



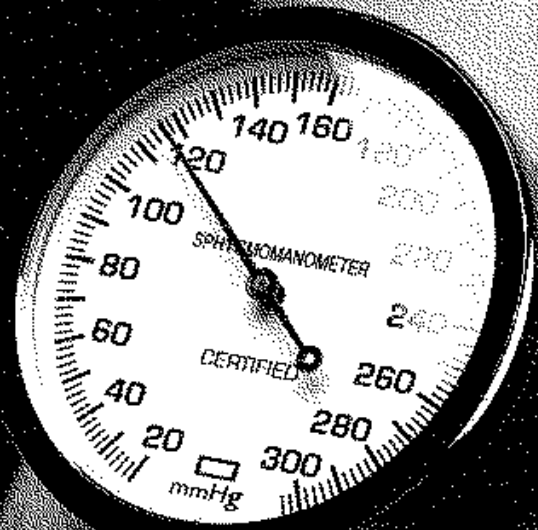
Jaarverslag 2008

Onderzoek met proefpersonen 2004–2008

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek



Jaarverslag 2008



Inhoud

5	Voorwoord
6	Samenvatting
7	Summary
8	Interview METC's hebben niets te verbergen
10	Deel 1. Onderzoek met mensen
10	Onderzoek met mensen
11	<i>Kader: Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek</i>
13	<i>Kader: Informatie aan de proefpersoon</i>
14	Interview Het corrigerend vermogen van de beroepsgroep is groot
16	Cijfers 2008
20	– Afgewezen onderzoek
21	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
22	– Geslachtscellen en embryo's
24	EVALUATIE CCMO-BEOORDELING ONDERZOEK MET KINDEREN (RAPPORT WESTRA)
26	– Centraal beoordeeld onderzoek
29	<i>Kader: Werkdefinitie celtherapieonderzoek</i>
30	Transparantie onderzoek
34	Interview De basis van een constante verbetercyclus
36	Deel 2. Wet- en regelgeving
36	Wet- en regelgeving
36	– Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (ZBO's)
36	– Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen
36	– Stand van zaken wetswijziging
37	– CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten
37	<i>Kader: Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek</i>
38	Interview Vakbroeders leveren ongezouten kritiek
40	Deel 3. Toetsingssysteem
41	Toetsingscommissies
50	<i>Kader: Voorzittersoverleg</i>
51	<i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>
52	– CBO-rapport Normenkader erkende METC's
53	Transparantie toetsingssysteem
54	Interview De digitalisering van het toetsingsproces moet sneller doorzetten
56	Digitalisering
60	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
68	Gebruikte afkortingen

Voorwoord

Nederland telt op dit moment dertig erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij hebben de belangrijke taak om de vele protocollen te beoordelen die jaarlijks worden ingediend. Zonder hun goedkeuring kan mensgebonden onderzoek niet starten. Het werk van de METC's betekent dat in ons land enkele honderden commissieleden zich verdiepen in onderzoeksprotocollen, zich uitspreken over de voor- en nadelen van een onderzoek en vervolgens in de commissievergadering gezamenlijk een besluit nemen. Hierbij wegen zij de mogelijke opbrengsten van het onderzoek af tegen de risico's en de belasting van proefpersonen of patiënten.

Hoewel het hele toetsingsproces omgeven is door wettelijke waarborgen, gaat het bij de beoordeling uiteindelijk vooral om de multidisciplinaire discussie in de plenaire vergadering van de toetsingscommissie. Bij die discussie is het patiënt- of groepsbelang een belangrijke weegfactor. Vraag is bijvoorbeeld of een te onderzoeken geneesmiddel een mogelijke doorbraak kan zijn in de behandeling van longkanker of dat een studie is gericht op een vergelijking tussen twee bestaande middelen, waardoor de behandelkosten op termijn waarschijnlijk zullen dalen. De belasting van de patiënt en de mogelijk verwachte voordelen zijn in deze voorbeelden sterk verschillend. Zij worden uiteindelijk meegenomen in de overwegingen van de METC alvorens zij een besluit neemt over het onderzoek. Per commissie kunnen dergelijke consideraties soms tot verschillende uitkomsten leiden. Door de commissieleden te scholen en discussies te voeren, bijvoorbeeld tijdens het voorzittersoverleg, of door de commissies te visiteren, wordt getracht visies op elkaar af te stemmen.

De BegeleidingsCommissie Visitaties van de Nederlandse Vereniging van Medisch Ethische Toetsingscommissies (NVMETC) heeft in de afgelopen jaren vrijwel alle erkende toetsingscommissies bezocht. De kwaliteit van het werk van de commissies is mede hierdoor verbeterd. Zo hebben alle erkende commissies hun activiteiten en procedures helder omschreven en schriftelijk vastgelegd. De manier van werken van de verschillende erkende METC's is daarmee beter vergelijkbaar geworden. De CCMO heeft met de BegeleidingsCommissie afgesproken om de samenwerking de komende jaren te versterken en te komen tot toetsingscommissies van hoog niveau. Hierbij zijn de harmonisatie van de werkprocessen en de uitkomsten van inhoudelijke discussies een belangrijk aandachtspunt. Een goed visitatiesysteem leidt ook tot een betere kwaliteit van medisch-ethische toetsingscommissies.

Het opstellen van een onderzoeksprotocol dat voldoet aan de uitgebreide wet- en regelgeving is een complexe zaak die veel vragen oproept. Het bureau van de CCMO heeft voor onderzoekers die bezig zijn met de ontwikkeling van een onderzoeksprotocol ook de functie van vraagbaak. De inhoud van vragen die zij stellen, laat zien dat in Nederland door de overheid weinig is geïnvesteerd in de opleiding tot klinisch wetenschappelijk onderzoeker. Gevolg hiervan is dat sommigen het opzetten en uitvoeren van een onderzoek met patiënten of proefpersonen volgens de geldende regelgeving als ingewikkeld ervaren. Gelukkig nemen de onderzoekscentra in ons land nu initiatieven om onderzoekers te scholen in klinisch onderzoek.

Tweemaal per jaar komen de voorzitters van erkende METC's en CCMO bijeen om met veel

enthousiasme over uiteenlopende vraagstukken te overleggen, bijvoorbeeld over hoe om te gaan met biobankonderzoek of hoe een commissie de kwaliteit van de klinisch wetenschappelijk onderzoeker beoordeelt. De voorzittersbijeenkomsten worden goed bezocht. Uit de discussies blijkt dat het toetsen van onderzoek wordt gedragen door gemotiveerde en hoogopgeleide deskundigen. De CCMO hoopt op een goede samenwerking met de leden van de commissies en de medewerkers van de secretariaten de komende jaren.

Gerard Koëter
Voorzitter CCMO

Samenvatting

In het verslagjaar werkte de CCMO samen met de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en anderen aan de versterking van de drie pijlers van het Nederlandse decentrale toetsingssysteem: de inhoudelijke beoordeling van onderzoeksdossiers, de stroomlijning van de administratieve processen en de transparantie rond (de beoordeling van) het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Ten aanzien van de inhoudelijke beoordeling van onderzoeksdossiers is gewerkt aan het vaststellen van kwaliteitsnormen voor de erkende METC's.

Om de algemene informatie te verbeteren, is samen met het ministerie van vws een goed leesbare brochure gemaakt voor proefpersonen en patiënten. De CCMO ontwikkelde daarnaast een model voor het schrijven van studiespecifieke proefpersonen-informatie. Met beide producten zal de kwaliteit van de informatie voor de proefpersonen verbeteren. De evaluatie van de pilot 'Beoordeling onderzoekscontracten' leidde tot een nieuwe CCMO-richtlijn. Vanaf 1 januari 2009 zijn de erkende METC's verplicht het onderzoekscontract te betrekken bij de beoordeling van het onderzoeksdossier. Daarbij zullen de commissies zich richten op twee aspecten: de bepalingen ten aanzien van de openbaarmaking van onderzoeksgegevens en de afspraken over het voortijdig beëindigen van klinisch onderzoek. Om het veld van dienst te zijn, bracht de CCMO een model onderzoekcontract uit dat opdrachtgevers, onderzoekers en instellingen kunnen gebruiken om hun afspraken over de uitvoering van klinisch onderzoek vast te leggen. Met de richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten komt de CCMO tegemoet aan de toezegging van de voormalige minister van vws aan de Tweede Kamer.

Om de administratieve processen verder te stroomlijnen, heeft de CCMO het in 2007 ingezette digitaliseringproces verder doorgezet. Een snellere versie van de webportal ToetsingOnline is in gebruik genomen. Ook ging in 2008 de pilot voor het digitaal melden van ernstige bijwerkingen en ongewenste voorvallen van start. Digitale aanlevering van deze meldingen volgens een vast stramien moet leiden tot efficiëntere indiening en een beter overzicht van de bijwerkingen en ongewenste voorvallen per studie.

Eind 2008 is de proef 'Digitale verzending van METC-besluiten naar de CCMO' succesvol afgesloten. Vanaf 1 januari 2009 sturen alle erkende METC's hun (nadere) besluiten met het bijbehorende Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier) digitaal in ter registratie bij de CCMO.

Verschillende EU-lidstaten melden een forse daling van het aantal geneesmiddelenstudies dat wordt geïnitieerd door (academische) onderzoekers. In ons land treedt dit verschijnsel niet op. De wijze waarop de Nederlandse wetgever de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken in 2006 invoerde, heeft blijkbaar geresulteerd in een relatief efficiënt beoordelings-systeem voor niet-commercieel geneesmiddelen-onderzoek.

De transparantie rond (de beoordeling van) medisch-wetenschappelijk onderzoek is in het verslagjaar verder vergroot door de start van het openbare CCMO-trialregister met kerngegevens van ruim 3.000 studies. Wekelijks wordt het register aangevuld met gegevens van nieuwe studies. In 2009 zal de CCMO het register verder ontwikkelen en erkenning ervan aanvragen bij de WHO.

Naast veelbelovende resultaten en ontwikkelingen zijn er ook zorgen. Door de toenemende complexiteit van (de regelgeving voor) medisch-wetenschappelijk onderzoek en de hogere eisen die worden gesteld aan het toetsen ervan, neemt de belasting van de METC's en de CCMO en hun secretariaten de laatste jaren aanzienlijk toe. Een tienjarenanalyse laat zien dat het aantal te beoordelen wijzigingsvoorstellen van lopende studies fors toeneemt, hoewel het totale aantal ingediende onderzoeksdossiers al jaren stabiel is. In 2008 kregen de METC's tweemaal zoveel wijzigingen ter beoordeling voorgelegd als in 2003, en dat bij een gelijk aantal onderzoeksdossiers. De verwachting is dat deze groei in 2009 verder zal doorzetten.

Voor de CCMO nam daarnaast in 2008 het aantal te beoordelen volumineuze onderzoeksdossiers belangrijk toe. De werklast bij de CCMO zal nog verder stijgen als het huidige voorstel voor wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) wordt aangenomen. De CCMO zal daarom in 2009 met een toekomstvisie komen, waarin zij voorstellen zal doen om samen met de erkende METC's de uitdagingen voor de komende jaren aan te gaan. Dit moet leiden tot een efficiënt decentraal toetsingssysteem van excellente kwaliteit dat is berekend op zijn taak: de bescherming van proefpersonen die in ons land deelnemen aan hoogwaardig innovatief medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Summary

In 2008 the CCMO worked together with the accredited medical research ethics committees (amRECS) and others on the strengthening of the three pillars of the Dutch decentralised review system: the review of research files, the streamlining of the administrative processes and the transparency surrounding (the review of) medical research involving human subjects.

With regards to reviewing the research files, quality standards for the amRECS were defined. In order to improve the general information for human subjects and patients the Ministry of Health, Welfare and Sport and the CCMO produced an easy-to-read brochure. The CCMO also developed a model for the study-specific human subject information. The quality of the information for the human subjects will improve with these products.

The evaluation of the pilot 'Assessment of Clinical Trial Agreements (CTAs)' led to a new CCMO directive. As of the 1st of January 2009 the amRECS will include the CTAs in their review. The committees will focus on two aspects: the agreements made on the publication of the study results and on the premature termination. To facilitate the medical research field, the CCMO has published a model CTA that sponsors, researchers and institutions can use to document their agreements. With this directive the CCMO meets the pledge made by the former Minister of Health, Welfare and Sport to the Dutch Lower House.

In order to further streamline the administrative processes, the CCMO continued its process of digitalisation. A faster version of the web portal 'ToetsingOnline' was released. Furthermore, a pilot was initiated for the digital submission

of serious adverse reactions and events. Digital submission of these reports using a well defined format should result in more efficiency and a better overview of the serious adverse reactions and events per study.

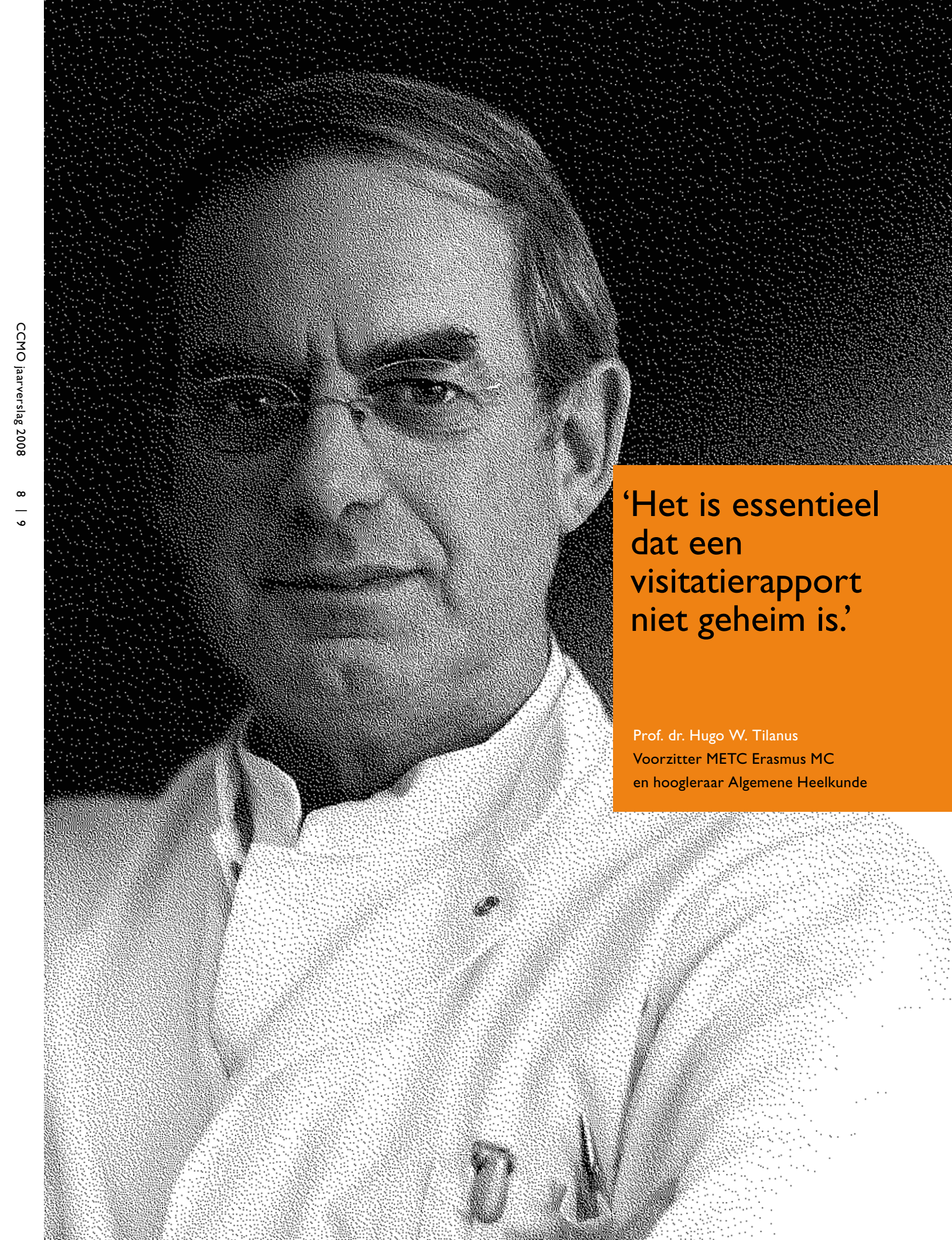
The end of 2008 saw the successful completion of the pilot 'Digital forwarding of MREC decisions to the CCMO'. As of the 1st of January 2009 all MRECS submit their (further) decisions with the accompanying ABR forms digitally for registration. Various EU member states have reported a considerable reduction in the amount of investigator initiated research with medicinal products. This phenomenon is not observed in the Netherlands. The manner in which the Dutch legislative body implemented the EU Directive 'Good Clinical Practices' in 2006 seems to have resulted in a relatively efficient review system for non-commercial research.

The transparency surrounding (the assessment of) clinical research increased further as a result of the initiation of the public CCMO trial register with core information on more than 3,000 studies. The register is updated weekly with information from new studies. In 2009 the CCMO will further develop the register and apply for accreditation at the WHO.

Alongside promising results and developments there are also concerns. The burden for the MRECS, the CCMO and their secretariats has increased substantially over previous years as a result of the ever-growing complexity of (the regulations for) medical research and the higher review requirements. A ten-year analysis has shown that the amount of amendments for on-going studies increased substantially, despite the amount of submitted research files remaining stable.

In 2008 the MRECS received double the amount of amendments for review than in 2003, for the same amount of research files. This increase is expected to grow even further in 2009.

In addition, the amount of voluminous research files the CCMO received for review in 2008 increased notably. The workload of the CCMO shall further increase if the present proposal for amendment to the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) is passed. Therefore in 2009 the CCMO will publish its view on the future, wherein proposals will be made to tackle the challenges in the coming years together with the amRECS. This should lead to an efficient decentralised review system of excellent quality designed to fulfil its task: the protection of human research subjects who participate in innovative medical research of a high calibre.



**‘Het is essentieel
dat een
visitatierapport
niet geheim is.’**

Prof. dr. Hugo W. Tilanus
Voorzitter METC Erasmus MC
en hoogleraar Algemene Heelkunde

METC's hebben niets te verbergen

Prof. dr. Hugo W. Tilanus is hoogleraar Algemene Heelkunde en voorzitter van de METC van het Erasmus MC in Rotterdam. Hij pleit voor een open visitatiesysteem voor erkende METC's. 'De rapporten mogen wat mij betreft allemaal op internet staan, openbaar, voor iedereen.'

Sinds vijf jaar is Tilanus voorzitter van de METC van het Erasmus MC. Hij pleit voor één visitatiesysteem, waarbij de kwaliteit en de erkenning aan elkaar zijn gekoppeld: 'Is het besluit positief, dan wordt de erkenning van een METC door de CCMO voor bijvoorbeeld vijf jaar verlengd. Het voordeel daarvan is dat er met vaste regelmaat een standaardcontrole plaatsvindt. Ter voorbereiding daarop ga je zelf na of je alles op orde hebt: de *standard operating procedures*, de werkwijze, doorlooptijden, et cetera. Dat komt de kwaliteit en de *alertness* van METC's ten goede', aldus Tilanus. 'En moeten er op stel en sprong zaken worden geregeld, dan kan de CCMO aan de METC en de raad van bestuur voorwaarden stellen om maatregelen te treffen. Laat de verslaglegging van vergaderingen ernstig te wensen over, dan moet dat bijvoorbeeld binnen een jaar op orde zijn. Zo nodig komt de visitatiecommissie terug of wordt – bij ernstige tekortkomingen – de erkenning ingetrokken.'

Tot op heden is het zo dat de BegeleidingsCommissie van de NVMETC visiteert en in principe alleen aan de betreffende METC het rapport daarover voorlegt. 'Dat is een ongewenste situatie', aldus Tilanus. 'De CCMO kan zo de visitaties niet betrekken bij haar toezichhoudende taak. Bovendien hebben METC's niets te verbergen en horen ze ook niets te verbergen te hebben. Wij leggen aan de maatschappij rekenschap af over onderzoek met mensen. Daar is onze METC volkomen open over. Het visitatierapport moet dan ook naar mijn baas: de CCMO. Die moet op basis van de aanbevelingen, zwaarwegende adviezen en voorwaarden die de visitatiecommissie voorstelt een oordeel geven over de erkenning. Dat is zuiver. Keurt de CCMO het visitatierapport goed, dan mag het wat mij betreft op internet komen, zodat iedereen het kan zien. Als patiënt moet ik die informatie ook kunnen vinden.'

'De beraadslagingen van METC's zijn vertrouwelijk', zegt Tilanus. 'Dat is om er enigszins voor te zorgen dat bijvoorbeeld een idee van een onderzoeker niet via de METC de wereld ingaat. Dat zou niet correct zijn en dat gebeurt ook niet. Het visitatierapport daarentegen hoeft helemaal niet vertrouwelijk zijn', vindt hij. 'Vertrouwelijkheid is maar één stap verwijderd van geheimhouding. De buitenwereld kan nu het functioneren van de METC niet beoordelen of controleren. Het is essentieel dat een visitatie-

rapport niet geheim is. De CCMO is er niet op uit om personen aan te pakken: het gaat om het functioneren van een METC als instituut', benadrukt Tilanus. 'De visitatierapporten van bijvoorbeeld het Nederlands Instituut voor Accreditatie van Ziekenhuizen zijn ook openbaar.'

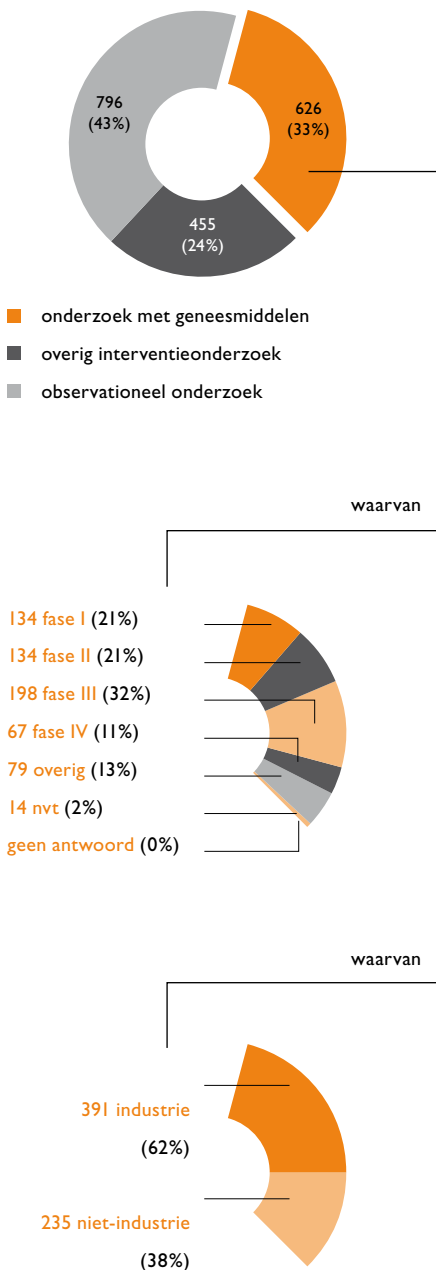
Bij het visitatiesysteem dat hij voorstaat, is volgens Tilanus een belangrijke rol weggelegd voor de NVMETC. 'Dat is op dit moment de enige organisatie met relevante visitatie-ervaring en daar moet je dankbaar gebruik van maken. Laat zij alsjeblieft volgens het nieuwe Normenkader de visitaties blijven doen, anders heb je een enorm probleem. Mogelijk moet de NVMETC in een nieuwe constellatie worden uitgebreid en financieel extra ondersteuning krijgen, zodat visitatoren niet overbelast raken. Visitaties kosten immers veel tijd en geld.'

Deel I. Onderzoek met mensen

Aantal onderzoeksdossiers in 2008

Onderzoek met mensen

totaal 1877 onderzoeksdossiers



In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 tot 1900 onderzoeksdossiers voor beoordeling ingediend bij een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). In een aantal gevallen vindt vanwege wettelijke vaststelling de beoordeling plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Pas als een van deze commissies het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan. Dit systeem van beoordeling vooraf door een onafhankelijke commissie van deskundigen is vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de WMO is tevens vastgelegd aan welke eisen het onderzoek moet voldoen. De toetsingscommissies beoordelen of het voorliggende onderzoek ook daadwerkelijk aan die eisen voldoet.

