



Jaarverslag 2007

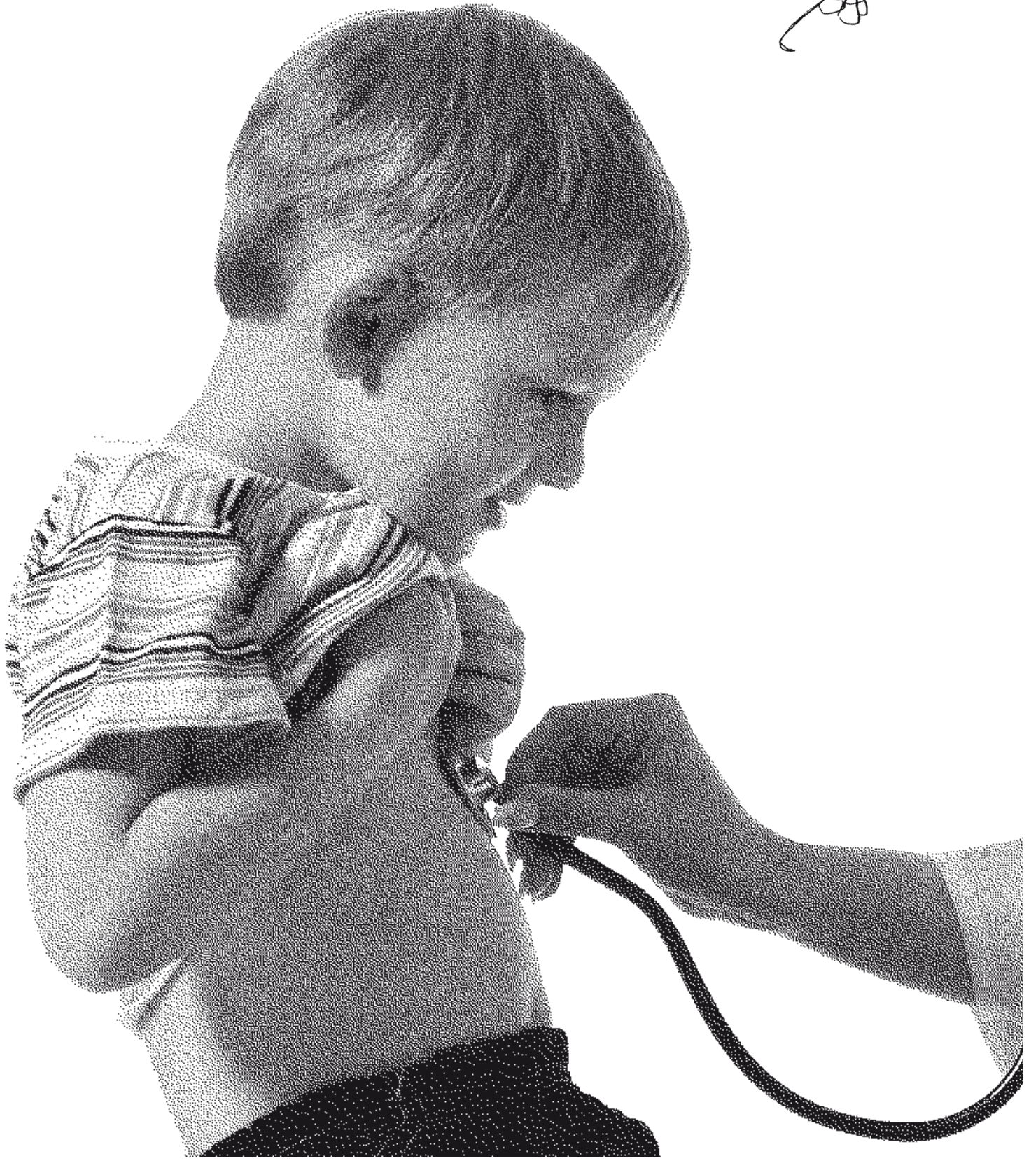


Onderzoek met proefpersonen

Onderzoek met proefpersonen 2003–2007



Jaarverslag 2007



Inhoud

| | |
|----|--|
| 4 | Voorwoord |
| 6 | Samenvatting |
| 7 | Summary |
| 8 | Ze maken een foto van je brein |
| 10 | Onderzoek met mensen |
| 10 | Onderzoek met mensen |
| 11 | <i>Kader: Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek</i> |
| 13 | <i>Kader: Informatie aan de proefpersoon: max 3 A4</i> |
| 14 | Neutraal persoon geeft eerlijker beeld van onderzoek |
| 16 | Cijfers 2007 |
| 20 | – Afgewezen onderzoek |
| 21 | – Minderjarigen en wilsonbekwamen |
| 22 | – Geslachtscellen en embryo's |
| 24 | PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE DIAGNOSTIEK EN SCREENING: DYNAMIEK EN ETHIEK |
| 26 | – Centraal beoordeeld onderzoek |
| 28 | Vereisten voor kinderstudies moeten duidelijker |
| 30 | Transparantie onderzoek |
| 34 | De beslissing hoort thuis in de spreekkamer |
| 36 | Wet- en regelgeving |
| 36 | Wet- en regelgeving |
| 36 | – BIF |
| 36 | – Aanpassing Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen |
| 37 | – Aangepaste Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden |
| 37 | – Evaluatie EU-richtlijn |
| 38 | – Stand van zaken wetswijziging |
| 39 | <i>Kader: Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek</i> |
| 40 | Niet-therapeutisch onderzoek met kinderen ook elders een probleem |
| 42 | Toetsingssysteem |
| 43 | Toetsingscommissies |
| 54 | <i>Kader: Voorzittersoverleg</i> |
| 55 | <i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i> |
| 56 | Wat vindt het kind zelf? |
| 58 | Transparantie toetsingssysteem |
| 59 | <i>Kader: Internetportal ToetsingOnline</i> |
| 60 | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek |
| 68 | Gebruikte afkortingen |

Voorwoord



In haar jaarverslag over 2006 vroeg de CCMO aandacht voor wetenschappelijk onderzoek bij kinderen. Zij signaleerde dat onderzoek waarvan het kind voordeel kan hebben in ons land is toegestaan, maar dat bij zogenaamd 'niet-therapeutisch' onderzoek de wet eist dat het risico verwaarloosbaar is en de belasting minimaal. In de praktijk maakt dit bijna iedere vorm van vroege faseonderzoek bij kinderen onmogelijk. Dit is met name schrijnend voor kinderen die lijden aan een ziekte die uitsluitend bij kinderen voorkomt. Analogieën uit onderzoek bij dieren of uit de volwassenengeneeskunde ontbreken, dus is er geen kans op een aanwijzing of het te onderzoeken medicijn 'therapeutisch' zou kunnen zijn. En dus is onderzoek met kinderen in deze gevallen niet toegestaan omdat veel van deze medicijnen belastend zijn en hun risico vaak onbekend: een barrière voor de ontwikkeling van bijvoorbeeld werkzame chemotherapeutica tegen specifieke, enkel bij kinderen voorkomende vormen van kanker.

Toch zijn er vorderingen gemaakt. Een eerste aanzet voor wat uiteindelijk de WMO is geworden, dateert van 1985. In 1992 besprak de Tweede Kamer het door staatssecretaris Simons en minister Hirsch Ballin ingediende wetsvoorstel. De meerderheid van de Tweede Kamer had grote bezwaren tegen het wetsvoorstel omdat dit, onder bepaalde voorwaarden, niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen toeliet. Een citaat uit de Handelingen: 'Het geldend Nederlands recht laat geen experimenten met incompetenten personen toe indien hun belang er niet mee gediend is. Het maken van een uitzondering op deze regel geeft problemen

met de begrenzing van de uitzondering.' Er kwam een KNMG-rapport (in 1993), de commissie Meijers werd ingesteld en rapporteerde (in 1995), en tenslotte ging de Tweede Kamer in 1997 akkoord met het door de ministers Borst en Sorgdrager grondig herziene wetsvoorstel. In 1998 volgde de Eerste Kamer en in 1999 werd de WMO van kracht met daarin de huidige regels voor het niet-therapeutisch onderzoek met kinderen.

Juist hierop kwam stevige kritiek. Onder andere van het VN-mensenrechtencomité dat in 2001 Nederland opriep de WMO aan te passen en niet-therapeutisch onderzoek met kinderen te verbieden. Minister Borst wees dit van de hand maar ging in haar reactie nadrukkelijk in op de voorwaarden waaraan het niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen in Nederland moet voldoen: groepsgebondenheid, verwaarloosbaar risico, minimale belasting. Zij verzocht de CCMO extra aandacht te besteden aan naleving van deze voorwaarden in de praktijk.

De CCMO heeft zich steeds met zorg van deze taak gekweten, echter langzaam groeide het besef dat het niet toestaan van bedoeld onderzoek de effectieve ontwikkeling van sommige medicijnen voor kinderen in de weg staat. De kritiek vanuit het veld nam toe: 'Als we de wet net als in onze buurlanden op een moderne manier toepassen is er niets aan de hand, de CCMO is bang zich aan koud water te branden'. De EU richtlijn Goede Klinische Praktijken uit 2001 biedt wat meer ruimte: 'Onverminderd andere toepasselijke beperkingen mogen klinische proeven met minderjarigen alleen worden uitgevoerd als (...) de klinische proef enig direct voordeel inhoudt voor de groep patiënten (...)'. In deze richtlijn wordt het

individueel voordeel niet meer op de eerste plaats gesteld. Maar deze formulering werd bij de implementatie van de richtlijn niet overgenomen in de WMO, waardoor de mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen in Nederland erg beperkt zijn. De oproep van de CCMO vorig jaar vond weerklank. Pers, radio en televisie besteedden veel aandacht aan het probleem. Het ministerie van VWS organiseerde op 31 mei 2007 een expertmeeting over wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De conclusie was dat kinderen ook onrecht kon worden gedaan indien er geen mogelijkheden geschapen zouden worden om wetenschappelijk onderzoek te doen naar specifieke, enkel bij kinderen voorkomende ziektes, respectievelijk naar doseringen van medicijnen die bij kinderen op basis van hun afwijkende metabolisme tot heel andere serumspiegels zouden kunnen leiden dan bij volwassenen. Op 7 november 2007 organiseerde de NV METC een drukbezocht symposium over WMO-onderzoek met kinderen. Voor- en tegenstanders kwamen aan het woord: 'Het kind is geen kleine volwassene, niet-therapeutisch onderzoek schaadt de kleintjes', maar ook 'Kinderen met kanker worden de dupe van beschermende regels, het is de hoogste tijd dat deze veranderen', en 'We moeten waken voor therapeutische misconceptie, onderzoek is géén therapie'. 'Kinderen met kanker zijn heel wat gewend, zij zien niet op tegen wat extra belasting'. 'Kinderen met kanker hebben al genoeg te verduren, wij moeten hen ontzien en niet nog eens met onderzoek belasten in de laatste uren van hun leven'. Iedereen had gelijk.

Kinderen met kanker hebben baat bij nieuwe geneesmiddelen, maar in Nederland zijn velen

huiverig voor vroege faseonderzoek, zeker in de zeer jonge leeftijdsgroep. Ouders willen er alles aan gedaan hebben om hun kind optimale zorg te bieden. Maar onderzoek is geen therapie. Veel vroege faseonderzoek is niet therapeutisch. Een diabolisch dilemma. Sommigen zijn van mening dat binnen de grenzen van de huidige wet voldoende mogelijk is, anderen vinden de grenzen die de wmo stelt te beperkend. Zij vinden dat wij het buitenland voor ons de kolen uit het vuur laten halen. Staatssecretaris Bussemaker kondigde in de Beleidsbrief Ethiek van 7 september 2007 aan dat zij een commissie in het leven heeft geroepen, die onder leiding van prof mr JE Doek haar gaat adviseren over de vele aspecten van dit moeilijke probleem. Professor Doek was tot voor kort voorzitter van het VN-comité inzake de Rechten van het Kind. Hij is tevens één van de geïnterviewden in dit jaarverslag dat, zoals u kunt zien, ook verder geheel in het teken staat van onderzoek met kinderen.

Hans Evers, voorzitter CCMO



Samenvatting

Het kalenderjaar 2007 stond bij de CCMO voor een belangrijk deel in het teken van de hoge werkdruk op haar secretariaat. Als gevolg hiervan was de CCMO niet altijd in staat de beoordeling van het onderzoeksdossier binnen de wettelijke termijn af te ronden. Ook konden enkele belangrijke zaken niet ter hand worden genomen. Zo werd onder andere het opstellen van een model voor de proefpersoneninformatie uitgesteld.

De capaciteitsproblemen bij de CCMO werden met name veroorzaakt door een verdubbeling van het aantal te beoordelen onderzoeksdossiers en de enorme documentenstroom die de bevoegde instantietaak met zich mee brengt. Vooral de ongestructureerde wijze waarop documenten door bedrijven en onderzoekers bij de bevoegde instantie worden ingediend, stond een efficiënte afhandeling in de weg. Om deze reden heeft de CCMO in 2007 veel energie gestoken in het structureren en digitaliseren van de documentenstromen. In relatief korte tijd werd de basis gelegd voor het elektronische onderzoeksdossier, de digitale indiening van deze dossiers volgens een vast format bij de bevoegde instantie en de digitale verspreiding van de onderzoeksdossiers en overige agenda-stukken voor de plenaire CCMO-vergaderingen. Opmerkelijk was het succes van de vrijwillige digitale indiening van onderzoeksdossiers bij de bevoegde instantie, die half 2007 startte. Veel onderzoekers en bedrijven omarmden deze nieuwe indieningsvorm en stuurden hun onderzoeksdossiers voortaan op cd-rom naar de bevoegde instantie. Naar aanleiding van dit succes besloot de CCMO de digitale indiening voor onderzoeksdossiers en aanvullende stukken bij de bevoegde instantie volgens een

vastgelegd format per 1 januari 2008 verplicht te stellen. Deze verplichting maakt verdere automatisering van de documentstromen mogelijk, waardoor efficiëntere afhandeling kan plaatsvinden en de capaciteitsproblemen bij de CCMO bestreden kunnen worden.

In het jaarverslag 2006 vroeg de CCMO aandacht voor het niet-therapeutisch onderzoek met kinderen. Deze oproep kreeg het afgelopen jaar veel aandacht van de media, het onderzoeksveld en het ministerie van vws. Naar aanleiding van de oproep liet staatssecretaris Bussemaker in korte tijd een expert meeting organiseren en gaf zij de opdracht tot het samenstellen van een commissie die zich over deze problematiek zal buigen.

De CCMO vroeg het afgelopen jaar aandacht voor enkele ongewenste effecten van de huidige wet- en regelgeving. Zo kent de Embryowet een storende 'weeffout' waardoor belangrijk en risicoloos onderzoek met foetussen van zwangere vrouwen niet kan worden uitgevoerd. Ook adviseerde de CCMO de beroepsmogelijkheid voor geneesmiddelenonderzoek dat door de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) is beoordeeld, te herstellen.

Ten slotte werd eind 2007 de langverwachte evaluatie van het Loket Gentherapie onder leiding van het ministerie van VROM gestart. Onderzoekers, bedrijven en de CCMO pleitten daarin voor één overheidsbeoordeling voor gentherapieonderzoek waarbij de milieutoets en de beoordeling van de risico's voor de proefpersoon op efficiënte wijze door slechts één overheidsorganisatie wordt uitgevoerd. Hiermee zou tevens een einde komen aan de onduidelijk-

heid ten aanzien van de eindverantwoordelijkheid voor de beoordeling van dit type onderzoek bij de overheid. Het evaluatierapport wordt in 2008 verwacht.

Summary

For the secretariat of the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO), 2007 was a busy year. Consequently CCMO was not always able to complete the assessment of research files within the statutory period and several important issues could not be dealt with either. For example, the compilation of a model for the research subject information had to be postponed.

CCMO's capacity problems were mainly caused by a doubling in the number of research files for assessment by CCMO and an enormous flow of documents that the competent authority task involves. In particular the unstructured way in which documents were submitted to the competent authority by researchers and companies hindered an efficient handling of these. That is why CCMO did a lot of work in 2007 to structure and digitise the flow of documents. Within a relatively short period of time, the foundation was laid for the electronic research file, the digital submission of these files to the competent authority according to a predetermined format and the digital dissemination of the research files and other agenda items for the plenary CCMO meetings.

The voluntary digital submission of research files to the competent authority, launched mid-2007, proved to be a major success. Many researchers and companies welcomed this new form of submission and subsequently sent their research files to the competent authority on cd-rom. As a result of this success, CCMO decided to make the digital submission of research files and additional items to the competent authority according to a predetermined format compulsory with effect from

1 January 2008. This requirement facilitates the further computerisation of the document flows, as a result of which these documents can be handled more efficiently and the capacity problems at CCMO can be tackled.

In its 2006 annual report, CCMO requested attention for non-therapeutic research in children. This call received a lot of attention last year from the media, the research field and the Ministry of Health, Welfare and Sport (vws). Soon after this call, the State Secretary for Health, Bussemaker, organised an expert meeting and requested the appointment of a committee that will consider this issue.

Last year, CCMO drew attention to several undesirable effects of the current legislation. For example, the Embryos Act has an annoying 'flaw' which means that important and risk-free research cannot be performed on the foetuses of pregnant women. CCMO also recommended restoring the possibility to appeal in the case of drug research assessed by the accredited medical research ethics committees (a MRECS).

Finally, at the end of 2007 a start was made on the long-expected evaluation of the Gene Therapy Office under the leadership of the Ministry of Housing, Spatial Planning and the Environment (vrom). In this evaluation, researchers, companies and CCMO call for a single government assessment of gene therapy research, in which the environmental test and the assessment of the risks for the research subject are carried out by just a single government agency in an efficient manner. This would also end the lack of clarity with respect to who in government bears the final

responsibility for this type of research. The evaluation report is expected in 2008.





‘Ik ben eerst in de nepscanner geweest.’

Gerard van Genderen
Proefpersoon



Ze maken een foto van je brein

Gerard van Genderen is acht jaar en heeft autisme en attention deficit disorder (add). In 2007 werden voor een medisch-wetenschappelijk onderzoek foto's van zijn hersenen gemaakt. Het was voor hem de tweede keer dat hij in een MRI-scanner ging.

'Ik ben al heel vaak naar het ziekenhuis geweest. Omdat ik autisme heb. In het ziekenhuis onderzoeken ze me. Maar met die scanner, dat is anders.

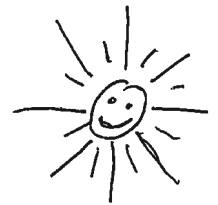
Je moet gaan liggen op een plank en dan wordt je in de scanner geschoven. En dan gaan ze een foto van je hersens maken, van je brein. Dat duurt een half uur. Ondertussen praten ze tegen je, niks bijzonders. Je moet je hoofd op een soort kussentje leggen. En je krijgt een witte pleister op je hoofd, met daarin een balletje levertraan. Dat plakten ze op m'n voorhoofd, aan de rechterkant. Die levertraan geeft een beetje licht. De foto is helemaal zwart. Dus als je dan de foto per ongeluk omdraait, dan zie je of die links of rechts is. Daarom was die plakker. Dat is een grappig gezicht.

Ik ben eerst in de neps scanner geweest, want ik ben acht. Dat moet tot je twaalfde. Daarna hoef je niet meer in de oefen-scanner. Ze maken geen foto van je brein, het is alleen om te wennen hoe het is. Dan kunnen ze zien of je in de scanner kunt. Ik heb niet zo lang hoeven wennen. Ze schuiven je een paar keer in en uit. En ze leggen de geluiden uit. Je krijgt een koptelefoon op, en dan laten ze allemaal geluiden horen. Dat vond ik grappig. Je had een vrachtschip, en de stoomboot van Sinterklaas, en een trekker geloof ik. Ik weet ze nu niet meer precies allemaal, maar ik had toen alles goed geraden. Dat was leuk.

Voor de echte scan moest je wachten. Dan komen ze je halen en mag je in de scanner. Dat duurde een half uur. Het was zo voorbij, want je mag film kijken. Ik heb Tom en Jerry gekeken. Ik had m'n eigen film meegenomen. Die van hun zijn heel kort en saai, daar is niks aan. Het geluid van de film stond wel wat zacht, maar ik kende de film al. Ik hoefde geen testje te doen. Nadat ik in de scanner was geweest, kreeg ik een kaartje en mocht ik op de computer.

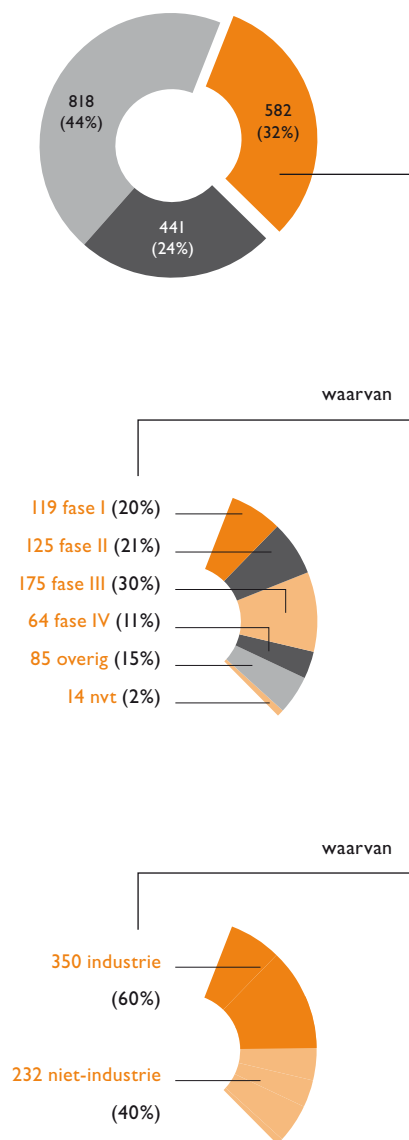
En je krijgt een beloning! Ik heb een bon van 25 euro gekregen. Daar heb ik lego voor gekocht, twee dozen.

De foto's van mijn hersens heb ik nog. Ik vind ze niet zo mooi. Het is gewoon een zwarte foto met een beetje wit. De witte vlek van het balletje is niet te zien. Het is een foto met links de neus, maar de plakker zat op mijn rechterkant. Dus die zie je niet.'



