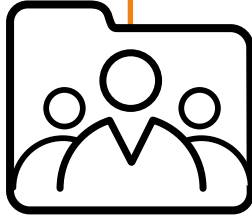
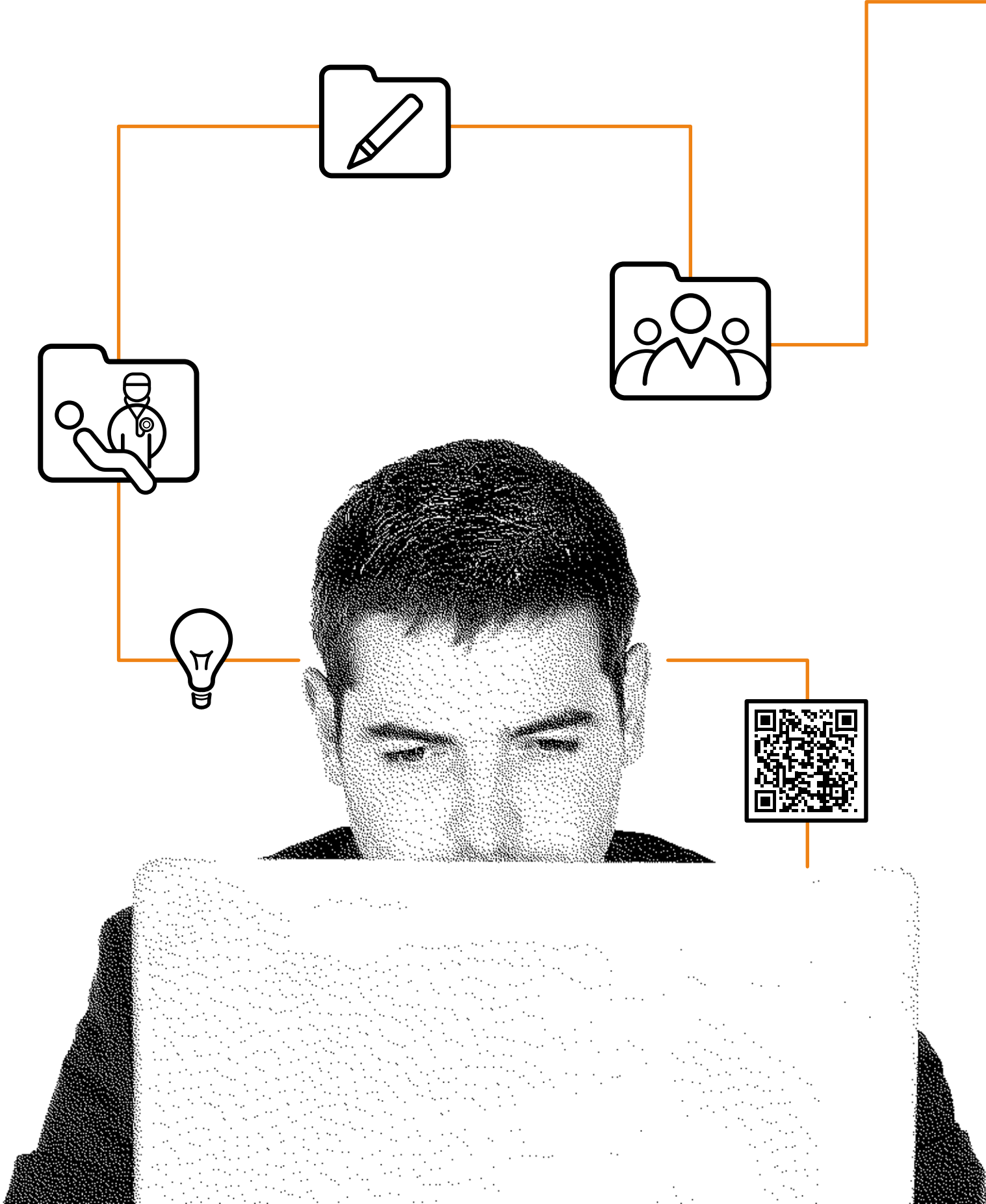


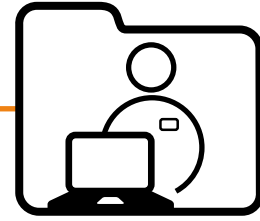


Onderzoek met proefpersonen

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

5	Voorwoord
6	Summary
7	Samenvatting
8	Kennismaking Rogier Bos, algemeen secretaris CCMO
10	Deel 1. Onderzoek met mensen
10	Onderzoek met mensen
12	<i>Kader: e-learning Onderzoekswijs.nl</i>
14	Cijfers 2012
14	– Afgewezen onderzoek
18	– Minderjarigen en wilsonbekwamen
19	– Geslachtscellen, embryo's en de foetus
20	– Centraal beoordeeld onderzoek
26	<i>Casusbespreking: De beoordeling van een VHP-dossier vanuit het perspectief van de CCMO als rapporteur</i>
28	Interview Klaas Hoekman, METC VUmc en bestuurslid NVMETC
30	Transparantie onderzoek
30	– Wob-verzoeken
33	<i>Kader: Voorzittersoverleg</i>
34	Interview Kees Schuyt, KNAW en Raad van State
36	<i>Kader: Tweede evaluatie WMO</i>
38	Deel 2. Wet- en regelgeving
38	– Stand van zaken WMO
39	– Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012)
40	– Nieuwe Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's
40	– Tweede evaluatie Embryowet
41	– Wijziging Wet op bijzondere medische verrichtingen
41	– Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
42	<i>Kader: Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik</i>
44	Interview Jelle Prins, Medisch Centrum Leeuwarden
46	Deel 3. Toetsingsstelsel
47	Toetsingscommissies
52	<i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>
58	Interview Mieke Trip, METC AMC en BROK-commissie NFU
60	Digitalisering
61	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
66	Interview Marcel Kenter, TI Pharma Life Sciences Academy
68	Presentaties en publicaties CCMO in 2012
74	Gebruikte afkortingen





Voorwoord

Het opzetten en uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek is een complexe aangelegenheid, niet in de laatste plaats vanwege de grote diversiteit aan wettelijke eisen en nadere regelgeving. Vooral rond geneesmiddelenonderzoek is de administratieve belasting voor klinisch onderzoekers sterk toegenomen. Ook bij andere medisch-wetenschappelijke studies is het nodig dat onderzoekers kennis hebben van de betreffende wet- en regelgeving. Deze ontwikkeling kent zeker ook positieve effecten. Voor de start van een studie een scherpe onderzoeksvraag formuleren, een weging maken van in te zetten meetmethodes en een plan ontwerpen voor de statistische analyse maakt dat de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijk onderzoek verbetert. Essentieel is wel dat klinisch onderzoekers goed worden geschoold in al deze facetten van het opzetten en uitvoeren van klinisch onderzoek.

Goede scholing en opleiding van klinisch onderzoekers vormt ook de basis van een efficiënt en kwalitatief hoogwaardig toetsingssysteem. Het delen en uitwisselen van kennis speelt daarbij een belangrijke rol. Verschillende partijen dragen daar veel aan bij. Zo initieerde de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra in 2006 de ontwikkeling van de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK-cursus). Inmiddels telt Nederland 5.000 BROK-geregistreerden. Ook binnen de STZ-ziekenhuizen is er steeds meer aandacht voor de scholing en opleiding van onderzoekers. De NVMETC speelt eveneens een voorname rol op dit gebied. De drie scholingsdagen die de Nederlandse Vereniging van METC's najaar 2012 organiseerde in Amsterdam, Zwolle en Nijmegen, zijn druk bezocht. De aanwezigen waardeerden de kwaliteit ervan zeer.

Op basis van veel voorkomende vragen uit het veld ontwikkelde de CCMO in 2012 een e-learning: Onderzoekswijs.nl. Onderzoekers,

maar ook METC-leden, kunnen hiermee kennis opdoen over de wet- en regelgeving rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Omdat wetenschap, onderzoek en wetgeving geregeld veranderen, zal de CCMO zorgen dat de e-learning actueel blijft. Ook zal de CCMO op termijn nieuwe thema's ontwikkelen en deze aan Onderzoekswijs.nl toevoegen. Daarbij zal zij het commentaar van onder andere onderzoekers, BROK-coördinatoren en METC-leden meenemen.

In het verslagjaar heeft de CCMO ook op andere wijze gestalte gegeven aan scholing en kennisoverdracht. Ze bezocht een groot aantal onderzoekscentra, universitair medische centra en STZ-ziekenhuizen en gaf daar presentaties en voorlichting over de in maart ingevoerde Richtlijn Externe Toetsing en het project Stroomlijning multicenteronderzoek. Daarnaast werkte zij mee aan meer dan 25 BROK-cursussen en leverde ze een bijdrage aan de drie scholingsdagen van de NVMETC.

De CCMO besteedde in 2012 ook veel aandacht aan het voorstel voor een Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Als het Europese Parlement en de Raad de verordening aannemen, dan leidt dit tot intrekking van de huidige Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken en aanpassing van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Gelijktijdig wordt door de Europese Commissie aan een nieuwe verordening over medische hulpmiddelen gewerkt.

Deze ontwikkelingen vragen bij uitstek om goede voorlichting en (bij)scholing.

De CCMO volgt de discussies op de voet en zal met nadruk letten op de kwaliteit en werkbaarheid van het toekomstige toetsingssysteem.

In 2013 zullen de contouren van de discussies over beide voorstellen in een stadium komen waarin duidelijker wordt of de nieuwe regel-

geving in Nederland is in te passen in het bestaande toetsingssysteem of dat vergaande aanpassingen nodig zijn. De CCMO probeert het veld zo goed mogelijk van de ontwikkelingen op de hoogte te houden.

In 2012 heeft de CCMO tevens de eerste tranche van het doorlopend toezicht bij de erkende METC's afgerond. Met deze nieuwe vorm van toezicht hoopt de CCMO bij te dragen aan het zichtbaar maken van wezenlijke en kwetsbare punten in het toetsingsproces. Ook worden METC's zo gestimuleerd om kritisch naar hun werkwijze te blijven kijken. De CCMO is tevreden over de kwaliteit van de toetsing die de METC's leveren. Verbeterpunten, zoals de wijze van verslaglegging en soms de beoordeling van de productinformatie, zijn aan de individuele METC's teruggekoppeld. Een rapport met generieke bevindingen is naar alle erkende METC's gestuurd en besproken tijdens het voorzittersoverleg. Doel is ook hier dat door het delen van kennis en kunde een leereffect optreedt.

De commissie en het bureau van de CCMO hebben in 2012 afscheid genomen van de heer Kenter die sinds de oprichting aan de CCMO was verbonden als algemeen secretaris. In het najaar van 2012 werd de heer Bos, voorheen werkzaam bij het CBG, bereid gevonden deze positie in te vullen.

De CCMO wil iedereen dank zeggen voor de medewerking in 2012.

Gerard Koëter
Voorzitter CCMO

Summary

This Annual Report contains facts and figures on the research files reviewed by the accredited multicentre research ethics committees (MRECs) and the CCMO in 2012, and which fall within the framework of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and/or the Embryo Act. It also provides an overview of the most important developments in and changes to the relevant legislation. Information is also given on the Dutch review system and the individual reviewing committees, including the CCMO.

In 2012 the accredited MRECs and the CCMO reviewed marginally less research files (1738) than in 2011 (1814). In 2012 2.4 percent of these were issued a negative decision, less than in 2011 (4%). Just as in previous years, a little more than half of the research files reviewed in 2012 were intervention studies (58%). The other studies fell under the category observational research. Approximately one third of the studies reviewed concerned research with medicinal products, of which more than half were sponsored by the pharmaceutical industry for registration purposes. The remaining medical ethical research with medicinal products was carried out on the initiative of (academic) researchers (investigator initiated). Analyses of figures from a number of years show no indication of there being a clear increase or decline in these types of research.

The annual figures also offer a broad insight into the number of research subjects required to carry out the studies. For studies submitted in 2012 there were more than 322,000; a similar level to the number of research subjects in 2011. More than 41,000 research subjects (13%) participate in research with a medicinal product and almost 70,000 (22%) in other types of intervention research. Just as in previous years the majority of research subjects participate in observational research: more than 211,000 (65%).

Adult research subjects are generally requested to participate in studies. Approximately 11 percent of the research files reviewed concerns medical ethical research with (or including) children younger than twelve years; in 9 percent of the studies (also) children within the age category twelve to seventeen years. In almost 3 percent the participation of incapacitated adults is required.

In 2012 the CCMO concluded the review of thirteen cell therapy studies. Three vaccine studies, three malaria studies and two studies with cellular vaccine were also reviewed. Also, four clinical gene therapy or GGO studies (genetically modified organisms) and one with antisense oligonucleotides were reviewed. Furthermore, the CCMO reviewed six studies concerning embryo research in the year under review.

Changes to the existing Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) came into force on the 1st of July 2012. A significant change is the re-establishment of the possibility to submit an appeal to the CCMO against a decision issued by an accredited MREC for a study with a medicinal product. Furthermore, an ongoing study can be halted by the CCMO or minister of Health, Welfare and Sport (in the case of the CCMO being the reviewing committee) if there is valid reason to suspect there are unacceptable risks to the research subject. The Act was also altered to take into account the plans to allow for future digital submission of research files. Lastly, under the new Act the independent expert no longer has to be a certified doctor.

In 2011 the CCMO started continuous oversight activities. Sixteen research files from eight accredited MRECs were requested for further analysis. All of these concerned research with medicinal products as defined in the WMO.

The outcome was predominantly positive: in all studies the safety of the research subjects and the integrity of the research data was not jeopardised in any way. However, one MREC had a member who was also appointed as advisor to the researchers of the centre linked to that particular MREC. The CCMO deemed that these posts cannot be held by the same person. The manner in how the meeting minutes are compiled was also a point of improvement for all MRECs. With these necessary points of improvement in mind indicators were established and communicated to all MRECs. These form the basis for future continuous oversight activities.

In order to assist researchers in how to comprehend the complex legislation with regards to medical ethical research, the CCMO developed an e-learning tool in 2012: Onderzoekswijs.nl. Frequently asked questions posed by stakeholders, and the CCMO's experience, were used to develop the tool optimally.