De beoordeling van onderzoek met geslachts-cellen en embryo's die overblijven na een in-vitrofertilisatiebehandeling is geregeld in de Embryowet. Ook deze wet stelt een inhoudelijke beoordeling van het gehele onderzoek, ditmaal voorbehouden aan de CCMO, verplicht.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers die in 2008 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. In deel 2 staan de belangrijkste wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. In deel 3 vindt u informatie over het Nederlandse toetsingsstelsel en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat grofweg uit twee hoofdcategorieën: interventieonderzoek en observationeel onderzoek. Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon opzettelijk gewijzigd. De proefpersoon krijgt een prikkel toegediend en het effect daarvan op het lichaam wordt bestudeerd. Voorbeelden van zo'n prikkel zijn het toedienen van een (nieuw) geneesmiddel, het testen van een nieuw medisch hulpmiddel of een voedingsmiddel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, bijvoorbeeld onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt. Bij observationeel onderzoek wordt geen prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie.

In 2008 maakte interventieonderzoek iets meer dan de helft uit van alle beoordeelde onderzoeksdossiers (57%). De rest (43%) bestond uit observationeel onderzoek. Uiteindelijk heeft een derde (33%) van de onderzoeksdossiers betrekking op geneesmiddelenonderzoek.

De farmaceutische industrie diende van deze dossiers ongeveer 62 procent zelf in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als uiteindelijk doel de registratie van het geneesmiddel voor de markt. De overige 38 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral uitgevoerd om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van reeds bestaande middelen te optimaliseren of het indicatiegebied ervan uit te breiden.

Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) staat omschreven aan welke eisen dit onderzoek moet voldoen.

Onderzoek valt onder de WMO als aan de volgende twee voorwaarden is voldaan:

- er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek, en
- de proefpersonen worden aan handelingen onderworpen, en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

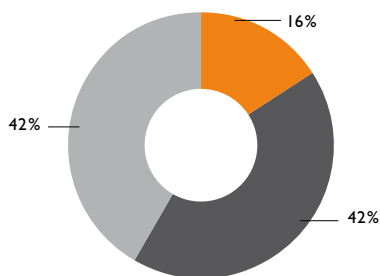
De wet geeft niet aan wat precies moet worden verstaan onder het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek. Om op dit punt meer duidelijkheid te geven, heeft de CCMO in 2005 een definitie opgesteld:

‘Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldig is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.’

In de toelichting bij deze definitie heeft de CCMO aangegeven dat de resultaten en conclusies uit het onderzoek moeten kunnen leiden tot algemene uitspraken die niet aan tijd en plaats zijn gebonden. Studies die men uitvoert in het kader van een kwaliteitsanalyse van verschillende laboratoriuminstrumenten en alleen een lokaal doel dienen, worden niet gezien als medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De CCMO krijgt regelmatig vragen over de reikwijdte van de WMO, bijvoorbeeld wanneer een bepaalde handeling waar proefpersonen aan worden onderworpen een ‘WMO-handeling’ is. Omdat een handeling niet op zichzelf staat, is het echter niet eenvoudig om met een standaardlijstje van interventies te komen. Om te bepalen of een studie onder de WMO valt, is onder meer van belang of de handeling speciaal voor de studie wordt uitgevoerd of dat deze al onderdeel is van de standaardbehandeling van de patiënt.

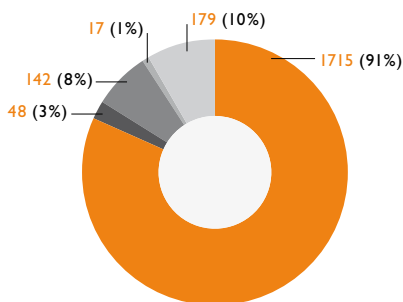
De CCMO staat te allen tijde open voor suggesties die kunnen leiden tot een verduidelijking van de definitie.



Aantal proefpersonen in 2008

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observatieel onderzoek

totaal ruim 877.000 proefpersonen in 2008



Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen

- onderzoek met wilsbekwame volwassenen
- onderzoek met wilsonbekwame volwassenen
- onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
- onderzoek met wilsonbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
- onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)

Proefpersonen

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is de medewerking van proefpersonen noodzakelijk. Zelfs als alle testen in het laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met gezonde proefpersonen en met patiënten essentieel. Alleen zo kan worden onderzocht of het nieuwe geneesmiddel of de nieuwe behandeling veilig en werkzaam is bij de mens. De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek. In de dossiers die in 2008 zijn beoordeeld, geven de onderzoekers aan in totaal bijna één miljoen proefpersonen (circa 877.000 mensen) nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen.

Bijna 140.000 proefpersonen (16%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen; ruim 370.000 (42%) voor het overige interventieonderzoek. Veel mensen zijn daarnaast betrokken bij observationeel onderzoek: ruim 360.000 (42%).

Genoemde cijfers zijn gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting in Nederland zullen worden gevraagd om deel te nemen aan onderzoek. De cijfers geven slechts een globale indruk. Veel onderzoek wordt in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder aanvangt dan in Nederland, zullen minder proefpersonen uit ons land worden gevraagd een bijdrage te leveren. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in ons land eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter.

Voor het meeste onderzoek worden alleen volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (91%). Bij circa 10 procent van de beoordeelde

onderzoeksdossiers wil men onderzoek uitvoeren met kinderen onder de 12 jaar. In 8 procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 17 jaar. Bij circa 3 procent, ten slotte, is de deelname van wils- onbekwame volwassenen noodzakelijk. Soms maken proefpersonen deel uit van een studie met meer dan één van deze doelgroepen, bijvoorbeeld een onderzoek waarvoor zowel kinderen van onder als boven de 12 jaar worden geworven. Dit leidt ertoe dat bij de hier genoemde percentages soms sprake is van dubbelstellingen, waardoor het totaal boven 100 procent uitkomt.

Informatie aan de proefpersoon

In november 2008 gaf het ministerie van VWS een algemene brochure uit voor deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De brochure draagt het keurmerk 'Gewone Taal' van de Stichting Makkelijk Lezen en is in grote oplage gedrukt en verstuurd naar ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen. In de brochure komen voor proefpersonen belangrijke vragen aan bod, zoals: 'Wat is medisch-wetenschappelijk onderzoek?', 'Wie beslist er of u meedoet?' en 'Wat zijn uw rechten en plichten?'. Uitgangspunt is dat voortaan iedere proefpersoon bij voorlichting die voorafgaat aan deelname aan een wetenschappelijk onderzoek een exemplaar van deze brochure krijgt uitgereikt. De VWS-brochure moet daarmee de lokale informatiefolders gaan vervangen die nu nog in ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen circuleren.

Tegelijkertijd kwam de CCMO met een model informatiebrief die onderzoekers als matrijs kunnen gebruiken bij het opstellen van specifieke proefpersoneninformatie. De proefpersoon dient altijd een informatiebrief te krijgen over het specifieke onderzoek waarvoor hij of zij wordt gevraagd. De modelbrief is in heldere taal geschreven en voorziet in verschillende voorbeeld-passages en toestemmingsverklaringen. Door het beschikbaar komen van de algemene brochure kan worden volstaan met een korte en overzichtelijke specifieke informatiebrief. Nu is het vaak nog zo dat de specifieke informatiebrief meer dan 15 pagina's beslaat en veel technische termen bevat. Het streven is dat toekomstige specifieke informatiebrieven circa 3 A4-tjes beslaan. Daarnaast zijn een schrijfwijzer en een checklist opgesteld. Dit zijn hulpmiddelen bij zowel het opstellen van informatie door de onderzoeker als bij de beoordeling van een informatiebrief door de METC.

Hiermee is een belangrijke stap gezet naar betere schriftelijke voorlichting aan (potentiële) proefpersonen. Met deze maatregelen wordt het advies uit 2007 van de zogeheten PIF-werkgroep opgevolgd (zie CCMO-jaarverslag 2007). Deze PIF-werkgroep, bestaande uit (proefpersonen) leden van de verschillende erkende METC's en een aantal CCMO-leden, kwam in 2007 met een reeks aanbevelingen om de leesbaarheid van informatie aan proefpersonen te verbeteren. Schriftelijke informatie is hiervan een belangrijk onderdeel, maar kan natuurlijk niet de mondelinge toelichting ter plekke vervangen.

In 2009 worden zowel de inhoud als het gebruik van de VWS-brochure en de CCMO-model informatiebrief geëvalueerd. Bij onvoldoende gebruik kunnen (als het huidige voorstel tot wijziging van de WMO wordt aangenomen) middels een ministeriële regeling eisen worden gesteld aan de informatie aan proefpersonen.



‘Een stok
achter de deur
zou goed zijn.’

Dr. Frits Korver

Voorzitter BegeleidingsCommissie

Visitaties van de NVMETC en internist n.p.

Het corrigerend vermogen van de beroepsgroep is groot

Dr. Frits Korver is internist n.p., voorzitter van de METC van Stichting BEBO en voorzitter van de BegeleidingsCommissie Visitaties van de NVMETC. 'Het primaire doel van visitaties is kwaliteitsverbetering door intercollegiale toetsing', stelt Korver.

Eind jaren negentig verrichtte de BegeleidingsCommissie Visitaties (BeCo) van de NVMETC de eerste proefvisitaties. Korver herinnert zich de visitatie bij een groot ziekenhuis in de Randstad, in 1999, nog goed. 'Ik zat zelf al in de METC van Stichting BEBO. Die beoordeelde vooral protocollen voor fase-1-onderzoek. We werkten al met *standard operating procedures* (SOP's), overgenomen van de Amerikanen. Daarmee liepen we in Nederland voorop. De METC's die we destijds visiteerden, hadden nog geen SOP's. Dat is nu niet meer voor te stellen.'

METC-leden zijn volgens Korver zeer geïnteresseerde, betrokken, kundige mensen. 'Vraag is wel hoe zij hun kennis bijhouden', zegt hij. 'Elke METC heeft de taak om te zorgen dat leden worden bijgeschoold.' Bij visitaties vraagt hij ook hoe dat is geregeld. 'Vaak komt dat neer op zelfopleiding. Zo bespreken we bij de vergaderingen van mijn METC wetenschappelijke artikelen die de leden hebben gelezen.'

Er is volgens Korver zeker professionaliteit, maar het werk moet door de overheid wel serieuzer worden genomen. Ook dat van visitatoren. 'Een visitatie kost zo'n tachtig manuren. En wie doen het? Veelal gepensioneerden, vanwege hun ervaring. Het wordt tijd dat er een vergoeding voor komt, want nu is het allemaal liefdewerk oud papier.'

Voordat de BegeleidingsCommissie van de NVMETC startte met het visiteren van erkende METC's, is in de algemene ledenvergadering afgesproken dat dit op basis van intercollegiale toetsing zou gebeuren. En dat vervolgens alleen de betreffende METC het visitatierapport met aanbevelingen, dringende en zwaarwegende adviezen krijgt. Die afspraak geldt nog steeds. 'De CCMO krijgt de visitatierapporten niet. Zij vindt dat ze hierdoor de visitaties niet kan gebruiken voor haar toezichthoudende taak', aldus Korver. 'Dat wringt dus duidelijk.' Een oplossing zou zijn dat de CCMO de rapporten krijgt nadat de betreffende erkende METC de gedane adviezen heeft opgevolgd. 'De transparantie rond de visitaties kan beter, maar die handelwijze moet de algemene ledenvergadering

van de NVMETC dan wel eerst goedkeuren, anders zijn we onzorgvuldig bezig. En dat kan natuurlijk niet.'

In een eerder stadium de visitatierapporten naar de CCMO sturen, is voor Korver geen optie. 'Krijgt de CCMO bericht dat een erkende METC op een aantal belangrijke punten tekortschiet, dan zou zij als politieagent kunnen optreden. Dat is niet goed. Het primaire doel van visitaties is kwaliteitsverbetering door intercollegiale toetsing. Het corrigerend vermogen van de beroepsgroep is groot. Bovendien weten METC-leden dat vakgenoten geconstateerde tekortkomingen niet aan de grote klok hangen', zegt Korver. 'Men is overigens niet bang voor kritiek, maar wél voor overheidsacties. Die roepen een geweldige weerstand op. Van de bezoeken van de Inspectie voor de Gezondheidszorg krijgen veel METC-leden nu nog kippenvel. Vakgenoten kunnen nu eenmaal beter beoordelen wat belangrijk is dan personen die betrekkelijk bureaucratisch zijn ingesteld.'

'Een andere optie, maar dat is maar een gedachtespinsel, is dat een CCMO-lid als toehoorder deel gaat uitmaken van de visitatiecommissie', zegt Korver. 'Daar zou het werkveld niet blij mee zijn, maar ik zou er wel begrip voor hebben.' Ook bij een systeem waarbij een METC van de CCMO een erkenning krijgt voor een bepaalde periode en waarbij de verlenging wordt gekoppeld aan een visitatie, kan hij zich wel iets voorstellen. 'Dat lijkt me zinnig. Als adviezen van visitatoren aan de laars worden gelapt, moet er uiteindelijk een maatregel zijn die METC's dwingt om te doen wat de eigen beroepsgroep heeft bedacht. Het kan niet zo zijn dat de NVMETC tot tweeënhalve jaar brieven moet schrijven om een dringend advies opgevolgd te krijgen. Of dat er aldoor reacties komen als "het is druk", "Kees is er niet" of "Jan is met vakantie". Een stok achter de deur zou goed zijn', aldus Korver. 'En dan is het logisch als de CCMO in beeld komt.'

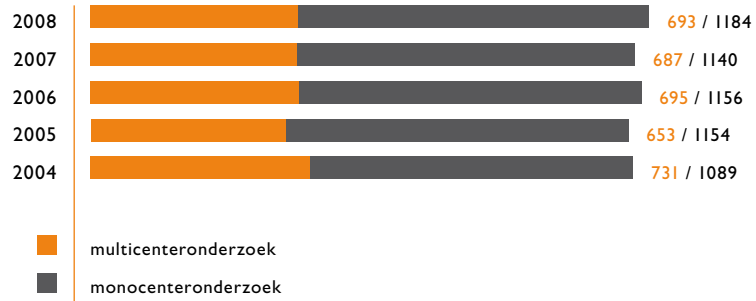
Cijfers 2008

In 2008 beoordeelden de METC's en de CCMO samen meer onderzoeksdossiers dan in 2007. Ging het in 2007 nog om 1841 beoordeelde dossiers, eind 2008 stond de teller op 1877. Dat aantal zal nog iets hoger uitkomen als alle nagekomen METC-besluiten uit 2008 bij de CCMO zijn binnengekomen en verwerkt. De CCMO zal hierover rapporteren in haar volgende jaarverslag. Het aantal geneesmiddelenstudies was in 2008 op hetzelfde niveau als in 2006, het jaar waarin de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken voor geneesmiddelenonderzoek in Nederland werd ingevoerd.

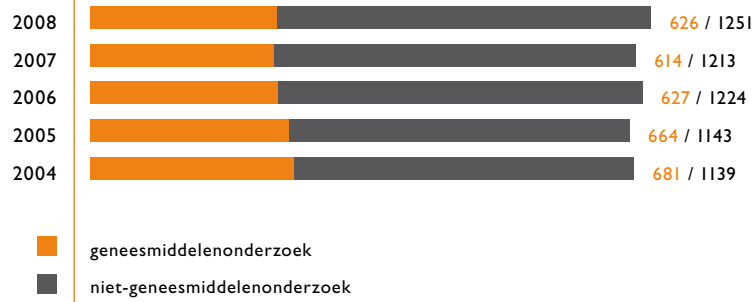
De verhouding tussen door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek en onderzoek ingediend door onderzoekers blijft met een verhouding van 62:38 ongeveer gelijk ten opzichte van de afgelopen jaren.

Een mogelijke verklaring voor het relatief gunstige onderzoeksklimaat voor niet-commercieel geneesmiddelenonderzoek is het feit dat Nederland de Europese richtlijn op een pragmatische wijze heeft ingevoerd. Daarbij is zoveel mogelijk aansluiting gezocht bij de bestaande situatie, waarin decentrale erkende METC's de inhoudelijke beoordeling van het volledige onderzoeksdossier uitvoeren. De bevoegde instantie voert in ons land slechts een marginale toets uit. Deze beperkt zich tot het controleren van de Europese bijwerkingendatabank op recente onverwachte ernstige bijwerkingen die niet nog niet zijn opgenomen in het onderzoekdossier (zie blz 61).

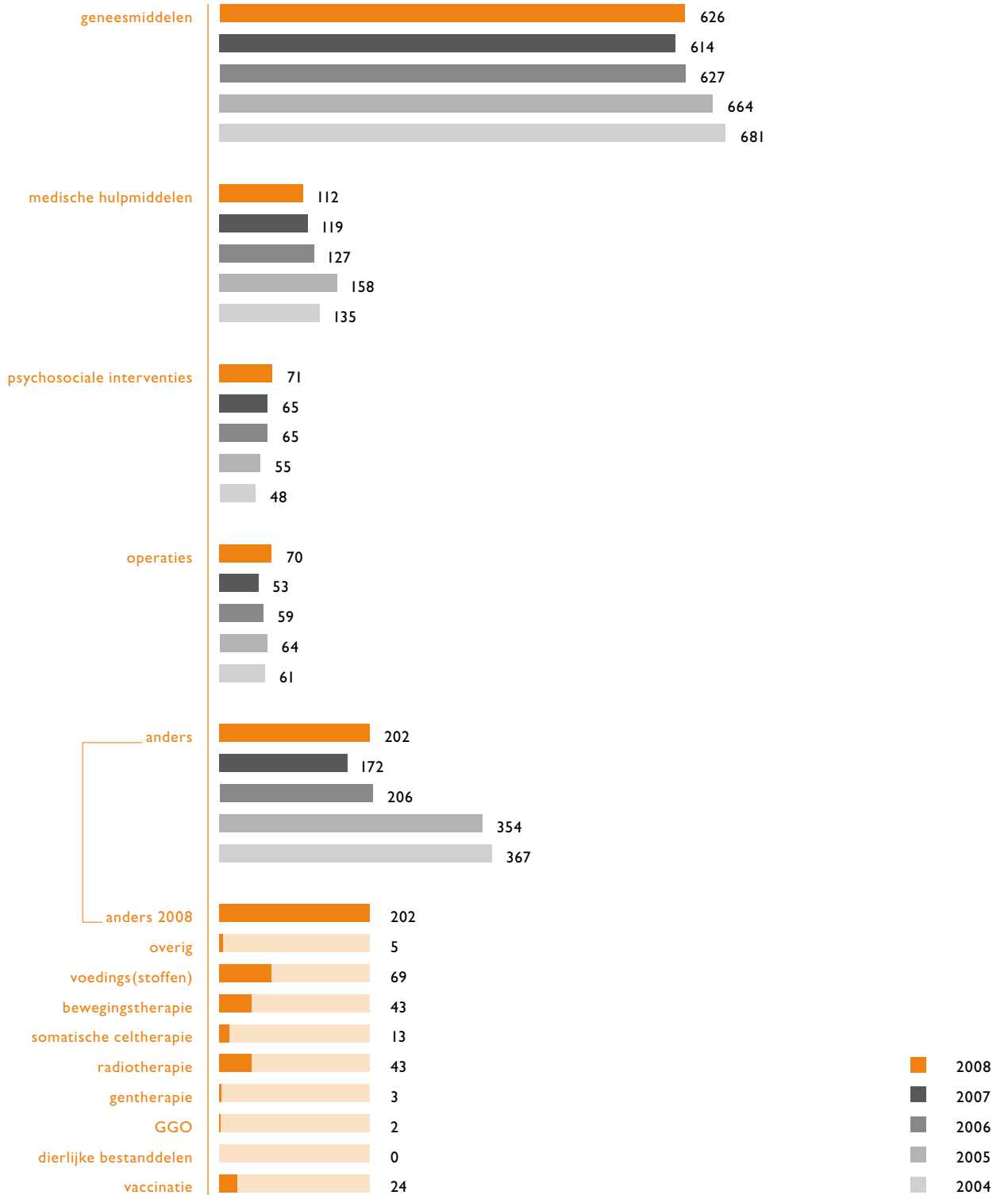
Aandeel multicenterstudies



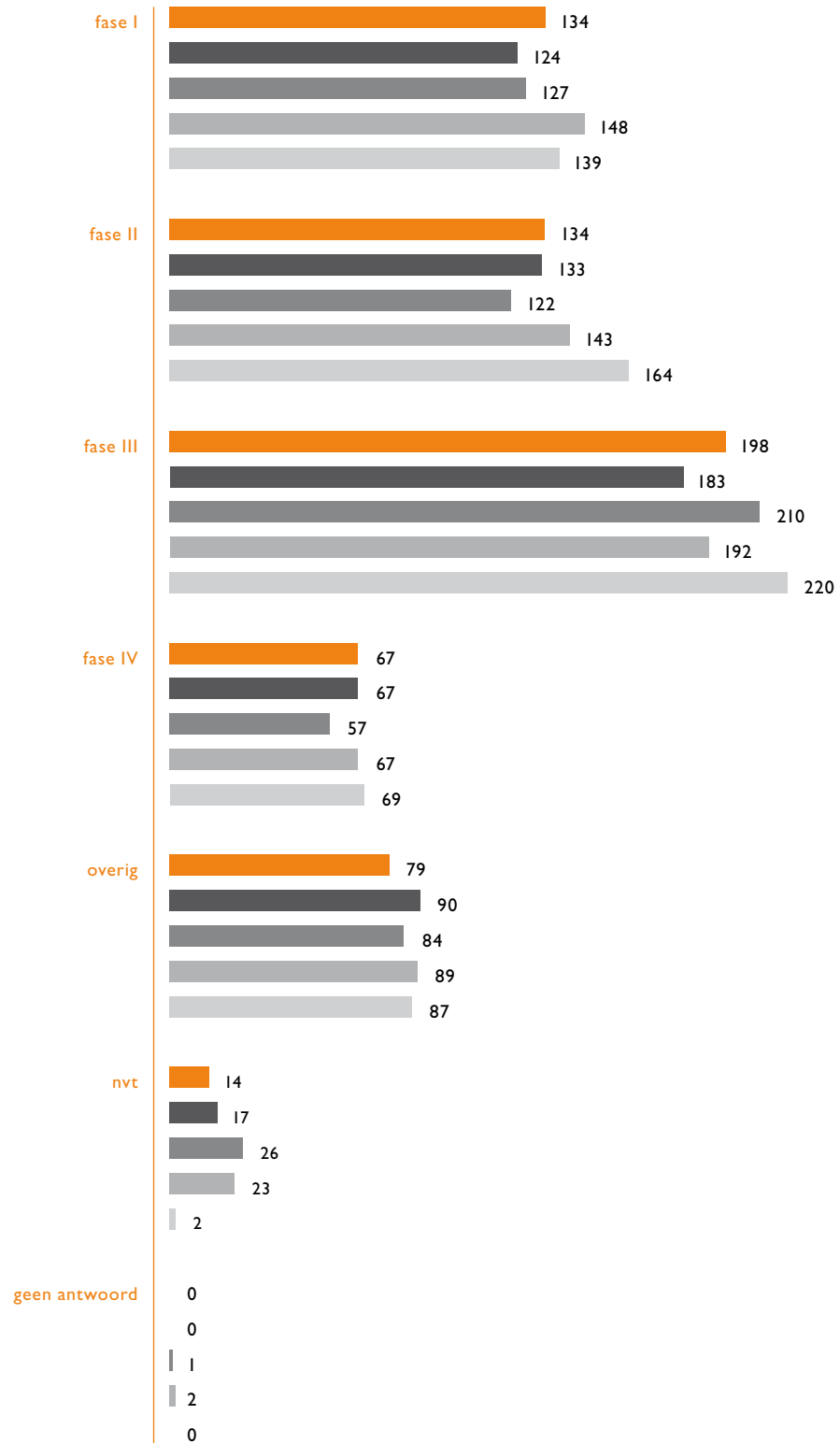
Aandeel geneesmiddelenstudies



Type interventieonderzoek



Geneesmiddelenonderzoek per fase



Afgewezen onderzoek

In 2008 zijn in totaal 60 negatieve besluiten geregistreerd. Het totale afwijzingspercentage ligt daarmee op ruim 3 procent. Dat is een lichte stijging ten opzichte van 2007, waarin het rond 2 procent uitkwam. Van de 60 negatieve besluiten zijn er 18 door de CCMO afgegeven; ruim 26 procent van het totale aantal beoordelingen door de commissie. Dat is iets minder dan de voorgaande jaren.

