste lid, van de WMO. Er volgde een bezwaarprocedure waarin het niet-therapeutische karakter van het onderzoek werd bestreden. Naar aanleiding van de in de bezwaarprocedure ingebrachte argumenten en overlegde stukken concludeerde de CCMO dat dit wel onderzoek betrof dat mede aan de betrokken proefpersonen ten goede kan komen. De erkende METC die het onderzoek had overgedragen, heeft de studie vervolgens inhoudelijk beoordeeld.

De uitkomst van dit bezwaar was voor de CCMO aanleiding om haar notitie *Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen* aan te passen. Inmiddels zijn criteria toegevoegd ten behoeve van een duidelijker afbakening van niet-therapeutisch interventieonderzoek.

## Geslachtscellen, embryo's en de foetus

In 2013 ontving de CCMO twee nieuwe dossiers ter beoordeling op dit gebied: één onderzoek met embryo's en één met zowel embryo's als geslachtscellen. De eerste studie is na een aantal aanpassingen van een positief oordeel voorzien. Het betrof een observationele studie naar het beloop van emoties en de endocriene stressrespons bij vrouwen die een ivf-behandeling ondergingen en deelnamen aan een eerder onder de Embryowet beoordeelde studie. Vanwege het verband met deze eerdere studie, waarin twee verschillende ivf-behandelingen werden vergeleken, is deze studie door de CCMO beoordeeld. De tweede studie is afgewezen. Deze was gericht op het analyseren van processen gerelateerd aan het optreden van DNA-schade tijdens de ontwikkeling van eicellen en embryo's kort na de bevruchting. Afwijzingsgronden waren de geringe wetenschappelijke relevantie en methodologische tekortkomingen.

### Nieuwe ontwikkelingen

Op 27 september 2013 trad de gewijzigde Embryowet in werking (zie Wijziging Embryowet, *blz. 36 en 37*). Eén van de wijzigingen betreft

het opheffen van het verbod op het verrichten van niet-therapeutisch onderzoek bij de foetus. Sindsdien is het mogelijk om, onder strikte voorwaarden, dit type onderzoek met de foetus van een positief oordeel te voorzien. Niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus kan door een erkende METC worden beoordeeld, mits deze over de juiste deskundigheid beschikt. De beoordeling van invasief observationeel en interventieonderzoek bij de foetus is voorbehouden aan de CCMO.

Eén van de extra voorwaarden voor goedkeuring van niet-therapeutisch onderzoek bij de foetus is dat de risico's en bezwaren van het onderzoek voor de foetus en de zwangere vrouw minimaal zijn. In antwoord op Kamervragen hierover wordt in de brief van minister Schippers van 15 maart 2013 nadere invulling aan deze voorwaarde gegeven (Kamerstukken II 2012/13, 32 610, nr. 15). In de brief worden ook voorbeelden genoemd van onderzoekshandelingen die deze grens niet overschrijden, zoals echografisch onderzoek, een foetaal electrocardiogram of een MRI. Ook genoemd worden het vóór de bevalling toedienen van stabiele isotopen aan de moeder, alsmede kleine aanpassingen in haar dieet.

De CCMO is gevraagd om de ontwikkelingen op het gebied van onderzoek dat door dit wetsvoorstel mogelijk wordt, extra in de gaten te houden en hier verslag over te doen. Gezien de korte tijd sinds de inwerkingtreding is er in deze verslagperiode bij de CCMO slechts één studie bekend die door de wetswijziging mogelijk is geworden. Het betreft hier een observationeel beeldvormend onderzoek met als onderzoekshandeling een MRI bij de foetus. Omdat een MRI bij de foetus als een niet-invasieve onderzoekshandeling wordt gezien, is dit onderzoek ter toetsing voorgelegd aan een erkende METC (zie kader Gevolgen van de wijziging van de Embryowet, *blz. 37*).

# Interview



## ‘Overheidsfinanciering zou waarschijnlijk meer rust geven’

‘Erkende METC’s moeten zich zo vrij als een vogeltje kunnen voelen’, benadrukt dr FTM (Frans) Huysmans. Hij is internist-nefroloog, voorzitter van de CMO Arnhem-Nijmegen en de werkgroep Toetsing van het Masterplan professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek. ‘De financiering van toetsingscommissies is nog een aardig onderwerp voor de CCMO en de NVMETC om hun tanden eens in te zetten.’

In Nederland is de behoefte aan medisch-ethische toetsing bij klinisch onderzoekers zelf ontstaan. Immunoloog Jon van Rood deed in de jaren 70 dierexperimenteel onderzoek naar transplantatie-antigenen. Hij wilde ook onderzoek bij de mens doen. ‘Maar was dat acceptabel, bij gezonde mensen met huidtransplantaten aan de slag? Om dat niet op eigen houtje te beslissen, vroeg Van Rood andere artsen om hun oordeel’, vertelt Huysmans. ‘Dat vind ik een mooie start, want intrinsieke motivatie is het allerbelangrijkst. Iedere onderzoeker moet van binnenuit de overtuiging hebben dat je niet zomaar van alles kunt doen. In de loop der tijd is er overigens wel een motief bijgekomen om de METC te benaderen: de angst om niet aan de regels te voldoen.’

Voor de toenemende complexiteit van het onderzoek en meer regelgeving maken het METC-werk lastiger, aldus Huysmans. ‘Het risico bestaat dat secretariaten en leden overbelast raken. Selectiever toetsen kan een oplossing zijn. Moet al het onderzoek langs de medisch-ethisch toetsingscommissie, zoals nu? Sommige protocollen zijn zo slecht, dat het onfatsoenlijk is om METC-leden ermee lastig te vallen. En soms zijn de risico’s en de belasting voor proefpersonen zo laag, dat het niet nodig is dat het protocol dezelfde zware procedure ondergaat als een fase-I-geneesmiddelenonderzoek. Nu moet dat nog wel. Dat is anders bij onderzoek dat niet onder de WMO valt. Formeel hoeft daar niemand naar te kijken, terwijl zich ook daar problemen met de kwaliteit of de privacybescherming kunnen voordoen.’ In zijn regio kijkt het Clinical Research Centre Nijmegen (CRCN) kritisch naar al het toetsplichtig onderzoek. ‘Veel protocollen die nu nog bij onze METC worden ingediend, zouden eerst zo’n procedure moeten doorlopen. Is het protocol niet in orde, incompleet of zit het methodologisch niet goed in elkaar – wat regelmatig voorkomt – dan gaat het nog niet naar de toetsingscommissie. Dat zorgt er ook voor dat drukbezette METC-leden gemotiveerd blijven en zich tot het eigenlijke toetsingswerk kunnen beperken: beoordelen of de risico’s en belasting van een onderzoek in verhouding staan tot het wetenschappelijk belang en of proefpersonen goed worden geïnformeerd en vrij kunnen beslissen’, zegt hij. ‘Daarnaast is al vaker gesproken over WMO-light:

voor de beoordeling van eenvoudig onderzoek is lang niet altijd een voltallige METC nodig. Ook daar kan eerst een instituut als het CRCN of een wetenschapscommissie naar kijken. Voor het grijze gebied tussen WMO- en niet-WMO-onderzoek is landelijk gezien een dergelijke oplossing nodig.’

De CMO Arnhem-Nijmegen is een regionale erkende METC ingesteld door het Radboudumc, Rijnstate Arnhem, de Sint Maartenskliniek en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis. De financiering verloopt via de instellingen en via inkomsten uit de beoordeling van onderzoek van bijvoorbeeld de farmaceutische industrie. ‘Toetsingscommissies zijn daar in zekere zin van afhankelijk voor hun voortbestaan. Dat is oneigenlijk, maar zo pakt het wel een beetje uit’, zegt Huysmans. ‘Als je te afhankelijk bent, kan de neiging ontstaan de klant te veel ter wille te zijn. Wat je ook niet wil, is dat er bij METC’s wordt geshopt, bijvoorbeeld als de ene toetsingscommissie als streng te boek staat en de andere niet. Dat brengt de onafhankelijkheid in gevaar. Om daar vanaf te zijn, zou je de financiering van erkende METC’s anders kunnen regelen. Centraal geregelde overheidsfinanciering, zoals bij de CCMO, zou waarschijnlijk meer rust geven. De financiering van toetsingswerk is al met al nog een aardig onderwerp voor de CCMO en de NVMETC om hun tanden eens in te zetten.’

*‘Voor de beoordeling van eenvoudig onderzoek is lang niet altijd een voltallige METC nodig’*

Erkende METC’s moeten zich zo vrij als een vogeltje kunnen voelen, vindt Huysmans. ‘Natuurlijk moet er wel druk op de ketel blijven. Worden beoordelingstermijnen te lang, dan zal de farmaceutische industrie in Nederland geen onderzoek meer doen. We willen vanzelfsprekend geen situatie zoals in de voormalige Sovjet-Unie, waar welgeteld één echt nieuw geneesmiddel is ontwikkeld vanaf de Russische Revolutie tot de val van de Berlijnse Muur. Er was eenvoudigweg geen farmaceutische industrie’, zegt hij. ‘Maar farmaceutische bedrijven moeten ook realistisch zijn. Ze verwachten dat METC’s onderzoeksprotocollen snel beoordelen. Anderzijds is het diezelfde industrie die het in 18 procent van de geneesmiddelenstudies niet lukt om binnen vijf jaar na het voltooiën ervan de resultaten te publiceren. Vijf jaar: dat is wel een heel andere termijn dan de zestig dagen die een METC aan beoordelingstijd krijgt.’





### Centraal beoordeeld onderzoek

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

- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen;
- onderzoek naar ongeregistreerde vaccins;
- onderzoek op het gebied van gen- en celtherapie;
- onderzoek op het gebied van RNA-interferentie of met antisense oligonucleotiden;
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen;
- onderzoek met middelen die onder de Opiumwet vallen (zoals naar heroïneverslaving);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij voor het verkrijgen van deze cellen de proefpersonen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen, bijvoorbeeld het langs chirurgische weg verkrijgen van sperma (Embryowet);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij in het kader van een ivf-behandeling embryo's tot stand worden gebracht (Embryowet);
- onderzoek met embryo's die zijn overgebleven na een ivf-behandeling (restembryo's) (Embryowet);
- De beoordeling van invasief observationeel en interventie-onderzoek bij foetussen (Embryowet).

### Vaccins

De CCMO beoordeelde in 2013 vijf onderzoeksdossiers voor vaccinstudies. Vier vaccinstudies zijn positief beoordeeld, één studie is afgewezen. Daarnaast beoordeelde de CCMO nog een onderzoek naar een DNA-vaccin en een genetisch gemodificeerd tumorvaccin (zie Gentherapie, blz. 27). Ook beoordeelde de CCMO een onderzoek naar een cellulair vaccin; een tweede onderzoek naar een cellulair vaccin werd ingetrokken (zie Celtherapie, blz. 26).

In één van de positief beoordeelde onderzoeken wordt een vaccin tegen gordelroos onderzocht bij mensen die stamceltransplantatie hebben ondergaan. Deze mensen hebben door een verlaagde weerstand een verhoogde kans op gordelroos. Het gebruikelijke vaccin tegen gordelroos bevat het verzwakte virus. Deze patiënten kunnen daar ziek van worden. Er is daarom een aangepast vaccin ontwikkeld dat geen levend virus bevat. Onderzocht wordt of dit vaccin gordelroos kan voorkomen of de ernst van het verloop kan doen verminderen.

Twee positief beoordeelde studies betreffen onderzoek naar de toepassing van zogenaamde tumorvaccins bij patiënten met bepaalde typen kanker. Deze vaccinaties worden tot de immunotherapie gerekend. De bedoeling van dergelijke vaccins is dat ze een afweerreactie opwekken tegen een specifiek eiwit dat wel aanwezig is in bepaalde tumoren, maar niet in gezond weefsel. Bij het eerste onderzoek wordt een vaccin tegen bepaalde hersentumoren toegevoegd aan de standaard gebruikte chemotherapie. Onderzocht wordt of het vaccin helpt om de groei van de tumor tegen te gaan of de tumor in

### Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie

Commissie	Totaal	Minderjarigen	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	Overig	nvt
AMC	260	38	7	1	5	1		
UMCG	170	19	7	1	5	1		
CMO	165	28	6		4	1	1	
Erasmus MC	164	41	15	1	6	3	2	2
LUMC	141	24	3	1	2			
UMCU	137	23	4		3	1		
VUmc	118	7	1		1			
azM/UM	111	7	0					
BEBO	102	1	1					
VCMO	48	3	2		2			
PTC Stichting NKI-AvL	44	0	0					
Catharina zh	41	0	0					
METC Zuidwest Holland	37	4	0					
METC Twente	33	3	3		3			
CCMO	30	11	6	2	2	1	1	
METC Noord-Holland	28	5	3		1	2		
Slotervaart zh en Reade	21	1	0					
Wageningen Universiteit	21	1	0					
RTPO	20	3	0					
Máxima MC	18	2	0					
TWOR	18	3	0					
Isala klinieken	17	2	0					
St. Elisabeth zh	16	2	0					
METC Atrium-Orbis-Zuyd	15	2	0					
METOPP	13	1	1		1			
IRB Nijmegen	10	2	1		1			
<b>Totaal</b>	<b>1798</b>	<b>233</b>	<b>60</b>					

totaal onderzoek 2013


waarvan totaal onderzoek met minderjarigen

waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen

waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per fase:

fase I	1
fase II	12
fase III	27
fase IV	9
overig	7
nvt	4





grootte te doen afnemen. Bij het andere onderzoek wordt een vaccin tegen longkanker onderzocht. Het vaccin is niet eerder aan mensen gegeven. Onderzocht wordt of het veilig is. In tweede instantie wordt gekeken of het vaccin het afweersysteem van de deelnemers kan stimuleren.

Tot slot waren er twee onderzoeken naar een nieuw vaccin tegen het humaan papillomavirus (HPV). Dit virus kan verschillende vormen van kanker veroorzaken, zoals baarmoederhalskanker en anus­kanker. Het eerste onderzoek beoordeelde de CCMO positief en wordt uitgevoerd bij hivpositieve patiënten. De behandeling van hiv is zoveel verbeterd, dat hivpositieve patiënten inmiddels zo'n lange levensduur hebben, dat zich nieuwe ziekten en complicaties openbaren. Anus­kanker is een dergelijke ziekte. Het humaan papillomavirus is verantwoordelijk voor de vorming van voorstadia hiervan, die uiteindelijk kunnen leiden tot kanker. Behandelingen van deze voorstadia zijn niet altijd effectief. In het onderzoek wordt eerst een geschikt vaccinatieschema geselecteerd. Daarna wordt onderzocht of vaccineren tegen HPV helpt om de voorstadia van anus­kanker te behandelen.

Het tweede onderzoeksvoorstel betrof vrouwen met laatstadium- of teruggekeerde baarmoederhalskanker. De bedoeling was hen een vaccin tegen HPV toe te dienen in combinatie met chemotherapie, om de veiligheid van het vaccin en de effecten van verschillende doseringen op het afweersysteem te onderzoeken. De CCMO heeft het onderzoek onder meer afgewezen vanwege de hoge belasting en de risico's ervan voor deelnemers met een beperkte levens­verwachting zonder dat de studie hen naar verwachting een voordeel zou kunnen opleveren. De commissie vond dit niet acceptabel voor deze proefpersonen. Naar de mening van de commissie zou de vraagstelling namelijk ook bij minder zieke patiënten kunnen worden onderzocht. De indieners hebben bezwaar aangetekend tegen dit besluit. De procedure was eind 2013 nog niet afgerond.

Naast dit laatste onderzoek zag de CCMO meer voorstellen voor vaccinatieonderzoek/immunotherapie bij kankerpatiënten in de laatste levensfase. Mede vanwege de zeer kwetsbare doelgroep bekijkt de CCMO deze voorstellen zeer kritisch en wijst zij deze geregeld af. De visie van de CCMO over de opzet van dergelijke onderzoeken verschilde op een aantal punten met die van het onderzoeksveld. De commissie heeft daarom een aantal vooraanstaande preklinische en klinische onderzoekers uit de medische oncologie uitgenodigd voor een gesprek. Dit heeft wederzijds tot meer inzicht geleid. De CCMO heeft de onderzoekers gevraagd dit inzicht te delen met de beroepsgroep.

De CCMO beoordeelt alleen vaccinonderzoek wanneer het niet-geregistreerde vaccins betreft of niet-therapeutisch onderzoek met

minderjarigen of wilsonbekwamen. In deze laatste categorie beoordeelde de CCMO in het verslagjaar één onderzoek, dat overigens tijdens de beoordeling wel als therapeutisch werd beschouwd (zie Minderjarigen en wilsonbekwamen, *blz. 20 en 21*). In 2013 zijn zeven onderzoeken met geregistreerde vaccins door een erkende METC beoordeeld.

#### **Celtherapie**

In 2013 heeft de CCMO acht celtherapiedossiers beoordeeld. Zes dossiers zijn positief beoordeeld, twee dossiers zijn afgewezen. Daarnaast heeft de CCMO een aanvraag beoordeeld voor het aanleggen van een voorraad van allogene mesenchymale stromale cellen van honderd donoren. Deze cellen worden gebruikt in andere door de CCMO goedgekeurde protocollen. De CCMO heeft een positief advies gegeven over de aanleg van deze biobank.

Het eerste goedgekeurde onderzoek betrof een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase-III-onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van het toedienen van allogene mesenchymale stromale cellen aan patiënten die na allogene stamceltransplantatie een steroïd-ongevoelige *graft-versus-host*-ziekte hebben ontwikkeld.

Ook keurde de CCMO een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek goed naar de effectiviteit en veiligheid van het toedienen van allogene mesenchymale stromale cellen in combinatie met steroïden aan patiënten die na allogene stamceltransplantatie ernstige *graft-versus-host*-ziekte ontwikkelen. De behandeling wordt vergeleken met toediening van alleen steroïden. Verder heeft de CCMO een gerandomiseerde, niet-geblindeerde, gecontroleerde fase-II-studie goedgekeurd waarin wordt onderzocht of toediening van autologe mesenchymale stromale cellen in combinatie met een immuunonderdrukkend middel, een goede strategie biedt voor het afbouwen van een ander immuunonderdrukkend middel. Hierdoor zou de nierstructuur en -functie bij patiënten met een donornier mogelijk beter behouden blijven.

De vierde goedgekeurde studie betrof een fase-I/II-onderzoek waarin onderzoekers willen nagaan of patiënten na een allogene stamceltransplantatie een immuunrespons kunnen opwekken tegen een specifiek antigeen door ze te vaccineren met van een donor afkomstige dendritische cellen beladen met patiëntspecifieke eiwitten. De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten met verschillende hematologische maligniteiten. De CCMO had problemen met de veiligheid aan variabelen in de onderzoeksopzet, waardoor het onderzoek niet tot eenduidige resultaten zou leiden. De commissie neigde naar afwijzing, maar heeft uiteindelijk gekozen om in een gesprek met de onderzoekers de problemen met het onderzoek toe te lichten.

Naar aanleiding hiervan is het protocol gewijzigd. In de aangepaste vorm kon het worden goedgekeurd.

Tevens heeft de CCMO een studie goedgekeurd naar de effectiviteit en veiligheid van autologe, uit spieren gewonnen cellen die worden geïnjecteerd in het urethrale weefsel bij vrouwen met stressincontinentie.


De zesde studie die de CCMO heeft goedgekeurd, betreft een onderzoek naar de implantatie van autologe osteoblasten bij patiënten met niet-helende botbreuken. De CCMO had het onderzoek eerder afgewezen omdat zij het niet ethisch en onjuist vond dat vergeleken werd met een groep die gedurende ten minste drie maanden een suboptimale behandeling zou krijgen die afwijkt van de standaardbehandeling in Nederland. Pas na deze periode van ten minste drie maanden zou de controlegroep de standaardbehandeling, een autologe bottransplantatie, krijgen. De onderzoekers wijzigden het onderzoek en dienden het opnieuw bij de CCMO in. De opzet was zodanig aangepast, dat er nu direct vergeleken werd met patiënten met een autologe bottransplantatie. Dit aangepaste protocol kon door de CCMO worden goedgekeurd.

Naast bovenvermelde studies heeft de CCMO een onderzoek naar de veiligheid van allogene mesenchymale stromale cellen bij wilsbekwame en wilsonbekwame patiënten met sepsis afgewezen omdat de onderbouwing voor immuunmodulatie bij sepsis onvoldoende was gemotiveerd. Verder vond de CCMO de risico's voor deze patiëntenpopulatie te hoog. Ook had de CCMO bezwaren tegen de wijze waarop de studie was opgezet. De onderzoekers gingen in eerste instantie in bezwaar, maar trokken dat na overleg in. Op verzoek van een onderzoeker heeft de CCMO in 2013 een vooroverleg georganiseerd over het ontwikkelen van een dendritisch celvaccin voor kinderen met acute myeloïde leukemie, die een transplantaat hebben ontvangen uit navelstrengbloed.