Onderzoek met mensen

Onderzoek met mensen



Aantal onderzoeksdossiers in 2007

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

totaal 1841 onderzoeksdossiers

In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 onderzoeksdossiers voor beoordeling ingediend bij een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). In een klein aantal gevallen vindt de beoordeling plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Pas als een van deze commissies het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan. Dit systeem van beoordeling vooraf door een onafhankelijke commissie van deskundigen, is vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de WMO is tevens vastgelegd aan welke eisen het onderzoek moet voldoen. De toetsingscommissies beoordelen of het voorliggende onderzoek ook daadwerkelijk aan die eisen voldoet. De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en embryo's die overblijven na een in-vitrofertilisatiebehandeling is geregeld in de Embryowet. Ook deze wet stelt een inhoudelijke beoordeling van het gehele onderzoek, ditmaal voorbehouden aan de CCMO, verplicht.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de 1841 onderzoeksdossiers die in 2007 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. In deel 2 staan de belangrijkste wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. In deel 3 vindt u informatie over het Nederlandse toetsingssysteem en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat grofweg uit twee hoofdcategorieën: interventie-

onderzoek en observationeel onderzoek. Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon opzettelijk gewijzigd. De proefpersoon krijgt een prikkel toegediend en het effect van deze prikkel op het lichaam wordt bestudeerd. Voorbeeld van zo'n prikkel is het toedienen van een (nieuw) geneesmiddel. Maar een prikkel kan ook bestaan uit het testen van een nieuw medisch hulpmiddel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, bijvoorbeeld onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt. Bij observationeel onderzoek wordt geen prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie.

In 2007 maakte interventieonderzoek iets meer dan de helft uit van alle beoordeelde onderzoeksdossiers (56%). De rest (44%) bestond uit observationeel onderzoek. Uiteindelijk heeft slechts een derde (32%) van de onderzoeksdossiers betrekking op geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie dient van deze dossiers ongeveer zestig procent zelf in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als uiteindelijk doel de registratie van het geneesmiddel voor de markt. De overige veertig procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt met name uitgevoerd om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van reeds bestaande middelen te optimaliseren of hun indicatiegebied uit te breiden.

Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek

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

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

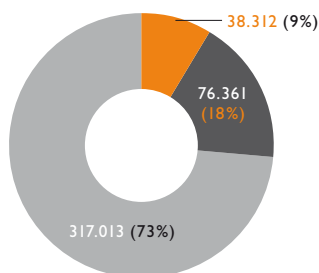
- er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek; en
- de proefpersonen worden aan handelingen onderworpen, en/of aan de proefpersoon wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd.

De CCMO krijgt veel vragen of zogenaamde 'registry studies' onder de reikwijdte van de WMO vallen. Het doel van registry studies is over het algemeen het verzamelen van veiligheidsgegevens van een geregistreerd geneesmiddel bij patiënten in 'real-life'. Bij dergelijk onderzoek is er veelal sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het doel is immers om een vraag te beantwoorden op het gebied van ziekte en gezondheid, de gegevens worden op systematische wijze vergaard en bestudeerd en de resultaten van het onderzoek zijn van een meer algemene geldigheid. Daarmee is aan het eerste criterium voldaan.

Rest de vraag of de patiënten worden onderworpen aan handelingen en/of een gedragswijze krijgen opgelegd waardoor het onderzoek WMO-plichtig wordt. Hiervan is veelal geen sprake omdat de patiënten het geneesmiddel al in het kader van hun behandeling krijgen, de veiligheidsgegevens verzameld worden aan de hand van standaard routinebepalingen (bepalingen vinden al plaats in het kader van zorg en worden niet extra opgelegd) en de registratie van de veiligheidsgegevens door de patiënt zich meestal beperkt tot het invullen van een paar korte vragenlijstjes of het bijhouden van een eenvoudig dagboekje zonder dat zij hiervoor extra naar het ziekenhuis of huisarts moeten. Zolang deze handelingen geen inbreuk maken op de psychische en/of fysieke integriteit en niet aanmerkelijk ingrijpen in het dagelijks leven van deze patiënten is het onderzoek niet WMO-plichtig.

Het belang van lange-termijnveiligheidsstudies is groot en toetsing van dergelijk onderzoek is wel gewenst. De Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (CGR) biedt voor niet WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek een alternatief toetsingskader.

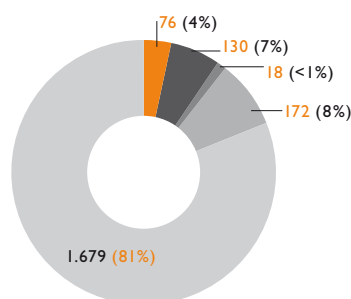
* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven.



Aantal proefpersonen in 2007

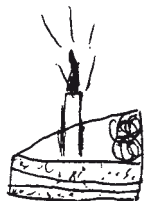
- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observatieel onderzoek

totaal circa 430.000 proefpersonen in 2007



Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen*

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



Proefpersonen

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is de medewerking van proefpersonen noodzakelijk. Zelfs als alle testen in het laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met gezonde proefpersonen en patiënten essentieel. Alleen zo kan onderzocht worden of het nieuwe geneesmiddel of de nieuwe behandeling veilig en werkzaam is bij de mens. Uit de cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, kan een globaal inzicht verkregen worden in het aantal proefpersonen dat gevraagd zal worden mee te werken bij het beoordeelde onderzoek. In de dossiers beoordeeld in 2007 geven de onderzoekers aan in totaal ongeveer een half miljoen proefpersonen (ca 430.000 mensen) nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Bijna 40.000 proefpersonen (9%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen, en ruim 75.000 voor het overige interventieonderzoek. De meeste mensen blijken echter betrokken bij het observationele onderzoek: ruim 300.000 (70%).

Voor het meeste onderzoek worden alleen volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (81%). Bij acht procent van de beoordeelde onderzoeks dossiers wil men onderzoek gaan uitvoeren met kinderen onder de twaalf jaar. In zeven procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie 12 t/m 17 jaar. Bij vier procent, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame volwassenen noodzakelijk.

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

Informatie aan de proefpersoon: max 3 A4

Januari 2007 heeft de CCMO het advies in ontvangst genomen van de werkgroep proefpersoneninformatie. Deze zogeheten PIF-werkgroep, bestaande uit (proefpersonen)leden van de verschillende erkende METC's en een aantal CCMO-leden, was eerder gevraagd om advies hoe de informatie aan de proefpersoon (PIF) verbeterd zou kunnen worden.

De werkgroep kwam met de volgende aanbevelingen:

- draag uit dat het doel van de proefpersoneninformatie is om de proefpersoon te informeren (niet om de opdrachtgever juridisch in te dekken).
- kom met een landelijke richtlijn voor het toetsen van de PIF, en stel daarin:
- toetsen PIF moet aan de hand van vijf criteria. Zie verder.
- voldoet de PIF niet aan de vijf gestelde criteria, dan volgt afwijzing van het protocol
- stel eisen aan METC's ten aanzien van de expertise voor de beoordeling van de leesbaarheid van de PIF (resultaatverplichting)
- kom met een landelijke schrijfhulp voor zowel onderzoekers als METC's (checklist, schrijfwijzer, voorbeeldteksten, verklarende woordenlijst en algemene brochure) en een centraal uitgiftepunt voor deze informatie
- zorg voor een cursus voor de leden van de toetsingscommissies, zodat zij de leesbaarheid beter kunnen beoordelen.

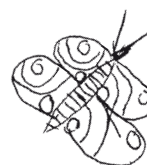
De PIF zou aan de volgende vijf criteria moeten voldoen, aldus het advies:

- lengte PIF: maximaal 3 A4 (1500 woorden)
- taalniveau: EU-taalniveau 3 (VMBO)
- structuur: gelaagde informatie, met bijlagen
- correcte bejegening
- inhoudelijk overeenkomstig het protocol

Het gehele advies, met de bijbehorende bijlagen (schrijfwijzer, checklist, ...) is na te lezen op de website van de CCMO (zoekterm: PIF).

De CCMO was positief gestemd over de aanbevelingen van de werkgroep. In februari heeft zij vervolgens het advies ter consultatie aan het veld voorgelegd. Men kon reageren tot begin april. Er kwamen enige tientallen reacties, de meeste ervan waren eveneens positief. Door grote drukte op het secretariaat is het verwerken van de vele reacties en de implementatie van het aangepaste advies daarna stil komen te liggen. Het streven is dit project in 2008 alsnog af te ronden.





‘Er is altijd dat
punt van hoop.’

Caro Koning

Hoogleraar radiotherapie aan het AMC

Neutraal persoon geeft eerlijker beeld van onderzoek

Caro Koning is hoogleraar radiotherapie aan het AMC. Van 1999–2006 was zij tevens lid van de CCMO. De huidige discussie over een eventuele verruiming van de regels voor het doen van niet-therapeutisch onderzoek met kinderen, komt voor haar niet als een verrassing. Zij is niet tegen verruiming, maar plaatst wel kanttekeningen.

‘De wens om na de gangbare behandeling meer voor ernstig zieke kinderen te kunnen doen, begrijp ik. Die gewenste vooruitgang bij artsen/onderzoekers is mij duidelijk. Die wil ik ook, die wil de CCMO, die wil iedereen. Maar mag je daarvoor een kind dat kanker heeft en ernstig ziek is, vragen om mee te doen aan een onderzoek waar het kind in principe zelf niets aan zal hebben? Maar dat wel risico’s met zich meebrengt, en/of belastend is. Want over dat soort studies hebben we het hier.

Bij volwassenen stel je die vraag alleen bij mensen voor wie geen behandelingsmogelijkheden meer zijn en die nog in een redelijke conditie verkeren. In Nederland vinden we dat we volwassenen voor dergelijk onderzoek mogen vragen, mits we heel duidelijk stellen dat hun deelname vrijwillig is. En dat het hier nadrukkelijk niet gaat om een behandeling. Toch weten we uit ander onderzoek dat mensen meedoen in de hoop het gouden geneesmiddel te treffen en beter te worden. Al is die kans nog zo klein. Er is dus altijd dat punt van hoop. Dat moet je je als onderzoeker goed realiseren.

Bij ouders van kinderen speelt die hoop denk ik nog sterker. Niemand wil een kind verliezen. Maar als je als ouder maar doorgaat met je vastklampen aan strohalmen die geen strohalmen zijn, dan is het overlijden en de periode daarna veel traumatischer dan wanneer je de rust neemt om daar naartoe te groeien. Er moet tijd zijn om naar de dood toe te leven. Mensen hebben soms nog maar een paar weken, misschien maanden, samen. Gun gezinnen die tijd.

Ik vind dat je ouders, of het kind, de vraag in principe wel moet mogen stellen. Veel hangt af van de leeftijd en het bevattingvermogen van het kind. En van het te testen middel. Wat mij tegenhoudt is de druk vanuit de behandelaars nu. ‘We lopen achter’, is een veel gehoord argument. Maar is dat het enige wat telt? De discussie moet veel genuanceerder zijn.

Als je een kind vraagt om mee te doen aan onderzoek, dan vraag je het kind om jou te helpen. Terwijl het kind bij jou is opdat jij het helpt. Je hebt dus een omkering van de hulpvraag in een afhankelijke relatie. De behandelend arts lijkt mij niet de geschikte persoon om een kind of zijn ouders te vragen voor onderzoek waar de patiënt zelf geen voordeel van kan hebben. Je moet het iemand laten vragen die zelf geen belang heeft bij het onderzoek. Iemand met wie de patiënt zelf ook niet zo verknoopt is. Die kan de patiënt een veel eerlijker beeld schetsen van de voors en tegens. Als zo’n neutrale persoon er zou zijn, zou ik veel minder moeite hebben met een eventuele verruiming van de regels.’

Cijfers 2007

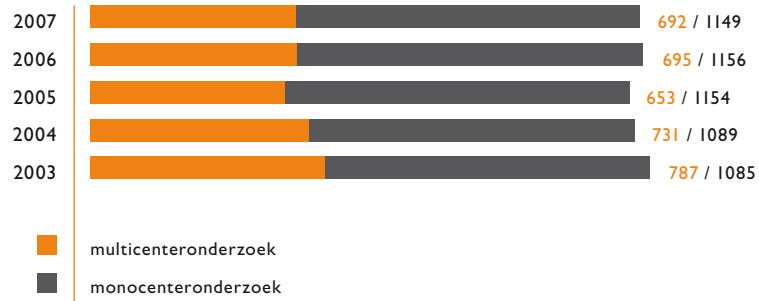
In 2007 beoordeelden de METC's en de CCMO samen ongeveer evenveel onderzoeksdossiers als in 2007. In 2006 ging het om 1851 beoordeelde dossiers. Voor 2007 staat de teller op 1841. Opvallend is dat terwijl het totale aantal beoordeelde onderzoeksdossiers al jaren ongeveer gelijk blijft, de laatste twee jaar een lichte daling te bespeuren is van het aantal geneesmiddelendossiers.

De vraag is of er werkelijk sprake is van een daling of dat in voorgaande jaren indieners vaker hun protocol als geneesmiddelenonderzoek kwalificeerden. Mogelijk speelt de invoering van de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen per 1 maart 2006 hier een rol. Als gevolg van de gewijzigde wet zijn de eisen voor geneesmiddelenonderzoek verzaamd waardoor er bij twijfelgevallen wellicht vaker gekozen wordt voor niet-geneesmiddelenonderzoek.

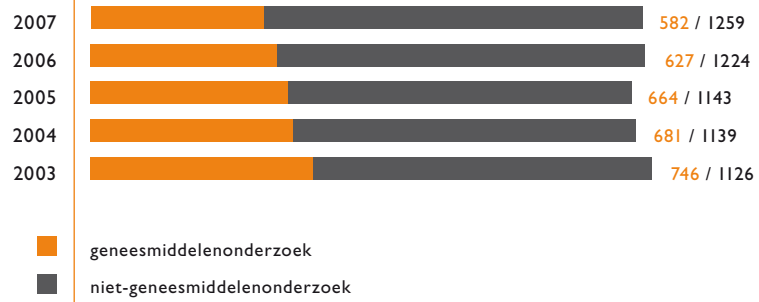
Een andere verklaring is dat het aantal geneesmiddelenstudies in ons land werkelijk is gedaald. Nadere analyse van de cijfers uit 2006 en 2007 geven op deze vragen geen duidelijk antwoord. Hoewel 2006 ten opzichte van de eerdere jaren een lichte daling laat zien van het totaal aantal geneesmiddelenstudies, lijkt er in dat jaar geen sprake te zijn van minder fase III-onderzoek. In 2007 is de trend juist andersom. In het afgelopen kalenderjaar is er minder fase III-onderzoek beoordeeld dan in 2006. De verhouding industrie geïnitieerd geneesmiddelen onderzoek versus het onderzoek dat wordt ingediend door onderzoekers blijft met een 60:40 verhouding ten opzichte van de afgelopen jaren ongeveer gelijk.

Wat verder opvalt is de opmars van het onderzoek op het gebied van de radiotherapie. In 2005 werden in Nederland slechts tien radiotherapieprotocollen beoordeeld. In 2006 steeg dat aantal naar 25. In het afgelopen kalenderjaar zette deze stijging door en kwam het totale aantal onderzoeksprotocollen op het gebied van de radiotherapie uit op 38. Bij het onderzoek met medische hulpmiddelen lijkt daarentegen weer sprake te zijn van een lichte daling.

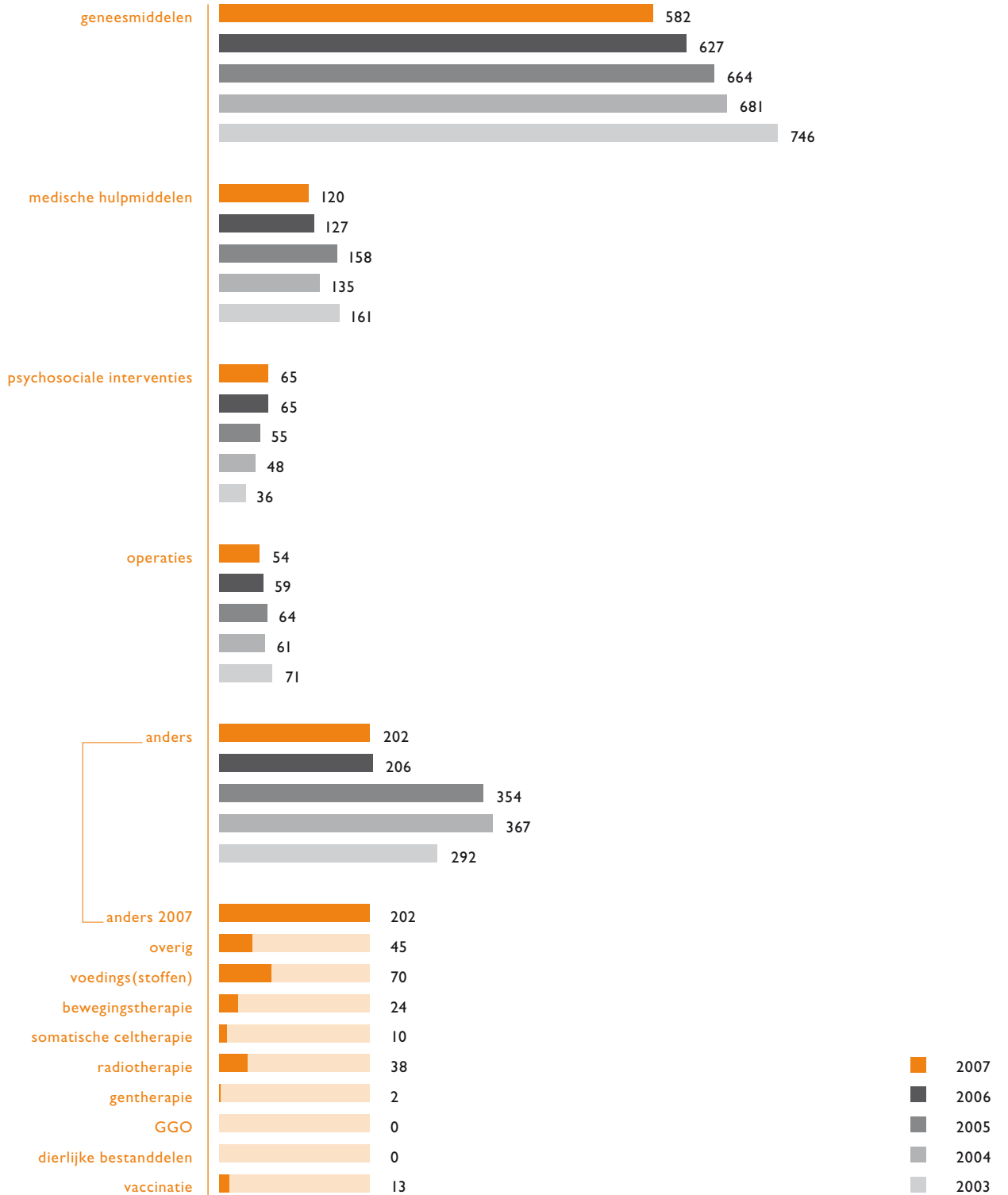
Aandeel multicenterstudies



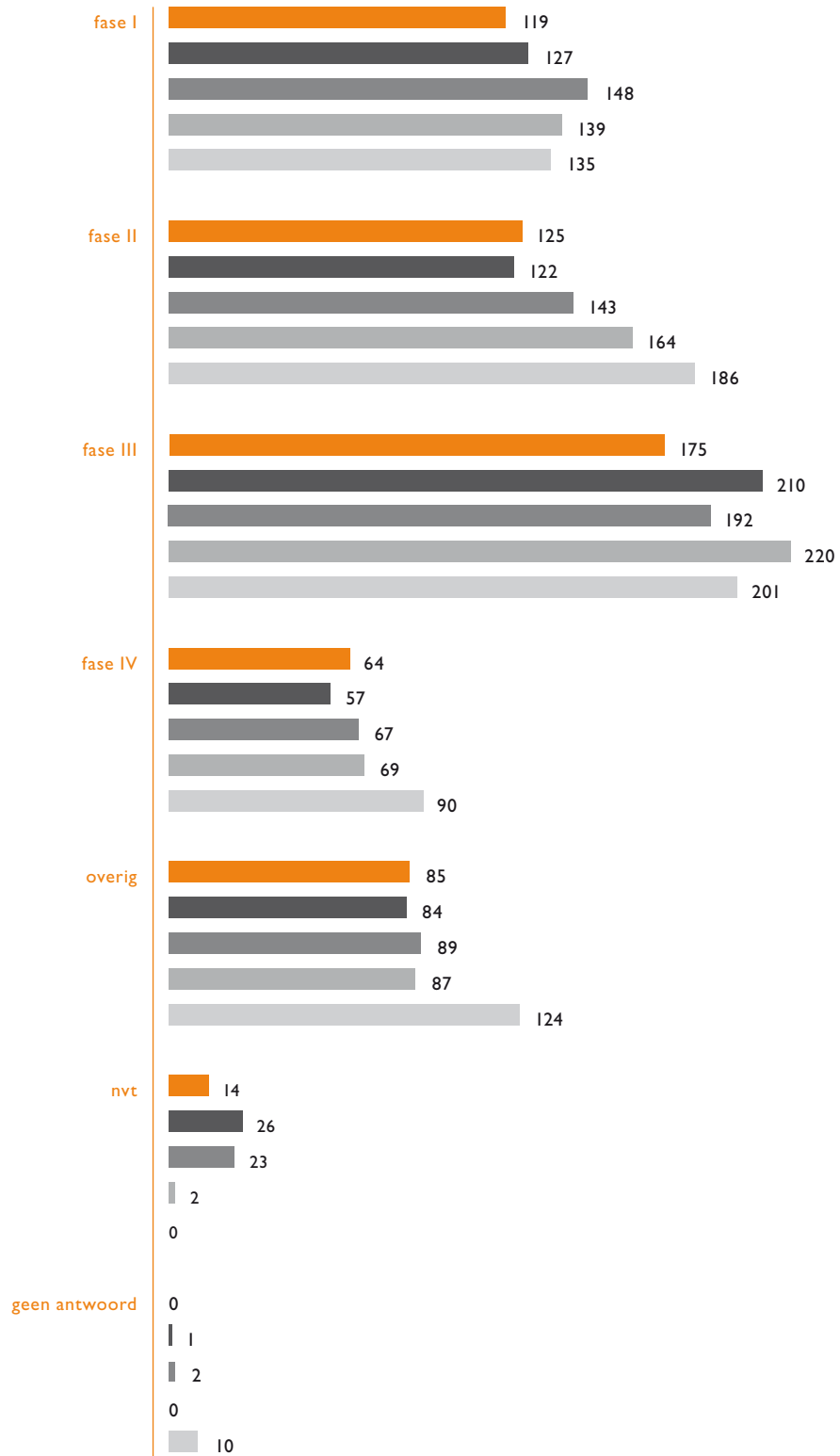
Aandeel geneesmiddelenstudies



Type interventieonderzoek



Geneesmiddelenonderzoek per fase



Afgewezen onderzoek

In 2007 zijn 49 negatieve oordelen geregistreerd. Het totale afwijzingspercentage komt daarmee rond de twee procent te liggen. Dat is een lichte stijging ten opzichte van voorgaande jaren, waar het steeds op ongeveer één procent uitkwam. Dertien van de 49 negatieve oordelen zijn door de CCMO afgegeven. Dat is ongeveer dertig procent van het totale aantal beoordelingen door de commissie, wat in lijn is met voorgaande jaren. Dat de CCMO in verhouding met de erkende METC's veel negatieve oordelen afgeeft kan toe te schrijven zijn aan haar werkwijze en het soort onderzoek dat zij beoordeelt.