Opvallend is dat 23 van de 42 negatieve METC-besluiten van één commissie afkomstig zijn: de METC van UMC Utrecht. Ook in 2007 nam deze commissie met 19 afwijzingen een belangrijk deel van deze afwijzingen voor haar rekening.

Beroepen

In 2008 heeft de CCMO slechts één nieuw administratief beroep ontvangen. Dit betrof een onderzoek naar de effecten van geheugentraining op de ontwikkeling van kinderen in de leeftijd van 8 tot 15 jaar. Bij het onderzoek werd gebruik gemaakt van een MRI-scan. De kern van de bezwaren van de oordelende METC bestond eruit dat zij meende dat er geen sprake was van minimale belasting voor de deelnemende proefpersonen. Daarnaast achtte de METC de wijze van werving op scholen niet betamelijk. De CCMO heeft het beroep gegrond verklaard. Eerder stelde de CCMO dat het – onder voorwaarden – mogelijk moet zijn in niet-therapeutisch onderzoek kinderen te onderwerpen aan een MRI-scan. Gezien de omstandigheden waaronder het betreffende onderzoek wordt uitgevoerd, heeft de CCMO gemeend in dit specifieke geval te kunnen oordelen dat het onderzoek niet meer dan een minimale belasting met zich meebrengt. De CCMO deelde verder niet de bezwaren van de METC tegen de

werving van de proefpersonen op scholen. Door zich te beroepen op het belang van het onderwijs en de school, heeft de METC haar bevoegdheid (om op grond van de WMO een onderzoeksprotocol al dan niet goed te keuren), voor een ander doel gebruikt dan waarvoor deze is gegeven. Voorts oordeelde de CCMO dat haar niet is gebleken dat er bezwaren kleven aan de wijze waarop de werving op scholen zal plaatsvinden. De CCMO handelde in 2008 één administratief beroep uit 2007 af. De CCMO was van mening dat in het onderzoeksvoorstel de ratio voor de chirurgische ingreep onvoldoende was onderbouwd. Ook meende zij dat de oorzaak van de aandoening onvoldoende is komen vast te staan. Verder was sprake van teveel doelen die niet goed op elkaar waren afgestemd en waren er over de therapie – die als standaard wordt aangewezen – onvoldoende gegevens beschikbaar. De METC had het onderzoek ook volgens de CCMO op deze punten terecht afgewezen, waarmee het beroep is verworpen.

Het geringe aantal beroepen hangt hoogstwaarschijnlijk samen met wegvallen van de mogelijkheid om voor geneesmiddelenonderzoek in administratief beroep te gaan bij de CCMO. Hierdoor heeft de CCMO minder inzicht in de afwijzingsgronden die door de METC's zijn gehanteerd. Een wetsvoorstel waarmee de WMO op dit punt wordt aangepast, is in 2008 naar de Tweede Kamer gestuurd (zie blz 36).

Bezwaren

In 2008 zijn 11 nieuwe bezwaren ontvangen. Eén bezwaarschrift uit 2007 moest nog worden afgehandeld. Dit betrof een onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van een vaccin tegen gordelroos bij mensen van 60 jaar en ouder. De CCMO was van mening dat dit onderzoek een

replicatie betrof van een al eerder uitgevoerde studie. Zij handhaafde in bezwaar haar besluit dat het onderzoek geen nieuwe inzichten in de geneeskunst kon opleveren.

Drie van de elf nieuw ingediende bezwaren zijn gegrond verklaard. In alle gevallen zijn tijdens de behandeling van het bezwaar nieuwe en/of gewijzigde stukken ingediend. Op basis daarvan zijn de bezwaren die de CCMO aanvankelijk had, komen te vervallen. Eén nieuw bezwaar is ongegrond verklaard. De afwijzing hield verband met een onduidelijke vraagstelling en methodologische tekortkomingen. Verder is één bezwaarschrift ingetrokken en was de behandeling van zes bezwaren eind 2008 nog niet afgerond. In twee van deze bezwaren is de CCMO nog in afwachting van nadere, nieuwe stukken die door de indieners zijn toegezegd.

Minderjarigen en wilsonbekwamen

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

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch, groepsgebonden onderzoek. Hiervan is sprake als de studie niet aan de proefpersoon zelf 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.

Van de in totaal 1877 onderzoeksdossiers die in 2008 zijn beoordeeld, waren er in 266 gevallen minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen bij het onderzoek betrokken. Dit zijn tien studies minder dan in 2007. De 266 besluiten betroffen in 105 gevallen therapeutisch interventieonderzoek en in 161 gevallen niet-therapeutisch onderzoek.

Bij de niet-therapeutische studies ging het 143 maal om observationeel onderzoek en 18 keer om niet-therapeutisch interventieonderzoek.

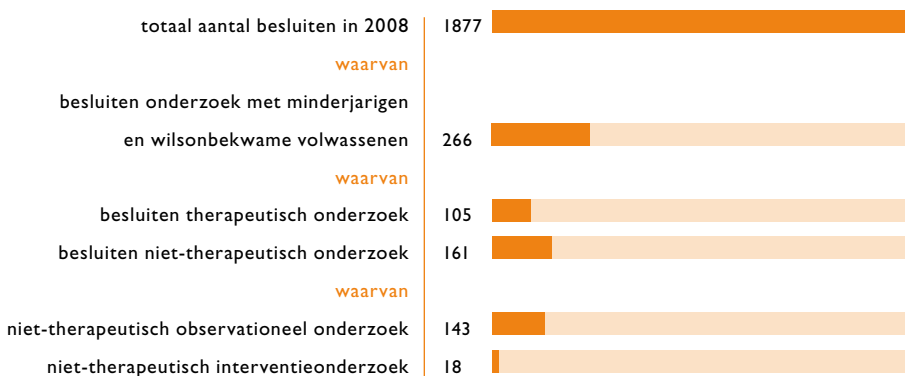
De 18 niet-therapeutische interventiestudies zijn allemaal door de ccmo beoordeeld. Hiervan zijn er tien niet goedgekeurd. Drie studies zijn afgewezen omdat ze niet voldeden aan het criterium groepsgebondenheid. De ccmo was hierbij van mening dat hetzelfde onderzoek ook met wilsonbekwame proefpersonen kon worden uitgevoerd. Daarnaast was bij één van deze studies sprake van een niet toegestane afhankelijkheidsrelatie tussen onderzoeker en proefpersoon, waardoor een vrije beslissing over deelname niet mogelijk was. Vijf studies zijn (al dan niet in combinatie met andere afwijzingsgronden) afgewezen omdat de belasting meer dan minimaal was. In drie gevallen werd bezwaar aangetekend tegen het negatieve besluit. Het betrof een fase-I/II-studie met een monoklonaal eiwit bij patiënten met een Ewing-saroom, een onderzoek bij mensen (leeftijd: 3 tot 70 jaar) met een soja-eiwitallergie en een fase-I-studie met een statine bij minderjarigen met heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Deze laatste studie is afgewezen vanwege het ontbreken van een duidelijke rationale en groepsgebondenheid en meer dan minimale belasting. De bezwaarprocedure was aan het eind van het verslagjaar nog niet afgerond.

Het bezwaar tegen de afwijzing van de studie naar soja-eiwitallergie is ongegrond verklaard, dat tegen het negatieve besluit over de Ewing-saroomstudie is ingetrokken omdat de studie al elders in de wereld werd uitgevoerd en de patiëntenaantallen bijna waren gehaald. (zie Bezwaren, blz 20). De andere twee afgewezen studies zijn een onderzoek met antisense oligonucleotiden bij kinderen met de ziekte van Duchenne (zie blz 28) en een studie naar de verwerking van potentieel bedreigende informatie bij kinderen van ouders met een angststoornis. Deze laatste studie was een herziene versie van een onderzoek dat de ccmo eerder in 2007 negatief beoordeelde. De ccmo was, behalve dat zij de belasting van het onderzoek als meer dan minimaal beoordeelde, opnieuw van mening dat het gebruikte model niet voldoende was gevalideerd. Een studie naar het effect op het immuunsysteem van een inspanningstest is afgewezen vanwege een meer dan verwaarloosbaar risico. Tevens was de commissie van mening dat het onderzoek in de voorgestelde vorm niet zou leiden tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap. Verder was er nog een onderzoeksvoorstel voor een nieuwe diagnostische methode om bij pasgeborenen taaislijmziekte vast te stellen. Dit voorstel is afgewezen vanwege een ondeugdelijk onderzoeksprotocol. Later is het protocol in gereviseerde vorm opnieuw ingediend en vervolgens goedgekeurd door de ccmo.

Van de 143 observationele studies zijn er vijf, waarbij sprake was van minderjarige proefpersonen, door een erkende METC ter beoordeling

Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



overgedragen aan de CCMO. Twee van deze studies zijn overgedragen door de METC van CMO regio Arnhem-Nijmegen omdat één ervan – weliswaar met een andere opzet – eerder door de CCMO negatief was beoordeeld en de nieuwe studie binnen dezelfde onderzoekslijn viel. Bij een andere studie was twijfel over de belasting van het onderzoek – of deze minimaal was – reden voor de METC van UMC Utrecht voor het doorsturen ervan.

De overige twee doorgestuurde onderzoeksprotocollen waren een vervolg op studies die eerder door de METC van UMC Groningen waren doorgestuurd naar de CCMO vanwege de grootschaligheid van de studies. Alle overige onderzoeks dossiers met minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen zijn door de erkende METC's beoordeeld.

Geslachtscellen en embryo's

In 2008 ontving de CCMO vijf nieuwe dossiers over onderzoek met embryo's, foetussen of geslachtscellen. Twee hiervan keurde de CCMO goed: één onderzoeksprotocol betrof het vergelijken van twee manieren van het fixeren van cellen van humane restembryo's. Het andere betrof een gerandomiseerde en dubbelblinde vergelijking van twee methodes om humane pre-implantatie-embryo's in te vriezen. Beide onderzoeksprotocollen zijn na enkele aanpassingen goedgekeurd. Een ingediend onderzoeksprotocol met geslachtscellen werd afgewezen. Het betrof een voorstel tot het gecontroleerd invoeren van de in-vitro-maturatietechniek (IVM) in Nederland, met een follow-upprogramma voor de kinderen. De CCMO was van mening dat de onderzoekers geen gedegen wetenschappelijk onderzoeksprotocol hadden opgesteld.

Het vierde en vijfde protocol betroffen observationele studies met echografie bij de humane foetus. Omdat deze onderzoeken vanwege de echografie onder de Embryowet vielen – volgens de huidige definitie in deze wet is een embryo in het menselijk lichaam een foetus, ongeacht de zwangerschapsduur –, zijn ze ter toetsing bij de CCMO ingediend. De Embryowet staat onderzoek bij foetussen echter alleen toe als het ongeboren kind daar rechtstreeks van profiteert. Beide onderzoeken waren echter niet-therapeutisch, zodat de CCMO ze zou moeten afkeuren, ook al betrof het studies zonder enig risico voor het ongeboren kind. De CCMO heeft de dossiers om deze reden niet beoordeeld.

Soortgelijke casus waren eerder al aanleiding voor de CCMO om in haar jaarverslag van 2007 aandacht te vragen voor deze weeffout in de wet. Zowel in de begeleidende brieven van de staats-

secretaris bij de aanbieding van het jaarverslag aan de Eerste en Tweede Kamer als in antwoorden op Kamervragen over dit onderwerp, zegde zij toe de Embryowet op dit punt te zullen wijzigen. In haar brieven sprak de staatssecretaris de hoop uit hierover in 2009 een wetsvoorstel aan de Kamer te kunnen sturen.

Verdere nieuwe ontwikkelingen

Op basis van de Embryowet is de CCMO wettelijk verplicht jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. Met de voormalige staatssecretaris is afgesproken dat de CCMO in verband met de kosten slechts een beknopte paragraaf over deze nieuwe ontwikkelingen opneemt in haar jaarverslag.

Eind 2008 kreeg de CCMO, voorafgaand aan het opstellen van een onderzoeksprotocol, de vraag of het toelaatbaar was onderzoek te verrichten bij trippronucleaire (3PN) zygoten, veelal eicellen die door twee zaadcellen zijn bevrucht. Deze worden soms bij de reguliere ivf-procedure aangetroffen en uitgesloten van plaatsing in de baarmoeder. Het onderzoek betrof verwijdering van de extra mannelijke voorkern om daarmee een dipronucleair (ofwel 2PN-)model te verkrijgen voor de bestudering van de normale vroege chromosoom-segregatie. De aldus verkregen 2PN-zygoten zouden uiteindelijk worden vernietigd.

De CCMO heeft zich gebogen over de vragen of deze 3PN-entiteiten als restembryo's moeten worden beschouwd en of een dergelijke, nog op te stellen studie is toegestaan onder de Embryowet. De commissie was van mening dat 3PN-entiteiten voldoen aan de definitie van een embryo uit de Embryowet ('een cel of samenhangend geheel van

cellen met het vermogen uit te groeien tot mens', artikel 1 Embryowet).

Van belang hierbij is de wetenschap dat het, volgens de literatuur, incidenteel voorkomt dat een 3PN-zygote zich ontwikkelt tot een (weliswaar premature) pasgeborene. Het feit dat deze vrijwel altijd binnen enkele dagen overlijdt, is volgens de commissie niet van belang bij de uitleg van de wettelijke definitie. Om deze reden was de commissie van mening dat deze entiteiten als (rest)embryo's moeten worden gezien. In het onderzoek worden dan geen embryo's tot stand gebracht speciaal voor wetenschappelijk onderzoek, hetgeen de Embryowet verbiedt (artikel 24 onderdeel a). De conclusie was dat dit type onderzoek onder voorwaarden is toegestaan, maar dat de embryo's niet in de baarmoeder mogen worden geplaatst. Eind 2008 had de CCMO nog geen onderzoeksprotocol van de onderzoekers ontvangen.

In 2008 was er in de wetenschappelijke vakbladen veel publiciteit rond een doorbraak in het stamcelonderzoek van eind 2007. Toen meldden wetenschappers uit Japan en de Verenigde Staten dat zij erin waren geslaagd menselijke huidcellen in het laboratorium zodanig te bewerken, dat deze zich als stamcellen gingen gedragen. Deze cellen staan bekend als *induced pluripotent stem cells* (iPS). Het ombouwen vindt plaats door buiten het lichaam drie tot vier genen in huidcellen in te brengen, die daar andere genen kunnen aan- en uitzetten. Hierdoor ontwikkelen de huidcellen zich in de reageerbuis tot pluripotente stamcellen. Wellicht kunnen in de toekomst zo in het laboratorium patiëntspecifieke stamcellen worden gegenereerd en in-vitroziektmodellen worden ontwikkeld. Dit is van groot belang bij ziekten waarvoor nu geen diermodellen of in-vitrocelsystemen

beschikbaar zijn, zoals bij amyotrofische lateraal sclerose (ALS) of myopathieën van het hart. Als de techniek goed werkt en de iPS-cellen even stabiel blijken als humane embryonale stamcellen, zijn menselijke eicellen en embryo's mogelijk niet meer nodig voor het ontwikkelen van bepaalde ziektespecifieke in-vitromodellen. De iPS-techniek staat echter nog in de kinderschoenen en het is niet waarschijnlijk dat de methode op alle fronten het onderzoek met embryonale stamcellen kan vervangen.

Evaluatie CCMO-beoordeling onderzoek met kinderen (rapport Westra)

December 2008 verscheen het rapport *'The evaluations of the Dutch Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) regarding minimal risk and minimal burden in paediatric research without direct benefit'* van drs AE Westra. Hierin beschrijft zij de bevindingen van haar onderzoek naar toetsing door de CCMO van studies met kinderen (periode 2000 tot juli 2007). In deze tijdsspanne beoordeelde de CCMO naast niet-therapeutisch interventieonderzoek ook gedurende drie jaren (2002 tot en met 2004) observationeel invasief onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen. Het onderzoek beslaat in totaal 165 studies, waarvan 54 niet-therapeutische interventiestudies en 111 observationele studies.

Westra komt tot de conclusie dat de criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' door de CCMO redelijk consistent zijn gebruikt. In een aantal gevallen is er ruimte voor discussie over de toepassing ervan. Bij drie goedgekeurde studies is volgens haar de wettelijke grens van een verwaarloosbaar risico en minimale belasting overschreden. De CCMO achtte de risico's en belasting slechts gering toegenomen ten opzichte van het wettelijke toegestane criterium, en het onderzoek zo belangrijk dat zij toch besloot de studies goed te keuren.

Verder stelt Westra dat de toepassing van uitsluitend de wettelijke criteria 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale belasting' slechts in drie van de 45 gevallen leidde tot de afwijzing van protocollen. Veelal waren er ook andere redenen om een onderzoek niet goed te keuren, zoals een ondeugdelijke methodologie of het ontbreken van groepsgebondenheid. Of het vereiste van een verwaarloosbaar risico en minimale belasting de vooruitgang in de pediatrie heeft belemmerd, wordt op basis van dit rapport niet duidelijk.

Westra concludeert dat de huidige wettelijke criteria een betrouwbare drempel bieden, mits beoordeling plaatsvindt door één commissie met grote ervaring en deskundigheid op dit gebied. Verder constateert zij dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek (ofwel: kan het onderzoek al dan niet ten goede komen aan de proefpersoon?) veel minder binair is dan soms wordt gedacht. Dit kan volgens haar leiden tot enerzijds verminderde bescherming van deelnemers aan complexe onderzoeken die als therapeutisch worden beschouwd en anderzijds tot onnodige afwijzing van belangrijk onderzoek als dat het predikaat 'niet-therapeutisch' krijgt.

In haar rapport doet Westra drie aanbevelingen:

- 1 Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek kan beter worden vervangen door een componentenanalyse.
- 2 Voer een meer systematische risicoanalyse van het onderzoek uit.
- 3 Accepteer onder strikte voorwaarden iets hogere waarden voor verwaarloosbare risico's en/of minimale belasting, namelijk als de verzameling van die gegevens noodzakelijk is voor de vooruitgang in de pediatrische zorg én als deze gegevens niet met lagere risico's en/of belasting zijn te verkrijgen.

Westra is van mening dat verdere discussie nodig is om vast te stellen onder welke specifieke condities iets hogere risico's bij niet-therapeutisch onderzoek acceptabel zijn.

De analyse die Westra uitvoerde, deed zij in het kader van haar promotieonderzoek aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

In 2007 stelde de staatssecretaris van VWS een commissie in onder leiding van prof mr JE Doek, om haar te adviseren over de wenselijkheid van een aanpassing van de huidige regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen dat hen zelf niet ten goede kan komen. Het advies van de commissie-Doek komt naar verwachting in 2009 uit. De CCMO zal, in afwachting hiervan, later in 2009 met een reactie komen.

Centraal beoordeeld onderzoek

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

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

De beoordeling door de CCMO van niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen is eerder al besproken, omdat het meeste andere onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen door erkende METC's wordt beoordeeld (blz 21). Ook de centrale beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en embryo's is al aan bod gekomen (blz 22). In dit deel van het verslag wordt nader gekeken naar de overige genoemde onderzoeksgebieden. Dit soort onderzoek is lastig in te delen naar type proefpersoon. Als criterium geldt dat, gelet op de aan het onder-

zoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten, centrale beoordeling gewenst is. In totaal ging het hierbij in 2008 om 68 oordelen.

Vaccins

De CCMO beoordeelde in het afgelopen kalenderjaar 23 nieuwe dossiers voor vaccinonderzoek. Dat is bijna tweemaal zoveel als in 2007. Twee vaccinstudies worden elders in dit jaarverslag beschreven, te weten een studie met een hiv-vaccin en een met een DNA-vaccin (zie Gentherapie, blz 27).

Van de overige 21 onderzoeksdoossiers wees de CCMO er in eerste instantie drie af. Twee daarvan betroffen studies naar de veiligheid en immunogeniciteit van een nieuw vaccin tegen de ziekte van Alzheimer. Bij het eerste onderzoeksvoorstel ging het om een studie waarbij het vaccin voor het eerst aan mensen zou worden toegediend. De CCMO vond de mogelijkheid van een open-label extensie bij deze studie niet acceptabel. De veiligheid op de lange termijn kon dan niet meer worden beoordeeld ten opzichte van een behandeling met placebo. Bij het tweede afgewezen alzheimervaccinonderzoek was de CCMO van mening dat de wilsbekwaamheid van de deelnemers onvoldoende was geborgd. Het bezwaar van de indiener hiertegen was eind 2008 nog in behandeling.

Het derde onderzoek betrof het bestuderen van de effecten van vaccinatie met een nieuw 10-valent pneumokokkenvaccin bij toediening in combinatie met reguliere vaccins. De CCMO wees de studie in eerste instantie af vanwege het feit dat bij de kinderen herhaaldelijk bloedafname nodig zou zijn om het vereiste bloedvolume te bereiken. Vervolgens is het onderzoek in bezwaar, na essentiële aanpassingen, alsnog goedgekeurd.

De overige 18 onderzoeksdoossiers zijn allemaal goedgekeurd. Zes onderzoeken betroffen vaccins voor toepassing bij patiënten met bepaalde typen kanker. Bij drie voorstellen ging het om onderzoek naar een pneumokokkenvaccin. De eerste studie keek naar de effectiviteit van vaccinatie ter preventie van longontsteking bij ouderen (65+). In de twee andere studies ging het om onderzoek naar pneumokokkendragerschap en immunoresponsen voor en na een boostervaccinatie, beide bij jonge kinderen.

Ook keurde de CCMO een onderzoek goed naar het effect van een boostervaccinatie tegen kinkhoest bij 8- en 9-jarigen. Verder hadden twee studies betrekking op immunoresponsen bij patiënten die lijden aan een auto-immuunziekte. Weer twee andere onderzoeken betroffen de ontwikkeling van een griepvaccin. Bij deze studies werd voorgesteld de effectiviteit van een nieuw griepvaccin bij oudere mensen te onderzoeken. Eén studie was gericht op de effectiviteit in het eerste jaar na toediening; de andere op de effectiviteit in het tweede jaar. De CCMO gaf ook groen licht voor twee onderzoeken naar nieuwe vaccins tegen respectievelijk vogelgriep en het Ross-river-virus (RVV). Een ander goedgekeurd voorstel betrof een studie naar de effectiviteit van een gecombineerde HPV/hepatitis-B-vaccinatie. Het achttiende goedgekeurde vaccinonderzoek had tot doel de effectiviteit en veiligheid vast te stellen van een vaccin als hulpmiddel bij het stoppen met roken.

Celtherapie

De CCMO beoordeelde in 2008 dertien celtherapie-onderzoeken. Daarvan zijn drie studies afgewezen. De eerste afgewezen studie betrof de toediening van allogene stamcellen voor de behandeling van perianale fistels bij de ziekte van Crohn.

De commissie was van mening dat een adequate onderbouwing voor de toediening van allogene stamcellen ontbrak. In het onderzoeksdossier miste essentiële informatie over de herkomst van de allogene stamcellen. Daarnaast was de onderbouwing van de dosering van de stamcellen onvoldoende.

Eveneens wees de CCMO een studie af waarin men mesenchymale stamcellen wilde toedienen bij patiënten met acute *graft versus host*-ziekte en patiënten met een slecht functionerend allogeen stamceltransplantaat. De commissie was van mening dat het onderzoeksprotocol op een groot aantal punten onvolledig was. Zo ontbraken een deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing en een goed gedefinieerd onderzoeksdoel. Bovendien schoot de aangeleverde productinformatie tekort voor het uitvoeren van een adequate beoordeling. De derde studie die de CCMO afwees, betrof een onderzoek waarbij men autologe mesenchymale cardiopoëtische stamcellen wilde toedienen in de hartspier van patiënten met chronisch hartfalen ten gevolge van ischemische cardiomyopathie. De commissie was van mening dat de huidige preklinische gegevens op dit moment de stap naar de mens niet rechtvaardigen.