#### **Gentherapie**

De CCMO beoordeelde in 2013 vier onderzoeks­dossiers voor klinische gentherapie of GGO-onderzoek (studie met genetisch gemodificeerde organismen). Drie studies zijn positief beoordeeld, één studie is afgewezen.

De eerste goedgekeurde studie betreft een fase-IIb-onderzoek waarin de veiligheid en doeltreffendheid van intracoronaire toediening van een virale vector wordt onderzocht bij proefpersonen met hartfalen. De op een adenogeassocieerd virus gebaseerde vector codeert voor een enzym dat een belangrijke rol speelt bij het handhaven van een normaal calciummetabolisme in hartspiercellen en de ontspanning en samentrekking van deze cellen. Bij hartfalen is dit enzym verlaagd aanwezig. Het doel is om de hoeveelheid van dit enzym in de hartspiercellen te verhogen en zo de hartfunctie te verbeteren.



Het tweede goedgekeurde onderzoek betreft een fase-I-onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van een nieuw oncolytisch adenovirus bij mannen met gelokaliseerde prostaatkanker. Door genetische modificatie kan het virus uitsluitend prostaatkansen vernietigen. Het wordt in de prostaat toegediend als ondersteunende behandeling, voorafgaand aan de chirurgische verwijdering van de gehele prostaat. Het doel is het verminderen van de hoeveelheid kwaadaardige cellen, zodat de prostaat tijdens de operatie effectiever kan worden verwijderd. Daarnaast zou het virus een afweerreactie tegen prostaatkankercellen kunnen opwekken, hetgeen zou kunnen bijdragen aan een gunstiger ziekteverloop na de operatie. De derde goedgekeurde studie betreft een fase-III-onderzoek naar de werkzaamheid van een tumorvaccin bij mannen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Het tumorvaccin betreft een op prostaatspecifiek antigeen (PSA) gebaseerde immunisatiestrategie bestaande uit twee recombinante virale vectoren die afzonderlijk worden toegediend. De virale vectoren coderen voor PSA en drie eiwitten die de immuunrespons van het lichaam op de vector kunnen versterken. Het doel is om voldoende immuunrespons op te wekken om prostaatkankercellen die PSA tot expressie brengen, te vernietigen.

Het vierde onderzoek betreft een fase-I/II-onderzoek naar een nieuw DNA-vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV). Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, effectiviteit en immunogeniciteit van het DNA-vaccin te onderzoeken bij patiënten met een vergevorderd stadium van plaveiselcelcarcinoom. Het DNA-plasmide bevat sequenties die coderen voor onder andere een gedeelte van het HPV-eiwit. Het doel is het opwekken van een immuunreactie tegen dit HPV-eiwit om zodoende de afweerreactie tegen de tumorcellen te versterken. De CCMO heeft dit onderzoek onder meer afgewezen vanwege de gekozen studieopzet en de patiëntenpopulatie. Zij was van mening dat de zware belasting voor deze groep terminaal zieke patiënten niet in verhouding stond tot het belang van de studie. De onderzoekers hebben pro forma bezwaar aangetekend tegen dit besluit. Het bezwaar is later ingetrokken. De onderzoekers hebben een nieuw, aangepast protocol ingediend. De beoordeling van het aangepaste protocol was eind 2013 nog niet afgerond.

Om klinisch gentherapieonderzoek in Nederland te faciliteren en de procedures voor onderzoekers beter inzichtelijk te laten verlopen, werd in 2004 het Loket Gentherapie opgericht. Het loket heeft onder meer tot doel de verschillende procedures te stroomlijnen die gericht zijn op het verlenen van toestemming en vergunningen. In 2013 heeft het Loket Gentherapie een nieuwe website gelanceerd, ([www.loketgentherapie.nl](http://www.loketgentherapie.nl)). Hierop worden de werkwijze van het loket, de beoordelingsprocedures van betrokken instanties, het aanvragen



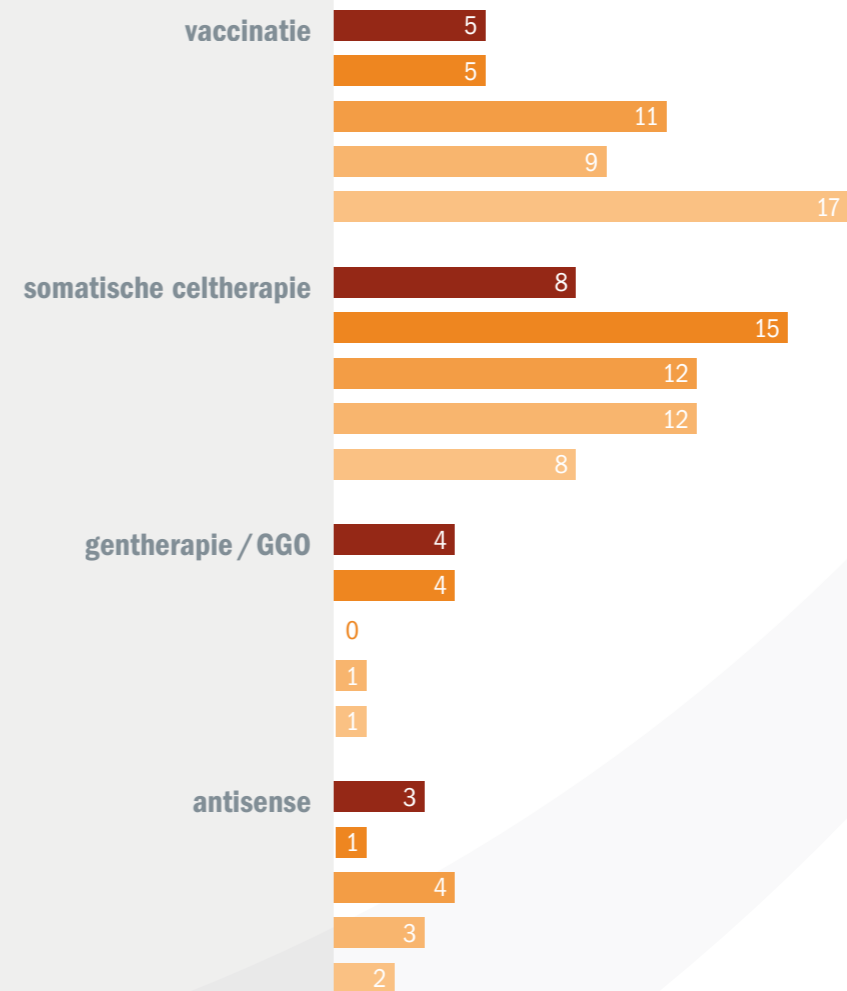
van vooroverleg, het indienen van een nieuwe aanvraag en procedures tijdens het onderzoek inzichtelijk gemaakt.

In het verslagjaar heeft de CCMO tweemaal een vooroverleg gevoerd met onderzoekers van een studie in voorbereiding. Eénmaal betrof dit een gezamenlijk vooroverleg met de onderzoekers en verschillende betrokken instanties (Loket Gentherapie, Bureau GGO, COGEM en CCMO) over een onderzoek naar immunotherapie met autologe genetisch gemodificeerde T-cellen bij mensen met slokdarm- of maagkanker. Daarnaast vond een vooroverleg plaats met alleen onderzoekers en de CCMO over een onderzoek naar een immunisatiestrategie met een virale vector die codeert voor bepaalde typen HPV-tumorantigenen. Immunisatie moet resulteren in een therapeutische antitumorrespons gericht tegen cellen die geïnfecteerd en/of getransformeerd zijn met dit type HPV.

#### Antisense

De CCMO beoordeelde in 2013 drie studies met antisense oligonucleotiden. Twee goedgekeurde studies betreffen onderzoek naar een behandeling van Duchenne-dystrofie. In deze studies wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en -dynamiek van twee antisense oligonucleotide middelen onderzocht bij patiëntjes met deze ziekte. Met deze middelen wordt getracht om door middel van RNA-modulatie te zorgen dat er voldoende functioneel dystrofine, een eiwit nodig voor de stevigheid van de spieren, wordt gemaakt. Een derde studie betreft een fase-II-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een antisense oligonucleotide bij proefpersonen die een behandeling ondergaan ter correctie van hypertrofische littekens als gevolg van een eerdere borstoperatie. Het antisense oligonucleotide is ontwikkeld om de hoeveelheid bindweefselgroei-factor te verminderen, met als doel littekenvorming te voorkomen of te verminderen. De CCMO heeft het onderzoek onder meer afgewezen vanwege de keuze van de primaire uitkomstmaat. De CCMO vond het niet acceptabel dat het patiëntenperspectief bij de evaluatie van de werkzaamheid onderbelicht bleef. De indieners hebben tegen dit besluit bezwaar aangetekend. Deze procedure was eind 2013 nog niet afgerond.

### Type interventies van onderzoeken beoordeeld door de CCMO



2013  
2012  
2011  
2010  
2009



## Transparantie onderzoek

De samenleving vraagt om meer inzicht in onderzoek dat bij mensen wordt uitgevoerd. Toch komen belangrijke uitkomsten van klinische studies niet altijd in de openbaarheid. Meer transparantie draagt bij aan het vertrouwen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarbij zijn patiënten in toenemende mate geïnteresseerd in onderzoek naar 'hun' ziekte en gaan zij soms ook gericht op zoek naar klinische studies.

Ook voor de industrie kan meer transparantie bij onderzoek met mensen voordelig zijn. Als uit eerdere klinische studies blijkt dat een bepaalde interventie, hulpmiddel of geneesmiddel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen daarin mogelijk overbodig. Mensen en middelen kunnen dan beter worden ingezet voor andere producten of toepassingen die wel veelbelovend zijn. Redacteurs van medische tijdschriften verlangen op hun beurt van onderzoekers openheid over (voorgenomen) studies. De hoop is dat hiermee eveneens medische fraude wordt voorkomen en dat vergelijkbaar, mogelijk risicovol onderzoek wordt vermeden.

Ook de CCMO ondersteunt de transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. De kerngegevens uit het ABR-formulier worden in beginsel publiek bekend via het openbare deel van het CCMO-register. De opname in het openbare register vindt pas plaats nadat de beoordeling door de METC is afgerond en als zodanig in ToetsingOnline is geregistreerd. Bij fase-I-studies met gezonde vrijwilligers vindt openbaarmaking van deze gegevens in principe pas zes maanden na registratie van het METC-besluit plaats. Uit de gegevens van de CCMO blijkt dat de mate van openbaarmaking inmiddels in meerdere achterenvolgende jaren voor alle typen opdrachtgevers op 100 procent ligt.

De opdrachtgever kan voor een specifieke studie de CCMO schriftelijk en gemotiveerd verzoeken af te zien van openbaarmaking in het CCMO-register of deze uit te stellen. In 2013 heeft de CCMO één bezwaar ontvangen tegen openbaarmaking van ABR-kerngegevens van een

tweetal studies. De indiener bleek een vergissing te hebben gemaakt bij het invoeren van de code van de stofnaam. Nadat de indiener dit heeft kunnen corrigeren, is het bezwaar ingetrokken.

De wijziging van de WMO per 1 juli 2012 brengt met zich mee dat ook onderzoeksresultaten openbaar toegankelijk moeten worden gemaakt door de CCMO, tenzij de verrichter van het onderzoek hiertegen bezwaar maakt. Deze bepaling treedt in werking nadat het openbare CCMO-register van ToetsingOnline hierop is aangepast.

## Wob-verzoeken

De CCMO ontving in 2013 twee verzoeken om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). In het eerste verzoek werd om gedetailleerde informatie gevraagd over de bij de CCMO van toepassing zijnde softwarelicenties. De gevraagde informatie is verstrekt, waarbij de CCMO namen en telefoonnummers heeft geanonimiseerd. De CCMO heeft zich hierbij beroepen op de bescherming van de persoonlijke levenssfeer en het voorkomen van onevenredige benadeling van de betrokken personen.

Een tweede Wob-verzoek betrof de vraag naar openbaarmaking van adviezen van CCMO-leden ten behoeve van de besluitvorming over een onderzoeksprotocol. De CCMO heeft de adviezen/referentenrapporten niet verstrekt. Zij heeft zich op het standpunt gesteld dat de adviezen zijn opgesteld ten behoeve van intern beraad in de vergadering van de CCMO en er geen informatie hoeft te worden verstrekt over daarin opgenomen persoonlijke opvattingen. Deze uitzondering in de Wob geeft bescherming aan vrije, openhartige en onbelemmerde communicatie bij de voorbereiding van besluitvorming. Daarnaast heeft de CCMO zich beroepen op de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer en het voorkomen van onevenredige benadeling van zowel de betrokken personen als de CCMO zelf.

# Voorzittersoverleg

**Tweemaal per jaar komen de voorzitters van de erkende METC's en de CCMO bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Doel van deze bijeenkomst is het verder verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook wordt van gedachten gewisseld over ervaren knelpunten en ethische dilemma's bij de toetsing. De onderwerpen voor het overleg worden gekozen in overleg met een programmacommissie waarin de voorzitter van de CCMO, enkele voorzitters van METC's en de voorzitter van de NVMETC zitting hebben.**

In 2013 vond het voorzittersoverleg plaats op 24 april en 30 oktober. Tijdens deze bijeenkomsten werden respectievelijk zestien en negentien commissies inclusief de CCMO door hun (vice)voorzitter vertegenwoordigd. Op 10 september vond een extra voorzittersoverleg plaats met als onderwerp de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie Europese verordening, **blz. 12 en 13**).

Eén van de agendapunten op de bijeenkomsten van 2013 betrof het traject voor toelating van medische hulpmiddelen op de Europese markt en de plaats van klinisch onderzoek daarin. Deze verschilt sterk van die van geneesmiddelen. Verder is de omloopsnelheid van medische hulpmiddelen hoog (relatief kort op de markt) en bestaan er zeer veel kleine fabrikanten bij wie de knowhow vaak beperkt is. METC's dienen er onder meer rekening mee te houden dat de risicoanalyse vaak beperkt is tot de technische aspecten en niet de risico's betreft die gepaard gaan met het gebruik van het medisch hulpmiddel. Goede training en vaardigheden van onderzoekers bij de toepassing van het hulpmiddel zijn dan ook een voorwaarde.

Verder is aandacht besteed aan knelpunten bij de medisch-ethische toetsing van psychosociaal onderzoek. Hierbij zijn de ervaringen van

een onderzoeker uit het veld van suïcidepreventieonderzoek bij jongeren en van de toetsende METC besproken. Dergelijk onderzoek blijkt in de praktijk vaak niet haalbaar. Ervaren dilemma's zijn het niet anoniem kunnen deelnemen aan WMO-plichtig onderzoek, het op papier (niet digitaal) moeten instemmen met deelname en, voor jongeren onder de 18 jaar, de verplichte toestemming van beide ouders. De CCMO heeft bij het ministerie van VWS aandacht gevraagd voor deze dilemma's (zie De CCMO in de digitaliserende omgeving, **blz. 65**).

In meer algemene zin is er ook gesproken over de ethische aspecten bij de toetsing van WMO-plichtig onderzoek. In een voordracht zijn daarnaast de achtergrond van de nieuwe Verklaring van Helsinki en enkele specifieke artikelen daaruit belicht.

Ook is aandacht gevraagd voor de Vrijwillige Harmonisatie Procedure bij multinational geneesmiddelenonderzoek (VHP). De METC's is gevraagd om mee te doen aan de VHP (zie Vrijwillige Harmonisatie Procedure, **blz. 56**).

Verder is er een informatieve voordracht gehouden over het aantal patiënten dat een geneesmiddel in onderzoeksverband heeft gebruikt voordat het wordt toegelaten op de markt.

Voorts is gesproken over het verschil in het aantal beoogde proefpersonen in door METC's goedgekeurde studies en het daadwerkelijke aantal geïncludeerde proefpersonen. Met name bij *investigator-initiated* onderzoek blijkt het aantal geplande proefpersonen geregeld niet te worden gehaald. Aansluitend is van gedachten gewisseld over de rol van de METC na de goedkeuring van een onderzoek. De METC's benadrukken hierbij het belang van tijdige voortgangsrapportages en het zo nodig stellen van kritische vragen. Het monitoren van de uitvoering van onderzoek wordt niet als taak van de METC gezien.



# Interview



## ‘Deze fusie is een logische stap’

Dr Anneke van der Wurff is patholoog en was voorzitter van de erkende METC van het St. Elisabeth ziekenhuis in Tilburg. In januari 2014 fuseerde deze METC met de METOPP. De naam van de nieuwe toetsingscommissie is METC Brabant. ‘We zijn gestart met wederzijdse ondersteuning. Daarna kwam het fusieproces in een stroomversnelling.’

Het St. Elisabeth Ziekenhuis is lid van de vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen, de STZ. ‘In 2012 zijn we gevisiteerd. Het opleidingsdeel liep al prima, het onderzoek was minder gestructureerd’, vertelt Van der Wurff. ‘In het ziekenhuis kennen we elkaar allemaal heel goed. Korte lijnen tussen de METC en de onderzoekers zijn prettig, maar soms kom je daardoor wel in een spagaat’, zegt ze. ‘Om ons wetenschappelijk onderzoek écht naar een hoger plan te tillen, moesten we alles goed scheiden: een wetenschapsbureau en een onafhankelijke METC. Die krijgen in 2014 beide gestalte.’

Januari 2014 ging de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis samen met de METOPP. De nieuwe toetsingscommissie heet METC Brabant. Enige jaren geleden werden de mogelijkheden voor het samengaan met hulp van de NVMETC in kaart gebracht; in 2013 kwam het fusieproces in een stroomversnelling. Het St. Elisabeth Ziekenhuis en het TweeSteden Ziekenhuis – aan de andere kant van Tilburg – gingen augustus 2013 bestuurlijk samen. Tegelijkertijd nam de complexiteit van het toetsingswerk toe. ‘Uiteindelijk vielen alle puzzelstukjes ineen. En als je dan eenmaal je blik op samenwerking hebt gericht, dan is een fusie een logische stap’, zegt Van der Wurff. ‘De huidige toetsingscommissies kunnen de meeste protocollen prima aan, maar als het gaat om heel specifiek farmacologisch of oncologisch onderzoek of studies met kinderen, dan kunnen sommige zich daar behoorlijk in verslikken. METC Brabant wordt zo breed mogelijk opgezet, zodat zij echt aan alle toetsingsverzoeken kan voldoen’, vertelt ze. ‘Het totale aantal METC’s in Nederland zal nog wel afnemen’, verwacht Van der Wurff. ‘Dat lijkt me gezien de toenemende vraag naar professionaliteit en transparantie onvermijdelijk.’

METC Brabant is op dezelfde leest geschoeid als de METOPP: een onafhankelijke niet-instellingsgebonden METC. Van der Wurff: ‘Natuurlijk waren er verschillen. De METOPP beoordeelde protocollen voor het TweeSteden Ziekenhuis, het Jeroen Bosch Ziekenhuis, Instituut Verbeeten en de farmaceutische industrie en werkte al kostendekkend. Bij ons betaalde het ziekenhuis het grootste deel. Commissieleden kregen per vergadering vacatiegeld, ongeacht het aantal protocollen’, zegt ze. ‘Er kwam van alles op ons bordje terecht. Daar is nu echt een

waterscheiding in aangebracht. Het nieuwe wetenschapsbureau wordt het eerste loket voor alle vragen over onderzoek. METC Brabant beoordeelt alleen WMO-plichtige protocollen en amendementen. Klaar. Daarmee is meteen ook de workload gedefinieerd.’

Instellingen aangesloten bij METC Brabant betalen een abonnementsprijs. Aan het eind van het boekjaar vindt een verrekening plaats. ‘Er wordt kostendekkend gewerkt, dus de begroting moet sluitend zijn’, zegt Van der Wurff. ‘METC-leden krijgen een vergoeding per protocol. Dat is belangrijk om ook de jonge garde in de toetsingscommissie te krijgen’, vertelt ze. Bij de nieuwe METC zijn commissieleden verplicht om hun commentaar van tevoren aan te leveren, zodat de vergadertijd zo efficiënt mogelijk wordt gebruikt. Een kleine commissie, met daarin de voorzitter, de vicevoorzitter en het secretariaat, bereidt de vergadering voor. Als een protocol dat vereist, wordt een extern adviseur ingeschakeld. ‘Met een strikte begroting kan dat alleen als je experts van tevoren in de startblokken zet. Daarom stellen we een pool van externe deskundigen samen.’

**‘METC Brabant beoordeelt alleen WMO-plichtige protocollen en amendementen. Klaar’**

Los van organisatorische veranderingen, komen bij fusies meestal ook cultuurverschillen naar voren. ‘De METOPP is ontstaan vanuit de ethische toetsingscommissie van farmaceutisch bedrijf Janssen Cilag’, zegt Van der Wurff. ‘Er is soms wel eens badinerend gesproken over de METOPP, alsof je daar protocollen sneller kon laten beoordelen als je extra betaalde. Dat is natuurlijk niet zo. Dat de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis vooral *investigator-initiated* onderzoek beoordeelde en de METOPP van origine uit de industrie komt, hoeft elkaar niet te bijten’, zegt ze. ‘Het is voor de instellingen die al bij de METOPP waren aangesloten wel wennen dat de nieuwe commissie voortkomt uit een fusie met de METC van ons huis. Het is belangrijk om duidelijke afspraken te maken en de onafhankelijkheid van METC Brabant goed neer te zetten.’