In this annual report the CCMO has also made room for a case discussion. It concerns a discussion on the CCMO's experiences as reporting member state in the process of reviewing a VHP-file (Voluntary Harmonisation Procedure).

Samenvatting

In dit jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdoossiers die in 2012 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. Daarnaast kunt u hier kennisnemen van de belangrijkste ontwikkelingen en wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. Ook vindt u in dit verslag informatie over het Nederlandse toetsingssysteem en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

In 2012 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO iets minder onderzoeksdoossiers (1738) dan in 2011 (1814). In 2012 werd 2,4 procent hiervan afgewezen, minder dus dan in 2011 (4%). Net als in voorgaande jaren bestond in 2012 iets meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdoossiers uit interventieonderzoek (58%). De andere studies vielen onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde van de beoordeelde onderzoeksdoossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek, waarvan ruim de helft door de farmaceutische industrie wordt gesponsord ten behoeve van registratie. Het overige deel van het medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd op initiatief van (academisch) onderzoekers (*investigator initiated*). Analyses over meerdere jaren laten op geen van deze aspecten overigens een duidelijke op- of neergaande trend zien.

De jaarcijfers geven ook globaal inzicht in het aantal benodigde proefpersonen. Voor onderzoek ingediend in 2012 zijn dat er ruim 322.000; een vergelijkbaar niveau als in 2011. Ruim 41.000 proefpersonen (13%) daarvan zijn betrokken bij geneesmiddelenonderzoek en bijna 70.000 (22%) bij overig interventieonderzoek. Net als in de voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: ruim 211.000 (65%).

Voor het meeste onderzoek worden volwassen proefpersonen gevraagd. Circa 11 procent van de beoordeelde onderzoeksdoossiers betreft medisch-wetenschappelijk onderzoek met (ook) kinderen jonger dan twaalf jaar; in 9 procent van de doossiers (ook) kinderen in de leeftijds-categorie van twaalf tot en met zeventien jaar. Bij circa 3 procent van het onderzoek, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame volwassenen nodig.

In 2012 heeft de CCMO de beoordeling van dertien celtherapiestudies afgerond. Daarnaast zijn er drie vaccinstudies, drie malaria'studies en twee onderzoeken naar een cellulair vaccin beoordeeld. Ook zijn vier studies met klinische genterapie of GGO (genetisch gemodificeerde organismen) en één onderzoek met antisense oligonucleotiden beoordeeld. Verder heeft de CCMO in dit verslagjaar zes doossiers met betrekking tot embryo-onderzoek getoetst.

Per 1 juli van dit verslagjaar is de WMO gewijzigd. Een belangrijke aanpassing is het herstel van de mogelijkheid om bij de CCMO administratief beroep aan te tekenen tegen een door een erkende METC uitgebracht oordeel over een geneesmiddelenonderzoek. Verder kan lopend onderzoek door de CCMO of door de minister (als de CCMO zelf de toetsende commissie is) worden opgeschort als er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat er sprake is van onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen. Met het oog op de toekomst is in de wet ruimte gemaakt om doossiers digitaal te kunnen indienen. Ook hoeft de onafhankelijke deskundige door de wijziging van de WMO niet meer per se een arts te zijn.

De CCMO is in 2011 gestart met doorlopend toezicht. In dat kader zijn in 2012 zestien onderzoeksdoossiers van acht erkende METC's nader geanalyseerd. Het betrof in alle gevallen

geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO. De uitkomst was overwegend positief: nergens bleek de veiligheid van proefpersonen of de integriteit van de onderzoeksgegevens in het geding. Bij één METC had een lid van de commissie tevens een adviesfunctie voor onderzoekers in de instelling. Deze twee functies achtte de CCMO niet verenigbaar. Bij alle betrokken METC's was de wijze van verslaglegging een verbeterpunt. Vanuit de noodzakelijke verbeterpunten zijn indicatoren vastgesteld die aan alle erkende METC's zijn toegestuurd. Deze dienen als basis voor toekomstig doorlopend toezicht.

Om klinisch onderzoekers op weg te helpen bij het doorgronden van de complexe wet- en regelgeving rond medisch-wetenschappelijk onderzoek, heeft de CCMO in 2012 een e-learning ontwikkeld: Onderzoekswijs.nl. Hierbij is gebruikgemaakt van veel voorkomende vragen uit de praktijk en de ervaring van de CCMO.

Ook in dit jaarverslag heeft de CCMO een casusbespreking opgenomen. Het betreft een uiteenzetting van de ervaringen van de CCMO als rapporterend lidstaat bij de beoordeling van een VHP-dossier (Vrijwillige Harmonisatie Procedure).

‘Alles begint met goed naar elkaar luisteren’

Op vrijdag 23 november 2012 was de sollicitatiecommissie eruit: dr Rogier Bos werd de nieuwe algemeen secretaris van de CCMO. Wie is hij? En wat kunnen onderzoekers en METC's van hem verwachten? ‘Het is een vreselijk cliché om jezelf een bruggenbouwer te noemen, ik weet het, maar het is in deze functie wel heel belangrijk.’

Rogier Bos (52 jaar) werkte als onderzoeker bij Pharming en TNO en daarna als leidinggevende bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). ‘Helpen om mensen gezonder te laten leven. Dat motiveert me’, zegt Bos, vanaf 1 januari 2013 de nieuwe algemeen secretaris van de CCMO.

‘In mijn onderzoekstijd werkte ik mee aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor baby's en kleine kinderen met de ziekte van Pompe. Iedereen bij Pharming was enorm gedreven. Het was een hele fijne omgeving’, zegt hij. Zelf deed Bos toen vooral laboratoriumonderzoek. ‘De lijntjes waren kort. De mensen op mijn kamer werkten ook samen met de *principal investigator* aan het opstellen van onderzoeksprotocollen. Iedereen was zeer betrokken bij de ontwikkeling van het medicijn’, vertelt hij. ‘Dat was heel natuurlijk: het bedrijf, de artsen en de patiënten vonden elkaar in een gemeenschappelijk doel, ook al waren de belangen verschillend. De waarde van dat uitgangspunt zag ik later vaak bevestigd in leidinggevende functies. Samenwerken kan prima, zelfs als de belangen schijnbaar tegengesteld zijn, als je het gezamenlijke doel maar goed benoemt.’

In 2001 stapte Rogier Bos over naar het RIVM. Daarmee verruilde hij het bedrijfsleven voor de overheid en de onderzoeksweld voor die van toezicht en controle. ‘Dat was wennen. Een onderzoeker is op zoek naar een oplossing, een toezichthouder past wetten en regels toe. Maar er is ook een gemeenschappelijk doel: de patiënt aan goede medicijnen helpen. De overheid ziet er daarbij op toe dat patiënten worden beschermd tegen slechte geneesmiddelen of haastwerk’, vertelt Bos. ‘Vanuit mijn ervaring kan ik het belang van de overheid als toezichthouder verbinden aan de rol van de industrie en die van zorgverleners.’

‘Hoewel de CCMO bijdraagt aan de scholing van onderzoekers en METC-leden, is zij in eerste instantie toezichthouder en toetsende

commissie. Onderzoeksprotocollen dienen aan de gestelde eisen te voldoen. We kunnen onderzoekers ondersteunen met duidelijke instructies, zodat het gemakkelijker wordt om inzicht te krijgen in de regelgeving, want die is vaak complex. Ook willen we het indieningsproces verder digitaliseren en ons best doen om het binnen de wettelijke en technische mogelijkheden zo handig en slim mogelijk in te richten’, zegt Bos. ‘Ik kan geen harde garanties geven dat het morgen allemaal is geregeld. Voorop staat dat ik me er graag voor wil inzetten.’

Rogier Bos heeft zin in zijn nieuwe functie. ‘Het leuke van deze plek is dat je wezenlijk bijdraagt aan de strategievorming van de organisatie. De omgeving van de CCMO en de METC's verandert sterk. De contouren van de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik worden nu zichtbaar. Die heeft een grote impact op de medisch-ethische toetsing in Nederland. De betrokkenheid van de erkende METC's en de CCMO is nodig om te onderzoeken hoe we daar gezamenlijk bij kunnen aanhaken’, zegt hij. ‘Nederland kent een gedecentraliseerd systeem. De erkende METC's zitten dicht op het veld, hebben veel kennis in huis en direct contact met de onderzoekspraktijk. Ik wil graag horen wat zij willen en hoe zij hun rol in de toekomst zien. Dit voorjaar zal ik ze bezoeken’, vertelt hij. ‘Alles begint met goed luisteren. Natuurlijk komen er op gegeven moment besluiten uit Europa. Dan gaat het erom een oplossing te vinden om de CCMO en de METC's gezamenlijk een relevante rol te laten spelen in de toetsing van mensgebonden onderzoek’, zegt Bos. ‘Het is een vreselijk cliché om jezelf een bruggenbouwer te noemen, ik weet het, maar het is wel wat ik belangrijk vind: zoeken naar het gemeenschappelijke doel met behoud van de verschillende belangen en waarden.’

‘De Europese verordening zal veel impact hebben op de Nederlandse werkwijze’



Rogier Bos
nieuwe algemeen secretaris van de CCMO

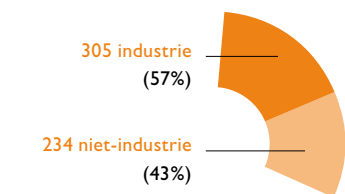
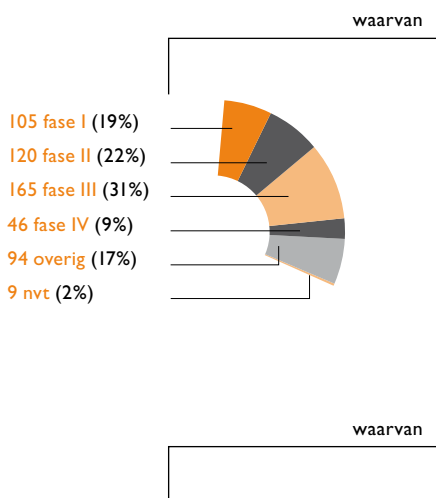
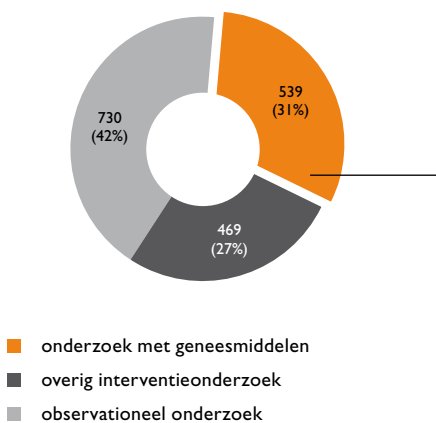
Deel I. Onderzoek met mensen

Aantal onderzoeksdossiers in 2012

CCMO | jaarverslag 2012

10 | 11

totaal 1738 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 staat tevens aan welke eisen het onderzoek moet voldoen. De toetsingscommissie beoordeelt of het voorliggende onderzoek ook daadwerkelijk aan die eisen voldoet. De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en/of (rest)embryo's is geregeld in de Embryowet. Ook deze wet stelt een inhoudelijke beoordeling van het gehele onderzoek, ditmaal voorbehouden aan de CCMO, verplicht. In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers die in 2012 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: interventieonderzoek en observatieel onderzoek. Bij interventieonderzoek wordt de bestaande situatie van de proefpersoon opzettelijk gewijzigd. De proefpersoon krijgt een prikkel toegediend en het effect daarvan op het lichaam wordt bestudeerd. Voorbeelden van dergelijke prikkels zijn het toedienen van een (nieuw) geneesmiddel, het testen van een nieuw medisch hulpmiddel of een voedings-

middel. Er zijn daarnaast nog andere vormen van interventieonderzoek, zoals onderzoek naar een nieuwe operatietechniek of onderzoek waarbij een psychosociale interventie plaatsvindt. Bij observationeel onderzoek wordt geen prikkel toegediend. Er vindt alleen een analyse plaats van de bestaande situatie. Bij observationeel onderzoek worden soms wel invasieve handelingen verricht, zoals het afnemen van een buisje bloed om normaalwaarden vast te stellen.

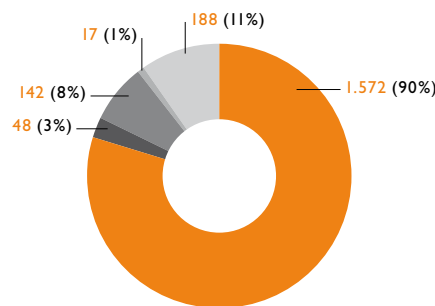
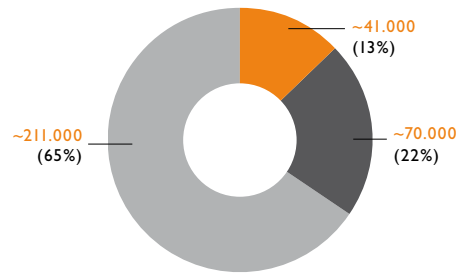
Net als in voorgaande jaren bestond in 2012 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (58%). De rest (42%) viel onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde (31%) van de beoordeelde onderzoeksdossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. De farmaceutische industrie diende van deze dossiers 57 procent in. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met registratie ervan voor de markt als uiteindelijk doel. De overige 43 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral gedaan om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van al bestaande middelen te optimaliseren of het indicatiegebied ervan uit te breiden.

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 patiënten en gezonde proefpersonen essentieel. Alleen zo kan worden onderzocht of een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling veilig en werkzaam is bij de mens. De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek.

In de dossiers die in 2012 zijn beoordeeld, gaven de onderzoekers aan in totaal ruim 322.000 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat aantal ligt op een vergelijkbaar niveau als in 2011 (307.000). Ruim 41.000 proefpersonen (13%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen. Dit percentage vertoont in de afgelopen jaren een constant beeld. Bijna 70.000 proefpersonen (22%) zijn betrokken bij het overige interventieonderzoek. Net als in de voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: ruim 211.000 (65%).