In totaal zijn tien celtherapiestudies goedgekeurd, waaronder een onderzoek waarbij geëxpandeerde mesenchymale stamcellen worden toegediend na allogene stamceltransplantatie bij patiënten met acute steroid-refractaire *graft versus host*-ziekte. Daarnaast keurde de CCMO een onderzoek goed waarbij patiënten met een hematologische maligniteit die niet over een geschikte stamceldonor beschikken, stamcellen krijgen toegediend uit twee verschillende units navelstrengbloed. Een derde goedgekeurde studie betrof een onderzoek naar de veiligheid en haalbaarheid van het

gebruik van autologe stamcellen uit vetweefsel voor toediening in het hartspierweefsel (myocard) bij patiënten met myocardischemie. Tevens keurde de CCMO een onderzoek goed waarbij de combinatie van buiten het lichaam gekweekte autologe keratinocyten met autologe huid wordt onderzocht voor de behandeling van brandwonden.

De CCMO keurde ook twee studies goed waarin de effectiviteit en de veiligheid van autologe stamcellen geïsoleerd uit vetweefsel en verkregen via liposuctie, zal worden onderzocht voor de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met en zonder de ziekte van Crohn. Een zevende studie die de CCMO goedkeurde, betrof een onderzoek waarin de effectiviteit en veiligheid van de implantatie van een autoloog gekweekt chondrocytenproduct wordt onderzocht bij patiënten met articulaire kraakbeen-defecten in de knie.

Ook werd een onderzoek goedgekeurd naar de rechtstreekse toediening van autologe stamcellen in het beenmerg van patiënten met hematologische maligniteiten.

Tevens is een onderzoek goedgekeurd waarin de veiligheid en haalbaarheid wordt onderzocht van het toedienen van immuunmodulerende autologe mesenchymale stamcellen verkregen uit beenmerg. Deze studie wordt uitgevoerd bij een groep patiënten met een hoge incidentie van afstoting en is gericht op de preventie daarvan na een niertransplantatie.

Ten slotte keurde de CCMO een celtherapiestudie goed waarbij patiënten met hematologische maligniteiten na stamceltransplantatie worden behandeld met CD4-geselecteerde donorlymfocyten met als doel hun verstoorde immuniteit te herstellen zonder dat dit leidt tot een toename van het risico op *graft versus host*-ziekte.

Gentherapie

In 2008 ontving de CCMO zeven protocollen voor gentherapiestudies. Hiervan zijn er dat jaar vijf goedgekeurd.

Twee goedgekeurde onderzoeksprotocollen hadden betrekking op het gebruik van genetisch gemodificeerde DNA-plasmiden om bij patiënten met gemetastaseerde melanomen door respectievelijk injectie in de tumor of intradermale vaccinatie een immuunrespons tegen de tumorcellen op te wekken. Een andere studie betrof onderzoek naar het met een DNA-plasmide injecteren van spiercellen van patiënten die lijden aan perifere vaatlijden. Het DNA-plasmide bevat daarbij een gen dat codeert voor een factor die de groei van bloedvaten moet stimuleren. Het uiteindelijke doel is het bevorderen van de vaatvorming, waardoor de doorbloeding verbetert. Ook is een studie goedgekeurd naar een genetisch gemodificeerd vaccin bij hiv-1-geïnfecteerden. Het vijfde goedgekeurde onderzoek had betrekking op de toediening van genetisch gemodificeerde melkzuurbacteriën bij patiënten die lijden aan een chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm.

De beoordeling van de overige twee studies was aan het einde van het verslagjaar, mede door capaciteitsproblemen op het secretariaat van de CCMO, nog niet afgerond. Eén studie betrof het toedienen van een genetisch gemodificeerd vaccin aan patiënten met een gemetastaseerd coloncarcinoom. In de andere studie ging het om de toediening van een genetisch gemodificeerd conditioneel replicerend adenovirus aan patiënten met een gerediveerde hersentumor.

In het jaarverslag van 2007 berichtte de CCMO over de evaluatie van het Loket Gentherapie, dat in opdracht van het ministerie van VROM is

uitgevoerd. Aan het einde van 2007 was het evaluatierapport nog niet beschikbaar. Ook in 2008 bracht het ministerie van VROM nog geen evaluatierapport uit.

Antisense

Van twee voorstellen voor antisense oligonucleotidestudies was aan het eind van 2007 de beoordeling nog niet afgerond. Beide onderzoeken hadden betrekking op hypercholesterolemie. Eén voorstel is in 2008 goedgekeurd, het andere is om logistische redenen teruggetrokken.

In 2008 ontving de CCMO twee nieuwe voorstellen voor antisensestudies. Eén studie betrof een niet-therapeutisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van systemische toediening van een antisense oligonucleotide bij kinderen met een ernstige erfelijke progressieve spierziekte (Duchenne). Dit onderzoek was een vervolg op een eerder door de CCMO goedgekeurde studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid van deze antisense oligonucleotide bij vier patiënten bij wie een eenmalige dosis direct in de spier (intramusculair) werd toegediend. De vervolgstudie is afgewezen omdat de commissie van mening was dat de belasting niet als minimaal was te beschouwen. Daarnaast had de commissie bezwaren tegen de gekozen studieopzet. In de nieuwe studie werd voor het eerst een meervoudige dosis subcutaan toegediend. De onderzoekers konden niet aannemelijk maken dat het middel in voldoende mate de spiercel bereikt om een therapeutisch effect te kunnen hebben. De CCMO vond de stap van intramusculaire naar systemische toediening in deze fase van het onderzoek te groot. Voorstellen om de onderzoeksopzet aan te passen en de studie in kleinere deelstudies uit te voeren, namen de onderzoekers niet over. De studie is beoordeeld als een onderzoek met

een niet-therapeutische interventie bij minderjarige patiënten. Daardoor was de CCMO gebonden aan het wettelijke kader van minimale belasting en een verwaarloosbaar risico. De commissie was van mening dat de belasting van de kinderen in het onderzoek (minstens twaalf bezoeken, waarvan vijf 24-uurs ziekenhuisopnames, een huidbiopt, twee spierbiopten, twaalf venapuncties, tweemaal een veneuze canule aanbrengen en subcutane injecties) niet als minimaal was te beschouwen.

Ten slotte ontving de CCMO een studie met een antisense RNA dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van diabetes type 2. De beoordeling van deze studie was aan het einde van het verslagjaar nog niet afgerond.

Xenotransplantatie

Onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen is in Nederland wettelijk verboden. De toetsing van onderzoek met dode dierlijke bestanddelen wordt door de erkende METC's uitgevoerd. In 2008 zijn in Nederland geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie ontvangen.

Overig

In 2008 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie of heroïneonderzoek ter beoordeling ontvangen.

Werkdefinitie celtherapieonderzoek

Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en het bijbehorende Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB) van 1 februari 2006 moet al het celtherapieonderzoek worden beoordeeld door de CCMO. De Nederlandse regelgeving geeft weinig houvast om het begrip celtherapieonderzoek scherp af te bakenen. De CCMO krijgt hier dan ook veel vragen over. Om het veld van dienst te zijn, plaatste de CCMO in april een werkdefinitie van het begrip celtherapieonderzoek op haar website. Deze luidt als volgt:

'Onder celtherapieonderzoek wordt verstaan het toedienen van humane (autologe of allogene) of xenogene levende, kernhoudende cellen aan de mens waarbij tijdens de isolatie, bewerking en/of toediening sprake is van losse, individuele levende cellen en waarbij de (bewerking en/of toediening van de) cellen onderwerp van de onderzoeksvraagstelling zijn.'

Volgens deze werkdefinitie valt zowel onderzoek waarbij somatische als kiembaancellen worden toegediend aan de proefpersoon, onder het begrip celtherapie. De transplantatie van weefsels (met uitzondering van weefsels bestaande uit losse cellen, zoals beenmerg) of organen valt niet onder het begrip celtherapie, tenzij voorafgaande aan de toediening wordt gewerkt met individuele cellen zonder directe interactie (cel-celcontact of cel-matrixcontact).

Dit betekent dat klinisch onderzoek met stamcellen uit beenmerg bij patiënten met hematologische ziekten ook onder de reikwijdte van het begrip celtherapie valt en door de CCMO als oordelende commissie moet worden beoordeeld.

Celtherapieonderzoek valt onder het begrip geneesmiddelenonderzoek zoals bedoeld in de WMO. Dit betekent dat vraag B1 in het ABR-formulier ('Betreft het onderzoek met geneesmiddelen als bedoeld in de WMO?') met 'ja' moet worden beantwoord.

Met deze werkdefinitie hoopt de CCMO meer duidelijkheid te geven over de reikwijdte van het begrip celtherapieonderzoek. De plaatsing van de werkdefinitie op de CCMO-website leidde in 2008 tot een aanzienlijke vermindering van het aantal vragen over dit begrip. Dit betekent niet dat er geen twijfelgevallen meer zullen zijn. In geval van twijfel adviseert de CCMO het onderzoekprotocol aan haar voor te leggen met de vraag of de studie moet worden gezien als onderzoek op het gebied van celtherapie.

De CCMO staat te allen tijde open voor suggesties die kunnen leiden tot verduidelijking van de werkdefinitie en zal in 2009 bezien of deze aanpassing behoeft.

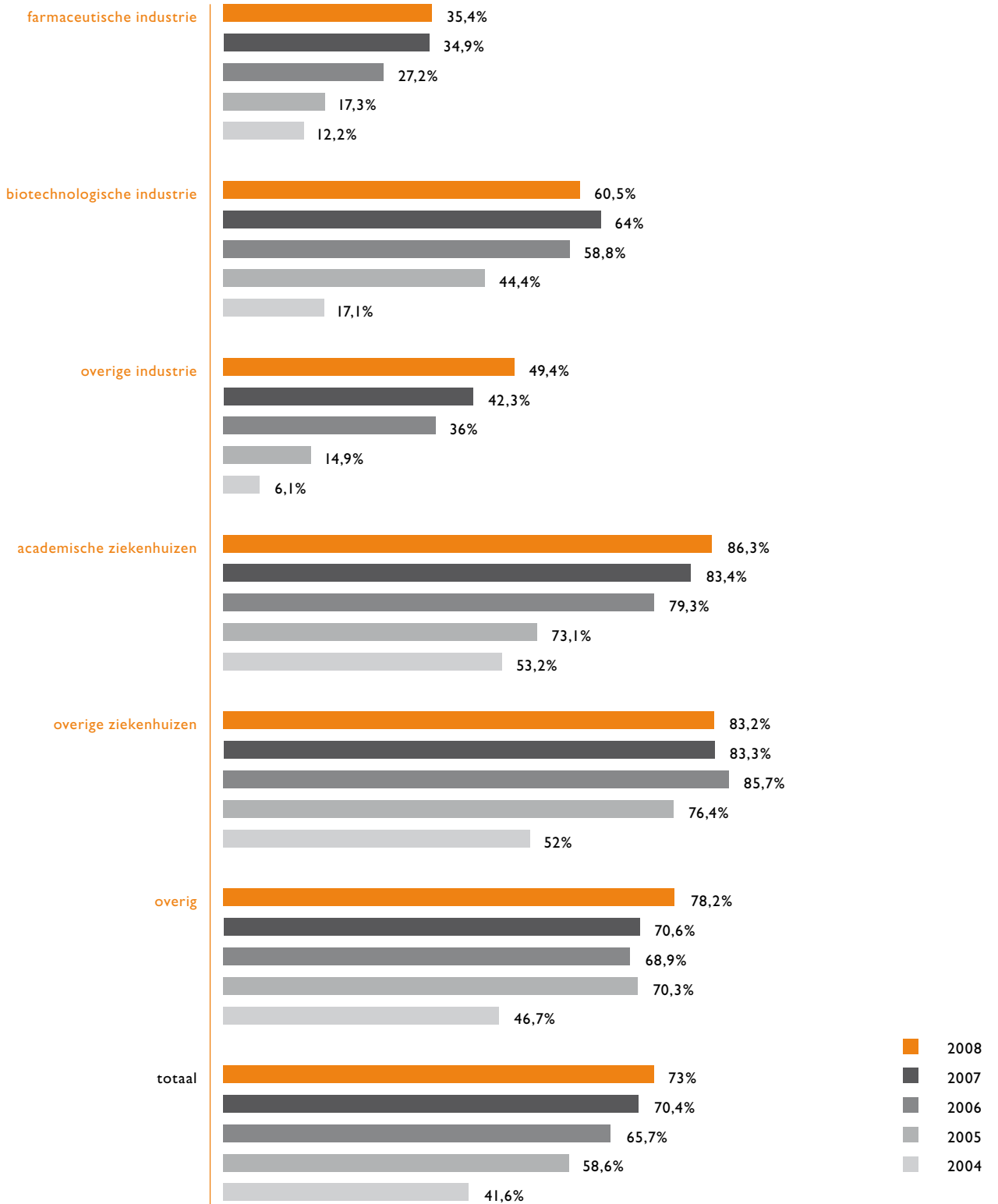
Transparantie onderzoek

Sinds 2003 registreert de CCMO de bereidheid tot openbaarmaking van enkele kerngegevens uit de Algemene Beoordelings- en Registratieformulieren (ABR-formulieren) van de verschillende opdrachtgevers. In de figuur hiernaast ziet u de resultaten. De bereidheid bij opdrachtgevers tot openbaarmaking is de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen. In 2003 werd slechts bij circa 37 procent van de beoordeelde onderzoeksdoossiers toestemming gegeven tot openbaarmaking; in 2008 was dit al in circa 73 procent het geval. Toch is ten opzichte van 2007 slechts een bescheiden winst geboekt. In dat jaar gaf men in 70 procent van de gevallen toestemming tot openbaarmaking. De industrie blijft hierbij de achterhoede vormen. De bereidheid tot openbaarmaking blijft onveranderd het grootst wanneer een universitair medisch centrum of ziekenhuis zelf de opdrachtgever is. Maar de groei lijkt er ook bij deze groep een beetje uit te zijn: men blijft steken op circa 83 tot 86 procent.

Mensgebonden onderzoek is alleen mogelijk als zowel gezonde proefpersonen als patiënten bereid zijn om een bijdrage te leveren en te participeren in klinische studies. Zij moeten erop kunnen vertrouwen dat klinisch onderzoek deugdelijk wordt beoordeeld en zorgvuldig wordt uitgevoerd. Transparantie is van groot belang om dit vertrouwen te behouden en waar mogelijk te versterken. Om deze reden streeft de CCMO naar 100 procent openbaarmaking van de kerngegevens, bij voorkeur op basis van vrijwilligheid.

Eind 2008 plaatste de CCMO haar openbare register op haar website (zie blz 56). De verwachting is dat als gevolg hiervan de bereidheid tot openbaarmaking verder toeneemt.

Toestemming openbaarmaking



Toestemming openbaarmaking per commissie

Naam van instelling/plaats	2007			2008			type commissie
	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	totaal aantal besluiten	waarvan openbaar	% toestemming openbaarmaking	
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	209	150	72%	204	154	75%	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	159	140	88%	178	172	97%	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	113	86	76%	160	118	74%	■
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	180	147	82%	157	119	76%	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	179	132	74%	156	120	77%	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam	125	101	81%	146	134	92%	■
Leids Universitair Medisch Centrum	139	110	79%	143	112	77%	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	163	106	65%	138	104	75%	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag	45	32	71%	68	42	62%	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO), Assen	80	12	15%	65	10	15%	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Arnhem	26	9	35%	45	17	38%	■
METC Zuidwest Holland, Delft	30	21	70%	38	23	61%	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg	35	19	54%	33	16	48%	■
Independent Review Board (IRB), Amsterdam	31	8	26%	33	13	39%	■
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	51	29	57%	30	21	70%	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein	32	21	66%	30	22	73%	■
METC Noord-Holland, Alkmaar	13	11	85%	28	21	75%	■
Isala Klinieken, Zwolle	27	21	78%	26	20	77%	■
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam	19	17	89%	25	17	68%	■
Atrium Medisch Centrum & Maaslandziekenhuis, Heerlen	19	12	63%	24	16	67%	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht*	30	27	90%	23	21	91%	■
Wageningen Universiteit	23	8	35%	21	8	38%	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	10	6	60%	21	14	67%	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (TWOR)	14	9	64%	17	9	53%	■
Independent Review Board Nijmegen (IRBN)	12	2	17%	15	4	27%	■
Medisch Spectrum Twente, Enschede	8	7	88%	15	13	87%	■
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven	12	10	83%	11	10	91%	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam	12	8	67%	10	5	50%	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden	12	7	58%	9	7	78%	■
SRL/iRv, Hoensbroek	7	3	43%	8	8	100%	■
Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede	14	14	100%	0	0	n.v.t.	■
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam**	12	8	67%	0	0	n.v.t.	■

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

* METIGG: cijfers niet volledig ingestuurd voor 12 januari 2009

** OLVG: erkenning ingetrokken per 10 april 2008



**‘Ook erkende
METC’s moeten
regelmatig worden
beoordeeld.’**

Dr. Frans Roumen

Voorzitter Concilium Obstetricum et
Gynaecologicum, gynaecoloog en opleider

De basis van een constante verbetercyclus

Dr. Frans Roumen is gynaecoloog bij Atrium MC en voorzitter van het Concilium Obstetricum et Gynaecologicum, dat ziekenhuizen visiteert die de opleiding tot gynaecoloog verzorgen. 'Onze structuur voor gedifferentieerde erkenning kun je zo overnemen voor de beoordeling van erkende METC's.'

'Het belangrijkste bij een visitatie is wat de aios van hun opleiding vinden', aldus Roumen. Sinds acht jaar komt hij – zelf ook opleider – regelmatig bij ziekenhuizen over de vloer voor gesprekken over de kwaliteit van hun opleiding gynaecologie. 'Het concilium visiteert de opleidingen eens in de vijf jaar. Alleen als er problemen zijn, gaan we vaker langs.'

Op basis van het visitatierapport besluit de Medisch Specialisten Registratie Commissie (MSRC) of zij de erkenning van een opleiding voor vijf, twee of een jaar verlengt en welke voorwaarden, zwaarwegende adviezen en aanbevelingen daarbij gelden. Roumen:

'Voldoet men daar binnen twee jaar niet aan, dan kan de MSRC een erkenning intrekken. Maar in de praktijk komt dat zelden voor.' Reden daarvoor is dat opleidingsgroepen zelf ook de vinger aan de pols houden. 'Voorafgaand aan een visitatie wordt een erkenningsaanvraag ingevuld. Dat heeft een anticiperend effect. Als daaruit bijvoorbeeld blijkt dat de avondoverdracht niet goed is geregeld, kan een opleidingsgroep daar meteen mee aan de slag. Dat is natuurlijk beter dan wachten tot je er bij de visitatie commentaar op krijgt.'

Bij de visitatie spreekt Roumen zowel opleiders als aios, leden van de centrale opleidingscommissie, de raad van bestuur en specialisten waarmee veel wordt samengewerkt, zoals kinderartsen en anesthesiologen. Ook aandachtspunten uit de erkenningsaanvraag en eerdere visitatierondes komen aan bod. 'Voorwaarden en zwaarwegende adviezen komen regelmatig voor', weet Roumen. 'Dat is niet erg. Bij visitaties blijkt dat ze bijna altijd goed zijn opgepakt.'

Het belangrijkste onderdeel is het gesprek met de aios. Zij krijgen van tevoren inzage in de erkenningsaanvraag en overleggen met de opleidingsgroep wat ze bij de visitatie gaan zeggen. Dat hun visie zo belangrijk is, vindt Roumen niet meer dan logisch. 'Doel van de visitatie is dat hun opleiding zo goed mogelijk functioneert. Trek je die lijn door naar de visitatie van erkende METC's, dan zou je daarbij vooral vragen moeten stellen aan onderzoekers. Ik denk dat je daar de meeste informatie vandaan haalt. Vraag hen maar hoe het indienen van een protocol is gestructureerd, wat zij vinden van de tijdspanne en de kwaliteit van de beoordeling.'

Uiteindelijk krijgen alleen de MSRC en de opleidingsgroep – inclusief de aios – het volledige visitatierapport. 'Je moet vermijden dat mensen uit angst bepaalde onderwerpen verzwijgen. Aios zijn ook afhankelijk van de opleidingsgroep. Als ze weten dat alles openbaar wordt, kruipen ze in hun schulp', zegt Roumen. 'Daar is niemand bij gebaat.' De twee A4-tjes met voorwaarden, zwaarwegende adviezen en aanbevelingen zijn wél openbaar. 'Ook voor de buitenwereld. Niemand heeft daar problemen mee: de opleidingsinstituten weten dat ook van tevoren.'

Het systeem met gedifferentieerde erkenning gekoppeld aan visitaties is heel geschikt om de kwaliteit van de opleiding te borgen, vindt Roumen. 'Het houdt mensen scherp en is de basis van een constante verbetercyclus. Een dergelijke structuur zou je zo kunnen overnemen voor de beoordeling van erkende METC's', zegt hij. 'Dat lijkt me heel nuttig. Ook die moeten regelmatig worden beoordeeld.'

Voorwaarde is wel, zo benadrukt Roumen, dat taken en verantwoordelijkheden duidelijk zijn afgebakend. 'Bij de specialistenopleidingen verrichten de concilia de visitaties, maar is het de MSRC die de rapporten vaststelt en besluiten neemt over de erkenningen. Dat komt overeen met de trias politica, met een duidelijke scheiding tussen de uitvoerende en de wetgevende macht. Het lijkt me dat de CCMO een rol zou moeten hebben die vergelijkbaar is met die van de MSRC. De CCMO dient te weten wat er bij erkende METC's speelt. Daarvoor moet ze ook volledig inzage hebben in visitatierapporten. Dat lijkt me evident.'

Deel 2. Wet- en regelgeving

Wet- en regelgeving

Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (ZBO's)

Op 1 februari 2007 trad de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen in werking. In deze wet is bepaald dat de betreffende ministers binnen een jaar na inwerkingtreding ervan de Eerste en Tweede Kamer op de hoogte moeten stellen welke zelfstandige bestuursorganen onder de werking ervan worden gebracht. Bij brief van 31 januari 2008 (Kamerstuk II, 2007–2008, 25268, nr. 57) liet de minister van vws de beide Kamers weten dat de CCMO onder de werking van de Kaderwet wordt gebracht. Het belangrijkste argument hiervoor is dat de CCMO haar taken onafhankelijk van de politiek moet uitvoeren. Wel wordt een uitzondering gemaakt voor artikel 22 van de Kaderwet. Dit betekent dat de minister van vws niet de mogelijkheid krijgt om besluiten van de CCMO te vernietigen.

De erkende METC's worden niet onder de werking van de Kaderwet gebracht. Argument hiervoor is dat de METC's onder toezicht staan van de CCMO en de Kaderwet met een dergelijk systeem van getrapte toezicht geen rekening houdt. Begin 2009 wordt een voorstel tot aanpassing van de WMO aan de Kaderwet verwacht.

Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen

Eind 2007 aanvaardde de Eerste Kamer de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen, bedoeld om de betrouwbaarheid van de overheid te vergroten. De wet heeft grote gevolgen voor de CCMO en de erkende METC's.

De Wet dwangsom kent twee regelingen voor gevallen waarin een bestuursorgaan niet binnen de daarvoor geldende termijn beslist. Enerzijds kan aan het bestuursorgaan een dwangsom worden opgelegd voor iedere dag dat de beslissing uitblijft. Anderzijds bevat de wet een regeling waarbij tegen het niet-tijdig beslissen zonder voorafgaande bezwaarmogelijkheid direct beroep kan worden ingesteld bij de bestuursrechter. De wet is nog niet in werking getreden. Het kabinet heeft gesteld dat voordat de Wet dwangsom in werking treedt, verzekerd moet zijn dat de termijnen voor het beslissen op Wob-verzoeken en op bezwaren moeten zijn aangepast. Het wetsvoorstel tot aanpassing van deze termijnen is op 24 oktober 2008 bij de Tweede Kamer ingediend. Afgesproken is dat de Wet dwangsom uiterlijk 1 januari 2010 in werking treedt. De CCMO zal het komende kalenderjaar de verwachte consequenties van deze wet bespreken met het ministerie van vws. Op dit moment ontvangt de CCMO te weinig middelen om te kunnen garanderen dat zij aan de nieuwe wet kan voldoen. Ook zal de CCMO de verwachte gevolgen van de wet met de erkende METC's bespreken.