December 2013 vergaderde de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis voor het laatst. ‘Ik zal de discussies missen. Soms was het net een Poolse landdag, maar ik durf er mijn hand voor in het vuur te steken dat we het goed hebben gedaan’, zegt Van der Wurff. Inmiddels werkt ze alweer mee aan de vormgeving van het nieuwe wetenschapsbureau.

# Deel 2

## Wet- en regelgeving

### Stand van zaken WMO

In 2013 zijn er in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) geen veranderingen opgetreden. Wel zijn twee voorstellen tot wijziging van de WMO in voorbereiding:

#### 1 Voorstel verruiming mogelijkheden medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen naar aanleiding van het advies van de commissie-Doek

Dit voorstel tot wijziging (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 2) stelt een verruiming voor van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen dat niet aan henzelf ten goede kan komen, volgend op de bevindingen van de commissie-Doek. Het voorstel is op 21 december 2012 door de minister van VWS (in aangepaste vorm) aan de Tweede Kamer gestuurd. In haar jaarverslag over 2012 deed de CCMO hiervan al kort verslag (zie ook CCMO-jaarverslag 2012, blz. 38). Sedertdien zijn er naar aanleiding van het voorstel door diverse gremia verschillende zienswijzen geuit die illustreren dat er op verschillende manieren kan worden gekeken naar het betrekken van kwetsbare groepen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek.

In de huidige WMO is de eis van 'verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren' opgenomen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en meerderjarige wilsonbekwame volwassenen dat niet aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen.

Met het wetsvoorstel beoogt de minister de bovengrens te verruimen tot 'bezwaren of risico's die ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal zijn'. Dit betekent dat de CCMO en de erkende METC's bij de proportionaliteitsafweging van het nieuwe artikel 3, onderdeel c, WMO, eveneens moeten beoordelen of aan dit criterium is voldaan. Bij zogeheten niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen en meerderjarige wilsonbekwame volwassenen kunnen de METC's en de CCMO als het belang van het onderzoek groot is, risico's en bezwaren accepteren die in geringe mate meer dan minimaal zijn. Als gevolg van deze nieuwe bovengrens zal meer onderzoek met kinderen en wilsonbekwame volwassen proefpersonen mogelijk zijn. Dit geeft de erkende METC's, waaronder de CCMO, immers meer ruimte om een eigen afweging te maken. Aan de CCMO en de NVMETC

is verzocht een toetsingskader op te stellen dat een handvat moet bieden bij de toepassing van het voorgestelde criterium.

Na de indiening van het voorstel hebben verschillende partijen uit het veld hun zorgen en verontrusting geuit over de aanpassing van de wet. In hun ogen blijft de wet zo streng, dat de gewenste uitbreiding van de mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen uitblijft.

In maart 2013 heeft de vaste kamercommissie voor VWS een verslag uitgebracht van haar bevindingen over het voorstel. Daarbij zijn onder meer vragen gesteld over (het handhaven van) de zogenoemde bovengrens, waarmee is afgeweken van het advies van de commissie-Doek om de bovengrens geheel te laten vervallen.

In april 2013 is het amendement Tellegen ingediend (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 6). Mei 2013 is dit uitgebreid tot het amendement Tellegen/Dijkstra (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 7). Hierin is voorgesteld de in het wetsvoorstel opgenomen bovengrens te laten vervallen. Daarnaast voorziet dit amendement erin dat aan artikel 3 WMO een nieuw, tweede lid wordt toegevoegd dat een basis bevat om bij Algemene Maatregel van Bestuur nadere regels te stellen ten aanzien van de proportionaliteitsafweging, bedoeld in artikel 3, eerste lid, onder c. De indieners willen hiermee zeker stellen dat de wet aansluit bij de noodzaak tot verruiming voor (geneesmiddelen)onderzoek bij de doelgroep, zoals bepleit door patiënten- en beroepsorganisaties.

Ook het College voor de Rechten van de Mens heeft zich over het wetsvoorstel uitgesproken. In haar advies van 12 september 2013 komt zij tot de volgende aanbevelingen:

- een verruimde bovengrens voor bezwaren en risico's instellen voor wilsonbekwame kinderen vanaf 12 jaar (met precisering wat dit inhoudt en additionele waarborgen);
- de huidige wettelijke bovengrens handhaven voor kinderen jonger dan 12 jaar en voor wilsonbekwame volwassenen;
- in de wet verankeren dat in alle gevallen het belang van het onderzoek uitdrukkelijk wordt afgewogen tegen de risico's en de bezwaren voor de proefpersoon;
- het amendement van de Kamerleden Tellegen en Dijkstra niet aannemen respectievelijk daaraan geen uitvoering geven.

In december 2013 heeft de minister van VWS een uitvoerige reactie gegeven op de vragen en opmerkingen van de vaste kamercommissie voor VWS. In deze reactie zijn tevens de bezwaren en gevoelens uit het veld meegenomen (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr 9). De plenaire behandeling van het voorstel in de Tweede Kamer is vooralsnog niet geagendeerd.

#### 2 Voorstel melden ernstig ongewenste voorvallen (SAE's) voor al het WMO-plichtige onderzoek

Op 31 mei 2013 heeft de minister van VWS bij de Tweede Kamer een voorstel ingediend om het melden van ernstige ongewenste voorvallen (*serious adverse events*, SAE's) voor geneesmiddelenonderzoek en overig WMO-plichtig onderzoek gelijk te trekken (Kamerstukken II 2012/13, 33 646 nr. 2). De verplichting om ernstige ongewenste voorvallen te melden, zal als gevolg van de voorgestelde wetswijziging, naast de al geldende meldingsplicht voor geneesmiddelenonderzoek ook gaan gelden voor al het overige WMO-plichtige onderzoek. De Raad van State heeft in haar advies de strekking van het wetsvoorstel onderschreven (Kamerstukken II 2012/13, 33 646 nr. 4).

Aanleiding voor deze wijziging was het rapport dat de CCMO, IGZ en VWA in december 2009 uitbrachten over de PROPATRIA-studie. Hierin werd onder meer geconstateerd dat voor niet-geneesmiddelenonderzoek de melding van ernstige ongewenste voorvallen niet duidelijk in de wet is verankerd. Het wetsvoorstel stelt voor om de meldplicht algemene geldigheid te geven door middel van aanpassing van artikel 10. Het voorstel is om de onderzoeker die de studie uitvoert de plicht op te leggen ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk te melden aan de verrichter (opdrachtgever), tenzij die voorvallen van tevoren zijn te voorzien. In het onderzoeksprotocol moet worden beschreven welke voorziene gevallen niet onmiddellijk door de onderzoeker hoeven te worden gerapporteerd en op welke wijze deze dan wel worden gerapporteerd. Vervolgens is het voorstel om de verrichter te verplichten de aan hem gemelde ernstige ongewenste voorvallen binnen 7 of 15 dagen te rapporteren aan de commissie die het onderzoek heeft beoordeeld, tenzij het gaat om voorvallen waarvan in het onderzoeksprotocol is aangegeven dat de verrichter ze niet, of niet binnen die termijnen hoeft te rapporteren.

Een concept van het wetsvoorstel is voorgelegd aan de CCMO, de erkende METC's en de Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies (NVMETC). Allen vinden de wijzigingen duidelijk en onderschrijven de noodzaak ervan.

De CCMO ziet voor zichzelf een rol weggelegd om met behulp van webportal ToetsingOnline de onderzoekers en METC's te faciliteren bij de rapportage van ernstige ongewenste voorvallen. Daarnaast is zij voornemens om samen met de NVMETC een leidraad op te stellen voor het melden en beoordelen van ernstige ongewenste voorvallen.

De vaste kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft eind augustus 2013 verslag uitgebracht van haar bevindingen (Kamerstuk II 2012/13, 33646 nr 5). De verwachting is dat het voorstel in de loop van 2014 plenair in de Kamer zal worden besproken.

## Wijziging Embryowet

Naar aanleiding van de eerste evaluatie van de Embryowet in 2006, is begin 2011 bij de Tweede Kamer een voorstel tot wijziging van de Embryowet ingediend. Hierin is onder meer voorgesteld om ruimte te maken voor risicoloos observationeel onderzoek bij foetussen. Op 27 september 2013 is de gewijzigde Embryowet in werking getreden.

### De belangrijkste wijzigingen zijn:

- De verplichting voor instellingen waar buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's plaatsvinden tot inzending van het instellingsprotocol aan de minister van VWS en de CCMO, is vervallen. Uit de evaluatie van de Embryowet is gebleken dat deze verplichting nauwelijks werd nageleefd en in de praktijk ook als onwerkbaar werd ervaren door de vele wijzigingen van de instellingsprotocollen.
- De signaleringstaak van de CCMO om jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's is vervallen. Vanwege de geringe beschikbare tijd vulde de CCMO in de praktijk haar signaleringstaak al zodanig in, dat zij deze beperkte tot de ontwikkelingen die uit de door haar beoordeelde onderzoeksprotocollen bleken. In haar jaarverslagen gaat de CCMO in op de aan haar ter goedkeuring voorgelegde onderzoeksprotocollen met embryo's en met geslachtscellen. In dit licht en uit oogpunt van doelmatigheid heeft het ministerie van VWS met de CCMO en het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) afgesproken de taken te verdelen. Het CEG voert de bredere signaleringstaak uit, de CCMO beperkt haar signaleringstaak tot hetgeen haar uit onderzoeksprotocollen ter kennis komt. Het parlement is van deze werkverdeling tussen CCMO en CEG bij verschillende gelegenheden op de hoogte gesteld. Met de wetswijziging is deze gegroeide praktijk geformaliseerd.
- De toetsing van donaties van geslachtscellen bij invasieve ingrepen is afgeschaft voor zover het gaat om de terbeschikkingstelling van geslachtscellen voor zwangerschap. In het evaluatierapport over de Embryowet (ZonMw, 2012) merken de onderzoekers op dat zij, voor de beoordeling van het ter beschikking stellen voor zwangerschap van geslachtscellen die met een invasieve ingreep zijn verkregen, een psychosociale counselor geschikter achten dan een METC.
- De erkende METC's behouden alleen een taak als de geslachtscellen ter beschikking worden gesteld voor wetenschappelijk onderzoek. Op dit laatste punt is de Embryowet niet gewijzigd. Hiermee houdt de METC dus de taak om te beoordelen of het met de terbeschikkingstelling te dienen belang in verhouding staat tot de risico's en bezwaren van de ingreep, mede gelet op de omstandigheden waarin de betrokkene verkeert. Overigens gaat het daarbij om onderzoek waarvan het protocol al een positief oordeel van de CCMO heeft gekregen, anders mogen proefpersonen hier überhaupt niet voor

worden benaderd. Met de toetsing door de METC is beoogd extra bescherming te bieden aan de betreffende donor.

- Onder voorwaarden (als is voldaan aan de toetsingscriteria in de Embryowet) is ook niet-therapeutisch onderzoek met de foetus toegestaan.

Uit het rapport over de evaluatie van de Embryowet blijkt dat de wijze waarop onderzoek met de foetus was geregeld, belemmeringen opwierp voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek tijdens de zwangerschap. De medische wetenschap op het terrein van zwangerschap en ongeborenen is sinds de periode waarin de Embryowet tot stand kwam, aanzienlijk voortgeschreden. Behalve voor het wetenschappelijk onderzoek dat de Embryowet al toestond, moest het volgens het rapport mogelijk worden wetenschappelijk onderzoek te doen dat niet direct aan de desbetreffende foetus ten goede kan komen. Onder onderzoek met de foetus wordt mede verstaan: onderzoek dat plaatsvindt aan zwangerschapsondersteunende weefsels als de navelstreng, de placenta, de vliezen en het vruchtwater.

Naast onderzoek waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd, beoordeelt de CCMO voortaan ook observationeel onderzoek waarbij de foetus wordt onderworpen aan invasieve handelingen. De beoordeling van niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus is toegewezen aan erkende METC's (zie ook het kader hiernaast: *Gevolgen van de wijziging van de Embryowet*).

Omdat het een terrein van wetenschappelijk onderzoek betreft waarop nog veel nieuwe ontwikkelingen te verwachten zijn, is in de gewijzigde Embryowet aan de CCMO de bevoegdheid gegeven om te bepalen dat bepaalde vormen van dit onderzoek door haarzelf worden beoordeeld. Van deze bevoegdheid heeft de CCMO tot nu toe nog geen gebruik gemaakt.

# Embryowet Gevolgen van de wijziging

**Op 27 september 2013 is de gewijzigde Embryowet in werking getreden. Een overzicht van de belangrijkste wijzigingen is hiernaast te vinden. Hier worden enkele belangrijke gevolgen van de veranderingen weergegeven.**

Onder de vorige Embryowet was onderzoek met de foetus onder voorwaarden alleen toegestaan als het kon bijdragen aan diagnostiek, of de voorkoming of behandeling van ernstige aandoeningen bij de foetus zelf en het onderzoek bovendien niet kon worden uitgesteld tot na de geboorte ('nu of nooit'). Ook in het geval van risicoloos onderzoek met de foetus, bijvoorbeeld het maken van een extra echografie tijdens de zwangerschap, moest dit het karakter hebben van therapeutisch en van 'nu of nooit'-onderzoek.

In de jaarverslagen van 2007 en 2008 heeft de CCMO aandacht gevraagd voor deze 'weeffout' in de Embryowet en aangedrongen op een spoedige wetswijziging (zie CCMO-jaarverslag 2007, blz. 22 en CCMO-jaarverslag 2008, blz. 22). Ook in de evaluatie van de Embryowet in 2006 is dit probleem gesignaleerd. Ook is aanbevolen de mogelijkheden voor dit soort risicoloos maar niet-therapeutisch onderzoek uit te breiden.

### Observationeel onderzoek: invasief of niet-invasief?

In de gewijzigde Embryowet kan risicoloos niet-therapeutisch onderzoek bij de foetus voortaan onder voorwaarden van een positief oordeel worden voorzien. Niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus wordt beoordeeld door een erkende METC, mits zij over de juiste deskundigheid beschikt. De beoordeling van invasief observationeel onderzoek bij de foetus blijft voorbehouden aan de CCMO. Naar aanleiding van deze verdeling kreeg de CCMO de vraag voorgelegd welk

type onderzoekshandelingen als invasief moeten worden beschouwd. De CCMO had reeds in 2001, in het kader van een inventarisatie van belasting en risico van onderzoek met minderjarige en volwassen wilsonbekwame proefpersonen, gedefinieerd wat zij onder invasief onderzoek verstaat. Dit betreft alle onderzoekshandelingen waarbij de huid of slijmvlies met behulp van instrumenten, röntgenstraling of magnetische resonantie wordt gepasseerd, of waarbij een instrument in het lichaam wordt gebracht. Daarnaast is ook psychologisch onderzoek waarbij een ongewone situatie wordt gecreëerd die bij de proefpersoon tot negatieve emoties kan leiden, als (psychisch) invasief benoemd. Deze selectie is met name gebaseerd op de ingeschatte mate van risico en belasting voor proefpersonen. Deze laatste afweging was ook de reden om MRI-onderzoek als invasief te beschouwen.

### MRI-onderzoek tijdens de zwangerschap

Naast echo-onderzoek vindt MRI-onderzoek ook geregeld plaats tijdens de zwangerschap. Uitgaande van de achterliggende reden voor de kwalificatie als 'invasieve handeling' bij onderzoek met minderjarige proefpersonen (de mate van belasting), zag de CCMO nu geen aanleiding om MRI-onderzoek bij de foetus als invasief te zien. In tegenstelling tot de situatie bij minderjarige proefpersonen kan er immers voor de foetus niet worden gesproken over enige rechtstreekse belasting waaraan deze naar aanleiding van het MRI-onderzoek wordt blootgesteld. Daarmee is de conclusie dat observationeel onderzoek bij de foetus met MRI (vanzelfsprekend zonder toediening van contrastmiddelen en/of onder narcose) als niet-invasief wordt beschouwd. Dit type onderzoek kan zodoende door een erkende METC worden getoetst.

# Secretarissenwerkgroep

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

In 2013 is de werkgroep driemaal bijeen geweest. Tijdens deze bijeenkomsten is aandacht besteed aan het voorstel van het Europees Parlement en de Europese Raad voor een verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie ook Europese verordening, *blz. 12 en 13*), de deelname van erkende METC's aan de beoordeling van een onderzoeksdossier in de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (zie VHP, *blz. 56 en 57*), de evaluatie van de CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 (zie hiernaast: Evaluatie richtlijn Externe Toetsing, RET 2012) en de scholing en opleiding van ambtelijke secretarissen.

In het kader van het delen van best practices is door de secretarissen van twee METC's toegelicht welke procedures in hun instelling worden gehanteerd met betrekking tot risicoclassificatie en monitoring bij *investigator-initiated* onderzoek.

Verder is met de secretarissen het voorstel besproken tot wijziging van de CCMO-richtlijn Organisatie en werkwijze METC's. Het voorstel om de eis van fysieke aanwezigheid van METC-leden bij de METC-vergadering

(onder bepaalde voorwaarden) los te laten, is enthousiast ontvangen. De secretarissen kregen ook de gelegenheid om andere suggesties tot aanpassing naar voren te brengen. De CCMO heeft dit als zeer nuttig ervaren.

Op twee bijeenkomsten is stilgestaan bij de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Niet alleen zijn de wijzigingen ten opzichte van de huidige Europese richtlijn toegelicht, maar ook wat de gevolgen van de nieuwe verordening voor de werkzaamheden van de erkende METC's zouden kunnen zijn (zie ook Europese verordening, *blz. 12 en 13*).

Op alle bijeenkomsten in 2013 is ook aandacht besteed aan Toetsing-Online (zie *blz. 60*). Voor de verdere ontwikkeling van Toetsing-Online is vanuit de secretarissenwerkgroep een gebruikersgroep ingesteld. Er zal gewerkt worden aan het optimaliseren van het systeem met inachtneming van de eisen die de verschillende gebruikers (erkende METC's, CCMO, onderzoekers, opdrachtgevers en indieners) eraan stellen.

In juni vond, aansluitend op de bijeenkomst van de secretarissenwerkgroep, een bijeenkomst plaats van het secretarissenoverleg van de NVMETC. Dit richtte zich mede op secretarissen van niet-erkende METC's. Bespreekpunten uit dit overleg komen terug in de secretarissenwerkgroep. Deze werkwijze draagt bij aan meer uniformiteit en efficiëntere procedures. Dit laatste is tevens een belangrijk doel van de secretarissenwerkgroep van de CCMO en de erkende METC's.

## Evaluatie richtlijn Externe Toetsing (RET 2012)

Op 1 maart 2012 werd de herziene versie van de richtlijn Externe Toetsing (RET) van kracht: de RET 2012. Evenals de vorige richtlijn, is de RET 2012 van toepassing op onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd (multicenteronderzoek) en op onderzoek dat wordt beoordeeld door een erkende METC die niet is verbonden aan het centrum waar het onderzoek plaatsvindt (externe toetsing bij monocenteronderzoek).

De CCMO introduceerde de RET 2012 als onderdeel van het Project Stroomlijning multicenteronderzoek (zie ook CCMO-jaarverslag 2011, blz. 34-35 en CCMO-jaarverslag 2012, blz. 39). Met dit project heeft de CCMO geprobeerd een bijdrage te leveren aan de oplossing van diverse problemen die werden gesignaleerd rond multicenteronderzoek. De belangrijkste wijziging in de RET 2012 ten opzichte van de 'oude' RET is de introductie van de onderzoeksverklaring. Deze onderzoeksverklaring wordt in de regel afgegeven door een afdelingshoofd of zorggroepmanager. De lokale uitvoerbaarheidsverklaring uit de vorige richtlijn, die werd afgegeven door de raad van bestuur van een instelling, kwam te vervallen. De oordelende METC beoordeelt de uitvoerbaarheid van onderzoek in een instelling nu op basis van de onderzoeksverklaring. De raad van bestuur van een instelling, die in het algemeen toestemming moet geven voor de uitvoering van onderzoek, is nu pas aan zet nadat een METC een onderzoeksdossier positief heeft beoordeeld.

De CCMO heeft het van belang gevonden om snel na de inwerking-treding te bezien of de nieuwe richtlijn bijdraagt aan de verbetering van het proces bij de toetsing en de start van multicenteronderzoek. Daartoe heeft de CCMO in de tweede helft van 2013 een eerste evaluatie uitgevoerd aan de hand van zowel geregistreerde dossiergegevens in ToetsingOnline als van de resultaten van enquêtes verzonden aan indieners van onderzoeksdossiers en aan erkende METC's. De evaluatie is december 2013 afgerond. Het evaluatierapport wordt in 2014 openbaar gemaakt.