Genoemde cijfers zijn gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting tijdens de uitvoering van onderzoek in Nederland zullen worden gevraagd om hieraan deel te nemen. De cijfers geven slechts een globale indruk. Veel onderzoek wordt namelijk in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder aanvangt dan in Nederland, zullen minder proefpersonen uit ons land worden gevraagd om een bijdrage te leveren. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in ons land eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter. Voor het meeste onderzoek worden volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (90%). Bij circa 11 procent van de beoordeelde onderzoeksdoossiers is het de bedoeling onderzoek uit te voeren bij kinderen onder de twaalf jaar. In 9 procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie van twaalf tot en met zeventien jaar. Bij circa 3 procent, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame volwassenen nodig. Soms maken proefpersonen deel uit van een studie met meer dan één van deze doelgroepen, bijvoorbeeld een onderzoek waarvoor zowel kinderen van onder als boven de twaalf jaar worden geworven. Dit leidt ertoe dat bij de hier genoemde percentages soms sprake is van dubbelstellingen, waardoor het totaal boven 100 procent uitkomt.



Aantal proefpersonen in 2012

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

totaal circa 322.000 proefpersonen in 2012

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)

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

e-learning

Onderzoekswijs.nl

Het opzetten en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek is een vak. De wet- en regelgeving rond klinisch onderzoek is uitgebreid en complex. Onderzoekers moeten zich heden ten dage deze regels en procedures eigen maken om goed beslagen ten ijs te komen. Dit draagt bij aan een efficiënte werkwijze en komt de kwaliteit van het onderzoek ten goede. Maar dat niet alleen: ook de proefpersoon is gebaat bij een goed opgeleide onderzoeker. Het adequaat monitoren van de veiligheid en het tijdig melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen aan de bevoegde autoriteiten draagt bij aan betere bescherming van de proefpersoon. Ook een correcte wervings- en *informed consent*-procedure is hierbij van belang. Deze en nog veel meer andere zaken komen aan bod in de BROK- en GCP-cursussen die in Nederland worden gegeven. De CCMO krijgt daarnaast jaarlijks veel verzoeken voor het geven van cursussen en presentaties over de wet- en regelgeving rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. In 2012 participeerde de CCMO in BROK-cursussen van UMC's en GCP-cursussen van STZ-ziekenhuizen. Daarnaast gaf de CCMO presentaties bij bedrijven, landelijke onderzoeksgroepen en congressen. Tevens beantwoordt zij ieder jaar per e-mail en telefonisch honderden vragen over deze onderwerpen. De CCMO doet dit omdat zij het belang van goed geïnformeerde en opgeleide onderzoekers inziet. Om het veld nog beter van dienst te zijn, ontwikkelde de CCMO in 2012 een e-learning voor klinisch onderzoekers: Onderzoekswijs.nl. Hiermee hoopt de CCMO een grotere doelgroep te bereiken dan mogelijk is via de gebruikelijke route van cursussen, presentaties en haar eigen website. Een groot voordeel van deze e-learning is dat die voor iedereen gratis toegankelijk is en dat het gebruik ervan niet aan een vaste tijd of plaats gebonden is. Onderweg of 's avonds op de bank met een laptop of tablet kunnen onderzoekers zo zelfstandig hun kennis verrijken.

Voor beginnende en ervaren onderzoekers

Op basis van ervaringen en veel voorkomende vragen uit de praktijk, heeft de CCMO de e-learning Onderzoekswijs.nl ontwikkeld. Bij de testfase van deze e-learning waren ook BROK- coördinatoren betrokken. Zij hebben kritisch gekeken naar de vragen en antwoorden die onderdeel uitmaken van de e-learning. Op basis van hun feedback is Onderzoekswijs.nl nog verder verbeterd. De e-learning is bedoeld voor beginnende en ervaren onderzoekers, jong en oud. Beginnende onderzoekers kunnen er kennis mee vergaren over regels en procedures die gelden bij de indiening en uitvoering van klinisch onderzoek. Ervaren onderzoekers kunnen met behulp van Onderzoekswijs.nl eventuele kennishiaten detecteren en zich zo nodig gericht verdiepen in bepaalde onderwerpen. Dit wordt ondersteund door de thematische opzet van Onderzoekswijs.nl. De verschillende thema's volgen het proces van het bedenken van een idee tot de indiening van het onderzoeksdossier en de uitvoering van de studie. Een aantal thema's start met een animatie waarin het onderwerp wordt geïntroduceerd, gevolgd door vragen over het thema. Na beantwoording van elke vraag, volgt het juiste antwoord met een toelichting. Onderzoekswijs.nl kent vooralsnog zes thema's: 'Toetsing verplicht?', 'Indiening onderzoek', 'Multicenteronderzoek', 'Uitvoering onderzoek', 'SAE's en SUSARs' en 'Overige wet- en regelgeving'.

Thema's met vragen, antwoorden en feedback

De animaties zijn bedoeld om op luchtige wijze het thema te introduceren. Zo start de animatie die het thema 'Toetsing verplicht?' inleidt met een gefrustreerde onderzoeker die worstelt met de vraag of zijn onderzoek moet worden getoetst volgens de WMO. Aan het eind ervan weet hij

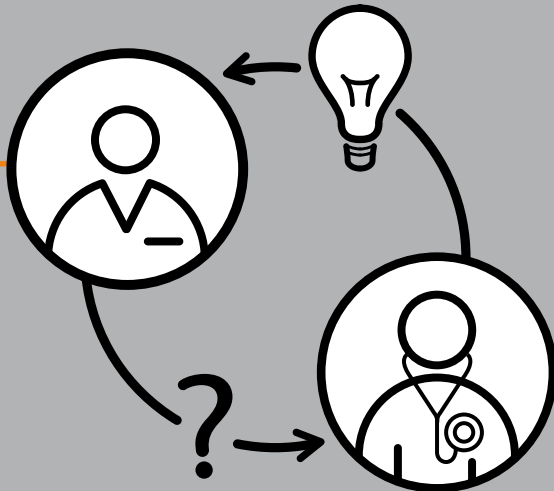


echter wel welke stappen hij moet ondernemen. Uiteraard is het niet mogelijk om in een animatie alle vormen van onderzoek te belichten, maar in de vragen die erop volgen, worden aan de hand van casuïstiek de overwegingen meegegeven die bepalend zijn voor de beslissing of een onderzoek wel of niet onder de reikwijdte van de WMO valt. De animatie bij het thema 'Multicenteronderzoek' leent zich er daarentegen juist heel goed voor om op eenvoudige en ludieke wijze te weten te komen welke drie stappen nodig zijn voor het verkrijgen van goedkeuring voor multicenteronderzoek. Ook hier volgen na de animatie een aantal vragen en antwoorden met feedback. Bij het thema 'Indiening onderzoek' ligt de nadruk op de documenten die onderzoekers bij de erkende METC en/of bevoegde instantie moeten indienen. Kennis hiervan komt de efficiëntie van het indieningsproces bij toetsingscommissies ten goede. In het thema 'Uitvoering onderzoek' wordt ingegaan op de *informed consent*-procedure, het indienen van amendementen, jaarlijkse voortgangsrapportages, het melden van de start- en einddatum van het onderzoek en de studieresultaten. In het thema 'SAE's en SUSARs' worden de verschillende termen uitgelegd. Ook is er aandacht voor het tijdig melden en instellen van DSMB's (*data safety monitoring board*).

Dynamisch leerinstrument

Voor zowel klinisch onderzoekers als de erkende METC's en de CCMO kan het gebruik van Onderzoekswijs.nl betekenen dat zij uiteindelijk minder tijd kwijt zijn aan de totstandkoming, indiening, begeleiding en beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie ook de interviews op blz 28–29 en blz. 58–59). Omdat wetenschap, onderzoek en wetgeving continu in ontwikkeling zijn, zal de CCMO deze e-learning steeds up-to-date houden. Onderzoekswijs.nl is zodoende een dynamisch leerinstrument.

Op maandag 3 december 2012 is Onderzoekswijs.nl in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam gelanceerd door prof dr Marcel Levi. Sindsdien kent de e-learning enkele honderden bezoekers per week. Met regelmaat ontvangt de CCMO via de feedbackknoppen van Onderzoekswijs.nl commentaar of vragen van onderzoekers die met de e-learning aan de slag zijn gegaan.



Cijfers 2012

In 2012 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO iets minder onderzoeksdossiers dan in 2011. In dat jaar kregen (na correctie van nagezonden oordelen) 1814 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2012 zijn dat er 1738. Dat laatste aantal zal iets hoger uitkomen als alle nagekomen METC-besluiten uit 2012 bij de CCMO zijn binnengekomen en verwerkt. De CCMO zal hierover rapporteren in haar volgende jaarverslag.

De cijfers laten zien dat in 2012 ongeveer evenveel geneesmiddelenstudies zijn beoordeeld als in de jaren daarvoor. In 2012 en 2011 waren dat er respectievelijk 539 en 550; in 2010 528. De verhouding tussen het percentage door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek en onderzoek ingediend door onderzoekers (57:43) bleef in 2012 ongeveer gelijk in vergelijking met de afgelopen jaren.

Afgewezen onderzoek

In 2012 zijn in totaal 42 negatieve besluiten geregistreerd. Afgezet tegen de in totaal 1738 genomen besluiten, komt het totale afwijzingspercentage uit op 2,4 procent. Dit is lager dan 2011; in dat jaar kwam het afwijzingspercentage uit op ongeveer 4 procent. De verschillen in de afwijzingspercentages tussen de erkende medisch-ethische toetsingscommissies onderling zijn onverminderd groot. Iets meer dan de helft van de commissies, om precies te zijn vijftien, nam het afgelopen jaar één of meer negatieve besluiten. Percentueel telt de METC Noord-Holland met vier afwijzingen op een totaal van 25 besluiten (16%) in 2012 de meeste negatieve besluiten. De toetsingscommissies METC Zuidwest Holland en IRB Nijmegen volgen met afwijzingspercentages van respectievelijk 11 en 8 procent. Negen METC's kwamen in 2012 een- tot tweemaal tot een negatief besluit. De CCMO kwam in 2012 tot vier negatieve besluiten (9%). Een bespreking van aan de CCMO toegewezen onderzoek is te vinden op blz. 18 – 25.

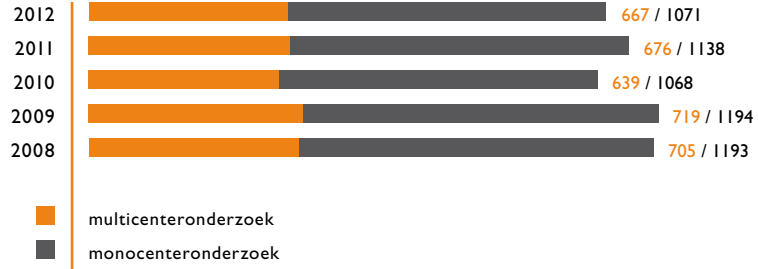
Beroepen

Sinds de WMO per 1 juli 2012 is gewijzigd, staat de mogelijkheid van administratief beroep tegen besluiten van erkende METC's weer open voor geneesmiddelenonderzoek. Bij een eerdere wijziging van de WMO was deze beroepsmogelijkheid vervallen en kon alleen beroep worden ingesteld tegen besluiten over niet-geneesmiddelenonderzoek. Tot 1 juli 2012 is er bij de CCMO geen administratief beroep ingesteld tegen een besluit van een erkende METC. Na de wetswijziging is viermaal administratief beroep aangetekend, waarbij het tweemaal ging om geneesmiddelenonderzoek. Hoewel het totaal van vier ingediende beroepen op jaarbasis niet noemenswaardig afwijkt ten opzichte van 2011 (totaal 3 beroepen), is er, doordat de vier beroepen pas in het tweede halfjaar van 2012 zijn ingediend, wel sprake van een duidelijke toename.

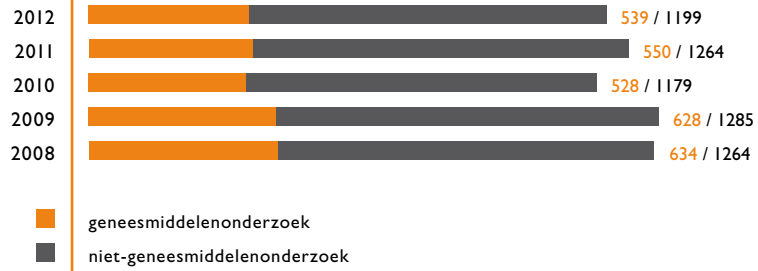
Twee in 2011 ingediende beroepen zijn in 2012 afgehandeld. In het eerste beroep stond de vraag centraal of het in een medisch-wetenschappelijk onderzoek is toegestaan om proefpersonen elektronisch toestemming te laten geven voor deelname aan het onderzoek. Meer in het bijzonder was aan de orde of digitale toestemming voldoet aan de eis van schriftelijke toestemming, zoals vervat in artikel 6 van de WMO. De CCMO achtte de afwijzing hiervan door de METC terecht. Hierbij heeft zij de redenering gevolgd dat in de Kamerstukken betreffende de WMO geen aanknopingspunten zijn te vinden voor een ruime uitleg van het begrip 'schriftelijk'. In een brief heeft de CCMO aan het ministerie van VWS gevraagd in hoeverre er in bijzondere omstandigheden mogelijkheden kunnen zijn tot het elektronisch verlenen van toestemming en welke voorwaarden en/of waarborgen daaraan zouden moeten worden verbonden. Dit verzoek was in 2012 nog bij het ministerie in behandeling. Het tweede beroep betrof een onderzoek waarbij werd voorgesteld een nieuw re-integratie- en revalidatieprogramma voor mensen met een reumatische aandoening te vergelijken met het gebruikelijke zorgtraject. Ondanks dat de CCMO het niet eens was met een ethisch bezwaar van de toetsingscommissie, was de CCMO van oordeel dat de toetsingscommissie terecht heeft besloten het onderzoek af te wijzen wegens gebrekkige methodologie en de verwachting dat de studie niet zal leiden tot nieuwe medische inzichten. De CCMO heeft de onderzoekers meegegeven dat de overwegingen van de METC om het onderzoek af te wijzen in het geval van een eventuele hernieuwde indiening voor de METC niet onoverbrugbaar zouden moeten zijn.