Stand van zaken wetswijziging

In mei 2008 is bij de Tweede Kamer een voorstel ingediend om de WMO te wijzigen, mede naar aanleiding van de evaluatie van de wet (2004) en in verband met het herstel van de onvolledige implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. Het voorstel omvat onder meer een maximale zittingstermijn voor leden van erkende METC's. Op dit moment zijn de zittingstermijnen niet in de tijd beperkt. Ze worden gelijkgesteld met die van de CCMO, waarbij de CCMO beziet of de leden na vier jaar nog steeds voldoen aan de geldende deskundigheidseisen.

Een andere belangrijke wijziging is de herleving van de mogelijkheid om bij de CCMO administratief beroep aan te tekenen tegen een besluit van een METC over geneesmiddelenonderzoek. Daarnaast creëert het wetsvoorstel de mogelijkheid om het elektronisch indienen van stukken bij zowel de CCMO als de METC's af te dwingen. Ook maakt het voorstel het mogelijk dat bij onderzoeken andere onafhankelijk deskundigen dan alleen artsen worden aangewezen tot wie proefpersonen zich kunnen wenden voor inlichtingen (de huidige onafhankelijke arts).

Tevens kent het wetsvoorstel schorsingsbevoegdheid toe aan de CCMO met betrekking tot positieve besluiten van een METC. Een onderzoek kan door de CCMO worden opgeschort totdat een METC een nader positief besluit neemt over het onderzoeksprotocol.

Tot slot krijgt de minister van vws ten aanzien van de patiënteninformatie de mogelijkheid om, zo nodig, nadere eisen te stellen aan de wijze waarop schriftelijke inlichtingen worden verstrekt. Het wetsvoorstel is in juni in de Tweede Kamer besproken. Eind 2008 hadden de betrokken bewindslieden nog niet gereageerd.

CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten

Naar aanleiding van een toezegging aan de Tweede Kamer van de toenmalige minister van vws, de heer H. Hoogervorst, is de CCMO in 2007 gestart met de pilot 'Beoordeling onderzoekscontracten'. Daarbij concentreerde de commissie zich op twee aspecten: (1) afspraken tussen de opdrachtgever en de onderzoeker/instelling over de openbaarmaking van onderzoeksresultaten en (2) bepalingen rond de voortijdige beëindiging van onderzoek.

De CCMO is van mening dat geen van de partijen een veto mag hebben bij de openbaarmaking van onderzoeksresultaten. Voortijdige beëindiging van het onderzoek op basis van solide medische en/of wetenschappelijke argumenten is acceptabel, onbeperkte mogelijkheden om het klinisch onderzoek voortijdig te stoppen niet.

In 2008 zijn de bevindingen van de pilot geëvalueerd. De CCMO besloot de richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten op te stellen om bovenstaande zaken te regelen. De richtlijn treedt op 1 januari 2009 in werking. Vanaf die datum zijn erkende METC's verplicht het onderzoekscontract te betrekken bij de beoordeling van nieuw ingediende onderzoeks dossiers. Voordat de METC een onderzoek goedkeurt, dient zij te beschikken over een ondertekend exemplaar van het contract dat op de twee bovengenoemde punten voldoet aan de bepalingen uit de CCMO-richtlijn. Om het veld van dienst te zijn, heeft de CCMO een model onderzoekscontract opgesteld. Onderzoekers en bedrijven kunnen dit model desgewenst gebruiken en waar nodig aanpassen aan hun specifieke situatie. Het gebruik van het model is niet verplicht. Wel is van belang dat de bepalingen uit het onderzoekscontract rond voortijdige beëindiging en openbaarmaking congrueren met de regels uit de CCMO-richtlijn.


Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek

Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking, waarmee de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken ook in Nederland van kracht werd. Het doel van deze richtlijn is het harmoniseren van het geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie.

De CCMO interpreteert het begrip geneesmiddelenonderzoek als onderzoek waarbij de vraagstelling zich richt op het geneesmiddel en maakt voor de afbakening hiervan gebruik van het algoritme van de Europese Commissie. In december 2008 verscheen een nieuwe versie van dit algoritme. Hierin wordt een aantal substanties genoemd dat niet als geneesmiddel wordt beschouwd, zoals humaan volbloed, humaan plasma, voedingsproducten niet gepresenteerd als geneesmiddel, cosmetische producten en medische hulpmiddelen.

Voorheen interpreteerde de CCMO onderzoek met medische hulpmiddelen die tevens een geneesmiddel bevatten, zoals *drug-eluting stents*, als geneesmiddelenonderzoek indien het geneesmiddel deel uitmaakte van de onderzoeksvraag. Medio 2008 paste de CCMO deze zienswijze aan, mede op verzoek van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Verder bleek bij navraag in andere Europese landen dat Nederland de enige lidstaat was die dergelijk onderzoek als geneesmiddelenonderzoek beschouwde. Indien het geneesmiddel duidelijk een ondergeschikte rol speelt in de functie van het medische hulpmiddel, ziet de CCMO onderzoek met medische hulpmiddelen gecombineerd met geneesmiddelen niet langer als geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO.

Uiteraard dient adequate productinformatie over het medische hulpmiddel altijd onderdeel uit te maken van het onderzoeks dossier, zodat de METC deze kan meenemen in haar beoordeling. Of een product al dan niet wordt beschouwd als een geneesmiddel, maakt voor de inhoudelijke beoordeling van het product uiteindelijk geen verschil. Een toetsingscommissie moet immers altijd over voldoende productinformatie beschikken om te kunnen beoordelen of de kwaliteit en veiligheid ervan voldoende is gewaarborgd voordat het wordt toegediend aan proefpersonen.



**‘Zonder sanctie-
mogelijkheden
heeft toezicht
weinig zin.’**

Ing. Ed Wieles

Hoofd ontwikkeling & kwaliteit en
teamleider bij de Raad voor Accreditatie

Vakbroeders leveren ongezouten kritiek

Ing. Ed Wieles is hoofd ontwikkeling & kwaliteit en teamleider bij de Raad voor Accreditatie. Organisaties die door de raad zijn geaccrediteerd, krijgen jaarlijks een beoordelingsteam over de vloer. 'Ook als er geen afwijkingen zijn, is een controle nuttig. Daarmee voorkom je verkokering.'

De Raad voor Accreditatie is begin jaren tachtig opgericht om de kwaliteit van certificatie-instellingen inzichtelijker te maken. 'We zijn geen politieagent. Transparantie en toezicht zijn meer het doel dan handhaving', zegt Wieles. 'Dat je organisaties ook beweegt tot goed gedrag is mooi meegenomen, maar accreditatie is vooral een middel om informatie te verstrekken aan belanghebbenden.'

Bij vrijemarktwerking is accreditatie een belangrijk instrument voor kwaliteitsborging, aldus Wieles. 'Kwaliteit betekent om te beginnen dat de producten die een organisatie levert, geschikt zijn voor het doel dat de klant ermee voor ogen heeft. Kijk je naar laboratoria, dan gaat het erom dat zij analyses uitvoeren op basis waarvan artsen of onderzoekers een diagnose kunnen stellen. De klant staat dus centraal.'

De Raad voor Accreditatie moet voldoen aan internationaal overeengekomen normen waarin is vastgesteld dat degene die beslissingen neemt, niet mag deelnemen aan de beoordeling. 'Dat is essentieel', aldus Wieles. 'Een onafhankelijke commissie adviseert op basis van de rapporten van beoordelingsteams over het toekennen of intrekken van accreditaties. De directeur neemt vervolgens een besluit. Wil hij afwijken van het advies van de commissie, dan moet hij dat via onze raad van toezicht doen. Onafhankelijkheid staat dus duidelijk voorop.'

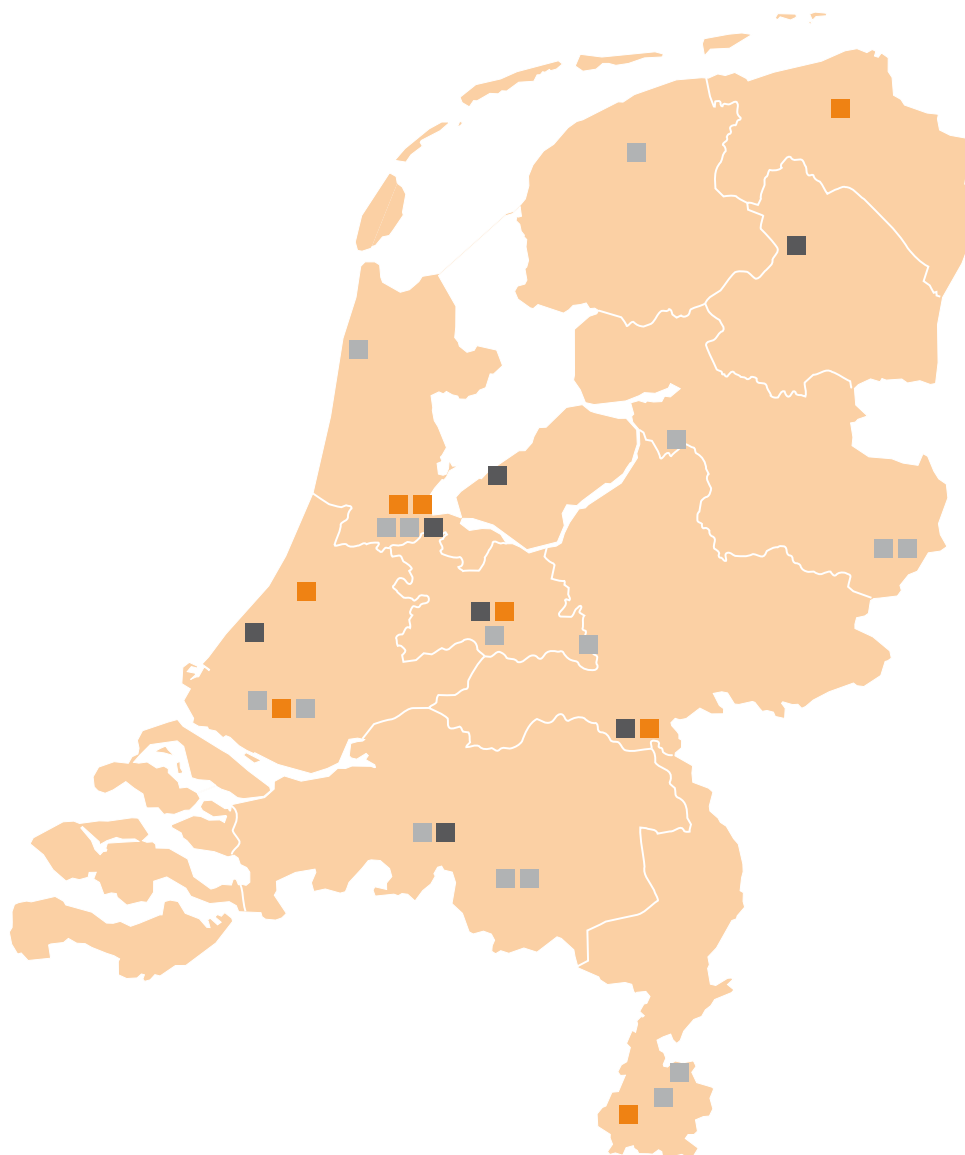
De criteria waarop de Raad voor Accreditatie toetst, zijn in samenspraak met marktpartijen vastgesteld. 'We hebben daarvoor een breed draagvlak. Dat is heel belangrijk, want alle belanghebbende partijen moeten delen in het vertrouwen dat je met een accreditatie uitsprekt', zegt Wieles. Bij de beoordeling van een organisatie wordt verwezen naar de geldende normen. 'Iedereen kan ze op internet inzien. Dat geeft tegelijkertijd transparantie. Een klant die bij ons accreditatie aanvraagt, weet zodoende heel goed waar hij aan begint. De regels zijn eenduidig.'

Is een organisatie eenmaal geaccrediteerd, dan krijgt die elk jaar een beoordelingsteam over de vloer. De leden daarvan komen uit hetzelfde vakgebied. 'Bij een laboratorium vragen we klinisch chemici uit andere laboratoria om deel te nemen aan het beoor-

delingsteam. Je kunt nu eenmaal niet zonder de competenties van deskundigen. Nadeel is dat je het risico loopt dat het een gesloten gemeenschap wordt', zegt Wieles. 'De ervaring leert echter dat vakbroeders er niet voor terugdeinzen om ongezouten kritiek te geven. Bovendien sturen we voor de waarborging van de onafhankelijkheid altijd een teamleider mee die niet uit dat circuit komt.' Kern van de jaarlijkse beoordeling is dat organisaties gemotiveerd blijven om aan de eisen te voldoen. 'Het vertrouwen dat samenhangt met een accreditatie, moet je verdienen', zegt Wieles. 'In principe zoeken we bij een controle naar bewijzen voor conformiteit, niet voor non-conformiteit. Ook als een beoordelingsteam geen afwijkingen vaststelt, is een controle nuttig. De visie van andere deskundigen voorkomt verkokering en houdt het leerproces gaande. Het is verfrissend dat er eens met vreemde ogen naar de organisatie wordt gekeken.'

Vindt een beoordelingsteam wél veel afwijkingen, dan krijgt de organisatie drie maanden de tijd om corrigerende maatregelen te treffen. 'Lukt het binnen die termijn niet om tot een oplossing te komen, dan kunnen we de accreditatie voor een halfjaar schorsen. En als de problemen blijven bestaan, dan kan de accreditatie worden ingetrokken. We kunnen geen boetes opleggen, maar bij afwijkingen betaalt de klant wel voor een aanvullende beoordeling. En dat voelt hij in de portemonnee', zegt Wieles. 'Bovendien is de dreiging dat de accreditatie wordt ingetrokken schadelijk voor de organisatie. Als dat gebeurt, mogen bedrijven ons keurmerk niet meer gebruiken. Dat valt op bij hun klanten', weet hij. 'Toezicht, accreditatie- en erkenningsregelingen werken alleen als je maatregelen kunt nemen wanneer het misgaat. Dat staat als een paal boven water. Zonder sanctiemogelijkheden heeft toezicht weinig zin.'

Deel 3. Toetsingsstelsysteem



Toetsingscommissies
op 31 december 2008

-
- 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, toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen. Met opzet heeft de wetgever bij de totstandkoming van de WMO niet gekozen voor beoordeling door de centrale overheid. Voorkómen moest worden dat de centrale overheid een te grote stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en een vorm van staatsethiek zou ontstaan. In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's en CCMO de meest relevante gebeurtenissen uit 2008 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 60).

Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Daaronder valt, door de bank genomen, al het onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Maar ook het therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen komt voor hun rekening, evenals, bij dezelfde kwetsbare groepen, het niet-therapeutisch observationeel onderzoek. Alleen voor bepaalde typen onderzoek heeft de wetgever gekozen voor 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 of xenotransplantatie of bijvoorbeeld onderzoek met kinderen die zelf geen baat

kunnen hebben bij deelname, zogenaamd 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 60.

Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 30 erkende METC's. Dat is er één minder dan in 2007. De CCMO trok, op verzoek, de erkenning in van de METC van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam. De commissie van dit ziekenhuis droeg in 2008 haar dossiers over aan de METC van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) te Nieuwegein.

Sinds 1 januari 2008 geldt de tienprotocolleneis, waarbij wordt uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen protocollen over een periode van twee kalenderjaren. METC's die in twee kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar beoordelen, verliezen hun erkenning. Zoals te zien in de tabel (zie blz 42) hebben twee erkende commissies niet aan deze eis kunnen voldoen. Het betreft de METC van Het Roessingh, centrum voor revalidatie te Enschede, en de METC van SRL/IRV uit Hoensbroek (Limburg). De CCMO zal in 2009 overgaan tot intrekking van de erkenning van deze commissies. Daarnaast zijn er vijf METC's die de afgelopen twee kalenderjaren gemiddeld minder dan 15 onderzoeksdossiers per jaar beoordeelden.

In 2008 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend.

Spreiding toetsingswerk

Op de kaart 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. Binnen de groep van erkende METC's zijn grofweg drie typen commissies te onderscheiden: de commissies van de acht universitaire medische centra (UMC's), die van zestien overige instellingen en ziekenhuizen, en zes 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 2008 samen goed voor de beoordeling van 68 procent van al het onderzoek in ons land (zie blz 45). Het percentage onderzoek dat is beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's bleef in 2008 met 11 procent vrijwel ongewijzigd ten opzichte van 2007. Ook het percentage protocollen dat de niet-instellingsgebonden METC's beoordeelde, bleef gelijk (17%). Vergeleken met 2007 kwam de CCMO met 4 procent tot een verdubbeling van het percentage door haar beoordeelde onderzoeksdossiers.

Besluiten per commissie

Het aantal besluiten dat de diverse toetsingscommissies in 2008 namen, is weergegeven in de tabel op blz 42. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. Uit het overzicht blijkt dat de METC van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam de afgelopen

De aantallen van 2008 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden oordelen.

Aantal besluiten per commissie

type commissie

CCMO jaarverslag 2008

42 | 43

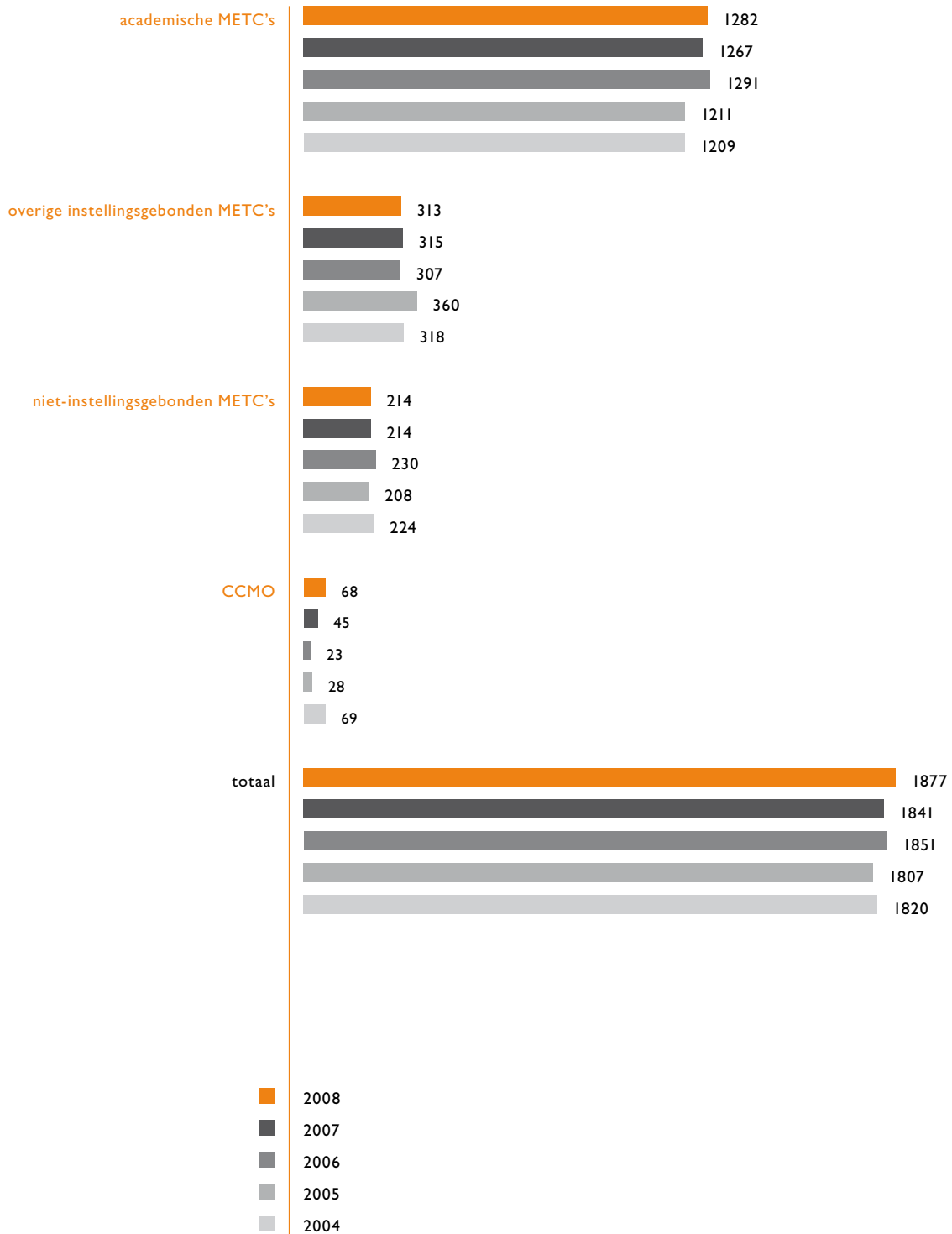
Naam van instelling/plaats	gemiddeld						type commissie
	2004	2005	2006	2007	2008	'07 – '08	
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	201	217	229	209	204	207	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	172	151	181	159	178	169	■
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	178	155	180	180	157	169	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	155	187	159	179	156	168	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	149	126	138	163	138	151	■
Leids Universitair Medisch Centrum	119	105	123	139	143	141	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	136	137	161	113	160	137	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam	100	131	120	125	146	136	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO), Assen	73	70	63	80	65	73	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag	69	28	23	45	68	57	■
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	36	36	47	51	30	41	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Almere	55	56	51	26	45	36	■
METC Zuidwest Holland, Delft	14	21	22	30	38	34	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg	15	17	22	35	33	34	■
Independent Review Board (IRB), Amsterdam	35	19	30	31	33	32	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein	3	20	33	32	30	31	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht*	36	33	35	30	23	27	■
Isala Klinieken, Zwolle	25	25	21	27	26	27	■
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam	27	24	25	19	25	22	■
Atrium Medisch Centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen	15	21	17	19	24	22	■
Wageningen Universiteit	10	22	14	23	21	22	■
METC Noord-Holland, Alkmaar	17	27	23	13	28	21	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	14	18	16	10	21	16	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (TWOR)	-	15	11	14	17	16	■
Independent Review Board Nijmegen (IRBN)	10	13	17	12	15	14	■
Medisch Spectrum Twente, Enschede	10	16	11	11	15	13	■
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven	16	10	13	12	11	12	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam	26	19	10	12	10	11	■
Regionale Toetsingscie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden	2	8	13	12	9	11	■
SRL/iRv, Hoensbroek	12	16	13	8	8	8	■
Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede	12	11	10	14	0	7	■
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam**	9	16	8	12	0	6	■

* METIGG: cijfers niet volledig ingestuurd voor 12 januari 2009

** OLVG: erkenning ingetrokken per 10 april 2008

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

Besluiten per type toetsingscommissie



twee jaren de meeste oordelen gaf. Zij kwam uit op een gemiddeld aantal van 207 beoordelingen per jaar. Van één commissie ontving de CCMO in 2008 geen enkel besluit: de METC van Het Roessingh, centrum voor revalidatie te Enschede. Een vergelijking tussen het aantal besluiten dat de commissies in respectievelijk 2007 en 2008 gaven, laat zien dat er bij de METC van de Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG, Almere) sprake is van een aanzienlijke stijging. Nam zij in 2007 nog 26 besluiten, in 2008 kwam de commissie uit op totaal 45 besluiten. Bezien over een langere periode blijkt dat 2007 voor deze commissie een jaar was met uitzonderlijk weinig besluiten. In dat jaar besloot de CCMO in het kader van haar rol als toezichthouder dat de METC van de STEG eerst haar organisatie moest verbeteren alvorens zij weer kon overgaan tot het beoordelen van nieuwe onderzoeksprotocollen.

Ook de METC Noord-Holland (Alkmaar) kende in 2008 een forse stijging van het aantal beoordeelde onderzoeksprotocollen ten opzichte van 2007: het aantal nam toe van 13 naar 28. Ook hier blijkt 2007 een uitbijter te zijn, waarschijnlijk het gevolg van de ziekte van de secretaris. Met 28 beoordeelde protocollen in 2008 is deze commissie weer terug op haar oude niveau.

Bij de CCMO zelf nam het aantal beoordeelde onderzoeksprotocollen in 2008 voor het tweede jaar op rij fors toe, van 23 in 2006 naar 45 in 2007 tot 68 in 2008. Deze stijging was onder meer het gevolg van een toename van het aantal protocollen voor vaccinstudies en onderzoek op het gebied van celtherapie dat bij de CCMO werd ingediend. Het aantal besluiten over vaccinstudies (inclusief een besluit op bezwaar) verdubbelde van 12 in 2007 naar 24 in 2008, die voor celtherapiestudies namen toe van 8 naar 13.