De conclusie van de uitgevoerde evaluatie is dat de RET 2012 een positief effect heeft op het aantal centra dat in een primair besluit wordt beoordeeld door een METC. Dit heeft geleid tot vereenvoudiging van het proces en daarmee tot lagere administratieve lasten: er hoeven minder nadere besluiten over het toevoegen van centra te volgen. Tegenover deze positieve conclusie staat dat het soms nog steeds lang kan duren alvorens onderzoek na goedkeuring door een METC daadwerkelijk van start gaat. Daarbij kunnen diverse factoren een rol spelen, variërend van contractsonderhandelingen tot besluitvormingsprocedures binnen instellingen. Dergelijke factoren vallen echter

grotendeels buiten het bestek van de RET 2012 en de uitgevoerde evaluatie. De CCMO vindt het waardevol dat de werkgroep Toetsing van het DCTF-Masterplan *Professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek* de interne procedures binnen instellingen nader aan de orde zal stellen.

Wat betreft het toetsingsproces kan op basis van de ingevulde enquêtes worden geconcludeerd dat de beoordeling van onderzoeksverklaringen door METC's redelijk soepel verloopt. Het proces ter verkrijging van een onderzoeksverklaring verloopt niet altijd goed. Soms duurt het lang voordat een getekende verklaring is ontvangen. Het ligt voor de hand dat dit samenhangt met het feit dat indieners de interne procedure voor het verkrijgen van onderzoeksverklaringen in instellingen niet altijd duidelijk vinden. Daarnaast is er soms twijfel - zowel in de optiek van indieners als in die van METC's - wanneer een (nieuwe) onderzoeksverklaring nodig is en over de vraag wie deze moet ondertekenen. Ook bestaat er soms onduidelijkheid over de definitie van het begrip 'deelnemend centrum'. Waar informatie van de CCMO meer duidelijkheid kan verschaffen over dergelijke vragen, zal zij informatie aan haar website toevoegen en waar nodig de toelichting bij de RET 2012 aanpassen.

Het is hoe dan ook positief dat de raden van bestuur van alle universitaire medische centra (UMC's) en de directies van alle ziekenhuizen aangesloten bij de vereniging Samenwerkende Topklinische opleidings-Ziekenhuizen (STZ) in 2012 verklaarden dat zij de werkwijze conform de RET 2012 onderschrijven. Voor het welslagen van de met de RET 2012 geïntroduceerde procedure blijft de medewerking van de raden van bestuur van groot belang. Dat betekent: geen dubbele toetsing van onderzoek en geen financiële vergoeding voor extra toetsing. Ook is het belangrijk dat instellingen een heldere procedure kennen voor het verkrijgen van onderzoeksverklaringen en van toestemming van de instellingsleiding, zodat de start van het onderzoek niet onnodig wordt vertraagd.

# Interview



## ‘Het toetsingssysteem mag wel wat flexibeler’

‘De specialisatiegraad en de breedte van het medisch-wetenschappelijk onderzoek nemen toe’, constateert drs HR (Hugo) Hurts, directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. ‘Voor de beoordeling van complexe onderzoeksprotocollen moeten we daarom naar netwerkachtige toetsingscommissies toe.’

‘Op de ranglijst voor biomedisch onderzoek staat Nederland al jaren in de top-5 van de wereld. Dat betekent dat we veel kennis en goede onderzoekers hebben. En dat Nederlandse patiënten redelijk vooraan staan bij de toegang tot klinisch onderzoek. Dat is belangrijk’, zegt Hurts. ‘Geneesmiddelen die nu worden ontwikkeld, zijn steeds gespecialiseerder. We kunnen naar het menselijk genoom kijken en onder patiënten subgroepen onderscheiden. Onderzoek richt zich steeds meer op personalized medicine.’

Dat betekent ook dat er steeds meer deskundigheid nodig is om onderzoeksprotocollen te beoordelen. ‘Het is de vraag of het nog redelijk is om te verwachten dat alle erkende METC’s die expertise in huis hebben’, zegt Hurts. ‘Ook onderzoek met medische hulpmiddelen is, terecht, binnen het bereik van de medisch-ethische toetsing gekomen. Dat veld is enorm breed en ingewikkeld. Er zijn minstens twintig keer zoveel medische hulpmiddelen als geneesmiddelen op de markt. Vaak is niet in een oogopslag duidelijk waar het om gaat. Neem bewerkt lichaamsmateriaal. Of implantaten geproduceerd met nanotechnologie. Er zijn weinig experts op dat gebied. Voor zulk hooggespecialiseerd onderzoek lijkt het me goed om een nationale pool van deskundigen te organiseren. En laten we die nu niet in Utrecht, Amsterdam of Maastricht vestigen, maar zorgen dat er overal waar wordt getoetst zo breed mogelijk toegang toe is.’

Voor de beoordeling van protocollen voor complex internationaal onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen is wel een zekere vorm van concentratie nodig, denkt Hurts. ‘In Brussel wordt nu de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen uit onderhandeld. Wil je bij hooggespecialiseerd multicenteronderzoek als Reference Member State optreden, dan moet je heel snel kunnen reageren. Het ligt voor de hand om de ondersteuning daarvoor in ieder geval te centraliseren. Je hebt immers een secretariaat nodig met mensen die snel stukken beoordelen, een advies schrijven en elkaar kunnen raadplegen. We redden het waarschijnlijk niet om dat op 25 plaatsen te realiseren’, zegt hij. ‘Maar betekent dit dat er decentraal niets zinnigs meer kan gebeuren? Natuurlijk niet, er

blijven ontzettend veel protocollen die erkende METC’s prima kunnen beoordelen, op dezelfde manier als nu.’

Het aantrekkelijke van het Nederlandse decentrale toetsingssysteem, vindt Hurts, is dat er veel contact is met artsen en onderzoekers. ‘Maar is het nodig dat ieder ziekenhuis een eigen toetsingscommissie heeft? Het zou mooi zijn als we het systeem enigszins zouden flexibiliseren. Een vaste commissie op een vaste plek is niet altijd de beste optie. We moeten meer naar netwerkachtige commissies toe. Vergaderen kan ook via videoconferenties.’

Flexibiliseer je, dan blijft je structuur langer houdbaar, aldus Hurts. ‘METC’s en de CCMO beoordelen onderzoeksprotocollen. Komt daar een geneesmiddel uit, dan kijkt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen naar het dossier. En daarna het College voor Zorgverzekeringen. Het is de vraag of daar telkens andere deskundigen voor nodig zijn. Zoveel experts zijn er ook weer niet. Natuurlijk moet je de rollen goed scheiden, want een onderzoeksprotocol beoordelen is iets heel anders dan oordelen over markttoelating of een vergoedingsadvies geven. Maar er is niets op tegen om bijvoorbeeld de deskundigheid van het Agentschap van het CBG in te zetten ten gunste van het secretariaat van de CCMO. Bij het voorbereidende werk kun je best van elkaars deskundigheid gebruikmaken.’

### ‘De Europese verordening dwingt ons nu kleur te bekennen’

De afgelopen jaren werkte de Dutch Clinical Trial Foundation met steun van het ministerie van VWS aan het *Masterplan professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek*. ‘Nederland bungelt onderaan het lijstje als het gaat om de tijd tussen het indienen van een protocol voor internationaal multicenteronderzoek en het includeren van de laatste patiënt’, zegt Hurts. ‘De ambitie uit het masterplan om daar iets aan te doen, is heel terecht. Maar de discussie over de krupper wordende termijnen en de toenemende specialisatie was bij de start ervan nog niet volop in beeld. De Europese verordening dwingt ons nu kleur te bekennen: willen we meetellen in Europa of niet? Die vraag sluit aan bij het Topsectorenplan Life Sciences & Health. Op biomedisch gebied scoort Nederland goed. Het is zonde om onze mogelijkheden onbenut te laten. Maar dat vereist wel dat we minder eigenwijs zijn, meer vertrouwen hebben in de ander en niet elkaars huiswerk overdoen. Veranderen we niet, dan gaat internationaal geneesmiddelenonderzoek aan ons voorbij.’

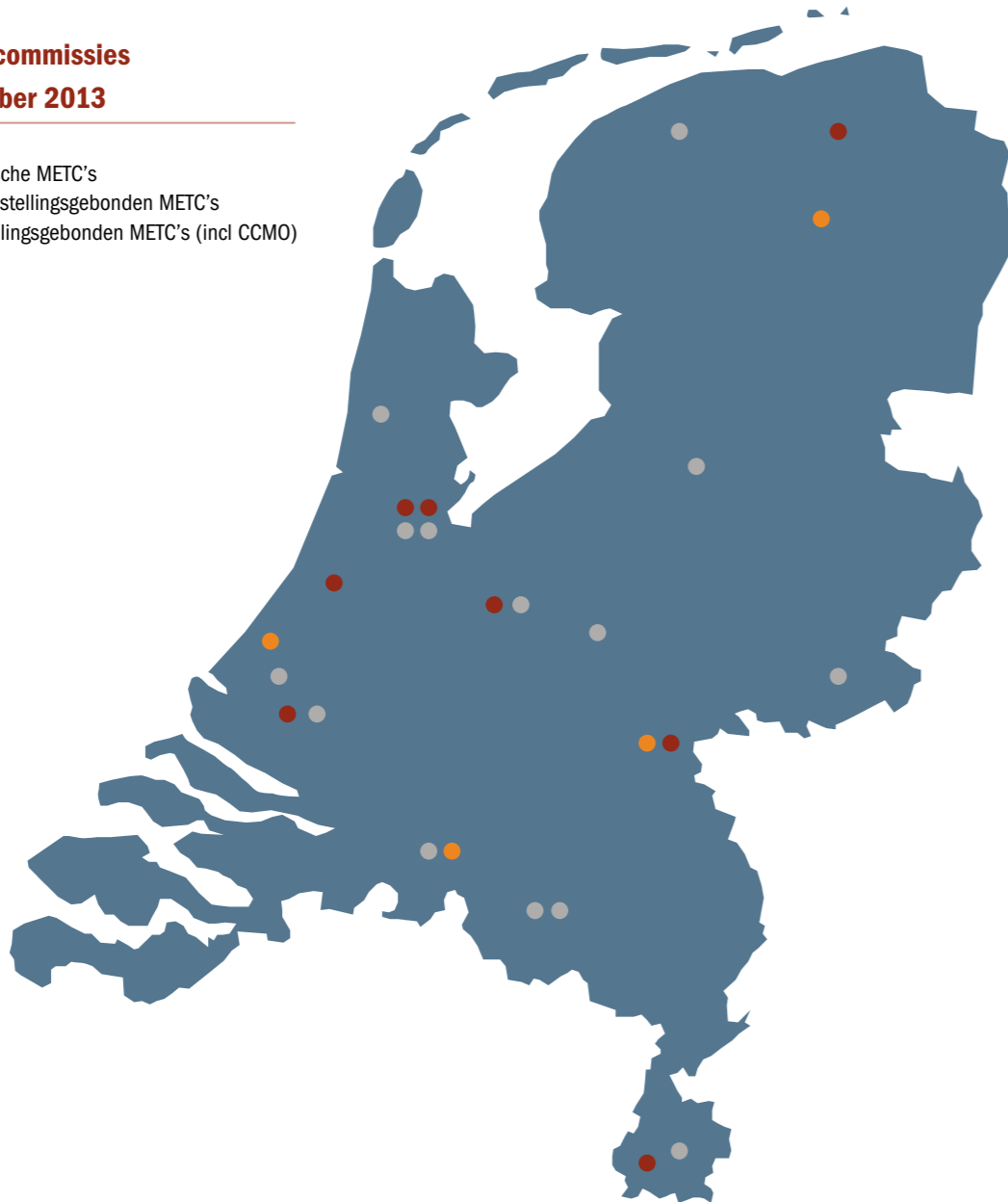
# Deel 3

## Toetsingssysteem

### Toetsingscommissies

31 december 2013

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



## Toetsingscommissies

Voordat in ons land een wetenschappelijk onderzoek met mensen kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Uitgangspunt daarbij is dat decentraal, verspreid over het land, erkende toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen. Met de komst van de WMO werden erkende toetsingscommissies, net als de CCMO, zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) die op afstand van de centrale overheid een overheidstaak uitvoeren. Hier is door de wetgever met opzet voor gekozen om te voorkomen dat de centrale overheid een te groot stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek. In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, de erkende METC's en de CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2013 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, *blz. 54 en verder*).

### Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Daaronder valt, door de bank genomen, al het onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Maar ook het therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsbekwame volwassen proefpersonen komt voor hun rekening. Evenals, bij dezelfde kwetsbare groepen, het niet-therapeutisch observationeel onderzoek. Alleen voor bepaalde typen onderzoek heeft de wetgever gekozen voor een bundeling van de expertise in één commissie. Het gaat daarbij om de beoordeling van onderzoek met specifieke ethische, juridische of maatschappelijke aspecten. Te denken valt aan onderzoek op het gebied van genterapie, xenotransplantatie of onderzoek met kinderen die zelf geen baat kunnen hebben bij deelname, het zogeheten niet-therapeutisch interventieonderzoek. Voor de beoordeling van al deze vormen van onderzoek heeft de wetgever de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld.

De CCMO beoordeelt jaarlijks enkele tientallen onderzoeksdossiers. Naast de beoordelingstaak heeft de CCMO nog een aantal andere wettelijke taken. Eén daarvan is het erkennen van METC's en toezicht houden op hun werkzaamheden. Een overzicht van alle taken van de CCMO staat op *blz. 54 en 55*.

### Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 25 erkende METC's. Sinds 2008 wordt bij de toepassing van de tienprotocolleneis uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen nieuwe protocollen over de twee voorafgaande verslagjaren. METC's die in twee opeenvolgende kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar beoordelen, verliezen hun erkenning. Zoals te zien in de tabel (zie *blz. 44*) hebben alle commissies aan deze eis voldaan. In 2013 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend. Op de landkaart hiernaast staan alle commissies die bevoegd zijn om WMO-plichtig onderzoek te toetsen, inclusief de CCMO. De figuur laat zien dat ons land een goede spreiding kent van erkende toetsingscommissies.

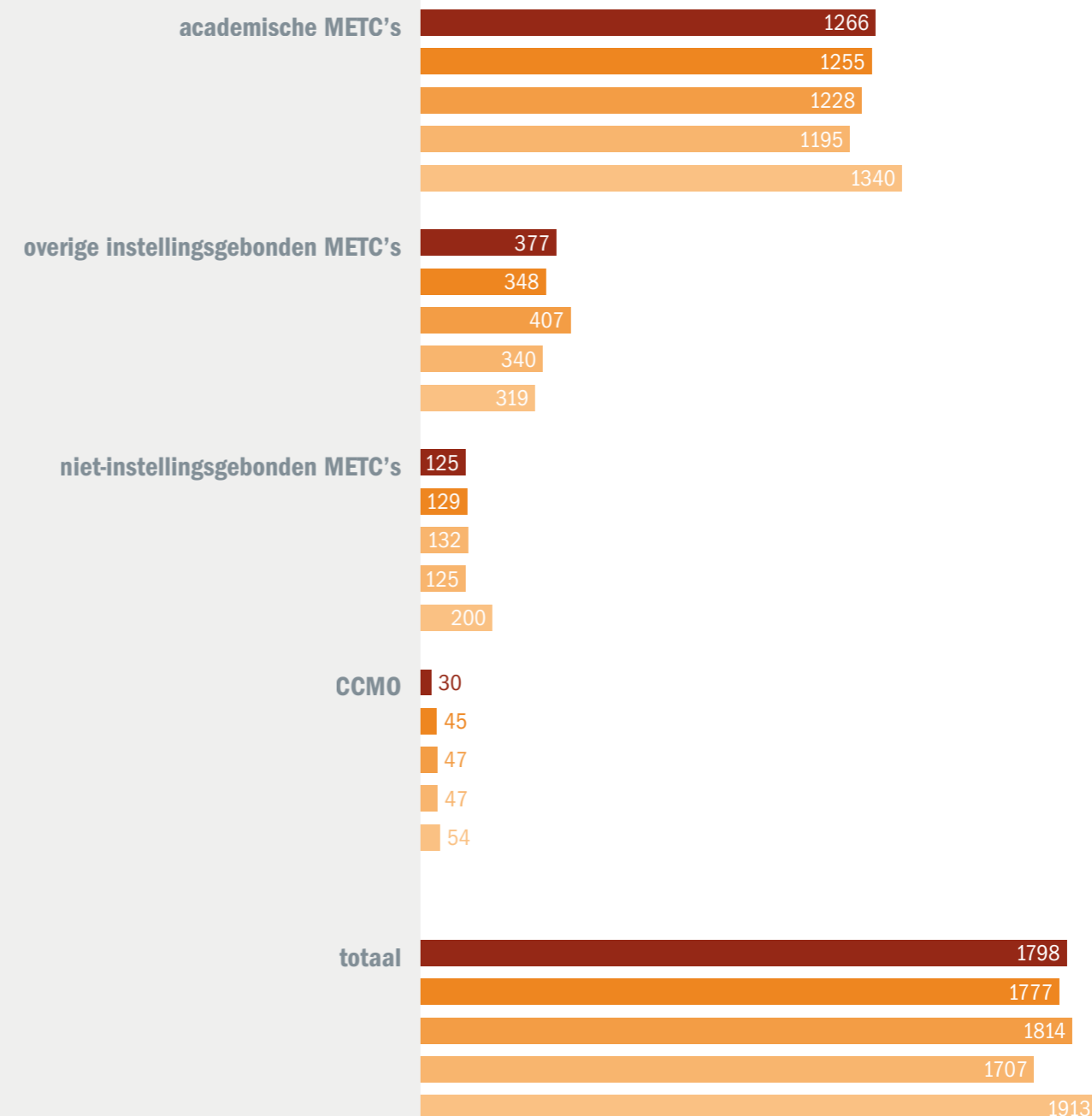
### Aantal besluiten per commissie

Naam Instelling/commissie	2009	2010	2011	2012	2013	
METC Academisch Medisch Centrum Amsterdam	218	179	227	264	260	262
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	169	152	142	170	165	168
METC Universitair Medisch Centrum Groningen	160	149	163	147	170	159
METC Erasmus Medisch Centrum	195	156	139	145	164	155
METC Leids Universitair Medisch Centrum	139	141	118	139	141	140
METC Universitair Medisch Centrum Utrecht	156	149	171	139	137	138
METC Academisch Ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht	154	140	139	135	111	123
METC Vrije Universiteit Medisch Centrum	149	129	129	116	118	117
Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO)	62	67	77	84	102	93
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	29	41	49	45	48	47
PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis	36	31	33	33	44	39
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	54	47	47	45	30	38
METC Catharina Ziekenhuis	37	43	42	34	41	38
METC Zuidwest Holland	27	27	36	28	37	33
METC Twente	23	37	51	27	33	30
METC Noord-Holland	16	16	23	25	28	27
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	12	14	22	28	21	25
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	29	25	25	30	13	22
METC Isala klinieken	23	25	38	24	17	21
METC Wageningen Universiteit	26	22	36	20	21	21
METC Atrium-Orbis-Zuyd	28	20	17	25	15	20
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	19	15	18	18	18	18
METC Máxima Medisch Centrum	10	12	13	16	18	17
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	11	19	9	12	20	16
METC St. Elisabeth Ziekenhuis	21	18	20	13	16	15
Independant Review Board Nijmegen	13	8	18	12	10	11
<b>Totaal</b>					1798	

Gemiddeld 2012 - 2013

academische METC's  
instellingsgebonden METC's  
niet-instellingsgebonden METC's

### Besluiten per type toetsingscommissie

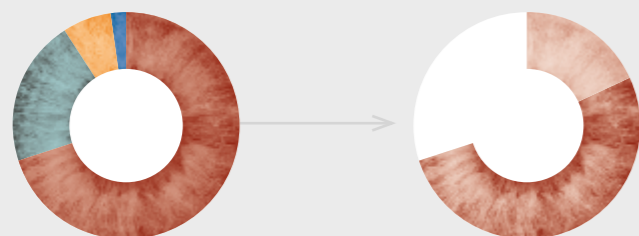
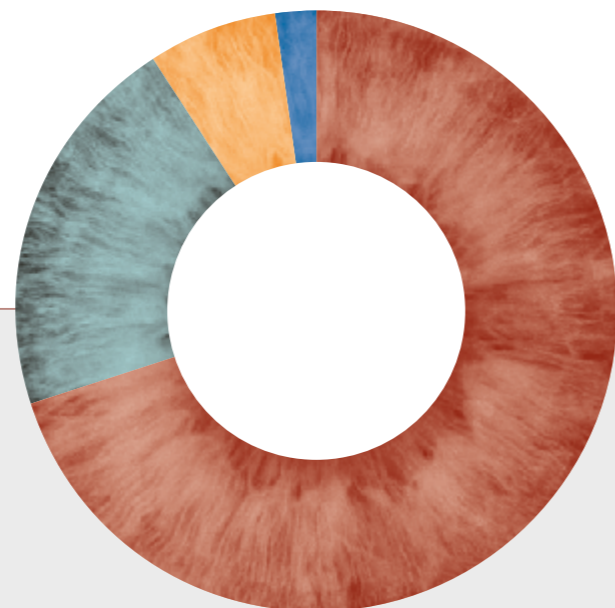


2013  
2012  
2011  
2010  
2009



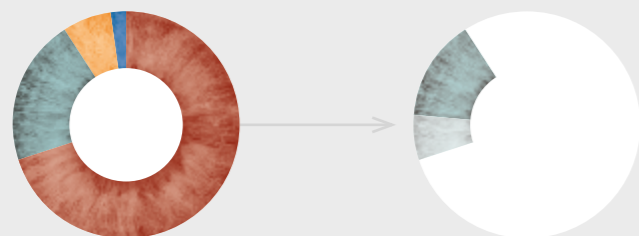
### Besluiten per type toetsingscommissie

- 70% ● academische METC's
- 21% ● overige instellingsgebonden METC's
- 7% ● niet-instellingsgebonden METC's
- 2% ● CCMO



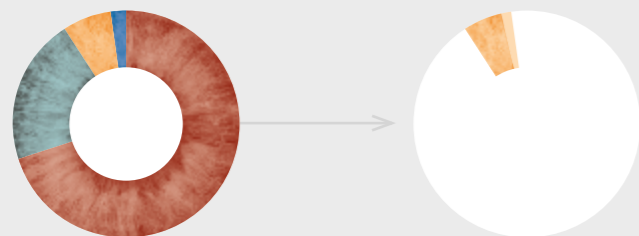
#### waarvan

- geneesmiddel 26%
- niet-geneesmiddel 74%



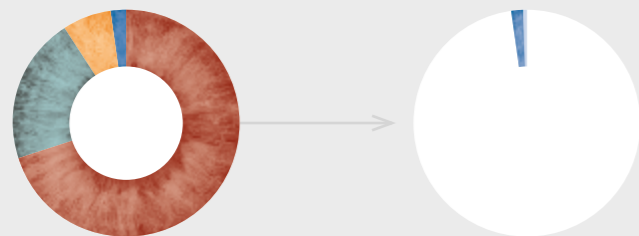
#### waarvan

- geneesmiddel 31%
- niet-geneesmiddel 69%



#### waarvan

- geneesmiddel 78%
- niet-geneesmiddel 22%



#### waarvan

- geneesmiddel 77%
- niet-geneesmiddel 23%

totaal 571 besluiten geneesmiddelenonderzoek  
totaal 1227 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

### Besluiten per commissie

Het aantal besluiten dat de diverse toetsingscommissies in 2013 namen, is weergegeven in de tabel op blz. 44. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. Uit het overzicht blijkt dat meer dan de helft (60%) van de commissies in 2013 meer dossiers hebben beoordeeld dan in het jaar daarvoor. Bij tien commissies is het aantal beoordeelde dossiers afgenomen. De acht academische METC's bezetten stevast de eerste acht plaatsen. De CCMO rondde in het verslagjaar de beoordeling van dertig onderzoeksdossiers af; vijftien dossiers minder dan in 2012.

