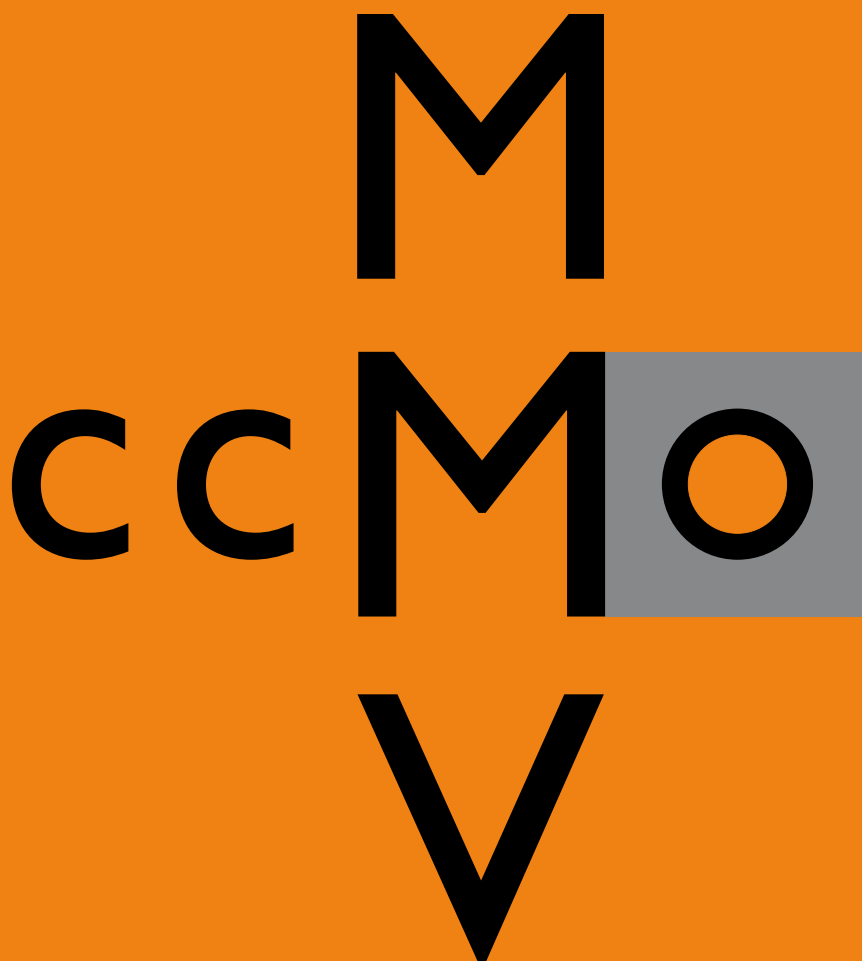
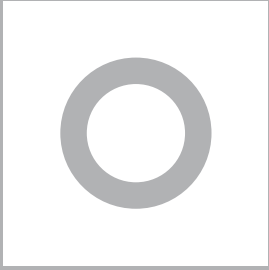
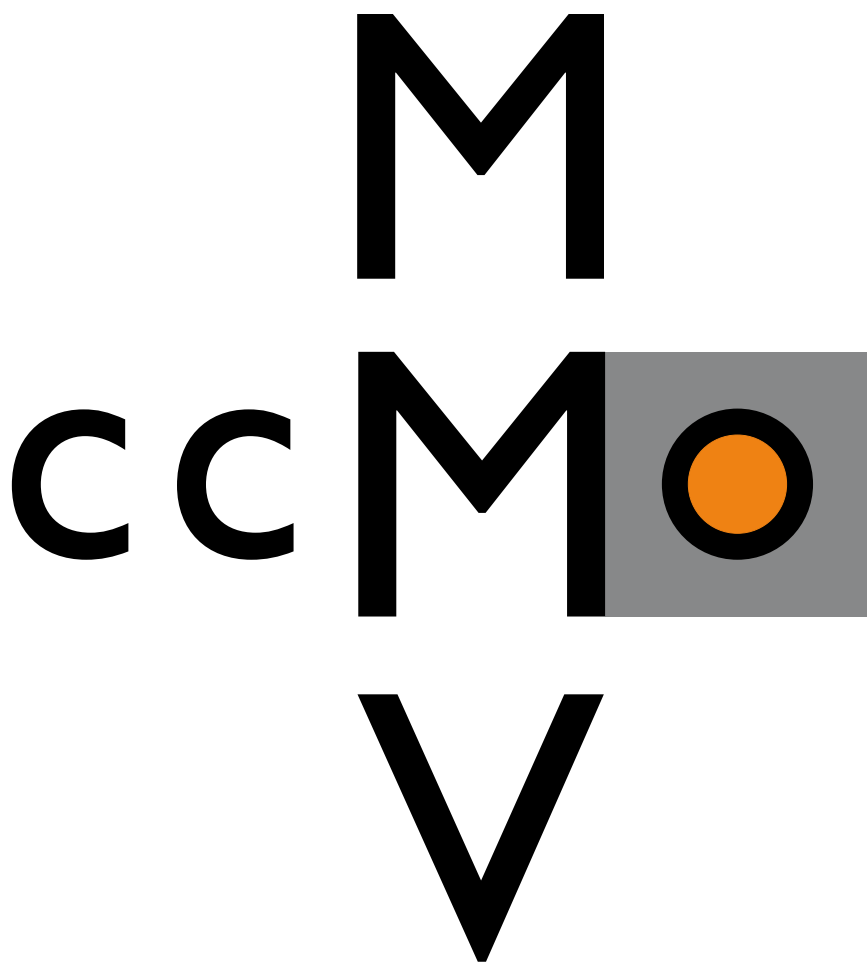


Mensgebonden Onderzoek
Bescherming van proefpersonen
Wetenschappelijk onderzoek,
ervoor gestelde wettelijke
bescherming van het belang van
de wetenschap.







Inhoud

3	Voorwoord
4	Samenvatting
5	Summary
6	Onderzoek met mensen
6	Onderzoek met mensen
7	<i>Kader: Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek</i>
7	Periode 2001–2005
11	Cijfers 2005
12	‘Een grote stap voorwaarts: trialregistratie’
16	– Onderzoek met proefpersonen
18	<i>Kader: Werkgroep proefpersoneninformatie</i>
18	<i>Kader: Proefpersonenverzekering</i>
19	<i>Kader: Vergoeding proefpersoon</i>
20	‘Recht doen aan de proefpersoon’
23	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
24	<i>Kader: Wanneer is onderzoek therapeutisch?</i>
24	<i>Kader: Steekproefrisico's en belasting</i>
26	– Geslachtscellen en embryo's
26	<i>Kader: Reikwijdte Embryowet</i>
27	<i>Kader: Evaluatie Embryowet</i>
28	– Schaarse deskundigheid
29	<i>Kader: Steekproef somatische celtherapie</i>
30	‘Betrokkenheid bij de patiënt is cruciaal’
34	‘Ik pleit voor meer gezond verstand’
37	Ontwikkelingen 2005
37	Wet- en regelgeving
37	<i>Kader: Tussentijdse wijziging wmo</i>
38	<i>Kader: Evaluatie wmo</i>
39	<i>Kader: Implementatie EU-richtlijn</i>
40	‘Alle resultaten tellen’
43	Transparantie en onafhankelijkheid
44	<i>Kader: Portal ToetsingOnline</i>
48	‘Transparantie van begin tot eind’
52	Toetsingssysteem
52	Toetsingscommissies
56	<i>Kader: Voorzittersoverleg</i>
58	<i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>
66	<i>Kader: Jaarverslagen METC's</i>
67	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
72	Gebruikte afkortingen

Voorwoord

U kent ze wel, die verongelijkte onderzoekers die voortdurend de indruk wekken dat het enige struikelblok op hun weg naar de Nobelprijs de lokale METC is. Die wordt immers bemand door slakken, muggenzifters, ambtenaren, wetenschappelijke uilskuikens, gelijkhebbers en haarklovers. Mensen die zes weken nodig hebben om één spelfout uit de patiënteninformatiebrief te halen.

Ik durf de stelling aan dat in dit land de METC's goed werk leveren. Ik ben namelijk bij ze op bezoek geweest, heb gezien hoe ze werken, en heb me gerealiseerd hoe zij vaak met een minimum aan faciliteiten, en nog minder waardering, een klus klaren die onterecht miskend wordt als cruciale factor bij het beschermen van de proefpersoon. Hoe zij de instelling waarvoor zij werken behoeden voor slecht onderzoek. En voor negatieve publiciteit. Hoe zij vaak van een woest opgeschreven wild idee toch nog een strak, methodologisch verantwoord protocol met een keurige vraagstelling en adequate eindpunten maken. Liefdewerk oud papier.

Valt er dan niets meer te verbeteren? Wel wis en drie! Te kleine commissies ontberen continuïteit, de expertise gaat verloren. Te grote commissies komen om in het werk. Meer dan honderd protocollen per jaar leveren per commissielid een stapel papier op van ruim een meter. Te lezen, 's avonds thuis, op de bank, voor de tv, gisteren klaar alstublieft. En dan graag niet over het hoofd zien dat isomeride in de controlegroep van die ene

studie halverwege de stapel niet langer dan drie maanden gegeven mag worden (Arrest rechtbank van Eerste Aanleg te Gent van 11 oktober 2004; Aansprakelijkheidstelling voor ernstig lichamelijk letsel tgv deelname aan wetenschappelijk onderzoek; IV en ND, klagers, tegen Universitair Ziekenhuis Gent, Ethisch Comité, verweerders).

De METC's zelf zijn niet blind voor deze problemen. Tijdens onze bezoeken viel bij negen van de 33 commissies spontaan het woord fuseren. Fuseren met andere erkende of met niet-meer-erkende commissies. Ook worden er alom pogingen gedaan efficiënter te werken, respectievelijk meer ondersteunend personeel en betere faciliteiten bij de instellingsleiding los te peuten. Met Standard Operating Procedures wordt getracht meer structuur in het werk aan te brengen en problemen ten gevolge van onachtzaamheid te voorkomen. Ik weet zeker dat de nieuwe webportal ToetsingOnline voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek de secretariaten van de commissies heel wat werk uit handen gaat nemen. De portal is een gezamenlijk initiatief van de CCMO en de secretarissenwerkgroep van de Nederlandse toetsingscommissies. Met de ingebruikname begin 2006 zal de eerste stap worden gezet naar een efficiëntere, digitale dienstverlening voor indieners van onderzoeksdossiers. De secretariaten van de METC's kunnen zich dan meer gaan richten op hun core business, het facili-

teren en ondersteunen van de leden van de commissie waarvoor zij werken en van de onderzoekers die een beroep op die commissie doen.

In het midden van de vorige alinea staat het woord 'openbaarmaking'. Openbaar wordt hier gebruikt in de zin van 'voor iedereen toegankelijk'. Openbaarmaking van onderzoeksdossiers (en resultaten) moet het voor iedereen die bereid is als proefpersoon aan onderzoek deel te nemen duidelijk maken of dat zinvol is, waarom het zinvol is en, in tweede instantie, wat er uit het onderzoek gekomen is. Ook moet het voorkomen dat resultaten van onderzoek met negatieve uitkomsten (geen significante bevindingen, of de onderzoeker onwelgevallige bevindingen) onvoldoende aandacht krijgen, waardoor onderzoek met positieve uitkomsten preferent gepubliceerd wordt, wat ten onrechte de indruk wekt dat bijvoorbeeld een nieuwe behandelwijze effectief is. De half miljoen mensen die op ieder willekeurig moment in dit land deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek verdienen niet alleen onze waardering en bescherming, zij hebben er ook recht op te weten dat hun belangeloze inzet niet voor niets is geweest.

Hans Evers
Voorzitter CCMO

Samenvatting

Het jaar 2005 stond voor een belangrijk deel in het teken van de transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO registreert sinds enkele jaren de bereidheid van opdrachtgevers om mee te werken aan de openbaarmaking van enkele kerngegevens van het onderzoek via de CCMO-website. Deze bereidheid was de afgelopen jaren niet bijzonder groot. Zo werd in 2004 in minder dan de helft van alle onderzoeksdossiers toestemming gegeven tot openbaarmaking. In 2005 vond een belangrijke kentering plaats. Voor het eerst geven opdrachtgevers in 2005 bij meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers toestemming tot openbaarmaking via de CCMO-website. De kentering wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt doordat de redacteuren van enkele gezaghebbende medisch-wetenschappelijk tijdschriften eisen dat kerngegevens van onderzoek voor de aanvang van het onderzoek openbaar zijn. Zonder deze openbaarmaking vooraf kunnen onderzoekers bij hen niet meer terecht voor de publicatie van hun resultaten. De eisen van de redacteuren hebben geleid tot een aanzienlijke toename van de bereidheid tot openbaarmaking van onderzoeksgegevens.

Uit nadere analyse blijkt dat er binnen de groep opdrachtgevers grote verschillen bestaan. De grootste bereidheid tot openbaarmaking wordt gevonden wanneer de universitaire centra en ziekenhuizen zelf opdrachtgever zijn van het onderzoek.

Dan wordt in circa driekwart van de onderzoeksdossiers toestemming tot openbaarmaking verleend. De farmaceutische industrie blijkt het minst enthousiast te zijn. Zij geeft slechts in circa zeventien procent van de gevallen toestemming tot openbaarmaking. De verschillen zijn opmerkelijk omdat het klinisch onderzoek van de farmaceutische industrie voornamelijk wordt uitgevoerd in dezelfde universitaire centra en ziekenhuizen waar de bereidheid tot openbaarmaking aanzienlijk groter is. De komende jaren zal moeten blijken wat het beleid van de instellingen wordt en of deze verschillen rechtgetrokken worden.

In 2005 was er ook veel aandacht voor meer transparantie rondom de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek door de Nederlandse toetsingscommissies. In 2005 is de CCMO gestart met het plaatsen van de samenstelling van alle erkende medisch-ethische toetsingscommissies en hun beoordelingstarieven op haar website. Tevens is er grote vooruitgang geboekt met de nieuwe webportal ToetsingOnline. De portal is een gezamenlijk initiatief van de CCMO en de medisch-ethische toetsingscommissies en zal begin 2006 officieel in gebruik genomen worden. Via de portal kan de indiener de beoordeling van zijn onderzoeksdossier via internet volgen.

Summary

Transparency surrounding medical-scientific research was an important issue in 2005. The CCMO has for a number of years kept track of the willingness of commercial and non-commercial sponsors to cooperate in the disclosure of some core data from research through the CCMO website.

This willingness was not particularly great in recent years. For example, in less than half of all research dossiers permission was given for disclosure in 2004. During 2005, an important change took place. In 2005, for the first time, sponsors gave permission for disclosure through the CCMO website for more than half of all assessed research dossiers. The change was, to an important degree, caused by the fact that the editors of a number of influential medical-scientific journals require that the core data of research be disclosed prior to the start of the clinical trial. Without this disclosure the investigators can no longer approach them for publication of their results. The requirements of the editors have led to a considerable increase in the willingness to disclose research data.

Closer analysis showed that there are great differences within the group of sponsors. The greatest willingness towards disclosure was found when the university centre and the hospital itself were the sponsor of the study. In these cases, in approximately three quarters of the research dossiers consent to disclosure is given. The pharmaceutical industry is the least enthusiastic. They give permission for disclosure in only seventeen

percent of the cases. The differences are remarkable because the clinical research of the pharmaceutical industry is predominantly performed in the same university centres and hospitals where the willingness to disclosure is considerably greater.

The coming years will show what the policy of the institutions will be and whether these differences will be straightened out. There was also much attention in 2005 to greater transparency around the assessment of medical-scientific research by the Dutch Medical Research Ethics Committees.

In 2005 the CCMO began placing on its website the composition, and assessment fees of all accredited Medical Research Ethics Committees. There has also been much progress made with the new web portal ToetsingOnline (ReviewOnline). The portal is a joint initiative of the CCMO and the Medical Research Ethics Committees. It will be officially available for use in the beginning of 2006.

The applicant can use the portal to follow the assessment of his/her research dossier through the internet.

Onderzoek met mensen

Onderzoek met mensen

Wat is het beste medicijn tegen een bepaalde ziekte? Welke operatietechniek is het meest geschikt bij een bepaalde aandoening? Is het nieuwe medicijn veilig en werkt het beter dan de reeds bestaande geneesmiddelen? Antwoorden op dergelijke vragen kunnen alleen gegeven worden na gedegen wetenschappelijk onderzoek. Veel onderzoek vindt plaats in de laboratoria van onderzoeksinstituten en de biofarmaceutische industrie. Wanneer uit dit onderzoek blijkt dat een bepaalde ingreep of bepaald medicijn veelbelovend is, wordt het uiteindelijk bij mensen onderzocht. We spreken dan over medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen.

Onderzoek met mensen is noodzakelijk om betere behandelingen tegen ziekten te vinden. Er zijn immers nog veel ziekten waar de medische wetenschap nog met lege handen staat. Maar aan het onderzoek met mensen kunnen ook risico's kleven. Proefpersonen moeten daarom beschermd worden tegen onaanvaardbare risico's. Daarnaast dient voor de start van het onderzoek bepaald te worden of het onderzoek kan leiden tot nieuwe wetenschappelijke inzichten. Daartoe wordt ieder onderzoek eerst beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie van deskundigen. In ons land zijn dat de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) die erkend zijn door de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO). In een aantal specifieke gevallen neemt de CCMO zelf de beoordeling

van het onderzoek ter hand. Elders in dit jaarverslag (zie blz 52) staat uitgebreide informatie over deze erkende METC's, de CCMO en het aantal onderzoeksdossiers dat zij in 2005 beoordeelden.

De beoordeling van onderzoek met proefpersonen is in ons land geregeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Onderzoek met geslachtscellen en met embryo's die overblijven na een in-vitrofertilisatiebehandeling, is geregeld in de Embryowet.

¹ Na het verstrijken van de deadline voor het insturen van WMO-oordelen uit 2005, ontving de CCMO van één METC nog 41 oordelen van onderzoeksdossiers beoordeeld in 2005. Het totaal aantal oordelen over 2005 komt daarmee op ten minste 1789. De 41 nagezonden oordelen worden in dit jaarverslag verder buiten beschouwing gelaten, maar zullen verwerkt worden in het volgende CCMO-jaarverslag.

Periode 2001–2005

In 2005 beoordeelden de Nederlandse toetsingscommissies 1748 onderzoeksdossiers. Dat zijn er iets minder dan in de jaren 2004 en 2003, maar meer dan in 2002 en 2001. Het merendeel van het onderzoek wordt uitgevoerd in één instelling, het zogenaamde monocenteronderzoek (zie grafiek blz 8). Het aandeel multicenteronderzoek (onderzoek dat in meer dan één instelling wordt uitgevoerd) is in 2005 iets teruggezaakt, naar het niveau van 2001. Een analyse van de verschillende typen interventies laat voor 2005 een lichte stijging zien bij psychosociaal interventieonderzoek (zie grafiek blz 9). Mogelijk speelt hierbij mee dat voor dit type onderzoek de onderzoekers beter de weg naar een toetsingscommissie weten te vinden. Op voorhand is namelijk niet altijd duidelijk of een onderzoeksvoorstel naar psychosociale interventies op grond van de WMO toetsing behoeft. De CCMO werkt in overleg met het veld aan een duidelijker afbakening van de toetsingsplicht van dit type onderzoek.

De cijfers van het afgelopen verslagjaar moeten met een slag om de arm worden geïnterpreteerd. Ze zijn gebaseerd op de gegevens die de METC's aan de CCMO hebben doorgegeven. De METC's zijn verplicht deze gegevens binnen drie weken na een beoordeling aan de CCMO op te sturen¹. Naar verwachting neemt het totale aantal beoordeelde onderzoeksdossiers in 2005 nog iets toe als gevolg van verlate nazending van gegevens. In het volgende jaarverslag zullen deze gegevens alsnog worden verwerkt.

Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) is van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij de proefpersoon wordt onderworpen aan handelingen of een gedragswijze krijgt opgelegd.

Maar wat is medisch-wetenschappelijk onderzoek? In de WMO staat dit begrip niet nader omschreven. Daardoor bestaat er soms onduidelijkheid of een onderzoeksdossier op grond van de wet beoordeeld moet worden.

Omdat de CCMO hierover veel vragen krijgt van onderzoekers, is zij in 2005 met de volgende definitie gekomen:

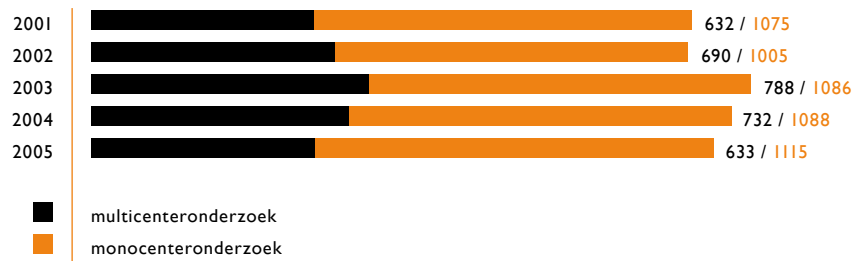
'Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen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

Van belang is dat de resultaten en conclusies uit het onderzoek kunnen leiden tot algemeen geldende uitspraken die niet in tijd en plaats gebonden zijn. Studies die men uitvoert in verband met een kwaliteitsanalyse van twee verschillende laboratoriuminstrumenten met als doel te onderzoeken of het overstappen naar een goedkoper instrument mogelijk is en die dus alleen een lokaal doel dienen, worden daarom niet gezien als medisch-wetenschappelijk onderzoek.

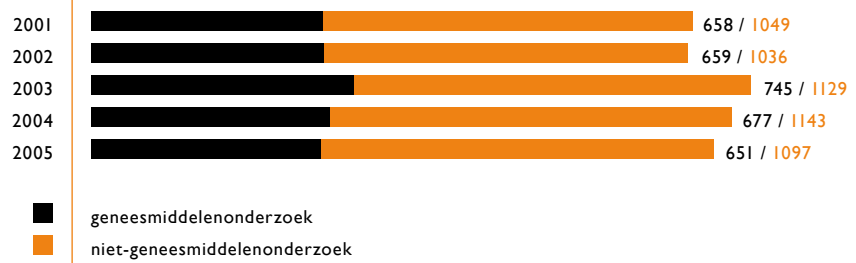
Met deze definitie en uitleg hoopt de CCMO voor het veld meer duidelijkheid te scheppen. Maar dit betekent niet dat er geen twijfelgevallen meer zullen zijn. Het advies van de CCMO is dan ook bij twijfel het onderzoeksdossier voor te leggen aan een erkende METC of de CCMO, met de vraag of het onderzoek onder de wet valt.

De notitie 'Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek' staat op de CCMO-website.