Van de nieuw ingediende beroepen is er één in 2012 afgehandeld. Dit betrof een onderzoek naar pijnstilling bij het plaatsen van een totale knieprothese. De CCMO bevestigde het oordeel van de toetsingscommissie, namelijk

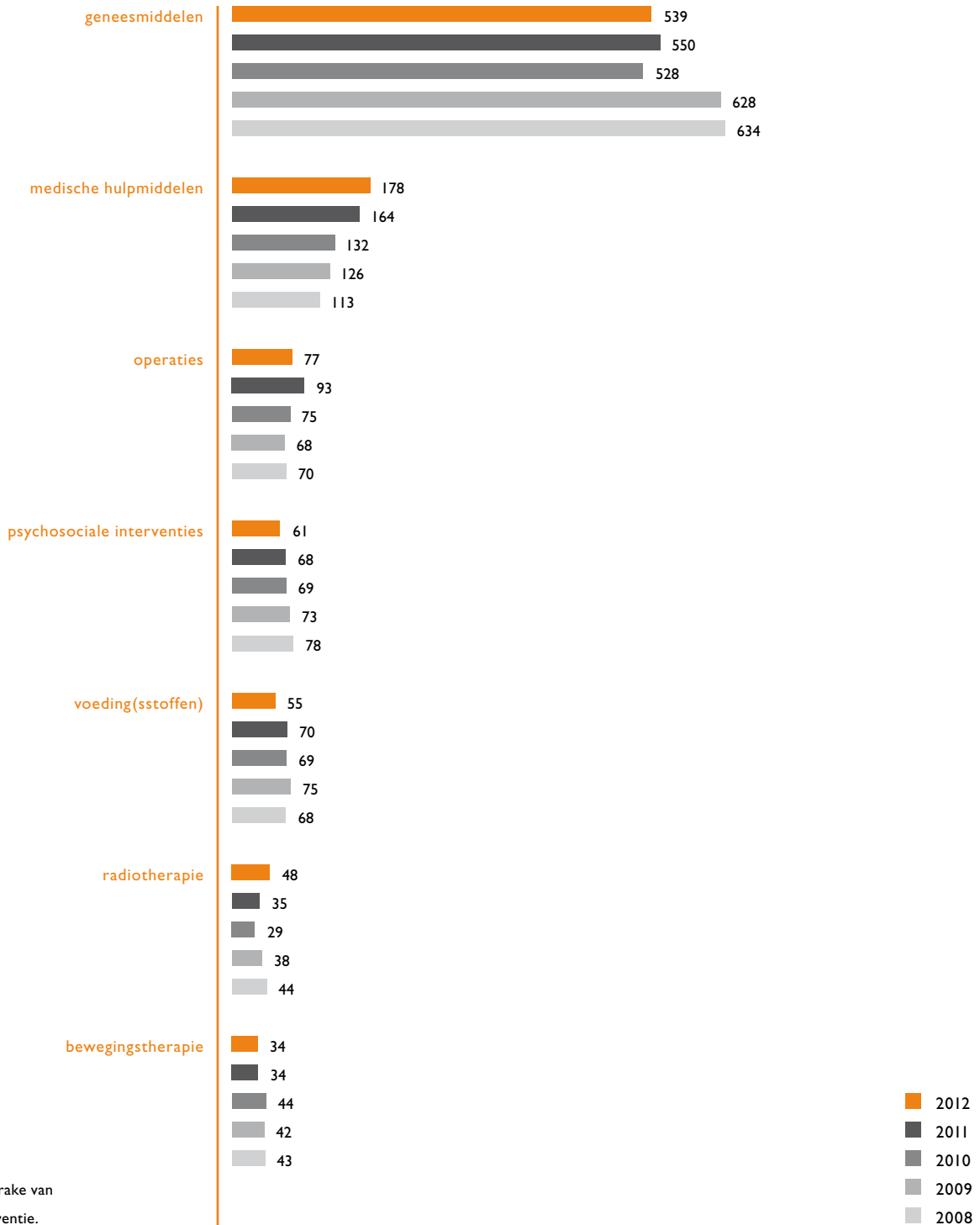
Aandeel multicenterstudies



Aandeel geneesmiddelenstudies

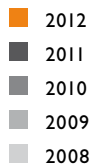
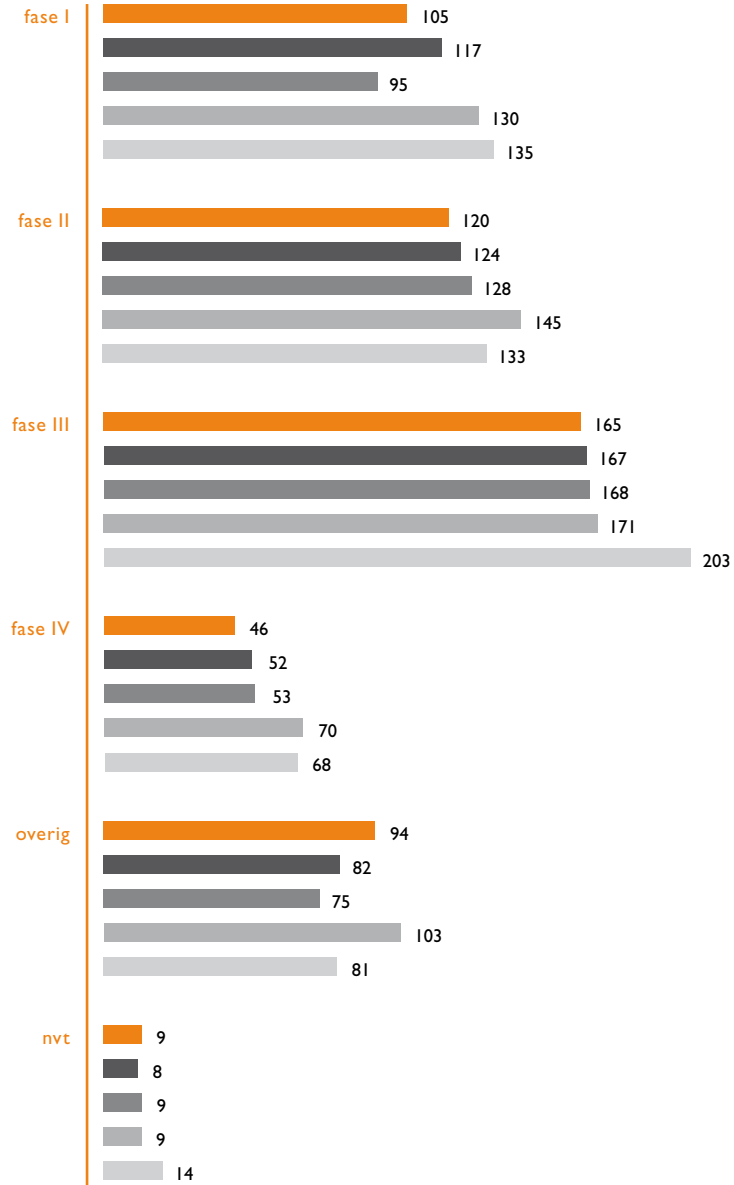


Type interventieonderzoek *



* Bij sommige studies is sprake van meer dan één type interventie.

Geneesmiddelenonderzoek per fase



dat onvoldoende aannemelijk is dat het onderzoek tot een nieuw wetenschappelijk inzicht zal leiden en dat het niet voldoet aan de methodologische eisen. Twee van de drie overige beroepen zijn ingetrokken nadat de opdrachtgever in overleg met de oordelende METC een oplossing had gevonden. Het vierde beroep is geagendeerd voor de eerste plenaire vergadering van de CCMO in het nieuwe jaar. De afhandeling ervan moet zodoende nog plaatsvinden.

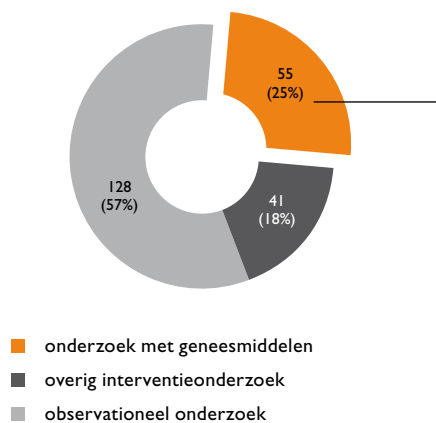
Bezwaren

In 2012 ontving de CCMO twee nieuwe bezwaarschriften gericht tegen door de CCMO afgewezen onderzoeksvoorstellen. Daarnaast ontving de CCMO twee nieuwe bezwaarschriften gericht tegen een afgewezen inhoudelijke wijziging (amendement) op eerder door de CCMO goedgekeurd onderzoek.

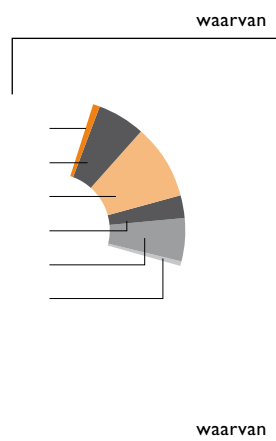
Ten opzicht van 2011 is het aantal bezwaarschriften fors afgenomen: van dertien in 2011 naar vier in 2012. Twee bezwaren zijn tijdens de hoorzitting ingetrokken, waarna het protocol in aangepaste vorm opnieuw is ingediend. De bezwaarprocedures van de overige twee bezwaren lopen nog. De afhandeling hiervan zal in 2013 plaatsvinden.

Studies met minderjarigen

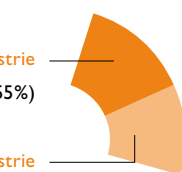
totaal 224 studies met minderjarigen



2 fase I (4%)
13 fase II (23%)
21 fase III (38%)
6 fase IV (11%)
12 overig (22%)
1 nvt (2%)



30 industrie (55%)
25 niet-industrie (45%)



Minderjarigen en wilsonbekwamen

Wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen 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 ten goede kan komen, maar alleen kan worden uitgevoerd met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort. Als extra eis stelt de wmo dat de risico's bij dergelijk onderzoek verwaarloosbaar moeten zijn en de bezwaren minimaal.

Bij 265 van de in totaal 1738 onderzoeks dossiers die in 2012 zijn beoordeeld, waren minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen betrokken (15%). Dit is vergelijkbaar met de aantallen in 2011; toen vonden 275 (ook 15%) van de in totaal 1827 studies plaats bij deze categorie proefpersonen. De 265 besluiten in 2012 betroffen in 107 gevallen therapeutisch en in 158 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 146 keer om observationeel onderzoek en twaalf keer om interventieonderzoek.

Studies met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen

De twaalf niet-therapeutische interventiestudies (tien bij minderjarigen, twee bij wilsonbekwame volwassenen) zijn allemaal door de CCMO beoordeeld. Daarnaast beoordeelde de CCMO twee observationele studies bij minderjarigen. Deze studies waren op grond van artikel 19 van de wmo door een erkende METC aan de CCMO overgedragen.

Elf van de in totaal veertien niet-therapeutische studies kregen, na een of meerdere vragenrondes, een positief oordeel. De eerste studie is een haalbaarheidsstudie (fase 1) met infusie

van IL-15-geactiveerde NK-cellen na stamceltransplantatie bij kinderen. Het betreft een celtherapiestudie (zie ook blz. 22). Twee andere studies omvatten geneesmiddelenonderzoek. Eén studie is gericht op de ontwikkeling van minitabletten voor slaapmedicatie voor kinderen met een ontwikkelingsstoornis. De andere geneesmiddelenstudie richt zich op de verbetering van de smaak van een bestaand middel ter behandeling en preventie van virusinfecties bij kinderen. Twee studies maken gebruik van beeldvorming met functionele MRI (fMRI). Daarbij wordt het functioneren van hersengebieden bestudeerd die betrokken zijn bij angstconditionering en beloning bij jongeren met een antisociale gedragsstoornis. In het andere onderzoek wordt gekeken naar de testhertesteeffecten van het verrichten van cognitieve hersentaken bij kinderen en volwassenen. Van de overige vijf studies met minderjarige proefpersonen richten zich er twee op optimale voeding voor zieke pasgeborenen, één op de frequentie van DNA-afwijkingen bij kinderen geboren na ICSI, één op de prevalentie van inspanningsastma na een ziekenhuisopname vanwege bronchiolitis en één op de effecten van voetondersteuning in verschillende zithoudingen op de armfunctie van spastische kinderen. De laatste positief beoordeelde studie is een onderzoek naar de verbetering van de kwaliteit van kunstmatige beademing door het plaatsen van externe banden bij volwassen *intensive care*-patiënten.

Drie studies zijn afgewezen. Bij twee beoogde onderzoeken met minderjarige proefpersonen was de belasting niet minimaal. Bij de derde studie, een interventieonderzoek bij wilsonbekwame volwassenen, ontbrak de groepsgebondenheid, was de klinische en wetenschappelijke relevantie onduidelijk en was sprake van methodologische onvolkomenheden.

Daarnaast beoordeelde de CCMO twee vervolgmetingen bij volwassen proefpersonen binnen studies die aan de CCMO zijn overgedragen toen de deelnemers nog minderjarig waren. Het betreft hier de TRAILS-cohortstudies naar de psychische gezondheid van jongeren, van (pre-)adolescentie tot volwassenheid. De CCMO heeft de bijbehorende protocollen goedgekeurd.

Geslachtscellen, embryo's en de foetus

In 2012 ontving de CCMO zes nieuwe dossiers op het gebied van embryo-onderzoek. Alle studies zijn na een aantal aanpassingen goedgekeurd. Twee studies vinden (deels) plaats met rest-embryo's: één studie gaat over de verbetering van de kweekcondities van pre-implantatie-embryo's, in de andere wordt gekeken naar mogelijke oorzaken van fouten bij de chromosoomsegregatie tijdens de eerste klievingsdelingen na ivf. De overige vier studies betreffen klinisch onderzoek naar de verbetering van de resultaten van vruchtbaarheidsbehandelingen, de invloed van hormonale stimulatie op de kans op innesteling in de baarmoeder, en manieren om de selectie van het beste embryo voor terugplaatsing in de baarmoeder te verbeteren.

Nieuwe ontwikkelingen

In september 2011 startte een Brits-Amerikaanse studie naar de veiligheid van het toedienen van pigmentcellen, gekweekt uit embryonale stamcellen, bij maculadegeneratie (MD). Dit is een progressieve oogziekte die uiteindelijk tot ernstige slechtziendheid en blindheid leidt. Januari 2012 verschenen de eerste resultaten van twee behandelde patiënten. De pigmentcellen bleken opgenomen te zijn in het oog en vertoonden geen tekenen van tumorontwikkeling. Ook werden de cellen niet afgestoten. Beide patiënten verdroegen de behandeling goed en gaven aan ook beter te zien. Inmiddels zijn er meer dan vijftien patiënten geïncubeerd. Meer resultaten worden in de loop van 2013 verwacht.