#### Besluiten per type commissie

Binnen de groep van erkende METC's zijn grofweg drie typen commissies te onderscheiden: de commissies van de acht UMC's, die van veertien overige instellingen en ziekenhuizen, en drie METC's die niet verbonden zijn aan een instelling (de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's).

De erkende METC's van de UMC's beoordelen het meeste onderzoek. In totaal waren zij in 2013 samen goed voor de beoordeling van 70 procent van al het onderzoek in ons land (zie tabel hiernaast). Dat is ongeveer net zo veel als in voorgaande jaren (71% in 2012; 68% in 2011). Het percentage onderzoeksdossiers dat de overige instellingsgebonden METC's beoordeelden, is in vergelijking met het jaar ervoor ongeveer gelijk gebleven (21% in 2013; 20% in 2012). Het percentage onderzoeksdossiers beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's kwam net als in voorgaande jaren uit op 7 procent. De CCMO onderscheidt zich in zoverre van de erkende METC's, dat de door haar beoordeelde onderzoeksvoorstellen haar wettelijk zijn toegewezen, waar de erkende METC's tot op zekere hoogte met elkaar kunnen concurreren. De CCMO kreeg in 2013 circa 2 procent van de in totaal 1798 beoordeelde onderzoeksdossiers ter beoordeling voorgelegd.

#### Leden METC's

De CCMO heeft in 2013 totaal 74 kandidaat-commissieleden beoordeeld aan de hand van de CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's. Dit aantal betekent een flinke daling ten opzichte van 2012, toen de CCMO 101 METC-leden beoordeelde. In 67 gevallen (91%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in zeventien gevallen plaats op grond van een mandaat van de CCMO, buiten de plenaire vergadering om. Het betreft hier de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet wettelijk verplichte) disciplines en de leden die reeds eerder deskundig waren bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting wilden nemen in een andere erkende METC. Ten aanzien van de laatste categorie geldt overigens dat hun deskundigheid wel in een plenaire vergadering wordt beoordeeld als in de tussentijdse periode

de deskundigheidseisen zijn gewijzigd. De vijftig andere positieve besluiten zijn in de plenaire vergadering door de CCMO genomen. Zevenmaal gaf de CCMO geen goedkeuring omdat de kandidaat-leden niet konden voldoen aan de deskundigheidseisen. De afwijzingen betroffen drie juristen, twee artsen, een klinisch farmacoloog en een persoon die de disciplines ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog beoogde te vertegenwoordigen.

In 2013 is eenmaal door een METC gebruikgemaakt van de mogelijkheid om tegen het afwijzende besluit bezwaar te maken bij de CCMO. Het bezwaar had betrekking op een jurist die niet over voldoende kennis van het gezondheidsrecht, en in het bijzonder de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, beschikte. Hiertegen is in bezwaar door de betreffende METC aangevoerd dat de betrokkene, gezien de vele jaren werkervaring in het gezondheidsrecht, wel degelijk beschikte over voldoende kennis van het gezondheidsrecht. De CCMO concludeerde echter dat uit het cv van de kandidaat niet voldoende aantoonbare kennis van de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen kon worden afgeleid. De eis van afdoende theoretische en praktische kennis van de WMO en het werkerrein van een METC acht de CCMO in het belang van adequate rechtsbescherming van proefpersonen. Bovendien wordt deze eis naar de mening van de CCMO gerechtvaardigd door de toegenomen normatieve complexiteit van het WMO-toetsingswerk. De CCMO verklaarde het bezwaar ongegrond.

Eind 2012 ontving de CCMO een pro forma bezwaarschrift ten aanzien van een voorgedragen ethicus. De afhandeling van dit bezwaar heeft in 2013 plaatsgevonden. Het kandidaat-lid werd in de eerste beoordelingsprocedure niet voldoende deskundig bevonden om als ethicus-lid in een METC zitting te nemen, omdat de betrokkene noch aan de opleidingseis bleek te voldoen, noch over voldoende aantoonbare kennis van gezondheidsethiek bleek te beschikken. In de bezwaarprocedure is hiertegen door de betreffende METC aangevoerd dat het kandidaat-lid over zodanige specifieke (werk)ervaring beschikt, dat hiermee zou worden voldaan aan de deskundigheidseisen. De CCMO bleef echter twijfel behouden over de mate waarin de betrokkene in staat moest worden geacht om in een METC op eigen wetenschappelijke onderzoekservaring gebaseerde inbreng te hebben. Het kandidaat-lid ethicus is dan ook in bezwaar afgewezen.

#### Termijnen

Bij het beoordelen van onderzoeksdossiers zijn toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Voor 'gewoon' WMO-onderzoek geldt een redelijke termijn van 56 dagen. Deze termijn kan worden verlengd met een redelijke termijn van nogmaals (maximaal) 56 dagen.







Als de toetsingscommissie vragen heeft gesteld aan de indiener, zet zij de klok stil. De beoordelingstermijn gaat weer lopen zodra de gevraagde informatie door de CCMO is ontvangen. Hierdoor kan de totale looptijd van een beoordeling alsnog langer zijn dan 112 dagen.

Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de toetsingscommissie (een erkende METC of de CCMO) gelden andere termijnen, namelijk van 60 dagen. Deze termijn kan worden verlengd met een zo kort mogelijke termijn. Voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek, die uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld, is de zo kort mogelijke termijn in de WMO vastgelegd. Zo geldt voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie een verlengingstermijn van maximaal 30 dagen (totaal zodoende 90 dagen). Er is bij de beoordeling door de toetsingscommissie maar één klokstop toegestaan.

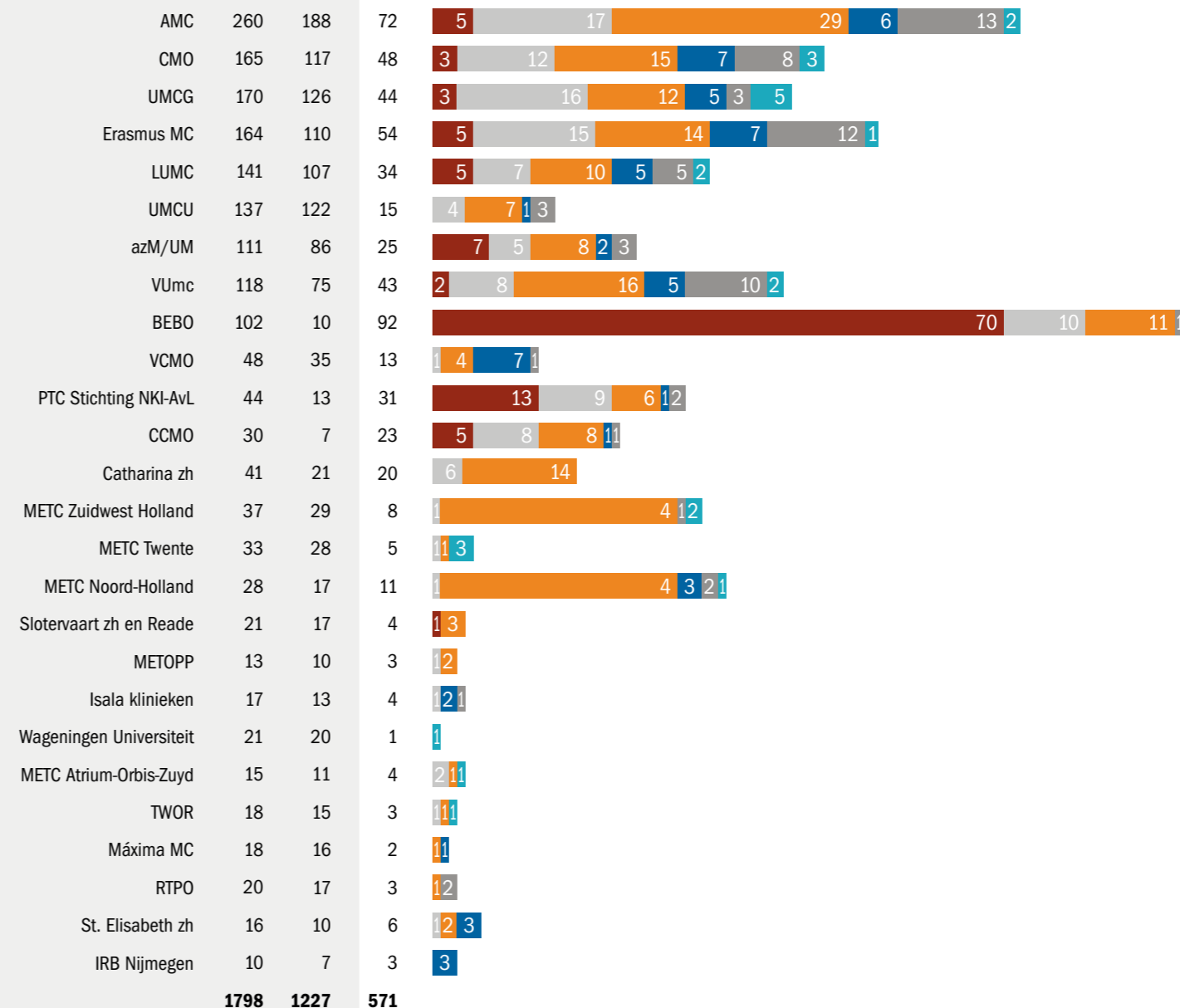
Voor de marginale beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of de minister van VWS) geldt een termijn van maximaal 14 dagen. Deze termijn kan worden verlengd met een zo kort mogelijke termijn. Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

Sinds november 2011 zijn alle erkende METC's verplicht het beoordelingsproces vast te leggen via ToetsingOnline. Hierin kunnen indieners de beoordeling van hun onderzoeksdossier en de daarbij behorende termijn zelf volgen. ToetsingOnline helpt erkende METC's en indieners vervolgens bij het bewaken van de beoordelings-termijnen. Dreigen er termijnen te worden overschreden - hetzij door de indiener, hetzij door de toetsingscommissie - dan verstuurt het systeem automatisch een herinnering aan alle betrokken partijen. Door deze vorm van termijnbewaking hebben zowel de toetsingscommissies als de indieners goed en eenduidig zicht op de tijd die met toetsing is gemoeid. Bijkomend voordeel is dat de indiener inzicht heeft in de geldende termijnen en/of de opschorting van termijnen. Dit kan voorkomen dat een beroep wordt gedaan op de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen.

### En verder in 2013...

Nefarma heeft in 2013 overeenstemming bereikt met de NFU (de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra) en met de STZ-ziekenhuizen over twee afzonderlijke Engelstalige modelcontracten. Deze zijn bedoeld voor klinisch onderzoek met geneesmiddelen dat gedaan wordt op initiatief van farmaceutische bedrijven. Het modelcontract (Clinical Trial Agreement) dat met de NFU is opgesteld, kan worden gebruikt voor onderzoeksovereenkomsten tussen een sponsor en een universitair medisch centrum. Het modelcontract dat met de STZ-ziekenhuizen is opgesteld, is een model voor afspraken tussen drie partijen: de sponsor, de onderzoeksinstelling en de hoofdonderzoeker. De CCMO meent dat in beide modelcontracten de clausules die betrekking hebben op de voortijdige beëindiging van onderzoek en de openbaarmaking van onderzoeksresultaten, in overeenstemming zijn met de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten. Een klankbordgroep van partijen onder de vlag van de DCTF zal de ervaringen met de modelcontracten in 2014 evalueren.

### Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie

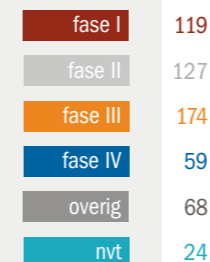


totaal onderzoek 2013

waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek

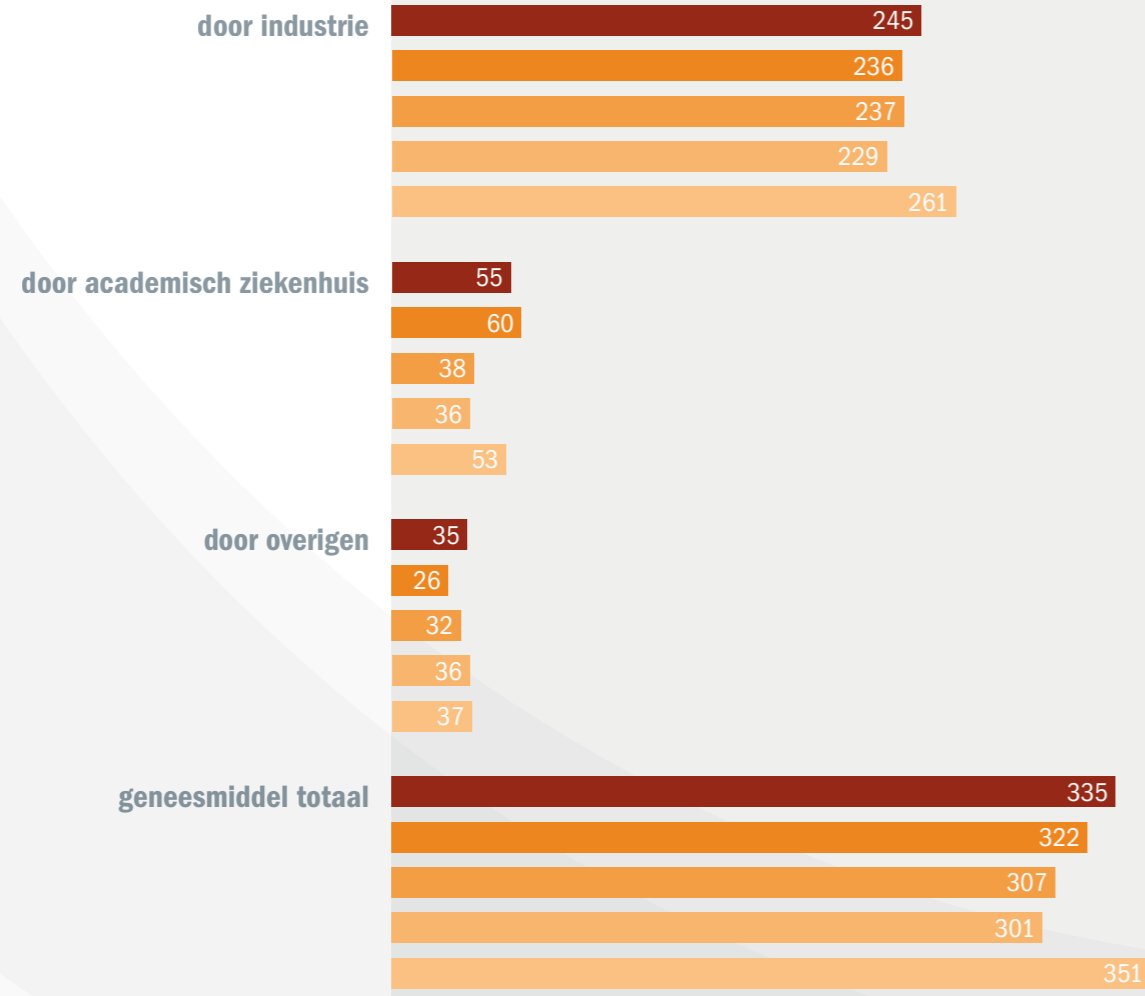
waarvan totaal niet-geneesmiddelenonderzoek

waarvan totaal onderzoek met geneesmiddelen per fase:

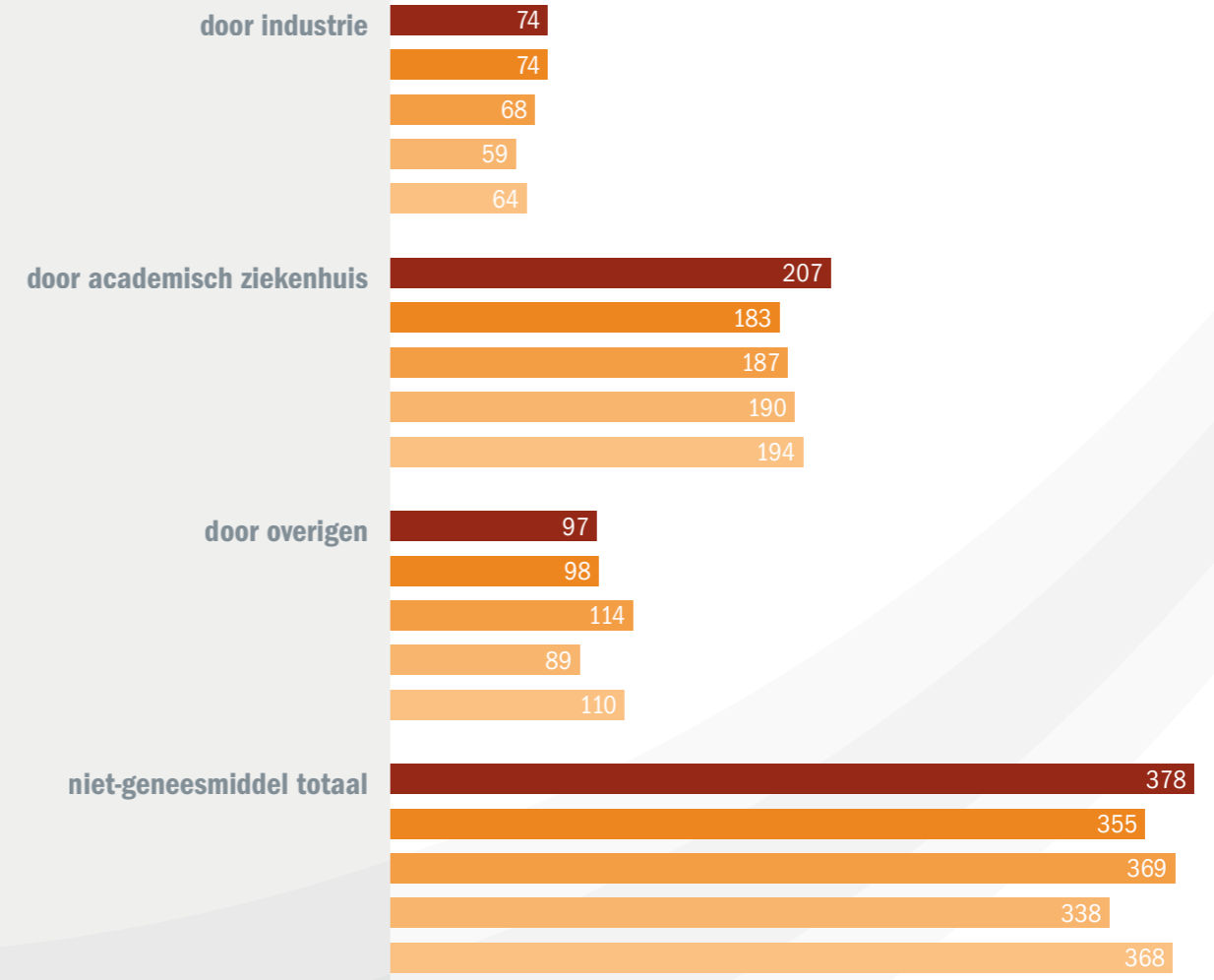




**Multicenteronderzoek geneesmiddel**



**Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel**



**2013**  
**2012**  
**2011**  
**2010**  
**2009**

# Interview



## 'It's basically about efficiency and effectiveness'

Our focus is continual improvement and greater consistency, efficiency and standardisation', says Sue Bourne, PhD, Head of Partnerships & Guidance at the Health Research Authority (HRA). The organisation protects the interests of patients and the public in health research, is responsible for Research Ethics Committees (RECs) and helps researchers with guidance and early advice.