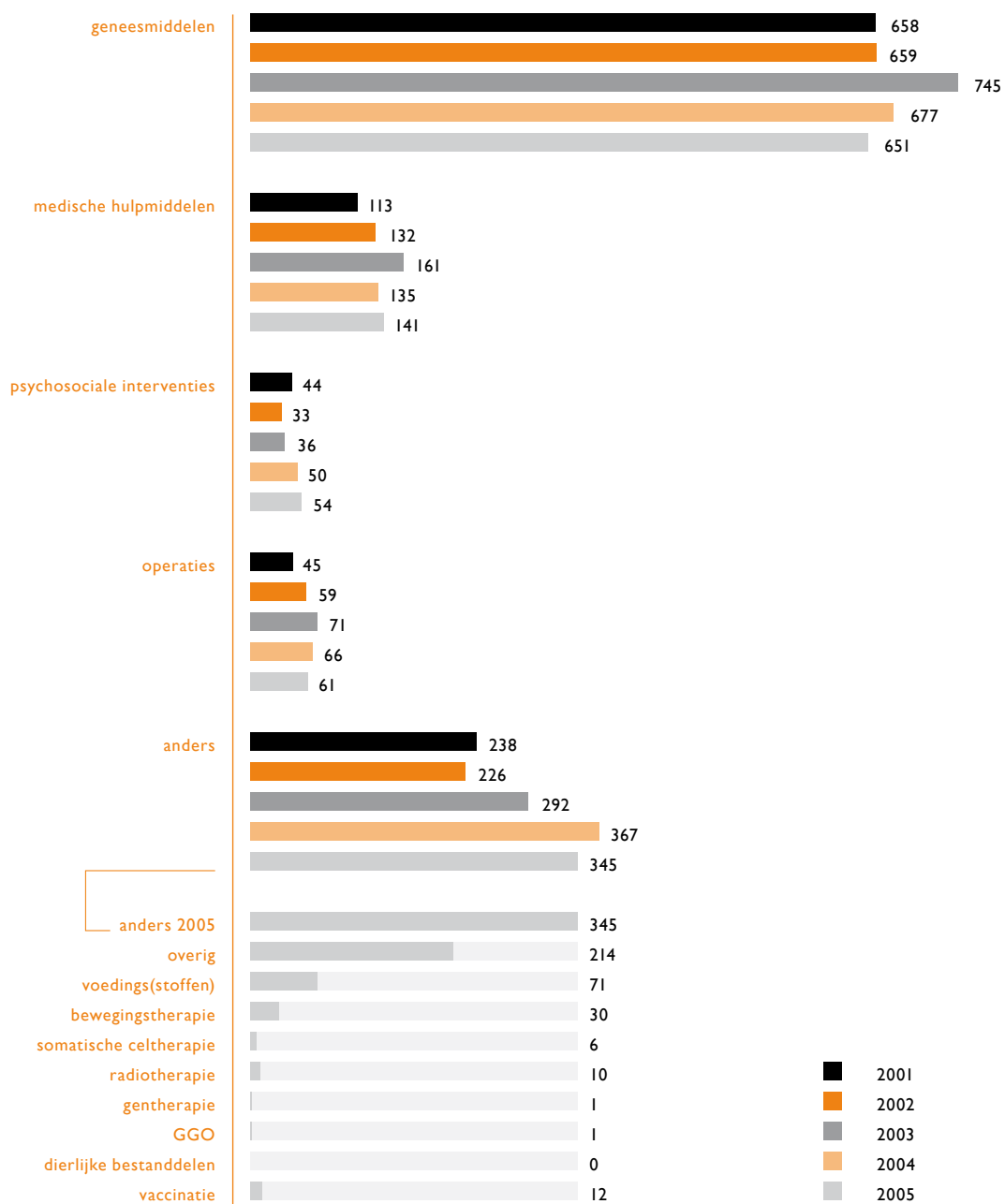
Aandeel multicenterstudies



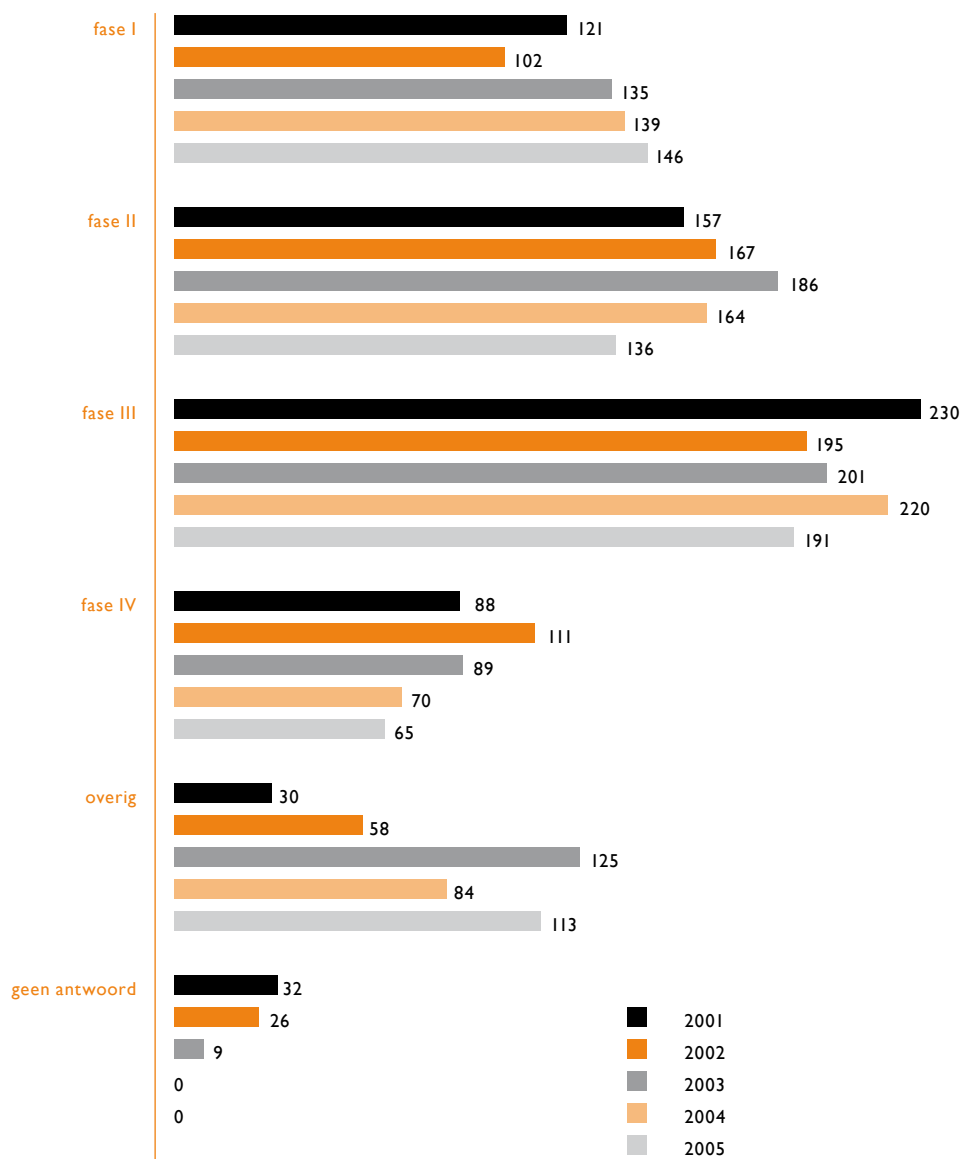
Aandeel geneesmiddelenstudies



Type interventieonderzoek



Geneesmiddelenonderzoek per fase



Cijfers 2005

Inleiding

In totaal hebben de Nederlandse toetsingscommissies (erkende METC's en CCMO) in het afgelopen verslagjaar 1748 onderzoeks-dossiers beoordeeld (zie diagram blz 15). Van deze 1748 oordelen zijn er 1720 afgegeven door de erkende METC's, 28 oordelen zijn afkomstig van de CCMO.

In dit hoofdstuk is de proefpersoon centraal gezet. Allereerst wordt gekeken naar het totaal aantal deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in 2005. Om hoeveel proefpersonen gaat het, en welke acties zijn er in 2005 ondernomen om verder invulling te geven aan de bescherming van de proefpersoon?

Vervolgens komen de feiten en cijfers rondom onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen aan bod. Deze kwetsbare groepen verdienen extra bescherming, aan onderzoek met hen heeft de wet dan ook een aantal extra eisen gesteld.

Ook aan het onderzoek met geslachtscellen en embryo's is een apart subhoofdstuk gewijd. Naast de cijfers komen hier ook belangrijke ontwikkelingen en gebeurtenissen uit 2005 aan bod.

Tot slot van dit hoofdstuk met cijfers over 2005 volgt nog een deel met cijfers over de onderzoeksgebieden waarvan de beoordeling op basis van schaarse deskundigheid is voorbehouden aan de CCMO. Het gaat hier om onderzoek op het gebied van genterapie, xenotransplantatie en heroïneverslaving.

De CCMO houdt (nog) geen centrale registratie bij van ernstige onverwachte voorvallen zoals gemeld bij de Nederlandse toetsingscommissies. Waar van toepassing staan deze gegevens in dit jaarverslag daarom alleen gemeld voor het door de CCMO beoordeelde onderzoek.

Met de komst van de portal ToetsingOnline (zie blz 44) zullen data over gemelde bijwerkingen in de toekomst wel voor alle toetsingscommissies worden geregistreerd.

Hieronder volgt allereerst een overzicht van de afgewezen onderzoeksdoossiers, en een verslag van de ingestelde bezwaren/beroepen.

Afgewezen onderzoek

Van de 1748 afgegeven oordelen in 2005 waren er 23 (1%) negatief. Het (geringe) aandeel negatieve oordelen is hiermee gelijk gebleven aan voorgaande jaren. Dit betekent dat het meeste voorgelegde onderzoek (uiteindelijk) wordt goedgekeurd. De erkende METC's gaven in totaal veertien negatieve oordelen, de CCMO telde er negen. Van de negen afwijzingen van de CCMO ging het in acht gevallen (35%) om niet-therapeutisch (interventie)onderzoek met minderjarigen of wilsonbekwamen. De beoordeling van dit type onderzoek, dat in principe verboden is, is voorbehouden aan de CCMO. Niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen is alleen toegestaan als het groepsgebonden is. Dat betekent dat het onderzoek alleen met medewerking van de proefpersoon uit de categorie waartoe

de proefpersoon behoort, kan worden uitgevoerd. Als extra eis stelt de wmo dat de risico's bij dergelijk onderzoek verwaarloosbaar moeten zijn, en de bezwaren minimaal. Deze extra eisen voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen speelden in veel negatief beoordeelde dossiers een rol. Zie verder onder Minderjarigen en wilsonbekwamen (blz 23).

Tegen vier van de veertien negatieve oordelen van de METC's uit 2005 zijn de onderzoekers bij de CCMO in zogeheten administratief beroep gegaan (29%). Eén beroep werd gehonoreerd: het onderzoek kreeg alsnog groen licht. Een ander negatief oordeel werd door de CCMO bekrachtigd. De afhandeling van de overige twee zaken was eind 2005 nog niet afgerond. In het ene geval heeft de opdrachtgever aangegeven het beroep te zullen intrekken. Het andere beroep heeft de CCMO gegrond verklaard, waarmee het negatieve oordeel vervalt en de CCMO het hele onderzoeksdoossier opnieuw zal moeten beoordelen.

Er werd in 2005 ook beroep aangetekend tegen een positief oordeel: een METC keerde zich tegen een positief oordeel van een erkende commissie over een multicenteronderzoek. De betreffende commissie bleek echter niet belanghebbend, waarmee de CCMO het beroep niet-ontvankelijk moest verklaren. Overigens heeft de oordelende METC de bezwaren van de commissie wel overgenomen, en is het protocol daarop herzien. Naast de vier in 2005 ontvangen

‘Een grote stap voorwaarts: trialregistratie’

Sinds 1 juli 2005 moeten onderzoekers hun klinische studie vooraf aanmelden in een openbaar register. Alleen zo komen hun resultaten in aanmerking voor publicatie in een aantal vooraanstaande biomedische tijdschriften. John Overbeke, uitvoerend hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG), stond mede aan de wieg van dit initiatief.

‘Noch onderzoekers, noch tijdschriftredacteurs zijn erg genegen negatieve resultaten van onderzoek te publiceren. Op dit moment verdwijnt hierdoor veel onderzoek in de la. Deze zogenaamde publicatiebias is velen een doorn in het oog, want het vertekent de resultaten. In het slechtste geval werkt het misbruik in de hand. Zie de Vioxx-affaire en de Seroxetine-affaire. Voor het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), waar ik lid van ben, waren deze recente affaires de spreekwoordelijke druppel. We spraken er al langer over, maar na deze schandalen besloten we dat er een verplichte trialregistratie moest komen.

Openbaar register

Ons stond een openbaar register voor ogen voor in ieder geval het geneesmiddelenonderzoek. Zo is voor iedereen duidelijk welke studies er lopen, wanneer ze beginnen en hoeveel patiënten er nodig zijn. Het grote voordeel is dat je zo kunt zien of de onderzoekers zich houden aan het trialprotocol. Er worden soms meer patiënten ingesloten, meestal minder. Soms wordt de trial vroeg-

tijdig gestopt omdat het verschil tussen twee behandelingen zo groot is dat het niet meer ethisch is de studie voort te zetten. Al dat soort afwijkingen van het oorspronkelijke protocol kun je nu dus zien.

Een ander belangrijk aspect is dat de patiënten zelf kunnen kijken wat een studie inhoudt. Om welke stoffen gaat het, welke interventie, hoeveel patiënten zijn er nodig. Zo kunnen ze beter beslissen of ze daar wel of niet aan mee willen doen.

Met een openbaar register voorkom je, kortom, een hoop wetenschappelijke oneerlijkheid, en complicaties bij patiënten. Je zet de hele onderzoekswereld transparanter neer.

Een ‘goed’ register

In onze eerste verklaring (september 2004) hebben we gezegd dat clinicaltrials.gov het enige juiste openbare trialregister was. Maar toen we gingen kijken wat daar nou precies geregistreerd werd, vonden we de resultaten vrij zorgelijk. Het bleek dat dingen verzwegen werden, of om de zaak heen werd gedraaid. We hebben toen een lijst van

twintig items vastgelegd waar een goed openbaar trialregister aan moet voldoen. Dat was de minimumeis voor registratie. Die lijst staat ook in ons tweede statement (april 2005). Een van die eisen is bijvoorbeeld de voertaal. De registratie moet in het Engels, maar het mag ook tweetalig.

De ICMJE is een vrijwillige commissie. We hebben dus niet veel mogelijkheden om stempels te zetten of goedkeuring te gaan geven voor welk trialregister dan ook. Een speciale accreditatiecommissie van de World Health Organisation (WHO) heeft deze taak nu op zich genomen.

De registratieplicht is ingegaan op 13 september 2005. Zo gauw de WHO komt met haar lijstje van geaccrediteerde (nationale) registers, kunnen de redacteurs daar mee aan de slag. Tot die tijd geldt er een overgangperiode en worden publicaties in een openbaar register elk apart (case by case) beoordeeld.

Reacties

De reacties op onze verklaringen waren overweldigend. Onderzoekers belden en e-mailden. Ze wilden eigenlijk vooral weten waar ze nu moesten registreren. Vaak stonden ze al bij de CCMO geregistreerd, en nu moesten ze ook nog naar clinicaltrials.gov. Dat vond men allemaal wel veel werk. Dat is nu met die case to case beoordeling opgelost, maar ik hoop toch dat die commissie van de WHO snel met een lijst van goedgekeurde openbare registers komt.

John Overbeke uitvoerend hoofdredacteur van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG)



De reacties waren verder meestal positief, zelfs van de kant van de farmaceutische industrie. Het was opmerkelijk hoe snel PHRMA (Amerikaanse koepelorganisatie) akkoord was. Alleen Nefarma (Nederlandse koepelorganisatie) was aanvankelijk niet erg amused. Zij was bang dat de concurrenten er via het openbare trialregister met andermans kennis vandoor zouden gaan. Ik begrijp die houding wel, maar ik heb begrepen dat ook zij inmiddels zijn bijgedraaid.

Registratieplicht

De trialregistratie richt zich vooral, maar niet uitsluitend, op de grotere geneesmiddelenstudies. Fase I en II-onderzoek zijn nu nog uitgesloten van de registratieplicht, omdat dat meer experimentele trials zijn die al heel nauwlettend gevolgd worden door medisch-ethische commissies en een strak protocol kennen. Die resultaten verschijnen meestal ook niet in de klinische tijdschriften. Waar het ook om gaat zijn de post-surveillance trials. Dat zijn onderzoeken die gedaan worden nadat een geneesmiddel is geregistreerd. Zoals bij Vioxx. Want alleen dan kun je pas zien welke bijwerkingen er op de langere termijn zijn. Die studies moeten dus ook geregistreerd. Ik heb ook een reactie gehad van de koepelorganisatie van Amerikaanse fabrikanten van medische hulpmiddelen (prothesen, implantaten en dergelijke). Die komen ook met het argument van de concurrentie. Ik zie het probleem daar wel, maar vind in principe dat dat soort prospectieve studies er toch

bij horen. Omdat dat ook een ingreep is, een interventie bij mensen. Het gaat ons bij de registratie vooral om de bescherming van de proefpersoon.

Werken met de gegevens

Met de gegevens in het register moet natuurlijk iets worden gedaan. Maar wie dat moet gaan doen, weet ik niet. Soms zullen dat zeker redacteurs van tijdschriften zijn, als hen iets toegestuurd wordt ter publicatie. Zij pakken dan de gegevens van de registratie erbij, en zullen mogelijk met vragen komen aan de auteurs over het onderzoek. Ik vind het in ieder geval niet de taak van de CCMO om met de onderzoeksgegevens uit het register aan de slag te gaan. Daar is ze wettelijk niet voor in het leven geroepen. Mocht daar wel toe worden besloten, dan zou de wet daarvoor moeten worden aangepast. Of je zou moeten zeggen dat de CCMO als registratieorgaan automatisch bevoegd is ook naar de resultaten ervan te kijken. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is misschien wel de meest aangewezen instantie voor deze klus. Zij is immers toezichthouder op de uitoefening van de geneeskunde in het algemeen. Maar dat is puur een beleidsbesluit, ik denk misschien zelfs wel een politiek besluit.'

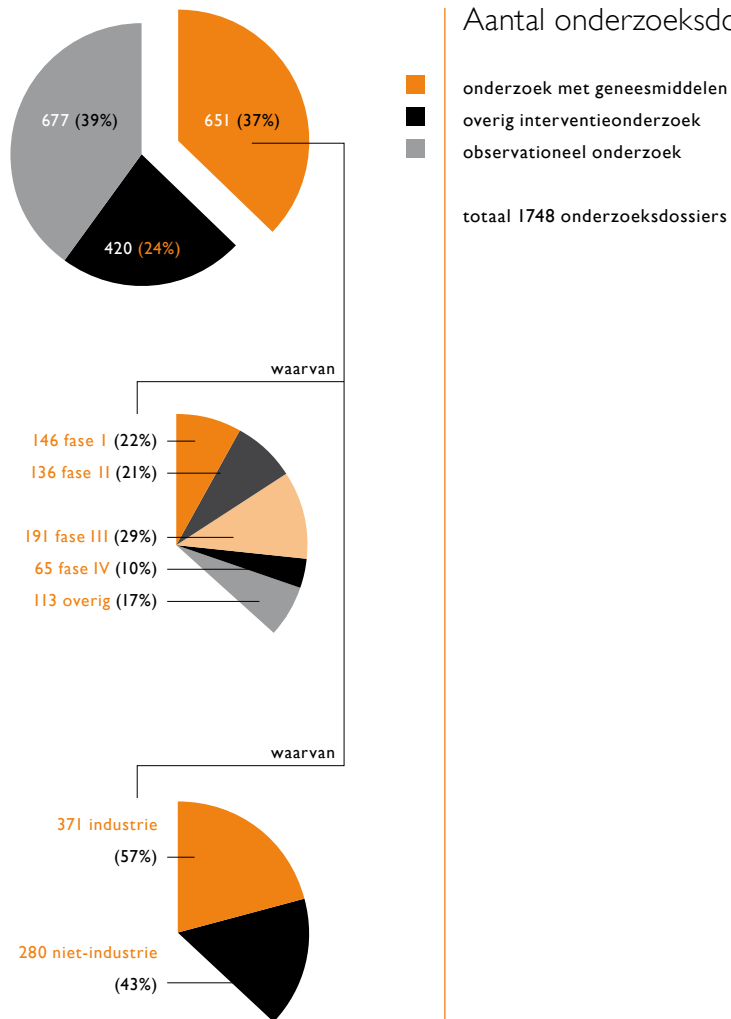
beroepen stonden bij de CCMO nog drie beroepen uit 2004 open. Twee daarvan zijn in het afgelopen verslagjaar afgehandeld; in beide gevallen ging de CCMO mee in het oordeel van de METC. Het derde beroep uit 2004 is aangehouden, in afwachting van de bevindingen van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die in 2005 een onderzoek is gestart naar de opzet en uitvoering van het onderzoek. Eind 2005 was dit onderzoek nog niet gereed.

Alles bij elkaar heeft de CCMO in 2005 vier beroepen afgehandeld. In 75 procent van de gevallen (3) ging de CCMO mee in het oordeel van de METC.

Tegen een (negatief) oordeel van de CCMO kan een onderzoeker bezwaar aantekenen bij diezelfde CCMO. Dit is in 2005 vijf keer gebeurd, op de in totaal negen negatieve oordelen die de centrale commissie heeft afgegeven (56%).

De CCMO verklaarde twee bezwaren gegrond (na aanpassing protocol respectievelijk aanlevering ontbrekende gegevens), één ongegrond en één deels gegrond en voor het overige ongegrond. Het laatste bezwaar was eind 2005 nog in behandeling.

Van de vijf bezwaren gingen er vier over de belasting en risico's voor de proefpersoon. Het vijfde bezwaar ging over de veiligheid van het te gebruiken geneesmiddel.



Indeling onderzoek

Van de in 2005 in totaal 1748 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS is 61 procent gericht op een interventie; 39 procent bestaat uit observationeel onderzoek. Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon gewijzigd en wordt het effect van de interventie (of prikkel) bestudeerd. Bij observationeel onderzoek krijgt de proefpersoon geen prikkel toegediend: de onderzoeker probeert enkel diens bestaande situatie zo goed mogelijk te omschrijven. Binnen het interventieonderzoek behoort onderzoek met geneesmiddelen met 651 afgegeven oordelen tot de grootste categorie. Geneesmiddelenonderzoek valt op zijn beurt weer in vijf subcategorieën uiteen: fase I t/m IV (zie voor uitleg blz 72) en overig geneesmiddelenonderzoek. Uit het diagram op blz 15 blijkt dat in Nederland het zogenaamde bevestigend-therapeutische onderzoek (fase III) de grootste subcategorie is. Iets meer dan de helft (57%) van het geneesmiddelenonderzoek werd in 2005 ingediend door de farmaceutische industrie.

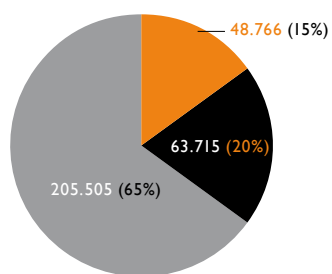
Onderzoek met proefpersonen

Proefpersonen dienen voorafgaand aan het onderzoek schriftelijk geïnformeerd te worden over het onderzoek en moeten schriftelijk toestemming geven voor eventuele deelname. Voor proefpersonen die meerderjarig zijn en die de voors en tegens van deelname zelf goed kunnen beoordelen, is dat geen probleem. Maar bij minderjarige en wils- onbekwame proefpersonen ligt dat anders. Daarom heeft de wetgever voor deze kwetsbare groepen speciale maatregelen in het leven geroepen. Zo moeten beide ouders schriftelijk toestemming verlenen bij onderzoek met kinderen jonger dan twaalf jaar. Bij minderjarigen vanaf twaalf jaar moet daarnaast ook de minderjarige zelf tekenen. Bij wilsonbekwame volwassenen (bijvoorbeeld demente ouderen) tekent de partner, een volwassen kind of de wettelijke vertegenwoordiger. Uit de cijfers blijkt dat het merendeel (79%) van het mensgebonden onderzoek in 2005 wordt uitgevoerd met meerderjarige wils- onbekwame proefpersonen. Een klein deel van het onderzoek wordt uitgevoerd met minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen (zie diagram blz 17). Met name het onderzoek met kinderen heeft de laatste jaren veel aandacht gekregen. Veel geneesmiddelen die vandaag de dag in de gezondheidszorg gebruikt worden, zijn niet geoptimaliseerd voor gebruik bij kinderen. Artsen pleiten daarom al jaren voor meer medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, zodat ook zij veilige medicijnen in een goede dosis voorgeschreven krijgen.

In 2005 werden bij 192 (11%) van de 1748 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS kinderen jonger dan twaalf jaar beschreven als proefpersoon. Op basis van de opgegeven aantallen proefpersonen en de gemiddelde looptijd van een onderzoek kan geschat worden hoeveel proefpersonen jaarlijks in Nederland deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. In de 1748 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS in 2005 melden de onderzoekers in totaal uit te gaan van circa 320.000 proefpersonen. Uitgaande van een gemiddelde looptijd per onderzoek van anderhalf jaar betekent dit dat jaarlijks een kleine half miljoen proefpersonen deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit is meer dan de schatting uit het CCMO-jaarverslag van 2004. Toen kwam de CCMO nog uit op circa 360.000 proefpersonen. De hogere schatting in 2005 komt voornamelijk voor rekening van een toename van het aantal proefpersonen in observationeel onderzoek. In 2004 werd berekend dat een kleine 140.000 proefpersonen zouden deelnemen aan observationeel onderzoek. In 2005 komt de CCMO op basis van de aangeleverde cijfers op ruim 250.000 proefpersonen.

Bovengenoemde cijfers zijn gebaseerd op aantallen Nederlandse proefpersonen die naar verwachting zullen meedoen aan het onderzoek. Veel onderzoek vindt echter plaats in internationaal verband. Als de werving van de proefpersonen elders sneller verloopt dan in Nederland, kan als gevolg daarvan het aantal Nederlandse proefpersonen lager uitpakken, en omgekeerd.

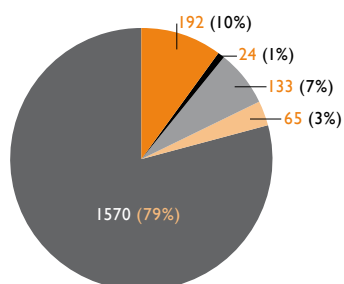
* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven.