Besluiten per type commissie

Het percentage oordelen per type METC (universitair, overig instellingsgebonden, niet-instellingsgebonden) bleef in 2008 ongeveer gelijk ten opzichte van 2007. Een nadere analyse leert dat de Stichting BEBO (Assen) in haar eentje goed is voor ongeveer de helft van al het beoordeelde fase-1-onderzoek in Nederland (zie grafiek op blz 47). Stichting BEBO en STEG zijn samen goed voor de medisch-ethische toetsing van 62 procent van het fase-1-onderzoek.

Vijf METC's beoordeelden in 2008 in het geheel geen geneesmiddelenonderzoek, tien commissies beoordeelden tussen de één en tien protocollen voor geneesmiddelenstudies. De overige 17 METC's beoordeelden er het afgelopen jaar elk tien of meer (zie blz 47).

Leden METC's

Nieuwe commissieleden in een METC moeten ter goedkeuring worden voorgedragen aan de CCMO. Zij bekijkt, aan de hand van het cv en een opgave van belangen en (neven)functies, of het kandidaatlid voldoet aan de eisen die zij aan de betreffende discipline stelt.

In een erkende METC is de vertegenwoordiging van vijf disciplines verplicht: een arts, een jurist, een methodoloog, een ethicus en een proefpersonenlid. METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, moeten daarnaast ook beschikken over een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog. Deze laatste twee disciplines mogen in één en dezelfde persoon verenigd zijn.

De CCMO houdt ook bij of de samenstelling van METC's na een mutatie nog aan de eisen van de WMO voldoet en of er niet zoveel 'overige leden' in een commissie actief zijn, dat de balans verstoord raakt.

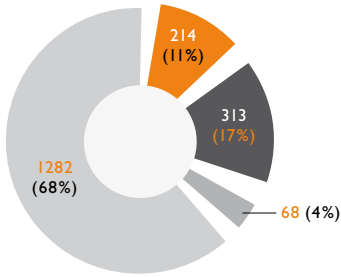
De CCMO ontving in 2008 totaal 106 verzoeken van erkende METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. In 93 gevallen (88%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en de geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in 28 gevallen plaats op grond van een mandaat van de CCMO buiten de plenaire vergadering om. Het gaat dan om de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet wettelijk verplichte) disciplines en om leden die al eerder deskundig zijn bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting willen nemen in een andere erkende METC. Ten aanzien van de laatste categorie geldt overigens wel dat hun deskundigheid in een plenaire vergadering wordt beoordeeld als de deskundigheidseisen in de tussenliggende periode zijn gewijzigd.

De 65 andere positieve besluiten zijn door de CCMO in de plenaire vergadering genomen.

In 12 gevallen sprak de CCMO zich negatief uit over de deskundigheid en/of geschiktheid van kandidaat-leden. De afwijzingen betroffen vier ziekenhuisapothekers, vier ethici, drie juristen en één arts. In vier gevallen is door de betreffende METC tegen het afwijzende besluit bezwaar aangetekend bij de CCMO.

Bij het eerste bezwaar ging het om een ethicus die noch beschikte over een dissertatie, noch over wetenschappelijke publicaties op zijn naam. Daarmee beschikte hij niet over de vereiste aantoonbare kennis op het gebied van gezondheidsethiek. In het bezwaar werd dit laatste niet bestreden, maar gewezen op de bij de betrokkene aanwezige ruime kennis van en ervaring in de gezondheidsethiek en zijn betrokkenheid bij vele publicaties van anderen. In bezwaar erkende

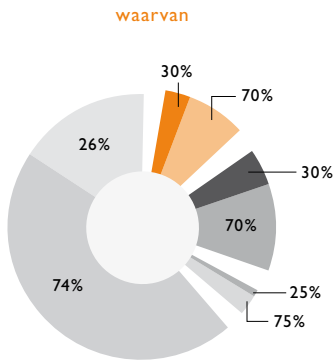
Besluiten per type toetsingscommissie 2008



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

totaal 1877 besluiten

waarvan



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

totaal 626 besluiten geneesmiddelenonderzoek

totaal 1251 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

de CCMO het belang van deze werkzaamheden in het licht van de deskundigheidseisen die aan een lid-ethicus worden gesteld, maar vond deze basis onvoldoende om te concluderen dat sprake was van aantoonbare kennis van de gezondheids-ethiek. Mede met het oog op het voorkómen van willekeurig beleid ten aanzien van de beoordeling van kandidaat-leden ethici hield de CCMO vast aan de door haar gestelde objectieve criteria en verklaarde het bezwaar ongegrond.

Het tweede bezwaar betrof een ziekenhuis-apotheker. De CCMO verklaarde het bezwaar gegrond nadat uit nadere en verduidelijkte informatie aangaande het cv van de betrokkene bleek dat wel sprake was van aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Betrokkene bleek door langdurig lidmaatschap en voorzitterschap van een METC wel degelijk te beschikken over inhoudelijke ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in zijn vakgebied en was daarnaast bezig met een promotie.

Bij het derde en vierde bezwaar was sprake van jurist-leden waarbij de vraag bestond of de betrokkenen beschikten over aantoonbare kennis van en affiniteit met het gezondheidsrecht. Beide kandidaat-leden beschikten over kennis en ervaring op het gebied van letselschade. Dit achtte de CCMO niet voldoende, omdat de werkzaamheden op dit terrein primair betrekking hebben op het gebied van het aansprakelijkheidsrecht, waarbij gezondheidsrechtelijke aspecten slechts zijdelings aan bod komen. Het ene bezwaar achtte de CCMO gegrond nadat uit een nadere toelichting op het cv bleek dat de kennis van en ervaring met het gezondheidsrecht veel breder waren dan in eerste instantie uit het cv was af te leiden. Ten

aanzien van het andere bezwaar kwam de CCMO niet tot een positief besluit. In bezwaar werden geen (nieuwe) argumenten aangedragen die het primaire besluit in een ander daglicht stelden. De CCMO bleef bij haar standpunt dat de typisch gezondheidsrechtelijke vraagstukken die bij de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek een belangrijke rol spelen, slechts zijdelings aan bod komen op het terrein van het medisch aansprakelijkheidsrecht. De recente werkzaamheden van de betrokkene als jurist in dienst van een ziekenhuis achtte de CCMO wel van belang in het licht van de gestelde eisen, maar niet langdurig genoeg.

Tot slot heeft de CCMO naar aanleiding van één aanmelding tot goedkeuring van een nieuw commissielid geen reactie van de betrokken METC ontvangen nadat zij om nadere informatie had verzocht.

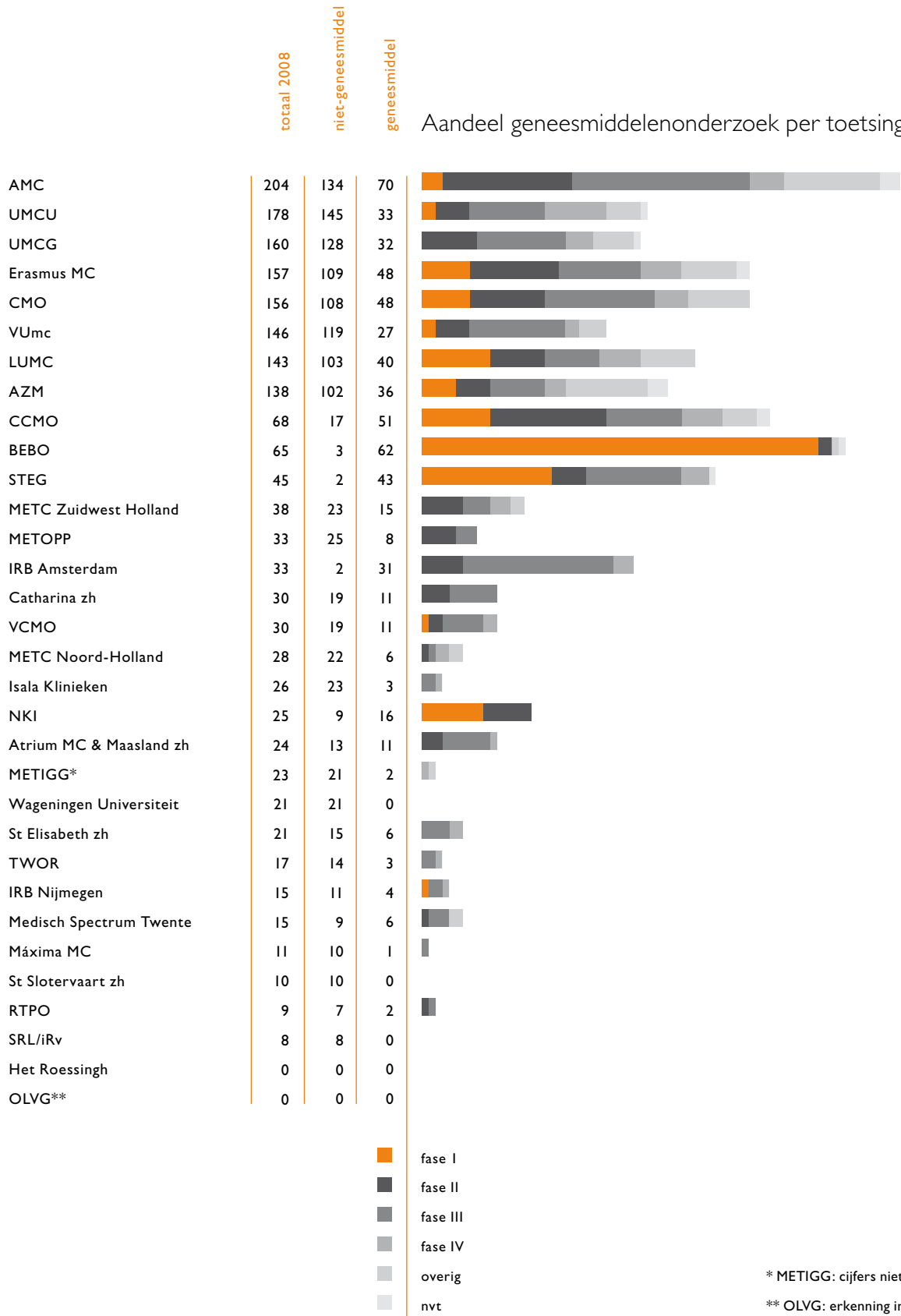
Termijnen

Bij het toetsen van onderzoek zijn de toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Voor 'gewoon' wmo-onderzoek is die termijn vastgesteld op maximaal 112 dagen. Als de toetsingscommissie vragen heeft gesteld aan de indiener, wordt de klok voor een bepaalde tijd stopgezet. Hierdoor kan de totale looptijd van een beoordeling alsnog langer duren dan 112 dagen. Voor onderzoek met geneesmiddelen gelden andere, kortere termijnen. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de toetsingscommissie (een erkende METC of de CCMO) geldt een termijn van maximaal 60 dagen. Daarop bestaat een aantal uitzonderingen, maar deze gelden alleen voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek die bovendien uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld.

Er is bij de beoordeling door de toetsingscommissie maar één klokstop toegestaan. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of minister van vws) geldt een termijn van maximaal 14 dagen. Ook hier bestaat – bij bepaalde door de CCMO te beoordelen onderzoeksgebieden – weer een aantal uitzonderingen op, maar opnieuw geldt dat de termijn nergens langer mag zijn dan 112 dagen. Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

Op dit moment heeft de CCMO geen cijfers over hoe de verschillende toetsingscommissies met de termijnen omgaan. Zij houdt alleen een overzicht bij van de eigen termijnen (zie blz 60). Via de portal ToetsingOnline (zie blz 56) houdt echter een toenemend aantal toetsingscommissies de eigen beoordelingstermijnen actief bij. 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 toetsingscommissie als indieners beter en eenduidiger zicht op de tijd die met de toetsing is gemoeid. Dat is winst, voor alle partijen.

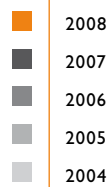
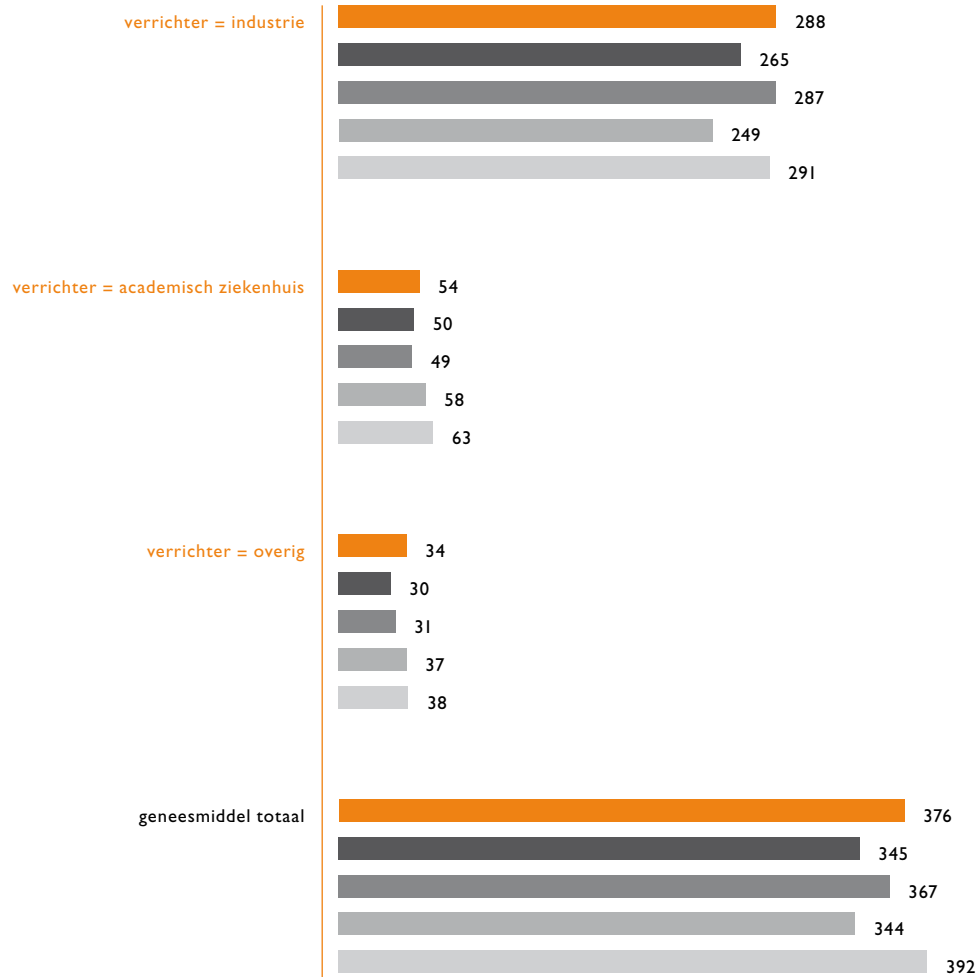
Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



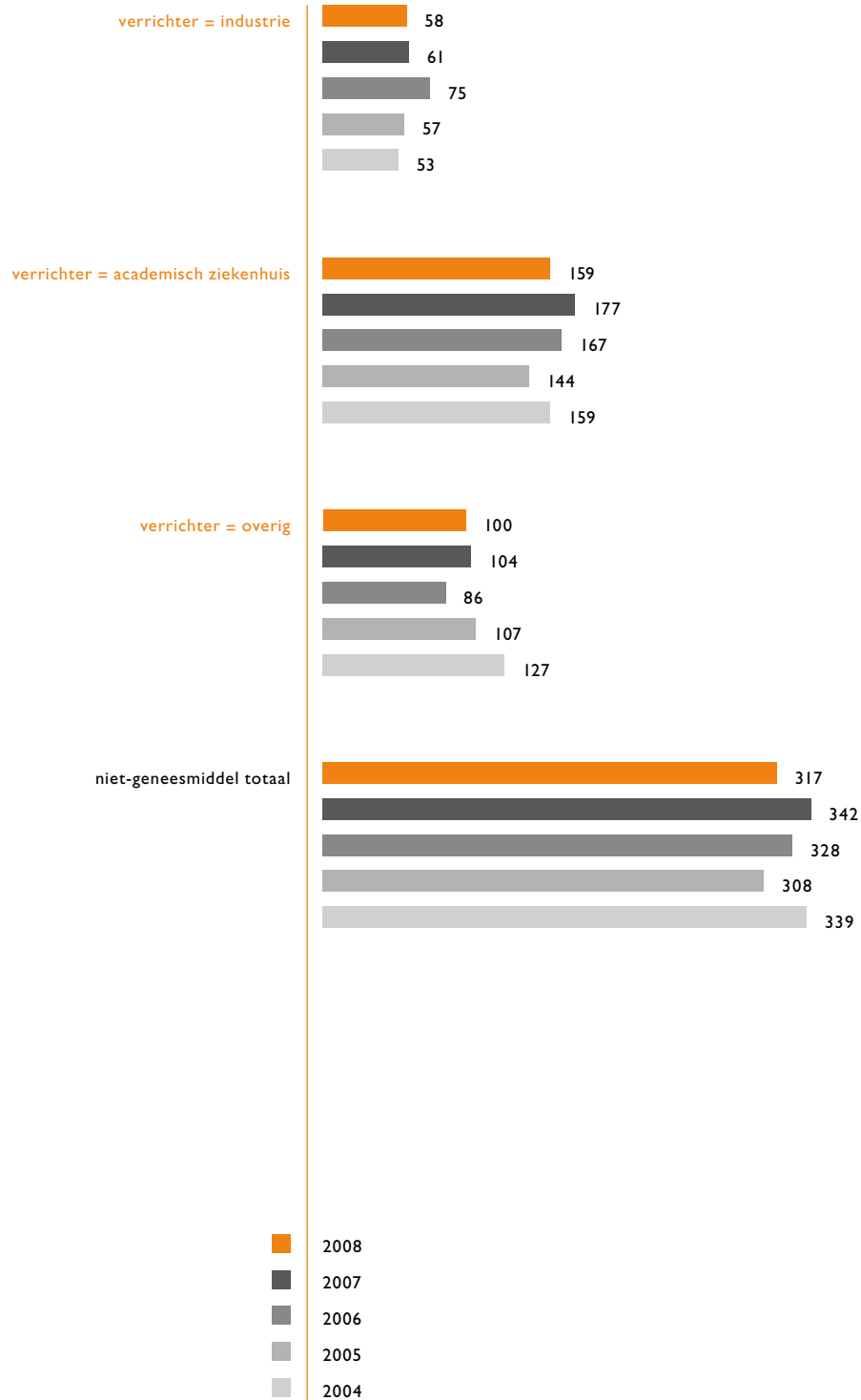
* METIGG: cijfers niet volledig ingestuurd voor 12 januari 2009

** OLVG: erkenning ingetrokken per 10 april 2008

Multicenteronderzoek geneesmiddel



Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



Voorzittersoverleg

Tweemaal per jaar worden de voorzitters van alle erkende METC's uitgenodigd voor een voorzittersoverleg. Doel hiervan is om de ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek te bespreken en waar mogelijk tot afstemming te komen. Ook wordt van gedachten gewisseld over ervaren knelpunten en ethische dilemma's bij de toetsing. In 2008 vond het overleg plaats op 21 mei en 26 november. Tijdens deze bijeenkomsten werden respectievelijk 16 en 19 commissies, inclusief de CCMO, door hun (vice-)voorzitter vertegenwoordigd.

Eén van de besproken onderwerpen betrof de afname en opslag van lichaamsmateriaal en toekomstig onderzoek hiermee: het zogenaamde biobankenonderzoek. Centraal stond de vraag hoe en wanneer medisch-ethische toetsing van dit type onderzoek moet plaatsvinden. Op veel plaatsen in het land wordt gewerkt aan het opzetten van biobanken, onder meer bij de acht universitaire medische centra in de vorm van het Parelsnoer Initiatief. Er bestaat echter onduidelijkheid over de verplichtingen voor medisch-ethische toetsing van zowel het verzamelen van lichaamsmateriaal en data als toekomstig onderzoek met dit materiaal. Wetgeving op dit gebied laat op zich wachten. Ondertussen ontvangen de METC's wel verzoeken om biobankonderzoek te beoordelen. Tijdens het voorzittersoverleg meldden vertegenwoordigers van het ministerie van VWS dat het departement zou komen met nadere uitleg. Hiermee zou, tot de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal er is, een tussentijdse oplossing worden gecreëerd. Aan het eind van het verslagjaar was de VWS-biobankenbrief nog niet door de CCMO en de METC's ontvangen.

Daarnaast kwam de afbakening van het begrip geneesmiddelenonderzoek aan de orde. Vraag is namelijk of een onderzoek waarin een geneesmiddel wordt gebruikt in de zin van de wet ook altijd een geneesmiddelenonderzoek is. En wanneer is een middel dat onderzocht wordt in een klinische studie een geneesmiddel en wanneer bijvoorbeeld een voedingsmiddel? Duidelijk werd dat de afbakening niet altijd scherp te bepalen is. De voorzitters waren eensgezind in de overtuiging dat voor elk middel (geneesmiddel, voedingsmiddel of anderszins) adequate productinformatie beschikbaar moet zijn. Alleen dan kan de veiligheid ervan in klinisch onderzoek goed worden beoordeeld.

Het toezicht op erkende METC's is tweemaal besproken. Er is ingegaan op de rol van de verschillende instanties. Daarnaast kwam het systeem van METC-visitaties uitgebreid aan bod. Een ander terugkerend onderwerp was de schriftelijke informatie voor proefpersonen (zie kader blz 13). Verder is aandacht besteed aan te stellen eisen aan onderzoekers van WMO-plichtig onderzoek en aan de taakinvulling van de CCMO als bevoegde instantie bij geneesmiddelenonderzoek.

Secretarissenwerkgroep

De secretarissenwerkgroep bestaat uit secretarissen van de erkende METC's. In 2008 namen 48 secretarissen van 30 erkende METC's deel aan deze werkgroep. De werkgroep is in het verslagjaar driemaal bijeen geweest.

Opnieuw stond digitalisering in 2008 hoog op de agenda. Zo zijn de ontwikkelingen rond de web-portal ToetsingOnline besproken en is aandacht besteed aan het digitaliseren van onderzoeksdossiers. Ook de mogelijkheden van de digitale verspreiding van vergaderstukken is aan de orde geweest. Enkele secretarissen meldden hiertoe, in navolging van de CCMO, te willen overgaan. Om de secretariaten daarbij te ondersteunen, is naar alle erkende METC's een geïllustreerde handleiding gestuurd. Hierin staat stap voor stap beschreven hoe de agenda en de vergaderstukken (inclusief de omvangrijke onderzoeksdossiers) op een overzichtelijke manier kunnen worden gedigitaliseerd. Verder werden steeds de resultaten van de pilot 'Digitale verzending van METC-besluiten naar de CCMO' besproken.

Om het beoordelingsproces te optimaliseren, is gekeken of het regelen van de WMO-proefpersonenverzekering, de aansprakelijkheidsverzekering en de informatieverstrekking aan proefpersonen efficiënter kan. Hiervoor is een externe spreker, de heer J. Stappers, directeur van MediRisk, uitgenodigd. Met name het afsluiten van een WMO-verzekering bij multicenteronderzoek was onderwerp van discussie. Gepleit werd voor één WMO-verzekering voor alle deelnemende Nederlandse centra, ook bij *investigator-initiated* trials. Bij multicenteronderzoek moet vaak ieder deelnemend centrum zelf een WMO-verzekering afsluiten. Dit wordt als omslachtig ervaren, leidt tot veel bureaucratie en soms tot verwarring. Daarnaast zijn twee werkgroepen aan de slag gegaan met respectievelijk de functieomschrijving van de secretaris en het opstellen van regels voor de archivering van onderzoeksdossiers en andere documenten bij de METC's. Ook zijn voorstellen besproken voor de afslanking van het ABR-formulier. In 2008 verscheen ook het rapport 'Normenkader medisch-ethische toetsingscommissies', dat het CBO in opdracht van de CCMO opstelde. Het rapport is besproken tijdens een bijeenkomst van de secretarissenwerkgroep, waarbij vooral is ingegaan op zaken die van invloed zijn op de werkzaamheden van de secretariaten van de METC's. Ook is de VWS-brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek. Algemene informatie voor de proefpersoon' besproken en toegelicht.