In the United Kingdom, depending on the type of study, a number of different reviews and authorisations might be needed. Clinical trials with medicines are reviewed by the Competent Authority, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Permission is needed by the local R&D management for research carried out in the National Health Service (NHS). An ethical review by an REC within the UK Health Departments' Research Ethics Service is also required. 'That is where the Health Research Authority comes in', explains Bourne. The HRA operates in England, and in cooperation with all nations in the United Kingdom.

'If an applicant needs to seek ethical approval, he first completes an application form online. The next step is booking with a particular committee for the ethical review by phoning up the HRA. Our system includes knowing when all of our RECs are meeting and how many review slots are available. Applicants can choose the first available slot in the UK, but more commonly in their region, though they could also choose to narrow their booking to a particular REC. Some dialogue is possible', according to Bourne.

The structured telephone conversation also checks which committee an applicant needs. In the United Kingdom there are over eighty RECs; about fifty are recognized to review Clinical Trials of an Investigational Medicinal Product. Some RECs are also flagged to review particular studies such as research with medical devices or studies with incapacitated research subjects. 'Depending on the type of study applicants may need to use a flagged committee', explains Bourne. 'Normally we advise researchers to attend the meeting. Sometimes information might not be very clear. By enabling the committee to ask questions they gain assurance ethical issues have been addressed and we reduce the amount of back and forward correspondence for clarifications.'

At the moment the HRA is working on a pilot on early advice and support. 'We're considering whether this will increase the proportion of favourable opinions at first review, improve the timelines and reduce the administrative burden for RECs', explains Bourne. 'If the participant information sheet is badly worded, for example, we let

the applicant know that the REC will probably have a few issues with that. By doing so, the applicant can improve the information before the meeting', Bourne says. 'It's basically about efficiency and enabling applicants to get through the process more quickly.' Early findings from the pilot show that the number of provisional opinions has fallen and timelines have improved.

The RECs consist of a mixture of lay and expert members. Contrary to most of the Dutch committees, the RECs are independent and not tied to an institution. 'They are drawing on people from different backgrounds', explains Bourne. 'The members are entirely voluntary. In England, we currently have about 1,100 volunteers. Only the chairs get paid a small amount.' The support of the RECs is arranged by the National Research Ethics Service: part of the operations division of the HRA. This service is made up of five regional centres in England, which have administrative staff. They provide the support to the REC in terms of providing advice to applicants, validation, receiving papers, writing up the minutes and sending letters to applicants. Each centre has within its portfolio a number of RECs. There are also centres in Wales, Northern Ireland and Scotland.

'If people want to join an REC as a lay or expert member, they have to contact us. Our standard selection processes include an application and an interview', explains Bourne. 'On occasion it can be difficult to recruit members with specific backgrounds, like pharmacists or statisticians. For some studies you might need particular experts, for example paediatricians. For this purpose we have the possibility to co-opt. If a committee is deficient in membership, numbers or a specific specialty, we can ask a member from another committee to participate in a particular meeting too. It is a mechanism that provides flexibility.'

The HRA has, in terms of staff, including the regional centres, about 120 employees. 'At the moment we have about 6,000 applications per year in the UK', says Bourne. 'We are continually working to improve our services and embed greater consistency, efficiency and standardisation. For example the majority of applications reviewed at full committee get a decision in 40 days, well within our 60 day target. We also introduced a proportionate review service, which is available to some types of research and is reviewed within 14 days. One of the things we are looking at for the future is to make the submission and the review entirely digital.'

The new European Clinical Trial Regulation is the next challenge. 'The regulation requires that each member state gives a single authorisation. It is too early to say how the cooperation between the Competent Authority and the RECs will look like in the future, but the process will be really different. That's certainly something to think about.'



# Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

**De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is op 6 april 1999 door toenmalig minister van Volksgezondheid mevrouw Borst geïnstalleerd op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De Kaderwet zelfstandige bestuursorganen is op de CCMO van toepassing, met uitzondering van artikel 22 van die wet (daarmee heeft de minister geen invloed op de individuele beslissingen van de commissie). De commissie wordt in haar werkzaamheden ondersteund door een secretariaat (WMO artikel 15). De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden door de minister benoemd.**

#### Taken en werkwijze

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toetsingscommissie (TC). Deze taak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryowet (zie Centraal beoordeeld onderzoek, *blz. 24 en verder*).
- Bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij slechts een marginale toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) niet zelf kunnen uitvoeren. Sinds eind 2011 verzorgt de BI de invoering van gegevens in de Europese databank voor geneesmiddelenonderzoek (zie De CCMO als bevoegde instantie, *blz. 55*).
- Toezichthouder erkende METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van erkende METC's (zie *blz. 46 en 57*).
- Beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor administratief beroep tegen door erkende METC's afgegeven besluiten (zie Beroepen en Bezwaren, *blz. 14*).
- Registratie van onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het WMO-plichtig onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt. Sinds eind 2008 worden de kerngegevens van onderzoek in beginsel in het openbare CCMO-register geplaatst (zie Transparantie onderzoek, *blz. 30*, en De CCMO in de digitaliserende omgeving, *blz. 65*).
- Voorlichtingstaak. De CCMO heeft een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt verricht (zie Communicatie, *blz. 61*, en Presentaties CCMO in 2013, *blz. 66-69*).
- Oordelende instantie bij niet-interventionele veiligheidsstudies na toelating. De CCMO is, op grond van artikel 8.8 van de Regeling Geneesmiddelenwet, de oordelende instantie voor nationale niet-interventionele veiligheidsstudies die in opdracht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen worden uitgevoerd. De toets van de CCMO bestaat uit het vaststellen of het onderzoek niet onder de

reikwijdte van de WMO valt, of de uitvoering van het onderzoek het gebruik van het geneesmiddel niet bevordert en of de vraagstelling van het onderzoek kan worden beantwoord met de gekozen opzet. De CCMO heeft in 2013 geen studies ter beoordeling gekregen die onder deze regeling vielen.

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement, werkinstructies en *Standard Operating Procedures* (SOPs).

#### Termijnen toetsende commissie (TC) en bevoegde instantie (BI)

Bij het toetsen van onderzoek is de CCMO gebonden aan wettelijke termijnen. In 2013 had de CCMO gemiddeld 77 dagen, exclusief eventuele klokstops, nodig om bij dertig primair ingediende dossiers tot een besluit te komen. Echter, een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO niet zo veel, omdat voor veel onderzoek dat zij beoordeelt langere termijnen gelden. Van belang is of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie de wettelijke termijn overschrijdt die voor dat type onderzoek geldt. Van de dertig beoordeelde dossiers in 2013 bleek dit bij negen primaire beoordelingen het geval (30%). Eén van de dossiers betreft een eerder door een METC afgewezen studie, waarbij de vertraging te wijten was aan de noodzakelijke tussentijdse beroepsprocedure en de bijbehorende hoorzitting. In de meeste andere gevallen waren aanzienlijke wijzigingen nodig in de veelal complexe onderzoeksprotocollen. Hierdoor moest het merendeel van deze dossiers meerdere malen plenair in de maandelijkse vergadering, en in andere gevallen met afzonderlijke commissieleden, worden besproken. In plaats van in een vroeg stadium over te gaan tot afwijzing, heeft de CCMO de voorkeur gegeven aan het aanhouden van deze protocollen voor meerdere revisieronden. In één geval is tijdens de beoordeling bovendien sprake geweest van een tussentijds gesprek tussen de commissieleden en de onderzoekers. Uiteindelijk hebben de verschillende rondes van aanpassingen in bijna alle gevallen geleid tot adequate studieprotocollen en positieve besluitvorming; slechts één protocol is alsnog afgewezen.

Tevens ontving de CCMO 583 andere indieningen, waaronder 96 amendementen, 44 voortgangsrapportages, zes eindrapportages, 278 meldingen van bijwerkingen en 159 overige indieningen. De afronding hiervan vond in 547 gevallen plaats binnen de wettelijke termijn; in 36 gevallen (6%) is de termijn overschreden.

De CCMO heeft in haar rol als bevoegde instantie (BI) 564 onderzoeksdossiers getoetst. Voor deze zogenaamde marginale toets van een primaire indiening staat een termijn van 14 dagen. In 2013 was de gemiddelde beoordelingstermijn 10 dagen. In 523 van de 564 onderzoeksdossiers (93%) was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen de termijn van 14 dagen af te ronden. Bij 41 onderzoeksdossiers (7%) werd deze termijn overschreden.

In de meeste gevallen betrof de overschrijding slechts enkele dagen. Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid als het onderzoek niet binnen een jaar erna is gestart. De CCMO heeft als bevoegde instantie om die reden 24 maal de geldigheid van het besluit ten aanzien van een onderzoeksdossier moeten verlengen. Daarnaast ontving de CCMO in haar rol als BI in 2013 in totaal 1528 substantiële amendementen. De wettelijke beoordelingstermijn hiervoor is 35 dagen. De ingediende amendementen werden binnen een gemiddelde termijn van 18 dagen afgehandeld.

#### De CCMO als bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat inhoudelijk wordt beoordeeld door een erkende METC. In Nederland is wettelijk vastgelegd dat de BI een marginale toets uitvoert. Deze toets bestaat uit het controleren van de bijwerkingendatabank EudraVigilance van de Europese Unie op relevante bijwerkingen (SUSARs) die leiden tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen. Erkende METC's hebben zelf geen toegang tot de Europese bijwerkingendatabank, maar kunnen indien nodig via de CCMO informatie daaruit opvragen. De CCMO consulteert de bijwerkingendatabank alleen voor onderzoeksdossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen. Indien informatie in de bijwerkingendatabank staat die niet bekend is bij de erkende METC en van belang is voor de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier, stuurt de CCMO deze informatie door. Sinds de inwerkingtreding van de gewijzigde WMO met ingang van 1 juli 2012, is de toets van de CCMO als BI uitgebreid met de mogelijkheid bezwaar te maken als er anderszins aanwijzingen zijn dat onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen.

De CCMO heeft in het verslagjaar in totaal 564 nieuwe onderzoeksdossiers marginaal getoetst. Voor al deze dossiers is een 'verklaring van geen bezwaar' gegeven. In 2013 heeft de CCMO geen aanvullende gegevens uit de Europese bijwerkingendatabank naar de oordelende METC's hoeven sturen. De onderzoeksdossiers zijn in toenemende mate vollediger in hun gegevens betreffende SUSAR-informatie. In 2013 ontving de CCMO 1528 substantiële amendementen. Hiervoor geeft de CCMO automatisch een 'verklaring van geen bezwaar' af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling van het amendement in goede handen is bij de oordelende METC. Indien gewenst kan deze advies vragen bij de CCMO als zij gegevens uit de Europese bijwerkingendatabank nodig denkt te hebben om tot een nader besluit te komen. In 2013 is hier door de METC's geen gebruik van gemaakt. Sinds december 2011 verzorgt de CCMO de validatie en de invoer van aanvraagformulieren in de Europese databank (EudraCT). Deze formulieren worden door de indieners van onderzoeksdossiers en substantiële amendementen aangeleverd. EudraCT bevat basale



gegevens van alle geneesmiddelenstudies die in de Europese Unie worden uitgevoerd. Wettelijk gezien is het valideren en invoeren van de genoemde formulieren een taak van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), maar praktisch kan de CCMO deze taak gemakkelijker uitvoeren doordat zij deze combineert met haar taak als bevoegde instantie. In overleg tussen de CCMO en het CBG heeft het CBG deze taak dan ook aan de CCMO gedelegeerd. De bevoegde instantie ontvangt met enige regelmaat attenderingen vanuit de EudraCT-databank. Deze worden automatisch naar alle bevoegde instanties binnen de Europese Unie gestuurd als in één van de lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, een onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studiestop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. Voor studies die in Nederland zijn ingediend of reeds zijn gestart, brengt de CCMO na ontvangst van deze berichten de oordelende METC op de hoogte. In 2013 informeerde de CCMO de betreffende commissies zestig keer over dergelijke meldingen.

In 2013 is de Europese Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) zesmaal bijeengekomen. De CCMO heeft aan al deze vergaderingen deelgenomen. In de CTFG proberen de bevoegde instanties van verschillende Europese lidstaten tot verdere afstemming van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek te komen. Vanuit de CTFG is de Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) opgezet. In deze procedure wordt internationaal geneesmiddelenonderzoek, voorafgaand aan de officiële indiening bij de toetsingscommissie en/of de bevoegde instantie, beoordeeld door de bevoegde instanties van de verschillende lidstaten. De VHP lijkt op de Europese beoordeling uit het voorstel voor een Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, waarin één lidstaat een beoordelingsrapport opstelt en andere deelnemende lidstaten deze kunnen aanvullen of becommentariëren. In iedere CTFG-vergadering wordt de voortgang en status van de VHP besproken. Overige onderwerpen die in 2013 aan de orde kwamen, waren het voorstel voor de Europese verordening, de werkverdeling tussen de lidstaten betreffende de beoordeling van veiligheidsrapporten, en aanwijzingen voor het voorschrijven van anticonceptie tijdens klinisch onderzoek. De CCMO stuurde in het verslagjaar zeven keer relevante veiligheidsinformatie vanuit de CTFG door naar de oordelende METC.

#### Vrijwillige Harmonisatie Procedure

In 2009 zijn de bevoegde instanties van de Europese lidstaten vanuit de Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) gestart met de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP). Nederland neemt sinds januari 2010

deel aan de VHP. Deze procedure houdt een gecoördineerde beoordeling in van internationaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in de verschillende lidstaten. Het doel is om voorafgaand aan de nationale indiening van het onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing van het onderzoek (*grounds for non-acceptance of GNA's*). Eén van de betrokken bevoegde instanties stelt een beoordelingsrapport op, de anderen kunnen dat becommentariëren en aanvullen. De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij de oordelende METC en de bevoegde instantie. De procedure wordt in de uitvoering onder meer gekenmerkt door een strakke planning en relatief korte doorlooptijden.

In 2013 is het aantal ingediende onderzoeksdossiers voor de VHP fors toegenomen: de CCMO ontving 57 VHP-dossiers. In 2012 waren dat er nog veertig. Vijf VHP-dossiers zijn tijdens de beoordelingsprocedure teruggetrokken. In juli 2013 is de CCMO gestart met het betrekken van de erkende METC's bij de VHP-beoordeling. De erkende METC die het onderzoeksdossier ook nationaal zou gaan beoordelen, is benaderd of zij in deze fase al kon bijdragen aan de VHP. Elf van de 25 erkende METC's hebben aangegeven in principe te willen deelnemen aan deze VHP-procedure. De door een erkende METC geconstateerde tekortkomingen (*grounds for non-acceptance of GNA's*) in het onderzoeksdossier worden door de CCMO verzameld en doorgestuurd naar de VHP-coördinator.

De CCMO heeft twaalfmaal een VHP-dossier kunnen aanbieden aan een erkende METC. Vier VHP-dossiers zijn gedurende de procedure daadwerkelijk beoordeeld door een METC (allen door de METC van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam). Zeven dossiers zijn weliswaar aangeboden aan een METC, maar de betreffende commissie had op dat moment onder andere vanwege hoge werkdruk geen ruimte om te kunnen deelnemen. Eén VHP-dossier bleek al nationaal te zijn ingediend en was reeds in behandeling bij de erkende METC.

Bij vijf VHP-dossiers was de CCMO betrokken bij de beoordeling: dit waren onderzoeken die door de CCMO als toetsingscommissie moesten worden beoordeeld. Het betroffen twee celtherapieonderzoeken, één vaccinonderzoek en twee onderzoeken met minderjarigen. Bij deze laatste twee onderzoeken speelde ook de vraag of het om niet-therapeutisch onderzoek ging. Het eerste celtherapieonderzoek was een onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van een cellulair autoleeg dendritisch celvaccin, toe te passen bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker in combinatie met standaardchemotherapie, om een immuunrespons tegen kanker tot stand te brengen. Voor dit dossier is, buiten de commissievergadering om,

op basis van adviezen van twee CCMO-commissieleden een beoordeling tot stand gekomen. Bezwaren vanuit Nederland hebben mede geleid tot verbetering van het protocol, waarna het dossier in de VHP kon worden goedgekeurd. Ook is in 2013 via de VHP een substantieel amendement voor dit onderzoek ontvangen waarvoor de CCMO een beoordeling heeft gedaan. Deze beoordeling was eind 2013 nog niet afgerond.

Het tweede celtherapieonderzoek betrof een gerandomiseerd fase-III-onderzoek onder patiënten met uitgezaaid melanoom, waarbij tumorinfiltrerende lymfocyten, gecombineerd met niet-myeloablatieve chemotherapie en een hoge dosis interleukine-2, wordt vergeleken met de huidige standaardbehandeling, ipilimumab. De CCMO trad voor dit dossier op als rapporterend lidstaat. Dit betekent dat de CCMO voor de deelnemende lidstaten een beoordelingsrapport opstelt, dat andere lidstaten becommentariëren en mogen aanvullen. Het onderzoeksdossier is besproken in de commissievergadering. Deze beoordeling was eind 2013 nog niet afgerond.

Het vaccinonderzoek betrof een gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd fase-III-onderzoek naar een synthetisch lipopeptidevaccin versus placebo bij patiënten met inoperabele stadium-III niet-kleincellige longkanker die gelijktijdig chemoradiotherapie voltooiden. Dit onderzoek is in de commissievergadering beoordeeld. De bezwaren van de CCMO zijn opgenomen in de gezamenlijke lijst met bezwaren van de deelnemende lidstaten. De beoordeling van dit dossier was eind 2013 nog niet afgerond.

Het eerste VHP-dossier met minderjarigen betrof een gerandomiseerd onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid van twee verschillende antischimmelmiddelen bij pasgeborenen. Deze beoordeling is gedaan op basis van adviezen van twee CCMO-commissieleden. De bezwaren vanuit Nederland zijn opgenomen in de gezamenlijke lijst van bezwaren van de deelnemende lidstaten. De commissieleden kwamen tot de conclusie dat deze studie ten goede kan komen aan de proefpersonen en nationaal door een erkende METC kon worden beoordeeld. Deze studie is afgewezen in de VHP.

Het tweede VHP-dossier met minderjarigen betrof een nieuwe indiening van dit afgewezen onderzoek. De indiener was van mening dat het onderzoek nog steeds door de CCMO als toetsingscommissie moest worden beoordeeld. Twee commissieleden van de CCMO zijn opnieuw betrokken bij de beoordeling om vanwege aanpassingen in de studie weer een uitspraak te doen over het al dan niet therapeutische karakter van het onderzoek. De beoordeling van dit aangepaste dossier was eind 2013 nog niet afgerond.

Voor 43 VHP-dossiers verzorgde de CCMO als bevoegde instantie slechts de marginale toets: het controleren van de veiligheid van

de onderzoeksproducten in de EudraVigilance-databank. Van deze VHP-dossiers is de uiteindelijke uitspraak van de VHP samen met het beoordelingsrapport naar de METC gestuurd die het onderzoek nationaal zal beoordelen.

#### De CCMO als toezichthouder

De toezichthoudende taak van de CCMO is in drie categorieën te verdelen: toezicht vooraf door middel van de erkenning van een METC (zoals de beoordeling van reglementen en werkwijze, de deskundigheid en onafhankelijkheid van de leden van erkende METC's); *for cause* toezicht (naar aanleiding van incidenten, meldingen, signalen en dergelijke) en doorlopend toezicht (monitoring van de kwaliteit). De beoordeling van de deskundigheid en geschiktheid van de leden van erkende METC's is beschreven op [blz. 46](#).