In februari 2012 verscheen een overzichtsstudie van de Cochrane Collaboration naar de resultaten van in totaal 33 studies met beenmergstamcellen die werden gebruikt om na een infarct de hartfunctie te verbeteren. Conclusie is dat de therapie een klein positief effect op de pompfunctie van het hart lijkt te hebben, maar dat het nog onduidelijk is of dit ook tot levensverlenging

leidt. In dezelfde maand verscheen een publicatie over een studie waarbij stamcellen uit het hart zelf waren gehaald. Deze zijn vermeerderd in het laboratorium en teruggespoten in het aangedane deel van het hart. De hartspier herstelde voor een deel, maar dit leidde niet tot een verbeterde pompfunctie.

Mei 2012 is een grote vergelijkende studie gepubliceerd die aantoonde dat het risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen geboren na kunstmatige bevruchting (ivf en icsi) iets groter is (ruim 7%) dan bij kinderen geboren na natuurlijke bevruchting (bijna 6%). Bij de studie zijn gegevens van ruim 300.000 kinderen, geboren na een kunstmatige of natuurlijke bevruchting, betrokken. Na correctie voor versturende factoren bleef bij de kinderen alleen een verhoogd risico bij bevruchting door icsi bestaan. Dit is in overeenstemming met bevindingen uit eerdere onderzoeken.

In oktober werd bekend dat de Nobelprijs voor de geneeskunde zou worden toegekend aan twee onderzoekers, Sir John Gurdon en Shinya Yamanaka, voor de ontdekking dat volwassen lichaamcellen kunnen worden geherprogrammeerd tot stamcel: de zogeheten ips-cellen (*induced pluripotent stem cells*).

In december verscheen een publicatie die aantoonde dat ook losse cellen (afkomstig van blaaswand of urineleiders) uit urine kunnen worden geherprogrammeerd: Chinese onderzoekers creëerden zo voorlopercellen, die zich daarna bleken te kunnen ontwikkelen tot verschillende soorten zenuwcellen. Op deze manier kan bijvoorbeeld worden onderzocht hoe neurologische ziekten ontstaan en wat de behandelmogelijkheden zijn.

Eind december verscheen ook een publicatie waarin een methode werd beschreven waarmee bij menselijke eicellen de celkern uit de ene eicel wordt getransporteerd naar de andere. Deze

eicel bleek daarna te kunnen worden bevrucht. De techniek is mogelijk te gebruiken om de overdracht van mitochondriale ziekten te voorkomen.

Centraal beoordeeld onderzoek

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

- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen;
- onderzoek naar vaccins (sinds 1 november 2009 alleen nog ongeregistreerde vaccins);
- onderzoek op het gebied van celtherapie;
- onderzoek op het gebied van gentherapie;
- onderzoek met antisense oligonucleotiden;
- onderzoek op het gebied van RNA-interferentie;
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen;
- onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet (zoals naar heroïneverslaving);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij voor het verkrijgen van deze cellen de proefpersonen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen (bijvoorbeeld het langs chirurgische weg verkrijgen van sperma);
- onderzoek met geslachtscellen waarbij in het kader van een ivf-behandeling embryo's tot stand worden gebracht (Embryowet);
- onderzoek met embryo's die zijn overgebleven na een ivf-behandeling (restembryo's) (Embryowet).

Vaccins

De CCMO beoordeelde in 2012 drie onderzoeks-dossiers voor vaccinstudies en drie malariastudies. Daarnaast beoordeelde de CCMO nog twee onderzoeken naar een cellulair vaccin; een derde onderzoek werd ingetrokken. De bespreking daarvan komt later aan de orde (zie Celtherapie, blz. 22–23).

Bij één van de vaccinstudies wordt een vaccin tegen gordelroos onderzocht bij mensen met een auto-immuunziekte. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op gordelroos en het ontwikkelen van ernstige complicaties daarbij. Het gebruikelijke vaccin tegen gordelroos bevat het verzwakte virus, dat echter nog te sterk is

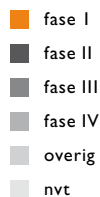
Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie



totaal 2012

totaal minderjarigen

waarvan geneesmiddelenonderzoek



voor deze patiënten. Er is een aangepast vaccin ontwikkeld waarin het virus nog verder geïnactiveerd is. Onderzocht wordt of dit vaccin goed wordt verdragen door mensen met een auto-immuunziekte en of het nog tot vorming van voldoende antilichamen tegen gordelroos leidt. De tweede vaccinstudie betreft onderzoek naar de mogelijkheid om een graspollenallergie immunologisch te behandelen. De bedoeling is dat het vaccin de allergenen uit de graspollen wegvangt voordat deze tot een allergische reactie kunnen leiden. De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin wordt onderzocht bij mensen met een graspollenallergie.

Tot slot was er een vaccinstudie naar de veiligheid en werkzaamheid van een nieuw malariavaccin. Het onderzoek vindt plaats in Zwitserland. De proefpersonen komen na vaccinatie naar Nederland om hier te worden geïnfecteerd met malariamuggen. Zo zal worden onderzocht of het vaccin werkt. De CCMO heeft alle drie de vaccinstudies goedgekeurd.

Naast deze haar wettelijk toegewezen studies, beoordeelde de CCMO in 2012 drie malaria-onderzoeken zonder een vaccin. Het betreft onderzoeken met een malaria-infectiemodel dat mogelijk kan worden gebruikt om de effectiviteit van malariavaccins te bepalen. In de beoordeelde studies wordt het immunisatieproces onderzocht na experimentele malaria-infectie in combinatie met een middel dat malaria voorkomt. De beoordeling is om pragmatische redenen door de CCMO uitgevoerd; er was een sterke samenhang met eerder door de CCMO beoordeelde studies van dezelfde onderzoeksgroep. De CMO Regio Arnhem-Nijmegen droeg eerder een studie uit deze onderzoekslijn aan de CCMO over. De CCMO heeft de drie malariastudies goedgekeurd.

Sinds 1 november 2009 beoordeelt de CCMO vaccinonderzoek alleen nog als het niet-geregistreerde vaccins betreft of niet-therapeutisch

interventieonderzoek met minderjarige of wilsonbekwame volwassen proefpersonen. De CCMO beoordeelde in het verslagjaar geen vaccinonderzoek met minderjarige of wilsonbekwame volwassen proefpersonen. In 2012 zijn zeven onderzoeken met geregistreerde vaccins door een erkende METC beoordeeld.

Celtherapie

In 2012 heeft de CCMO de beoordeling van dertien celtherapiestudies afgerond. Hiervan is één dossier afgewezen. De afgewezen studie betrof een onderzoek gericht op de verbetering van de bloedaanmaak bij patiënten met het myelodysplastisch syndroom (MDS) door toediening van allogene mesenchymale stromale cellen in het beenmerg. De CCMO vond dat een goede wetenschappelijke onderbouwing van het onderzoek ontbrak. De indieners gingen tegen dit besluit in bezwaar. In de hoorzitting is besproken dat het protocol een aantal essentiële wijzigingen behoefde. Het bezwaar werd om deze reden ingetrokken. De onderzoekers kunnen het protocol in gewijzigde vorm opnieuw indienen.

De CCMO heeft twee orthopedische celtherapie-onderzoeken positief beoordeeld. Eén onderzoek betreft een dubbelblind, gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van autologe botvormende cellen, na behandeling van vroegstadium niet-traumatische femurkopnecrose. Het andere orthopedische onderzoek betreft een studie naar de haalbaarheid en veiligheid van de toepassing van autologe kraakbeencellen in combinatie met allogene mesenchymale stamcellen en een fibrine celdrager voor kraakbeenherstel bij patiënten met kraakbeenlaesies. Het afnemen en toepassen van autologe cellen kan hier plaatsvinden tijdens één en dezelfde knieoperatie.

Daarnaast heeft de CCMO zeven oncologische celtherapiestudies goedgekeurd. Er is een studie

goedgekeurd waarin de veiligheid van een cellulair product van autologe geactiveerde perifere bloedmononucleaire cellen wordt onderzocht bij patiënten met prostaatkanker. Het product is in de Verenigde Staten reeds geregistreerd voor de behandeling van mannen met asymptomatische of minimaal symptomatische gemetastaseerde castraatresistente prostaatkanker.

Ook is een studie goedgekeurd waarin de haalbaarheid van de toediening van geactiveerde allogene NK-cellen na een allogene stamceltransplantatie bij kinderen met refractaire of recidiverende leukemie wordt onderzocht. Daarnaast is een studie goedgekeurd naar de veiligheid en haalbaarheid van een vaccin met dendritische cellen, geladen met hematopoëtische *minor histocompatibility* antigenen en gecombineerd met een infusie van donorlymfocyten. Dit onderzoek vindt plaats bij patiënten met verschillende hematologische maligniteiten die na een allogene stamceltransplantatie niet hebben gereageerd op een eerste infusie van donorlymfocyten.

Het vierde oncologische celtherapieonderzoek dat positief is beoordeeld, betreft een studie naar het mechanisme van transplantaatoverleving na een transplantatie van twee eenheden navelstrengbloed. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met een hematologische ziekte met een indicatie voor allogene stamceltransplantatie, maar voor wie geen geschikte donor kan worden gevonden.

De CCMO gaf ook groen licht voor een studie naar de toediening van tumorspecifieke autologe T-cellen in combinatie met een vaccinatie met geïnactiveerde tumorcellen. Doelgroep hierbij zijn patiënten met een inoperabel uitgezaaid melanoom.

Tevens nam de CCMO een positief besluit over een studie waarin wordt onderzocht of het toedienen van geselecteerde CD4-positieve allogene donorlymfocyten na een stamceltransplantatie

kan leiden tot verbetering van de immuniteit zonder een toename van *graft-versus-host disease* (GVHD). Het betreft hier een onderzoek bij volwassenen met verschillende hematologische maligniteiten.

Daarnaast verleende de CCMO goedkeuring aan een ander onderzoek waarin wordt gezocht naar een betere balans tussen een gewenst graft-versus-tumoreffect en de risico's op *graft-versus-host disease*. In deze studie wordt gekeken of bij patiënten met persistente of een terugval van B-cel-tumoren na een stamceltransplantatie door toediening van tumorspecifieke donor-T-cellen betere resultaten zijn te behalen. Naast deze oncologische celtherapiestudies is een gerandomiseerde, open fase-II-studie goedgekeurd waarin de effectiviteit en veiligheid van de toepassing van gekweekte autologe huid op acellulaire donorhuid versus acellulaire donorhuid wordt onderzocht. De studie richt zich op patiënten met langdurige openbeenwonden. Ook oordeelde de CCMO positief over een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase-II-studie naar het intracoronair toedienen van allogene mesenchymale precursorcellen met als doel om de schade door een acuut myocardinfarct (AMI) te beperken. Verder gaf de CCMO goedkeuring aan een gerandomiseerd placebogecontroleerde fase-III-studie naar de effectiviteit en veiligheid van de toediening van allogene vetstamcellen voor de behandeling van anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

In 2012 is één celtherapieonderzoek teruggetrokken uit de beoordeling. Dit betrof een studie naar vaccinatie met dendritische cellen beladen met *minor histocompatibility* antigenen. Doel hiervan was het versterken van het graft-versus-tumoreffect na een allogene stamceltransplantatie. Deze vaccinatie zou worden gecombineerd met *gene silencing* van de dendritische cellen om de antigeen-

specifieke T-celfunctie te versterken. De studie werd teruggetrokken vanwege productieproblemen.



Gentherapie

In 2012 heeft de CCMO in totaal de beoordeling van vier onderzoeksdoSSIERS voor klinisch gentherapie of GGO-onderzoek (genetisch gemodificeerde organismen) afgerond. Alle studies zijn positief beoordeeld.

Het eerste onderzoek werd reeds beschreven in het jaarverslag over 2011. Het betreft een onderzoek met genetisch gemodificeerde donor-T-lymfocyten bij patiënten met acute leukemie die een haplo-identieke stamceltransplantatie ondergaan.

Het tweede goedgekeurde onderzoek betreft een studie waarin de haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit wordt onderzocht van de toediening van autologe genetisch gemodificeerde T-lymfocyten bij patiënten met een uitgezaaid melanoom. Deze T-lymfocyten worden buiten het lichaam bewerkt met een retrovirale vector die codeert voor een melanoomspecifieke T-celreceptor. Na vermeerdering worden de T-lymfocyten teruggegeven aan de patiënt met als doel de afweerreactie tegen het melanoom te versterken.

Het derde goedgekeurde onderzoek betreft een studie waarin de haalbaarheid en veiligheid wordt onderzocht van toediening van genetisch gemodificeerde virusspecifieke donor-T-lymfocyten bij patiënten met hoogrisicoleukemie die een allogene stamceltransplantatie ondergaan. Deze virusspecifieke T-lymfocyten worden geïsoleerd en buiten het lichaam bewerkt met een retrovirale vector die codeert voor een leukemiespecifieke T-celreceptor. De cellen worden acht weken na de allogene stamceltransplantatie teruggegeven aan de patiënt. Bedoeling is de terugkeer van leukemie te voorkomen alsook virusproblemen sneller te laten verdwijnen en voorkomen.

Het vierde goedgekeurde onderzoek betreft een gerandomiseerde dubbelblinde fase-I-studie om de veiligheid en werking van een nieuw

vogelgriepvaccin te onderzoeken in gezonde proefpersonen. Het vaccin bestaat uit een verzwakt vacciniavirus met een ingebouwd gen van het influenza-H5N1-virus en heeft als doel afweer te ontwikkelen tegen het influenza-H5N1-virus.

De uitvoeringspraktijk van het centrale Loket Gentherapie is via een gezamenlijk werkplan van de betrokken overheidsinstanties gestroomlijnd. In 2012 heeft dit geleid tot herziening van de leidraad voor onderzoekers. Ook maakten de betrokken instanties onderlinge werkafspraken. In de nieuwe versie van de leidraad wordt onder andere dieper ingegaan op het aanvraagformulier en welke informatie onderzoekers aan welke instanties dienen te leveren. Daarbij zijn diverse stroomschema's ontwikkeld om het proces voor aanvragers zo eenvoudig en duidelijk mogelijk te maken.