CBO-rapport Normenkader erkende METC's

In 2007 verscheen het CBO-rapport 'Doorlichting visitatiesysteem medisch-ethische toetsingscommissies'. De belangrijkste uitkomsten waren dat een professioneel uitgevoerde visitatie een belangrijke rol kan spelen in het kwaliteitssysteem van METC's. Een aantal partijen adviseerde meer betrokkenheid van de CCMO bij het bewaken van de kwaliteit van METC's. Ook werd het van belang geacht om duidelijke normen te hebben voor de kwaliteitstoetsing. Dit laatste was voor de CCMO aanleiding om het CBO, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, te verzoeken om samen met het veld kwaliteitsnormen op te stellen waaraan een METC moet voldoen om te worden erkend, dan wel haar erkenning te behouden. Vervolgens is een werkgroep samengesteld waaraan een aantal ervaren METC-leden, secretarissen en een lid van de BegeleidingsCommissie Visitaties van de NVMETC (BeCo) op persoonlijke titel deelnamen. Hieraan is een inspecteur van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) als toevoerder toegevoegd. Reden hiervoor was om te komen tot kwaliteitsnormen die congrueren met eventuele inspectieactiviteiten van de IGZ bij de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek op de werkvloer. Het proces is ondersteund door twee adviseurs van het CBO. Het project startte zonder formeel overleg met de BeCo. Dit was voor de BeCo aanleiding om in april 2008 haar visitatiewerkzaamheden op te schorten.

De werkgroep is driemaal bijeen geweest.

In augustus 2008 is een conceptrapport ter consultatie voorgelegd aan alle erkende METC's, de NVMETC, de BeCo, de IGZ en het ministerie van VWS. In het rapport zijn de belangrijkste

taakgebieden van de METC's vastgesteld, met per taakgebied een aantal concrete kwaliteitsnormen. De CCMO ontving 15 reacties. De meeste waren positief, maar er waren veel kritische opmerkingen ten aanzien van het visitatiesysteem. Na verwerking van het commentaar is het rapport tijdens het najaarsvoorzittersoverleg met de METC's besproken en uiteindelijk in november vastgesteld in de CCMO-vergadering.

De volgende stap is te komen tot een visitatiesysteem waarbij het normenkader als basis dient. Eind 2008 vond met een vertegenwoordiging van de BeCo een oriënterend gesprek plaats over de inbedding van de METC-visitaties in het totale kwaliteitssysteem. Voorstel is dat de BeCo een plan uitwerkt om tot een goed METC-visitatiesysteem te komen. Daarnaast heeft de BeCo laten weten haar visitaties te willen hervatten. In 2009 zal na overleg met de NVMETC worden gestart met de tweede fase. Doel hiervan is te komen tot een nieuw visitatiesysteem.

Transparantie toetsingssysteem

De CCMO hecht grote waarde aan een transparant toetsingssysteem. De maatschappij, proefpersonen en patiënten, maar ook onderzoekers en bedrijven moeten duidelijk zicht kunnen krijgen op de beoordeling van onderzoeksdossiers door erkende METC's en de CCMO. De CCMO houdt toezicht op deze toetsingscommissies en publiceert de samenstelling van alle commissies op haar website. Via de webportal ToetsingOnline kunnen indieners van onderzoeksdossiers het beoordelingsproces volgen. Daarnaast is eind 2008 een testversie van het openbare CCMO-trialregister in gebruik genomen (zie blz 56).



**‘Het lijkt nog
wel het stenen
tijdperk.’**

Margreet Rienstra

Quality Assurance Manager bij het CHDR

De digitalisering van het toetsingsproces moet sneller doorzetten

Margreet Rienstra is Quality Assurance (QA) Manager bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden. Haar hoofdtaak is het onderhoud van het interne kwaliteitssysteem. Ze reviewt jaarlijks alle SOP's en voert dagelijks audits uit: op documenten én de uitvoering van klinische studies.

Het Centre for Human Drug Research (CHDR) voert jaarlijks zo'n dertig fase-1-onderzoeken uit: 80 procent voor commerciële opdrachtgevers en 20 procent *investigator-initiated* onderzoek. 'We maken daarbij geen onderscheid,' aldus Rienstra. 'Al het onderzoek met mensen moet aan dezelfde kwaliteitsnormen voldoen. Daarbij gaat het om de twee pijlers van *Good Clinical Practice* (GCP): het bewaken van de veiligheid van de proefpersonen en het zorgen voor betrouwbare onderzoeksdata.'

Het CHDR heeft een eigen kwaliteitssysteem. 'Dat garandeert dat we in staat zijn om een complete onderzoeksvraag eenduidig uit te voeren: van het schrijven van het onderzoeksprotocol tot en met de statistische analyse', aldus Rienstra. Daarnaast komen veel potentiële opdrachtgevers eerst een audit uitvoeren op het kwaliteitssysteem van het CHDR. 'De farmaceutische industrie doet dat bij vrijwel alle partijen waarmee ze samenwerkt. Maar ik heb nog nooit een opdrachtgever horen zeggen: "Zo, nu wil ik de METC auditten".'

In principe zouden UMC's interne auditoren kunnen aanstellen om hun researchafdeling en METC te auditten. 'Dat lijkt me een goede zaak', zegt Rienstra. 'Maar dan moeten zij daar wel procedures voor opstellen, want je moet wel afspreken hoe en waarop je gaat auditten.'

De kwaliteitsborging is voor Rienstra een fulltime baan. Ze reviewt eens per jaar alle *standard operating procedures* (SOP's) – totaal ongeveer 180 – om te controleren of die nog steeds in overeenstemming zijn met de actuele wet- en regelgeving en of ze onderling consistent zijn. Ook voert ze dagelijks interne audits uit: op alle onderzoeksprotocollen en -rapporten, digitale systemen en bijvoorbeeld het registratiesysteem voor *adverse events*. Daarnaast audit ze externe organisaties die voor het CHDR werkzaamheden uitvoeren zoals labonderzoek of het archiveren van onderzoeksdata. Met regelmaat is Rienstra ook als auditor aanwezig bij de praktische uitvoering van klinische studies. 'Het onderzoek moet gebeuren volgens het protocol dat door de METC is goedgekeurd én volgens onze eigen SOP's', vertelt ze. 'Ik observeer of onze onderzoekers zich daaraan houden.' In individuele gevallen mag een onderzoeker, mits onderbouwd en vastgelegd, afwijken van een SOP. 'Moet men

te vaak van de procedure afwijken, dan deugt zo'n SOP natuurlijk niet. Die wordt dan aangepast', zegt Rienstra.

Bij het CHDR schrijven de medewerkers die verantwoordelijk zijn voor de betreffende procedure, ook de SOP daarvoor. Dat kan de directeur zijn, een onderzoeker, maar ook een researchverpleegkundige of een administratief medewerker. 'Dat is belangrijk, want zij moeten die SOP's zelf gebruiken en levend houden', benadrukt Rienstra. 'Vervolgens controleer ik dan de SOP. Wijzig een procedure, dan updaten we die meteen. Soms moet dat driemaal in een halfjaar. De afgelopen tijd is er bijvoorbeeld veel veranderd rond de indiening van onderzoeksprotocollen bij de bevoegde instantie. Eerst was digitaal aanleveren nog optioneel, nu is dat verplicht. Daar zijn onze SOP's op aangepast.'

Als het aan Rienstra ligt, zou het digitaliseringsproces rond medisch-ethische toetsing sneller mogen doorzetten. 'De CCMO heeft ToetsingOnline gefaciliteerd. Het is jammer dat nog niet alle erkende METC's daarvan gebruikmaken', zegt ze. 'Soms, als we in zeventienvoud een onderzoeksprotocol moeten aanleveren, denk ik: "Jongens, in welke eeuw leven we nu?" Het lijkt nog wel het stenen tijdperk. Dat kan veel efficiënter.'

'Maar let wel', benadrukt Rienstra, 'ik heb veel respect voor METC-leden, want die zitten waarschijnlijk op zondagmiddag onderzoeksprotocollen te lezen.'

Digitalisering

Webportal ToetsingOnline

In 2008 ging de portal ToetsingOnline haar derde jaar in. Via de portal kunnen indieners het ABR-formulier online indienen, toetsingscommissies en bevoegde instanties hun beoordelingsproces registreren en kan de indiener het proces via internet volgen. In juni is een verbeterde en snellere versie van ToetsingOnline in gebruik genomen. De CCMO ontving hierover veel positieve reacties van erkende METC's. Het aantal gebruikers van ToetsingOnline is in drie jaar tijd gestegen naar 6000. Het aantal actieve gebruikers ligt iets lager. Het aantal ABR-formulieren dat sinds de start is aangemaakt, ligt rond de 15.450.

In februari verzond de CCMO een brief naar alle erkende METC's over de verplichting tot adequate bewaking van de beoordelingstermijnen. Mede hierdoor mocht ToetsingOnline het afgelopen kalenderjaar drie nieuwe METC's als gebruiker verwelkomen: na instructie in augustus zijn de METC's van het Slotervaartziekenhuis, het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en de Commissie Mensgebonden Onderzoek (CMO) regio Arnhem-Nijmegen gestart met het verwerken van hun besluiten via de portal. Van de 30 erkende METC's werken er 24 met ToetsingOnline.

December 2008 is de testversie van het openbare CCMO-trialregister gelanceerd. Dit betekent dat iedereen met toegang tot internet kan zoeken in de openbare databank met kerngegevens over mensgebonden onderzoek. In het komende jaar wordt de module geoptimaliseerd en zal bij de WHO erkenning van het CCMO-trialregister worden aangevraagd. Als deze erkenning een feit is, kan vermelding in een (ander) erkend openbaar trialregister achterwege blijven. Zo ver is het echter

nog niet. Tot die tijd kunnen onderzoekers terecht bij de reeds erkende trialregisters.

In 2008 is de module 'Melden ongewenste bijwerkingen/voorvallen' van ToetsingOnline opgeleverd. Hiervoor wordt nauw samengewerkt met het Nederlands Bijwerkingen Centrum (LAREB), dat zorgt voor de invoering van een deel van de gegevens in de EudraVigilance-databank. Gebruikers/onderzoekers kunnen via de module ernstige bijwerkingen (SUSAR's) en ernstige voorvallen (SAE's) die plaatsvonden in hun onderzoek, in één keer digitaal melden bij zowel de METC als de bevoegde instantie (BI). Hiertoe zijn twee eenvoudige elektronische formulieren ontwikkeld: één voor het melden van SUSAR's en één voor het melden van SAE's. Tevens is er een verkorte versie van het SUSAR-formulier voor het geval alleen een pdf-bestand van de melding wordt bijgevoegd. Zowel voor indieners als METC's zijn alle meldingen en de afhandeling daarvan te zien op één overzichtelijk scherm. Dat is vooral van belang voor METC's; zij ontvangen nu namelijk op weinig gestructureerde wijze van indieners vele meldingen van bijwerkingen en voorvallen op papier (per post of fax) of per e-mail. Veel van deze meldingen zijn niet verontrustend, maar een onafhankelijke beoordeling door de toetsingscommissie is wel noodzakelijk. Helaas is niet altijd direct duidelijk op welke studie de (papieren) melding van toepassing is. De secretariaten van de METC's moeten dan veel werk verrichten om deze informatie te achterhalen. Ook bij zogenaamde follow-ups van meldingen is niet altijd direct te zien welke informatie is toegevoegd, vergeleken met de eerste melding. Daarnaast missen METC-leden per onderzoeksdossier een overzichtelijke lijst van alle meldingen binnen één studie. De nieuwe module van ToetsingOnline moet

hierbij soelaas bieden. De invoering zal leiden tot meer structuur in en overzicht van de meldingen, zodat onderzoekers en METC's de veiligheid van proefpersonen in het onderzoek beter kunnen bewaken.

Voordat de module volledig operationeel is voor alle gebruikers van ToetsingOnline, wordt in een pilot getest of deze goed werkt voor zowel de indiener als de METC. De CCMO startte hiertoe in oktober 2008 met een pilot. Alle Nederlandstalige gebruikers van ToetsingOnline die bij de CCMO als toetsingscommissie een onderzoeksdossier indienden, zijn hierover geïnformeerd. Begin 2009 wordt de pilot uitgebreid met drie erkende METC's (Independent Review Board Amsterdam, METC Zuidwest Holland en de METC van het academisch ziekenhuis Maastricht). In 2009 wordt de pilot geëvalueerd. Voorts wordt de bijwerkingenmodule verder uitgebreid en werkt de CCMO aan een Engelstalige versie van ToetsingOnline. Daar veel geneesmiddelenonderzoek in internationaal verband plaatsvindt, worden meldingen vaak vanuit het buitenland ingediend. Ook deze indieners moeten ToetsingOnline kunnen gebruiken.

Digitale verzending van METC-besluiten naar de CCMO

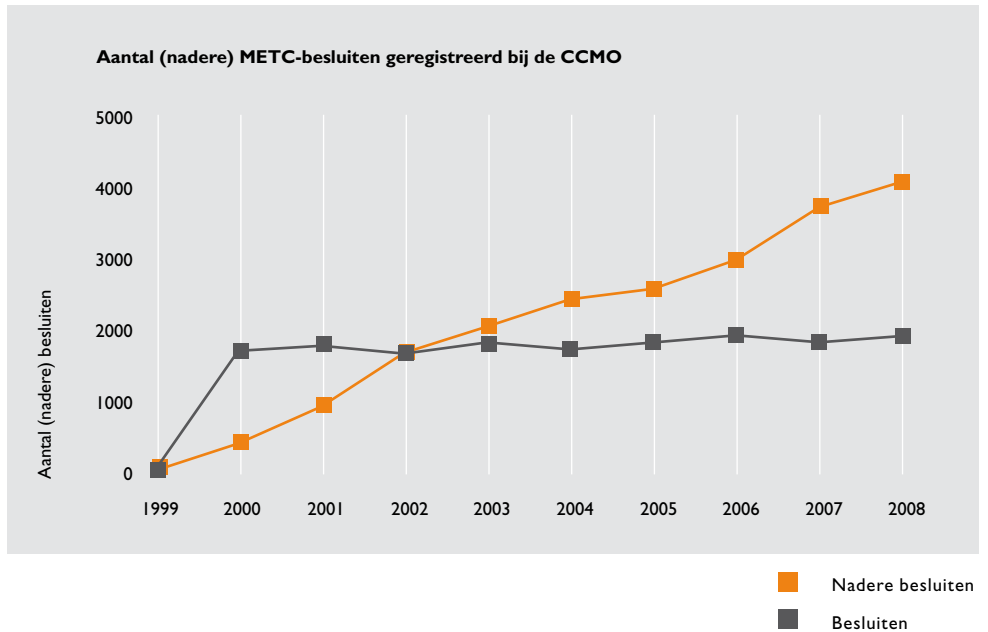
De CCMO heeft de wettelijke taak om van al het onderzoek dat een erkende METC beoordeelt een afschrift van zowel het besluit als de kerngegevens van de studie te registreren. Deze kerngegevens vult de indiener in op het Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier (ABR-formulier). Als gevolg van deze taak heeft de CCMO een uniek overzicht van alle klinische studies in ons land. Dat overzicht loopt vanaf 1 december 1999, de dag dat de volledige wmo in werking trad.

De CCMO ontvangt in verband met haar registratietak taak zowel het (primaire) besluit als de nadere besluiten. De erkende METC's stellen de (primaire) besluiten op schrift nadat de beoordeling van het onderzoeksdossier is afgerond.

Pas als de commissie met het schriftelijke besluit groen licht heeft gegeven, kan het onderzoek van start gaan. Wanneer er vervolgens tijdens de uitvoering van de studie wijzigingen van het onderzoeksdossier (moeten) plaatsvinden, legt de onderzoeker een wijzigingsvoorstel of amendement ter beoordeling voor aan de METC die het oorspronkelijke onderzoeksdossier heeft goedgekeurd. De METC legt de beoordeling van de wijziging vast in een nader besluit. Ook hier geldt weer dat de wijziging van het onderzoek pas ingaat nadat de onderzoeker van de erkende METC een positief nader besluit heeft ontvangen. De wijzigingsvoorstellen die tijdens de uitvoering van onderzoeken ter beoordeling worden voorgelegd, zijn zeer verschillend van aard. Het kan gaan om een wijziging van het onderzoeksprotocol of om een aanpassing van de proefpersoneninformatie vanwege opgetreden bijwerkingen. Ook kan het, bij multicenteronderzoek, gaan om de toevoeging van een nieuw deelnemend centrum.

Het aantal METC-besluiten geeft een beeld van de omvang van het klinisch onderzoek in ons land. Dit aantal is al jaren min of meer constant (zie figuur). Het aantal *nadere* besluiten geeft een indruk van de dynamiek van het wetenschappelijk onderzoek en het aantal wijzigingen dat erkende METC's beoordelen.

De figuur laat zien dat het aantal beoordeelde wijzigingsvoorstellen de afgelopen jaren fors is toegenomen. Beoordeelden alle erkende METC's in 2003 tezamen nog circa 2000 wijzigingsvoorstellen, in 2008 was dat aantal opgelopen



tot circa 4000; tweemaal zo veel. De oorzaak hiervan is niet direct duidelijk. Enerzijds kan de verdubbeling duiden op een toename van de complexiteit van zowel het wetenschappelijke onderzoek zelf als de regelgeving. Anderzijds kan de ontwikkeling duiden op een toegenomen compliance van onderzoekers om wijzigingsvoorstellen ter toetsing voor te leggen aan de METC. Hoe het ook zij, de cijfers maken duidelijk dat erkende METC's steeds meer wijzigingsvoorstellen moeten beoordelen. Dit vraagt om een grotere inspanning van de commissieleden en de secretariaatsmedewerkers. De CCMO moet op haar beurt een steeds grotere stroom (nadere) besluiten met bijbehorende ABR-formulieren registreren. In 2008 verwerkte de CCMO circa 6000 (nadere) besluiten en bijbehorende ABR-formulieren. Dit betekent dat de registratietaak een steeds grotere inspanning van het bescheiden CCMO-secretariaat vergt. De figuur suggereert bovendien dat ook het komende jaar een groei van het aantal nadere besluiten mag worden verwacht.

Om de registratietaak efficiënter te kunnen uitvoeren en de verschillende documentenstromen beter te kunnen scheiden, startte de CCMO eind 2007 met de pilot 'Digitale verzending van METC-besluiten naar de CCMO'. Begin 2008 deden 13 erkende METC's mee aan de pilot. In plaats van de METC-oordelen en ABR-formulieren te kopiëren en vervolgens per post naar de CCMO te verzenden, scanden de METC-secretariaten deze documenten volgens een vast stramien en stuurden zij deze vervolgens digitaal naar een speciaal registratie-e-mailadres. De resultaten van de pilot zijn steeds besproken in de secretarissenwerkgroep. Op basis hiervan is de proef gaandeweg uitgebreid (zie blz 51).

De pilot verliep dermate succesvol, dat de CCMO eind 2008 besloot de digitale verzending van METC-oordelen met bijbehorende ABR-formulieren vanaf 1 januari 2009 verplicht te stellen. Daarmee komt vanaf die datum een eind aan het kopiëren en per post versturen van vele documenten voor de registratie.

In 2009 gaat de CCMO samen met de METC's na hoe de registratie van METC-besluiten en de bijbehorende ABR-formulieren verder kan worden gestroomlijnd.

Digitale indiening van onderzoeksdossiers bij de bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (CCMO-BI) voor geneesmiddelenonderzoek dat door de erkende METC's wordt beoordeeld. Hiertoe ontvangt de CCMO jaarlijks circa 600 onderzoeksdossiers en vele honderden wijzigingsvoorstellen, meldingen van bijwerkingen en rapportages. Bij aanvang in 2006 ontving de CCMO-BI de genoemde documenten veelal op weinig gestructureerde wijze van de indieners. Gevolg was dat veel administratieve handelingen moesten worden verricht om alle documentatie op een overzichtelijke wijze te ordenen en registreren. Om deze reden heeft de CCMO in 2007 de basis gelegd voor een gestructureerd en overzichtelijk elektronisch onderzoeksdossier.

Vanaf 1 juli 2007 bood de CCMO-BI indieners van geneesmiddelenonderzoek de mogelijkheid om documenten op vrijwillige basis elektronisch aan te leveren. Dit bleek al snel een succes. De CCMO besloot daarom de digitale indiening bij de bevoegde instantie per 1 januari 2008 verplicht te stellen.

In het verslagjaar heeft de CCMO de vinger aan de pols gehouden. In de eerste maanden verzonden weliswaar vele, maar nog niet alle indieners de stukken in digitale vorm naar de CCMO. Deze digitale documenten zijn in behandeling genomen, maar de indieners ontvingen daarnaast wel een schrijven met het verzoek om de digitale stukken voortaan volgens het format van het elektronisch onderzoeksdossier aan te leveren. In de brief kondigde de CCMO tevens aan dat zij een volgende onjuiste indiening niet meer in behandeling zou nemen.

Sinds 1 juli 2008 zendt de CCMO onjuiste ingediende documenten in principe onbehandeld retour. Een uitzondering wordt gemaakt voor (academische) onderzoekers die niet eerder een onderzoeksdossier bij de bevoegde instantie hebben ingediend en niet volledig op de hoogte zijn van de juiste procedures. Zij krijgen een brief met nadere uitleg en de aankondiging dat een volgende onjuiste indiening onbehandeld retour gaat, maar dat de huidige stukken nog worden geaccepteerd.

Het streven is dat indieners in de toekomst hun onderzoeksdossiers rechtstreeks via de webportal ToetsingOnline bij de bevoegde instantie kunnen indienen (zie blz 56). Zo ver is het echter nog niet. Tot die tijd wordt nog gewerkt met digitale indiening per cd-rom.

Steekproeven

De CCMO ondernam in 2008 geen nieuwe steekproeven. De steekproef 'Agenda's en notulen' kon, net als in 2007, vanwege de hoge werkdruk ook in 2008 niet worden afgrond.



Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De CCMO is een zelfstandig bestuursorgaan (ZBO) en heeft een onafhankelijk secretariaat: ‘Van hiërarchische ondergeschiktheid aan de minister is geen sprake. De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden bij koninklijk besluit benoemd en de commissie beschikt over een onafhankelijk secretariaat, terwijl de minister – zoals de raad (Raad van State, *red*) terecht constateert – geen invloed heeft op de individuele beslissingen van de commissie.’ (bron: Kamerstukken II 1991/92, 22 588, A, p.7). De commissie is op 6 april 1999 geïnstalleerd door mevrouw Borst, destijds minister van Volksgezondheid.

Taken en werkwijze (TC en BI)

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder erkende METC’s. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC’s). Hoe de CCMO deze taak in het afgelopen verslagjaar uitvoerde, is terug te vinden in deel 3 van dit verslag (zie Toetsingssysteem, blz 40).
- toetsingscommissie (TC). De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryowet. Meer informatie hierover staat in deel 1 van dit verslag (zie Centraal beoordeeld onderzoek, blz 26).
- bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij slechts een marginale toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de METC’s zelf

niet kunnen uitvoeren. Verderop in dit deel staat een korte evaluatie van de BI-taak.

- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar c.q. beroep tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven oordelen. Sinds 1 maart 2006 treedt zij niet meer op als beroepsorgaan bij oordelen die op of na die datum door de erkende METC’s zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek. Tegen deze besluiten kan de indiener tegenwoordig bezwaar aantekenen bij de oordelende METC. Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve besluiten in 2008 staat op blz 20. Ingekomen bezwaren tegen door de CCMO afgewezen METC-leden staan op blz 44.
- registratie van onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt. De CCMO doet daar geregeld verslag van aan betrokkenen, onder andere via haar jaarverslagen.
- signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijks over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtcellen en embryo’s. Voor wat betreft 2008 is dit te vinden op blz 22.
- voorlichtingstaak. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt gedaan. Onderzoekers, politiek, pers en publiek weten de CCMO in toenemende mate te vinden. Wat dat in cijfers betekende voor 2008, staat verderop in dit deel en onder het kopje ‘Presentaties en publicaties CCMO 2008’ (blz 66).