De CCMO is in 2011 gestart met doorlopend toezicht. Hierbij staat het bewaken van de kwaliteit van het toetsingsproces centraal en wordt samen met de erkende METC's gestreefd naar continue verbetering ervan. Het doorlopend toezicht is met name gericht op de basisprincipes van de medisch-ethische toetsing, het zichtbaar maken van wezenlijke en kwetsbare punten van het toetsingsproces en het stimuleren van zelfreflectie bij erkende METC's.

In 2013 startte de CCMO met haar tweede doorlopende toezichtactie. Het aandachtsgebied hierbij is klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen. De CCMO heeft hiervoor gekozen omdat zij met enige regelmaat van erkende METC's vragen ontvangt over de beoordeling van de kwaliteit en veiligheid van een medisch hulpmiddel. In het bijzonder richt de vraag zich op de gewenste expertise bij de beoordeling van dergelijk onderzoek. De CCMO heeft een kennisvraag uitgezet bij het RIVM om de productbeoordeling te analyseren in het kader van deze doorlopende toezichtactie. Zeven geselecteerde erkende METC's (de METC van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam, de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), de METC van de Isala klinieken, de Independent Review Board (IRB) Nijmegen, de METC van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, de METC van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de METC van het Catharina Ziekenhuis) stuurden ieder twee onderzoeksdossiers met de bijbehorende *Standard Operating Procedures* (SOP's) en mandaatbesluiten naar de CCMO. Het betreft in alle gevallen onderzoek met medische hulpmiddelen zonder CE-markering. In 2013 zijn de onderzoeksdossiers van één METC door de CCMO bestudeerd en plenair besproken. De analyse en de beoordeling van de dossiers door de overige zes METC's wordt in 2014 door de CCMO afgerond.

De CCMO voerde in 2013 geen *for cause* toezichtactie uit.



# Interview



## ‘Mijn voorkeur gaat uit naar specialisatie’

Dr JFF (Frits) Lekkerkerker is klinisch farmacoloog, voorzitter van de METC Twente, de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC) en voormalig voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 'Voor het meeste onderzoek werkt het Nederlandse toetsingssysteem goed. Feitelijk is er geen noodzaak tot verandering'

'Met ons decentrale beoordelingssysteem, waarbij erkende METC's onderzoeksprotocollen beoordelen, zijn we in Europa een buitenbeentje', zegt Lekkerkerker. 'Het meest voorkomende model voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek is een bevoegde autoriteit met los daarvan ethische commissies. Het Nederlandse systeem heeft wel veel voordelen. De erkende METC's zijn deskundig, kennen de onderzoeksafdelingen en de beoordeling is goedkoop. De lijnen zijn kort. Onderzoekers kloppen gemakkelijk bij de METC aan.' De secretariaten fungeren daarbij als kleine kantoorjes, met een of enkele secretarissen. De meesten hebben een lange staat van dienst. 'Maar zij kunnen natuurlijk ziek worden of elders gaan werken. Dat maakt de secretariaten kwetsbaar. De VCMO in Nieuwegein lost dat deels op met drie parttime secretarissen: relatief veel, maar zij hebben ook andere taken binnen de ziekenhuizen.'

METC's werken heel efficiënt, vindt Lekkerkerker. 'Toen ik in 2008 voorzitter werd van de METC Twente, kregen we met moeite de beoordeling van veertien, vijftien protocollen per jaar rond. Nu doen we er veertig per jaar, met dezelfde bezetting', vertelt hij. 'METC's van universitaire medische centra werken met drie tot vijf secretarissen en beoordelen jaarlijks wel 100 tot 200 protocollen.' De toegenomen administratieve belasting heeft de taken van alle secretariaten wel verzaard, zegt hij. 'Dat is een probleem. Bij sommige regels van de CCMO vraag ik me af wat het nut en de gevolgen ervan zijn. Zo is bepaald dat moet worden vastgelegd welke commissieleden bij de vergadering aanwezig zijn bij het geven van een oordeel. Ik ben daarop tegen. Het gaat immers om een besluit waar de hele METC voor verantwoordelijk is. Bovendien leidt het tot extra werk voor het secretariaat.'

Tussen 2010 en begin 2014 nam het aantal erkende METC's af van 28 naar 24: sommige fuseerden, enkele zijn opgeheven. 'Er zal nog wel enige concentratie plaatsvinden', vermoedt Lekkerkerker. 'In theorie kun je ook kiezen voor verregaande centralisatie: één toetsingscommissie voor heel Nederland, met verschillende kamers. Maar dan verlies je wel het contact met de onderzoekspraktijk. Mijn voorkeur gaat daarom uit naar specialisatie. Het is voorstelbaar dat een METC in Overijssel een kamer heeft in Zwolle en een in Twente. Maak je samen gebruik van een wat groter secretariaat, dan verminder je ook de kwetsbaarheid.'

In enkele regio's wordt gekeken of de deskundigheid van METC-leden kan worden samengevoegd. 'Goede ethici, juristen en proefpersonen-leden zijn soms moeilijk te vinden. Lokaal is de discipline van klinisch farmacoloog wel eens lastig in te vullen', weet Lekkerkerker. 'De CCMO moet de eisen voor METC-leden dan ook niet te ver opschroeven.' Daarnaast vereist de beoordeling van sommige onderzoeksprotocollen specifieke deskundigheid, zoals die van fase-I- en fase-II-trials. 'De beoordeling daarvan kun je het best concentreren in een klein aantal gespecialiseerde METC's. Toetsingscommissies die daarvoor de expertise missen, kunnen dergelijk onderzoek beter niet beoordelen', zegt hij. En dan is er nog de toename van onderzoek met medische hulpmiddelen. 'Voor de beoordeling daarvan kan een METC expertise inhuren. Het is namelijk onmogelijk om METC-leden te vinden met kennis van alle medische hulpmiddelen. Een pacemaker is echt iets heel anders dan een stent, al dan niet gecoat met een geneesmiddel.'

### *'In Europa zijn we een buitenbeentje'*

De discussie over het Nederlandse toetsingssysteem wordt, aldus Lekkerkerker, versneld door de op handen zijnde Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen. 'In mijn periode als voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen heb ik gezien hoe de toelating van geneesmiddelen werd gecentraliseerd. De bezwaren waren deels ingegeven door het idee dat we het in Nederland goed hadden geregeld, en er twijfel bestond of dat in andere landen ook zo was. Uiteindelijk is iedereen nu heel gelukkig met de centrale toelating via de EMA, de European Medicines Agency. Rond de Europese verordening zie je vergelijkbare onrust. Stel dat Nederland ethische bezwaren heeft, kunnen die dan worden overruled door andere landen? Daar bestaat zorg over. Tegelijkertijd moet je geen wantrouwen hebben, want anderen kunnen het in principe net zo goed als wij.'

Voor de beoordeling van multinationale geneesmiddelen trials is de verordening een groot goed, vindt Lekkerkerker. 'Maar bedenk wel dat die studies maar zo'n 10 procent uitmaken van al het onderzoek dat erkende METC's beoordelen. Voor al het andere onderzoek functioneert ons toetsingssysteem goed. Er is geen enkel probleem, ook niet wat betreft de beoordelingstermijnen. Feitelijk is er dus geen noodzaak om te veranderen.'

### ToetsingOnline

De applicatie *ToetsingOnline* is een website voor de indiening, registratie, beoordeling en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. In 2013 ging ToetsingOnline haar achtste jaar in. Het aantal geregistreerde gebruikers is gestegen van 13.250 in 2012 naar 14.648 eind 2013. Alle erkende METC's en de CCMO maken gebruik van ToetsingOnline.

Eind 2012 is besloten om de bouw van grote modules in ToetsingOnline tijdelijk stop te zetten. Enerzijds heeft de CCMO de keuze gemaakt om ToetsingOnline een audit te laten ondergaan om ervan verzekerd te zijn dat alle gegevens binnen de applicatie secure zijn opgeslagen. ToetsingOnline zal dan ook volledig moeten voldoen aan het tactisch normenkader Baseline Informatiebeveiliging Rijksoverheid (BIR:2012). Anderzijds heeft het ministerie van VWS de wens dat elk departement en elke ZBO zich conformeert aan de richtlijnen die zijn uitgezet voor de Rijksoverheid met betrekking tot automatiseringssystemen en software. De genoemde audit zal daarom ook resulteren in een analyse van ToetsingOnline met betrekking tot de huidige situatie en een advies voor de toekomst. In 2013 heeft ToetsingOnline de bovengenoemde audit ondergaan. Het eerste deel hiervan omvatte het toetsen van de website aan het tactisch normenkader Baseline Informatiebeveiliging Rijksoverheid (BIR:2012), het Voorschrift Informatiebeveiliging Rijksdienst - Bijzondere Informatie (VIR-BI) en de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp). De CCMO heeft ToetsingOnline bewust laten hacken door een 'ethische' hacker. Inmiddels zijn een GAP-analyse (vergelijkende analyse van bestaande en gewenste situatie; de overheidsrichtlijnen waaraan moet worden voldaan) en een A&K-analyse (analyse van afhankelijkheden en kwetsbaarheden) opgeleverd.

Het tweede deel van de audit is uitgevoerd door een organisatie met expertise op het platform van ToetsingOnline. Dit leverde een rapportage op met betrekking tot de beveiliging van het systeem en de kwaliteit van de software.

Beide organisaties, die de delen van de audit uitvoerden, hebben in de opgeleverde rapportages een duidelijk beeld geschep van de (mogelijke) risico's en de sterke punten van ToetsingOnline. Na analyse van de resultaten is een aantal aanpassingen in diverse releases van ToetsingOnline geïmplementeerd. Deze aanpassingen omvatten een aantal beveiligingsverbeteringen en een verhuizing naar een beter beveiligde serveromgeving. Dit resulteerde onder meer in een betere performance van het systeem. Het aanscherpen van de beveiliging ten aanzien van bijvoorbeeld het wachtwoordbeleid en een zwaarder SSL-certificaat heeft de eindgebruikers helaas enige hinder opgeleverd. Nu alle aandachtspunten uit de auditrapportages zijn geïmplementeerd, is ToetsingOnline stabiel en is de basis gelegd voor toekomstige ontwikkelingen. Behalve de kwalitatieve voordelen van deze aanpassingen, is het ook positief dat de kosten voor beheer en hosting zijn verlaagd.

De CCMO is daarnaast een van de leden van het projectteam voor de ontwikkeling van de EU-portal en EU-database (zie ook Europese verordening, *blz. 12 en 13*). Bij toekomstige ontwikkelingen van ToetsingOnline zal de CCMO rekening houden met een mogelijke koppeling met deze systemen.

### E-learning van de CCMO: Onderzoekswijs

Op 3 december 2012 vond de lancering plaats van de e-learning *Onderzoekswijs*. De CCMO heeft deze gratis e-learning ontwikkeld

zodat onderzoekers zich op een eenvoudige en laagdrempelige wijze een aantal regels en procedures bij de indiening en uitvoering van klinisch onderzoek eigen kunnen maken. Onderzoekswijs heeft zes thema's: 'Toetsing verplicht?', 'Indiening onderzoek', 'Multicenter-onderzoek', 'Uitvoering onderzoek', 'SAE's en SUSARs' en 'Overige wet- en regelgeving'. Vier van de zes thema's starten met een animatie. Het afgelopen jaar is de site 20.760 keer bezocht door 9.060 unieke bezoekers. De gemiddelde bezoeker bekeek 6,3 pagina's en verbleef ongeveer 14 minuten op de site. In onderstaande grafiek is het aantal bezoekers in 2013 weergegeven. Er zijn duidelijke pieken en dalen - deze laatste met name in de zomerperiode - waar te nemen. Gezien de parallellen met de examendata van de BROK-cursus (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers), ligt de conclusie voor de hand dat BROK-cursisten de pieken in de Google-Analytics-grafiek van Onderzoekswijs veroorzaken: zij bereiden zich voor op hun examen en testen kennelijk voorafgaand daaraan hun kennis met behulp van deze e-learning van de CCMO. De feedbackknop bij de vragen in Onderzoekswijs werd in het verslagjaar 2013 ruim honderd keer gebruikt. De vragenstellers hebben allen antwoord gekregen. Veelal betrof het een nadere toelichting op een antwoord in de e-learning, soms een vraag over de formulering van de vraag en de antwoordkeuzes. De meeste vragen kwamen over het thema 'Toetsing Verplicht?', gevolgd door de thema's 'Indiening onderzoek' en 'SAE's en SUSARs'. Het aantal bezoekers en de ontvangen feedback laten zien dat Onderzoekswijs in een behoefte voorziet.

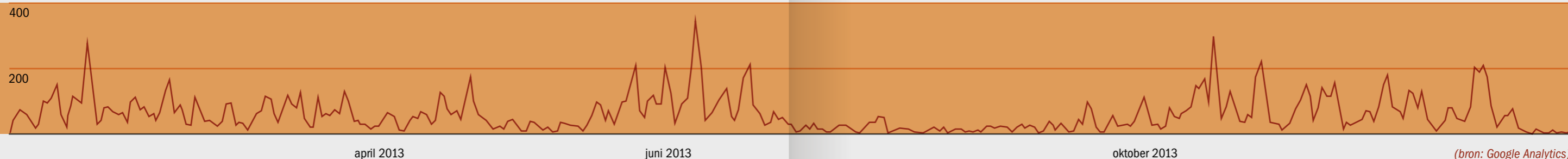
### Communicatie

In 2013 beantwoordde de CCMO totaal 1370 vragen die onderzoekers, (farmaceutische) bedrijven, medewerkers van METC's, research-verpleegkundigen, studenten en anderen per e-mail indienden.

De CCMO heeft de meeste vragen binnen 14 dagen beantwoord. Daarnaast zijn ook vele vragen telefonisch beantwoord. De CCMO verstuurde in 2013 zes digitale nieuwsbrieven aan meer dan 2.500 abonnees. In het verslagjaar is de CCMO vijftienmaal door de pers benaderd; dertienmaal betrof het de schrijvende pers, eenmaal een radioprogramma en eenmaal een tv-programma. In 2013 gaf de CCMO veertig presentaties (zie ook Presentaties CCMO in 2013, *blz. 66-69*). In 25 gevallen betrof dit een inhoudelijke bijdrage aan BROK- en GCP-cursussen. Daarnaast werkte de CCMO in november 2013 mee aan twee scholingsdagen van de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). Net als in andere jaren nam de CCMO ook in 2013 deel aan diverse overlegvormen, onder meer met verschillende afdelingen van het ministerie van VWS, de NVMETC, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, het Loket Gentherapie, het Forum Biotechnologie en Genetica, Nefarma en ZonMw. Tevens heeft de CCMO zitting in de geneesmiddelenketen waarin ook het ministerie van VWS, het CBG, het RIVM, het CIBG, het Lareb en de IGZ zijn vertegenwoordigd. In 2013 is er viermaal overleg geweest met de directeurs van de verschillende organisaties en tweemaal met de voorzitters van deze organisaties. De CCMO organiseerde in 2013 wederom driemaal een overleg met de secretarissen van de Nederlandse erkende METC's (zie Secretarissen-werkgroep, *blz. 38*) en tweemaal een overleg met de voorzitters van deze toetsingcommissie (zie Voorzittersoverleg, *blz. 31*). Op dinsdag 10 september 2013 vond op initiatief van de CCMO een speciale bijeenkomst met de voorzitters van de METC's plaats. Op dit overleg zijn de mogelijke gevolgen voor het Nederlandse toetsingssysteem besproken van de toekomstige Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

## Aantal bezoeken Onderzoekswijs in 2013

Bezoeken per dag



(bron: Google Analytics)

Bezoeken	Unieke bezoekers	Pageviews	Pageviews per bezoek	Gemiddelde bezoekduur
<b>20.760</b>	<b>9060</b>	<b>132.005</b>	<b>6,36</b>	<b>00:14:23</b>

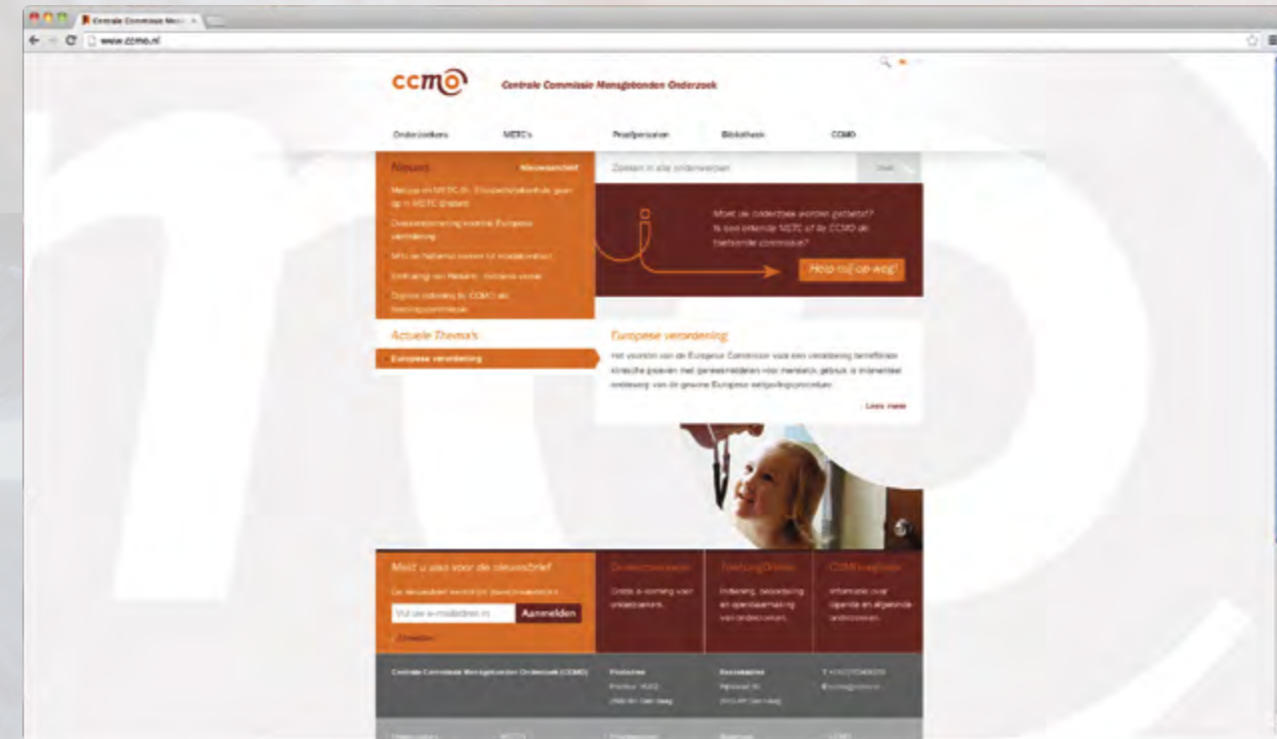
# Vernieuwing huisstijl en website



Oud logo



Nieuw logo



Nieuwe website

Met ingang van 21 november 2013 is de CCMo te herkennen aan een nieuw logo en een nieuwe huisstijl. Ook is die dag de nieuwe website van de CCMo, [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl), live gegaan. Na tien jaar was het tijd voor een opfrisbeurt van de huisstijl en het logo. De oude ontwerpen (woordmerk, kleurgebruik en lettertype) voldeden niet meer aan de eisen van de huidige digitale tijd. Zo was het oude lettertype niet op alle locaties (in- en extern) en devices (pc/mac, tablet, laptop, smartphone) voor iedereen leesbaar, waardoor teksten bij het openen van documenten vervormd raakten.

#### Evolutie

De ingeschakelde ontwerpers hebben in nauwe samenwerking met de CCMo een nieuw logo en een nieuwe huisstijl ontwikkeld. Hierbij hebben zij de optie uitgewerkt waarbij sprake is van een evolutie

(doorontwikkeling van het oude naar een nieuw ontwerp) in plaats van een revolutie (afwijkend, geheel nieuw ontwerp). Achterliggend idee hierbij is dat de CCMo haar herkenbaarheid wenste te behouden. Er is een meer open logo gecreëerd, aansluitend op de ingezette koers waarbij de CCMo (nog) meer in dialoog met haar stakeholders tracht te komen. Na de invoering van de nieuwe huisstijl mocht de CCMo veel enthousiaste reacties ontvangen.

#### Gebruiksvriendelijk

De nieuwe website van de CCMo heeft een heldere navigatiestructuur, werkt met gebruiksvriendelijke urls en is uitgerust met een goede zoekmachine. Dit waren ook belangrijke punten die de CCMo in haar plan van eisen formuleerde. Op de nieuwe website is de meeste informatie zowel in het Nederlands als het Engels beschikbaar, waarbij het

- in tegenstelling tot de vorige versie - mogelijk is om per pagina van taal te wisselen. Nieuw op [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl) is dat de stappenplannen voor onderzoekers zijn vervangen door het Help-mij-op-weg-instrument. De basis daarvan is vergelijkbaar met het oude stappenplan: de onderzoeker krijgt, via een stroomschema, antwoord op de vraag of zijn studie onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt, wie de toetsende commissie (CCMO of METC) dient te zijn, en, in het geval van geneesmiddelenonderzoek, wie de bevoegde instantie is. Items als het standaardonderzoeksdossier, wet- en regelgeving, (gedrags)codes en het nieuwsarchief zijn vanzelfsprekend teruggekeerd op de nieuwe website. Daarnaast zijn teksten die specifiek zijn bedoeld voor METC's en proefpersonen herschreven, zodat zij meer aansluiten bij de wensen en het niveau van de doelgroep. Ook zijn deze teksten waar mogelijk aangevuld.