De stijging in negatieve oordelen is dus toe te schrijven aan METC's. Mogelijk houdt dit verband met de strengere eisen die voor geneesmiddelenonderzoek zijn gaan gelden. In principe mag een METC bij dergelijk onderzoek namelijk maar één maal vragen aan de indiener voorleggen. Als de commissie daarna meent dat het onderzoek niet aan de eisen voldoet, moet het worden afgewezen. Andere invloeden zijn echter niet uit te sluiten. Zo kan ook een rol spelen dat sinds 1 maart 2006 de beroepsmogelijkheid bij de CCMO voor geneesmiddelenonderzoek is vervallen, wat een herbeoordeling door een andere instantie dan de toetsende METC onmogelijk maakt.

Beroepen

Het aantal negatieve oordelen van METC's bedroeg 37. Daarmee zijn de METC's bijna tweemaal zo vaak tot een negatief oordeel gekomen als in eerdere jaren. Desondanks is er beduidend minder vaak administratief beroep ingesteld. In eerdere jaren werd dit bij een kwart tot de

helft van alle negatieve beoordelingen gedaan. In 2007 heeft de CCMO er slechts één ontvangen. Dit betrof een onderzoek naar een chirurgische ingreep bij een aandoening waarvan de oorzaak op een veronderstelling berust die (nog) niet wetenschappelijk is aangetoond. De oordelende METC meende dat er daarom onvoldoende onderbouwing was voor het welslagen van de ingreep in vergelijking met de gebruikelijke therapie. Dit beroep was nog in behandeling aan het einde van het jaar.

Mogelijk dat de daling van het aantal beroepen samenhangt met het schrappen van de mogelijkheid om voor geneesmiddelenonderzoek in beroep te gaan bij de CCMO. De beroepen in voorgaande jaren betroffen namelijk in belangrijke mate deze vorm van onderzoek. De stijging van negatieve oordelen zou ook nog gerelateerd kunnen zijn aan de verzwaarde eisen voor de beoordeling voor geneesmiddelenonderzoek sinds 1 maart 2006.

Het geringe aantal beroepzaken betekent echter dat de CCMO minder gemakkelijk inzicht heeft in de wijze waarop het onderzoek door METC's wordt beoordeeld. Voor de CCMO was dit mede aanleiding vws te adviseren de wmo op dit punt aan te passen. Zie hiervoor verder blz 38.

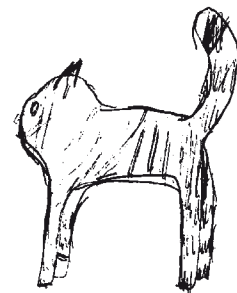
Bezwaren

Het aantal maal dat een indiener van een door de CCMO negatief beoordeeld onderzoek bezwaar tegen het oordeel maakte, bleef verhoudingsgewijs ongeveer gelijk. In 2007 zijn er negen nieuwe bezwaarschriften ontvangen, vier van 2006 moesten nog worden afgehandeld. De behandeling van één bezwaarschrift is na meer dan een jaar gestaakt, omdat van de indieners geen nadere reactie werd ontvangen. Van de

overige twaalf zijn er drie afgewezen. De afwijzingen hielden verband met een gebrekkige methodologie en te hoge risico's voor minderjarige proefpersonen.

Zeven bezwaren zijn gegrond verklaard. In de meeste gevallen zijn tijdens de behandeling van het bezwaar nieuwe en gewijzigde stukken ingediend, op basis waarvan de bezwaren die de CCMO had tegen het onderzoek kwamen te vervallen. Bij één onderzoek had de CCMO opgemerkt dat haar oordeel was verlopen, en dat niet tijdig met de uitvoering van het onderzoek was gestart. Er bleek echter wel sprake van uitvoeringshandelingen, en de CCMO had door de beoordeling van amendementen de schijn gewekt dat de geldigheid van het oordeel was verlengd. Ook hier is nieuwe informatie omtrent de veiligheid van de proefpersonen overlegd.

Tot slot is één bezwaarschrift ingetrokken, en de behandeling van het laatst ingediende bezwaar is eind 2007 nog niet afgerond.



Minderjarigen en wilsonbekwamen

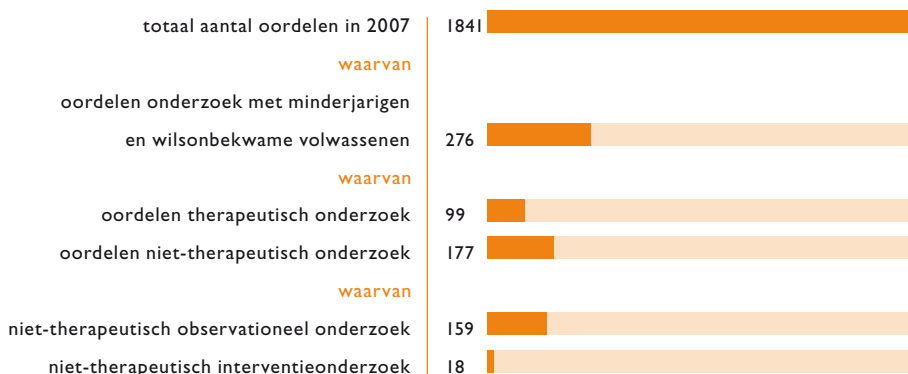
Wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en/of wilsonbekwame volwassenen is verboden, op twee uitzonderingen na:

- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch, groepsgebonden onderzoek. Hiervan is sprake als de studie niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, maar alleen kan worden uitgevoerd met medewerking van 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 belasting minimaal.

Van de in totaal 1841 beoordeelde onderzoeks-dossiers in 2007 waren er in 276 gevallen minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen bij het onderzoek betrokken. Dit zijn 36 studies meer dan in het jaar 2006, waarmee het aantal studies weer zit op ongeveer het niveau van de jaren 2004–2005.

De 276 oordelen betroffen in 99 gevallen therapeutisch interventieonderzoek en in 177 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij de niet-therapeutische onderzoeken ging het 159 maal om observationeel onderzoek en achttien maal om niet-therapeutisch interventieonderzoek. Dit betekent voor de laatste en meest precare categorie, het niet-therapeutisch interventieonderzoek, bijna een verdubbeling van het aantal in 2006. De achttien niet-therapeutische studies zijn allemaal door de CCMO beoordeeld. De overige 258 onderzoeks-dossiers zijn door de erkende metc's beoordeeld.

Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



Geslachtscellen en embryo's

In 2007 ontving de CCMO zeven nieuwe dossiers over onderzoek met embryo's of foetussen. Zes hiervan keurde ze goed. Eén protocol, dat al in 2005 was ingediend, betrof onderzoek naar X-chromosomaal gebonden inactivatie bij humane restembryo's ontstaan na IVF/ICSI. Na een aantal aanpassingen volgde begin 2007 goedkeuring. Twee protocollen gingen over de ontwikkeling van nieuwe technieken voor pre-implantatie genetische screening (PGS) bij IVF. Twee andere protocollen hadden betrekking op in vitro onderzoek naar epigenetische veranderingen respectievelijk aneuploidie/mosaïcisme bij humane restembryo's. Bij een zesde protocol richtte het onderzoek zich op de effecten van ovariële stimulatie op chromosomale afwijkingen bij embryo's. Het zevende protocol betrof een niet-invasief, observationeel onderzoek bij foetussen. Hierbij deed zich een complicatie voor bij de beoordeling. De Embryowet verstaat onder een foetus een embryo in het menselijk lichaam, ongeacht de zwangerschapsduur. De wet staat onderzoek bij foetussen alleen toe als het ongeboren kind direct profiteert van het onderzoek. Aangezien dit onderzoek niet-therapeutisch was, zou de CCMO het moeten afkeuren, hoewel het om onderzoek ging dat zonder enig risico was voor het ongeboren kind. Daarop hebben de onderzoekers het verzoek om beoordeling van het onderzoeksprotocol ingetrokken. Deze casus, alsmede drie andere bij de CCMO bekende en soortgelijke protocollen, was voor de CCMO aanleiding om bij de wetgever opnieuw aandacht te vragen voor deze kennelijke 'weeffout' in de wet. Bij de evaluatie van de Embryowet in 2006 was immers ook al geconstateerd

dat bezien moet worden of er onder strikte voorwaarden toch niet toestemming gegeven kan worden voor niet-therapeutisch onderzoek bij foetussen. De CCMO heeft overleg gevoerd met vertegenwoordigers van de afdeling Ethiek van de vws-directie Publieke Gezondheid om aan te dringen op een wetswijziging zodat deze 'weeffout' hersteld wordt.

Nieuwe ontwikkelingen

Op basis van de Embryowet is de CCMO wettelijk verplicht jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. Een vijftal zaken is in dit kader nadere vermelding waard.

Eind 2006 kreeg de CCMO de vraag of er middels een algemene proefpersoneninformatie toestemming kan worden gevraagd voor onderzoek met restecellen en restembryo's. Het antwoord was bevestigend; begin 2007 ging de CCMO akkoord met de herziene versie van de algemene informatie voor onderzoek met restembryo's. Over het gedeelte met restecellen heeft zij geen uitspraak gedaan, omdat zij daartoe niet bevoegd is.

Begin 2007 kreeg de CCMO een verzoek tot gebruik van restembryo's die vóór de inwerkingtreding van de Embryowet (1 september 2002) waren gedoneerd voor wetenschappelijk onderzoek in het algemeen. De Embryowet eist niet dat er wordt teruggegaan naar de donateurs. De mensen hoeven alleen te worden ingelicht over de aard en het doel van de beschikkingstelling, niet over aard en doel van het onderzoek. De CCMO heeft zich niet uitgesproken over een algemene toestemming, wel is de commissie

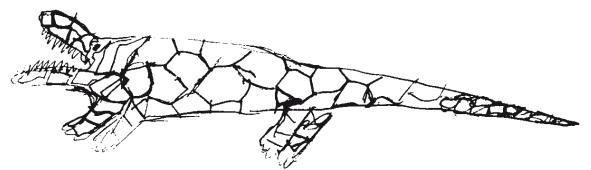
ermee akkoord gegaan dat de restembryo's gebruikt konden worden voor het in het verzoek omschreven onderzoek.

De Embryowet kent een verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap (artikel 24 onderdeel a). Volgens artikel 33 van de wet vervalt dit verbod op een nader te bepalen tijdstip, en moet de voordracht voor dat besluit hoogstens vijf jaar na inwerkingtreding van de wet worden gedaan. Op 1 september 2007 verstreek deze termijn. Daarop heeft de staatssecretaris, na een gedachte-wisseling met de Tweede Kamer, eind juni het voorstel gedaan om de Embryowet zodanig te wijzigen dat er geen voordracht voor een dergelijk besluit hoeft te worden gedaan. Met dat voorstel ging op 3 juli de Tweede Kamer akkoord. Dit betekent dat er op dit punt geen verruiming van de Embryowet komt en dat het verbod op het creëren van embryo's speciaal voor onderzoek blijft voortbestaan.

Eind maart ontving de CCMO de vraag of bepaalde experimenten met menselijke embryonale stamcellijnen onder het bovengenoemde verbod vallen. Uit deze experimenten werden cellen verkregen die mogelijk te beschouwen zijn als ongerijpte menselijke eicellen. Deze konden vervolgens gebruikt worden in verschillende potentiële vervolgstudies. De CCMO was van mening dat de experimenten die niet leidden tot levensvatbare entiteiten niet onder het bovengenoemde verbod vielen. Experimenten die leidden tot mogelijk levensvatbare, menselijke embryo's vielen naar de mening van de CCMO echter wel onder het verbod.

Tot slot vond op 6 juni een rondetafelgesprek in de Tweede Kamer plaats over de Embryowet.

Namens de CCMO was de algemeen secretaris hierbij aanwezig. In dit gesprek kwam onder andere de in vitro maturatie (IVM) behandeling aan de orde. Twee ziekenhuizen in Nederland waren voornemens om deze behandeling aan te bieden aan patiënten met vruchtbaarheidsproblemen. De CCMO is van mening dat eerst uit onderzoek moet blijken dat IVM veilig en effectief is. De behandeling werd door de betreffende instellingen gestaakt.



Pre-implantatie genetische diagnostiek en screening: dynamiek en ethiek

Guido de Wert,
CCMO-adviseur ethiek
voortplantingsonderzoek

'In vitrofertilisatie (IVF) is een 'open window', dat zicht biedt op nieuwe technologie, waaronder pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en -screening (PGS). PGD is onderzoek naar erfelijke afwijkingen bij het embryo in vitro, in de context van IVF. PGD is vooral een optie voor wensouders met een hoog risico op het krijgen van een 'aangedaan' kind. Voordeel is, dat van meet af aan (vrijwel) zeker is dat het kind niet lijdt aan de betreffende ziekte. PGD is dan een alternatief voor prenatale diagnostiek. Bij PGS is er sprake van een systematisch aanbod van een embryotest aan IVF-patiënten.

Het 'Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek' (2003) formuleert als uitgangspunt voor de indicatiestelling van PGD 'dat de wensouders een individueel verhoogd risico hebben op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte'. Het moge duidelijk zijn dat het soms gaat om lastige afwegingen. Controversieel is bijvoorbeeld PGD van gendefecten met een incomplete penetrantie. Hierbij krijgen niet alle gendragers de ziekte. De discussie spitst zich toe op erfelijke tumoren, meer in het bijzonder op erfelijke borst- en eierstokkanker. De Werkgroep PGD van het academisch ziekenhuis Maastricht heeft besloten enkele concrete vragen naar deze toepassing te honoreren. De belangrijkste argumenten waren: het risico op borstkanker voor een dochter kan in zwaar belaste families oplopen tot 85%, haar risico op ovariumkanker tot 60%, periodiek medisch onderzoek, gericht op tijdige detectie, is niet (echt) betrouwbaar, terwijl een preventieve amputatie van beide borsten en verwijdering van de ovaria zeer ingrijpend zijn. De werkgroep vond de reproductieve angst van de wensouders goed invoelbaar. Bovendien is ook prenatale diagnostiek van erfelijke borst- en eierstokkanker toegestaan.

In het Kabinetsstandpunt over PGD en PGS (2006) wordt voorgesteld om PGD van gendefecten met een onvolledige penetrantie te verbieden. Een dergelijk verbod is ethisch problematisch en, anders dan wordt beweerd, in strijd met de geldende regelgeving. Het is dan ook te hopen dat hier voldoende aandacht voor is in het politiek debat later in 2008.

PGS is in de ethische discussie onderbelicht. De gangbare screening op het aantal pronucleï (voorkernen) is gericht op het 'uitslecteren' van bevruchte eicellen die drie in plaats van twee voorkernen hebben. Deze zijn niet levensvatbaar. Het ziet er naar uit dat ook PGS met een DNA-chip, de zogenoemde pre-implantation microarray screening, mogelijk gaat worden. Daarbij is het verschil tussen DNA-chips met een smal en een breed zoeklicht belangrijk. Het zal wellicht spoedig mogelijk zijn te screenen op de set van genen die van belang is voor de implantatiekans van het embryo. Deze smalste variant is in principe ethisch onproblematisch; het betreft een aanvulling op de screening op het aantal voorkernen. Men zou echter ook kunnen screenen op alle mogelijke genetische risicofactoren voor de gezondheid van het toekomstige kind tegelijk, inclusief risico's voor multifactoriële ziekten. Kennis van de integrale genetische constitutie van het embryo, zou, zo is het idee, de selectie



van 'het beste embryo' mogelijk maken. Dit idee lijkt aantrekkelijk; wie wil er niet een kind zonder risico op aangeboren en later in het leven optredende erfelijke ziekten? Tegelijk roept deze technologie lastige normatieve vragen op, zoals: Levert deze screening betrouwbare en bruikbare informatie op?. Is een geïnformeerde toestemming voor screening met een DNA-chip wel mogelijk? Is, als er verschillende IVF-embryo's beschikbaar zijn voor de transfer, de keuze welk embryo in de baarmoeder wordt geplaatst moreel neutraal? Of zou je van ouders en artsen mogen verwachten, dat ze, als ze kunnen kiezen, het embryo kiezen met de minste risicofactoren voor de gezondheid van het toekomstige kind? Hoe kan dit worden geoperationaliseerd? Ervan uitgaand dat risicovrije embryo's alleen in de verbeelding bestaan, zal men zich vaak genoodzaakt zien de transfer te overwegen van een embryo 'at risk' voor, bijvoorbeeld, een late-onset ziekte. Dit staat op gespannen voet met het uitgangspunt van PGD, namelijk dat geen afwijkend embryo in de baarmoeder wordt geplaatst. Wellicht is deze norm te rigide – maar hoe ziet een verantwoord transferbeleid wat betreft 'afwijkende' embryo's er dan uit?

Eén van de criteria voor genetische screening is de proportionaliteit: de voordelen van de screening moeten opwegen tegen de nadelen. Dit geldt ook voor pre-implantatie microarray screening, in al haar varianten: smal, breder, breedst. Een tijdige, anticiperende reflectie is wenselijk.'



Centraal beoordeeld onderzoek

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

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

De beoordeling door de CCMO van niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen is eerder in dit deel al besproken, omdat het meeste andere onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen door de erkende METC's wordt beoordeeld (blz 21). Ook de centrale beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en embryo's is al eerder aan bod geweest (blz 22). In dit deel van het verslag wordt nader gekeken naar de overig genoemde onderzoeksgebieden. Deze typen onderzoek zijn lastig in te delen naar type proefpersoon.

Als criterium geldt dat centrale beoordeling gewenst is gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten.

In totaal ging het hierbij in 2007 om 24 oordelen:

Vaccins

De CCMO heeft twaalf onderzoeks dossiers met vaccins beoordeeld, waarvan ze er twee heeft afgewezen.

Het eerste dossier dat werd afgewezen betrof een onderzoek naar de veiligheid en verdraagzaamheid van een vaccin tegen gordelroos (Herpes zoster) bij mensen van zestig jaar en ouder. De CCMO was van mening dat dit onderzoek eerder een herhaling van eerder onderzoek was dan een studie met voldoende power voor het beantwoorden van de primaire onderzoeksvraag bij de leeftijdsgroep ouder dan tachtig jaar. Gezien de resultaten van het voorgaande onderzoek achtte de CCMO dit niet zinvol.

Het tweede afgewezen onderzoeks dossier betrof een onderzoek naar vaccinatie met influenza, pneumokokken en hepatitis B bij patiënten met reumatische aandoeningen die immuunsuppressiva gebruiken. De CCMO was van mening dat de onderzoeksvraag niet duidelijk was en de te onderzoeken patiëntengroep te ruim gekozen. De andere tien onderzoeks dossiers zijn allemaal goedgekeurd. Twee onderzoeken hadden betrekking op een gordelroosvaccin.

Twee andere onderzoeken betroffen een vaccin toe te passen bij patiënten met bepaalde typen longkanker. Weer twee andere onderzoeken hadden betrekking op het griepvaccin, waarbij de eerste de immunogeniciteit en veiligheid van verschillende formuleringen wilde onderzoeken, en de tweede de immunogeniciteit en veiligheid van de combinatie van het griepvaccin

met een pneumokokkenvaccin. Verder is een onderzoek goedgekeurd betreffende een nieuw malariavaccin en één betreffende een nieuw tuberculosevaccin. Het negende onderzoek betrof een onderzoek naar de immunrespons na gele koortsvaccinatie bij reizigers van zestig jaar of ouder vergeleken met jongeren. Het laatste goedgekeurde onderzoek had tot doel de veiligheid te onderzoeken van een mazelen, bof, rodehond en waterpokkenvaccin dat vervaardigd was zonder gebruik te maken van humane bloedproducten.

Celtherapie

De CCMO heeft in 2007 in totaal acht celtherapie-onderzoeken beoordeeld, waarvan er uiteindelijk vier werden afgewezen.

De eerste afgewezen studie betrof een studie, waarbij men autologe mesenchymale stamcellen uit beenmerg wilde toepassen bij patiënten met een verminderde pompfunctie van het hart na een hartinfarct. De commissie was van mening dat de keuze voor de patiëntengroep niet goed onderbouwd was. Verder miste de onderbouwing voor het type cellen en de gekozen dosis van de toe te dienen cellen. Daarnaast miste er nog andere essentiële informatie in het onderzoeks dossier over o.a. de kweekcondities van de cellen en de kwaliteit van het toe te dienen celproduct.

De tweede afwijzing betrof een studie waarbij autologe trombocyten werden toegediend bij patiënten met een chronische tenniselleboog. De CCMO was van mening dat een adequate onderbouwing van het mechanisme ontbrak. Verder miste veel essentiële informatie. De CCMO heeft naar aanleiding van deze indiening ook discussie gevoerd of een dergelijk onderzoeksprotocol wel celtherapieonderzoek betreft.

Zij kwam daarbij tot de conclusie dat alleen onderzoek met levende, kernhoudende cellen centraal beoordeeld dient te worden. Onderzoek met trombocyten valt derhalve niet onder celtherapie.

Bij de derde afgewezen studie was het idee om stamcellen uit het beenmerg toe te dienen bij patiënten met een acuut myocard infarct. De commissie was van mening dat de deugdelijkheid van het kwaliteitssysteem van celverwerking in het onderzoeks dossier onvoldoende was aangetoond. Verder was er voor de uitvoering van dit stamcelonderzoek in het betreffende ziekenhuis geen goedkeuring van het ministerie van vws. De CCMO heeft het ministerie geadviseerd de regeling voor stamcelonderzoek in de Nederlandse instellingen aan te passen. Het vierde afgewezen celtherapieprotocol betrof onderzoek naar het toedienen van spiercellen bij patiënten met stressincontinentie. De commissie was van mening dat het onderzoek ten onrechte als een fase II-veiligheidsstudie werd gepresenteerd.