Aantal proefpersonen in 2005

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observatieel onderzoek

totaal circa 320.000 proefpersonen in 2005



Meeste onderzoek is 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 minderjarigen (< 12 jaar)

Werkgroep proefpersoneninformatie

De kwaliteit en de leesbaarheid van de informatiebrieven aan de proefpersoon laat nogal eens te wensen over. Dat bleek uit zowel de eerste evaluatie van de WMO als uit het regulier voorzittersoverleg medio 2005. Er is behoefte aan hulp voor onderzoekers om een goede brief te schrijven. En aan hulp voor METC's om een brief goed te kunnen beoordelen.

In oktober 2005 is de zogenaamde PIF-werkgroep van start gegaan. Doel van deze werkgroep is om de leesbaarheid en begrijpelijkheid van de proefpersoneninformatie (PIF) te verbeteren. De werkgroep bestaat uit 'proefpersonenleden' van erkende METC's, een researchverpleegkundige, enkele leden van de CCMO, en twee CCMO-stafmedewerkers. Voorzitter is mevrouw Vos-van Gortel, 'proefpersonenlid' van de CCMO.

Binnen de werkgroep zijn twee subwerkgroepen actief. De subwerkgroep 'onderzoeker' houdt zich bezig met hulpmiddelen voor de onderzoeker (checklist, schrijftips en standaard- of voorbeeldformuleringen). De subwerkgroep 'METC' richt zich op hulp voor de METC's (duidelijke beoordelingscriteria, een aanbeveling voor scholing en een effectmeting).

Het is de bedoeling dat in de loop van 2006 de werkgroep haar producten aan de CCMO kan voorleggen. Wanneer de werkzaamheden zijn afgerond zal de PIF-werkgroep zichzelf opheffen.

Proefpersonenverzekering

In 2004 heeft de CCMO een steekproef verricht naar de beoordeling van de proefpersonenverzekering (zie jaarverslag 2004). Daarbij bleek in een enkel geval bij positief beoordeeld onderzoek de verzekering niet in orde. Ook waren niet alle certificaten even duidelijk.

Daarop heeft de CCMO in 2005 een aantal stappen ondernomen. Allereerst heeft zij, in overleg met de METC's, duidelijke criteria opgesteld voor het beoordelen van de proefpersonenverzekering. Om deze beoordeling verder te vereenvoudigen, heeft de CCMO overleg gevoerd met de verschillende aanbieders van proefpersonenverzekeringen. Het door de CCMO voorgestelde modelcertificaat is daarbij goed ontvangen. Besloten is de achter het certificaat liggende polissen centraal te gaan beoordelen. In het modelcertificaat kan dan worden volstaan met een verwijzing naar de lijst met goedgekeurde polissen. Elke METC kan zo eenduidig vaststellen of de verzekering voldoet, wat een hoop dubbel werk bespaart.

De CCMO heeft ook de beoordeling van de verzekering bij multicenteronderzoek nader onder de loep genomen. Daarbij is namelijk van belang dat er voor alle proefpersonen in alle deelnemende centra dekking bestaat. Op één na bleek de dekking overal goed te zijn geregeld. De niet adequate verzekering is alsnog in orde gemaakt. De CCMO is nog in overleg met de verzekeraars om ook dit type verzekering eenvoudiger te kunnen beoordelen.

Vergoeding aan de proefpersoon

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) stelt dat redelijkerwijs aanneemelijk moet zijn dat 'aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelname aan het onderzoek' (art 3 lid f WMO). Maar wanneer hiervan sprake is, is lastig te beoordelen. Duidelijke criteria ontbreken.

De CCMO heeft medio 2005 een voorstel aan de erkende METC's gedaan om samen tot een beleid in deze te komen. Insteek was de vergoeding aan de proefpersoon te baseren op tijdsinvestering, belasting en eventuele onkosten (het zogenaamde wage payment model). Uitgangspunt zou zijn het minimumloon. Risico's zouden niet meegewogen mogen worden bij het vaststellen van de vergoeding. Verder was het voorstel om geen onderscheid te maken tussen patiënten en gezonde vrijwilligers. Het voorstel is rondgestuurd ter consultatie en besproken tijdens het voorzittersoverleg van 7 december 2005.

Het voorstel is daarop enigszins aangepast. Zo is besloten in beginsel geen onderscheid te maken tussen patiënten en gezonde vrijwilligers, tenzij er goede redenen zijn om hiervan af te wijken. Het uiteindelijke resultaat dient als handreiking aan het veld. Er zijn ook uitgangspunten in opgenomen over de vergoeding aan de onderzoeker.

De notitie 'Vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers bij deelname aan wetenschappelijk onderzoek' komt in de loop van 2006 op de CCMO-website.

‘Recht doen aan de proefpersoon’

Lotty Hooft is coördinator van het Nederlands Trialregister (NTR). Dit openbare register ging eind 2003 van start en telt inmiddels ruim vijfhonderd studies. Het NTR is ondergebracht bij het Dutch Cochrane Centre, één van de centra van het internationale Cochrane Collaboration.

‘Er waren indertijd een aantal redenen om het Nederlands Trialregister (NTR) te starten. Allereerst de veranderende tijdgeest. Tot voor kort was het zonder mooie resultaten voor een onderzoeker minder gebruikelijk een artikel te schrijven. Op hun beurt vonden (en vinden) veel redacteuren het niet aantrekkelijk om studies met teleurstellende resultaten te publiceren. Dus met die resultaten gebeurde niks. De inzet van de proefpersonen in die studies was daarmee min of meer voor niets geweest. Sterker nog, het gevaar bestond dat proefpersonen elders opnieuw aan soortgelijk onderzoek zouden worden blootgesteld. Dat vindt men tegenwoordig niet langer ethisch. Het Trialregister dient daarom in de eerste plaats om recht te doen aan al die mensen die bereid zijn mee te doen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Daarnaast voorkomt een goed register natuurlijk dubbel werk en dubbele financiering. Dat maakt het Trialregister ook voor andere partijen interessant.

Opmaat internationaal register

Het Trialregister geldt alleen voor Nederlandse studies. Aanvankelijk, in 2000,

was het idee een groot Europees openbaar register op te zetten. Dat bleek helaas een brug te ver, vooral financieel. In plaats daarvan is toen besloten om te beginnen met nationale registers. Met in het achterhoofd om die in de toekomst alsnog te kunnen koppelen tot een soort internationaal metaregister. Deze registers moesten dan natuurlijk wel goed op elkaar zijn afgestemd. Het NTR is uiteindelijk opgericht in 2003. De eerste trial werd geregistreerd medio 2004.

CCMO-register

In eerste instantie was het plan gebruik te maken van de gegevens van de CCMO. Die houdt immers een uitgebreide registratie bij van al het in Nederland getoetste onderzoek met proefpersonen. Bovendien komen deze gegevens vrij voordat de studie daadwerkelijk is gestart (prospectief). Dat laatste is heel belangrijk: alleen registratie vooraf maakt het immers mogelijk een studie vanaf het begin te volgen en het ‘verdwijnen’ van onderzoeksresultaten voor te zijn. De gegevens die de CCMO bijhoudt bleken echter maar ten dele te overlappen met wat wij in het register terug wilden laten komen.

Op zich was dat logisch, het openbare register op de CCMO-website waar wij uit zouden gaan putten, richt zich in eerste instantie op de proefpersoon. We wilden dat probleem ondervangen door de items die wij nog aanvullend geregistreerd wilden hebben, op te vragen bij de onderzoekers. Zover is het echter nooit gekomen.

Stroomversnelling

Door het statement van de redacteuren van een aantal grote biomedische tijdschriften raakte alles in een stroomversnelling (zie interview blz 12). Heel veel onderzoekers hebben het Trialregister sindsdien zelf gevonden, dat ging volledig buiten de website van de CCMO om. Met als gevolg dat we nu wel alle studiegegevens in één keer ontvangen, maar die natuurlijk nog wel zelf moeten controleren. We kijken bijvoorbeeld of alle items ook daadwerkelijk zijn ingevuld, en of de aangeleverde informatie consistent is. Pas na controle wordt de studie daadwerkelijk opgenomen in het openbare register. Het registreren is met het statement van de redacteuren ook minder vrijblijvend geworden. Je hoeft als onderzoeker niet te registreren, maar daar zit dan wel een sanctie op: je onderzoek komt niet meer voor publicatie bij de aangesloten tijdschriften in aanmerking. Hetzelfde geldt in toenemende mate voor het krijgen van subsidie.

Subsidiegevers beginnen nu ook te eisen dat je je studie eerst aanmeldt bij een openbaar register, anders krijg je je geld niet.

Lotty Hooft Coördinator van het Nederlands Trialregister (NTR)



Een en ander heeft de bereidheid om te registreren het afgelopen jaar flink doen toenemen. Dat vind ik een goede zaak: hierdoor winnen de registers aan volledigheid.

Basis verder onderzoek

Een goed prospectief trialregister staat natuurlijk niet op zichzelf. Het is niet de bedoeling dat zo'n register alleen maar voldoet aan de eisen van de redacteurs. Er moet ook iets met al die gegevens worden gedaan.

Het Dutch Cochrane Centre bijvoorbeeld verzamelt en analyseert gegevens over klinische studies om ze vervolgens in systematische reviews samen te vatten. Op die manier is het mogelijk verschillende studies naast elkaar te zetten, zodat je een betere uitspraak kunt doen over het werkelijke effect van een bepaalde interventie. Met dat doel voor ogen is het Dutch Cochrane Centre indertijd ook met het Trialregister gestart. Dat doel moeten we in alle hectiek natuurlijk niet uit het oog verliezen.

Maar ook richtlijnontwikkelaars kunnen optreden als gebruiker. Of, ik noemde ze al eerder, subsidiegevers. Verder kunnen artsen en patiënten zich dankzij de toegankelijkheid van de registers beter informeren over lopende onderzoeken. Er zijn ontzettend veel potentiële gebruikers van een prospectief register.

Voor een goede herkenbaarheid is het dan wel zaak aan elke trial een uniek identificatienummer te hangen. Op dit moment hanteren

veel registers nog eigen nummers, maar de World Health Organization (WHO) probeert te komen tot één wereldwijd uniek trialnummer.'

Toekomst

Het is nog maar de vraag wat straks de internationale eisen worden waar een trialregister aan moet voldoen. Een paar zaken zijn duidelijk: de organisatie moet natuurlijk onafhankelijk zijn, en het register moet openbaar en gratis toegankelijk zijn. Verder moet de informatie die erin staat, gecontroleerd worden.

Maar om welke studies gaat het straks? En om welke informatie? Het Nederlands Trialregister bijvoorbeeld richt zich vooral op de interventiestudies, de zogeheten randomised controlled trials (RCT's en CCT's). Het CCMO-register beslaat al het onderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de WMO. Daar zitten grote verschillen tussen.

Er is een groep die graag al het klinisch onderzoek ziet geregistreerd. Dus ook bijvoorbeeld de vroegste fasen van klinisch onderzoek. Ikzelf ben er meer voor eerst te proberen een goede registratie op poten te zetten en die dan langzaam uit te breiden. Als het allemaal mee blijkt te vallen, doen steeds meer mensen vanzelf mee. Dat lijkt me dan een goed moment registratie alsnog verplicht te stellen. Pas dan krijgt een register echt waarde. Pas dan wordt de proefpersoon er ook echt beter van, en wordt hen recht gedaan.'

Onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen

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

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon zelf 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 de 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 1748 beoordeelde onderzoeksdossiers in 2005 zijn in 280 gevallen minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen betrokken (16%). Vergeleken met eerdere jaren is sprake van een stijgende trend: vanaf 2001 waren het er achtereenvolgens 212, 216, 256 en 271. Ook relatief nam het aandeel onderzoeken bij deze kwetsbare groepen de afgelopen vijf jaar toe. In 2001 bestond twaalf procent van de oordelen uit onderzoek waarbij minderjarigen en wilsonbekwamen waren betrokken. In 2005 is dat percentage toegenomen tot zestien procent. De verwachting is dat dit percentage de komende jaren, als gevolg

van een toenemend aantal studies bij kinderen, nog verder zal stijgen.

De meeste onderzoeken vinden overigens plaats bij alleen minderjarigen. Een kleiner gedeelte betreft onderzoek met zowel minderjarigen als wilsonbekwame volwassenen, of met alleen wilsonbekwame volwassenen.

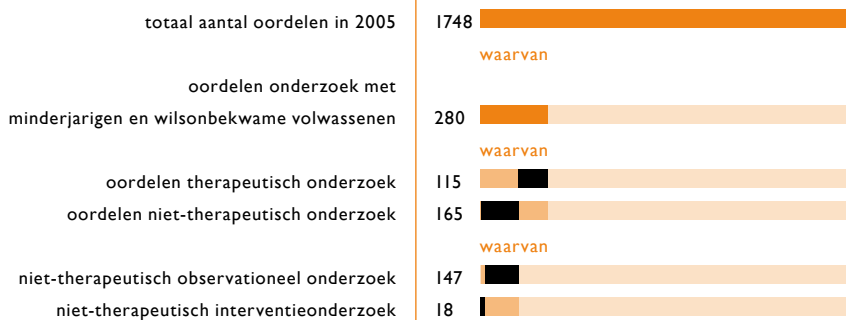
De 280 oordelen zijn verder onder te verdelen in 115 therapeutische en 165 niet-therapeutische studies (zie grafiek blz 23). Deze indeling is van belang omdat de wet aan niet-therapeutisch onderzoek bij deze categorie proefpersonen extra eisen stelt (zie boven). Bij de 165 niet-therapeutische studies ging het in 147 gevallen om observationeel onderzoek. In achttien gevallen betrof het niet-therapeutisch interventieonderzoek. Deze laatste indeling is van belang omdat de beoordeling van de laatste categorie, het niet-therapeutisch interventieonderzoek, is voorbehouden aan de CCMO.

Ernstige ongewenste voorvallen

De CCMO houdt (nog) geen centrale registratie bij van alle ernstige onverwachte voorvallen die gemeld worden bij de Nederlandse toetsingscommissies. Met de komst van de portal ToetsingOnline (zie blz 44) komt hier in de toekomst verandering in.

Zelf heeft de CCMO in 2005 36 meldingen van ernstige ongewenste voorvallen ontvangen die gerelateerd waren aan door haar beoordeelde onderzoeksdossiers met minderjarigen of wilsonbekwamen (het zogeheten niet-therapeutisch interventieonderzoek). De 36 meldingen waren afkomstig uit acht verschillende studies. Bij geen ervan was sprake van een gebeurtenis zoals bedoeld in artikel 10 lid 1 van de wmo (noemenswaardig ongunstiger verloop van het onderzoek). In een aantal gevallen heeft de CCMO naar aanleiding van de melding nadere informatie opgevraagd. Geen van de gemelde voorvallen heeft geleid tot een nader oordeel.

Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



Wanneer is onderzoek therapeutisch?

De WMO gebruikt geen begrippen als therapeutisch en niet-therapeutisch. In plaats daarvan spreekt de wet van onderzoek dat al dan niet 'mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen...'. Er moet, kortom, enig direct klinisch voordeel voor de proefpersoon kunnen zijn van deelname aan een onderzoek.

Maar wanneer is hiervan sprake?

Onderzoek wordt veelal gekwalificeerd naar het doel van het onderzoek. Vanuit het oogpunt van bescherming van de proefpersoon is het echter alleen van belang of deelname aan een bepaald wetenschappelijk onderzoek hem zelf direct klinisch voordeel kan opleveren. Om die reden moet de CCMO bij het beoordelen of een interventieonderzoek al dan niet therapeutisch is uitgaan van de feiten en niet van de opgegeven doelstellingen. Belangrijke aandachtspunten zijn hierbij of er voldoende aanwijzingen zijn dat de interventie therapeutisch is in de gekozen onderzoekssetting en of de onderzoeksopzet verenigbaar is met een therapeutisch effect.

De commissie beschouwt de volgende vormen van interventieonderzoek als niet-therapeutisch:

- vroege fasen van geneesmiddelen- en vaccinonderzoek (fase I, soms fase II);
- onderzoek waarbij een prikkel (interventie) wordt toegediend om een bepaald werkingsmechanisme vast te stellen. Een voorbeeld hiervan is het uitvoeren van een metacholine provocatietest bij gezonde proefpersonen om de longfunctie vast te stellen teneinde normaalwaarden te verkrijgen. Een ander voorbeeld is onderzoek waarbij de interventie bestaat uit het bewerkstelligen van een variatie in de bestaande leefpatronen of omstandigheden, bijvoorbeeld een onderzoek naar de relatie tussen extra training en de capaciteit van het hart;
- vaccinonderzoek waarbij de effectiviteit van een vaccin wordt onderzocht bij proefpersonen die zelf geen baat hebben bij een eventuele beschermende werking.

De beoordeling van de hierboven genoemde interventiestudies komt voor rekening van de CCMO.

De notitie Nee-tenzij ('Interventieonderzoek, therapeutisch versus niet-therapeutisch bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen') staat op de CCMO-website.

Steekproef risico's en belasting

De erkende METC's beoordelen het therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen. Ook de beoordeling van onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen, ligt voor deze groep grotendeels bij de erkende METC's. Het gaat daarbij om observationeel onderzoek, het meer belastende en mogelijk risicovolle interventieonderzoek wordt beoordeeld door de CCMO. Maar ook observationeel onderzoek kan belastend zijn. De CCMO superviseert om die reden de beoordeling van observationeel onderzoek door de METC's al een aantal jaren.

Om een beter beeld te krijgen van de invasiviteit van observationele studies met minderjarigen en wilsonbekwamen heeft de CCMO alle in de periode januari-september 2005 beoordeelde onderzoeks dossiers in deze categorie bij de betreffende METC's opgevraagd en opnieuw bekeken. In totaal ging het om 21 dossiers, afkomstig van negen verschillende commissies. Alle 21 waren goedgekeurd. Het aantal dossiers per commissie varieerde van één tot zes. Er is gekeken naar de belasting voor de proefpersoon en de eventuele risico's. Verder is gekeken of de studie inderdaad groepsgebonden was (wat verplicht is), en naar de kwaliteit van de beoordeling.

De CCMO komt op basis van haar bevindingen tot de conclusie dat er geen reden is tot ongerustheid als het gaat om belasting en risico's bij invasief observationeel onderzoek. Wel kwam regelmatig voor (zeven van de 21 dossiers) dat de motivering van de groepsgebondenheid ontbrak of onvoldoende was. Wat verder opviel was dat veel onderzoeks dossiers tekortkomingen kenden, vooral op methodologisch vlak. De CCMO zal hierover de komende tijd met een aantal METC's van gedachten gaan wisselen om uit te vinden waar dat aan ligt en hoe deze beoordeling in de toekomst verbeterd kan worden.

Onderzoek met geslachtscellen en embryo's

Van de 1748 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS in 2005 gingen er vier over onderzoek met geslachtscellen of embryo's. Drie daarvan kregen groen licht. Eén onderzoek was in 2004 ingediend. Het betrof een onderzoek naar de oorzaak en het voorkómen van vroege abortus bij IVF. Het tweede onderzoeksdoSSIERS richtte zich op de chromosomale samenstelling en morfologie van restembryo's met maar één voorkern. In het derde, hiermee samenhangende onderzoeksdoSSIERS werd gekeken naar de vroege ontwikkeling van embryo's met drie voorkernen. Eén onderzoeksdoSSIERS is negatief beoordeeld omdat de mogelijke risico's van de voorgestelde techniek naar de mening van de commissie onvoldoende waren onderzocht.

De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en met (rest)embryo's is voorbehouden aan de CCMO (Embryowet).

Nieuwe ontwikkelingen

De CCMO is wettelijk verplicht verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. In overleg met de staatssecretaris is gekozen voor een bescheiden jaarlijkse rapportage in het jaarverslag van de CCMO.

Er was in 2005 veel aandacht voor onderzoek naar nieuwe ziektemodellen, in het bijzonder

naar cellijnen die tot stand worden gebracht door toepassing van somatische celkerntransplantatie uit lichaamscellen van lijdende aan een bepaalde ziekte naar gedoneerde, ontkernde eicellen van gezonde donoren. Nieuwe ziektemodellen zijn van belang voor de bestudering van ernstige ziekten zoals Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS). ALS is een zeldzame ziekte (4-6 patiënten per 100.000 mensen) waarbij de functie van zenuwcellen die betrokken zijn bij de aansturing van de spieren in ons lichaam, langzaam maar zeker uitvalt. Als eerste treedt verlamming op van de spieren in armen en benen. In latere stadia van de ziekte treden ademhalingsproblemen op. Deze zijn meestal de oorzaak van overlijden, op een leeftijd tussen veertig en zeventig jaar, twee à drie jaar nadat de ziekte zich voor het eerst manifesteerde. Onderzoek naar de oorzaak en mogelijke behandeling van ALS is moeilijk door het ontbreken van geschikte ziektemodellen.

In 2005 meldde een Zuid-Koreaanse onderzoeksgroep als eerste in de wereld er in geslaagd te zijn om met behulp van somatische celkerntransplantatie patiëntspecifieke cellijnen tot stand te brengen. De onderzoekers rapporteerden dat zij met succes de celkern uit een menselijke eicel van een donor hadden verwijderd en vervangen door een celkern uit een lichaamscel van een patiënt. De embryonale cellijn die na deze ingreep ontstond zou daarmee dezelfde genetische achtergrond hebben als de patiënt. Aangezien

embryonale cellen zich kunnen ontwikkelen tot vele verschillende celtypen, zou het door deze aanpak mogelijk worden om in het laboratorium ziektespecifieke cellen te kweken. Deze cellen kunnen gebruikt worden voor onderzoek, bijvoorbeeld naar het celbiologische defect dat ten grondslag ligt aan ziektes als ALS, maar vervolgens ook naar (gen)therapie van de betreffende ziekte. Na bekendmaking van deze bevindingen was het enthousiasme voor het genereren van patiëntspecifieke cellijnen in de wetenschappelijke wereld groot. Helaas bleek de claim van de Zuid-Koreaanse onderzoeksgroep onterecht. Nadere analyse van de resultaten van de groep wees uit dat zij geen patiëntspecifieke cellijnen gemaakt hadden met behulp van somatische celkerntransplantatie. Eerder was bovendien al gebleken dat sommige eiceldonoren bestonden uit jonge vrouwelijke laboratoriummedewerkers die niet volledig vrijwillig hun eicellen beschikbaar hadden gesteld voor dit wetenschappelijk onderzoek. De verontwaardiging in de wetenschappelijke wereld was groot. Door de onethische handelwijze van de Zuid-Koreaanse onderzoeksgroep en frauduleuze wetenschappelijke claims is het onderzoek met eicellen en embryonale cellijnen in een negatief daglicht gesteld. Ondanks deze negatieve berichten, en ondanks de vele technische problemen die dit soort onderzoek met zich meebrengt, blijft het genereren van patiëntspecifieke cellijnen middels somatische celkerntransplantatie hoog op de wetenschappelijke agenda staan.

Op dit moment is het genereren van patiënt-specifieke cellijnen middels somatische celkernttransplantaties in ons land niet toegestaan. De Nederlandse wetgever is van mening dat bij het overbrengen van een celkern uit een lichaamscel van een patiënt naar een ontkernde eicel van de donor een embryo gecreëerd wordt voor louter wetenschappelijke doeleinden. Dat is vooralsnog verboden in de Embryowet. In 2006 zal bij de discussie over de evaluatie van de Embryowet dit onderwerp ongetwijfeld opnieuw aan bod komen, waarbij de vraag of dit verbod moet worden opgeheven centraal zal staan.

Reikwijdte Embryowet

Wanneer valt onderzoek onder de Embryowet? De CCMO heeft hier in 2005 over gesproken naar aanleiding van twee in 2004 bij haar ingediende onderzoeksdossiers.

Het ene onderzoeksdossier betrof een vergelijking van twee (algemeen gebruikte) injectie-pipetten bij IVF/ICSI-behandeling, met als uitkomstmaten degeneratie van eicellen ten gevolge van beschadiging, en percentage normale bevruchting. De CCMO was van mening dat in dit geval geen sprake was van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Doel van dit onderzoek was immers niet het vergaren van algemeen geldende wetenschappelijke kennis, maar het vergelijken van kosten-effectiviteit in de lokale situatie. Er was dus eerder sprake van in tijd en plaats gebonden kwaliteitsborging ten behoeve van een medische behandeling dan van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Op dergelijke kwaliteitsborging is noch de WMO, noch de Embryowet van toepassing. Het zou een ander verhaal zijn wanneer het zou gaan om een vergelijking tussen een nieuw ontwikkelde methode/techniek en de gangbare, met als doel om algemeen geldende kennis te verkrijgen over de waarde van de nieuwe methode. Dan is wel sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Om meer inzicht te krijgen in aard en omvang van 'onderzoek' op dit gebied heeft de CCMO alle dertien Nederlandse IVF-centra verzocht gedurende een jaar hun activiteiten op het gebied van kwaliteitsborging te registreren en na afloop van dat jaar te rapporteren.