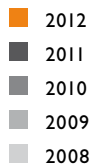
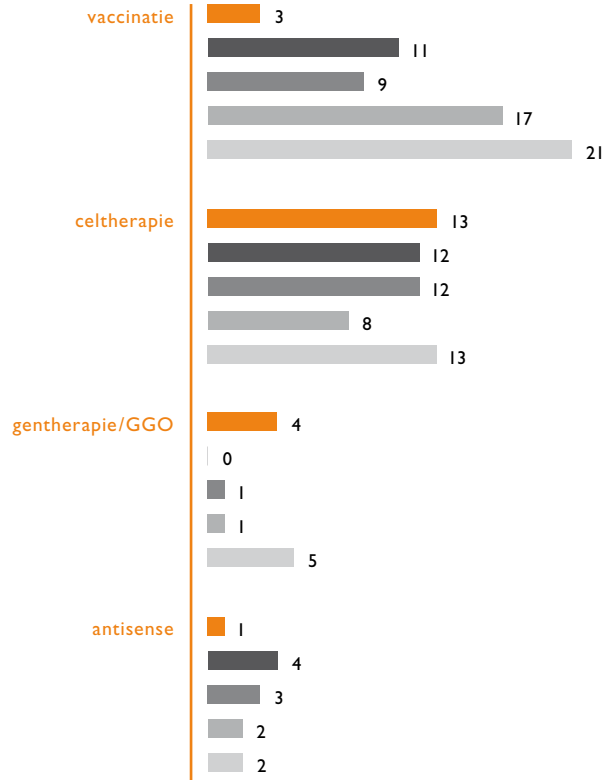
Antisense

De CCMO beoordeelde in 2012 één onderzoek met antisense oligonucleotiden. Het betreft een fase-III-studie met een cholesterolverlagend antisense oligonucleotide bij patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH). Dit is een genetische aandoening die leidt tot een hoog LDL-cholesterolgehalte en het risico op ernstige aandoeningen van hart en bloedvaten. Hoofddoel van dit onderzoek is om te bepalen hoe veilig, doeltreffend en verdraagbaar twee verschillende dosisschema's van het onderzoeksmiddel zijn, dit in vergelijking met een placebo. Het onderzoek is goedgekeurd.

Overig

In 2012 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van RNA-interferentie of heroïneonderzoek ter beoordeling ontvangen.

Type interventies CCMO



De beoordeling van een VHP-dossier vanuit het perspectief van de CCMO als rapporteur

De CCMO is in het verslagjaar opgetreden als rapporterende lidstaat voor een VHP-dossier met een niet-geregistreerd vaccin. De rapporterende lidstaat is verantwoordelijk om binnen twintig dagen een conceptbeoordelingsrapport op te stellen. Onderdeel van dit rapport zijn kritische punten die de indiener moet oplossen voordat het dossier kan worden geaccepteerd, de zogenaamde *grounds for non-acceptance* (GNA's).

De deelnemende lidstaten hebben vier dagen om te reageren op de kritische punten die de rapporterende lidstaat benoemt en eventuele aanvullende kritische punten op te voeren. Daarna stelt de rapporterende lidstaat de gezamenlijke lijst van kritische punten op (binnen 3 dagen) en stuurt die naar de sponsor. Zo nodig vindt afstemming plaats via een teleconferentie. Het antwoord van de sponsor wordt eerst beoordeeld door de rapporterende lidstaat (binnen 7 dagen) en verwerkt in het beoordelingsrapport. Vervolgens kunnen de deelnemende lidstaten hierop reageren (binnen 7 dagen). Beoordeeld wordt of er nog resterende kritische punten zijn, en zo ja, welke. Zo nodig vindt een teleconferentie tussen de lidstaten plaats om tot afstemming te komen. Er zijn drie uitkomsten mogelijk: het dossier is acceptabel, acceptabel onder voorwaarden of niet acceptabel.

Europese verordening

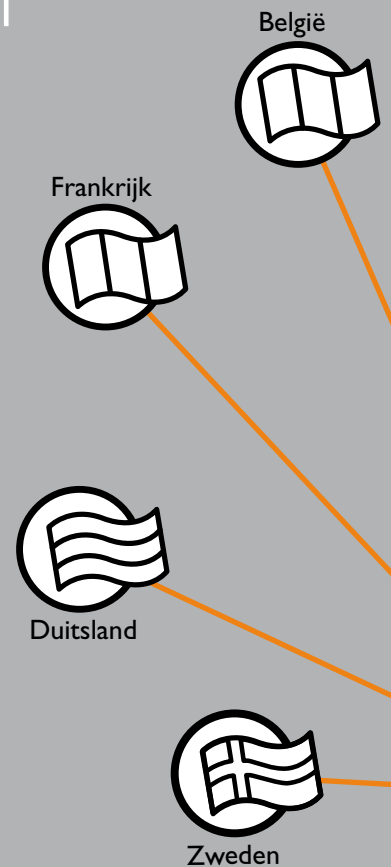
Momenteel wordt gewerkt aan de totstandkoming van de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie ook blz. 42–43). Onderdeel van deze verordening is de gecoördineerde Europese beoordeling van onderzoeksprotocollen. De Vrijwillige Harmonisatie Procedure is een eerste aanzet tot Europese afstemming bij de beoordeling van onderzoeksdossiers. De CCMO heeft bij haar deelname als rapporteur dan ook aandacht besteed aan de haalbaarheid van het tijdschema en de procedure zoals opgenomen in het voorstel voor de Europese verordening. In deze casus bespreekt de CCMO haar bevindingen als rapporterend lidstaat.

Kwalitatieve beoordeling

Het betreffende dossier waarvoor Nederland optrad als rapporterend lidstaat is tijdens de eerste fase van de VHP, het opstellen van het conceptbeoordelingsrapport, besproken in de plenaire commissievergadering van de CCMO. Ten behoeve van de vergadering stelden drie commissieleden (de referenten) een preadvies op. De vervolgstappen in de procedure zijn steeds uitgevoerd door het secretariaat van de commissie in samenspraak met de drie referenten en de voorzitter. Aan de procedure is deelgenomen door Oostenrijk, België, Frankrijk, Duitsland, Spanje, Zweden en Engeland. Aan het eind van de beoordeling was het dossier in eerste instantie voor twee lidstaten acceptabel en voor de andere lidstaten (waaronder Nederland) onacceptabel. In een afsluitende teleconferentie zijn deze twee lidstaten toch meegegaan met de afwijzing van het dossier. Een divergente beslissing is hiermee voorkomen.

Op basis van de input van andere lidstaten viel de CCMO een aantal zaken op. De beoordeling varieerde sterk tussen de lidstaten: sommige landen richtten zich sterk op details van de productinformatie. De CCMO beschouwde daarbij niet alle opgevoerde punten als relevant. Belangrijk om hierbij te weten is dat de VHP wordt uitgevoerd door de bevoegde instanties van de lidstaten. Deze richten zich op de veiligheid van de proefpersonen en de productkwaliteit. In Nederland voert de bevoegde instantie een marginale toets uit en wordt een integrale toets van het gehele dossier door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) uitgevoerd. In het kader van de VHP voerde de CCMO in dit geval een integrale toets uit.

De CCMO is van mening dat bij de beoordeling van een onderzoeksdossier methodologische en





ethische aspecten niet kunnen worden gescheiden van de productkwaliteit en veiligheid. Kritische punten ingebracht vanuit Nederland werden door de andere lidstaten deels niet ondersteund omdat ze niet direct de veiligheid van de proefpersonen betroffen. Naar mening van de CCMO is het essentieel om op Europees niveau ook afstemming te bereiken over onder meer de methodologische aspecten van het protocol. Na de VHP kan het protocol immers nauwelijks meer worden gewijzigd. Verder vraagt de CCMO zich af of terugkoppeling aan de sponsor zich wel zou moeten beperken tot kritische punten. De CCMO is voorstander van een dialoog met de sponsor. Een aantal kritische punten is in dit geval dan ook geformuleerd in de vorm van een constatering met een vraag om uitleg.

Evaluatie haalbaarheid

De procedure en de tijdslijnen in de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) zijn vergeleken met die uit het voorstel voor de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Op basis van haar ervaringen met de VHP vindt de CCMO de eerste beoordelingsronde van twintig dagen (zoals in de huidige VHP) voor het opstellen van een conceptrapport voldoende. Wel hangt de haalbaarheid van deze termijn af van het moment van indiening ten opzichte van de geplande plenaire commissievergadering. In de VHP hebben de andere deelnemende landen daarna nog vier dagen de tijd om te reageren. Ook zijn drie dagen gereserveerd om onderling tot afstemming tussen de lidstaten te komen voordat het rapport naar de sponsor gaat. De CCMO vindt dit een belangrijke fase. Deze stap is echter niet opgenomen in het voorstel voor de Europese verordening.

De totale termijn voor het opstellen van het beoordelingsrapport in de VHP is 27 dagen. Dit is ongeveer gelijk aan de termijn uit het voorstel voor de verordening voor het opstellen van het beoordelingsrapport voor klinische proeven met ATMPs, *advanced therapy medicinal products* (25 tot 30 dagen). Voor een klinische proef met een beperkte interventie omvat deze termijn tien dagen. Het is de vraag of het haalbaar is om in een dergelijke periode tot een beoordelingsrapport te komen, zeker als de belangrijke fase van consultatie deel uitmaakt van het beoordelingsproces.

Na toezending van het rapport heeft de sponsor tien dagen om op de kritische punten te reageren. Uit deze en andere protocolbeoordelingen in het kader van de Vrijwillige Harmonisatie Procedure blijkt dat de sponsor in deze periode vaak geen wijzigingen in het protocol doorvoert, maar die alleen toezegt. Het nadeel hiervan is dat de uiteindelijke uitwerking anders kan zijn dan de deelnemende landen beoogden. Ook kan de uitwerking in het protocol weer nieuwe vragen oproepen. Volgens de CCMO zou een aanpassing van het protocol tegelijk met de reactie op de kritische punten moeten worden geleverd.

De volgende stap is dat de rapporterende lidstaat binnen zeven dagen de reactie van de sponsor beoordeelt. Voor deze fase lijkt dat voldoende tijd te zijn. Bij elkaar genomen verschillen deze termijnen met die zoals genoemd in het voorstel voor de Europese verordening: zeventien (VHP) versus dertien dagen (bij onderzoek met een beperkte interventie, verordening) tot 25 dagen (overige interventies). De daaropvolgende afstemming met de andere lidstaten (binnen 4 dagen) is door de CCMO als te kort ervaren. Het betreft hier een belangrijke fase waarin wordt gestreefd naar een unaniem besluit. Een teleconferentie met experts uit de verschillende lidstaten kan nodig zijn, maar is op deze korte termijn niet altijd te realiseren. In het voorstel voor de verordening is deze laatste cruciale fase van afstemming niet opgenomen.

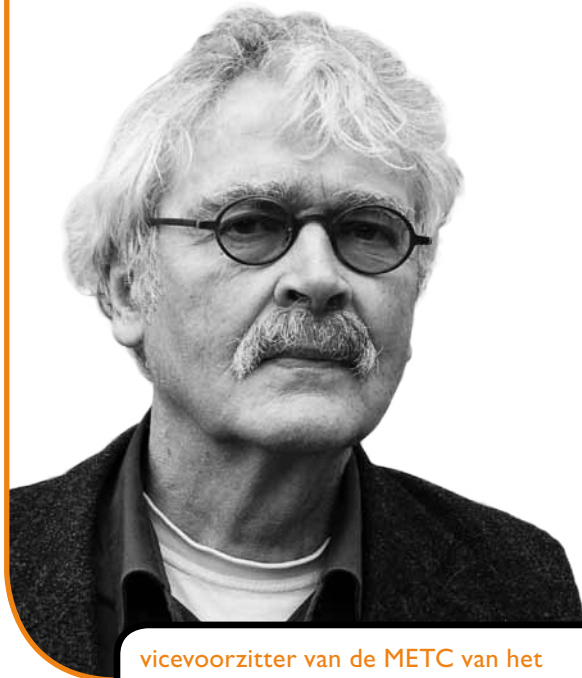
Concluderend ziet de CCMO kansen voor de gezamenlijke Europese beoordeling van onderzoeksprotocollen, maar zijn er wel nog aanpassingen nodig om te komen tot een kwalitatief goede en integrale beoordeling.

Voor een algemene beschrijving van de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) zie ook blz. 62

Interview
Klaas Hoekman

‘METC-leden
waarderen hun
scholingsdagen
met een acht’

‘Een chirurg moet ook
oordelen over een
onderzoek naar dementie,
en een ethicus over
medische hulpmiddelen’



vicevoorzitter van de METC van het
VUmc en bestuurslid van de NVMETC

Dr Klaas Hoekman is vicevoorzitter van de METC van het VU medisch centrum en bestuurslid van de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). Vanuit de NVMETC organiseerde hij met Jan Davids, secretaris van de METC van UMC Groningen, drie scholingsdagen voor METC-leden. Hoekman: 'METC's beoordelen pioniersprotocollen die de vooruitgang in de geneeskunst weerspiegelen. Een volwaardig lid moet zich daarin willen verdiepen.'

Amsterdam, Zwolle en Nijmegen: najaar 2012 namen er 120 METC-leden deel aan een regionale scholingsdag. De NVMETC ontving daarvoor een eenmalige opdracht van het ministerie van VWS. 'Het was een groot succes. De deelnemers waarden de scholing gemiddeld met een acht. Ze vinden het initiatief zeker voor herhaling vatbaar', vertelt Klaas Hoekman. 'Ook onder de docenten is het enthousiasme groot. Ze zijn bereid om ook aan toekomstige cursussen voor METC-leden mee te werken. We kijken al hoe we de scholing in 2013 kunnen organiseren.'