De CCMO heeft een studie goedgekeurd waarbij autologe stamcellen zullen worden toegediend bij de behandeling van patiënten met perifere vaatlijden.

De CCMO kreeg ook een studie ter beoordeling voorgelegd waarbij stamcellen uit vetweefsel zullen worden toegediend bij patiënten met een myocard infarct. Dit onderzoeksprotocol wees zij in eerste instantie af, met als belangrijkste reden dat de preklinische onderbouwing van de studie onvoldoende bleek. Later, in bezwaar, werd de studie alsnog goedgekeurd.

Een derde goedkeuring volgde voor een pilot studie waarin patiënten met multiple myeloma worden gevaccineerd met autologe dendritische cellen beladen met tumorantigenen.

De vierde en laatste celtherapiestudie die groen licht kreeg was een onderzoek waarin patiënten met therapieresistente vormen van de ziekte van Crohn mesenchymale stamcellen krijgen toegediend als alternatief om het immuunsysteem te onderdrukken.

Gentherapie

In 2007 werd de bezwaarprocedure van twee gentherapiestudies met genetisch gemodificeerde allogene prostaatcellijnen, die de CCMO in eerste aanleg in 2006 had afgewezen, afgerond. In beide gevallen volgde op bezwaar, na aanpassingen van de stukken, alsnog goedkeuring. Eind 2007 ging de lang verwachte evaluatie van het Loket Gentherapie in opdracht van het ministerie van vrom van start. Onderzoekers, vertegenwoordigers van bedrijven en de betrokken overheidsinstanties werden gevraagd om hun mening te geven en ervaringen te delen. Eén van de punten die de onderzoekers en bedrijven naar voren brachten was dat zij graag zien dat slechts één overheidsinstantie de gehele beoordeling van het gentherapieonderzoek uitvoert. Als voorbeeld wezen zij naar Health Canada waarbij zowel de milieutoets als de beoordeling van de risico's en belasting voor de proefpersoon door één instantie wordt uitgevoerd. De CCMO steunt dit voorstel en meent dat in Nederland te veel overheidsinstellingen, en ambtenaren, betrokken zijn bij het toetsen van gentherapieonderzoek terwijl de eindverantwoordelijkheid voor de overheidsbeoordeling niet helder is vastgelegd. Tevens ziet de CCMO graag dat voorafgaand aan het zogenaamde informele vooroverleg de aanvrager duidelijk de vragen aanlevert die besproken zullen worden. De CCMO-delegatie kan dan op basis van deze

vragen gericht worden samengesteld, zodat het informele vooroverleg vruchtbaar gevoerd kan worden. Eind 2007 was het evaluatierapport nog niet beschikbaar.

Anti-sense

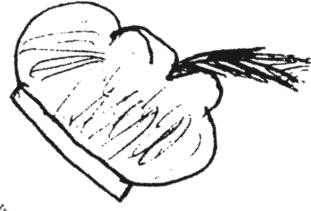
In 2007 ontving de CCMO vier studies op het gebied van anti-sense RNA. Eén studie betrof een onderzoek met gezonde vrijwilligers van een nieuw middel voor de behandeling van diabetes. De CCMO keurde dit voorstel goed. De drie overige anti-sense RNA-studies hadden betrekking op hypercholesterolemie. Eén studie werd afgewezen. De commissie had met name bezwaar tegen het design en de methodologie van de studie. Ook vond de CCMO het veto-recht van de opdrachtgever bij publicatie niet acceptabel. De beoordeling van de twee overige anti-sense RNA-studies was aan het einde van het verslagjaar nog niet afgerond.

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 2007 zijn in Nederland geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie ontvangen.

Overig

In 2007 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie of heroïneonderzoek ter beoordeling ontvangen.



‘Wat is verwaarloosbaar risico?’

Anna Westra
Arts en filosoof

Vereisten voor kinderstudies moeten duidelijker

Anna Westra is arts en filosoof. Als opstap voor haar promotieonderzoek heeft zij alle CCMO-beoordelingen van niet-therapeutische studies met kinderen (<18jr) onder de loep genomen. In de periode 1999 tot juli 2007 waren dat er 169. Daarbij heeft ze primair gekeken hoe de CCMO omgaat met het vereiste van 'verwaarloosbaar risico en minimale belasting' dat voor dergelijk onderzoek geldt.

'De CCMO is indertijd door de wetgever aangewezen om niet-therapeutisch interventieonderzoek met kinderen te beoordelen. Die centrale aanpak, zeker in het begin, vind ik goed. De wetgeving op het gebied van niet-therapeutisch onderzoek met kinderen is behoorlijk ingewikkeld. Er staan begrippen in waar je verschillende kanten mee op kunt. Want wat is 'verwaarloosbaar risico'? En wat versta je onder 'minimale belasting'? Er zijn natuurlijk niet zoveel studies met kinderen binnen Nederland. Als de beoordeling ervan door één commissie gebeurt, dan kan die commissie daar veel ervaring mee opdoen, zodat zij die begrippen ook verder uit kan werken.

Uit mijn analyse tot nog toe blijkt dat de CCMO over het algemeen wel consistent is in haar uitleg van de begrippen risico en belasting. Maar bij de lastige gevallen zou een duidelijker definitie van de begrippen 'verwaarloosbaar' en 'minimaal' wenselijk zijn. Het feit dat die begrippen niet strikt zijn omschreven, leidt bij de CCMO toch wel tot gepuzzel af en toe. In 25 procent van alle beoordelingen die ik voor mijn onderzoek heb bekeken, heeft het vereiste van 'verwaarloosbaar risico en minimale belasting' geleid tot afkeuring van het protocol of tot het verzoek de risico's en/of de belasting omlaag te brengen. Het is dus een belangrijk aspect bij de beoordeling van niet-therapeutische kinderstudies.

Wat me opviel is dat de indeling in therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek helemaal niet zo scherp is als altijd wordt gesuggereerd. Het is soms niet automatisch duidelijk of een protocol nu in de ene of in de andere groep thuishoort. Toch hangt van die keuze veel af: het vereiste van 'verwaarloosbaar risico en minimale belasting' geldt immers alleen voor studies waar het kind zelf geen direct voordeel van kan hebben (niet-therapeutisch). Ik sta er helemaal achter dat je bij onderzoek waar een kind niet direct zelf wat aan heeft, de risico's en belasting heel anders moet beoordelen dan als het kind er wel wat aan heeft. Maar een protocol zit toch vaak redelijk complex in elkaar, met zowel therapeutische als niet-therapeutische onderdelen. Dat maakt het directe voordeel nog best betwistbaar.

Dat het vereiste van risico's en belasting lastig is, dat wist ik van tevoren. Maar de indeling van kinderstudies naar therapeutisch of niet-therapeutisch, de stap ervóór, dat die al lastig is, dat viel me echt op. Daar wil ik zeker iets mee gaan doen de komende jaren. Om te kijken of er niet een alternatief voor is dat beter werkt. Je moet toch de basis goed hebben. Zeker in het huidige systeem, waarbij het de onderzoeker is die bepaalt of zijn onderzoek therapeutisch is, of niet. Dan helpt centrale beoordeling door één commissie niet. De indeling therapeutisch/-niet-therapeutisch raakt alle commissies.'



Transparantie onderzoek

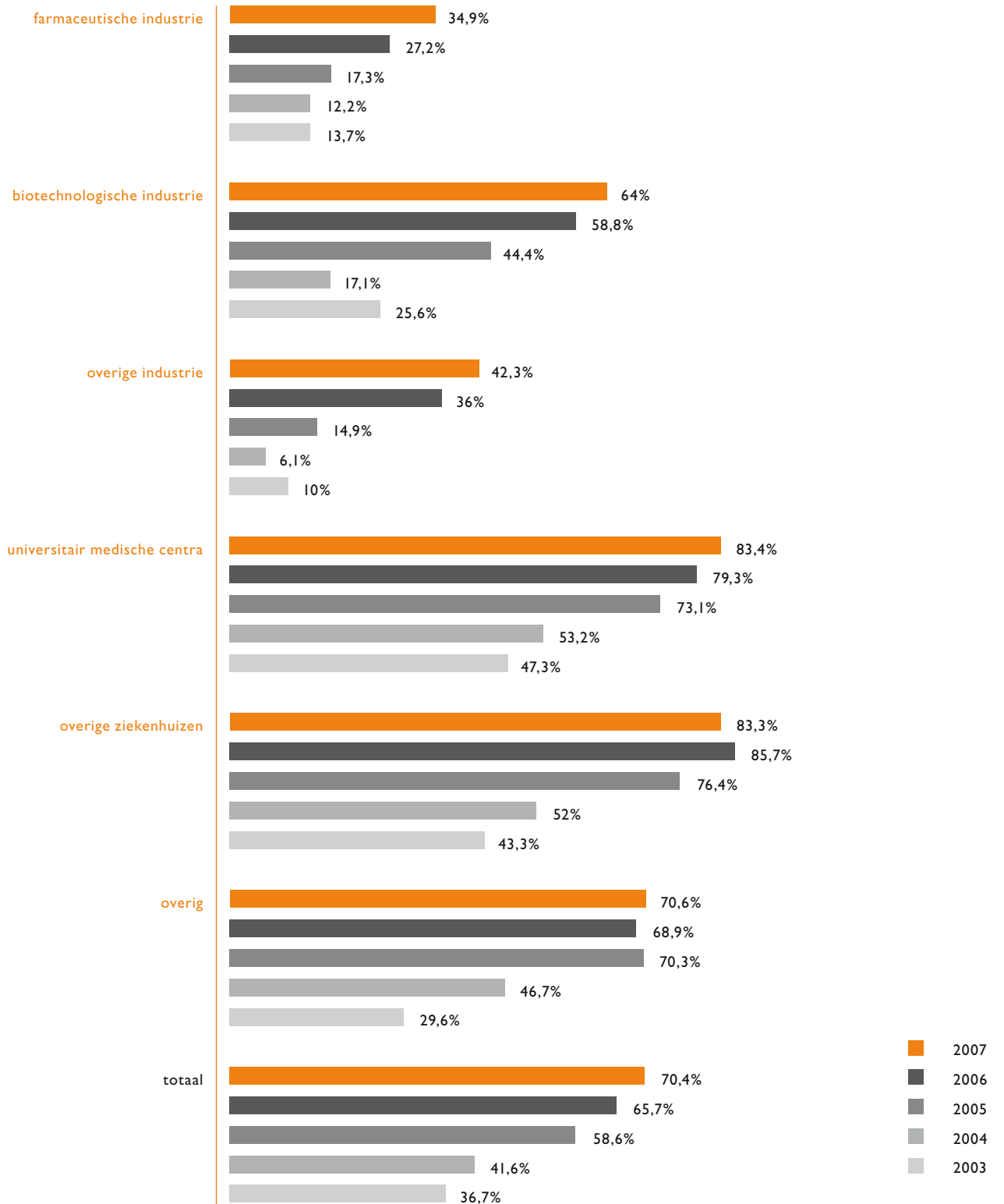
Sinds 2003 registreert de CCMO de bereidheid tot openbaarmaking van enkele kerngegevens uit het Algemeen Beoordeling en Registratie (ABR) formulier van de verschillende opdrachtgevers. In de figuur hiernaast ziet u de resultaten. Duidelijk is te zien dat de bereidheid bij de opdrachtgevers tot openbaarmaking de afgelopen jaren aanzienlijk is toegenomen. In 2003 werd slechts bij circa 37 procent van de beoordeelde onderzoeksdoossiers toestemming gegeven tot openbaarmaking. In het afgelopen jaar is deze bereidheid gestegen tot circa zeventig procent. Ten opzichte van 2006 werd de meeste 'winst' geboekt bij de onderzoeksdoossiers waarbij de biotechnologische of farmaceutische industrie optrad als opdrachtgever. Toch blijft de industrie de achterhoede vormen. De bereidheid tot openbaarmaking blijft onveranderd het grootst wanneer een universitaire medisch centrum of ziekenhuis zelf de opdrachtgever is. Maar de groei lijkt er bij deze groep een beetje uit te zijn. Men blijft steken op circa 83 procent.

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

Naar verwachting zal in 2008 de openbaarmakingmodule van de webportal ToetsingOnline in gebruik worden genomen (zie kader ToetsingOnline, blz 59). Dan zal eenieder met toegang tot internet het openbare landelijk register kunnen raadplegen. De CCMO zal vervolgens de World Health Organisation (WHO) erkenning van het openbare register aanvragen, zodat openbaarmaking via het ABR-formulier en ToetsingOnline erkend wordt door de redacteurs van de biomedische wetenschappelijke tijdschriften. Naar verwachting zal daarmee de bereidheid voor het verlenen van toestemming voor openbaarmaking van de kerngegevens uit het ABR-formulier verder toenemen.



Toestemming openbaarmaking



Toestemming openbaarmaking per commissie

| Naam van instelling/commissie | 2006 | | | 2007 | | | type commissie |
|--|------------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------|------------------------------|----------------|
| | totaal aantal oordelen | waarvan openbaar | % toestemming openbaarmaking | totaal aantal oordelen | waarvan openbaar | % toestemming openbaarmaking | |
| Academisch Medisch Centrum, Amsterdam | 229 | 156 | 68% | 209 | 150 | 72% | ■ |
| Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam | 180 | 145 | 81% | 180 | 147 | 82% | ■ |
| Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht | 181 | 124 | 69% | 159 | 140 | 88% | ■ |
| Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen | 159 | 106 | 67% | 179 | 132 | 74% | ■ |
| Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht | 138 | 85 | 62% | 163 | 106 | 65% | ■ |
| Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen | 161 | 115 | 71% | 113 | 86 | 76% | ■ |
| Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden | 123 | 97 | 79% | 139 | 110 | 79% | ■ |
| Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam | 120 | 86 | 72% | 125 | 101 | 81% | ■ |
| Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO), Assen | 63 | 5 | 8% | 80 | 12 | 15% | ■ |
| Catharina Ziekenhuis, Eindhoven | 47 | 26 | 55% | 51 | 29 | 57% | ■ |
| Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Almere | 51 | 7 | 14% | 26 | 9 | 35% | ■ |
| Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag | 23 | 16 | 70% | 45 | 32 | 71% | ■ |
| Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht | 35 | 28 | 80% | 30 | 27 | 90% | ■ |
| Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein | 33 | 24 | 73% | 32 | 21 | 66% | ■ |
| Independent Review Board, Amsterdam | 30 | 11 | 37% | 31 | 8 | 26% | ■ |
| Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg | 22 | 7 | 32% | 35 | 19 | 54% | ■ |
| METC Zuidwest Holland, Delft | 22 | 15 | 68% | 30 | 21 | 70% | ■ |
| Isala Klinieken, Zwolle | 21 | 18 | 86% | 27 | 21 | 78% | ■ |
| Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam | 25 | 21 | 84% | 19 | 17 | 89% | ■ |
| Wageningen Universiteit, Wageningen | 14 | 5 | 36% | 23 | 8 | 35% | ■ |
| METC Noord-Holland, Alkmaar | 23 | 13 | 57% | 13 | 11 | 85% | ■ |
| Atrium medisch centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen | 17 | 14 | 82% | 19 | 12 | 63% | ■ |
| Independent Review Board (IRBN), Nijmegen | 17 | 3 | 18% | 12 | 2 | 17% | ■ |
| Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg | 16 | 12 | 75% | 10 | 6 | 60% | ■ |
| Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven | 13 | 12 | 92% | 12 | 10 | 83% | ■ |
| Regionale Toetsingscie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden | 13 | 10 | 77% | 12 | 7 | 58% | ■ |
| Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR), Rotterdam | 11 | 10 | 91% | 14 | 9 | 64% | ■ |
| Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede | 10 | 7 | 70% | 14 | 14 | 100% | ■ |
| Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam | 10 | 8 | 80% | 12 | 8 | 67% | ■ |
| SRL/iRv, Hoensbroek | 13 | 8 | 62% | 7 | 3 | 43% | ■ |
| Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam | 8 | 5 | 63% | 12 | 8 | 67% | ■ |
| Medisch Spectrum Twente, Enschede | 11 | 10 | 91% | 8 | 7 | 88% | ■ |

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





‘Mensen weten heel goed wat de opties zijn.’

Michel Zwaan
Kinderoncoloog aan het Sophia
kinderziekenhuis te Rotterdam

De beslissing hoort thuis in de spreekkamer

Michel Zwaan is kideroncolog aan het Sophia kinderziekenhuis te Rotterdam. Hij is voorstander van het verruimen van de regels voor vroege fase-onderzoek bij kinderen met kanker.

‘Er moeten meer kinderstudies worden gedaan, zegt de Europese wetgeving. Om daarvoor te zorgen, krijgt een farmaceut die een studie ook bij kinderen heeft onderzocht, sinds 1 januari 2007 patentverlenging. Bij vroege fase-onderzoek bij volwassenen is hij bovendien verplicht tevens een ontwikkelplan voor kinderen te maken.

Ik vind dit een goede ontwikkeling. Kinderen moeten als groep toegang krijgen tot goed geteste medicamenten. Maar dat betekent ook dat kinderen soms aan zulk onderzoek blootgesteld moeten worden. Dat kan niet anders.

In de huidige Nederlandse wetgeving is vroege fase-onderzoek bij kinderen met kanker formeel gezien niet mogelijk. Dergelijk onderzoek is namelijk automatisch niet-therapeutisch. En niet-therapeutisch onderzoek met kinderen is verboden, tenzij de risico's verwaarloosbaar zijn, en de bezwaren minimaal. Dit zijn criteria die voor bepaalde studies naar kanker echter niet opgaan. Met als gevolg dat in Nederland bepaalde soorten onderzoek niet mogelijk zijn, die elders in Europa wel mogen worden gedaan. Dat lijkt me niet wenselijk.

Kinderen met kanker worden altijd behandeld in kideroncologie centra. Dat zijn gespecialiseerde centra, waarin mensen ervaring hebben met deze problematiek. We zijn ook heel kritisch op welk onderzoek we doen. Bij volwassenen wordt in principe elk nieuw middel, waar je behalve het preklinische deel nog niets van weet, bij mensen getest. Bij kinderen zijn we vaak al een stap verder omdat je houvast hebt aan de kennis die bij volwassenen is opgedaan. Daardoor is de kans dat een middel aanslaat en veilig is groter. Zo kan een vroege fase-onderzoek bij kinderen met kanker toch therapeutisch zijn. Dat onderscheid wordt nu niet gemaakt.

Daarnaast zouden de risico's en bezwaren van een studie wat mij betreft beter geënt moeten zijn op de kideroncologische patiënt. Risico's en bezwaren van een onderzoek voor een kind dat dood gaat aan kanker zijn anders dan voor een gezond kind dat gevraagd wordt bloed af te staan of een MRI moet ondergaan. Ook daarin maakt de wet nu geen onderscheid.

Natuurlijk is het lastig om kinderen, of hun ouders, te vragen om mee te doen aan een onderzoek waar het kind waarschijnlijk zelf geen baat bij heeft. Maar nu is het de overheid die hier een dwingende beslissing in neemt. Een beslissing die ruimte geeft voor maar één interpretatie, namelijk bescherming van de individuele proefpersoon. En dus mag het niet.

Veel mensen die meedoen aan een studie hopen er iets aan te hebben, op wat voor manier dan ook. Ik denk dat je die hoop moet honoreren, soms hebben mensen dat nodig. Daar komt bij dat veel ouders en kinderen tegen de tijd dat ze gevraagd worden voor een fase I-onderzoek al zoveel ziekenhuiservaring hebben dat ze precies weten wat een beenmergpunctie inhoudt, of een CT-scan. Ze weten heel goed wat de opties zijn. Onze taak is om die met hen te bespreken.

Ik vind dat de discussie van een verbodssituatie verplaatst moet worden naar de spreekkamer. Kinderen en hun ouders, mits de informatie goed en gedegen is, kunnen naar mijn mening zelf heel ver komen in het nemen van beslissingen om wel of niet mee te doen aan vroeg geneesmiddelenonderzoek.'

Wet- en regelgeving

Wet- en regelgeving

In 2007 speelden er bij het mensgebonden onderzoek op het gebied van de wet- en regelgeving vier belangrijke wijzigingen.

Op 1 februari trad de Kaderwet Zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) in werking. De Kaderwet moet meer eenheid brengen in de wetgeving waarmee deze organen worden ingesteld. Eind 2007 was er nog geen nieuws bekend over in hoeverre de CCMO en/of erkende METC's onder de werkingssfeer van deze wet zullen worden gebracht.

Op 8 februari verviel met de komst van de nieuwe Geneesmiddelenwet de dubbele beoordeling van immunologische farmaceutische producten bij klinisch onderzoek. Sindsdien ligt het zwaartepunt van de beoordeling van deze producten bij de toetsingscommissies. Het RIVM treedt desgevraagd op als adviseur.

Op 1 maart volgde vanuit vws een aanpassing van de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Het aantal bij de bevoegde instantie in te dienen stukken bij de beoordeling van een substantieel amendement werd, op advies van diezelfde bevoegde instantie, sterk teruggebracht.

Op 1 juni kwam de CCMO met een aanpassing van haar Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden. Vooral de eisen voor het proefpersonenlid daarin werden aangescherpt. De eisen voor de overige leden werden meer met elkaar in lijn gebracht.

Daarnaast vond de opmaat tot nog twee aanpassingen plaats.

De genoemde ontwikkelingen komen in dit tweede deel van het jaarverslag in chronologische volgorde aan bod.

BIF

In het Besluit immunologische farmaceutische producten, afgekort tot BIF, waren voorwaarden opgenomen voor de beoordeling van dergelijke geneesmiddelen. In 2001 is in het toenmalige BIF de eis opgenomen dat ook immunologische geneesmiddelen voor onderzoek aan een extra controle onderworpen moeten worden voordat ze konden worden toegepast bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Voordat het product kon worden toegepast moest het door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) worden 'vrijgegeven'. De IGZ liet zich hierbij adviseren door het RIVM. Met de nieuwe regels voor geneesmiddelenonderzoek in de wmo, per 1 maart 2006, is de beoordeling van het chemisch farmaceutisch dossier bij de toetsingscommissies neergelegd. Dat betekende echter voortaan een dubbele controle van dezelfde aspecten, namelijk door zowel het RIVM als de toetsingscommissie.