Het tweede onderzoeksdossier richtte zich op het eiwitmetabolisme tijdens de zwangerschap, waarbij vlak voor de bevalling (keizersnede) de moeder een infuus met stabiele (niet-radioactieve) isotopen toegediend kreeg. Na de bevalling werd ondermeer navelstrengbloed afgenomen. Hier was naar de mening van de CCMO wel sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De vraag was of dit onderzoek diende te vallen onder de WMO (onderzoek met zwangere vrouwen) of onder de Embryowet (onderzoek met foetussen). In het laatste geval zou het onderzoek afgewezen moeten worden omdat onderzoek met foetussen alleen is toegestaan als het therapeutisch is voor de betreffende foetus. (NB De Embryowet hanteert voor het kind in utero een eigen definitie. Zij noemt een embryo in het menselijk lichaam een foetus, ongeacht de zwangerschapsduur.) Maar dan zou vrijwel al het onderzoek dat bij zwangere vrouwen plaatsvindt onmogelijk worden, omdat daarbij meestal tevens metingen aan de foetus plaatsvinden. Uit de Memorie van Toelichting bij de Embryowet blijkt dat het niet de bedoeling van de wetgever is geweest om onderzoek te verbieden bij zwangere vrouwen waarbij ook waarnemingen bij het ongeboren kind gedaan worden. Om deze reden heeft de CCMO geconcludeerd dat het betreffende onderzoeksdossier niet onder de Embryowet viel maar onder de WMO. De CCMO heeft aan de onderzoekers die de Embryowet evalueren (zie elders in dit hoofdstuk) de aanbeveling meegegeven dat in de Embryowet beter omschreven zou moeten worden wanneer precies sprake is van onderzoek met foetussen.

Evaluatie Embryowet

Op 1 september 2002 is de Embryowet in werking getreden. In deze wet is opgenomen dat zij binnen drie jaar na inwerkingtreding voor het eerst geëvalueerd dient te worden, en vervolgens iedere vier jaar. In maart 2005 is de eerste evaluatie gestart.

De evaluatie is bedoeld om na te gaan of er problemen zijn opgetreden bij de invoering van de Embryowet, en of er knelpunten ontstaan ten gevolge van toepassing van de wet in de praktijk. Uit de evaluatie kunnen aanbevelingen komen om de wet te wijzigen. Er wordt onder andere aandacht besteed aan het verbod om embryo's tot stand te brengen voor wetenschappelijk onderzoek. In de Embryowet is immers opgenomen dat dit verbod mogelijk in de toekomst zal vervallen. Het huidige verbod maakt bijvoorbeeld onderzoek naar het invriezen, bewaren en ontdooien van eicellen voor eventuele latere IVF-behandelingen onmogelijk. Ook het genereren van cellijnen voor de bestudering van ziekten waarvoor op dit moment geen goede onderzoeksmodellen beschikbaar zijn, zoals de ziekte Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS), is door het verbod niet mogelijk (zie onder nieuwe ontwikkelingen). De evaluatie wordt uitgevoerd in opdracht van ZonMW en zal naar verwachting begin 2006 gepubliceerd worden.

Schaarse deskundigheid

De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot een aantal specifieke onderzoeksgebieden. Het gaat om de volgende categorieën:

- onderzoek op het gebied van genterapie
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen
- onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet (zoals heroïneverslaving)
- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen
- onderzoek met geslachtscellen waarbij geen embryo's tot stand worden gebracht
- onderzoek met restembryo's

De METC's beoordelen de overige typen onderzoek.

In de vorige subhoofdstukken zijn van de meeste categorieën onderzoek de cijfers en ontwikkelingen uitgebreid aan de orde geweest. In dit gedeelte van het verslag wordt nader gekeken naar de eerste drie categorieën zoals hierboven genoemd: genterapie, xenotransplantatie en heroïneverslaving. Deze categorieën zijn lastig in te delen naar type proefpersoon.

In totaal ging het in 2005 om twee (positieve) oordelen: één voor een genterapiestudie en één voor een onderzoek naar heroïneverslaving.

Genterapie

Onder de 1748 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS in 2005 was één, positief beoordeelde, genterapiestudie. Het ging om onderzoek naar een experimentele behandeling van

patiënten met een erfelijke vorm van lipoproteïne lipase deficiëntie. Voorafgaand aan de indiening van dit onderzoeksdoSSIERS heeft tweemaal een vooroverleg met de onderzoekers plaatsgevonden.

Nadere oordelen

De CCMO sprak vijf keer een nader oordeel uit over eerder reeds goedgekeurd genterapieonderzoek. In één geval ging het om een nader oordeel naar aanleiding van het melden van diverse bijwerkingen (SAE's), een nieuwe Investigator's Brochure en enkele aanpassingen in de proefpersoneninformatie. Bij een ander onderzoeksdoSSIERS betrof het een verlaging van de dosis van een prodrug, aangezien bij de oorspronkelijke dosis bijwerkingen waren gezien. Bij het hierboven beschreven onderzoek naar een behandeling van patiënten met een erfelijke vorm van lipoproteïne lipase deficiëntie, werd tweemaal een nader oordeel uitgesproken naar aanleiding van een nieuwe versie van het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). In één geval kwam de CCMO tot een negatief nader oordeel. Dit was bij de beoordeling van een wijzigingsvoorstel bij een onderzoeksdoSSIERS dat reeds in 2003 'on hold' was gezet wegens het optreden van ernstige bijwerkingen. Echter, na het aanleveren van de gevraagde informatie in het kader van een bezwaarprocedure is het amendement uiteindelijk alsnog goedgekeurd. Het amendement betrof de toediening van een beschermende dosis van een antilichaam voorafgaand aan toediening van genetisch gemodificeerde T-cellen aan patiënten met nierkanker.

Ernstige ongewenste voorvallen

In totaal zijn in 2005 op het gebied van genterapie 21 meldingen van ernstige ongewenste voorvallen ontvangen, van twee verschillende onderzoeksdoSSIERS. Bij geen van de meldingen was sprake van een gebeurtenis zoals bedoeld in artikel 10 lid 1 van de WMO (noemenswaardig ongunstiger verloop van het onderzoek). In enkele gevallen heeft de CCMO naar aanleiding van de melding nadere informatie opgevraagd.

Xenotransplantatie

Voor onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen geldt in Nederland een wettelijk verbod. Toetsing van onderzoek met dode dierlijke bestanddelen wordt gedaan door de erkende METC's. In 2005 zijn in Nederland geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie ontvangen.

Overig (heroïneonderzoek)

Ook de beoordeling van onderzoek door de CCMO met middelen die vallen onder de Opiumwet, is vastgelegd in het Besluit Centrale Beoordeling. In 2005 heeft de CCMO één nieuw onderzoeksvoorstel ontvangen waarbij er sprake was van heroïneverstrekking op medisch voorschrift. Het betrof een onderzoek naar het terugdringen van het bijgebruik van cocaïne bij de behandeling van therapieresistente heroïneverslaafden. De studie heeft een positief oordeel ontvangen.

Steekproef somatische celtherapie

In 2005 heeft de CCMO de steekproef somatische celtherapie afgerond. Doel ervan was een beeld te krijgen van de omvang en de kwaliteit van dit type onderzoek binnen Nederland. Ook wilde de CCMO aan de hand van de beoordelingen door de erkende METC's nagaan of een centrale beoordeling door de CCMO van dit type onderzoek gewenst is. Eind 2004 heeft de CCMO de erkende METC's verzocht de betreffende onderzoeksdossiers die zij sinds 1 januari 2003 hebben beoordeeld naar de CCMO te sturen. De CCMO heeft hierop twintig dossiers ontvangen, waarvan er zeventien betrekking hadden op somatische celtherapie. Alle zeventien onderzoeksdossiers (inclusief de beoordeling door de betreffende METC's) zijn door de CCMO bekeken.

De resultaten van de steekproef zijn besproken in het voorzittersoverleg van 25 mei 2005. Het gaat per jaar om ongeveer tien onderzoeksdossiers. Wat betreft de kwaliteit van de beoordeling viel op dat er in het algemeen weinig aandacht was voor de karakterisering van de cellen, de celdosis en de kwaliteitscontroles. Ook stonden niet altijd alle risico's duidelijk beschreven in het onderzoeksdossier en de proefpersoneninformatie. Tijdens het voorzittersoverleg gaven veel METC's aan over onvoldoende expertise te beschikken om een gedegen beoordeling van dit relatief nieuwe onderzoek te kunnen garanderen. Om die reden, en ook gezien het feit dat procedureel gezien een centrale beoordeling van somatische celtherapie voor de hand ligt, is er uiteindelijk voor gekozen de beoordeling van somatische celtherapie bij de CCMO neer te leggen.

Het Besluit Centrale Beoordeling zal hiertoe begin 2006 worden aangepast.

‘Betrokkenheid bij de patiënt is cruciaal’

Flip Treffers is voorzitter van de Commissie Medische Ethiek (CME) van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Hij is blij met de registratie-eis vooraf voor klinisch onderzoek, waar een aantal redacteurs onlangs toe heeft besloten. Maar hij vindt vooral dat de patiënt weer meer centraal moet komen te staan.

‘Mij valt op dat hoogleraren en directeurs tegenwoordig druk bezig zijn met hun bedrijf en met de concurrentie, met regelgeving en procedures, en steeds minder met de patiënt. Ik vind dat een zorgelijke ontwikkeling. Vroeger stond de patiënt en de vraag rond zijn ziekte centraal. Tegenwoordig wordt onderzoek vaak ingegeven door de nadrukkelijke wens om in een bepaald wetenschappelijk tijdschrift te publiceren. Richard Horton, hoofdredacteur van The Lancet, vertelde in het kader van het Britse parlementaire onderzoek naar de rol van de farmaceutische industrie dat hem grote bedragen waren geboden om artikelen gepubliceerd te krijgen. De situatie was zo zorgelijk geworden, dat zelfs redacteurs van goede tijdschriften niet meer konden vertrouwen op de juistheid en de objectiviteit van de manuscripten die hen werden aangeboden. Ik ben dan ook blij met het statement van de redacteurs (zie interview blz 12).

Afstand

Het vooraf registreren van onderzoek in een openbaar register, waar de tijdschriften de onderzoekers nu in wezen toe verplichten, vind ik positief. We moeten ons echter wel realiseren wat voor zorgelijke ontwikkeling

hieraan vooraf is gegaan: de steeds groter wordende afstand tussen onderzoekers/industrie aan de ene, en de patiënt aan de andere kant. Ik zou die afstand graag weer verkleinen.

Onderzoekers moeten zich weer bewust worden wat een onderzoek voor een patiënt betekent. Ik vind het om die reden heel belangrijk dat toetsingscommissies bestaan uit jonge mensen die zelf actief onderzoek doen en tegelijkertijd midden in de patiëntenzorg staan. Dat vind ik veel belangrijker dan richtlijnen en regels. Een onderzoek dat door ons uiteindelijk wordt goedgekeurd, wijkt vaak sterk af van zoals het ons in eerste instantie wordt aangeboden. Dat komt omdat wij ook echt de inhoudelijke discussie met ze aangaan: in bijna de helft van onze vergaderingen zitten de onderzoekers er zelf bij. Om die reden ben ik ook tegen het bestaan van METC's die niet aan een instelling gebonden zijn: er bestaat geen enkele garantie dat de leden van zo'n commissie direct betrokken zijn bij de patiëntenzorg.

Betrokkenheid

Natuurlijk mogen de leden zelf geen belang hebben bij het onderzoek dat zij beoordelen

of bij het lidmaatschap van de commissie.

In Leiden zijn we daar heel streng in. Als een onderzoek van mij besproken wordt, dan ben ik daar niet bij betrokken. Als mijn onderzoeksprotocol dan moet worden aangepast foeter ik ook op de brieven van de METC.

Je zit dan in een heel andere rol. Die rollen moet je gescheiden houden.

Maar ik vind ook dat er geen enkele financiële belangenverstrengeling mag zijn.

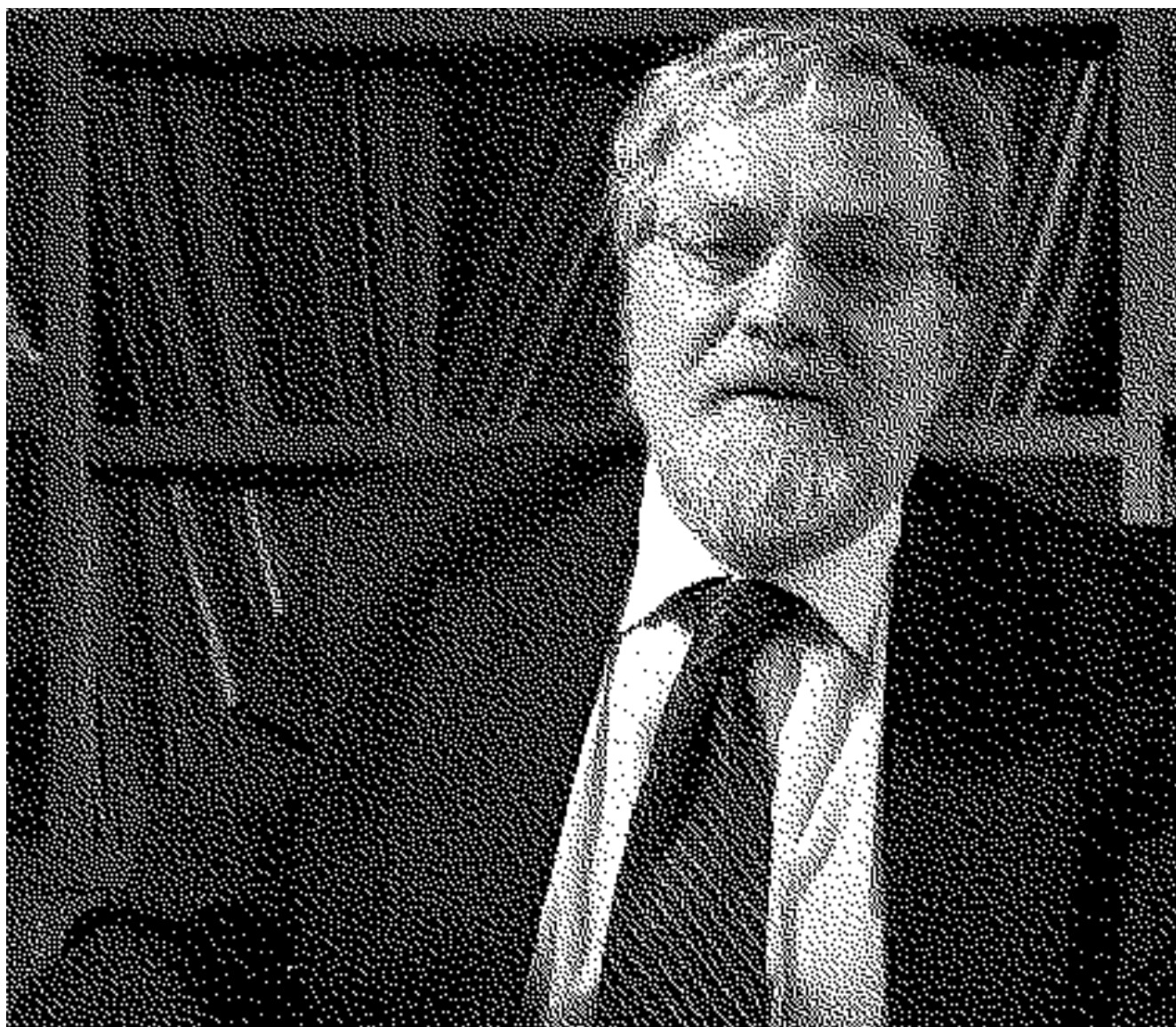
Leden van commerciële commissies ontvangen voor hun lidmaatschap een aanzienlijke vergoeding. Ik vind dat geen gezonde situatie, zeker niet wanneer het aantal bedrijven waarvoor een commissie toetst klein is.

Bij de farmaceutische industrie spelen enorme financiële belangen. Zij hebben een winst oogmerk. Daar is niets op tegen, maar geld corrumpert nu eenmaal. Ik geloof dan ook niet in zelfregulatie. Het maken van winst staat haaks op de zorgvuldigheid die verlangd wordt bij het afwegen van patiëntenbelangen.

Wij vragen in Leiden ook geld voor de beoordeling, maar dat komt ten goede aan de instelling zelf. Die gebruikt het weer om onderzoek te financieren. Dat geld is dus wel van belang voor de instelling, maar niet voor de leden van de METC zelf. Ik vraag mij nooit af of wij euro's mislopen. Dit staat ver van ons af.

Wat er met de inkomsten gebeurt is voor ons niet inzichtelijk en ook geen punt van overweging bij de beoordeling. Bovendien doet iedereen het voor een groot deel in zijn vrije tijd. Ik vind het nogal een verschil maken of je het commissiewerk in je vrije tijd doet zonder

Flip Treffers Voorzitter van de Commissie Medische Ethiek (CME) van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)



vergoeding of dat je daar een aanzienlijke financiële vergoeding voor krijgt.

Aardig

Of we een onderzoeker aardig vinden, speelt geen rol bij ons. Ik heb net nog tegen een onderzoeker gezegd dat zijn onderzoeksprotocol in de huidige vorm echt niet kan, en hem aangeraden de opzet aan te passen. Iedereen weet dat je lidmaatschap van een METC niet bijdraagt aan je persoonlijke populariteit. We moeten elke paar jaar een goodwill ronde maken en uitleggen waarom we handelen zoals we handelen. Desondanks kan ik me niet herinneren dat er bij ons ooit de verleiding is geweest om ergens mee in te stemmen waar we het eigenlijk niet mee eens waren, alleen omdat we iemand aardig vonden. Of omdat we aardig gevonden wilden worden.

Het betekent in de praktijk dat onderzoekers flink hun best moeten doen om met een aanvaardbaar onderzoeksprotocol te komen. Maar het maakt ook dat het aantal protocollen dat we goedkeuren groot is, omdat met onze kanttekeningen rekening wordt gehouden.

Waar onderzoekers wel razend op ons over kunnen worden, is alle regelgeving die ze over zich uit krijgen gestort. Maar dat terzijde.

Grijs gebied

De CCMO is in 2005 gestart met het vermelden van de ledensamenstelling van de erkende METC's op haar website. Hetzelfde geldt voor de beoordelingstarieven. Het is goed om te weten wie waar zit en wie waar over oordeelt. Maar echte onafhankelijkheid is moeilijk te meten. Je kunt het maar ten dele ondervangen met regelgeving. De CCMO beschikt over weinig instrumenten om onafhankelijkheid te garanderen. Ook meer transparantie helpt maar ten dele. Er blijft een groot grijs gebied, niemand kan jou verbieden om met iemand te telefoneren om invloed uit te oefenen.

Dat soort praktijken kun je natuurlijk nooit helemaal voorkomen, maar het helpt wel als je commissie uit jonge enthousiaste mensen samenstelt. Zodat niet de regels de boven- toon voeren, maar de discussie tussen mensen die midden tussen de patiënten staan. Ik merk zelf dat ik dat het leukste vind.'

‘Ik pleit voor meer gezond verstand’

Paul Smits is voorzitter van de Independent Review Board Nijmegen (IRBN). De IRBN is een kleine, niet-instellingsgebonden toetsingscommissie, in 2005 goed voor dertien protocolbeoordelingen. Om hun onafhankelijkheid te waarborgen hebben ze sinds eind 2005 een onafhankelijk stichtingsbestuur.

‘De IRBN is een kleine commissie, en daarvoor flexibel en slagvaardig. Als je ons bij wijze van spreken vandaag een protocol komt brengen, dan brengt de secretaris het nog diezelfde avond rond naar de verschillende leden. Meestal hebben we dan binnen een week een vergadering. Zijn er vragen of aanvullende opmerkingen, en die zijn er bijna altijd, dan worden die in een subcommissie of per e-mail of telefoon kortgesloten. Door deze werkwijze zijn onze doorlooptijden heel kort. Persoonlijk spreekt mij dat erg aan. Ik ben zelf een betrokken en gemotiveerd klinisch onderzoeker en weet uit ervaring hoe belangrijk het is dat de beoordelingstijd van een aanvraag door de toetsingscommissie kort is. Besluitvorming die lang op zich laat wachten bemoeilijkt de planning van experimenten, en verzwakt je concurrentiepositie als klinisch onderzoeker.

Eenvoudige protocollen

Het merendeel van de protocollen die we beoordelen is eenvoudig van aard. Het gaat dan bijvoorbeeld om bioequivalentiestudies voor nieuwe generieke geneesmiddelen. Bij dergelijke protocollen zijn eventuele vragen of opmerkingen overzichtelijk, en in

zijn algemeenheid snel oplosbaar. De protocollen voor de IRBN waren tot voor kort grotendeels afkomstig van één organisatie: de CRO Farma Research in Nijmegen, maar de laatste maanden bereiken ons ook protocollen van andere opdrachtgevers. In de CCMO gaat het juist vaak om heel ingewikkelde protocollen, bijvoorbeeld klinisch onderzoek met wilsonbekwamen. Ook het onderzoek dat ik zelf binnen het UMC St Radboud uitvoer is gecompliceerd van aard. In die gevallen is het logisch dat besluitvorming langer op zich laat wachten. Overigens beoordeelt de IRBN met regelmaat ook moeielijkere protocollen. Dat vormt geen enkel probleem aangezien de meeste commissieleden vanuit hun eigen baan ruime ervaring hebben met klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Geen reclame

Wij zitten al jaren op ongeveer tien protocolbeoordelingen per jaar. Zelf vinden we dat prima. Als het er veel meer zouden worden zou dat ten koste gaan van onze slagvaardigheid. We hebben nu ongeveer één vergadering per maand, en dat is nog goed te combineren met ieders baan. We gaan dus geen reclame

maken, bijvoorbeeld over onze relatief korte doorlooptijden, om zodoende meer protocollen te krijgen. Maar veel minder mogen het er ook niet worden, want dan verliezen we volgens de CCMO-regels onze erkenning.

Gezond verstand

Ondanks onze kleinschalige opzet doen wij inhoudelijk ons werk uitstekend. Als ‘kleine’ toetsingscommissie ervaren wij wel een probleem met de toenemende regelgeving die ons wordt opgelegd. Ik heb dat ook aangegeven in ons gesprek met de voorzitter van de CCMO, die dit jaar een ronde heeft gemaakt langs alle erkende toetsingscommissies.

We zijn een kleine commissie die inhoudelijk uitstekend in staat is om de overzichtelijke protocollen die ons worden aangeboden grondig en snel te beoordelen. Maar netjes in de pas lopen met de vele voorschriften van de CCMO is voor ons een hele kluit. Natuurlijk werken wij keurig binnen de wettelijke kaders. Maar is het nu echt zinvol om als IRBN ‘standard operating procedures’ (SOP’s) te gaan ontwikkelen? Gaan we daar echt beter door werken? Ook door de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken zal de bureaucratische last alleen maar verder toenemen. Voor een kleine commissie als de onze wordt de verhouding tussen het ‘primaire proces’ (beoordeling protocollen) en de indirecte administratieve taken langzaam maar zeker ongunstig. De inhoud moet centraal blijven staan. In die zin pleit ik voor meer gezond verstand.

Paul Smits Voorzitter van de Independent Review Board Nijmegen (IRBN)



Onafhankelijkheid

Het afgelopen jaar is in de media twijfel uitgesproken over de onafhankelijkheid van instellingen als de IRBN, de zogenaamde niet-instellingsgebonden toetsingscommissies. Er zijn ook vragen over gesteld in de Tweede Kamer. In die discussies werd zelfs de term 'commerciële METC' gebruikt. Mijns inziens dient die term niet gebruikt te worden om de dooereenvoudige reden dat de term onjuist en misleidend is. De IRBN heeft géén winst-oogmerk (evenmin als andere toetsings-commissies), en de term 'commercieel' is dus niet aan de orde. De vergoeding die wij voor ons toetsingswerk vragen is niet hoger dan bij andere toetsingscommissies, in veel gevallen zelfs lager (zie de tarieven op de CCMO-website). Onze leden krijgen een vergoeding van € 200,- per protocol. Dat is inclusief voorbereiding, reis, vergader-tijd en correspondentie.

De twijfel over 'onafhankelijkheid' van niet-instellingsgebonden toetsingscommissies heeft ook te maken met het feit dat die commissies vaak alleen protocollen vanuit de farmaceutische industrie behandelen. Dat is inderdaad het geval, maar die relatie is wel altijd indirect. De opdrachten komen van Clinical Research Organisations (CRO's), in ons geval meestal van de CRO Farma Research. De IRBN heeft dus geen directe relatie met de farmaceutische industrie, en dat geldt voor al onze leden.