#### Externe testers

Tijdens de ontwikkeling van de nieuwe website is de basis daarvan in juli 2013 aan de hand van een gestructureerde vragenlijst getest door vijf in- en externe testers (medisch-wetenschappelijk onderzoekers en secretariaatsmedewerkers van METC's). De CCMo heeft deze testen als bijzonder nuttig ervaren. Begin november 2013 hebben dezelfde externe testers plus vijf bureaumedewerkers van de CCMo de doorontwikkelde website nogmaals getest. Bevindingen hieruit zijn benut om de website te optimaliseren. Op 21 november 2013 is de website live gegaan. De reacties zijn positief. Dit laat echter onverlet dat een nieuwe website vrijwel nooit in één keer perfect is. De CCMo zal zich ook in de toekomst blijven inspannen om de gebruikers goed van dienst te zijn en de website waar mogelijk te verbeteren en/of aan te vullen.



- In het voorjaar van 2013 heeft de CCMO zich uitgesproken over de wijze waarop zij wenst om te gaan met situaties waarin bij haar leden sprake is van belangen en relaties. In algemene zin is de CCMO van mening dat te allen tijde openheid moet worden gegeven over mogelijke belangen/relaties zodat per geval een weloverwogen keuze kan worden gemaakt of er sprake is van belangen die deelname aan de besluitvorming in de weg staan. De CCMO heeft de *Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling* van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) onderschreven. De uitgangspunten van deze code, te weten transparantie, proportionaliteit en verantwoordelijkheid, zijn leidend in de procedure die de CCMO hanteert bij het omgaan met belangen. Begin 2014 wordt op de CCMO-website in een toelichtende tekst de specifieke handelwijze van de CCMO geschetst.
- In 2013 is de CCMO een dialoog met ZonMw gestart om te bezien op welke wijze de organisaties elkaar kunnen ondersteunen. Het initiatief hiervoor kwam van ZonMw, dat in opdracht van het ministerie van VWS en de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gezondheidsonderzoek en zorginnovatie stimuleert. ZonMw en de CCMO hebben onder meer gesproken over ervaren knelpunten bij de medisch-ethische toetsing van door ZonMw gefinancierd onderzoek. Doel is om ervaringen uit te wisselen en samen te zoeken naar oplossingen voor deze knelpunten.
- De CCMO heeft deelgenomen aan de drie werkgroepen die door de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF) zijn ingesteld in het kader van het *Masterplan Professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek*. In de loop van 2013 verbreedde de werkgroep Proefpersonen haar focus naar de proefpersonen-informatie. Het huidige CCMO-model daarvoor wordt aangepast, zodat het geschikt zal zijn voor alle typen WMO-plichtig onderzoek. Eind 2013 waren de werkzaamheden van deze werkgroep nog niet afgerond. De twee andere werkgroepen zijn in januari 2013 gestart. De werkgroep Scholing en kennis delen heeft in november 2013 haar eindrapport ingediend bij de stuurgroep van het DCTF Masterplan. De werkgroep Toetsing heeft de knelpunten in het toetsingsproces geïnventariseerd en wijzigingsvoorstellen gedaan. Het toetsingsproces beslaat het hele traject vanaf de indiening van het onderzoeksprotocol bij een erkende METC tot en met de toestemming door de instellingsleiding voor de start van het onderzoek. Een concept-eindrapport is eind 2013 bij de stuurgroep van het DCTF Masterplan ingediend.
- De CCMO neemt, als een van de overheidspartijen binnen de geneesmiddelenketen (ketenpartijen), deel aan het project Beter Benutten Bestanden (BBB) dat is geïnitieerd door het RIVM. Het betreft een samenwerkingsproject tussen de ketenpartijen en de Universiteit Utrecht, met als doel lering te trekken uit de gegevens over klinisch geneesmiddelenonderzoek zoals die bij de verschillende ketenpartijen aanwezig zijn (*regulatory learning*). Hoofdvraag is welke risico-indicatoren kunnen worden ontwikkeld met betrekking tot de organisatorische en inhoudelijke kwaliteit van het geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Daarnaast wordt beoogd een model te ontwikkelen voor het uitvoeren van een structurele risicoanalyse ten bate van het klinisch geneesmiddelen-interventieonderzoek (*risk modelling*). Het project moet ook worden gezien als een pilot voor het toepassen van geavanceerde technieken voor het onderzoeken van grote databestanden (*datamining*) binnen de geneesmiddelenketen. De resultaten kunnen worden gebruikt om de kwaliteit en efficiëntie te verhogen van de werkzaamheden verricht in de verschillende fases van de keten. Het project, ingericht als een aio-project, is mei 2013 van start gegaan nadat een onderzoeker was geworven vanuit de faculteit Bètawetenschappen (departement Farmaceutische Wetenschappen) van de Universiteit Utrecht.

## De CCMO in de digitaliserende omgeving

**Het aantal fysieke poststukken is in de laatste tien jaar sterk gedaald. Een verklaring hiervoor is simpel: de toenemende inzet en afhankelijkheid van digitale processen. De samenleving vertrouwt haar communicatie steeds meer toe aan de digitale snelweg.**

Internet bestaat nog maar 25 jaar. De vanzelfsprekendheid waarmee de maatschappij nu digitale informatie deelt, leidt er bijvoorbeeld toe dat de overheid steeds vaker tegen de grenzen van haar eigen wetgeving aanloopt. In veel formele zaken is de regelgeving namelijk nog gebaseerd op meer traditionele communicatievormen. De maatschappij heeft echter behoefte aan moderne alternatieven, zeker als het gaat om interactie met jongeren. Dat kan ook een rol spelen bij de werving van proefpersonen (in het bijzonder van gezonde vrijwilligers) voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Gerard Koëter, voorzitter van de CCMO, heeft hierover op 23 oktober 2013 vragen beantwoord in het actualiteitenprogramma EenVandaag. De vertrouwde van grote groepen proefpersonen met sociale media eist van de overheid een passend antwoord.

### De 'natte' handtekening

Nog steeds bestaat de vertrouwde om bepaalde informatie op papier te eisen. Onderzoeksdossiers zijn vaak lijvige stapels met documenten. Voor de communicatie met onderzoekers is inmiddels een vorm gevonden die de digitale indiening van onderzoeksdossiers grotendeels mogelijk maakt. Toch lukt 100 procent digitaal indienen nu nog niet: op onder meer de aanbiedingsbrief wordt nog een traditionele 'natte handtekening' (met pen op papier) geëist. De CCMO heeft echter wel de ambitie om ToetsingOnline door te

ontwikkelen tot een toekomstbestendige portal die het digitale proces van de indiening en de medisch-ethische toetsing volledig én veilig kan ondersteunen.

### Schriftelijke toestemming

De schriftelijke toestemmingsverklaring van proefpersonen (of hun wettelijke vertegenwoordigers) lijkt een bijzonder heikel punt te vormen. Deze zogenaamde informed consent is een essentieel onderdeel bij het borgen van de bescherming van proefpersonen. Technisch is het geen uitdaging meer om een volledig gedigitaliseerde en interactieve onderzoeksomgeving te creëren - vanaf de werving tot aan de dataverzameling en -analyse. Daarnaast kunnen proefpersonen in uitzonderlijke gevallen ook gebaat zijn bij de betrouwbare anonimiteit die volledig digitale communicatie hen kan bieden. Deze positieve aspecten lijken nu echter deels in de weg te worden gestaan door de huidige beperkingen van wet- en regelgeving. Die vereist namelijk nog een schriftelijke toestemmingsverklaring.

### Oplossingen

Met het veld wordt gezocht naar adequate oplossingen, maar het laatste woord is hier nog niet over gesproken. Met de visiebrief 'Digitale Overheid 2017' heeft de minister van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties in mei 2013 een goed begin gemaakt. Het is nu aan de wetschrijvers om adequaat te anticiperen op het snel veranderende digitale landschap. De CCMO volgt de ontwikkelingen aandachtig en denkt en werkt actief mee, daar waar de bescherming van de proefpersoon en de voortgang van het medisch-wetenschappelijk onderzoek hierbij zijn gebaat.

# Presentaties CCMO in 2013

## Titel presentatie

Wet- en regelgeving medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland - een update

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Clinical trials in the Netherlands and webportal ToetsingOnline

Submission and review of gene therapy applications by the CCMO: practical aspects

Good research practices - clinical research in the Netherlands

Diversiteit in toetsing; de taken van METC's en de CCMO.

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Het toetsingsproces in Nederland

Reikwijdte van de WMO: wanneer valt humaan onderzoek onder de WMO?

Het kind als proefpersoon - onderzoek met kinderen in Nederland

Medisch-ethische toetsing in Nederland

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

## Naam bijeenkomst

Scholingsdag NVMETC

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

Clinical Trial Project of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare

NVGCT-spring symposium

Guide course

Jubileumsymposium

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

GCP-cursus

GCP-cursus

GCP-cursus

Symposium Weesgeneesmiddelen

Lunchbespreking Reinier van Arkelgroep (GGZ)

Lunchbespreking Reinier van Arkelgroep (GGZ)

-

BROK-cursus

## Organisator

NVMETC

VUmc

VUmc

LUMC

LUMC

LUMC

VUmc

VUmc

Kitasato University in Tokyo

NVGCT

Guide

LPSV Aesculapius

LUMC

LUMC

LUMC

VUmc

VUmc

VUmc

Stuurgroep Weesgeneesmiddelen

Reinier van Arkelgroep

Reinier van Arkelgroep

Longfonds

LUMC

## Plaats

Eindhoven

Amsterdam

Amsterdam

Leiden

Leiden

Leiden

Amsterdam

Amsterdam

Den Haag

Lunteren

Groningen

Leiden

Leiden

Leiden

Amsterdam

Amsterdam

Amsterdam

Houten

Den Bosch

Den Bosch

Amersfoort

Leiden

## Datum

25 januari

28 januari

28 januari

4 maart

4 maart

4 maart

11 maart

11 maart

12 maart

15 maart

19 maart

29 april

27 mei

27 mei

27 mei

20 juni

20 juni

20 juni

21 juni

25 juni

25 juni

3 juli

9 september

## Spreker

MDM AI

T van Vliet

T van Vliet

PJM Vossebeld

PJM Vossebeld

PJM Vossebeld

T van Vliet

T van Vliet

MDM AI/GH Koëter

K Vanmolokot

GH Koëter

R Bos

MDM AI

MDM AI

MDM AI

T van Vliet

T van Vliet

T van Vliet

R Bos

C Brekelmans

C Brekelmans

GH Koëter

MC Luijterink

## Titel presentatie

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Harmonisering ethische toetsing gedragswetenschappelijk onderzoek

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Het medisch-ethische toetsingssysteem in Nederland

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Nieuw model PIF - Proefpersoneninformatieformulier

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Medical Research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees

Het toetsingsproces in Nederland

Wet- en regelgeving medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland - een update

Veiligheid proefpersonen - Rol onderzoeker & METC

Stand van zaken internationale wetgeving - implicaties voor de onderzoeker

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

Reikwijdte van de WMO: wanneer valt psychologisch/gedragswetenschappelijk onderzoek onder de WMO?

Voorstel Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline

## Naam bijeenkomst

BROK-cursus

BROK-cursus

-

BROK-cursus

BROK-cursus

-

BROK-cursus

BROK-cursus

DCTF-jaarcongres

FIGON-dagen

Meeting with Japanese CRCs

Symposium Ethische toetsing in de keten van gezondheidszorg

Scholingsdag NVMETC

Themadag DARQA: Investigator Initiated Studies

Symposium Research professionals

BROK-cursus

BROK-cursus

Onderzoeksdag GGZ Dimence

FBG-bijeenkomst

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

## Organisator

LUMC

LUMC

Decanen sociale wetenschappen

VUmc

VUmc

Noordelijke longartsen

VUmc

VUmc

DCTF

FIGON

Pentheclia

Werkgroep Dialoog van de Dierenbescherming

NVMETC

DARQA

V&VN Research professionals

VUmc

VUmc

Dimence

FBG

LUMC

LUMC

LUMC

## Plaats

Leiden

Leiden

Utrecht

Amsterdam

Amsterdam

Groningen

Amsterdam

Amsterdam

Ede

Ede

Den Haag

Utrecht

Utrecht

Amersfoort

Zeist

Amsterdam

Amsterdam

Zwolle

Den Haag

Leiden

Leiden

Leiden

## Datum

9 september

9 september

13 september

16 september

16 september

16 september

30 september

30 september

2 oktober

2 oktober

6 oktober

31 oktober

1 november

1 november

12 november

18 november

18 november

21 november

27 november

9 december

9 december

9 december

## Spreker

MC Luijterink

MC Luijterink

GH Koëter

T van Vliet

T van Vliet

GH Koëter

T van Vliet

T van Vliet

T van Vliet

GH Koëter

MDM AI

R Bos

MDM AI

T van Vliet

MDM AI

T van Vliet

C Brekelmans

MDM AI

MC Luijterink

MC Luijterink

MC Luijterink

## Commissie

### Leden

Prof dr ir JHLM van Bokhoven	<i>fundamenteel wetenschapper</i> hoogleraar moleculaire neurogenetica, Radboudumc, Nijmegen
Dr GJJW Bours	<i>verplegingswetenschapper</i> universitair docent, Universiteit Maastricht (lid tot 31 mei 2013)
Prof dr LM Bouter	<i>methodoloog en vicevoorzitter</i> hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam (lid tot 30 juni 2013)
Mr JCJ Dute	<i>jurist</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr AL Francke	<i>Verpleegkundige, sociaal wetenschapper</i> bijzonder hoogleraar verpleging en verzorging in de laatste levensfase, EMGO+/VUmc, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam en NIVEL, Utrecht (lid per 1 juni 2013)
Prof dr JMA van Gerven	<i>neuroloog en klinisch farmacoloog, vicevoorzitter</i> hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden
Prof dr R de Groot	<i>kinderarts</i> hoogleraar paediatric, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr HJ Guchelaar	<i>ziekenhuisapotheker</i> hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof dr JCJM de Haes	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt	<i>proefpersonenlid</i> lid Raad van State
Prof dr CGM Kallenberg	<i>internist en klinisch immunoloog</i> hoogleraar klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof dr CAJ Knibbe	<i>ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog</i> St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden
Prof dr GH Köeter	<i>voorzitter en arts</i> emeritus hoogleraar longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof dr JA Land	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen/Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof dr E van Leeuwen	<i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
Prof dr JPJ Slaets	<i>arts en vicevoorzitter</i> hoogleraar geriatrie Rijksuniversiteit Groningen
<b>Plaatsvervangende leden</b>	
Prof dr A de Boer	<i>klinisch farmacoloog</i> hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht
Prof dr JJM van Delden	<i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht
Prof dr J Denollet	<i>medisch psycholoog</i> hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg
Mr dr JHHM Dorscheidt	<i>jurist</i> universitair docent gezondheidsrecht, Universitair Medisch Centrum Groningen/ Rijksuniversiteit Groningen, rechter-plaatsvervanger rechtbank Groningen
Prof dr JHF Falkenburg	<i>internist</i> hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof dr JPH Hamers	<i>verplegingswetenschapper</i> hoogleraar ouderenzorg, Universiteit Maastricht
Prof dr HA Moll	<i>kinderarts</i> bijzonder hoogleraar paediatric, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Prof dr C Mummery	<i>fundamenteel wetenschapper en celbioloog</i> hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Dr B Nuijen	<i>ziekenhuisapotheker</i> Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
Prof dr S Repping	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar humane voortplantingsbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr FR Rosendaal	<i>methodoloog</i> hoogleraar klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof dr ir HCW de Vet	<i>methodoloog</i> hoogleraar klinimetric, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam (lid per 1 juni 2013)
Mr JHC van Zanen	<i>proefpersonenlid</i> burgemeester van Amstelveen

### Waarnemer namens het ministerie van VWS

Dr GJ Olthof

*beleidsmedewerker*  
Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS

### Adviseurs

#### Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

#### Adviseurs (inter)nationaal geneesmiddelenonderzoek

Prof dr AF Cohen

*klinisch farmacoloog*  
hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

Prof dr P Vermeij

hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

#### Adviseurs genterapie

Prof dr CH Bangma

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr AJM Berns

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

#### Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

hoogleraar immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

#### Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

hoogleraar immunogenetica van transplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr ADME Osterhaus

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam/Erasmus MC Rotterdam

#### Juridisch adviseur

Mr GRJ de Groot

advocaat Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn, Den Haag

#### Secretariaat

ECM (Lies) Admiraal, MSc

wetenschappelijk medewerker

Dr ir MDM (Monique) Al

sr wetenschappelijk stafmedewerker

Dr R (Rogier) Bos

algemeen secretaris

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

wetenschappelijk stafmedewerker

CC (Cristina) Enacache

medewerker administratie

Mr drs JW (Jilles) Heringa

juridisch stafmedewerker

R (Rishie) Jurawan

medewerker administratie

E (Eveline) Kooij, MA

juridisch medewerker

MK (Monika) Krystoporska

medewerker managementondersteuning

Dr MC (Marjanka) Luijterink

wetenschappelijk stafmedewerker

Drs HJM (Hedwig) Ramirez Londoño-Neggers

stafmedewerker communicatie

Dr F (Frank) Schuring

medewerker ICT

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

wetenschappelijk stafmedewerker

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

sr juridisch stafmedewerker

MB (Miranda) Vermeulen

sr adviseur bedrijfsvoering ICT

Dr ir T (Trinette) van Vliet

wetenschappelijk stafmedewerker

Dr PJM (Paula) Vosseveld

wetenschappelijk stafmedewerker

KS (Kirsty) Wilson, BSc

adviseur bedrijfsvoering en kwaliteit

## Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier
BBB	project Beter Benutten Bestanden
BI	bevoegde instantie
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
Bureau GGO	Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CEG	Centrum voor Ethiek en Gezondheid
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CIBG	Uitvoeringsorganisatie van het ministerie van VWS dat (gecertificeerde) gegevens verzamelt en uitlevert. Voorbeelden zijn het BIG-register en het Donorregister.
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen
EU	Europese Unie
GCP	Good Clinical Practice
GNA's	grounds for non-acceptance
GVHD	graft-versus-host disease
hiv	humaan immunodeficiëntievirus
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
ivf	in-vitrofertilisatie
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
Lareb	Nederlands Bijwerkingen Centrum (Lareb)
METC	medisch-ethische toetsingscommissie
NFU	Nederlandse Federatie van universitair medische centra
NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
PIF	proefpersoneninformatie
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SAE	serious adverse event
SOP	Standard Operating Procedure
STZ	vereniging Samenwerkende Topklinische opleidings-Ziekenhuizen
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
TC	toetsingscommissie
UMC	universitair medisch centrum
VHP	Vrijwillige Harmonisatie Procedure
(N)VVA	(Nederlandse) Voedsel- en Warenautoriteit
VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Wbp	Wet bescherming persoonsgegevens
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Wob	Wet openbaarheid van bestuur
ZBO	zelfstandig bestuursorgaan

## Geneesmiddelenonderzoek

### Fase I

Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak een evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.

### Fase II

Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.

### Fase III

Bevestigend therapeutisch: testen in de medische praktijk van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met een bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar de veiligheid op korte en langere termijn.

### Fase IV

Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoelstellingen, maar wel belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

Overig onderzoek waarbij geneesmiddelen worden toegepast: er wordt veelvuldig onderzoek gedaan waarbij geneesmiddelen worden gebruikt, maar waarbij de doelstelling anders is dan bij de hierboven beschreven fase-I tot fase-IV-onderzoeken. Het gaat dan niet primair om het (verdere) onderzoek van het geneesmiddel, maar in de studie is wel een geneesmiddel nodig ten behoeve van de doelstelling.



## CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek  
Central Committee on Research Involving Human Subjects

Post Postbus 16302, 2500 BH Den Haag  
Bezoek Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag  
Telefoon + 31 (0)70 340 6700  
E-mail [ccmo@ccmo.nl](mailto:ccmo@ccmo.nl)  
Internet [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)

### Colofon

Tekst en data Bureau CCMO  
Interviews Hedwig Neggers (CCMO)  
Engelse vertaling Kirsty Wilson (CCMO)  
Ontwerp en lay-out *Grafisch Ontwerpbureau Neo & Co, Velp*  
Fotografie Hedwig Neggers (interviews),  
Petr Novák (omslag),  
Lair Keiows (blz. 4),  
Paul Tonner (blz. 12),  
Anthony Kelly (blz. 18),  
Isabelle Rosenbaum (blz. 37, 38),  
Sam Bald (blz. 65),  
Loredana Bejerita (blz. 72)  
Druk Rikken Print, Gendt

Maart 2014, oplage 400 exemplaren