De basis voor het BIF vormde de Wet op de geneesmiddelenvoorziening. Deze wet is op 8 februari 2007 vervangen door de nieuwe Geneesmiddelenwet. De voorwaarden voor de beoordeling van immunologische producten zijn met die wijziging deels opgenomen in de wet zelf, en voor het overige aan de daaraan gekoppelde Regeling geneesmiddelenwet. Om de eerder genoemde doublure in de toetsing uit te sluiten, is in de nieuwe Geneesmiddelenwet de controle voor vrijgifte van het geneesmiddel niet overgenomen uit het BIF. Hierdoor is het zwaartepunt van de beoordeling van het chemisch farmaceutisch dossier van het geneesmiddel opnieuw bij één instantie komen te liggen, de toetsingscommissie.

Aanpassing Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Met ingang van 1 maart 2007 is de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen aangepast. De regeling geeft aan welke gegevens moeten worden verstrekt aan de toetsingscommissie (METC of CCMO) en aan de bevoegde instantie (CCMO of minister vws), bij de aanvraag van een oordeel en bij de melding van een substantiële wijziging.

De aanpassing betreft artikel 3 van de regeling en gaat over de te verstrekken gegevens bij een melding van een substantiële wijziging van het onderzoeksprotocol. Door de aanpassing wordt een beperking aangebracht in het aantal in te dienen documenten bij een substantiële wijziging. Daarbij is onderscheid gemaakt tussen de te overleggen gegevens aan de oordelende METC enerzijds en de bevoegde instantie (CCMO of minister vws) anderzijds. De gegevens die aan de oordelende METC moeten worden verstrekt blijven hetzelfde. Alleen voor de melding bij de bevoegde instantie kan sindsdien worden volstaan met het aanleveren van een beperkter aantal documenten. In het nieuwe tweede lid van artikel 3 is aangegeven welke documenten de melding aan de bevoegde instantie moet bevatten. De beperking in het aanleveren van gegevens bij de bevoegde instantie was gewenst omdat een groot deel van de verplicht toe te zenden documenten niet nodig was voor de BI-toets. Het kostte onevenredig veel tijd deze verder onnodige informatie te controleren en op te slaan. Wel behoudt de bevoegde instantie (CCMO of minister vws) de bevoegdheid om naar aanleiding van een melding van een substantieel amendement alsnog om aanvullende gegevens te vragen.

Aangepaste Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden

Op 1 juni 2007 is de aangepaste CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's in werking getreden. De belangrijkste reden voor aanpassing van de eerdere versie van 28 januari 2002 vormden de criteria voor het proefpersonenlid. Over de op handen zijnde aanpassing van deze criteria waren de METC's in januari 2006 in hoofdlijnen al geïnformeerd. Van een proefpersonenlid wordt een onafhankelijke beoordeling van het medisch-wetenschappelijk onderzoek vanuit het perspectief van de proefpersoon verlangd. Met name in de toelichtende tekst van de richtlijn heeft de CCMO de criteria uiteengezet aan de hand waarvan zij de kwalificaties van het proefpersonenlid beoordeelt en welk profiel zij voor dit lid voor ogen heeft.

Naast de aanpassing van de criteria voor het proefpersonenlid zijn ook de criteria van een aantal andere disciplines nader verduidelijkt en/of aangepast. De eisen voor het lid ethicus zijn duidelijker verwoord en toegelicht, maar bevatten geen inhoudelijke veranderingen ten opzichte van de door de CCMO tot dan toe gehanteerde beoordelingspraktijk. Wel is de opleidingseis verruimd en uitgebreid met een masteropleiding ethiek.

Voor het lid ziekenhuisapotheker is de eis van het beschikken over aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek verruimd. Niet langer is in alle gevallen noodzakelijk dat deze ervaring moet blijken uit publicaties en/of een dissertatie. De aangepaste criteria maken het mogelijk dat deze ervaring ook kan blijken uit andersoortige blijken van onderzoeksexpertise in het cv van het betreffende kandidaat-lid. Voor de klinisch farmacoloog en de methodoloog is de

onderzoekservaring niet langer aan een termijn (drie-uit-vijf jaren-eis) gekoppeld. Voor alle disciplines (met uitzondering van het proefpersonenlid en ten dele voor het juristlid, voor wie geen publicatie-eis geldt) geldt verder uniform dat de onderzoekservaring (zonder tijdsperiode) moet blijken uit dissertatie en/of publicaties (of, in geval van de ziekenhuis-apotheker, uit het cv). Daarnaast is werkervaring op het betrokken gebied van ten minste drie jaar in de afgelopen periode van vijf jaar, verplicht. Voor deze ervaring blijft de tijdsperiode dus bestaan.

De inhoud van de aangepaste richtlijn is medio april 2007 bij de erkende METC's vooraangekondigd. Van de mogelijkheid tot het indienen van nadere reacties is door de METC's slechts spaarzaam gebruik gemaakt. De conceptversie is daarop ongewijzigd in werking getreden. Bij de inwerkingtreding is bepaald dat de richtlijn van toepassing is op alle nieuwe leden die vanaf 1 juni 2007 bij de CCMO worden aangemeld.

De erkenning van zittende, reeds deskundig bevonden METC-leden wordt door de richtlijn ongemoeid gelaten. Zodra een zittend, deskundig lid zich na 1 juni 2007 aanmeldt als beoogd lid van een andere erkende METC, zijn (ook als het om dezelfde discipline gaat), de aangepaste criteria echter wel op hem/haar van toepassing.

Evaluatie EU-richtlijn – EMEA conferentie

Op 3 oktober vond in Londen de EMEA conferentie 'European Commission-EMEA Conference on the operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and perspectives for the future' plaats. Deze bijeenkomst was een soort hoorzitting waar verschillende belanghebbenden hun ervaringen met de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken presenteerden. Er waren zowel niet-commerciële als commerciële verrichters aanwezig, en verder patiëntenverenigingen, ethische commissies en bevoegde instanties. Veel gehoorde klachten waren de grote hoeveelheden papier, de toegenomen bureaucratie, hogere kosten, onvoldoende harmonisatie in de verschillende lidstaten, de onduidelijkheid betreffende substantiële amendementen, verschillen in SUSAR-meldingen per lidstaat en lange procedures voor multicenteronderzoek. Men vond de definitie van een substantieel amendement niet duidelijk. Veel oordelende instanties gaven verder aan problemen te hebben met de gigantische stroom aan SUSAR-meldingen. Men wilde graag de definitie van een SUSAR duidelijker gesteld hebben. De gegevens in de bijwerkingen databank (Eudravigilance) zouden ook beter gevalideerd moeten worden.

De conclusie van de conferentie was dat de EU-richtlijn niet direct hoeft te worden aangepast. Aanpassing op termijn van een aantal punten bleek echter wel gewenst. De Europese Commissie zal daartoe extra richtsnoeren gaan opstellen. De validatie en analyse van gegevens uit Eudravigilance voor de Clinical Trial module zal verder nader worden uitgewerkt door de Eudravigilance Working Group, zodat deze database beter bruikbaar wordt voor het monitoren van de veiligheid.

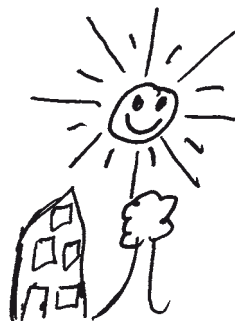
Stand van zaken wetswijziging

Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde wmo in werking. Inmiddels is enige ervaring opgedaan met de nieuwe regels voor geneesmiddelenonderzoek. Daarbij zijn wat oneffenheden in de wettelijke regeling naar voren gekomen, die mede aanleiding vormen voor een wetswijziging. Tegelijk heeft de CCMO overleg gevoerd met het ministerie van vws over problemen in de uitvoering die bij deze aanpassing van de wet kunnen worden meegenomen. Eén van de belangrijkste punten daarbij vormt de digitalisering van de stukkenstroom. De grootte van de dossiers vormt, in samenhang met het grote aantal dat jaarlijks aan de CCMO als bevoegde instantie wordt gestuurd, een onevenredig grote belasting voor het secretariaat. Om de verwerking toch enigszins soepel te laten verlopen, heeft de CCMO voorgesteld deze mogelijkheid bij wet verplicht te stellen. Daarnaast heeft de CCMO geadviseerd de mogelijkheid tot administratief beroep bij geneesmiddelenonderzoek te herstellen. Zij heeft dit mede gedaan op verzoek van zowel de indieners als de METC's. Bij geneesmiddelenonderzoek kunnen onderzoekers sinds 1 maart 2006 alleen nog bezwaar aantekenen bij de oordelende toetsingscommissie. Het beroep zou een goed instrument voor de CCMO zijn om toe te zien op de kwaliteit van de beoordeling, ook van geneesmiddelenonderzoek. Aldus kan het leiden tot meer eenheid en harmonisatie in de oordelen van de METC's.

vws heeft aangekondigd dat er een wetsvoorstel komt ter wijziging van de wmo in verband met de evaluatie van de wmo. In dat wetsvoorstel worden ook andere punten meegenomen.

Het voorstel zal in de eerste helft van 2008 bij de Tweede Kamer worden ingediend.

Overigens is de CCMO als bevoegde instantie, hangende de wetswijziging, op 1 juli 2007 reeds gestart met een proef voor digitale indiening van dossierstukken. Deze was zo succesvol dat de digitale indiening van alle dossierstukken aan de CCMO als bevoegde instantie per 1 januari 2008 verplicht is gesteld. Meer over de digitale indiening staat op blz 52.



Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek

Op 1 maart 2006 is de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Met deze wijziging werd ook in Nederland de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken, van kracht. Doel van deze richtlijn is het harmoniseren van het geneesmiddelenonderzoek binnen de Europese Unie. Maar wat verstaat de wetgever onder geneesmiddelenonderzoek? Valt al het onderzoek waarbij een geneesmiddel gebruikt wordt nu onder geneesmiddelenonderzoek? Of moet het begrip gereserveerd worden voor studies waarbij de onderzoeksvraagstelling zich richt op het geneesmiddel?

De afbakeningsproblematiek voor wat wel en wat niet valt onder geneesmiddelenonderzoek, speelt in alle EU-lidstaten. In 2006 kwam de Europese Commissie daarom met een algoritme om vast te stellen of een onderzoek geclassificeerd moet worden als geneesmiddelenonderzoek. De CCMO heeft zich in 2007 bij de bepaling of in specifieke situaties sprake was van geneesmiddelenonderzoek gebaseerd op dit algoritme.

Gebruik van medicatie als challenge-test heeft de CCMO alleen als geneesmiddelenonderzoek aangemerkt wanneer de challenge-medicatie onderwerp van onderzoek was of wanneer gebruik van de medicatie voor dit doel niet geautoriseerd was. Onderzoek met drug-eluting stents waarbij het geneesmiddel onderdeel uitmaakt van de onderzoeksvraag, dus waarbij ondermeer de veiligheid en/of werkzaamheid van het middel werd onderzocht, heeft de CCMO als geneesmiddelenonderzoek aangemerkt. Ook observationeel onderzoek met geneesmiddelen waarbij het geneesmiddel onderwerp van studie is, is door de CCMO aangemerkt als geneesmiddelenonderzoek.

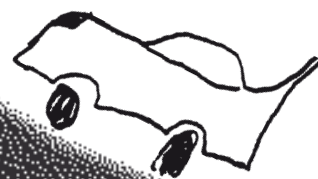
De CCMO is voornemens in 2008 met de erkende METC's nader van gedachten te wisselen over de reikwijdte van het begrip geneesmiddelenonderzoek.



‘Wet past niet
meer op nieuwe
ontwikkelingen.’

Henk Visser

Emeritus hoogleraar kindergeneeskunde



Niet-therapeutisch onderzoek met kinderen ook elders een probleem

Henk Visser was de eerste voorzitter van de CCMO. Als emeritus hoogleraar kindergeneeskunde heeft hij de totstandkoming van de bestaande regelgeving in Nederland op het gebied van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen van heel dichtbij meegemaakt. Hij gelooft niet dat de regels in Nederland voor dit soort onderzoek strenger zijn dan elders in Europa.

‘In de internationale kindergeneeskunde bestaat al sinds de jaren zeventig/tachtig van de vorige eeuw overeenstemming dat niet-therapeutisch onderzoek met kinderen groepsgebonden moet zijn, en de risico’s en belasting minimaal. Zo staat het in grote lijnen ook in de Nederlandse Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de wmo. In dat opzicht wijkt de situatie in Nederland volgens mij niet noemenswaardig af van die in het buitenland. Al zijn er groeperingen in Nederland die anders beweren.

De farmaceutische industrie heeft nooit veel geïnvesteerd in onderzoek bij kinderen. Dat is hoofdzakelijk een geldkwesitie. Kinderen zijn qua clientèle een kleine, en dus onbelangrijke groep. De farmaceutische industrie moet het hebben van ouders; die slikken veel pillen. Onderzoek bij kinderen doen is ook lastig. Het is veel gemakkelijker om volwassen vrijwilligers te hebben. Daar zijn aparte centra voor, waar de volwassen vrijwilligers heen gaan. Ook het geven van toestemming is bij volwassenen veel makkelijker te regelen.

Feit is dat zo’n zeventig/tachtig procent van de middelen die bij kinderen worden gebruikt, mede hierdoor nog nooit bij kinderen is getest, alleen bij volwassenen.

De laatste tijd is er een sterke toename van het geneesmiddelenonderzoek bij kinderen. Deze toename is vooral te danken aan een machtige lobby van ouderverenigingen in de Verenigde Staten. Die heeft grote druk uitgeoefend op de farmaceutische industrie om meer geneesmiddelen bij kinderen te testen. Men heeft daar voor elkaar weten te krijgen dat het patent op een geneesmiddel met een half jaar werd verlengd als dat middel ook bij kinderen wordt getest. Daarnaast heeft men geld weten vrij te maken voor het opzetten van een aantal centra speciaal voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, die bij de diverse ziekenhuizen zijn ondergebracht. Dit heeft in de Verenigde Staten geleid tot een enorme boost aan geneesmiddelenonderzoek gericht op kinderen.

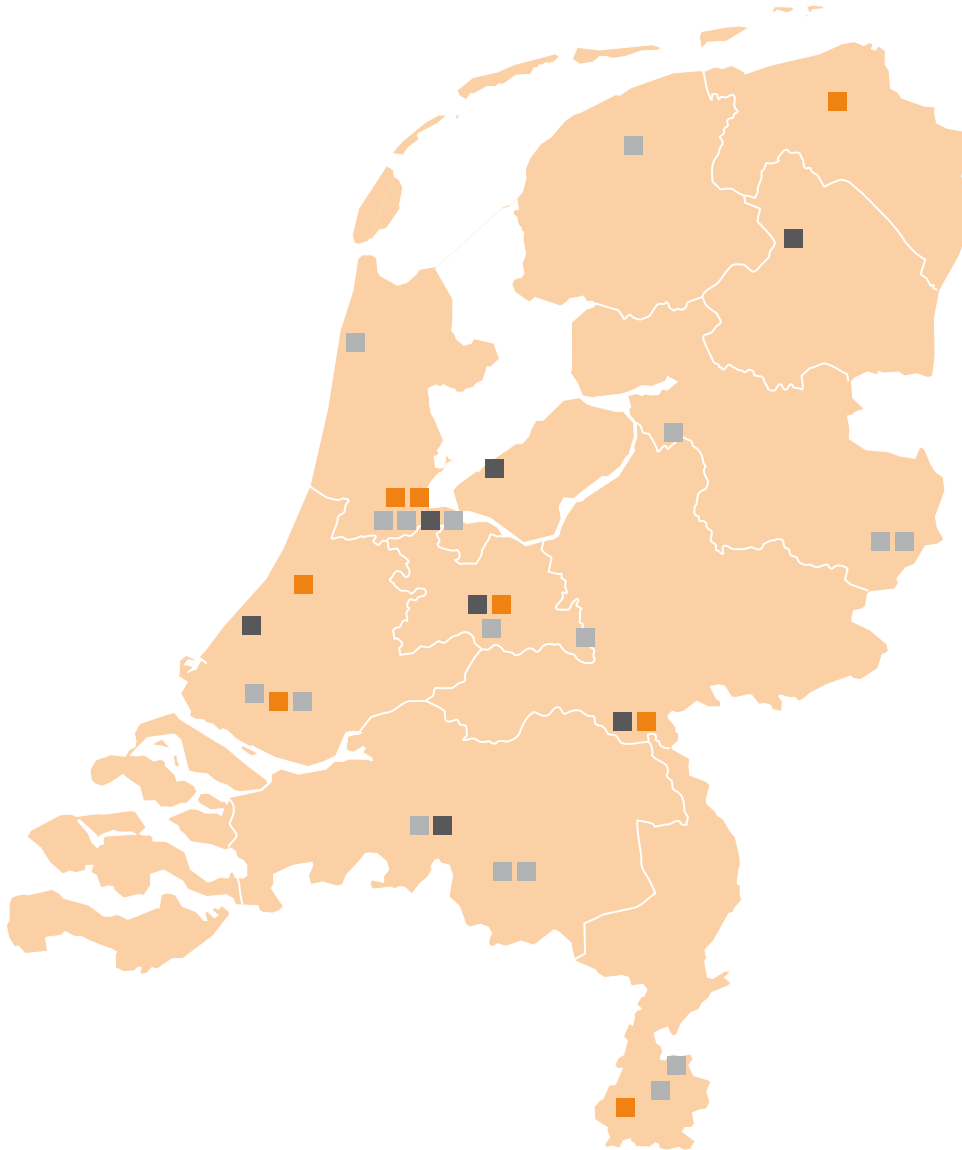
Inmiddels is men nu ook in Europa bezig de farmaceutische industrie op die manier tegemoet te komen. Sinds een jaar geldt ook hier patentverlenging. En ook binnen Nederland

wil men nu grootschalig met geneesmiddelenonderzoek voor kinderen beginnen. Daarvoor is nu een netwerk opgericht waarbinnen alle academische kindercentra participeren.

Nederland loopt dus, internationaal gezien, zeker niet achter als het gaat om onderzoeksmogelijkheden bij kinderen. Het is meer zo dat de wet niet meer past op de nieuwe ontwikkelingen. Daar lopen we nu tegenaan. Want inderdaad, als je op grote schaal geneesmiddelenonderzoek bij kinderen wilt doen, dan is dat niet-therapeutisch, en vaak niet zonder risico. Dergelijk onderzoek is in Nederland niet toegestaan.

Ik vind het een goede zaak dat er nu gekeken wordt naar eventuele mogelijkheden voor verruiming van de regels voor niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen. Maar dit probleem is volgens mij dus niet voorbehouden aan Nederland. Deze problematiek speelt in alle landen.’

Toetsingsstelsel



Toetsingscommissies op 31 december 2007

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

Toetsingscommissies

Voordat een wetenschappelijk onderzoek met mensen in ons land kan starten, moet het onderzoeksdossier goedgekeurd zijn door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Uitgangspunt daarbij is dat de decentraal, verspreid over het land toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen. Met opzet heeft de wetgever bij de totstandkoming van de WMO niet gekozen voor beoordeling enkel door de centrale overheid, lees de CCMO. Voorkómen moest worden dat de centrale overheid een te grote stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en een vorm van staatsethiek zou ontstaan.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's en CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2007 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 60).

Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Daaronder valt, door de bank genomen, al het onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Maar ook het therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen komt voor hun rekening. Evenals, bij dezelfde kwetsbare groepen, het niet-therapeutisch observationeel onderzoek. Alleen voor bepaalde typen onderzoek heeft de wetgever gekozen voor een bundeling van de expertise in één commissie. Het gaat daarbij om de beoordeling van onderzoek met specifieke

ethische, juridische of maatschappelijke aspecten. Te denken valt aan onderzoek op het gebied van genterapie of xenotransplantatie. Of bijvoorbeeld onderzoek met kinderen die zelf geen baat kunnen hebben bij deelname, het zogenaamde niet-therapeutisch interventie-onderzoek. Voor de beoordeling van al deze vormen van onderzoek heeft de wetgever de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld. De CCMO beoordeelt jaarlijks enkele tientallen onderzoeksdossiers. Naast de beoordelingstaak heeft de CCMO nog een aantal andere wettelijk taken. Een van die taken is het erkennen van de METC, en het toezicht houden op hun werkzaamheden. Een overzicht van alle taken van de CCMO staat op blz 60.

Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 31 erkende METC's. Dat is er één minder dan in 2006. De CCMO trok, op verzoek, de erkenning in van de METC van het Martini ziekenhuis te Groningen. Die is sinds 1 juli 2006 een samenwerkingsverband aangegaan met de METC van de Stichting BEBO te Assen. De erkenning werd uiteindelijk ingetrokken op 17 april 2007.

In de beginjaren van de WMO gold de 'tien-protocollen-eis' als gemiddelde over een periode van drie kalenderjaren. Met de wetwijziging in 2005 werd deze termijn teruggebracht naar twee kalenderjaren. Om de erkende METC's die de erkenning verkregen vóór deze wetwijziging niet in de problemen te brengen, heeft de CCMO de 'tien-protocollen-eis' tot 1 januari 2008 soepel gehanteerd. Zowel de METC van het Martini ziekenhuis te Groningen als die van Het Roessingh te Enschede hebben hierdoor

in 2007 hun erkenning kunnen behouden. Inmiddels geldt, per 1 januari 2008, de 'tien-protocollen-eis' als gemiddelde over een periode van twee kalenderjaren. Zoals te zien valt in de tabel op blz 44 hebben alle 31 erkende commissies aan deze eis kunnen voldoen. Drie commissies bevinden zich met een gemiddelde van tien echter in de gevarenzone. Het gaat hierbij om de METC's van het Medisch Spectrum Twente te Enschede, de METC's van de Stichting Revalidatie Limburg (SRL) te Hoensbroek, en de METC's van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) te Amsterdam. Deze laatste is echter in 2007 begonnen haar werkzaamheden over te dragen aan de METC's van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) te Nieuwegein. Naar verwachting zal begin 2008 de fusie tussen deze twee commissies voltooid zijn, waarna de CCMO tot intrekking van de erkenning van de METC's van het OLVG zal overgaan.

In 2007 werden geen nieuwe aanvragen voor erkenning ingediend.

Spreiding toetsingswerk

Op de kaart hiernaast staan alle toetsingscommissies die bevoegd zijn WMO-plichtig onderzoek te toetsen, inclusief de CCMO. De figuur laat zien dat ons land een goede spreiding kent van erkende toetsingscommissies. Binnen de groep van erkende METC's kunnen grofweg drie typen van commissies onderscheiden worden: de commissies van de acht universitaire medische centra (UMC's), die van zeventien overige instellingen en ziekenhuizen, en zes METC's die niet verbonden zijn aan een instelling (de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's).