Overigens is theoretisch het risico op belangen-verstrengeling bij instellingsgebonden

toetsingscommissies evengoed aanwezig. Binnen de universitaire medische centra zijn opdrachtgevers (wetenschappelijke staf) en leden van de toetsingscommissie vaak collega's. Zij kennen elkaar dus goed. Al met al is de CCMO zelf nog het meest onafhankelijk: zij is ongebonden én vraagt geen geld voor de beoordeling.

Stichting

Als gevolg van alle commotie rondom de vermeende afhankelijkheid van niet-instellingsgebonden commissies hebben we op uitdrukkelijk verzoek van de CCMO eind 2005 een onafhankelijk stichtingsbestuur opgericht. Dat proces is inmiddels achter de rug. We zijn stapels papier verder, de 'stichting' is operationeel, maar qua werkwijze en 'primair inhoudelijk werk' is er niets veranderd. Als klinisch onderzoeker bekruipt je dan soms het gevoel dat dit soort energie beter aan het klinisch wetenschappelijk onderzoek zelf besteed zou kunnen worden. Maar het is natuurlijk wel een groot voordeel dat we voor de buitenwereld nu ook echt kunnen bewijzen dat we onafhankelijk zijn. Gelukkig heeft de CCMO ons heel goed geholpen bij het oprichten van de stichting, en diezelfde hulp krijgen we nu ook bij het maken van de SOP's.'

Ontwikkelingen 2005

Wet- en regelgeving

In 2005 vonden er bij het mensgebonden onderzoek op het gebied van wet- en regelgeving drie belangrijke ontwikkelingen plaats. Allereerst was daar de eerste evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO); december 2004 verscheen het rapport.

In mei 2005 was er sprake van een tussentijdse wijziging van de WMO 'op knelpunten', mede naar aanleiding van de bevindingen in datzelfde evaluatierapport.

Tot slot stond ook 2005 weer grotendeels in het teken van de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. Met als gevolg dat op 1 maart 2006 de gewijzigde WMO ter implementatie van deze richtlijn, eindelijk een feit zal zijn.

Tussentijdse wijziging WMO

Op 1 mei 2005 is de WMO gewijzigd. De wijzigingen dienden vooral om enkele knelpunten op te lossen. Verder werd een enkele onvolkomenheid verbeterd. De wijzigingen vloeien deels voort uit de door de CCMO uitgebrachte rapportage en het evaluatierapport van de wet.

De belangrijkste wijziging betrof het verruimen van de kring van vertegenwoordigers die bevoegd zijn om voor een wilsonbekwame volwassene toestemming te geven voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Door de CCMO en de Gezondheidsraad was al eerder gesignaleerd dat met name voor wilsonbekwame demente bejaarden er te weinig bevoegde vertegenwoordigers in de wet waren opgenomen. Daardoor werd onderzoek met die personen in de praktijk ernstig bemoeilijkt. Aan de lijst van bevoegde vertegenwoordigers zijn nu ook de ouders en meerderjarige kinderen, broers of zussen toegevoegd.

Daarnaast is aan de WMO toegevoegd dat de CCMO voorwaarden kan stellen aan de opleiding en ervaring van leden van METC's. Dit was door de CCMO in de praktijk al uitgewerkt in de Richtlijn deskundigheidseisen METC-leden, maar heeft nu een duidelijke wettelijke basis gekregen. Ook is de termijn waarop de CCMO kan beoordelen of een METC voldoende onderzoeksdossiers per jaar beoordeelt, teruggebracht van drie naar twee kalenderjaren. Verder betrof de wijziging een enkele redactionele aanpassing.

Evaluatie WMO

Begin 2005 ontving de CCMO het rapport 'Evaluatie wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'. Het rapport beschrijft een groot aantal bevindingen en doet aan de wetgever diverse aanbevelingen ter verbetering van de WMO.

Wellicht de belangrijkste bevinding uit het rapport is de conclusie dat de WMO in het algemeen naar behoren functioneert. De onderzoeksdossiers worden met grote zorgvuldigheid door de erkende METC's en CCMO beoordeeld. De CCMO geldt als een professionele organisatie die de kwaliteit van toetsing hoog in het vaandel heeft staan. Wel gaf een groot aantal METC's aan meer betrokken te willen worden bij het beleid van de CCMO.

Een ander belangrijk punt is de constatering dat het toetsingswerk van de individuele leden van de METC's steeds moeilijker te combineren is met de dagelijkse werkzaamheden.

Het rapport komt met een aantal aanbevelingen, waaronder:

- reikwijdte WMO. Aanbevolen wordt om na te gaan of de reikwijdte van de WMO nog wel adequaat is.
De CCMO steunt het voorstel om de reikwijdte van de wet uit te breiden naar al het wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. De wijze waarop en consequenties hiervan moeten echter goed bestudeerd worden. Voorkomen moet worden dat (te) strenge eisen gaan gelden voor onderzoek waarbij de risico's en belasting voor de proefpersoon minimaal zijn.
- integratie wetgeving. Het voorstel is te komen tot een verdere integratie van de wetgeving die van toepassing is op wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen.
De CCMO steunt dit voorstel. Vooral bij klinisch onderzoek met immunologische geneesmiddelen en genetisch gemodificeerde organismen (GGO's) zijn naar haar mening te veel verschillende overheidsorganisaties betrokken bij de beoordeling en is de eindverantwoordelijkheid onduidelijk.
- afbakening toezicht IGZ – CCMO. Een betere afbakening van de toezichthoudende taken van de CCMO en de Inspectie voor de Gezondheidszorg is gewenst. De staatssecretaris van VWS heeft in haar reactie op het rapport duidelijkheid gecreëerd: de CCMO is verantwoordelijk voor het toezicht op de werkzaamheden van de erkende METC's. IGZ treedt op bij incidenten bij klinisch onderzoek.
- borging doorlooptijden. In het rapport wordt voorgesteld om de METC's rechtstreeks contact te laten opnemen met de indiener om de beoordelingsprocedure te bespoedigen. De CCMO denkt dat gezien het grote aantal aanvragen en de beperkte bezetting bij de secretariaten van de METC's dit niet realistisch is. De ICT biedt hier meer uitkomst. De portal ToetsingOnline (zie blz 44) voorziet straks in een automatisch attenderingssysteem voor zowel de indiener als de oordelende commissie, zodat de beoordelingstermijnen bewaakt worden.
- aanpassing profiel proefpersonenlid. Het profiel van het commissielid dat het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon, moet duidelijker. De CCMO is het hiermee eens en heeft de criteria voor het zogeheten proefpersonenlid aangescherpt. De CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden zal in 2006 overeenkomstig worden aangepast.
- informatie voor de proefpersoon. De informatie voor de proefpersonen kan en moet beter. De voorzitters van de toetsingscommissies (erkende METC's en CCMO) delen deze opvatting. Gezamenlijk hebben zij besloten tot de oprichting van de werkgroep proefpersoneninformatie (zie blz 18).

Het rapport 'Evaluatie wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen' is te downloaden via de CCMO-website.

Implementatie EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken

In 2004 bleek de Eerste Kamer niet akkoord te gaan met het voorstel tot wijziging van de WMO waarmee de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken in de Nederlandse wetgeving zou worden opgenomen. Om aan de bezwaren van de Eerste Kamer tegemoet te komen, is het wijzigingsvoorstel vervolgens aangepast (novelle).

De belangrijkste punten uit de novelle zijn:

- geregistreerde geneesmiddelen voor onderzoek hoeven niet meer door de verrichter gratis ter beschikking te worden gesteld
- bij onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen hoeft bij de aanvraag nog slechts een samenvatting van de productinformatie te worden gevoegd (dus niet meer de hele Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD))
- de bevoegde instantie baseert haar marginale toets alleen nog op in de Europese databank opgenomen bijwerkingen en eventuele inspectierapporten. Als gevolg daarvan gaat de termijn voor de marginale toets door de bevoegde instantie voor al het onderzoek omlaag naar uiterlijk veertien dagen (de EU-richtlijn noemt een termijn van zestig dagen).
Op 22 november 2005 is de Eerste Kamer akkoord gegaan met het aangepaste wijzigingsvoorstel van de WMO. Op 1 maart 2006 zal de gewijzigde WMO in werking treden.

Voor WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek geldt vanaf 1 maart 2006:

- EUDraCT-nummer. Onderzoek moet vooraf worden geregistreerd bij de EUDraCT database. Het registratienummer is nodig bij de beoordeling.
De EUDraCT database is gebouwd om de autoriteiten meer zicht geven op het geneesmiddelenonderzoek dat binnen de EU-grenzen wordt uitgevoerd. De database is vertrouwelijk en alleen toegankelijk voor de bevoegde instanties.
- dual toetsingssysteem. Naast de 'gewone' beoordeling door – normaliter – de METC, vindt er een marginale toets plaats door de bevoegde instantie: de CCMO. Wanneer de CCMO optreedt als toetsingscommissie is de minister van Volksgezondheid de bevoegde instantie. De verrichter moet zijn aanvraag dus indienen bij twee instanties: een toetsingscommissie (METC of CCMO) en de bevoegde instantie (CCMO of Minister van VWS). Beide toetsen kunnen gelijktijdig plaatsvinden.
- termijn van zestig dagen. De beoordeling door de toetsingscommissie (METC of CCMO) moet plaatsvinden binnen zestig dagen na ontvangst van de aanvraag (nu nog maximaal 112 dagen). Binnen deze termijn kan door beide instanties éénmaal om aanvullende informatie worden gevraagd. De 'klok' wordt stopgezet tot de gevraagde informatie is ontvangen. Voor een amendement geldt voor de beoordeling een termijn van 35 dagen. Voor de marginale toets (door de bevoegde instantie) gaat in alle gevallen een termijn gelden van veertien dagen.
- extra deskundigheid METC's. Om WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek te mogen beoordelen, moet een erkende METC straks ook beschikken over personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie. De meeste METC's beschikken inmiddels over deze disciplines (zie de tabel op blz 65), zij worden in de lijst erkende METC's op de CCMO-website aangeduid met een * (sterretje).

'Alle resultaten tellen'

Cornelia van Duijn is hoogleraar genetische epidemiologie aan het ErasmusMC. Ze bestudeert de genen die betrokken zijn bij complexe afwijkingen als ouderdomsdementie en Parkinson. Aan het vinden van deze genen gaat veel onderzoek met 'negatieve' uitkomsten vooraf. Maar ook deze helpen een onderzoeker vaak verder.

'Het is een feit dat onderzoek niet altijd datgene oplevert wat onderzoekers ervan hadden gehoopt. In mijn vakgebied is het vaak zoeken naar de bekende speld in de hooiberg. De mens beschikt naar schatting over 25.000 genen en doorgaans heb je geen idee welke daarvan belangrijk zijn voor een aandoening. Als je geluk hebt, kun je je na een eerste zoektocht door het menselijke genoom beperken tot een honderdtal genen. Vaak zijn er tientallen veelbelovende genen waarvan je op basis van hun functie vermoedt dat ze een rol spelen in een aandoening. Helaas blijkt dat na verder onderzoek vaak niet het geval te zijn. Deze zogeheten 'negatieve uitkomsten' worden zelden gepubliceerd. Ergens vind ik dat ook wel logisch. Voor een tijdschrift is de vondst van een gen dat wél kan worden geassocieerd met dementie, nu eenmaal veel interessanter dan al die 24.700 genen die geen rol spelen. Voor mij als lezer trouwens ook.

Tunnelvisie

Toch schuilt er een gevaar in het niet publiceren van deze minder populaire,

negatieve resultaten. Want ook van 'negatieve uitkomsten' kunnen we veel leren. Het voorkomt bijvoorbeeld dat collega-onderzoekers een nieuw onderzoek starten naar een gen dat al uitgesloten is. Daar gaat anders veel kostbare tijd in zitten, én geld dat beter had kunnen worden besteed. Ook belast het onnodig patiënten en hun families. Daarnaast bevat een negatief experiment in principe belangrijke informatie voor andere onderzoekers. Het kan ons bijvoorbeeld iets vertellen over het vóórkomen van bepaalde variaties in een gen in de bevolking. Deze informatie kan zeer bruikbaar zijn voor onderzoek naar andere aandoeningen. Ten slotte kunnen negatieve bevindingen belangrijk zijn om andere onderzoeken die wel een effect van een gen vonden, beter te kunnen interpreteren. Als één onderzoek een effect van een gen laat zien maar zeven niet, en die zeven negatieve studies maak je niet openbaar, dan krijgen onderzoekers en klinici geen goed beeld van de betekenis van dat gen. Er ontstaat een soort tunnelvisie. Deze publicatiebias is gevaarlijk. Het geeft een vertekening van de stand van zaken

waar noch de wetenschap noch de klinische praktijk mee is gediend.

Initiatieven

Gelukkig is er een groeiend besef dat we zo niet langer door kunnen gaan. Dat heeft inmiddels geleid tot verschillende initiatieven op publicatiegebied. Er zijn tegenwoordig verschillende tijdschriften (bijvoorbeeld Psychiatric Genetics en de European Journal of Epidemiology) die ruimte ter beschikking stellen voor het (kort) melden van negatieve resultaten. Maar vooral internet is volgens mij in deze een heel interessant en bruikbaar medium. Er worden verschillende websites met registers opgezet voor het melden van onderzoeksresultaten. Dit zie ik absoluut als een stap de goede kant op. Ook het initiatief van een aantal medische vaktijdschriften om registratie van klinische trials vooraf verplicht te stellen om voor publicatie in hun blad in aanmerking te komen, vind ik heel positief (zie interview blz 12).

Wennen

Het is natuurlijk wel even wennen voor onderzoekers om hun negatieve resultaten wereldkundig te maken. Een nog grotere stap is het van te voren registreren van klinische trials. Het wordt er ook allemaal niet eenvoudiger op. Belangrijk is dat het niet te veel werk moet kosten voor de onderzoeksgroep. Het aantal in te vullen vragen moet bijvoorbeeld wel binnen de perken blijven. Maar ik denk dat het wel went. Over tien jaar weten we niet beter. Net als

Cornelia van Duijn Hoogleraar genetische epidemiologie aan het ErasmusMC



de ethische toetsing van onderzoek bij mensen en proefdieren, daar hebben we ook aan moeten wennen. Registratie vooraf dwingt mensen overigens ook om hun onderzoeksopzet goed te formuleren, dat kan nooit kwaad.

Echter, het registreren om het registeren heeft volgens mij weinig zin. Er moet wel iets met de gegevens worden gedaan. Door een stukje intelligentie aan zo'n register of website te hangen moet het redelijk eenvoudig zijn meta-analyses op de gegevens uit te voeren, waarbij je alle onderzoek simultaan analyseert. Een instituut als het Cochrane Center lijkt me hiertoe prima in staat. En dan wordt het interessant. Als onderzoeker weet je dan ook beter waar je het voor doet: je krijgt er meteen iets voor terug.

Behapbaar

Het lijkt me niet zinnig al het onderzoek in een(zelfde) register op te nemen. Vooral over het opnemen van heel vroege pilotexperimenten heb ik mijn twijfels. Het onderzoek moet wel serieus zijn opgezet en uitgevoerd, en er moet een zinnige vraagstelling achter zitten. Anders krijg je alleen maar ruis op de lijn en schieten we ons doel voorbij. Ook uit praktisch oogpunt kan ik me voorstellen dat je niet meteen alles in een register wilt hebben. Het moet wel behapbaar blijven allemaal.

Voor het doen van een goede analyse op de gegevens is het vooral van belang dat we het zicht op de kwaliteit van het oorspronkelijke onderzoek niet verliezen. Er moet controle

zijn op de ingevoerde gegevens en ook de (vervolg)resultaten moeten in het systeem worden opgenomen. Wetenschappelijke publicaties worden beoordeeld door collega's die de kwaliteit bewaken. Het zal een hele klus zijn om tot een werkbaar en tegelijk bruikbaar geheel te komen.

Groeiend besef

Persoonlijk geloof ik niet dat de publicatiebias op korte termijn uit de wereld is. De neiging tot overrapporteren en overinterpretieren van positieve bevindingen blijft. Dat geldt zowel voor onderzoekers als voor tijdschriftenredacteuren.

Ik weet ook niet of je een verplichte registratie zoals sommige tijdschriften beogen voor klinische trials, nu al verplicht moet stellen voor genetisch onderzoek. Uiteindelijk zal het groeiende besef onder onderzoekers vermoedelijk de doorslag geven. Het is belangrijk dat de idee dat de wetenschap niet gediend is met selectieve resultaten, doordringt in de verschillende disciplines. Dan gaan voor onderzoekers vanzelf alle resultaten tellen.'

Transparantie en onafhankelijkheid

Transparantie

In 2004 klonk naar aanleiding van enkele incidenten in het buitenland bij medisch-wetenschappelijk onderzoek de roep om meer transparantie steeds luider. Deze trend zette zich in 2005 door. In mei 2005 publiceerden de redacteurs van een aantal vooraanstaande biomedische tijdschriften, verenigd in het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in samenwerking met de World Health Organisation (WHO), aanvullende eisen voor de registratie van onderzoeksgegevens in openbare trialregisters. Gezamenlijk kwamen zij tot een lijst van twintig items die voorafgaand aan de start van het onderzoek middels een trialregister openbaar gemaakt dienen te worden (zie interview blz 12). De CCMO is eind 2005 gestart met het aanpassen van haar Algemene Beoordeling en Registratie (ABR)-formulier aan de eisen van de redacteurs. In de toekomst zullen onderzoekers dan via het ABR-formulier en openbaarmaking via de CCMO-website voldoen aan de eisen van de redacteurs en wordt een extra registratie overbodig.

De CCMO registreert al enkele jaren de bereidheid bij opdrachtgevers om mee te werken aan de openbaarmaking van enkele kerngegevens uit het ABR-formulier. In de beginjaren was deze bereidwilligheid niet groot. Het initiatief van de redacteurs heeft zijn effect niet gemist. De bereidheid van een aantal opdrachtgevers nam in 2005 aanzienlijk toe. In circa 75 procent van de

onderzoeksdossiers ingediend door onderzoekers werkend in een universitair medisch centrum of ziekenhuis geeft men toestemming tot openbaarmaking van de kerngegevens via de CCMO-website. In 2004 lag dat percentage nog rond de vijftig procent. Wanneer we kijken naar de bereidheid tot openbaarmaking van alle onderzoeksdossiers beoordeeld door METC's van de UMC's dan zakt het percentage van 75 naar 64 procent. Met de farmaceutische industrie als opdrachtgever blijkt de bereidheid mee te werken aan openbaarmaking van de kerngegevens onveranderd het kleinst. In circa zeventien procent van de ingediende onderzoeksdossiers geeft de industrie aan akkoord te gaan met openbaarmaking. Ook tussen de instellingen worden aanzienlijke verschillen gevonden. Dat wordt duidelijk als de opgegeven bereidheid tussen de instellingsgebonden toetsingscommissies wordt vergeleken. Onderzoek beoordeeld door de METC's verbonden aan het Atrium medisch centrum en Maastrand ziekenhuis en de Wageningen Universiteit scoort laag ten aanzien van de bereidheid tot openbaarmaking. Vergelijken we het onderzoek beoordeeld door alle toetsingscommissies, dan vinden we de laagste scores bij de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's die met name onderzoeksdossiers beoordelen voor de farmaceutische industrie.

Onafhankelijkheid

Naast de roep om meer transparantie, werd in 2005 veel aandacht gevraagd voor

de onafhankelijkheid van wetenschappelijk onderzoek. Zo verscheen in oktober het rapport 'Wetenschap op bestelling' van de Koninklijke Nederlandse Academie der Wetenschappen (KNAW). De KNAW vreest dat opdrachtgevers een te grote invloed krijgen op het wetenschappelijke onderzoek en is van mening dat Nederlandse onderzoekers samen met hun opdrachtgevers (industrie of overheid) een onafhankelijkheidsverklaring moeten ondertekenen.

Het ligt voor de hand dat ook de besturen van de instellingen en ziekenhuizen de roep om transparantie onderschrijven en de onafhankelijkheid van het wetenschappelijk onderzoek een warm hart toedragen. De patiënten in hun centrum die deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek moeten er immers op kunnen vertrouwen dat hun deelname aan het klinisch onderzoek bijdraagt aan de vermeerdering van kennis waarmee de gezondheidszorg verbeterd kan worden. De komende jaren zal duidelijk worden of de bereidheid tot openbaarmaking van onderzoek met proefpersonen uitgevoerd in de Nederlandse instellingen en ziekenhuizen verder zal stijgen.

Transparantie en onafhankelijkheid bij de beoordeling

Ook ten aanzien van de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek was er in 2005 aandacht voor meer transparantie en waarborgen van de onafhankelijkheid van de Nederlandse toetsingscommissies. Zo werden in de Tweede Kamer vragen

gesteld over de onafhankelijkheid van met name de niet-instellingsgebonden METC's en de beoordelingstarieven van de erkende METC's.

De CCMO houdt toezicht op de deskundige en onafhankelijke beoordeling van onderzoeksdossiers door de erkende METC's en is voorstander van meer transparantie ten aanzien van de beoordeling van onderzoeksdossiers. In 2005 is zij gestart met het plaatsen van de samenstelling en de beoordelingstarieven van de Nederlandse toetsingscommissies op haar website. Het streven om richtinggevende uitspraken van de CCMO in beroep- of bezwaarprocedures te publiceren op de CCMO-website, zoals aangekondigd in het vorige jaarverslag, is door drukke werkzaamheden nog niet uitgevoerd. Wel is in 2005 grote voortgang geboekt met de bouw van de webportal ToetsingOnline. De portal wordt begin 2006 operationeel en biedt onderzoekers de mogelijkheid het beoordelingstraject van hun onderzoeksdossier voortaan zelf via internet te volgen.

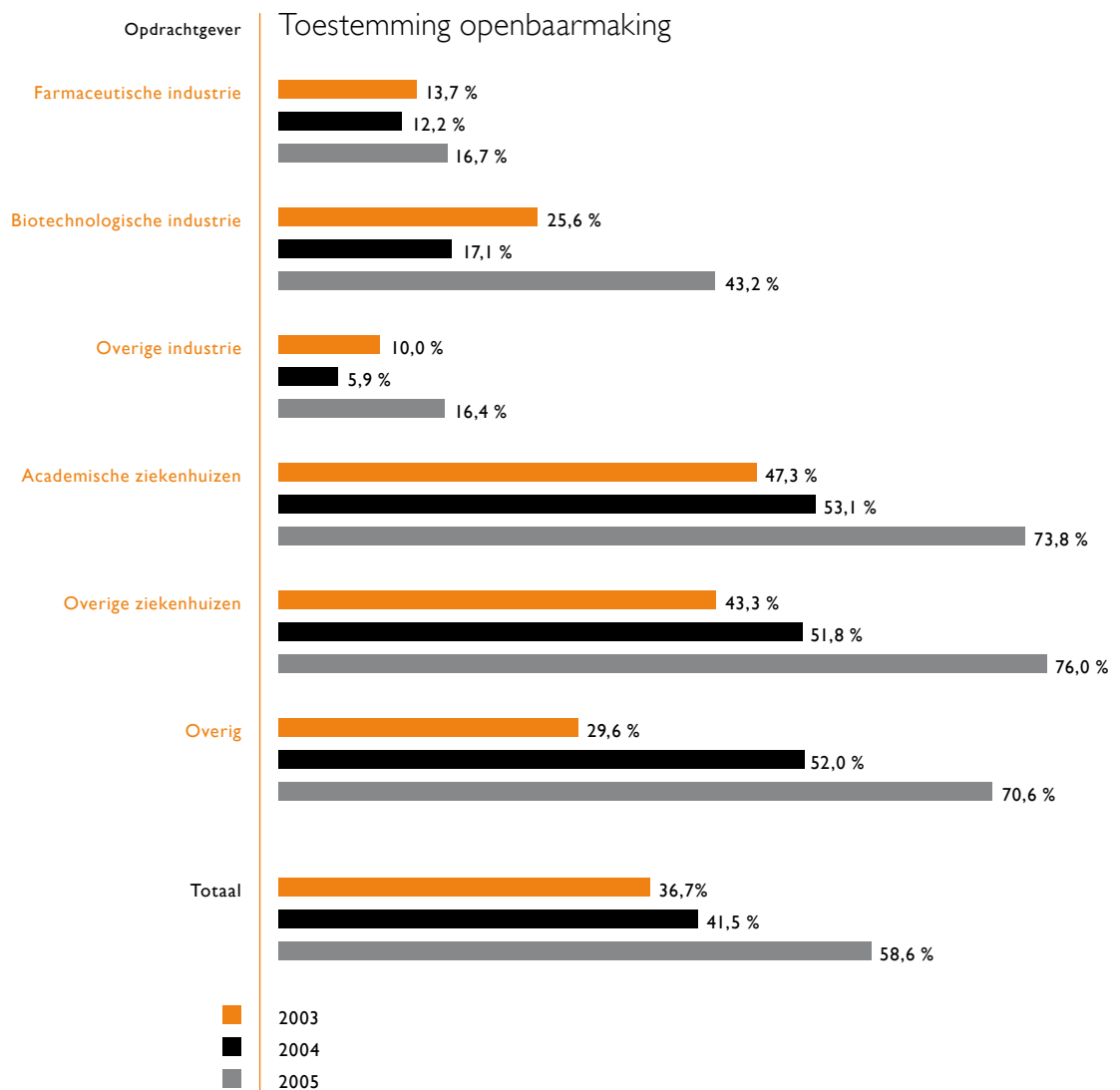
Portal ToetsingOnline

In het CCMO-jaarverslag 2004 werd de bouw van een internetportal voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek aangekondigd. Medio 2005 ontving de portal haar definitieve naam: ToetsingOnline en startte de voorlichting aan het veld.