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement, *standard operating procedures* (SOP’s) en een Handboek secretariaat. De SOP’s en het handboek worden op gezette tijden geactualiseerd en doorgenomen met de medewerkers van het secretariaat. Begin 2008 is de periodieke actualisering van de SOP’s afgerond. De wijzigingen van de SOP’s hingen grotendeels samen met de verdere digitalisering en stroomlijning van de CCMO. Ook in het lopende verslagjaar zijn om deze reden opnieuw enkele SOP’s aangepast aan de nieuwe werkwijze. Nieuw is de SOP Jaarverslag. Hierin is de werkwijze voor de totstandkoming van het jaarverslag vastgelegd.

Termijnen TC en BI

Bij het toetsen van onderzoek zijn alle toetsingscommissies gebonden aan termijnen, zo ook de CCMO (CCMO-TC). In 2008 had zij gemiddeld 63 dagen nodig om bij de 68 primair ingediende onderzoeksdossiers tot een besluit te komen. Dit is exclusief eventuele klokstops. Voor veel van door de CCMO beoordeeld onderzoek gelden afwijkende, langere termijnen. Een ‘gemiddelde termijn’ zegt bij de CCMO daarom niet zo veel. Wat meer zegt, is of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie al dan niet de wettelijke termijn overschrijdt die voor het betreffende type onderzoek geldt. Bij 21 van de 68 dossiers bleek dit het geval (31%).

Voor de zogenaamde marginale BI-toets (bevoegde instantie) staat een termijn van 14 dagen. De gemiddelde beoordelingstermijn in 2008 was 8,5 dagen. Bij 557 van de 589 onderzoeksdossiers was de CCMO-BI in staat de beoordeling binnen de termijn van 14 dagen af te ronden; 32 maal is deze termijn overschreden. Meestal omvatte de over-

schrijding slechts enkele dagen. Bij vier onderzoeksdossiers duurde de beoordeling beduidend langer dan 14 dagen, dit ten gevolge van onderbezetting van het CCMO-secretariaat. Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid wanneer niet binnen een jaar erna is gestart met het onderzoek. De CCMO heeft op die grond achttien maal een beoordeling van een onderzoeksdossier moeten verlengen. Daarnaast heeft de CCMO 1249 substantiële amendementen ontvangen en deze zonder verdere toetsing afgehandeld binnen een gemiddelde termijn van 12 dagen.

De CCMO als bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat wordt beoordeeld door erkende METC's. Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voert de BI slechts een marginale toets uit. Deze bestaat uit het controleren van de Europese bijwerkingendatabank (EudraVigilance) op relevante bijwerkingen die (nog) niet in het onderzoeksdossier zijn vermeld (SUSAR's). Deze bijwerkingen zijn in dat geval niet bekend bij de erkende METC die het onderzoeksdossier inhoudelijk beoordeelt. Zij heeft namelijk geen toegang tot de Europese bijwerkingendatabank.

Sinds september 2007 heeft de CCMO als BI toegang tot het EudraVigilance Data Analysis System, een systeem dat het zoeken en analyseren van gegevens uit de bijwerkingendatabank moet verbeteren. Dit betekent onder meer dat er frequentietabellen met gerapporteerde reacties uit de Clinical Trial-module van de databank kunnen worden gegenereerd. Door het bestaan van duplicaten vindt nog enige verstoring van deze gegevens plaats. Verder wordt nog niet in

alle rapportages voldaan aan de definitie van een SUSAR. Helaas mist de Clinical Trial-module nog een statistisch perspectief van de bijwerkingen.

In 2008 heeft de CCMO in haar rol als bevoegde instantie (BI) 589 onderzoeksdossiers marginaal getoetst. Daarnaast voerde het ministerie van VWS als bevoegde instantie op 45 onderzoeksdossiers een marginale toetsing uit. Het totale aantal van 634 beoordelingen – door de beide bevoegde instanties – wijkt iets af van het aantal geneesmiddelenonderzoeken van 626 dat de erkende METC's in 2008 beoordeelden. Het kleine verschil is te verklaren doordat het aantal geneesmiddelenonderzoeken in dit jaarverslag is geteld op basis van het aantal genomen METC-besluiten. Omdat de BI-beoordelingen in de regel in minder tijd worden afgerond dan die van de METC's, lopen de aantallen niet helemaal synchroon.

De CCMO heeft uiteindelijk voor alle 589 onderzoeksdossiers een 'geen bezwaar'-verklaring afgegeven. Betreffende drie onderzoeksdossiers is de betreffende METC geïnformeerd over bevindingen uit de bijwerkingendatabank. Bij twee onderzoeksdossiers stuurde de CCMO een frequentietabel uit de bijwerkingendatabank, inclusief de gerapporteerde reacties, naar de oordelende METC. Aangaande één onderzoeksdossier is de oordelende METC geïnformeerd over het optreden van ernstige nefrotoxiciteit. Verder heeft de CCMO voor twee onderzoeksdossiers op basis van bevindingen uit de bijwerkingendatabank aanvullende informatie gevraagd aan de indiener. Na ontvangst hiervan is uiteindelijk een 'geen bezwaar'-verklaring verstrekt.

Viermaal ontving de CCMO veiligheidsinformatie van het College ter Beoordeling van

Geneesmiddelen (CBG). Deze is doorgestuurd naar de METC's die verantwoordelijk waren voor de beoordeling van het onderzoek met het betreffende geneesmiddel. Daarnaast ontving de CCMO vijfmaal veiligheidsinformatie van de Europese zusterorganisaties (via de Clinical Trials Facilitation Group). Ook deze informatie is doorgestuurd naar de betreffende METC's.

Najaar 2008 evalueerde de CCMO haar toetsings-taak als bevoegde instantie opnieuw. Resultaat hiervan is dat de CCMO vanaf november de bijwerkingendatabank niet langer raadpleegt bij de beoordeling van onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen. De commissie is tot deze aanpassing gekomen in de wetenschap dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) in Nederland de veiligheid van geregistreerde middelen bewaakt. De CCMO kan hierin op basis van de huidige bijwerkingendatabank en vanwege beperkte middelen geen aanvullende rol spelen. Als zich urgente of belangrijke risico's voordoen, zal het CBG medische beroepsbeoefenaars (onder andere ziekenhuisapothekers) via publicaties en Direct Healthcare Professional Communication op de hoogte brengen van de genomen maatregelen. Deze informatie verschijnt direct op de website van het CBG. Zo nodig wordt de IBI-tekst (ofwel SPC, Summary of Product Characteristics), die onderdeel is van het onderzoeksdossier, aangepast. Berichten van het CBG of andere instanties die de CCMO bereiken en nog niet openbaar zijn, zullen in alle gevallen worden doorgestuurd naar METC's die onderzoek met deze geregistreerde geneesmiddelen beoordelen of hebben beoordeeld. Indien nodig kan de METC de CCMO vragen om gegevens betreffende een geneesmiddel uit de bijwerkingendatabank.

Voor substantiële amendementen geeft de CCMO zonder toets een 'geen bezwaar'-verklaring af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling ervan in goede handen is bij de oordelende METC. Ook in dat geval kan de METC indien nodig de CCMO vragen om informatie uit de bijwerkingen-databank. In 2008 ontving de CCMO eenmaal een dergelijke aanvraag.

De CCMO ontvangt met enige regelmaat berichten vanuit de Europese Eudract-databank. Deze databank bevat basale informatie over alle Europese geneesmiddelenstudies. De Eudract-berichten worden automatisch naar de bevoegde instanties verstuurd als in een van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, het onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studiestop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. De CCMO brengt na ontvangst van deze berichten de oordelende METC op de hoogte. In 2008 informeerde de CCMO de oordelende METC's 144 keer over dergelijke meldingen.

Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)

De Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) is een overlegorgaan van de bevoegde instanties die binnen de Europese Unie geneesmiddelenonderzoek beoordelen. De groep komt vier- tot vijfmaal per jaar bijeen bij de Europese registratieautoriteit (EMA). Vanwege haar volle werkprogramma heeft de CCMO in 2008 slechts twee van de vijf CTFG-bijeenkomsten kunnen bijwonen.

De CTFG streeft naar afstemming van de beoordelingen van productinformatie door de verschillende bevoegde instanties voor bijvoorbeeld *first-in-human*-studies en internationaal multicenteronderzoek. In de meeste lidstaten beoordelen de bevoegde instanties centraal de

productinformatie uit het onderzoeksdossier. In Nederland is gekozen voor een decentrale aanpak, waardoor de werklast is verdeeld over de erkende METC's. Deze beoordelen het volledige onderzoeksdossier, inclusief de productinformatie. De CCMO streeft hierbij naar een coördinerende rol en verstuurt belangrijke informatie uit Europese beoordelingen naar de oordelende METC.

Daarnaast wordt momenteel gewerkt aan een Europees standaarddossier voor het indienen van onderzoeksdossiers bij de bevoegde instantie. In ons land wordt al sinds 2006 met een standaard onderzoeksdossier gewerkt. Verder streeft de CTFG naar het verdelen van de beoordeling van de jaarlijkse veiligheidsrapportages over de bevoegde instanties. In ons land worden ook deze rapportages door de erkende METC's beoordeeld.

Ten slotte wil de CTFG indieners meer duidelijkheid bieden over het begrip 'substantieel amendement'. In sommige lidstaten wordt gewerkt met twee soorten substantiële amendementen: één voor de METC en één voor de bevoegde instantie.

In Nederland speelt dit probleem niet, omdat de erkende METC's alle substantiële amendementen inhoudelijk beoordelen. In ons land kan de bevoegde instantie daardoor voor deze amendementen automatisch een 'geen bezwaar'-verklaring afgeven.

Op 2 december 2008 vond in Brussel een bijeenkomst plaats naar aanleiding van een onderzoek naar de impact en de consequenties van de invoering van de Europese richtlijn voor geneesmiddelenonderzoek (EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken). Met name Europese (academische) onderzoekers vroegen aandacht voor de toegenomen bureaucratie als gevolg van de Europese richtlijn. Zij meldden een forse

terugloop van het aantal niet-commerciële geneesmiddelenstudies en een belangrijke toename van de kosten.

In Nederland wordt geen aanzienlijke afname van het aantal academische geneesmiddelenonderzoeken waargenomen. De wijze waarop de Nederlandse wetgever de Europese regels in 2006 invoerde, heeft blijkbaar geleid tot een relatief efficiënt toetsingssysteem. Hierbij wordt de werklast verdeeld over de erkende METC's. Ook de Instruction Manual van VWS, de standaardisatie van het onderzoeksdossier en de vele templates (onder andere template onderzoeksprotocol), modelbrieven voor onderzoekers – te vinden op de website van de CCMO – zullen in Nederland effect hebben gehad op het beteugelen van de bureaucratie. Daarnaast kunnen onderzoekers bij de CCMO terecht met vragen over de wet- en regelgeving rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit alles neemt echter niet weg dat ook in ons land de regelgeving rond geneesmiddelenonderzoek uitgebreid en complex is en het aantal in te dienen documenten fors mag worden genoemd.

Voorlichting

In 2008 ontving de CCMO per e-mail ruim 800 vragen. Circa 100 e-mails hadden betrekking op de vraag of een specifiek onderzoeksvorstel wel of niet onder de WMO viel. Het tweede onderwerp waarover de CCMO veel vragen kreeg, was of een voorgesteld onderzoek wel of niet moest worden beschouwd als geneesmiddelenonderzoek. Hoewel de CCMO hierover in algemene bewoordingen informatie op haar website heeft geplaatst, willen onderzoekers van de CCMO vaak een antwoord dat aansluit op hun specifieke onderzoek. De CCMO ontvangt echter zoveel vragen uit het veld, dat zij deze niet allemaal kan voorleggen aan de commissie. Medewerkers van het secretariaat

zorgen daarom voor de beantwoording, met als gevolg dat die reacties niet kunnen worden gezien als het officiële standpunt van de commissie. Daarnaast ontving de CCMO veel vragen over proefpersoneninformatie (ruim 30). Om de consistentie van de beantwoording door de verschillende medewerkers te waarborgen, stelde de CCMO in 2008 voor ruim twintig onderwerpen een interne Q&A-databank op.

Het secretariaat van de CCMO organiseerde ook verschillende bijeenkomsten voor erkende METC's om het werken met ToetsingOnline te demonstreren en nader toe te lichten. Tevens verzorgde de CCMO in 2008, zoals elk jaar, meerdere presentaties over de WMO (zie Presentaties 2008, blz 66). Gezien de hoge werkdruk kon de CCMO echter niet alle verzoeken voor het geven van presentaties of de deelname aan werkgroepen of conferenties honoreren.

Eveneens is het veld in 2008 op de hoogte gebracht over nieuwsberichten op de website van de CCMO. Daartoe zijn per e-mail attenderingen verstuurd naar circa 2000 geïnteresseerden die zich hiervoor aanmeldde via de mailinglist.

... en verder in 2008

In 2008 nam de CCMO afscheid van haar voorzitter Hans Evers. Tijdens de afscheidsreceptie in oktober werden lovende woorden uitgesproken over zijn inzet voor het decentrale Nederlandse toetsingssysteem. Vooral zijn aanpak om samen met de erkende METC's te komen tot een goed netwerk van toetsingscommissies werd geprezen.

In hetzelfde kalenderjaar besloot de CCMO een bestuurlijk overleg in te stellen waarbij voorzitter, beide vice-voorzitters, de algemeen secretaris en een secretaris medische zaken van gedachten wisselen over bestuurlijke zaken.

In januari 2008 was er veel media-aandacht voor een Utrechtse studie waarbij een probiotica-preparaat was gebruikt. De verantwoordelijke onderzoekers meldde tijdens een door hen belegde persconferentie dat er sprake was van oversterfte bij de patiëntengroep die het probiotica-preparaat toegediend had gekregen ten opzichte van de groep die de placebo ontving. Mede naar aanleiding van deze berichten besloten de IGZ en de CCMO een onderzoek in te stellen. De CCMO onderzoekt daarbij of de oordelende METC haar toetsingswerk bij de betreffende studie naar behoren heeft gedaan. Aan het eind van het verslagjaar was het CCMO-rapport nog niet afgerond.

In het verslagjaar is een begin gemaakt om te komen tot structurele samenwerking met de IGZ. Hiertoe is zowel een bestuurlijk als een ambtelijk overleg ingesteld. Doel van het ambtelijk overleg is om de praktische uitvoering van zaken te bespreken die zowel het werkterrein van de CCMO als dat van de IGZ bestrijken. Naast een aantal ad hoc besprekingen is er vijfmaal ambtelijk en eenmaal bestuurlijk overleg geweest.

Overeenstemming is bereikt over het uitwisselen van informatie die van belang kan zijn voor de uitvoering van ieders wettelijke taken. Zo zal de IGZ de CCMO informeren als zij van plan is bij een inspectie van de uitvoering van een studie tevens de METC te bezoeken. Het gaat dan om de METC die het te inspecteren onderzoek heeft beoordeeld. De CCMO kan vervolgens, gezien haar toezichthoudende taak ten aanzien van de METC's, beoordelen of zij in actie moet komen. Verder verstrekt de CCMO op verzoek van de IGZ kerngegevens over Nederlands klinisch onderzoek zoals deze bij haar zijn gearchiveerd. De CCMO heeft immers op grond van haar wettelijke taak een volledig

overzicht van al het klinisch onderzoek dat in Nederland is beoordeeld. Een belangrijk deel van deze gegevens is sinds eind december voor een ieder toegankelijk via het openbare trialregister (zie blz 56). Andere zaken die werden besproken, zijn de rol van de IGZ bij de beoordeling van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen, de kwaliteitssystemen van erkende METC's, de beoordeling van IMPD's door de toetsingscommissies, de afstemming tussen de verschillende instanties die betrokken zijn bij geneesmiddelenonderzoek, de definitie van geneesmiddel- en celtherapie en het risicomodel van de IGZ voor het kwalificeren van hoogrisicostudies.

In 2008 nam de CCMO haar functioneren onder de loep. Aan het eind van het verslagjaar was het evaluatierapport van deze 'Zelfevaluatie 2004–2007' nog niet afgerond. In 2009 zal de CCMO het rapport op haar website plaatsen. De 'Zelfevaluatie 2004–2007' vormt ook de opmaat voor de toekomstvisie van de CCMO. Deze zal eveneens in 2009 het licht zien. In de toekomstvisie zal de CCMO, die in 2009 tien jaar bestaat, haar plannen bekendmaken voor de revisie van het Nederlandse decentrale toetsingssysteem, zodat dit klaar is voor de uitdagingen van de komende tien jaren. Ook in de nabije toekomst zal immers veel inzet en deskundigheid worden gevraagd van de commissieleden en de medewerkers van de secretariaten voor de beoordeling van steeds complexer wordend onderzoek met mensen en de hogere eisen die aan de toetsing ervan worden gesteld.

Commissie

Leden

Prof dr ID de Beaufort

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr JH Beijnen

ziekenhuisapotheker

hoogleraar analytische geneesmiddeltoxicologie, Universiteit Utrecht

Prof dr LM Bouter

methodoloog

hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

Prof dr AF Cohen

vice-voorzitter en farmacoloog

hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

Prof dr JLH Evers

voorzitter (tot 1 november) en embryodeskundige

hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universiteit Maastricht

Prof dr CMA Frederiks

verplegingswetenschapper

emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen

Prof dr mr JKM Gevers

vice-voorzitter en jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam

Prof dr JCJM de Haes

medisch psycholoog

hoogleraar medische psychologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr MJ Heineman

embryodeskundige (lid vanaf 1 november)

hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr GH Koëter

voorzitter (in dienst vanaf 1 november) en arts

emeritus hoogleraar longziekten UMC Groningen

Prof dr E van Leeuwen

ethicus

hoogleraar medische ethiek, UMC St Radboud, Nijmegen

Prof dr MM Levi

arts

hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr BA Oostra

fundamenteel wetenschapper/moleculair geneticus

hoogleraar moleculaire genetica, Erasmus MC, Rotterdam

Prof dr PJJ Sauer

arts

hoogleraar algemene kindergeneeskunde UMC Groningen

Prof dr JPJ Slaets

arts

hoogleraar geriatrie Rijksuniversiteit Groningen

Drs M Vos-van Gortel

proefpersonenlid

voormalig lid Raad van State

Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer

farmacoloog

hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht

Dr GJJW Bours

verplegingswetenschapper

verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht

Prof dr DDM Braat

embryodeskundige

hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

Prof dr J Denollet

medisch psycholoog

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

Prof mr JCJ Dute

jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr JDF Habbema

methodoloog

hoogleraar medische besliskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

proefpersonenlid

Prof dr C Mummery

lid Raad van State

Prof dr P Vermeij

fundamenteel wetenschapper/celbioloog

Mw prof dr MB Vroom

hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Waarnemer namens het ministerie van VWS

ziekenhuisapotheker

Drs RM den Hartog-van Ter Tholen

emeritus hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

arts (plaatsvervangend lid vanaf 1 januari)

hoogleraar Intensive care geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Adviseurs

Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

beleidsmedewerker

directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek

Adviseurs genterapie

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

Prof dr CH Bangma

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr AJM Berns

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam

Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

hoogleraar immuno hematologie, 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

Prof mr GRJ de Groot

bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht, Vrije Universiteit Amsterdam

Secretariaat

Dr ir MDM (Monique) Al

secretaris medische zaken

Drs DL (Ineke) van den Boom

stafmedewerker communicatie

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

secretaris medische zaken

B (Bharti) Dwarka-Tewari

administratief medewerker (in dienst vanaf 1 september)

Dr MJH (Marcel) Kenter

algemeen secretaris

Ing SH (Simone) Korevaar

coördinator informatievoorziening (in dienst vanaf 1 september)

MK (Monika) Krystoporska

medewerker managementondersteuning

A (Annemarie) Mast

medewerker informatievoorziening

CJ (Carla) Mellema

coördinator bedrijfsvoering en informatievoorziening (BIV) (in dienst t/m 1 juni)

Mr RJ (Jim) Terwiel

secretaris juridische zaken

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

secretaris juridische zaken

Dr ir T (Trinette) van Vliet

secretaris medische zaken

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

secretaris medische zaken (in dienst vanaf 1 mei)

Dr PJM (Paula) Vossebeld

secretaris medische zaken

PC (Nance) Wüts-de Groot

secretaresse

Presentaties en publicaties CCMO 2008

Presentaties 2008

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
WMO en CCMO	ICH-GCP-cursus	Strik	Utrecht	24 januari	MDM AI
Beoordeling geneesmiddelenonderzoek in Nederland en de EU	Cursus registratiemodule StRIA	StRIA	Utrecht	28 februari	JLH Evers
Definitie WMO-plichtig versus niet-WMO-plichtig onderzoek	Meeting METOPP, TNO KvL en CCMO	TNO KvL	Zeist	6 maart	MDM AI
WMO-plichtig? Casuïstiek	Meeting METOPP, TNO KvL en CCMO	TNO KvL	Zeist	6 maart	T van Vliet
Wet- en regelgeving voor stamcelonderzoek	Cultuuravond CSG Calvijn	CSG Calvijn	Rotterdam	27 maart	MJH Kenter
WMO en CCMO	ICH-GCP-cursus	Strik	Utrecht	7 april	MDM AI
Ensuring METC's are fit for their purpose	Ethics Committee Workshop	EFGCP	Warsaw	8 april	MDM AI
WMO en voedingsonderzoek	Training CRA's Numico	Numico Research	Wageningen	14 april	MDM AI
Klinisch geneesmiddelenonderzoek – waar is de dirigent?	PPN Updates	NVFG	Alphen a/d Rijn	13 mei	MJH Kenter
Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Good Research Practices: GCP and GLP	Guide Course	Groningen	20 mei	MJH Kenter
Medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland – de rol van de CCMO	Afdelingsbijeenkomst medische afdeling oncologie Novartis	Novartis	Arnhem	22 mei	T van Vliet
Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Bijeenkomst met CRA's	Huisman	Den Haag	28 juli	MJH Kenter
Embryo-onderzoek in CCMO-perspectief	100 IVF publicaties UMCU	UMCU	Utrecht	24 september	JLH Evers
Beoordelingen bijwerkingen bij geneesmiddelen-onderzoek	METC-vergadering	Erasmus MC	Rotterdam	30 september	MJH Kenter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
WMO en CCMO	ICH-GCP-cursus	Strik	Utrecht	3 oktober	MDM AI
IRB/EC regulations in the Netherlands – a decentral review system	International Conference on IRB/ EC regulation	Taiwan Joint Commission on Hospital Accreditation	Taiwan	28 oktober	MJH Kenter
The IRB/EC Quality Assurance System in the Netherlands	International Conference on IRB/ EC regulation	Taiwan Joint Commission on Hospital Accreditation	Taiwan	28 oktober	MJH Kenter
WMO en CCMO	Scholingsbijeenkomst METC Máxima Medisch Centrum	Strik	Veldhoven	27 november	MDM AI

Publicaties 2008

MJH Kenter	Gentherapie bij kinderen	In: Kwetsbare kinderen: een ethische zorg. I de Beaufort c.s. (red.). Den Haag, Lemma, 2008
MJH Kenter	Legislation and Review of Medical Research with Minors in The Netherlands	Eur J Health Law 2008; 15: 145-51
JLH Evers	Onnodig traag verlopende medisch-ethische toestemming voor multicentrische klinische trials	Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152: 2062-4

Gebruikte afkortingen

ABR-formulier	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier	NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
BeCo	BegeleidingsCommissie Visitaties van de NVMETC	PIF	proefpersoneninformatie
BI	bevoegde instantie	Q&A	Questions & Answers (vragen & antwoorden)
CBG	Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen	SAE	serious adverse event
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	SOP	standard operating procedure
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group	SPC	Summary of Product Characteristics
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen	SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
EU	Europese Unie	TC	toetsingscommissie
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg	UMC	universitair medisch centrum
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier	VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ivf	in-vitrofertilisatie	WHO	World Health Organisation
IVM	in-vitromaturatie	WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
METC	medisch-ethische toetsingscommissie	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 evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
Fase II	Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
Fase III	Bevestigend therapeutisch: testen in de medische praktijk van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met een bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar de veiligheid op korte en langere termijn.
Fase IV	Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden, maar wel belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

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

CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Central Committee on Research Involving Human Subjects

Post	Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
Bezoek	Parnassusplein 5, 2511 vx Den Haag
Telefoon	+ 31 (0)70 340 6700
Fax	+ 31 (0)70 340 6737
E-mail	ccmo@ccmo.nl
Internet	www.ccmo.nl

Colofon

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

April 2009, oplage 600 exemplaren

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