* De aantallen van 2007 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden oordelen.

Aantal oordelen per commissie*

type commissie

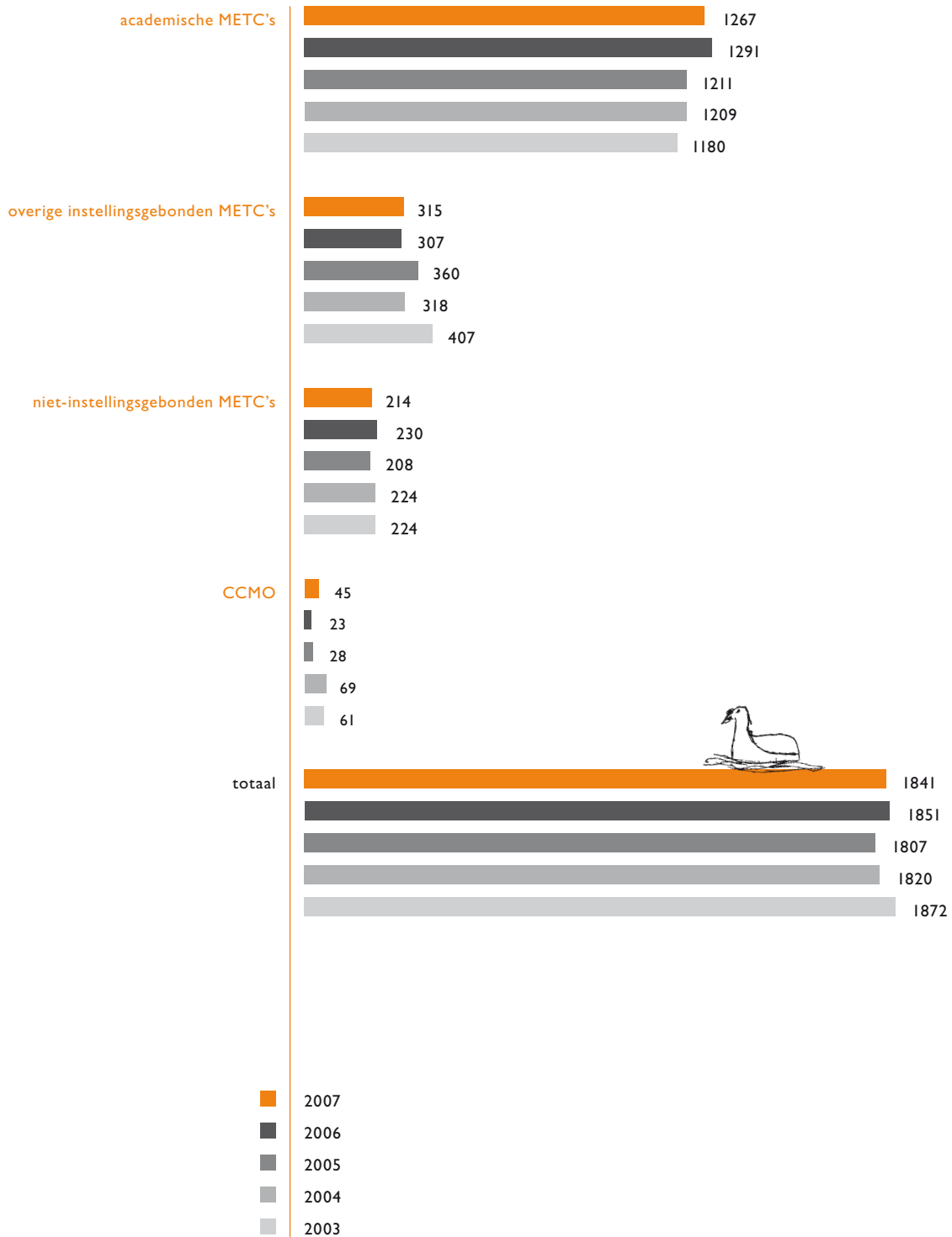
CCMO jaarverslag 2007

44 | 45

| Naam van instelling/commissie | | | | | | gemidd | | type commissie |
|--|------|------|------|------|------|-----------|---|----------------|
| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | '06 – '07 | | |
| Academisch Medisch Centrum, Amsterdam | 217 | 201 | 217 | 229 | 209 | 219 | ■ | |
| Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam | 148 | 178 | 155 | 180 | 180 | 180 | ■ | |
| Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht | 167 | 172 | 151 | 181 | 159 | 170 | ■ | |
| Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen | 191 | 155 | 187 | 159 | 179 | 169 | ■ | |
| Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht | 133 | 149 | 126 | 138 | 163 | 151 | ■ | |
| Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen | 108 | 136 | 137 | 161 | 113 | 137 | ■ | |
| Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden | 104 | 119 | 105 | 123 | 139 | 131 | ■ | |
| Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam | 114 | 100 | 131 | 120 | 125 | 123 | ■ | |
| Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO), Assen | 71 | 73 | 70 | 63 | 80 | 72 | ■ | |
| Catharina Ziekenhuis, Eindhoven | 28 | 36 | 36 | 47 | 51 | 49 | ■ | |
| Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Almere | 92 | 55 | 56 | 51 | 26 | 39 | ■ | |
| Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag | 61 | 69 | 28 | 23 | 45 | 34 | ■ | |
| Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht | - | 36 | 33 | 35 | 30 | 33 | ■ | |
| Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein | - | 3 | 20 | 33 | 32 | 33 | ■ | |
| Independent Review Board (IRB), Amsterdam | 20 | 35 | 19 | 30 | 31 | 31 | ■ | |
| Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg | 14 | 15 | 17 | 22 | 35 | 29 | ■ | |
| METC Zuidwest Holland, Delft | - | 14 | 21 | 22 | 30 | 26 | ■ | |
| Isala Klinieken, Zwolle | 16 | 25 | 25 | 21 | 27 | 24 | ■ | |
| Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam | 25 | 27 | 24 | 25 | 19 | 22 | ■ | |
| Wageningen Universiteit, Wageningen | 14 | 10 | 22 | 14 | 23 | 19 | ■ | |
| METC Noord-Holland, Alkmaar | 11 | 17 | 27 | 23 | 13 | 18 | ■ | |
| Atrium medisch centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen | - | 15 | 21 | 17 | 19 | 18 | ■ | |
| Independent Review Board Nijmegen (IRBN), Nijmegen | 8 | 10 | 13 | 17 | 12 | 15 | ■ | |
| Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg | 10 | 14 | 18 | 16 | 10 | 13 | ■ | |
| Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven | 7 | 16 | 10 | 13 | 12 | 13 | ■ | |
| Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden | - | 2 | 8 | 13 | 12 | 13 | ■ | |
| Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR), Rotterdam | - | - | 15 | 11 | 14 | 13 | ■ | |
| Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede | 13 | 12 | 11 | 10 | 14 | 12 | ■ | |
| Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam | 16 | 26 | 19 | 10 | 12 | 11 | ■ | |
| Stichting Revalidatie Limburg (SRL), Hoensbroek | 13 | 12 | 16 | 13 | 7 | 10 | ■ | |
| Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam | 13 | 9 | 16 | 8 | 12 | 10 | ■ | |
| Medisch Spectrum Twente, Enschede | 14 | 10 | 16 | 11 | 8 | 10 | ■ | |

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

Oordelen per type toetsingscommissie



Te zien is dat de erkende METC's van de UMC's het meeste onderzoek beoordelen. In totaal zijn zij in 2007 samen goed voor de beoordeling van 69 procent van al het onderzoek in ons land (zie diagram hiernaast). In 2006 lag hun aandeel rond de zeventig procent, vergelijkbaar met de jaren ervoor. Het percentage beoordeeld onderzoek door de niet-instellingsgebonden METC's bleef in 2007 met twaalf procent ongewijzigd ten opzichte van 2006. Ook het percentage van door de niet-instellingsgebonden METC's beoordeelde protocollen bleef gelijk (17%). De CCMO kwam met twee procent tot een verdubbeling van het percentage door haar beoordeelde onderzoeksdossiers vergeleken met 2006.

Oordelen per commissie

Het aantal oordelen dat de diverse toetsingscommissies in 2007 gaven staat weergegeven op blz 44. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal oordelen dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren gegeven hebben. Uit het overzicht blijkt dat de METC van het AMC de afgelopen twee jaren de meeste oordelen gaf. Zij kwam uit op een gemiddeld aantal van 219 oordelen per jaar.

Vergelijken we per commissie het aantal oordelen in 2007 met dat van 2006, dan zien we bij één METC in het verslagjaar een duidelijke afname: de METC van de Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG) te Almere. Bij de STEG neemt het aantal oordelen met bijna de helft af, van ruim vijftig de jaren ervoor naar 26 in 2007. De oorzaak van deze daling moet gezocht worden in het ingrijpen van de CCMO bij deze commissie in het voorjaar van 2007. Hier ging een klacht over het functioneren van de STEG bij de CCMO, eind 2006, aan vooraf. Na uitvoerig onderzoek kwam de CCMO tot de

conclusie dat de STEG organisatorisch tekort schoot op het gebied van de besluitvorming, de mandaatregeling en de aanwezigheid van de verplichte disciplines tijdens vergaderingen. De commissie kreeg van de CCMO de opdracht deze zaken alsnog en structureel in orde te maken. Totdat deze zaken in orde waren, mocht de STEG geen nieuwe onderzoeksdossiers meer in behandeling nemen. Medio 2007 besloot de CCMO dat de STEG aan de belangrijkste voorwaarden had voldaan en werd het sein voor deze commissie weer op groen gezet, mits zij binnen een aantal maanden kon aantonen ook aan de overige eisen te hebben voldaan. Eind 2007 was de CCMO nog doende met de afronding van deze zaak.

Bij de CCMO nam het aantal oordelen in 2007 juist toe, van 23 in 2006 naar 45 in 2007. Deze stijging was onder andere het gevolg van een toename van het aantal vaccinstudies dat ter beoordeling werd ingediend. Dat aantal verdubbelde van zes naar twaalf. Ook het aantal studies met embryo's nam toen, van twee naar zes. De beoordeling van beide onderzoeksvormen is voorbehouden aan de CCMO.

Oordelen per type commissie

Het percentage oordelen per type METC (universitair, overig instellingsgebonden, niet-instellingsgebonden), bleef in 2007 ongeveer gelijk. Nadere analyse leert dat de BEBO te Assen in haar eentje goed is voor meer dan de helft (57%) van al het beoordeelde fase I-onderzoek in Nederland (zie grafiek blz 49). Samen met de STEG uit Almere zijn de twee commissies goed voor zeventig procent van het fase I-onderzoek. Gezamenlijk namen de niet-instellingsgebonden METC's, inclusief de CCMO, circa 44 procent van al het genees-

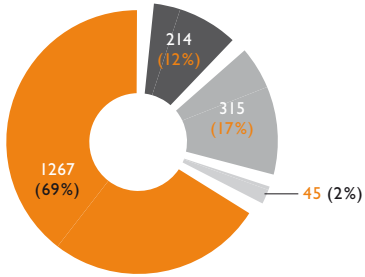
middelenonderzoek voor hun rekening. Vijf METC's beoordeelden in 2007 in het geheel geen geneesmiddelenonderzoek. Twaalf METC's beoordeelden tussen de één en negen geneesmiddelenprotocollen. De overige veertien METC's beoordeelden in 2007 tien of meer geneesmiddelenprotocollen.

Leden METC's

Nieuwe commissieleden in een METC moeten ter goedkeuring worden voorgedragen aan de CCMO. Zij bekijkt, aan de hand van het cv, of het kandidaat-lid voldoet aan de eisen die zij aan die discipline heeft gesteld. In een WMO-toetsingscommissie is de vertegenwoordiging van vijf disciplines verplicht: een arts, een jurist, een methodoloog, een ethicus en een proefpersonenlid. Commissies die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, moeten daarnaast tevens beschikken over een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog. De CCMO houdt ook bij of de samenstelling van de commissies, na een mutatie, nog aan de eisen van de WMO voldoet en of er niet zoveel 'overige leden' in een commissie actief zijn dat de balans verstoord raakt.

De CCMO ontving in 2007 114 verzoeken van METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. In 99 gevallen oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid van de voorgedragen leden (87%). Deze positieve beoordeling vond in 27 gevallen op grond van een mandaat plaats buiten de plenaire vergadering om. Het gaat dan om de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet-wettelijk verplichte) disciplines en om leden die reeds eerder deskundig zijn bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting willen nemen in een

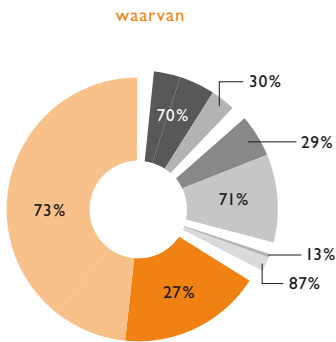
Oordelen per type toetsingscommissie 2007



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

totaal 1841 oordelen

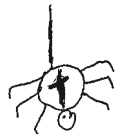
waarvan



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

totaal 582 oordelen geneesmiddelenonderzoek

totaal 1259 oordelen niet-geneesmiddelenonderzoek



andere erkende METC. De 72 overige positieve besluiten werden in de plenaire vergadering genomen.

In dertien gevallen sprak de CCMO zich negatief uit over de geschiktheid van nieuw voorgestelde kandidaat-leden. De afwijzingen betroffen alle (7) wettelijke disciplines. Het ging om drie artsen, één methodoloog, twee ethici, één jurist, drie ziekenhuisapothekers, twee klinisch farmacologen en één proefpersonenlid. In twee gevallen is tegen het afwijzende besluit door de METC bezwaar aangetekend.

Bij het eerste bezwaar ging het om een juristlid uit wiens cv in eerste instantie geen aantoonbare kennis van het gezondheidsrecht kon worden afgeleid. De werkzaamheden als advocaat op het gebied van letselschade hielden naar het oordeel van de CCMO niet automatisch in dat de betreffende kandidaat daarmee ook beschikte over voldoende kennis van het gezondheidsrecht. In bezwaar bleek echter uit aanvullende informatie van de betrokkene dat de werkzaamheden binnen de advocatenpraktijk meer omvatten dan letselschadezaken en het gehele terrein van het gezondheidsrecht besloegen, inclusief medisch-ethische vragen. Op grond hiervan achtte de CCMO de kennis van het gezondheidsrecht aantoonbaar aanwezig.

Het tweede bezwaar betrof een klinisch farmacoloog over wie de CCMO zich al eerder, ook in een bezwaarprocedure, negatief had uitgesproken. Centraal stond telkens de vraag of sprake was van aantoonbare ervaring met klinisch farmacologisch onderzoek blijkend uit een dissertatie en/of publicaties. De uit 1995 daterende dissertatie kon in de eerdere procedures geen rol van betekenis spelen doordat de

ervaringseis een tijdslimiet kende. Vanaf 1 juni 2007, de datum van inwerkingtreding van de aangepaste Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's, is de onderzoekservaring (voorzover blijkend uit dissertatie en/of publicaties) van een klinisch farmacoloog echter niet langer aan een tijdslimiet gekoppeld. Om die reden heeft de CCMO bij de daarna ingediende nieuwe aanvraag als lid klinisch farmacoloog de dissertatie wel in haar beoordeling betrokken, zij het niet integraal. In bezwaar stelde de betreffende METC de CCMO in het bezit van een exemplaar van de dissertatie met het verzoek om nog eens kritisch naar de inhoud ervan te kijken. Op basis van dit nader verkregen en meer gedetailleerde inzicht ten aanzien van de inhoud van het proefschrift, en op basis van aanvullende informatie was de CCMO van mening dat de betrokkene formeel voldeed aan de ervaringseis met klinisch farmacologisch onderzoek.

Termijnen

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

De maximale termijn overschrijdt echter nergens de 112 dagen.

Er is bij de beoordeling door de toetsingscommissie maar één klokstop toegestaan. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS) geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Ook hier zijn weer een aantal uitzonderingen op, bij bepaalde door de CCMO te beoordelen onderzoeksgebieden. Maar opnieuw geldt dat de termijn nergens langer is dan 112 dagen.

Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

Op dit moment heeft de CCMO geen cijfers over hoe de verschillende toetsingscommissies omgaan met de termijnen. Zij houdt alleen een overzicht bij van de eigen termijnen. Deze staan op blz 60.

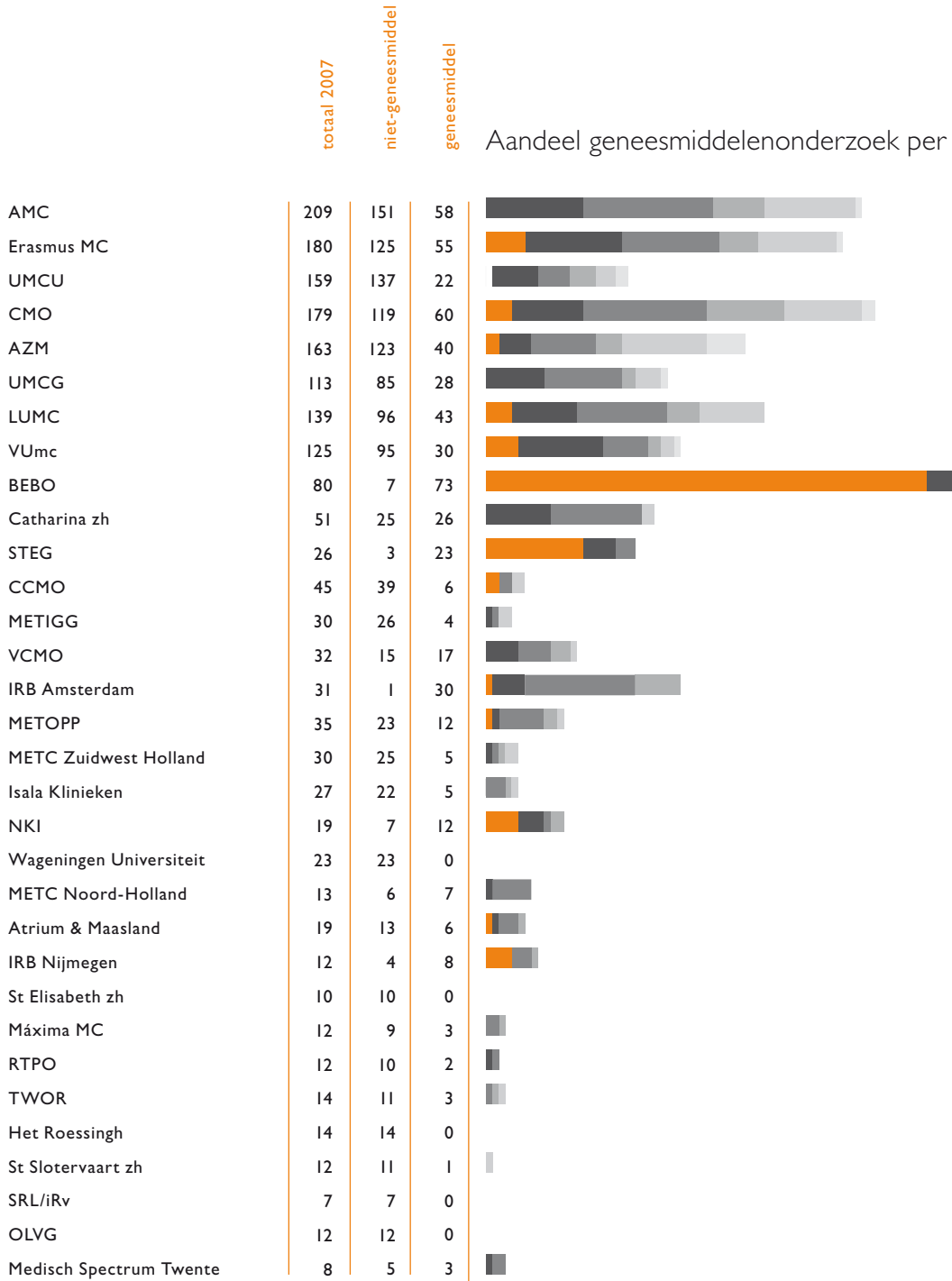
Via de portal ToetsingOnline (zie blz 59) houdt echter een toenemend aantal toetsingscommissies hun termijnen actief bij. Dreigen er termijnen overschreden te worden, hetzij van de kant van de indiener, hetzij van de kant van de toetsingscommissie, dan verstuurt het systeem automatisch een herinnering aan alle betrokken partijen.

Door deze termijnbewaking in de portal hebben zowel toetsingscommissie als indiener een beter en eenduidiger zicht gekregen op de tijd die met de toetsing is gemoeid. Dat is winst, voor alle partijen.