Eind 2005 werd de testversie van de eerste twee modules van ToetsingOnline opgeleverd. Het betreft de module voor de indiening van het nieuwe online ABR-formulier en de zogenaamde monitoringsmodule. Met deze laatste module kunnen de toetsingscommissies het beoordelingproces bewaken en de beoordelingstermijnen registreren. De indiener kan via deze module het verloop van de beoordeling van het onderzoeksdossier via internet volgen.

Eind 2005 organiseerde de CCMO enkele instructie-/testbijeenkomsten om de eerste reacties van toekomstige gebruikers te vernemen. Naar aanleiding van deze bijeenkomst werden een aantal aanpassingen aangebracht om zoveel mogelijk tegemoet te komen aan de wensen van de toekomstige gebruikers. De eerste twee modules zullen begin 2006 in gebruik worden genomen bij de inwerkingtreding van de gewijzigde WMO. Nadat de CCMO en enkele METC's enige ervaring opgedaan hebben met ToetsingOnline zal de portal bij goed functioneren aangeboden worden aan alle erkende METC's.

In 2004 werd nog uitgegaan van een portal bestaande uit drie modules. Het afgelopen jaar bleek uitbreiding met additionele modules echter wenselijk. Zo werden in overleg met de SUSAR-werkgroep (zie blz 58) de uitgangspunten voor een zogeheten bijwerkingenmodule opgesteld. Via deze module kunnen in de toekomst indieners eventuele bijwerkingen die optreden bij klinisch onderzoek op een eenvoudige en elektronische wijze melden bij de METC's en de CCMO. Door de gestandaardiseerde melding en registratie van de meldingen in een bijwerkingendatabank kunnen de METC's en CCMO de bijwerkingen adequaat en efficiënt beoordelen en daarmee de veiligheid van de Nederlandse proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek nog beter bewaken.



Toestemming openbaarmaking per commissie

Naam van instelling	2003		2004		2005		type commissie
	totaal aantal oordelen	% toestemming openbaarmaking	totaal aantal oordelen	% toestemming openbaarmaking	totaal aantal oordelen	% toestemming openbaarmaking	
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	217	37%	201	33%	216	53%	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen	191	36%	155	26%	187	64%	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	165	30%	171	39%	151	68%	■
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	148	34%	178	39%	155	72%	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	133	33%	149	40%	125	61%	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam	114	28%	100	34%	131	72%	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	108	37%	136	38%	89	69%	■
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	104	37%	119	32%	104	61%	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo), Assen	71	3%	73	0%	69	1%	■
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Duivendrecht	92	11%	55	16%	56	16%	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), Den Haag	61	52%	69	54%	28	64%	■
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven	28	18%	36	25%	36	44%	■
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam	25	28%	27	44%	24	71%	■
Independent Review Board, Amsterdam	20	10%	35	20%	19	21%	■
Isala Klinieken, Zwolle	16	25%	25	28%	21	67%	■
Stichting Slotervaartziekenhuis, Amsterdam	16	38%	26	31%	18	83%	■
METC Noord-Holland, Alkmaar	11	55%	17	12%	28	29%	■
Maastricht Clinic-Radiotherapeutisch Instituut Limburg, Heerlen	25	76%	9	56%	16	88%	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg	14	7%	15	13%	17	47%	■
Wageningen Universiteit, Wageningen	14	14%	10	10%	22	27%	■
Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	10	40%	14	50%	18	83%	■
SRL / iRv, Hoensbroek	13	38%	12	50%	16	81%	■
Medisch Spectrum Twente, Enschede	14	21%	10	30%	15	87%	■
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam	13	54%	9	67%	16	63%	■
Martini Ziekenhuis, Groningen	14	14%	14	14%	10	40%	■
Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede	13	15%	12	50%	11	82%	■
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven	7	14%	16	44%	10	70%	■
Independent Review Board, Nijmegen	8	0%	10	0%	13	0%	■
Atrium medisch centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen	0		15	20%	20	25%	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht	~		36	50%	32	66%	■
Regionale METC Zuidwest Holland, Delft	~		14	29%	21	52%	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO), Leeuwarden	~		2	0%	8	75%	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein	~		3	0%	20	70%	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (TWOR), Rotterdam	~		~		14	64%	■

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

‘Transparantie van begin tot eind’

Cees de Visser is directeur van Nefarma, de Nederlandse koepelorganisatie van farmaceutische bedrijven. De farmaceutische bedrijven hebben zich lang tegen registratie van onderzoeksgegevens verzet, maar gingen in 2004 om. Wereldwijd wil de farmaceutische industrie binnenkort zelfs nog een stap verder gaan.

‘Nefarma is een koepel van farmaceutische bedrijven die nieuwe geneesmiddelen maken. De ontwikkeling van die geneesmiddelen vindt plaats in een concurrentiegevoelige omgeving. En dat is goed: je hebt concurrentie nodig om elkaar scherp te houden, om iets nieuws te maken. Het gaat daarbij vaak om zeer uitdagend onderzoek, waar veel geld mee is gemoeid. In die sfeer ontstaan nieuwe geneesmiddelen, maar dat maakt ook dat bedrijven van oudsher terughoudend zijn in te vertellen waar ze mee bezig zijn. Want anders kan de concurrent het natuurlijk ook.

Er zit echter een keerzijde aan dit verhaal. Voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is de inzet van proefpersonen noodzakelijk. Maar om een verantwoorde beslissing te kunnen nemen om al dan niet mee te doen, moeten de mensen dan wel van die ontwikkelingen op de hoogte zijn. En dan heb je nog de patiënt die zit te wachten op een nieuw geneesmiddel. Die moet weten dat daar aan wordt gewerkt.

De industrie en de patiënt zijn in feite partners in een gezamenlijke zoektocht naar het

beste medicijn. En als partners heb je niet veel geheimen voor elkaar.

Internationaal register

In 2005 kwamen alle farmaceutische bedrijven wereldwijd overeen om nieuw onderzoek voortaan via het Amerikaanse register clinicaltrials.gov openbaar te maken. Dat was echt een doorbraak. Zulke moeilijke beslissingen kunnen alleen genomen worden als iedereen meedoet. Maar ook wij wilden graag onze maatschappelijke verantwoordelijkheid nemen.

Met clinicaltrials.gov is gekozen voor een internationaal register. Naar mijn idee is dat logisch. Een geneesmiddel wordt nooit ontwikkeld in één land, daar is altijd een groot aantal landen bij betrokken. Door nu een internationaal register aan te houden, ben je als hoofdkantoor in een keer klaar. Het register voldoet bovendien aan alle eisen. De registratie geldt alleen voor fase III-onderzoek en verder. Daarmee heb je de meeste studies afgedekt, en ook meteen de grootste, met de meeste patiënten. Bij fase I en II is men (nog) terughoudend. Ook dat vind ik logisch. Hoe eerder je zit in

het ontwikkelingsproces, hoe concurrentiegevoeliger de informatie. Het kan natuurlijk altijd beter, maar ik ben er trots op dat deze stap is gezet.

Dubbele registratie

Door te kiezen voor een internationaal register is de animo om ook nog een keer te publiceren in een Nederlands register, zoals bijvoorbeeld dat van de CCMO, niet groot. De hoofdkantoren zitten er natuurlijk niet op te wachten om een onderzoek in alle deelnemende landen afzonderlijk nog een keer te moeten melden. Toch hebben wij onze leden gevraagd die moeite wel te nemen. Op die manier bereik je ook de Nederlandse proefpersonen die geen Engels kunnen. Dat is in het belang van de proefpersoon, en dus ook in ons belang. Maar het blijft natuurlijk wel dubbel werk.

In 2005 blijkt dat slechts zeventien procent van de farmaceutische industrie instemt met openbaarmaking van onderzoeksgegevens in het CCMO-register (zie tabel blz 45). Dat lijkt weinig, maar eigenlijk zegt dat cijfer niet zoveel. De gegevens worden wel degelijk openbaar gemaakt, maar dus alleen in dat internationale register. Dat register zal in de nabije toekomst overigens nog verder worden uitgebouwd, en worden samengevoegd met nationale registers.

Ik ben er niet voor de nationale registratie verplicht te stellen. Sowieso zie ik weinig in verplichte registratie. Ik geloof meer in

Cees de Visser Directeur van Nefarma, de Nederlandse koepelorganisatie van farmaceutische bedrijven



zelfregulering, in het nemen van gezamenlijke verantwoordelijkheid naar de samenleving. Die verantwoordelijkheid moet je niet te snel van mensen over willen nemen.

Recht op resultaat

Over zelfregulering gesproken: tijdens de laatste vergadering van 2005 hebben onze leden zelf besloten nog een stap verder te gaan. De farmaceutische industrie vraagt patiënten mee te doen aan klinisch onderzoek. Om die reden moeten we in het begin zo transparant mogelijk zijn. Daar zijn we het allemaal over eens. Maar daarmee zijn we er niet. De patiënt zou eigenlijk ook aan het eind moeten horen wat er van een onderzoek geworden is. De patiënten hebben niet alleen recht op informatie, ze hebben ook recht op het resultaat.

In samenspraak met de universitaire medische centra en de patiëntenverenigingen hebben we daarom besloten in het onderzoeksprotocol in te bouwen dat de dokter aan het eind de proefpersoon nog een keer spreekt over de resultaten. Zo weet de patiënt in elk geval aan het eind of het middel goed en veilig is, of niet.

Transparantie van begin tot eind, dat is dus de volgende stap. Van mij mag dat ook best de titel zijn boven dit interview.

Dubbele toetsing

Ik eindig graag met een hartenkreet. Geneesmiddelenonderzoek is belangrijk voor Nederland, niet alleen voor de volksgezondheid, maar ook voor de economie en

de wetenschap. We zijn er als land dus bij gebaat zoveel mogelijk klinisch onderzoek naar Nederland te halen. Willen we het onderzoek in Nederland houden, dan zullen we echter ook transparant moeten zijn in de regelgeving. Transparanter en sneller.

Wij als farmaceutische industrie willen graag het klinisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland houden. Wij doen ons best transparant te zijn. Van de andere kant willen we dan ook graag dat de toetsingscommissies snel zijn in hun beoordeling. Vooral bij multicenteronderzoek gebeurt het nog te vaak dat METC's voor de lokale uitvoerbaarheidstoets elkaars werk nog eens dunnetjes overdoen.

Die dubbele toetsing zorgt voor veel vertraging en daardoor ergernis, en dat is niet goed. Het moet duidelijk zijn wie wat doet, en daar moet men zich aan houden.

Ook dat valt, wat mij betreft, onder transparantie.'

Toetsingsstelsel

Toetsingscommissies

Doel van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo) is het beschermen van proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. De wmo stelt hiertoe regels waaraan het onderzoek moet voldoen. Zo moeten proefpersonen schriftelijk worden geïnformeerd over het onderzoek. Ook moeten zij schriftelijk hun toestemming geven voor deelname. Een ander belangrijk aspect is de speciale proefpersonenverzekering die moet zijn afgesloten. Een speciaal daartoe aangewezen toetsingscommissie beoordeelt of het onderzoek ook daadwerkelijk aan alle regels voldoet. Pas als zij groen licht heeft gegeven, mag het onderzoek van start.

Er zijn twee soorten commissies belast met het toetsen van wmo-onderzoek: de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en de centrale commissie, de CCMO. De METC's toetsen ander type onderzoek dan de CCMO; in de praktijk handelen zij de meeste dossiers af. De toetsingsstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden. Zie hiervoor het eerste deel van dit verslag: Onderzoek met mensen (blz 6). De CCMO is daarnaast belast met de erkenning van de METC's, ziet toe op hun werkzaamheden en beheert een register met kerngegevens van al het beoordeelde medisch-wetenschappelijk onderzoek.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's én CCMO, de meest relevante gebeurtenissen

uit 2005 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 67).

Aantal commissies

In het vierde kwartaal van 2004 telde Nederland, inclusief de CCMO, in totaal 35 toetsingscommissies. Eind 2005 is dat aantal met 34 nagenoeg gelijk gebleven (zie tabel blz 54). Twee commissies fuseerden elk met een andere, erkende commissie en hielden als zelfstandige commissie op te bestaan. Een andere commissie ontstond uit een fusie tussen een erkende en een niet-erkende commissie.

Wat betreft erkenningen heeft de CCMO in 2005 dus een rustig jaar achter de rug. Ter vergelijking: in 2004 werd van 33 commissies de erkenning ingetrokken. Zij voldeden niet aan de zogenaamde tien-protocollen-eis (zie verder onder Oordelen per commissie). In diezelfde periode gingen vier nieuwe erkende commissies van start.

De toetsingscommissies zijn grofweg in vier categorieën te verdelen. Het meeste onderzoek wordt getoetst door de acht erkende METC's die zijn verbonden aan een universitair medisch centrum, de zogenaamde academische METC's. Hun aantal bleef het afgelopen jaar gelijk. Het aantal overige instellingsgebonden commissies liep (heel licht) terug. Het aantal niet-instellingsgebonden METC's, waaronder in principe ook de CCMO als vierde categorie valt, bleef gelijk.

De kaart rechts laat zien dat alle toetsingscommissies (inclusief de CCMO) ook in 2005 garant stonden voor een goede spreiding van het wmo-toetsingswerk in Nederland.

Oordelen per commissie

In de tabel op blz 54 staat voor 2005 het aantal oordelen per toetsingscommissie weergegeven. De toetsingscommissies, inclusief de CCMO, zijn gerangschikt naar het gemiddelde aantal oordelen dat zij afgaven in de periode 2003-2005. De commissie met het hoogst behaalde gemiddelde (211) staat bovenaan, die met het laagste gemiddelde (10) onderaan. De lijst wordt afgesloten met zes nieuw erkende commissies voor wie de teller pas na 2003 is gaan lopen.

Het gemiddeld aantal oordelen is één van de eisen waar een erkende METC aan moet voldoen, wil zij haar erkenning behouden. Achterliggende reden is dat een toetsingscommissie over een minimale hoeveelheid beoordelingswerk moet beschikken om de noodzakelijke expertise up-to-date te houden. Het gemiddelde wordt nu nog bepaald over een periode van drie achtereenvolgende kalenderjaren. In de tussentijdse wijziging van de wmo van 1 mei 2005 is die periode ingekort tot twee opeenvolgende kalenderjaren (zie kader blz 37). Dit houdt in dat met ingang van 2008 het gemiddeld aantal oordelen bepaald zal worden aan de hand van de aantallen afgegeven oordelen in de periode 2006-2007.

¹ De aantallen van 2005 zullen voor een aantal METC's nog worden bijgesteld als gevolg van nagezonden oordelen.

² Aantal pakt hoger uit als gevolg van ten minste 41 nagezonden oordelen.

³ Aantal pakt lager uit als gevolg van niet-WMO-oordelen.

Aantal oordelen per commissie¹

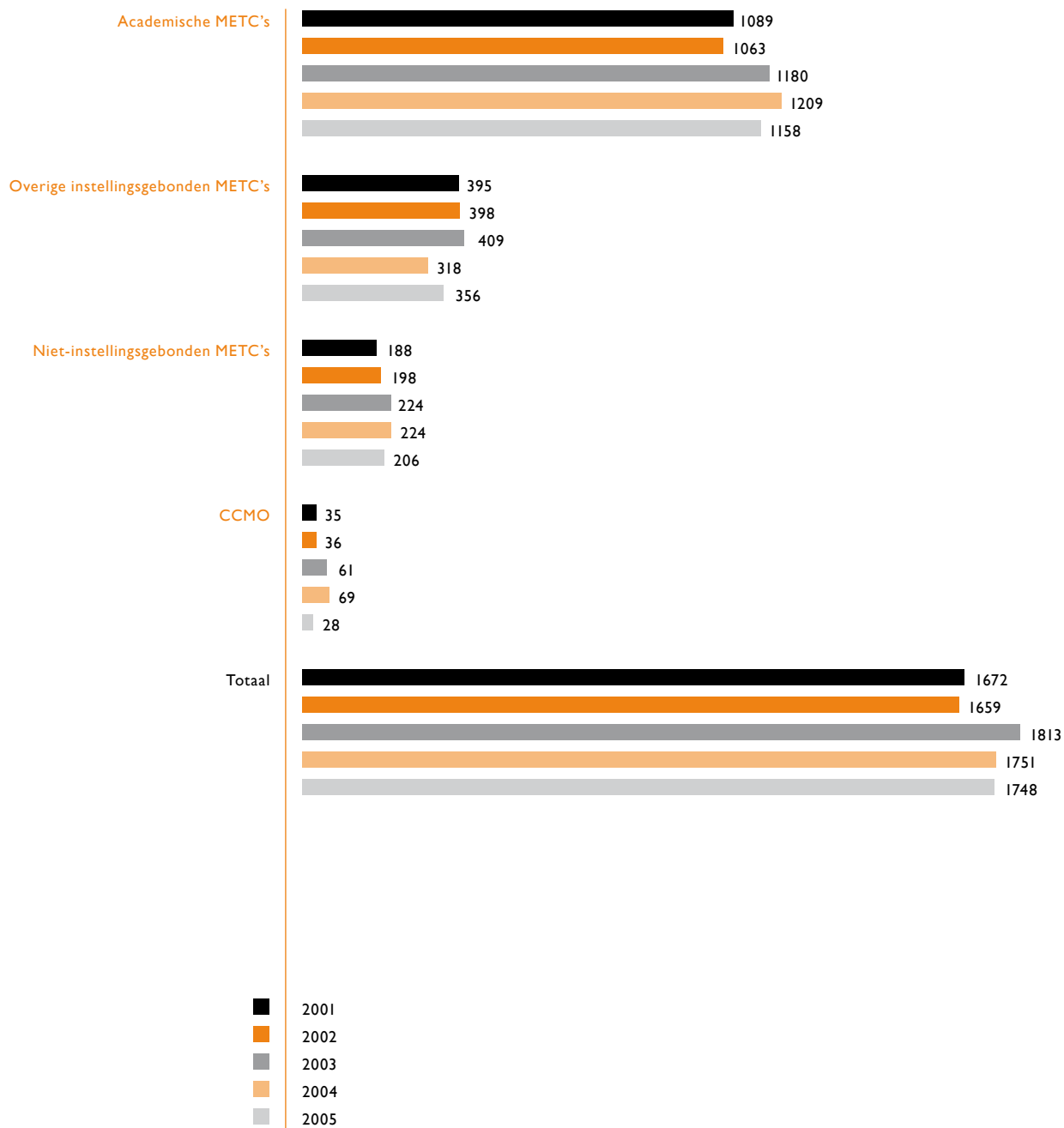
Naam van instelling/commissie	2001					gemidd		type commissie
	2001	2002	2003	2004	2005	'03 - '05		
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam Medisch Ethische Commissie	171	177	217	201	216	211	■	
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen	152	156	191	155	187	178	■	
Universitair Medisch Centrum Utrecht Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen	149	138	164	171	151	162	■	
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam Medisch Ethische Toetsingscommissie	168	166	148	178	155	160	■	
Academisch Ziekenhuis Maastricht Medisch Ethische Toetsingscommissie	135	114	132	149	125	135	■	
Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam Subcommissie voor de Ethiek	123	106	113	100	131	115	■	
Universitair Medisch Centrum Groningen Medisch Ethische Toetsingscommissie	89	102	107	136	89 ²	111	■	
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden Commissie Medische Ethiek	111	102	104	119	104	109	■	
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo), Assen Med Ethische Toetsingscommissie	65	61	71	73	69	71	■	
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Duivendrecht Med Ethische Toetsingscommissie	66	78	92	55	56	68	■	
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), Den Haag	35	36	61	69	28	53	■	
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven Medisch Ethische Toetsingscommissie	26	28	28	36	36	33	■	
Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam Protocol Toetsingscommissie	17	26	25	27	24	25	■	
Independent Review Board, Amsterdam	19	22	20	35	19	25	■	
Isala Klinieken, Zwolle Medisch Ethische Toetsingscommissie	10	20	16	25	21	21	■	
Stichting Slotervaartziekenhuis, Amsterdam Medisch Ethische Toetsingscommissie	13	13	16	26	18	20	■	
METC Noord-Holland, Alkmaar	4	11	11	17	28	19	■	
Maastricht Radiotherapeutisch Instituut Limburg, Heerlen Medisch Ethische Commissie	3	5	25	9	16 ³	17	■	
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg	10	11	14	15	17	15	■	
Wageningen Universiteit, Wageningen Medisch Ethische Toetsingscommissie	10	16	14	10	22	15	■	
Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg Medisch Ethische Toetsingscommissie	8	21	10	14	18	14	■	
SRL / iRv, Hoensbroek Medisch Ethische Toetsingscommissie	10	11	13	12	16	14	■	
Medisch Spectrum Twente, Enschede Medisch Ethische Toetsingscommissie	19	17	14	10	15	13	■	
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam Medisch Ethische Commissie	5	14	13	9	16	13	■	
Martini Ziekenhuis, Groningen Medisch Ethische Commissie	9	7	14	14	10	13	■	
Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede Medisch Ethische Toetsingscommissie	10	10	13	12	11	12	■	
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven Medisch Ethische Commissie	14	10	7	16	10	11	■	
Independent Review Board, Nijmegen	5	11	8	10	13	10	■	
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis, Heerlen Medisch Ethische Toetsingscommissie	~	~	~	15	20		■	
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht	~	~	~	36	32		■	
Regionale METC Zuidwest Holland, Delft Medisch Ethische Toetsingscommissie	~	~	~	14	21		■	
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden Med Eth Toetsingscommissie	~	~	~	2	8		■	
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein Med Eth Toetsingscommissie	~	~	~	3	20		■	
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR), Rotterdam Medisch Ethische Toetsingscommissie	~	~	~	~	14		■	

Nieuwe erkenningen in 2005: TWOR: erkend per 8 juni 2005; fusie tussen Medisch Centrum Rijnmond-Zuid en Ikazia Ziekenhuis.

Ingetrokken erkenningen in 2005: St Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein: erkenning ingetrokken per 1-1-2005; Medisch Centrum Rijnmond-Zuid te Rotterdam: erkenning ingetrokken per 9-6-2005.

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

Oordelen per type toetsingscommissie



Voor nieuwe commissies start de teller pas op 1 januari van het jaar volgend op de erkenning.

Wat opvalt in de tabel op blz 54 is dat de commissies van de acht universitaire medische centra onveranderd de eerste acht plaatsen van de lijst bezetten. Zij beoordelen daarmee de meeste onderzoeks dossiers. De academische commissies maken bijna een kwart (24%) uit van het totaal aantal toetsingscommissies, maar nemen 66 procent van alle in 2005 beoordeelde onderzoeks dossiers voor hun rekening. Het aandeel van de METC's van de universitaire medische centra is daarmee al een aantal jaren nagenoeg constant.

Oordelen per type commissie

Tussen de vier verschillende typen toetsingscommissies bestaan grote verschillen. Neem bijvoorbeeld het aantal oordelen (zie grafiek op blz 55). De METC's van de universitaire medische centra beoordelen veruit het meeste onderzoek, de andere commissies geven op jaarbasis aanzienlijk minder oordelen af. Ook de verschillen tussen commissies onderling voor wat betreft het aandeel geneesmiddelenonderzoek, zijn groot (zie diagram blz 57). Verhoudingsgewijs beoordelen de niet-instellingsgebonden METC's, zoals verwacht, het meeste geneesmiddelenonderzoek. Zij nemen bijna een kwart van deze studies voor hun rekening. Absoluut gezien zijn het echter de METC's van de universitaire medische centra die het

Voorzittersoverleg

In 2005 is de CCMO gestart met het voorzittersoverleg. Doel van het overleg is om de ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek gezamenlijk (erkende METC's en CCMO) te bespreken. Het voorzittersoverleg vindt tweemaal per jaar plaats.