De scholingsdagen bestonden uit educatieve voordrachten en praktische casusbesprekingen. 'Over onderwerpen als ethiek, of onderzoek wel of niet wmo-plichtig is, het opzetten van klinisch wetenschappelijk onderzoek, proefpersoneninformatie en de integriteit van data werd meteen vrijmoedig gediscussieerd', vertelt Hoekman. Na de plenaire sessies gingen de deelnemers in werkgroepen aan de slag met een onderzoeksprotocol. 'METC-leden willen van elkaar horen hoe ze werken. Gebruik je referenten? Zoek je direct contact met de onderzoekers of pas nadat het protocol in de vergadering is besproken? Wat zijn onderwerpen waar je niet meteen uitkomt? Via dergelijke vragen kom je dichterbij het streven naar harmonisatie van de werkwijze van METC's, zodat de beoordeling overal ongeveer dezelfde kwaliteit en efficiëntie kent', zegt Hoekman. 'Daarnaast is er de behoefte om op de hoogte te worden gehouden. Er ligt nu een voorstel van de Europese Unie voor een verordening voor geneesmiddelenonderzoek. De EU lijkt daarmee vooral de efficiëntie te willen versterken. Bij METC's is de discussie over de effecten daarvan op de kwaliteit van de medisch-ethische toetsing inmiddels in volle hevigheid losgebarsten.'

'METC-leden zien dat hun werk steeds ingewikkelder wordt. Ze krijgen pioniersprotocollen voorgelegd die de vooruitgang in het begrip van ziekte en behandeling weerspiegelen. Op de scholingsdagen is er uitgebreid over die complexiteit gediscussieerd', zegt Hoekman. In de praktijk liggen de onderwerpen van onderzoeksprotocollen geregeld buiten de expertise van de verschillende METC-leden. Een chirurg moet ook oordelen over een onderzoek naar dementie, en een ethicus over medische hulpmiddelen. 'Een volwaardig METC-lid moet bereid zijn om zich daarin te verdiepen. METC's voeren intensieve discussies waaraan hoge eisen worden gesteld. Het is niet de bedoeling dat de apotheker zegt "het medicijn deugt", de epidemioloog "het design deugt"

en de ethicus "de proefpersoneninformatie deugt" – en daarmee is de kous af. Een METC moet echt gezamenlijk tot een besluit komen. Ieder commissielid dient dus in staat te worden gesteld om zelf een afgewogen oordeel te vormen. Dat vereist dat iedereen voldoende onderlegd is en de protocollen grondig bestudeert.'

'Bij klinisch onderzoekers wordt de regelgeving er sinds de komst van de BROK-cursus in 2007 aardig ingestampt', aldus Hoekman. 'Maar METC's hebben ook te maken met onderzoekers die minder goed op de hoogte zijn. Of die niet alle vereiste stukken aanleveren, maar wel willen dat je hun protocol zo snel mogelijk beoordeelt. Je moet dan niet botweg op je strepen gaan staan, maar de onderzoeker bij de hand nemen', vindt hij. 'De meeste METC's hebben de laatste jaren veel aandacht besteed aan consumentvriendelijkheid en de indirecte scholing van onderzoekers. Dat is goed, want daardoor krijgen de METC's uiteindelijk ook rijpere protocollen voorgelegd.' Wel blijven er geschilpunten, bijvoorbeeld rond de vraag of een onderzoek onder de reikwijdte van de wmo valt. 'De wet wordt verschillend geïnterpreteerd. Dat is op zich niet erg, maar als het leidt tot een aanzienlijk andere behandeling van proefpersonen, is het wel bevorderlijk als er in grote lijnen consensus over komt. Vooral de CCMO en de NVMETC hebben daarin een rol: de toezichthouder en het veld.'

'De CCMO heeft onlangs een e-learning ontwikkeld. Die kunnen de METC's ook voor interne scholing gebruiken, want iedereen kan er gratis via internet mee aan de slag. Daarnaast doen METC's onderling ook aan intervisie, ook een belangrijke scholingscomponent', zegt Hoekman. 'Als het gaat om de scholingsdagen, lijkt het me verstandig als de NVMETC het initiatief houdt. De CCMO heeft er niet genoeg mensen voor. Als de NVMETC het doet, de eigen club van de METC's, voelt dat ook nabijger. We betrekken overigens graag mensen van de CCMO bij de scholing en de evaluatie. Dat verloopt prima.'

Transparantie onderzoek

De samenleving vraagt om meer inzicht in onderzoek dat bij mensen wordt uitgevoerd. Deze trend is wereldwijd en heeft verschillende oorzaken. Patiënten zijn in toenemende mate geïnteresseerd in onderzoek naar ‘hun’ ziekte. Soms zijn zij gericht op zoek naar deelname aan klinische studies. Een andere reden voor de roep om meer transparantie, is het feit dat belangrijke gegevens uit klinische studies soms niet in de openbaarheid komen. Meer transparantie zorgt voor meer vertrouwen in klinisch onderzoek. Ook voor de industrie is meer transparantie rond onderzoek met mensen voordelig. Als uit klinische studies van de eigen firma of van concurrenten namelijk blijkt dat een bepaald middel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen in dat type middel mogelijk niet meer interessant. Mensen en middelen kunnen dan worden ingezet op producten die wel veelbelovend zijn. Onderzoekslijnen kunnen zo nodig in een vroeg stadium worden gestaakt en proefpersonen staan niet onnodig bloot aan eventuele risico’s en belasting. Ook redacteuren van medische tijdschriften verlangen van onderzoekers openheid over voorgenomen studies. Ze gaan ervan uit dat hiermee medische fraude wordt voorkomen en vergelijkbaar risicovol onderzoek wordt vermeden.

De CCMO streeft al jaren naar meer transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Sinds eind 2009 maakt zij kerngegevens uit het ABR-formulier automatisch openbaar via het openbare CCMO-register. De opname in dit register vindt plaats nadat de beoordeling door de METC is afgerond en is geregistreerd in ToetsingOnline. Uitzondering hierop vormen de ABR-kerngegevens van fase-1-studies met gezonde vrijwilligers. Openbaarmaking van deze gegevens vindt niet direct plaats nadat het besluit van de oordelende METC is geregistreerd, maar zes maanden daarna.

Uit de figuur hiernaast blijkt dat de mate van openbaarmaking inmiddels in twee achtereenvolgende jaren voor alle typen opdrachtgevers volledig is en op 100 procent ligt.

De opdrachtgever kan voor een specifieke studie de CCMO schriftelijk verzoeken af te zien van (onmiddellijke) openbaarmaking in het CCMO-register. Dit verzoek moet goed zijn gemotiveerd. De CCMO maakt vervolgens een afweging tussen de (commerciële) belangen van de opdrachtgever en die van de samenleving.

In 2012 heeft de CCMO één bezwaar ontvangen tegen automatische openbaarmaking van de ABR-kerngegevens in het openbare CCMO-register. In dit specifieke geval heeft de CCMO besloten de betreffende kerngegevens op basis van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob) niet direct na het besluit van de oordelende METC openbaar te maken, maar dit uit te stellen tot een jaar na de beëindiging van het onderzoek. Aangezien het betreffende onderzoek in 2012 nog niet door een METC was beoordeeld, blijft de mate van toestemming voor openbaarmaking in het verslagjaar hiermee op 100 procent staan.

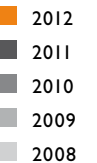
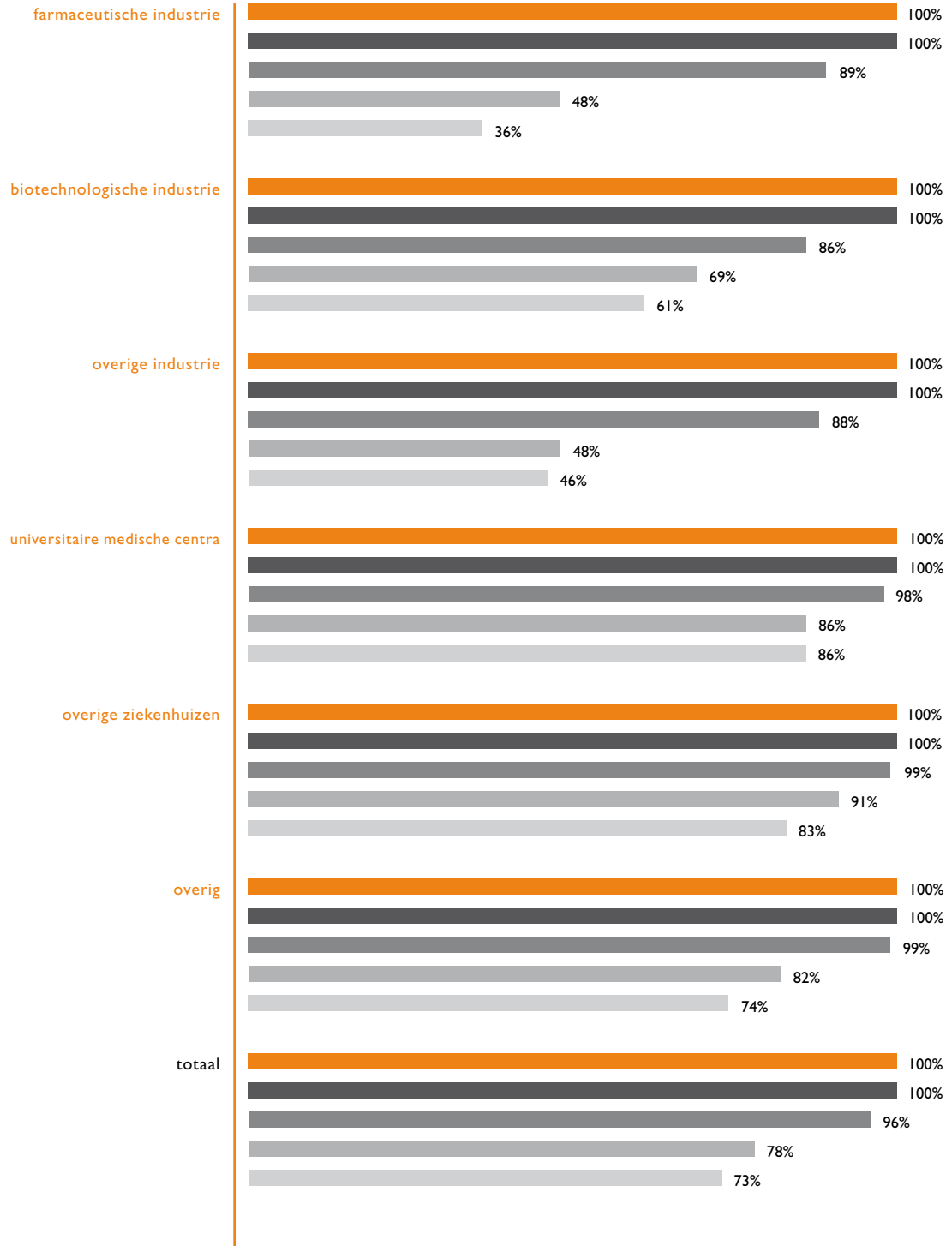
De wijziging van de WMO per 1 juli 2012 (zie ook blz. 38) brengt met zich mee dat de CCMO in de toekomst onderzoeksresultaten openbaar toegankelijk zal maken, tenzij de verrichter van het onderzoek hiertegen bezwaar maakt. Deze bepaling treedt in werking als het openbare CCMO-register hierop is aangepast.

In 2012 zijn het Nederlands Trial Register (NTR) en de CCMO overeengekomen om een projectvoorstel op te stellen voor het samengaan van het Nederlands Trial Register en het CCMO-register. In haar volgende jaarverslag zal de CCMO hier nader over berichten.

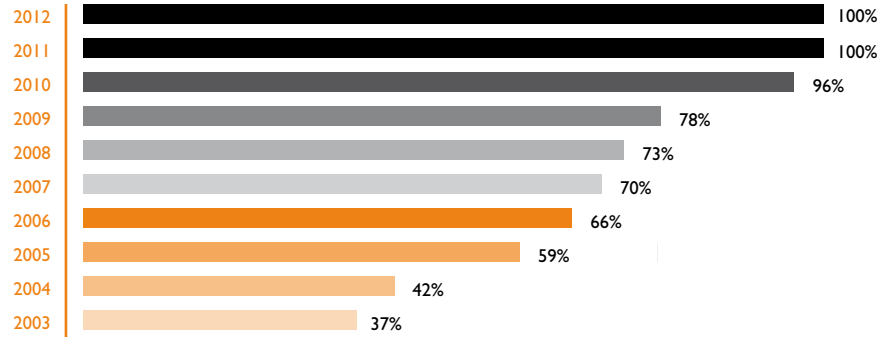
Wob-verzoeken

De CCMO ontving in 2012 één verzoek om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). Er werd om informatie gevraagd over het beroep dat bij de CCMO was gedaan op de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen. De CCMO heeft de indiener van het Wob-verzoek laten weten niet over de gevraagde informatie te beschikken, omdat zij nooit is benaderd voor een beroep op de betreffende wet.

Toestemming openbaarmaking



Percentage studies met bereidheid tot publicatie van de kerngegevens in het openbare CCMO-register



- kerngegevens van alle studies in het openbare CCMO-register
- kerngegevens standaard in het openbare CCMO-register
- start openbaar CCMO-register, met opname van de kerngegevens na toestemming van de opdrachtgever
- start webportal ToetsingOnline met een online ABR-formulier
- redacteurs komen met eisen voor openbaar trialregister
- CCMO start inventarisatie van de registratiebereidheid tot de openbaarmaking van kerngegevens

Voorzittersoverleg

Tweemaal per jaar komen de voorzitters van de erkende METC's en de CCMO bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Doel van deze bijeenkomst is het verder verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook wordt van gedachten gewisseld over ervaren knelpunten en ethische dilemma's bij de toetsing. De onderwerpen voor het overleg worden sinds 2010 gekozen in overleg met een programmacommissie waarin de voorzitter van de CCMO, enkele voorzitters van METC's en de voorzitter van de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC) zitting hebben.

In 2012 vond het voorzittersoverleg plaats op 18 april en 28 november. Tijdens de bijeenkomsten werden 23 METC's inclusief de CCMO door hun (vice)voorzitter vertegenwoordigd.

Eén van de agendapunten betrof de stand van zaken betreffende de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (WZL). Een conceptwettekst met toelichting is ter preconsultatie aan een aantal organisaties, waaronder de CCMO en de NVMETC, voorgelegd. De opmerkingen die dit opleverde, waren niet eenduidig te verwerken. Namens het ministerie van VWS zijn tijdens het overleg de belangrijkste controverses toegelicht. Eind april 2012, na het vallen van het kabinet-Rutte-I, liet de demissionair minister van VWS weten de keuzes die over de WZL moeten worden gemaakt, te willen uitstellen (zie ook blz. 41).