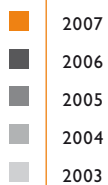
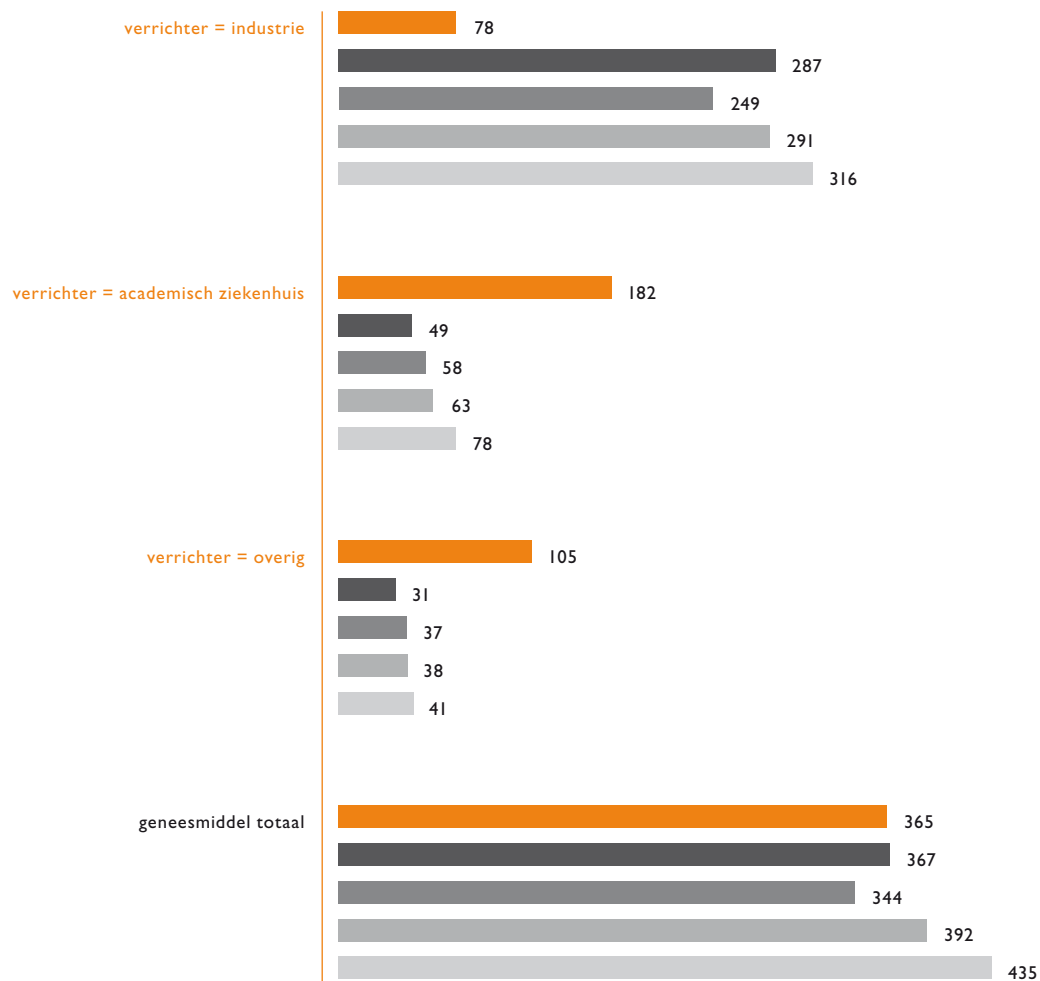
Naar een visitatiesysteem voor METC's

De CCMO is bij wet – de WMO – belast met het erkennen van METC's en met het toezicht op hun functioneren. De METC's kennen echter ook een eigen visitatiesysteem, dat namens de NVMETC

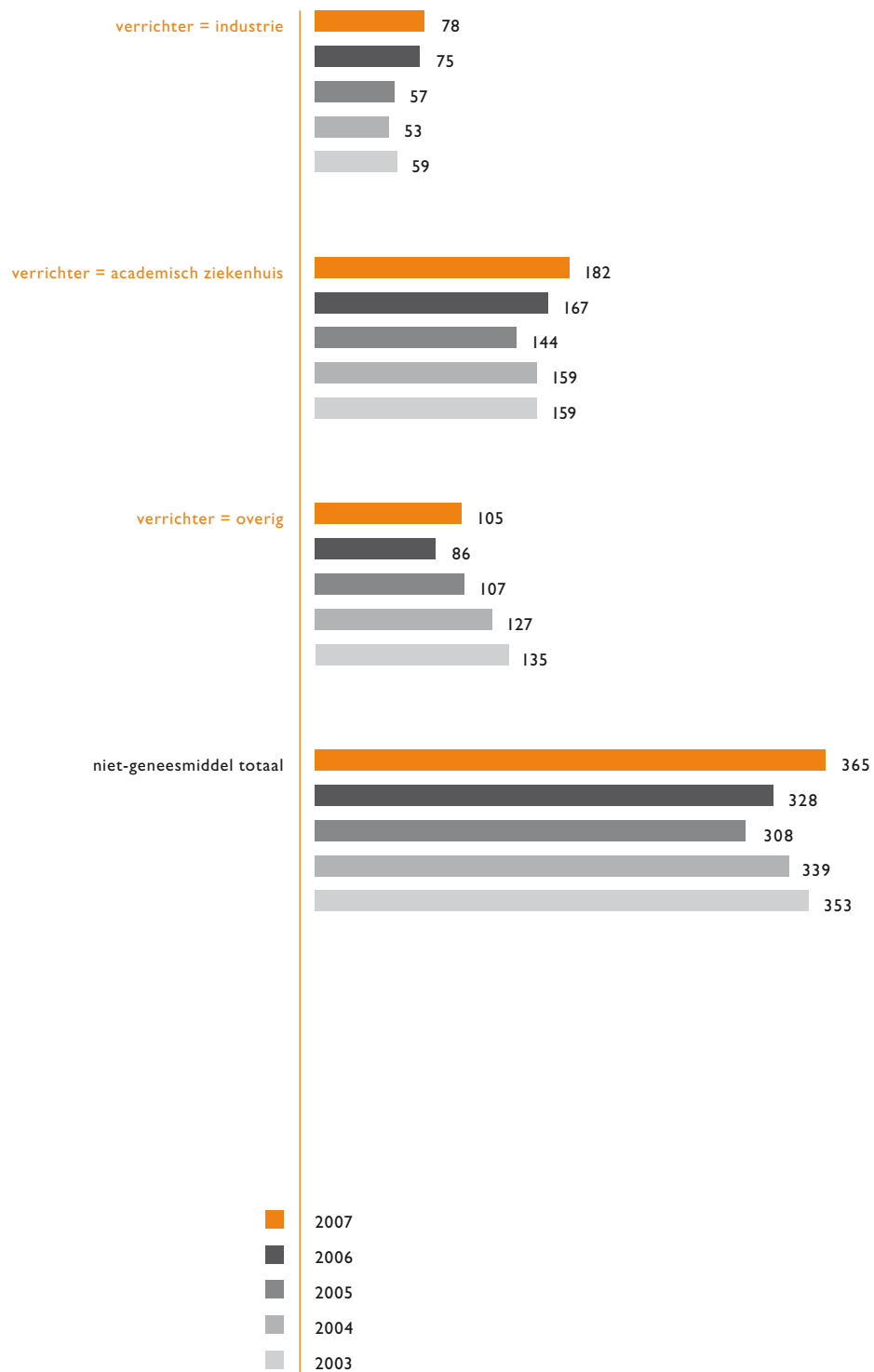
Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



Multicenteronderzoek geneesmiddel



Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



is ondergebracht bij de BeCo, de Begeleidings Commissie visitaties. Een ad hoc commissie van wisselende samenstelling visiteert namens de BeCo en brengt van iedere visitatie verslag uit aan de plenaire BeCo-vergadering. De BeCo bespreekt en beoordeelt de bevindingen van de ad hoc commissies en formuleert adviezen ten aanzien van het functioneren van de gevisiteerde METC. Indien deze adviezen naar behoren worden opgevolgd (of indien alles in eerste instantie reeds naar tevredenheid geregeld bleek) wordt de betreffende METC door de NVMETC 'geaccrediteerd'. Voor dit laatste ontbreekt echter een wettelijke basis. Indien er tekortkomingen worden geconstateerd die niet binnen een bepaalde termijn naar tevredenheid van de BeCo worden opgelost, wordt de CCMO op de hoogte gesteld. Dit laatste is nog nooit gebeurd. Wel stuitte de CCMO, toen zij zich om andere redenen op de hoogte diende te stellen van het functioneren van een door haar erkende METC, enkele malen op (soms ernstige) tekortkomingen. In twee gevallen moest zelfs in overleg met een erkende METC worden besloten dier activiteiten tijdelijk op te schorten om met haar een verbetertraject in te kunnen gaan.

Daarmee is het dilemma duidelijk. De CCMO heeft wettelijk een toezichthoudende taak echter kan hierbij onvoldoende varen op het visitatiesysteem van de NVMETC. De BeCo voert visitaties uit bij de METC's maar ontbeert een wettelijke basis voor ingrijpen. Overleg met de BeCo leidde er niet toe dat de CCMO inzicht verkreeg in de bevindingen bij visitatie, een voorwaarde voor het effectief gebruiken van de visitatie bij haar toezichthoudende taak. Er bestond verzet binnen de NVMETC tegen het inzage geven in visitatieverslagen.

Om uit de impasse te komen werd in 2007 besloten het CBO, kwaliteitsorgaan voor de gezondheidszorg met veel ervaring met het opzetten en professionaliseren van audits en visitaties, te verzoeken samen met het veld normen en kwaliteitscriteria op te stellen waar in het kader van visitaties aandacht aan besteed kan worden. Het is de bedoeling dat die normen en criteria niet alleen richtinggevend zullen zijn bij het toezicht door de CCMO (bij erkenningsvisitaties), maar ook bij de kwaliteitsvisitaties door de BeCo, en eveneens bij eventuele inspecties door IGZ. Dit schept helderheid voor het veld. Het voorkomt dat de toezichthouders en de NVMETC verschillende eisen stellen en daar andere consequenties aan verbinden. Maar bovenal stelt het alle betrokkenen in staat om maatschappelijke verantwoording af te leggen over hun functioneren in het kader van het toetsen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

De werkgroep die zich onder leiding van het CBO gaat bezighouden met het opstellen van deze normen en kwaliteitscriteria, bestaat, naast vertegenwoordigers van CCMO en IGZ, uit leden van academische, niet-academische en niet-instellingsgebonden METC's. Zij zal in de tweede helft van 2008 rapporteren.

Pilot onderzoekscontracten

Op 1 januari 2007 is de CCMO gestart met de pilot beoordeling onderzoekscontracten. Vanaf die datum werden indieners verplicht een getekend onderzoekscontract mee te sturen bij het onderzoeksdossier dat ter toetsing aan de CCMO wordt aangeboden. Bij de beoordeling van de onderzoekscontracten heeft de CCMO met name gelet op de afspraken tussen de opdrachtgever en onderzoeker/

instelling over het publiceren van de onderzoeksresultaten en het voortijdig beëindigen van het onderzoek. De CCMO is van mening dat geen van de partijen een vetorecht mag hebben bij het publiceren van de resultaten. Voortijdige beëindiging van het onderzoek op basis van solide medische en/of wetenschappelijk argumenten zijn acceptabel, maar onbeperkte mogelijkheden om het onderzoek voortijdig te stoppen, niet. Wanneer nodig werden indieners gevraagd om het onderzoekscontract te wijzigen. In een enkel geval werd het contract niet aangepast waarna het onderzoeksvoorstel door de CCMO werd afgewezen.

Doel van de pilot was om te bezien of de beoordeling van onderzoekscontracten nuttig en haalbaar is en vast onderdeel moet worden van de toetsing door de CCMO en de erkende METC's. Na een half jaar werd de pilot voor het eerst geëvalueerd. Aangezien er nog weinig onderzoekscontracten ontvangen waren, besloot de CCMO de pilot te verlengen. Eind 2007 besloot de commissie de pilot nogmaals te verlengen. Tevens werd duidelijk dat in het veld behoefte is aan een model onderzoekscontract dat opdrachtgevers, onderzoekers en instellingen kunnen gebruiken om de afspraken rond het klinisch onderzoek vast te leggen. De CCMO zal in 2008 hiervoor een model onderzoekscontract ontwikkelen.

Elektronisch onderzoeksdossier

Met de komst van de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen op 1 maart 2006 is zowel het aantal documenten als de omvang van het totale onderzoeksdossier aanzienlijk toegenomen. Deze toename treedt met name op bij het geneesmiddelenonderzoek en zette zich door in 2007. Met name van de

secretariaten van de toetsingscommissie en de bevoegde instantie wordt een forse inspanning gevraagd om de toegenomen documentstromen goed te beheersen. Maar ook voor de leden van de toetsingscommissies wordt het steeds complexer om een goed zicht te houden op het onderzoek dat zij hebben beoordeeld. Zo ontvangen zij veelal op een ongestructureerde wijze aanzienlijke aantallen meldingen van bijwerkingen die optreden tijdens het geneesmiddelenonderzoek. Veel van deze meldingen zijn niet verontrustend, maar een onafhankelijke beoordeling door de toetsingscommissie is noodzakelijk. Helaas is regelmatig niet direct duidelijk op welke studie de melding van toepassing is en moet door de secretariaten veel werk verricht worden om deze informatie te achterhalen. Ook bij de zogenaamde follow-ups van deze meldingen, is in de regel niet snel te zien welke additionele informatie is toegevoegd ten opzichte van de eerste melding. Anders gezegd, een andere indieningvorm moet ontwikkeld worden om een efficiënte beoordeling van de documenten uit het onderzoeksdossier door de toetsingscommissies mogelijk te maken.

Om deze reden heeft de CCMO het afgelopen jaar veel tijd en energie gestoken in de digitalisering van de onderzoeksdossiers en het ordenen van de documentstromen. Als eerste werd de basis gelegd voor het elektronisch onderzoeksdossier. Uitgangspunt hierbij was het standaard onderzoeksdossier dat werd uitgebreid met enkele rubrieken gericht op de toetsingscommissies. Sinds half 2007 worden bij de CCMO alle ontvangen documenten volgens deze ontwikkelde systematiek digitaal opgeslagen. De eerste ervaringen bij de CCMO met het nieuwe elektronisch onderzoeksdossier zijn positief.

Vanaf 1 juli 2007 werd aan indieners van geneesmiddelen dossiers de mogelijkheid geboden de stukken op vrijwillige basis elektronisch aan te leveren bij de bevoegde instantie. Deze indieningvorm bleek al snel een succes waarna de CCMO eind 2007 besloot om de elektronische indiening van documenten bij de bevoegde instantie vanaf 1 januari 2008 verplicht te stellen.

Steekproef agenda's en notulen

In het jaarverslag 2006 beschreef de CCMO haar voorlopige conclusies van de steekproef agenda's en notulen. Belangrijkste uitkomst was dat de aanwezigheid in de vergadering van met name de klinisch farmacologen en ziekenhuis-apothekers in de erkende toetsingscommissies die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, te wensen over liet. De CCMO stuurde in 2007 naar iedere METC haar voorlopige bevindingen en vroeg de commissies om een reactie. Eind 2007 waren deze reacties nog niet allemaal verwerkt, waardoor een definitieve eindconclusie nog niet getrokken kon worden.



Voorzittersoverleg

Voor het voorzittersoverleg zijn de voorzitters van alle erkende METC's uitgenodigd. Doel van het overleg is om de ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek gezamenlijk en met de CCMO te bespreken en tevens om van gedachten te wisselen over door de commissies ervaren knelpunten. Het voorzittersoverleg vindt tweemaal per jaar plaats. In 2007 was dat op 30 mei en 14 november. Tijdens beide bijeenkomsten werden negentien commissies inclusief de CCMO door hun (vice-)voorzitter vertegenwoordigd. Eén van de besproken onderwerpen is het toetsen van de lokale uitvoerbaarheid. De METC's waren in meerderheid akkoord met de volgende uitgangspunten hieromtrent: de METC's accepteren het besluit van de oordelende commissie; overal wordt dezelfde proefpersonen-informatie gebruikt, die slechts op vastgestelde punten is aan te passen aan de lokale situatie; lokale uitvoerbaarheid is een zaak van de Raad van Bestuur (eventueel met advies van de METC); bij gebreken in een dossier dat elders is getoetst vindt overleg plaats met de toetsende commissie en bij blijvende twist op belangrijke punten wordt de CCMO ingeschakeld. Aan verdere implementatie van deze werkwijze en een standaard proefpersoneninformatie zal door de CCMO in 2008 worden gewerkt.

Tevens is gesproken over afname en opslag van lichaamsmateriaal, DNA-analyses daarvan en de vraag welke resultaten te melden aan de proefpersoon of patiënt. Wetgeving op dit gebied laat op zich wachten. Gezien het belang van uniform beleid tussen METC's op dit punt en de behoefte aan geharmoniseerde benadering zal dit een aandachtspunt voor het voorzittersoverleg blijven.

Een ander belangrijk onderwerp dat is besproken zijn de wensen en verwachtingen van toezicht houden, erkennen, inspecteren en accrediteren.

Daarnaast is aandacht besteed aan beoordeling van SAE's en SUSAR's, beoordeling van vergoeding aan onderzoekers, de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van imaging technieken, effectiviteitsonderzoek van alternatieve geneeswijzen, digitaal vergaderen en de bemensing van de secretariaten van METC's.

Secretarissenwerkgroep

De secretarissenwerkgroep bestaat uit secretarissen van de WMO-toetsingscommissies. In 2007 namen 46 secretarissen van 29 METC's deel aan deze werkgroep. De werkgroep is in 2007 driemaal bijeen geweest. Belangrijke onderwerpen waren de inventarisatie van de bemensing van de secretariaten van de erkende METC's, de verdere ontwikkeling van de internet portal ToetsingOnline, de kwaliteitscontrole en efficiënte verwerking van de ABR-formulieren en METC-besluiten, het standaard onderzoeksdossier, de digitalisering van het onderzoeksdossier en de archivering en vernietiging van onderzoeksdocumenten.





‘Mag een kind zelf bepalen hoeveel risico het wil lopen?’

Jaap Doek

Emeritus hoogleraar jeugd- en
familie recht

Wat vindt het kind zelf?

De commissie Doek, ingesteld eind 2007, heeft als doel om te onderzoeken of en, zo ja, op welke wijze de bestaande regelgeving op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen verruimd kan worden. Voorzitter van deze commissie is Jaap Doek, emeritus hoogleraar jeugd- en familierecht, en oud-voorzitter van het VN-comité voor de rechten van het kind.

‘De opvatting dat kinderen als groep apart onderzoek nodig hebben, krijgt steeds meer vaste grond onder de voeten. Dat is op zich goed nieuws. Dergelijk onderzoek draagt immers bij aan een betere gezondheidszorg voor kinderen.

In het veld leeft echter het idee dat voor dergelijk onderzoek in Nederland strengere regels gelden dan in sommige omringende landen. Er zou in ons land op dit gebied minder mogelijk zijn dan in het buitenland. Dat is vreemd. Alle ons omringende landen zijn immers lid van de EU en dus onderworpen aan dezelfde richtlijn als Nederland. Als commissie zijn we dan ook begonnen met het maken van een inventarisatie van wat er binnen Europa en de VS daadwerkelijk aan onderzoek wordt gedaan. Is Nederland inderdaad strenger, en zo ja, waarom?

Wat we verder gaan doen is kijken naar het vereiste van ‘verwaarloosbare risico’s’, dat in Nederland geldt voor niet-therapeutische kinderstudies. Wat houdt dat in, een ‘verwaarloosbaar’ risico? Is ‘verwaarloosbaar’ meer of minder dan ‘minimaal’? Hoe moet een medisch-ethische toetsingscommissie met dit vereiste omgaan?

In het normale menselijke verkeer bestaat er een relatie tussen het risico dat je neemt en het doel dat je wilt bereiken. Het lijkt me logisch om zoiets ook te doen bij WMO-onderzoek. Als je gegronde redenen hebt om aan te nemen dat een ziek kind profijt kan hebben van deelname aan een studie, dan ben je misschien bereid om iets meer risico te nemen. Zelfs al is die kans op profijt misschien heel klein.

In die mogelijkheid voorziet de huidige WMO (nog) niet.

Wat ik in dit verband met name interessant vind is de mening van het kind zelf. Volgens het internationale verdrag van de rechten van het kind hebben alle kinderen het recht om hun mening kenbaar te maken. Voor zover ze dat kunnen, natuurlijk. Daarbij wordt onder kinderen verstaan alle personen onder de achttien jaar.

In de dialoog tussen arts en kind komt op een gegeven moment altijd de vraag: wat vind je nou zelf? Wat nu als een kind zegt: ik weet dat ik risico loop, maar ik wil het toch geprobeerd hebben? Mag hij zelf bepalen hoeveel risico hij wil lopen?

En zo ja, vanaf welke leeftijd? En wat als de ouders het niet eens zijn met de keuze van hun kind?

Wat we als commissie dus vooral gaan bekijken is of Nederland strenger is dan de ons omringende landen. En in hoeverre de WMO consistent is met de overige regelgeving. Dat is een behoorlijke klus. Gelukkig hebben we nog tot 1 mei 2009. Dan moet het rapport klaar zijn.’

Transparantie toetsingsysteem

De CCMO hecht grote waarde aan een transparant toetsingssysteem. De maatschappij, proefpersonen en patiënten, maar ook onderzoekers en bedrijven moeten een duidelijk zicht kunnen krijgen op de beoordeling van het onderzoekdossier door de CCMO en de erkende toetsingscommissies. De CCMO houdt toezicht op deze toetsingscommissies en plaatst de samenstelling van iedere commissie op haar website.

Door de hoge werkdruk heeft de CCMO nog geen nieuw beleid ten aanzien van de positie van de secretariaten van de erkende toetsingscommissies kunnen opstellen. Gestreefd wordt ernaar dit onderwerp in 2008 ter hand te nemen. In 2008 hoopt de CCMO ook de zogenaamde openbaarmakingmodule van webportal ToetsingOnline in gebruik te kunnen nemen. Via deze module kan een ieder met toegang tot internet kennis nemen van onderzoek dat beoordeeld is door een erkende toetsingscommissie uit ons land. De openbaarmaking geschiedt op vrijwillige basis. Alleen wanneer de opdrachtgever toestemming geeft, zal de CCMO hiertoe overgaan. Was in de begin jaren van de CCMO de bereidheid tot openbaarmaking gering, inmiddels wordt bij circa zeventig procent van de onderzoeksdossiers toestemming geven voor de openbaarmaking van de kerngegevens uit het onderzoekdossier (zie Transparantie onderzoek, blz 30).



ToetsingOnline

ToetsingOnline is sinds begin 2006 in gebruik als internetportal voor indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De portal is nog volop in ontwikkeling, toch biedt het gebruik ervan al vele voordelen. Dankzij ToetsingOnline kunnen indieners het ABR-formulier tegenwoordig bijvoorbeeld online invullen. In het daardoor ontstane 'digitale dossier' kunnen zowel toetsingscommissie als, bij geneesmiddelenonderzoek, de bevoegde instantie elk hun eigen beoordelingsproces registreren. Hierdoor is het gehele beoordelingsproces inzichtelijk voor de indiener, waardoor deze meer zicht heeft op het verloop van het proces. Zo kan de indiener onder andere zelf via ToetsingOnline inzien of het dossier ontvangen is en op welke datum het dossier door de toetsingscommissie wordt besproken.

Dankzij ToetsingOnline gaat de beoordeling ook sneller. Bij overschrijding van de termijn krijgt de betreffende partij bijvoorbeeld een automatische e-mailtendering. Dit voorkomt vertraging. De registratie van de beoordeling door de bevoegde instantie verloopt inmiddels geheel via ToetsingOnline. De bevoegde instantie registreert de ontvangst en de uiteindelijke beoordeling. Bij een 'geen bezwaar' wordt vervolgens geheel automatisch een e-mail verstuurd naar de indiener. Ook hiermee wordt veel tijdswinst behaald.