25 mei

Tijdens het eerste voorzittersoverleg stonden drie onderwerpen centraal: de evaluatie van de WMO, de informatie voor de proefpersoon en onderzoek met embryonale en somatische stamcellen. In totaal waren achttien van de 34 toetsingscommissies vertegenwoordigd. De middag begon met een presentatie van de evaluatie van de WMO door één van de evaluatoren. Uit de evaluatie blijkt dat de wet in hoofdlijnen naar behoren functioneert (zie verder blz 38). Een belangrijk verbeterpunt betrof de informatie voor de proefpersoon. Twee additionele presentaties hadden eveneens betrekking op dit onderwerp. Naar aanleiding van deze bespreking besloten de voorzitters tot het oprichten van de werkgroep proefpersonen-informatie (zie blz 18).

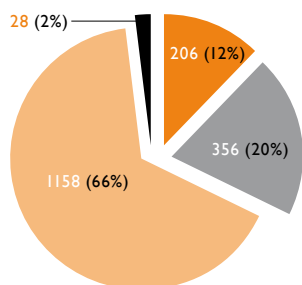
Het tweede deel van de middag stond in het teken van de embryonale en somatische stamceltherapie. Als eerste volgde aan de hand van een presentatie een overzicht van de stand van de wetenschap. Vervolgens presenteerde de CCMO het resultaat van de steekproef somatische (stam)celtherapie (zie blz 29). Tijdens de plenaire bespreking gaven veel METC's aan over onvoldoende expertise te beschikken om een gedegen beoordeling van dit relatief nieuwe onderzoek te kunnen garanderen. Om de expertise te kunnen bundelen en toetsingservaring op te kunnen doen is daarom besloten VWS te verzoeken de beoordeling van dit type onderzoek voor bepaalde tijd bij de CCMO neer te leggen.

7 december

Eind 2005 vond het tweede voorzittersoverleg plaats. Opnieuw waren achttien commissies vertegenwoordigd. Op de agenda stonden de volgende drie onderwerpen: de invoering van de nieuwe WMO, de vergoeding voor onderzoekers en proefpersonen, en het zogeheten microarray onderzoek.

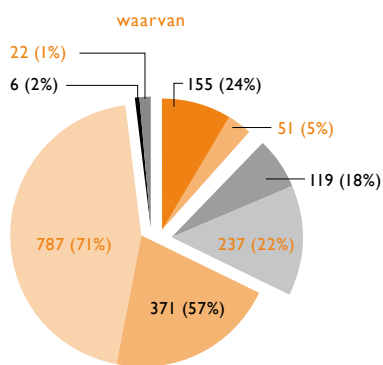
De middag begon met een overzicht van alle wijzigingen die gaan gelden voor het geneesmiddelenonderzoek per 1 maart 2006. Er waren presentaties over de portal ToetsingOnline (zie blz 44) en de resultaten van de SUSAR-werkgroep (zie blz 58). Daarna werd aan de hand van een conceptnotitie ingegaan op de vergoedingen voor onderzoekers en proefpersonen bij deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie blz 19). Wat betreft de vergoeding voor de proefpersoon stelden de voorzitters oa voor geen onderscheid te maken tussen de vergoeding voor gezonde vrijwilligers enerzijds en patiënten anderzijds, tenzij er goede redenen zijn om hiervan af te wijken. Deze en andere opmerkingen zijn verwerkt in de definitieve notitie. Tot slot volgden twee presentaties over microarray onderzoek en het belang van weefselbanken. Centraal hierbij stond het vragen van toestemming voor toekomstig onderzoek met eerder afgenomen lichaamsmateriaal. Volstaat een algemene toestemming van de patiënten voor het gebruik van het afgenomen lichaamsmateriaal voor nog ongedefinieerd toekomstig onderzoek? Ook de wedervraag kwam aan de orde: is het wel ethisch om dergelijk onderzoek niet toe te staan wanneer de privacy van de proefpersoon goed beschermd is? Naar aanleiding van de gevoerde discussie is besloten in 2006 een werkgroep op te richten die zich zal buigen over deze kwestie.

Oordelen per type toetsingscommissie 2005



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

totaal 1748 oordelen



waarvan

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

totaal 651 oordelen geneesmiddelenonderzoek

totaal 1097 oordelen niet-geneesmiddelenonderzoek

Secretarissenwerkgroep

De secretarissenwerkgroep, opgericht begin 2004, bestaat uit secretarissen van de Nederlandse toetsingscommissies. De werkgroep richt zich op de meer praktische zaken rondom de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

In 2005 is de secretarissenwerkgroep vier maal bijeen geweest. Belangrijkste onderwerpen waren de ontwikkeling van de portal ToetsingOnline (zie blz 44), het verder beschrijven en vastleggen van de werkprocessen middels Standard Operating Procedures (SOP's), en het melden van ernstige bijwerkingen bij geneesmiddelenonderzoek (SUSAR's).

Aan de werkgroep namen afgelopen verslagjaar 41 secretarissen van dertig toetsingscommissies deel.

SOP-werkgroep

Voor het opzetten van een adequaat SOP-systeem bij de erkende METC's zijn binnen de werkgroep zeven regionale SOP-werkgroepen samengesteld. Deze zijn in 2005 elk eenmaal bijeen geweest om gezamenlijk de SOP's van de commissies uit de betreffende regio te bespreken. Inzet was dat alle erkende METC's eind 2005 over een operationeel SOP-systeem zouden beschikken. Vanwege de krappe secretariële ondersteuning van de METC's is deze doelstelling niet overal gehaald. De SOP's blijven daarom ook in 2006 een belangrijk aandachtspunt.

SUSAR-werkgroep

Daarnaast kwam er een werkgroep voor de procedure rond het melden van bijwerkingen bij geneesmiddelenonderzoek, de zogenaamde SUSAR-werkgroep.

De SUSAR-werkgroep had twee opdrachten. Er moest een eenvoudige en efficiënte procedure komen voor het melden van en de invoer in de Eudravigilance database van SUSAR's afkomstig uit niet-commercieel onderzoek. Daarnaast moesten de SUSAR-meldingen voldoende en overzichtelijke informatie bevatten voor een adequate en efficiënte beoordeling door de toetsingscommissies.

Tijdens drie werkgroepbijeenkomsten is gewerkt aan een elektronisch SUSAR-meldformulier voor onderzoekers (eSUSAR-formulier) en het opstellen van een uniforme procedure voor de indiening, beoordeling en registratie van SUSAR's. In december 2005 zijn de werkzaamheden met goed resultaat afgerond en is de werkgroep opgeheven. Wel is besloten om het gebruik van het eSUSAR-meldformulier en de procedure van indiening en beoordeling van SUSAR's na één jaar te evalueren.

In de SUSAR-werkgroep, bestaande uit tien personen, zaten vertegenwoordigers van de erkende METC's, de farmaceutische industrie, de onderzoekers, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de CCMO. Daarnaast werd advies gevraagd aan het Nederlands bijwerkingencentrum, het Lareb.

Het eSUSAR-formulier en de SUSAR-meldprocedure staan op de CCMO-website. Het verplicht melden van SUSAR's gaat in op het moment dat de gewijzigde WMO voor geneesmiddelenonderzoek van kracht wordt: 1 maart 2006.

meeste geneesmiddelenonderzoek beoordelen: 57 procent in 2005.

Kijken we naar de indeling van het soort onderzoek in klasse aandoening (ICD-10), dan blijken de verschillende typen toetsingscommissies geen individuele selectie te laten zien wat betreft een bepaald type onderzoek (zie grafiek blz 59).

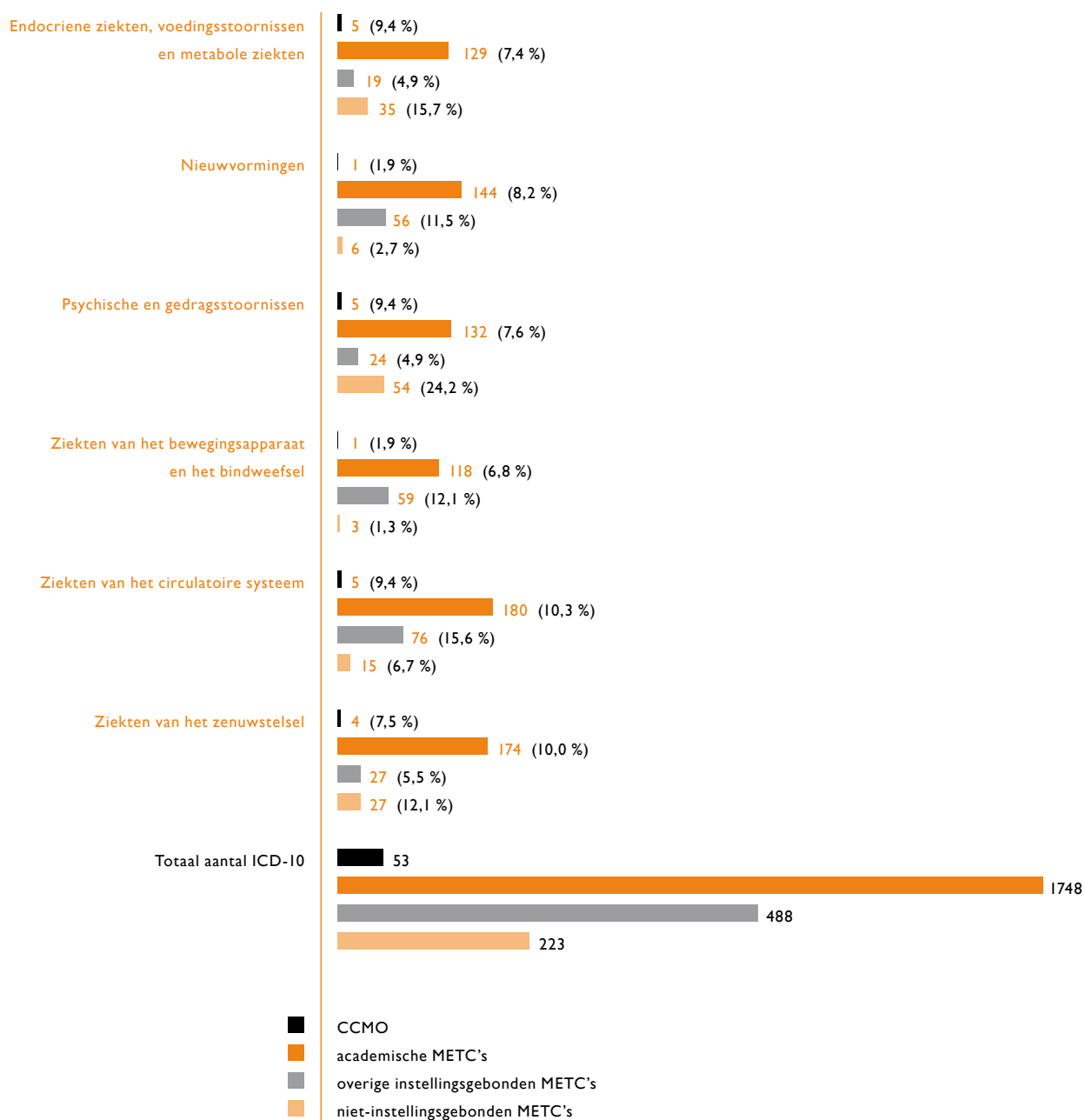
Geneesmiddelenonderzoek

Net als de jaren hiervoor heeft de CCMO ook dit jaar gekeken naar de soorten onderzoek die elke toetsingscommissie afzonderlijk in 2005 heeft beoordeeld. De verschillen tussen de commissies onderling in het aandeel geneesmiddelenonderzoek blijft onverminderd groot (zie tabel blz 60). Sommige van hen beoordelen bijna uitsluitend geneesmiddelenonderzoek, andere op dat gebied (bijna) niets. Voor de meeste toetsingscommissies echter, inclusief de CCMO, maakt het beoordelen van geneesmiddelenonderzoek in meer of mindere mate deel uit van hun gewone werk. Het overzicht laat zien dat negentien commissies in 2005 tien of meer geneesmiddelenossiers hebben beoordeeld. Slechts vier commissies hebben geen enkel geneesmiddelenossier beoordeeld.

Deze gegevens zijn vooral interessant in het licht van de komst van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. Het voorstel tot wijziging van de WMO als gevolg van deze richtlijn voorziet in een uitbreiding van de samenstelling van de erkende METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, met

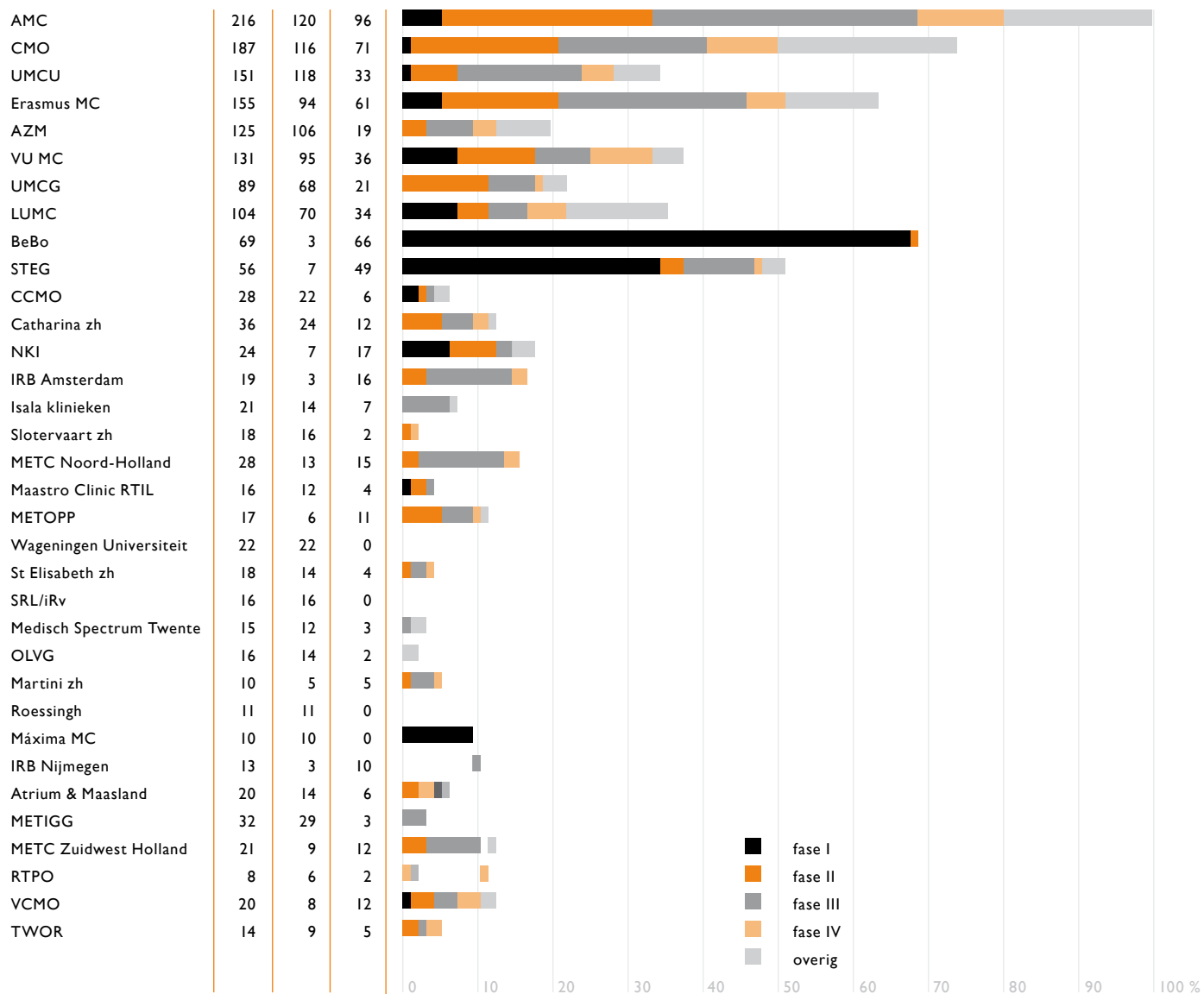
* Soms meerdere antwoorden per onderzoek

Enkele ICD-10 categorieën per type toetsingscommissie (2005)*



totaal 2005
niet-geneesmiddel
geneesmiddel

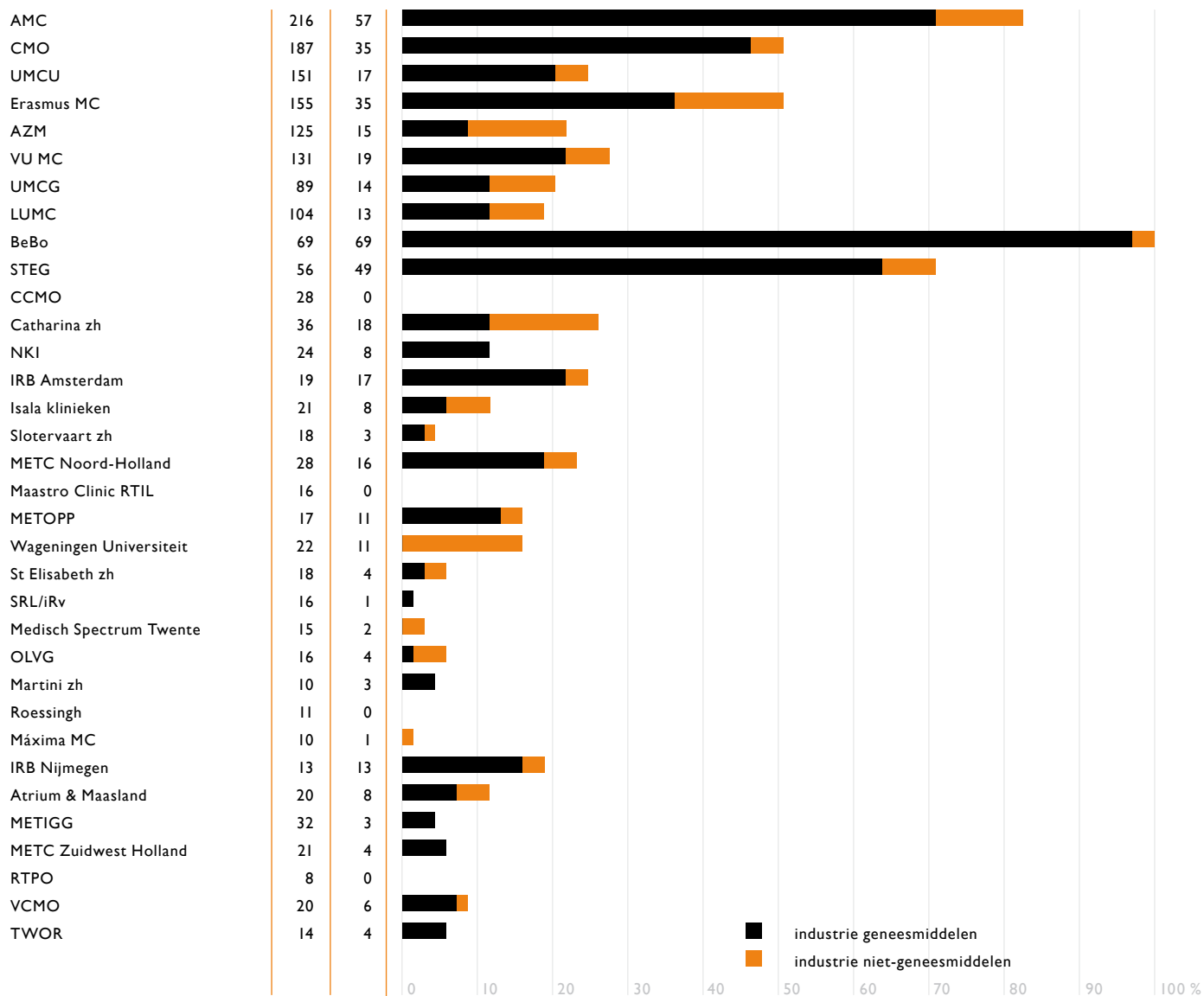
Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