Het grootste succes van ToetsingOnline zit hem echter in het grote aantal deelnemers, zowel bij de toetsingscommissies als bij de indieners. Eind 2007 werkten 23 van de 32 toetsingscommissies met ToetsingOnline. Dat betekent dat bijna driekwart van de commissies (74%) inmiddels haar beoordelingsproces hiermee inzichtelijk maakt voor de indieners. Onder de commissies die ToetsingOnline gebruiken zijn vijf van de acht academische METC's. Het aantal eerste beoordelingen dat alle toetsingscommissies hebben geregistreerd steeg in het afgelopen verslagjaar dan ook van zeshonderd begin januari naar ruim zestienhonderd eind december. Van de in totaal 1838 primaire beoordelingen in 2007 waren er aan het eind van het verslagjaar dus meer dan de helft via ToetsingOnline geregistreerd.

Ook het aantal geregistreerde beoordelingen afkomstig van de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS) steeg fors. Zo werden alle 582 primaire beoordelingen van geneesmiddelen-dossiers (100%) via ToetsingOnline geregistreerd.

Het aantal geregistreerde gebruikers (indieners), tot slot, nam toe van ongeveer 2.400 naar ruim 4.500 eind 2007, en stijgt nog steeds.

Voor 2007 stond een aantal grote aanpassingen aan de portal gepland, waaronder een mogelijkheid voor het online melden van bijwerkingen. Die functionaliteit bleek echter in 2007 nog ongeschikt voor ingebruikname. De bijwerkingenmodule is daarom vooralsnog uitgesteld tot 2008. In plaats daarvan ging in 2007 de aandacht vooral uit naar een verdere verbetering van de functionaliteit van ToetsingOnline.

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 een Zelfstandig bestuursorgaan (zbo) en heeft een onafhankelijk secretariaat: 'Van hiërarchische ondergeschiktheid aan de minister is geen sprake. De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden bij koninklijk besluit benoemd en de commissie beschikt over een onafhankelijk secretariaat, terwijl de minister – zoals de raad [Raad van State, red] terecht constateert – geen invloed heeft op de individuele beslissingen van de commissie.' De commissie is op 6 april 1999 geïnstalleerd.

Taken

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder erkende METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Hoe de CCMO deze taak in het afgelopen verslagjaar heeft uitgevoerd is terug te vinden in deel 3 van het verslag: toetsingssysteem (blz 42).
- toetsingscommissie (TC). De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de wmo en de Embryowet. Meer informatie hierover staat in deel 1 van het verslag: centraal beoordeeld onderzoek (blz 26).
- bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij slechts een marginale toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de METC's zelf niet kunnen uitvoeren en bestaat uit:

- het controleren van de Clinical Trial module van de EudraVigilance-databank op recente onverwachte, ernstige bijwerkingen.
 - het controleren van de Eudract-databank op inspectiegegevens. De eindverantwoordelijkheid voor de inhoudelijke beoordeling van het geneesmiddelenonderzoek ligt onverminderd bij de erkende METC's. Verderop in dit deel staat een korte evaluatie van de BI-taak.
 - beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar cq beroep tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven oordelen. Sinds 1 maart 2006 treedt zij niet meer op als beroepsorgaan bij oordelen die op of na die datum door de erkende METC's zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek. Voor deze oordelen kan de indiener tegenwoordig bezwaar aantekenen bij de oordelende METC.
- Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve oordelen in het afgelopen verslagjaar staan op blz 20. Ingekomen bezwaren tegen afgewezen METC-leden staan op blz 48.
- registratie onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt, en daarvan geregeld aan betrokkenen verslag te doen, oa via haar jaarverslagen.
 - signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijks over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtscellen en embryo's. Dit is te vinden op blz 22.

- voorlichtingstaak. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen dat in Nederland wordt gedaan. Onderzoekers, politiek, pers en publiek weten de CCMO in toenemende mate te vinden. Wat dat in cijfers betekende voor 2007, staat verderop in dit deel, en bij het overzicht presentaties (blz 66).

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in Standard Operating Procedures (SOP's) en een handboek secretariaat. Deze worden op gezette tijden geactualiseerd en doorgenomen met het secretariaat. De update van 2007 was wegens grote drukte op het secretariaat aan het einde van het verslagjaar nog niet voltooid.

Termijnen

Bij het toetsen van onderzoek zijn alle toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Zo ook de CCMO. Gemiddeld had zij 77 dagen nodig om bij de 45 primaire indieningen in 2007 tot een oordeel te komen. Dit is exclusief eventuele klokstops. Voor veel van door haar beoordeeld onderzoek gelden afwijkende, langere termijnen. Een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO daarom niet zoveel. Wat meer zegt is of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie de wettelijke termijn die voor dat type onderzoek geldt, heeft overschreden. Van de 45 beoordeelde onderzoeksdoSSIERS in 2007 bleek dit bij dertien primaire beoordelingen het geval (29%). Vooral bij onderzoek op het gebied van somatische celtherapie kwam het vaak tot overschrijding van de termijn: bij vijf van de acht studies was hiervan sprake. Ook de twee



antisense studies wist de CCMO niet binnen de wettelijke termijn die voor de beoordeling van dergelijk onderzoek staat (zestig dagen) af te ronden.

In haar rol als bevoegde instantie heeft de CCMO 594 onderzoeksdossiers marginaal getoetst. Het aantal van 594 beoordelingen door de BI lijkt af te wijken van het aantal geneesmiddelenonderzoeken van 582, waaronder ook de geneesmiddelenonderzoeken vallen die de CCMO als toetsingscommissie heeft beoordeeld. Het aantal geneesmiddelenonderzoeken is echter geteld op basis van het aantal METC-besluiten. Het verschil komt voort uit de verschillende termijn-lengte van de beoordelingsprocedures en het niet-synchroon lopen van de beoordelingen. Voor de zogenaamde BI-toets staat een termijn van veertien dagen. In 545 van de gevallen was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen deze termijn af te ronden. Bij 49 onderzoeksdossier is de termijn overschreden. Meestal telde de overschrijding slechts enkele dagen. Bij zes onderzoeksdossiers duurde de beoordeling beduidend langer dan veertien dagen, omdat er op basis van zoeken in Eudravigilance een update van SUSAR-gegevens nodig bleek te zijn voor zowel de CCMO als de oordelende METC. Er werd pas een 'geen bezwaar' gegeven nadat deze aanvullende informatie was ontvangen.

Voor één onderzoeksdossier was 27 dagen nodig omdat de bevoegde instantie vragen had aan de indiener betreffende gegevens uit Eudravigilance. De beoordeling van een ander onderzoeksdossier liet 24 dagen op zich wachten omdat de toetsende commissie niet zeker was of zij bevoegd was om dit onderzoek te beoordelen.

Er was twijfel of dit klinisch onderzoek met wilsonbekwamen wel als therapeutisch gezien kon worden. Na overleg in de vergadering kwam de CCMO tot de conclusie dat het therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen betrof.

De bevoegde instantie heeft om deze reden de beoordeling uitgesteld. Voor één onderzoeksdossier was de termijn 23 dagen omdat er binnen de CCMO overleg nodig was over dit onderzoeksdossier.

Voorlichting

De CCMO kreeg in 2007 in totaal, via e-mail en brieven, ruim 850 inhoudelijke vragen. Dat zijn er zo'n dertien procent minder dan in 2006, het jaar waarin de gewijzigde WMO van kracht werd. Sindsdien is de website van de CCMO sterk uitgebreid met veelal praktische informatie over de (duale) toetsing van geneesmiddelenonderzoek. Het standaard onderzoeksdossier werd geüpdate, en er kwam een extra stappenplan voor de beoordeling door de bevoegde instantie.

Ook de informatie op de Engelse pagina's werd uitgebreid en waar nodig herzien. Bijna alle documenten zijn inmiddels zowel in het Nederlands als in het Engels beschikbaar. Het aantal bezoekers van de website steeg in 2007 tot boven de vierduizend per maand. Naast de inhoudelijke vragen kan men bij de CCMO sinds 1 februari 2006 ook terecht voor vragen betreffende de portal ToetsingOnline, en sinds 1 maart 2006 bovendien voor vragen aan de CCMO als bevoegde instantie. Hoeveel extra vragen dat heeft opgeleverd is nog niet bekend, maar een eerste schatting is dat het aantal mensen dat met vragen de CCMO belt danwel mailt, met de komst van ToetsingOnline en de gewijzigde WMO meer dan verdubbeld is.

Een nieuwe Standard Operating Procedure Vraagafhandeling, voorzien voor 2008, moet zorgen voor een verdere professionalisering van de vraagbaakfunctie van de CCMO. Het secretariaat heeft verschillende bijeenkomsten gehouden voor de erkende METC's om het werken met ToetsingOnline te demonstreren en nader toe te lichten. Ook werden er, zoals elk jaar, weer meerdere presentaties over de WMO in het land verzorgd (zie overzicht Presentaties blz 66).

CCMO als BI

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelenonderzoek. Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) voert de BI slechts een marginale toets. Deze bestaat uit het controleren van de Europese Eudravigilance-databank op relevante bijwerkingen die niet in het onderzoeksdossier worden gemeld (SUSAR's). Deze bijwerkingen zijn niet bekend bij de erkende METC, die de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier doet. Zij heeft namelijk geen toegang tot de EU-bijwerkingendatabank. Verder controleert de CCMO inspectiegegevens in de Europese Eudract-database. Voor klinisch onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen wordt op advies van een ziekenhuisapotheker uit de CCMO de Eudravigilance-databank geraadpleegd.

De CCMO heeft in 2007 als BI 594 onderzoeksdossiers beoordeeld. Uiteindelijk heeft de CCMO voor alle onderzoeksdossier een 'geen bezwaar' gegeven. Voor negentien onderzoeksdossier is de METC tevens geïnformeerd over bevindingen uit de Eudravigilance-databank.

De bevoegde instantie ontvangt alert meldingen vanuit de Europese EudraCT-databank.

De oordelende METC is 47 keer geïnformeerd over alert meldingen vanuit de Europese EudraCT-databank over een negatieve beoordeling van een klinische onderzoek of een tijdelijke studiestop elders in de EU.

Sinds september 2007 heeft de CCMO als BI toegang tot het Eudravigilance Data Analysis System, een systeem dat het zoeken en analyseren van gegevens uit de Eudravigilance databank moet verbeteren. Voor reacties in de Post Marketing Module van Eudravigilance kan men nu relatieve risico's uit de databank halen. Echter, de analyse van gegevens uit de Clinical Trial Module van de Eudravigilance dient door de Eudravigilance Working Group van de EMEA nog nader uitgewerkt te worden. Dit betekent dat het Eudravigilance data Analysis System op dit moment een overzicht van reacties met aantallen kan leveren, maar dat verdere statistische onderbouwing van deze getallen nog ontbreekt.

Bij ontvangst van een substantieel amendement heeft de CCMO als BI de databanken geraadpleegd indien de wijzigingen van invloed zijn op de controle van de Eudravigilance databank. Na evaluatie van de beoordeling van de substantiële amendementen is de CCMO per 1 oktober overgegaan op het automatisch afgeven van een geen bezwaar voor een substantieel amendement in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling in goede handen is bij de oordelende METC. De oordelende METC kan indien nodig advies vragen bij de CCMO wanneer zij gegevens uit Eudravigilance databank nodig denkt te hebben om tot een oordeel te komen. De CCMO heeft

vanaf 1 oktober één keer een dergelijke adviesaanvraag van een METC ontvangen.

Archiefwet

In 2007 zijn de criteria en termijnen voor het bewaren van archiefstukken door de CCMO goedgekeurd. Het belang hiervan vindt zijn oorsprong in de Archiefwet en het Archiefbesluit. Deze regelingen zien op de wijze waarop de rijksoverheid waarborgt dat belangrijke informatie toegankelijk is en bewaard blijft. Het vaststellen van de criteria wordt gedaan middels de methode institutioneel onderzoek. De CCMO en haar taakvervulling zijn meegenomen in het onderzoek naar patiëntenbeleid van het ministerie van vws. Uit dit onderzoek is een rapport gekomen, waarop de selectielijst is opgesteld en voorgelegd aan de Rijksarchivaris. Na diens positieve advies is de lijst vastgesteld door de staatssecretaris van Cultuur samen met de zorgdragende minister. Daarmee is een traject van enkele jaren afgesloten.

De vaststelling van de selectielijst was voor de CCMO van groot belang. De stroom dossiers die met de invoering van haar taak als bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek op gang kwam, vormde een onverwacht grote belasting voor het secretariaat. Om die het hoofd te kunnen bieden was het noodzakelijk de verwerking ervan te stroomlijnen. Voordat met de vervanging door digitale kopieën kon worden begonnen, waarbij het origineel zou worden vernietigd, moest echter eerst het archiefcriterium voor de dossiers zijn vastgesteld. De CCMO is in 2007 dan ook direct begonnen met het vervangen van de ontvangen dossiers door een digitaal archief. Zij streeft

ernaar in de komende jaren de gehele informatiestroom via digitale weg te laten verlopen.

... en verder in 2007

Het jaar 2007 betekende voor de CCMO een ingrijpend jaar waarbij de bedrijfsprocessen kritisch onder het vergrootglas werden gelegd. Door de toegenomen werkdruk ontstonden capaciteitsproblemen en stagnatie van werkzaamheden dreigde. Veel werk werd verzet door de medewerkers van het secretariaat om de werkprocessen te stroomlijnen en waar mogelijk gebruik te maken van ICT-hulpmiddelen. In relatief korte tijd werd zo de basis gelegd voor het elektronisch onderzoeksdossier dat medio 2007 bij de CCMO werd ingevoerd. Dit vormde de opstap naar de digitale verspreiding van de vergaderstukken en het gebruik van laptops tijdens de plenaire CCMO-vergadering. Niet alle commissieleden zagen deze ontwikkeling direct met veel vertrouwen tegemoet. Sommigen wensten liever vast te houden aan het oude vertrouwde papier.

Toch werd een poging ondernomen en ontvingen de commissieleden in augustus de meeste vergaderstukken op zowel de oude vertrouwde manier in dikke enveloppen als op cd-rom. Na afloop van deze vergadering was de voltallige commissie overtuigd van het nut en gemak van de digitale verspreiding van de vergaderstukken. Het gebruik van de cd-rom met daarop de agenda inclusief hyperlinks waarmee eenvoudig doorgeklikt kan worden naar het te bespreken onderzoeksdossier, bleek vele voordelen te bieden. Ook de structuur van de onderzoeksdossiers zelf en de navigatiemogelijkheden binnen het dossier, werden door de commissie met veel enthousiasme begroet. Hiermee werd de vergadering van 13 september

2007 een mijlpaal in de korte geschiedenis van de CCMO. Het was de eerste vergadering waarvoor alle stukken digitaal verspreid werden. Ook werd gevierd dat de commissie voor de 100e maal bijeenkwam om gezamenlijk zich te buigen over de diverse onderzoeksdossiers. Tot ieders verrassing werd de vergadering onverwacht opgeluisterd door een kort bezoek van staatssecretaris Bussemaker, die in een betrokken toespraak haar waardering uitsprak voor het werk van de commissie en haar secretariaat.



Commissie

Leden

Prof dr ID de Beaufort

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr JH Beijnen

ziekenhuisapotheker

hoogleraar analytische geneesmiddelen toxicologie, Universiteit Utrecht

Prof dr LM Bouter

methodoloog

hoogleraar epidemiologie, VUmc Amsterdam

Prof dr AF Cohen

vice-voorzitter en farmacoloog

hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

Prof dr JLH Evers

voorzitter en embryodeskundige

hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universiteit Maastricht

Prof dr CMA Frederiks

verplegingswetenschapper

emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen

Prof dr mr JKM Gevers

vice-voorzitter en jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam

Prof dr JCJM de Haes

medisch psycholoog (lid vanaf 1 april, hiervoor plaatsvervangend lid)

hoogleraar medische psychologie, AMC Amsterdam

Prof dr E van Leeuwen

ethicus

hoogleraar filosofie en medische ethiek, VUmc Amsterdam

Prof dr MM Levi

arts

hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof dr BA Oostra

fundamenteel wetenschapper

hoogleraar moleculaire genetica, ErasmusMC Rotterdam

Prof dr J Passchier

medisch psycholoog (lid t/m 31 maart)

hoogleraar medische psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr PJJ Sauer

arts

hoogleraar algemene kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Prof dr JPJ Slaets

arts (lid vanaf 1 januari, hiervoor plaatsvervangend lid)

hoogleraar geriatrie, Rijksuniversiteit Groningen

Drs M Vos-van Gortel

proefpersonenlid

voormalig lid Raad van State

Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer

farmacoloog

hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht

Dr GJJW Bours

verplegingswetenschapper

Verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht

Prof dr DDM Braat

embryodeskundige

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

Prof dr J Denollet

medisch psycholoog (plaatsvervangend lid vanaf 1 november)

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

Prof mr JCJ Dute

jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr JDF Habbema

methodoloog

hoogleraar medische beslistkunde, Erasmus Universiteit Rotterdam

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

proefpersonenlid

lid Raad van State

Prof dr C Mummery

moleculair geneticus

hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart, Universiteit Utrecht

Prof dr P Vermeij

ziekenhuisapotheker

Mw prof dr MB Vroom

emeritus hoogleraar klinische farmacie, LUMC

Prof dr GMWR de Wert

arts (plaatsvervangend lid vanaf 1 januari)

hoogleraar Intensive care geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

ethicus (plaatsvervangend lid t/m 30 november)

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

Waarnemer namens het ministerie van VWS

Drs RM den Hartog-van Ter Tholen

beleidsmedewerker

directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek

Adviseurs

Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek,

Universiteit Maastricht

Adviseurs genterapie

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie,

Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr CH Bangma

hoogleraar urologie,

Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr AJM Berns

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen,

Universiteit van Amsterdam

Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

hoogleraar immuno hematologie, LUMC

Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

hoogleraar immunogenetica van transplantatie,

LUMC

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie,

Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr ADME Osterhaus

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam / ErasmusMC

Juridisch adviseur

Prof mr GRJ de Groot

bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht,

Vrije Universiteit Amsterdam

Secretariaat

Dr ir MDM (Monique) Al

secretaris medische zaken

Drs DL (Ineke) van den Boom

stafmedewerker communicatie

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

secretaris medische zaken

S (Seher) Hazinedar

secretaresse (in dienst t/m 31 maart)

MS (Maria) Hendro

medewerker managementondersteuning (in dienst t/m 30 november)

Dr MJH (Marcel) Kenter

algemeen secretaris

MK (Monika) Krystoporska

secretaresse (in dienst per 15 januari)

CJ (Carla) Mellema

coördinator bedrijfsvoering en informatievoorziening (BIV)

Mr RJ (Jim) Terwiel

secretaris juridische zaken

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

secretaris juridische zaken

Dr ir T (Trinette) van Vliet

secretaris medische zaken

Dr PJM (Paula) Vossebeld

secretaris medische zaken

PC (Nance) Wuïts-de Groot

secretaresse (in dienst per 21 maart)



Presentaties CCMO 2007

| titel presentatie | naam bijeenkomst | organisator | plaats | datum | spreker |
|---|---|---------------------|------------|-------------|----------------------|
| Determination of risk of new medicines & the trial regulatory system in the Netherlands | The Duff Report – the way forward | AHPPI | Londen | 13 februari | MJH Kenter |
| Een onderzoeker zonder bijwerkingen: kan dat? | Voorlichtingsbijeenkomst | MEC AZM/UM | Maastricht | 26 maart | MDM AI |
| ToetsingOnline: een geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Baumol? | Voorlichtingsbijeenkomst | MEC AZM/UM | Maastricht | 26 maart | MJH Kenter |
| Risicobeoordeling bij klinisch onderzoek met (wees)geneesmiddelen | Weesgeneesmiddelen hoe pak ik het aan? | Biofarmind | Vianen | 19 april | MJH Kenter |
| Clinical trials in the Netherlands and the role of the Central Committee (CCMO) | South Holland-Shanghai Pudong Co-Innovation Program | NFIA | Den Haag | 24 april | MJH Kenter |
| Patiënteninformatie nieuwe stijl | QA/GCP training voor CRA's en PM's | Julius Centrum | Utrecht | 7 mei | DL van den Boom |
| Wie toetst wat? | | | Utrecht | 7 mei | MDM AI |
| Medical research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees | Good Research Practices: GCP/ GLP 2007 | RUG | Groningen | 8 mei | MJH Kenter |
| Het kind als proefpersoon – welk risico is acceptabel? | Pediatrich onderzoek: het kind is geen kleine volwassene | NVFG | Utrecht | 5 juni | MJH Kenter |
| Determination of risk of new medicine | Annual Meeting | NTV | Wageningen | 13 juni | MJH Kenter |
| The assessment of clinical trials in the EU: time to change the role of competent authorities and research ethics committees? | 8th congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics | EACPT | Amsterdam | 30 augustus | MJH Kenter |
| Het kind als proefpersoon – welk risico is acceptabel? | Evaluatievergadering METC UMCG | UMCG | Groningen | 4 oktober | MJH Kenter |
| Complexe regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek – borging of afbraak van kwaliteit | Klinisch wetenschappelijk onderzoek: kwaliteit ingekaderd? | IKZ | Utrecht | 16 oktober | MJH Kenter |
| | | NVMETC | Nijmegen | 7 november | JLH Evers |
| Wat zou u doen? Kruip in de huid van de CCMO | Onderzoek met kinderen. | Boerhaave commissie | Delft | 20 november | MDM AI en MJH Kenter |



Gebruikte afkortingen

| | |
|---------------|---|
| ABR-formulier | Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier |
| AWB | Algemene wet bestuursrecht |
| BI | bevoegde instantie |
| CCMO | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek |
| IGZ | Inspectie voor de Gezondheidszorg |
| IVF | in vitrofertilisatie |
| METC | Medisch-Ethische ToetsingsCommissie |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction |
| TC | toetsingscommissie |
| VWS | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| WMO | Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen |
| ZBO | Zelfstandig bestuursorgaan |

Geneesmiddelenonderzoek

- Fase I: Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
- Fase II: Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
- Fase III: Bevestigend therapeutisch: testen 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.

CCMO

centrale commissie mensgebonden onderzoek

central committee on research involving human subjects

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

Colofon

| | |
|-------------------|--|
| Tekst en data | secretariaat CCMO |
| (Eind)redactie | Ineke van den Boom (CCMO) |
| Engelse vertaling | Wilkens CS, Leiderdorp |
| Ontwerp | Total Identity, Den Haag |
| Illustraties | Myrthe en Michael van Praet |
| Fotografie | Ineke van den Boom (CCMO) Gettyimages Shutterstock |
| Druk | Drukkerij Aeroprint Ouderkerk a/d Amstel |

April 2008, oplage 600 exemplaren

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