totaal 2005

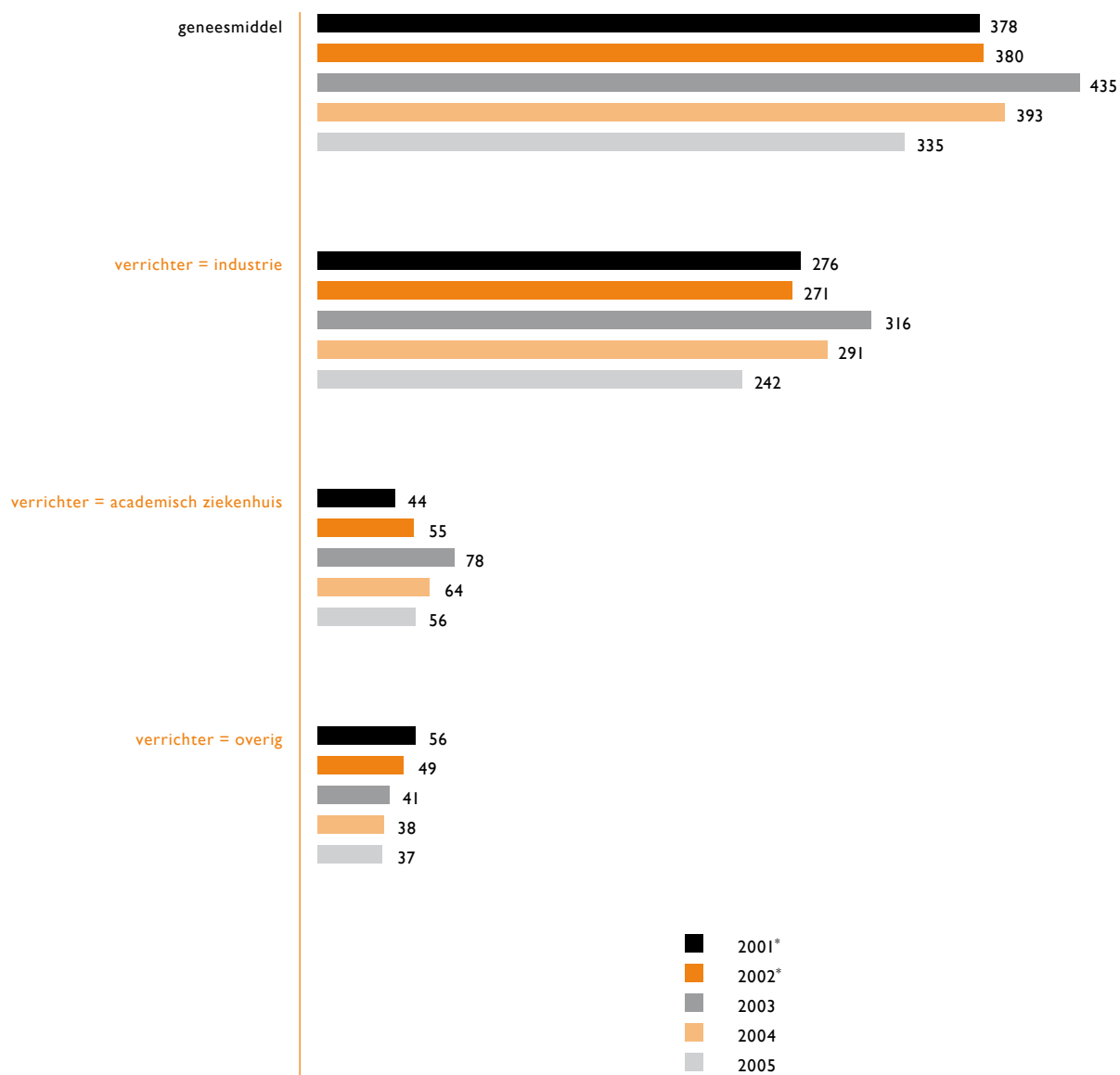
industrie gesponsord

Aandeel industrie gesponsord onderzoek per toetsingscommissie



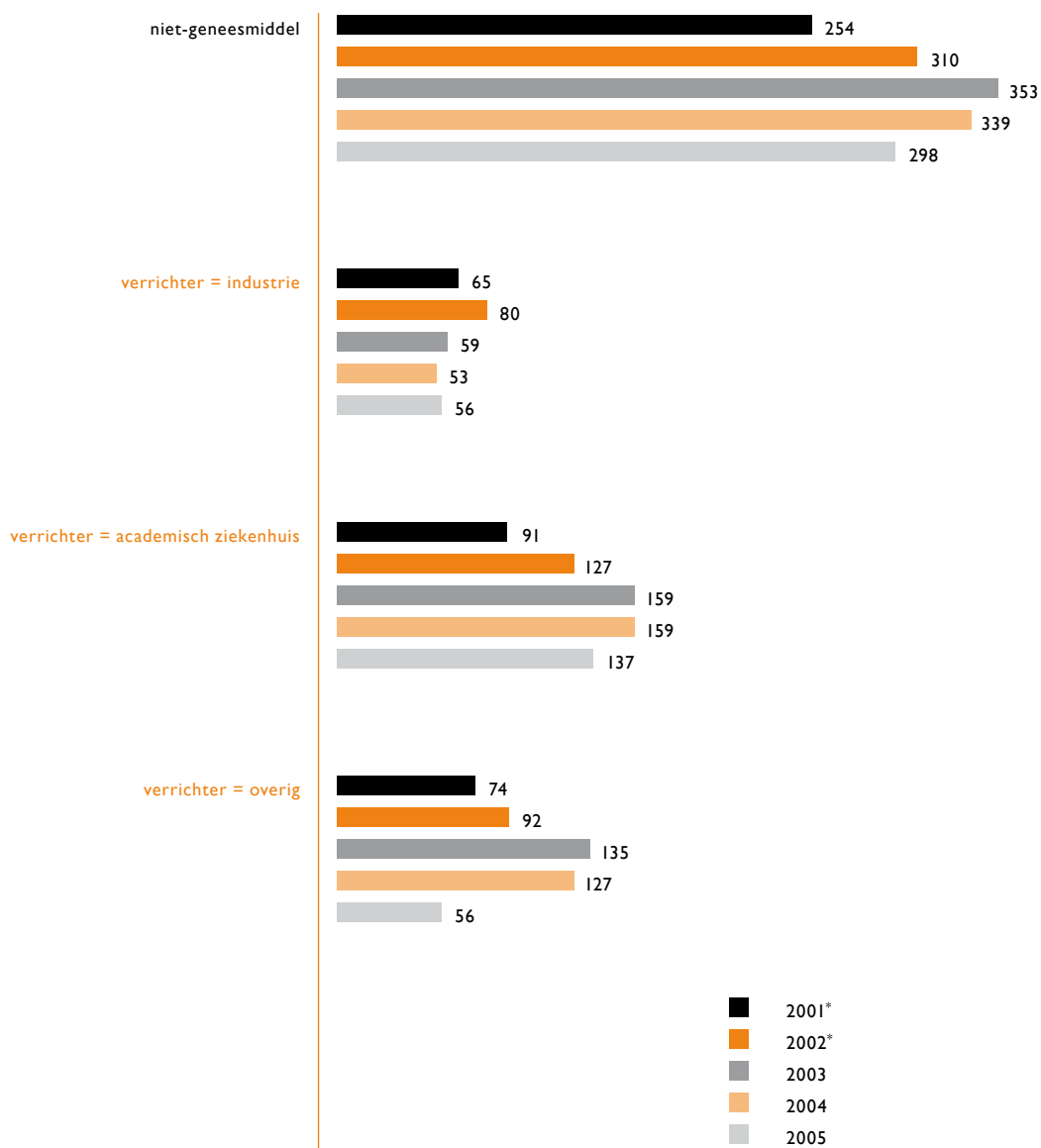
* 2001: 2 onbekend
2002: 5 onbekend

Multicenteronderzoek geneesmiddel



* 2001: 24 onbekend
2002: 11 onbekend

Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog. Op basis van de huidige gegevens zouden dus bijna alle METC's tot een dergelijke uitbreiding van hun ledenbestand moeten overgaan. In 2004 gingen negentien van hen al daartoe over. In 2005 volgden nog zes commissies. De tabel rechts laat zien dat eind 2005 op acht na alle commissies wat ledensamenstelling betreft klaar zijn voor het beoordelen van geneesmiddelenonderzoek. Drie commissies missen nog een van beide disciplines. Vijf commissies zijn niet uitgebreid en zullen daartoe vermoedelijk ook niet toe overgaan. Zij zullen geen geneesmiddelenonderzoek beoordelen. De CCMO beschikt zelf al langer over beide disciplines. Al met al is de verwachting dat met de invoering van de EU-richtlijn de meeste erkende METC's bevoegd zullen zijn om geneesmiddelenonderzoek te beoordelen. Zij worden ook als zodanig aangegeven in de lijst erkende METC's op de CCMO-website.

Leden

De tabel met de ledensamenstelling per commissie geeft voor het eerst globaal inzage in de expertise die een commissie tot haar beschikking heeft voor haar toetsingstaak. Wat hierin opvalt is allereerst dat de helft van de acht METC's van de universitaire medische centra uit twee of meer kamers is samengesteld. Van de overige commissies heeft alleen de METIGG voor deze constructie gekozen. De academische METC's beschikken door deze werkwijze ook over de meeste (WMO-)leden. Het werken in meerdere kamers

maakt het voor commissies makkelijker om meer onderzoeksdossiers te kunnen beoordelen. Zoals verwacht zijn van de huidige verplichte WMO-disciplines vooral de artsen ruim vertegenwoordigd: in totaal zijn er 183 actief. Van de overige disciplines zijn er gemiddeld iets minder dan twee per commissie aangesteld: in totaal rond de zestig per discipline. Het aantal proefpersonenleden is met 54 het laagst. Het aantal ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen zal naar verwachting in 2006 nog iets toenemen.

Actualisering ledenbestanden METC's

De actualisering van de ledenbestanden van alle erkende METC's, waarmee in augustus 2004 is gestart, heeft eind 2005 de eindfase bereikt. Van 28 van de 33 commissies is inmiddels, na verificatie, de ledensamenstelling op de CCMO-website gepubliceerd. Ook de niet-WMO-disciplines staan vermeld. Van vijf METC's heeft de CCMO de actualisatie nog niet kunnen afronden omdat zij eind 2005 nog niet over alle gevraagde gegevens beschikte. Begin 2006 hoopt de CCMO alle ledenbestanden op haar website te hebben gepubliceerd. De commissiesamenstelling van de CCMO, inclusief adviseurs en secretariaat, staat al enige jaren op haar website.

De CCMO kijkt op de actualisering terug als een geslaagde en nuttige actie. Het bleek echter voor alle betrokken partijen een tijdrovende en arbeidsintensieve klus, niet in de

laatste plaats voor de (secretariaten van de) METC's zelf. De bij de erkende METC's opgevraagde stukken (mutatieformulieren, cv's, opgaven van belangen en nevenfuncties en geheimhoudingsverklaringen) heeft de CCMO naast haar eigen gegevens gelegd. In veruit de meeste gevallen bleken alle leden bij de CCMO aangemeld en door haar deskundig bevonden. In enkele gevallen echter bleken nieuwe leden niet als zodanig te zijn aangemeld. Deze heeft de CCMO alsnog op hun deskundigheid en geschiktheid beoordeeld. Een enkele keer kwam daarbij – achteraf – aan het licht dat een METC enige tijd niet over alle vijf vereiste WMO-disciplines (arts, jurist, ethicus, methodoloog, proefpersonenlid) had beschikt.

Afgewezen leden

Tegen de 128 besluiten van de CCMO in 2005 over de deskundigheid van een METC-lid is achtmaal bezwaar aangetekend. In drie gevallen stelde de CCMO de METC alsnog in het gelijk: in al deze gevallen ging het om het proefpersonenlid. In twee gevallen bleek het proefpersonenlid in dienst te zijn van de instelling. De CCMO vindt dat met het oog op de vereiste onafhankelijkheid een ongewenste situatie. Zij bleek dit echter (nog) niet duidelijk met het veld te hebben gecommuniceerd. Een vierde bezwaar, ook over een proefpersonenlid, verklaarde de CCMO ten dele gegrond. Hier speelde naast het dienstverband met de instelling tevens de functie van ambtelijk secretaris van de METC een rol. De CCMO is van mening dat logischerwijs

Ledensamenstelling per commissie

naam van instelling	plaats	gem. aantal oordelen 2003-2005	kamers	leden	WMO	arts	ethicus	methodoloog	jurist	proefpersonenlid	klinisch farmacoloog	ziekenhuisapotheker	opmerkingen
Academisch Medisch Centrum	Amsterdam	211	1	14	10	3	1	2	1	1	1	1	
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	Nijmegen	178	2	29	24	11	3	2	3	2	2	3	2 leden zijn zowel arts als klin farm
Universitair Medisch Centrum Utrecht	Utrecht	162	3	42	31	19	2	3	2	3	2	2	2 leden zijn zowel zhapoth als klin farm
Erasmus Medisch Centrum	Rotterdam	160	2	31	27	13	3	2	3	2	2	2	
Academisch Ziekenhuis Maastricht	Maastricht	135	2	24	20	6	4	2	3	3	2	1	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Vrije Universiteit Medisch Centrum	Amsterdam	115	1	16	12	4	1	2	2	1	2	2	2 leden zijn zowel zhapoth als klin farm
Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen	111	1	25	18	8	2	3	2	1	1	2	1 lid is zowel arts als klin farm
Leids Universitair Medisch Centrum	Leiden	109	1	13	13	6	1	1	2	1	1	2	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo)	Assen	71	2	23	18	7	2	2	2	2	2	3	2 leden zijn zowel zhapoth als klin farm
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)	Duivendrecht	68	1	19	15	2	2	3	3	2	2	1	
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	Den Haag	53	1	23	20	4	3	2	2	1	2	2	zie ledenlijst blz 68
Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	33	1	20	15	7	2	1	2	2	2	1	1 lid is zowel arts als klin farm 1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Nederlands Kanker Instituut	Amsterdam	25	1	22	17	8	1	2	2	2	1	2	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Independent Review Board	Amsterdam	25	1	15	15	4	2	2	2	2	1	2	
Isala Klinieken	Zwolle	21	1	18	14	6	2	2	2	2	0	0	
Stichting Slotervaartziekenhuis	Amsterdam	20	1	11	10	4	1	1	1	1	1	2	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
METC Noord-Holland	Alkmaar	19	1	13	11	5	1	1	2	1	1	1	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Maastro Clinic-Radiotherapeutisch Instituut Limburg	Heerlen	17	1	12	10	2	2	1	1	2	2	2	2 leden zijn zowel zhapoth als klin farm
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	Tilburg	15	1	11	11	2	2	1	2	2	1	1	
Wageningen Universiteit	Wageningen	15	1	11	8	3	1	1	2	1	0	0	
Sint Elisabeth Ziekenhuis	Tilburg	14	1	17	13	4	2	2	2	1	1	1	
SRL / iRv	Hoensbroek	14	1	11	8	2	1	2	1	2	0	0	
Medisch Spectrum Twente	Enschede	13	1	15	14	5	1	2	2	3	1	1	1 lid is zowel zhapoth als methodoloog
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis	Amsterdam	13	1	10	8	3	1	1	1	1	1	1	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Martini Ziekenhuis	Groningen	13	1	12	7	3	1	1	1	1	0	0	
Revalidatiecentrum Het Roessingh	Enschede	12	1	8	7	3	1	1	1	1	0	0	
Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven	Veldhoven	11	1	13	11	6	1	1	1	1	1	1	1 lid is zowel zhapoth als klin farm
Independent Review Board	Nijmegen	10	1	7	7	3	1	1	1	1	1	0	1 lid is zowel arts als klin farm
Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis	Heerlen	nvt	1	19	13	5	1	3	3	1	1	0	1 lid is zowel arts als klin farm
Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen													
Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG)	Utrecht	nvt	2	20	14	3	2	3	2	2	1	2	1 lid is zowel arts als klin farm
Regionale METC Zuidwest Holland	Delft	nvt	1	20	19	7	3	2	2	2	2	3	1 lid is zowel klin farm als zhapoth 1 lid is zowel methodoloog als zhapoth
Regionale Toetsingscommissie													
Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	Leeuwarden	nvt	1	13	11	5	1	1	1	1	1	1	
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	Nieuwegein	nvt	1	22	20	8	2	2	2	2	2	2	
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	Rotterdam	nvt	1	13	8	2	1	2	2	1	0	1	1 lid is zowel ethicus als jurist

uit de eis van onafhankelijkheid voortvloeit dat de functie van ambtelijk secretaris in dezelfde METC niet verenigbaar is met de (onafhankelijke) positie van een proefpersoonlid. In 2006 zal zij de METC's hierover nader berichten.

In de overige vier bezwaren bleef de CCMO bij haar eerdere afwijzing van het betreffende lid. Hierbij ging het om een methodoloog, twee artsleden en een klinisch farmacoloog. In alle gevallen ging het om het ontbreken van voldoende ervaring met (methoden en technieken van) medisch-wetenschappelijk cq klinisch farmacologisch onderzoek met mensen, blijkend uit publicaties en/of dissertatie.

Jaarverslagen METC's

In de WMO staat dat alle erkende METC's vóór 1 april hun jaarverslag naar de CCMO moeten sturen. Deze verslagen zijn verder voor een ieder (vrij) verkrijgbaar. In de CCMO Toetsinghandleiding uit 2002 is een model inhoud jaarverslag opgenomen dat de METC's kunnen gebruiken als houvast voor het opstellen van hun jaarverslag.

Het tijdig indienen van het jaarverslag blijkt in de praktijk voor een aantal METC's een lastige opgave. Eind 2005 ontving de CCMO het laatste METC-jaarverslag van 2004 en kon zij de gepresenteerde gegevens van dat jaar analyseren. Uit deze analyse blijkt dat de aantallen afgegeven WMO-oordelen zoals opgenomen in de METC-jaarverslagen niet altijd overeenkomen met de gegevens uit het CCMO-register. Begin 2006 zal de CCMO met deze METC's contact opnemen met het verzoek de opgegeven aantallen te controleren.

De komst van de portal ToetsingOnline (zie blz 44) moet in de toekomst het opstellen van een jaarverslag eenvoudiger maken. In overleg met de METC's zal de CCMO een aantal standaardrapportages gaan opstellen aan de hand van gegevens uit de databanken van de portal. Die rapportages kunnen de METC's vervolgens gebruiken in hun eigen verslag. Daarbij kan gedacht worden aan het aantal primaire oordelen over nieuwe onderzoeksdoelstellingen en de gemiddelde beoordelingstermijn van de betreffende toetsingscommissie. De CCMO overweegt tevens het model inhoud jaarverslag uit de Toetsinghandleiding aan te passen en in de toekomst de openbare METC-jaarverslagen op de CCMO-website te plaatsen zodat deze voor een ieder eenvoudig toegankelijk zijn.

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, de WMO.

De CCMO is geïnstalleerd op 6 april 1999.

Via haar jaarverslagen informeert zij de bewindslieden van VWS, het beroepsveld en overige geïnteresseerden over haar werkzaamheden.

Taken

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) in Nederland. Indien nodig kan zij hiertoe aanvullende richtlijnen vaststellen. De werkzaamheden in het kader van deze taak komen voornamelijk terug in deel 3: Toetsingssysteem.
- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven oordelen. Zaken tegen protocolbeoordelingen staan beschreven in Cijfers 2005, Afgewezen onderzoek (blz 11). In totaal gaat het om negen zaken: vier beroepen en vijf bezwaren. Tegen ledenbesluiten is acht maal bezwaar aangekend, zie blz 64. Relevante beroepen en bezwaren staan nader omschreven op de CCMO-website.

- registratie onderzoek in Nederland. De CCMO houdt bij welk medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland is getoetst (registratie). De werkzaamheden in het kader van deze taak komen hoofdzakelijk terug in deel 1 van dit verslag: Onderzoek met mensen (blz 6).
- toetsingscommissie. De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke toetsingsgebieden. Deze staan genoemd in het deel Onderzoek met mensen (blz 6). In datzelfde hoofdstuk zijn ook de door de CCMO beoordeelde onderzoeksdossiers opgenomen.

Werkwijze

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in de Standard Operating Procedures (SOP's) en een handboek secretariaat.

Termijnen

Bij het toetsen van onderzoek zijn de toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Zo ook de CCMO. Voor de beoordeling van een onderzoeksdossier gold in 2005 een termijn van maximaal 112 dagen. De CCMO had gemiddeld 53 dagen nodig voor de beoordelingen.

Ook bij het afhandelen van zaken als beroepsinstantie is de CCMO gehouden aan een termijn van maximaal 112 dagen. Gemiddeld nam het afhandelen van een

administratief beroep in het afgelopen verslagjaar 86 dagen in beslag. De afhandeling van een bezwaar duurde gemiddeld 77 dagen.

Voortgangsrapportages

De CCMO vraagt onderzoekers om ten minste één keer per jaar te rapporteren over de voortgang van door haar beoordeeld onderzoek. Naast deze voortgangsrapportages moeten onderzoekers binnen één jaar na de einddatum van de studie een eindrapportage (bijvoorbeeld in de vorm van een publicatie of abstract) met de resultaten en conclusies van het onderzoek opsturen naar de CCMO. Op deze manier tracht de CCMO de voortgang van door haar beoordeeld onderzoek te monitoren.

In 2005 heeft de CCMO tien voortgangsrapportages ontvangen van door haar beoordeeld onderzoek. In de meeste gevallen ontvangt de CCMO de rapportages niet spontaan, maar pas na het versturen van een herinnering. Bij enkele rapportages is aanvullende informatie of toelichting gevraagd aan de onderzoekers.

Commissie

Leden

Prof dr ID de Beaufort	<i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr JH Beijnen	<i>ziekenhuisapotheker</i> hoogleraar analytische geneesmiddelentoxicologie, Universiteit Utrecht
Prof dr AJM Berns	<i>moleculair geneticus (lid tot 1 februari)</i> bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam
Prof dr LM Bouter	<i>methodoloog</i> hoogleraar epidemiologie, VUMC Amsterdam
Prof dr AF Cohen	<i>vice-voorzitter en farmacoloog</i> hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden
Prof dr JLH Evers	<i>voorzitter en embryodeskundige</i> hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universiteit Maastricht
Prof dr CMA Frederiks	<i>verplegingswetenschapper</i> emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr mr JKM Gevers	<i>vice-voorzitter en jurist</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam
Prof dr CCE Koning	<i>arts</i> hoogleraar radiotherapie, AMC Amsterdam
Prof dr E van Leeuwen	<i>ethicus</i> hoogleraar filosofie en medische ethiek, VUMC Amsterdam
Prof dr MM Levi	<i>arts (lid vanaf 1 juni)</i> hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Prof dr BA Oostra	<i>fundamenteel wetenschapper (lid vanaf 1 februari)</i> hoogleraar moleculaire genetica, ErasmusMC Rotterdam
Prof dr J Passchier	<i>medisch psycholoog</i> hoogleraar medische psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr PJJ Sauer	<i>arts</i> hoogleraar algemene kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen
Drs M Vos-van Gortel	<i>proefpersoonlid</i> voormalig lid Raad van State
Plaatsvervangende leden	
Prof dr T van Achterberg	<i>verplegingswetenschapper (plaatsvervangend lid tot 1 juni)</i> hoogleraar verplegingswetenschap, UMC St Radboud, Nijmegen
Prof dr A de Boer	<i>farmacoloog</i> hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht
Dr GJJW Bours	<i>verplegingswetenschapper (plaatsvervangend lid vanaf 1 juni)</i> Verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht
Prof dr DDM Braat	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen
Prof dr AJ van der Eb	<i>moleculair geneticus (plaatsvervangend lid tot 1 februari)</i> emeritus hoogleraar moleculaire carcinogenese, LUMC
Prof mr JCJ Dute	<i>jurist (plaatsvervangend lid vanaf 10 april)</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr JDF Habbema	<i>methodoloog</i> hoogleraar medische beslistkunde, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr JCJM de Haes	<i>medisch psycholoog</i> hoogleraar medische psychologie, AMC Amsterdam
Prof dr JPJ Slaets	<i>arts</i> hoogleraar geriatrie, Rijksuniversiteit Groningen

Prof dr P Vermeij

Prof dr GMWR de Wert

Waarnemer namens ministerie VWS

Drs RM den Hartog-van Ter Tholen

Adviseurs

Adviseurs genterapie

Prof dr FG Grosveld

Prof dr CH Bangma

Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

Prof dr FG Grosveld

Prof dr ADME Osterhaus

Adviseurs in-vitrofertilisatie

Dr MHEC Pieters

Prof dr ER te Velde

Adviseurs embryonaal stamcelonderzoek

Prof dr C Mummery

Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

Juridisch adviseur

Prof mr GRJ de Groot

Secretariaat

Dr ir MDM (Monique) Al

Drs DL (Ineke) van den Boom

Drs L (Linda) de Graaf

S (Seher) Hazinedar

K (Karen) Helfrich-Mooij

Dr MJH (Marcel) Kenter

CJ (Carla) Mellema

Dr MA (Margreet) Pols

Mr RJ (Jim) Terwiel

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

Drs LJ (Linda) Verhoeve

Dr Y (Yvonne) van de Wal

ziekenhuisapotheker

hoogleraar klinische farmacie, LUMC

ethicus

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek,
Universiteit Maastricht

directie Innovatie, Beroepen en Ethiek,
afdeling ethiek

hoogleraar moleculaire celbiologie,

Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar immunogenetica van transplantatie,
LUMC

hoogleraar moleculaire celbiologie,

Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam / ErasmusMC

afdelingsmanager klinische pathologie,

Atrium Medisch Centrum, Heerlen (adviseur tot 17 mei)

hoogleraar menselijke vruchtbaarheid,

UMC Utrecht

hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart,

Universiteit Utrecht

hoogleraar immunohematologie, LUMC

bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht,

Vrije Universiteit Amsterdam

secretaris medische zaken

stafmedewerker communicatie

secretaris medische zaken (in dienst tot 20 maart)

secretaresse

secretaresse (in dienst t/m 31 december)

algemeen secretaris

coördinator bmo

secretaris medische zaken

secretaris juridische zaken

secretaris juridische zaken

medewerker managementondersteuning (in dienst t/m 31 december)

secretaris medische zaken

Presentaties CCMO 2005

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Toetsingsprocedure METC's: praktische aspecten en ervaringen	ACRP Workshop	ACRP/NVRV	Almere	15 maart	MDM AI
WMO en CCMO	ICH-GCP cursus	A Strik	Wageningen	12 april	MDM AI
Ethical review on medical research with human subjects in the Netherlands	Chinese State FDA	European Forum of Good Clinical Practice	Brussel	23 mei	MJH Kenter
The Dutch review system	Ethic Aspects of Clinical Research	Vienna School of Clinical Research	Wenen	24 mei	MJH Kenter
An SOP-system for Medical Research Ethics Committees	Ethic Aspects of Clinical Research	Vienna School of Clinical Research	Wenen	24 mei	MJH Kenter
The review of medical research with human subjects and the role of Medical Research Ethics Committees	Guide Course Good Research Practices: GCP and GLP	Dhr Jonkman	Groningen	26 mei	MJH Kenter
De beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek – Leuker kunnen we het niet maken, wel makkelijker	Nefarma Clinical Trial Database	Nefarma	Zoetermeer	16 juni	MJH Kenter
Clinical trial alerts to Competent Authorities	Clinical Trial Facilitation Group	CTFG	Londen	17 juli	MJH Kenter
Electronic reporting of SUSARs to Competent Authorities & Ethics Committees	Clinical Trial Facilitation Group	CTFG	Londen	17 juli	MJH Kenter
ToetsingOnLine – een integrale aanpak via internet	EU CTD between the lines	NVFG	Lunteren	5 oktober	MJH Kenter
Defining Medical Research and the Limitations of Informed Consent	EURECA - European project on delimiting the research concept and research activities	University of Manchester	Tenerife	7 oktober	MJH Kenter
Melding van SUSAR's bij geneesmiddelenonderzoek	Hot Topics in Pharmacovigilance	Pharmacovigilance Platform Nederland	Heemstede	8 november	MJH Kenter
Prospective Registration of Trials in the Netherlands: Future Perspectives: the role of the CCMO	Prospective registration of trials in the Netherlands	NTR	Amsterdam	24 november	MA Pols
De 'onafhankelijke' arts, gebruik in de praktijk	ACRP Dutch Chapter Meeting	ACRP	Bilthoven	7 december	MA Pols

Gebruikte afkortingen

Awb	Algemene wet bestuursrecht
BCB	Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
CBG	Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
KNAW	Koninklijke Nederlandse Academie der Wetenschappen
METC	Medisch-Ethische ToetsingsCommissie
NOMET	Nationaal Opleidingstraject Medisch-Ethische Toetsing
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOB	Wet openbaarheid van bestuur

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 van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn.
- Fase IV Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Het zijn onderzoeken die niet nodig zijn voor registratiedoelinden, maar die belangrijk zijn 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 boven beschreven fasen I-IV. Het gaat dan niet primair om het verdere onderzoek van het geneesmiddel, doch men heeft een geneesmiddel nodig ten behoeve van een doelstelling.

Colofon

Tekst en data	secretariaat CCMO
(Eind)redactie	Ineke van den Boom (CCMO)
Engelse vertaling	Wilkens cs, Leiderdorp
Ontwerp	Total Identity, Den Haag
Fotografie	Ineke van den Boom (CCMO)
Druk	Drukkerij Aeroprint Ouderkerk a/d Amstel

April 2006, oplage 600 exemplaren