Een ander besproken onderwerp was de nieuwe procedure voor multicenteronderzoek (zie ook blz. 39). Hierover werden twee presentaties gegeven: één vanuit het perspectief van een universitair medisch centrum en één vanuit het perspectief van een STZ-ziekenhuis. Beide sprekers gaven het belang van de nieuwe procedure aan. Geconstateerd werd dat met de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing de verantwoordelijkheid is neergelegd waar die hoort. De Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) werken hard aan het verbeteren van de infrastructuur voor klinisch onderzoek en de implementatie van de Richtlijn Externe Toetsing. Er is nog wel enige tijd nodig voor de procedure in alle ziekenhuizen naar wens verloopt.

Verder is een voorstel tot wijziging van artikel 10 van de WMO besproken. Dit artikel verplicht om bij onderzoeken die onder de reikwijdte van de WMO vallen te allen tijde SAE's te rapporteren aan de toetsende commissie. De voorzitters stemden in met het uitgangspunt van het voorstel om alle SAE's aan de METC te melden, ongeacht de aard van het onderzoek. Daarbij waren zij positief over de mogelijkheid om bij bepaalde vormen van onderzoek een uitzondering te kunnen maken op deze verplichting. Wel zouden de voorzitters graag zien dat hiervoor een leidraad wordt ontwikkeld. Het wetsvoorstel was eind 2012 nog niet behandeld in de Tweede Kamer.

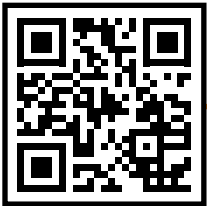
Daarnaast kwam de toekomst van perifere METC's aan de orde. Besproken is welke ontwikkelingsmodellen voor deze commissies theoretisch mogelijk zijn en wat daarvan de praktische consequenties kunnen zijn. Ook is het voorstel tot een EU-verordening voor geneesmiddelenonderzoek (verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, zie ook blz. 42–43) aan de orde geweest. De voorzitters zijn door de CCMO geïnformeerd over dit voorstel om te komen tot gecoördineerde Europese beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Hoe de verordening uiteindelijk in Nederland vorm zal krijgen en hoe dit de taken van de METC's zal beïnvloeden, is nog niet duidelijk.

Voorts is van gedachten gewisseld over de WMO-plichtigheid van onderzoek waarbij alleen extra bloed wordt verzameld bij een reguliere bloedafname. De CCMO stelt zich nog altijd op het standpunt dat de afname van elke hoeveelheid extra bloed een onderzoek WMO-plichtig maakt.

Interview
Kees Schuyt

‘Integriteit is een
mooi onderwerp
voor onderzoeks-
dagen’

‘Jonge onderzoekers
zijn niet de belangrijkste
verdachten’



Speel hier de game
*The Lab. Avoiding
Research Misconduct*



voorzitter van de Adviescommissie onderzoeks-
gegevens in de wetenschap van de KNAW en
voorheen lid van de Raad van State

Eenzame avonturiers, alle data op één pc: het verhoogt het risico op problemen, constateert prof dr mr Kees Schuyt. Hij is emeritus hoogleraar empirische sociologie aan de Universiteit van Amsterdam, voorzitter van de Adviescommissie onderzoeksgegevens in de wetenschap van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en tot 1 januari 2013 lid van de Raad van State. Schuyt pleit ervoor om integriteit te verankeren in onderwijs en wetenschap. Voor jong én oud.

De KNAW was al enige tijd van plan om te inventariseren hoe wetenschappelijk onderzoekers hun gegevens opslaan en verwerken. Digitalisering en internationalisering vormden de aanleiding. En toen was er najaar 2011 de kwestie Stapel. 'Aan de opdracht voor het KNAW-advies is het onderwerp integriteit toegevoegd', vertelt Kees Schuyt. September 2012 bracht zijn commissie advies uit en verscheen het rapport 'Zorgvuldig en integer omgaan met wetenschappelijke onderzoeksgegevens.'

De frequentie van fraude in het wetenschappelijk onderzoek in Nederland is niet bekend. 'Ons land telt circa 17.000 onderzoekers. De afgelopen tien jaar zijn er honderd klachten geweest over schending van de wetenschappelijke integriteit. Meer dan de helft bleek niet gegrond', weet Schuyt. 'In feite is er een duidelijke scheiding: enerzijds is er malafide onderzoek waarbij opzettelijk met data is geknoeid, anderzijds is er een grijs gebied van *questionable research practices*, slordige studies waarbij een mate van onzorgvuldigheid te bespeuren valt.'

Juist in die tweede categorie is verbetering mogelijk. Schuyt: 'In het wetenschappelijk onderwijs en onderzoeksopleidingen is blijvend aandacht nodig voor het zorgvuldig en integer omgaan met onderzoeksgegevens. Dat kan het best dicht bij de praktijk en aan het begin van postdoctorale onderzoeksopleidingen. Integriteit moet daarin verankerd zijn en samenhangen met het aanleren van onderzoeksvaardigheden', zegt hij. 'Tegelijkertijd is er de rol van de groep. Werken in teamverband vergroot de controleerbaarheid van onderzoeksdata. Begeleiders hebben een cruciale rol. Als zij regelmatig op de werkvloer komen en de onderzoeker bevragen, ontstaat er *peer pressure*.'

Een van de belangrijkste aanbevelingen van de commissie-Schuyt is dan ook om meer aandacht te besteden aan onderlinge waakzaamheid van onderzoekers, begeleiders, promotoren en onderzoeksgroepen. 'Kijkt er niemand mee, dan is er meer risico op slordig onderzoek en een verhoogde kans op fraude. Stapel werkte vaak alleen. Dat moet je voorkomen in de wetenschap: eenzame avonturiers.'

In de medische wetenschappen zag de commissie grofweg twee soorten onderzoek: laboratoriumonderzoek in onderzoeksgroepen die labjournaals bijhouden en waarin veel onderlinge controle bestaat en een grote hoeveelheid klinische, patiëntgebonden studies. 'METC's en de CCMO stellen hoge eisen aan het onderzoeksprotocol,

maar de meest kwetsbare fase is de uitvoering. Het komt voor dat aiOS of promovendi in hun eentje onderzoek doen, gegevens verzamelen en analyseren. Soms staan de data alleen op de eigen pc', zegt Schuyt. 'De controleerbaarheid van dergelijk onderzoek is niet altijd even duidelijk. Daarnaast zijn er vragen over de kwaliteit van de begeleiding. Er is vaak weinig supervisie. Begeleiders zijn erg druk met de patiëntenzorg en eigen onderzoek, terwijl ze wel de tijd zouden moeten nemen om met de onderzoekers kritisch naar de studie te kijken. Dat botst wel eens met de eisen van patiëntenzorg.'

De commissie bekeek ook de rol van wetenschappelijke gemeenschappen, en die van raden van bestuur en decanen. Zij dienen te zorgen voor een goed onderzoeksklimaat. 'Ons advies is in feite een oproep aan de wetenschap tot betere zelfregulering', zegt Schuyt. 'De overheid moet vooral geen nieuwe regels opstellen of extra instanties oprichten die centraal gaan controleren.' Op sommige onderwerpen kunnen overheid en wetenschap misschien samenwerken. Een aardig voorbeeld vindt hij de *game The Lab. Avoiding Research Misconduct* van The Office of Research Integrity van het U.S. Department of Health & Human Services. 'Het is een echt integriteitsspel, een hulpmiddel voor bewustwording. In de *game* worden dilemma's nagespeeld: Wat doe je als je merkt dat een collega met gegevens sjoemelt? Meld je dat, of kijk je weg?' Schuyt is er enthousiast over, maar benadrukt het belang van integriteit als een vitaal element van wetenschapsbeoefening. 'Met een aparte cursus voorkom je fraude niet. Bovendien is dat al snel moralistisch. Integriteit moet onderdeel uitmaken van de praktijk. Het is daarom een mooi onderwerp voor onderzoeksdagen: hoe verbeter je je onderzoek, hoe schrijf je een goed protocol en archiveer je je data goed? Dat is in het belang van de onderzoekers zelf', benadrukt hij. 'Vergeet ook niet dat bij alle recente fraudegevallen gevestigde hoogleraren de fout ingingen. Het is dus wat ironisch om alleen te kijken naar de scholing van jonge onderzoekers. Zij zijn niet de belangrijkste verdachten. Daarom vind ik de onderzoeksdagen ook zo belangrijk: daar komt de nieuwsgierigheid van jongeren en de ervaring van de ouderen bijeen. Laat daar de ideeën en ervaringen maar botsen.'

Tweede evaluatie WMO

In het voorjaar van 2012 is de Tweede evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) gepubliceerd. De minister van VWS heeft dit rapport op 14 juni 2012 aan de Tweede Kamer gestuurd (Kamerstukken II 2011/12, 29 963, nr. 5). De schrijvers van het rapport doen aanbevelingen aan verschillende partijen, waaronder onderzoekers, onderzoeksinstellingen, toetsingscommissies, de CCMO en de minister van VWS. Een aantal aanbevelingen in het bijzonder is relevant voor de uitvoeringspraktijk van de CCMO. Deze komen hier aan de orde.

Reikwijdte WMO

In het veld bestaat regelmatig onzekerheid over de reikwijdte van de WMO. De schrijvers van het rapport adviseren erkende toetsingscommissies en de CCMO bij te houden welke onderzoeksprotocollen tot vragen leiden. De CCMO besteedt al veel aandacht aan het inventariseren van studies waarbij de reikwijdte als problematisch wordt ervaren. De CCMO heeft bijvoorbeeld vruchtbaar overleg gevoerd met de Decanen Sociale Wetenschappen (DSW). De CCMO hoopt dat deze gesprekken leiden tot duidelijke afspraken binnen dit onderzoeksveld. Een dergelijke thematische aanpak verdient volgens de CCMO de voorkeur boven een systeem waarbij aan de hand van alle ingediende onderzoeksprotocollen data worden verzameld die vervolgens ook moeten worden geanalyseerd en beoordeeld.

Administratieve lasten

De schrijvers van het evaluatierapport doen de algemene aanbeveling de toetsingsprocedure in zijn geheel kritisch te onderzoeken op onnodige administratieve eisen. Vanzelfsprekend blijft de CCMO kritisch waar het administratieve lasten betreft. De CCMO onderneemt daarnaast actie bij signalen uit het veld over specifieke knelpunten. Een recent voorbeeld is de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing 2012 waar de CCMO in het verslagjaar veel energie in heeft gestoken. De CCMO heeft daarbij in samenwerking met alle betrokken partijen getracht te voorkomen dat bij multicenteronderzoek sprake is van dubbele toetsing van onderzoeksdossiers, waarbij raden van bestuur een beroep doen op de toetsingscommissie binnen hun zorginstelling. De CCMO heeft zich daarnaast ingespannen de administratieve processen te stroomlijnen en METC's te stimuleren administratieve handelingen te digitaliseren. Zij blijft knelpunten in het toetsingsproces in kaart brengen en neemt waar mogelijk het initiatief tot oplossingen. In het kader van multicenteronderzoek doen de schrijvers van het evaluatierapport de aanbeveling de eis van een uitvoerbaarheidsverklaring te laten vervallen. Deze verklaring is inmiddels, met de invoering van de nieuwe richtlijn voor multicenteronderzoek (Richtlijn Externe Toetsing 2012, zie ook blz. 39) in maart 2012 afgeschaft. In de nieuwe multicenterprocedure is een onderzoeksverklaring van – bijvoorbeeld – een afdelingshoofd of zorggroepmanager nodig voor de beoordeling van de geschiktheid van een deelnemend centrum (artikel 3 sub e WMO).

Efficiëntie toetsingsproces

Eén van de aanbevelingen uit het evaluatierapport luidt dat erkende toetsingscommissies een onderzoeksprotocol van onvoldoende kwaliteit sneller moeten afwijzen, namelijk na de eerste verbeteronde. De CCMO is niet van mening dat het direct afwijzen van een onderzoeksprotocol – in plaats van het aanmoedigen tot verbetering – per definitie bijdraagt aan een efficiënter toetsingsproces. Het sneller afwijzen van onderzoeksprotocollen zal leiden tot een toename van het aantal bezwaarschriften en administratieve beroepen. Dat maakt het toetsingsproces niet efficiënter. De CCMO is wel een voorstander van het direct afwijzen van onderzoeksprotocollen die irreparabel zijn. Ook initiatieven om onderzoekers beter te scholen in de uitvoering van klinisch wetenschappelijk onderzoek kunnen bijdragen aan verbetering van de ingediende protocollen (zie ook het interview met Mieke Trip, blz. 58–59). De CCMO ondersteunt de tot onderzoeksinstellingen gerichte aanbeveling tot het laten nakijken van onderzoeksprotocollen door experts, bijvoorbeeld door een wetenschapscommissie.

Scholing

De schrijvers van het evaluatierapport signaleren dat er behoefte is aan scholing voor toetsingscommissies en hun secretariaten. De CCMO vindt dat eveneens van groot belang. Binnen de grenzen van haar huidige capaciteit besteedt de CCMO veel aandacht aan informatievoorziening. Zij geeft regelmatig presentaties en cursussen (zie ook blz. 68–71) aan onderzoekers en beantwoordt dagelijks vragen van onderzoekers en leden van toetsingscommissies. Ook heeft de CCMO de e-learning Onderzoekswijs.nl ontwikkeld (zie ook blz. 12–13) om zo efficiënt en effectief mogelijk in de behoefte aan scholing te kunnen voorzien. Specifiek voor de toetsingscommissies organiseert de CCMO enkele keren per jaar een secretarissenwerkgroep (zie ook blz. 52) en tweemaal per jaar een voorzittersoverleg (zie ook blz. 33). De CCMO wil nieuwe initiatieven voor scholing in principe aan het veld overlaten, mede gelet op de beperkte capaciteit daarvoor op het secretariaat van de CCMO (zie ook het interview met Klaas Hoekman, blz. 28–29).

Proefpersonen

De bescherming van proefpersonen is een centrale doelstelling van de WMO. De CCMO onderschrijft daarom de tot de minister van VWS gerichte aanbeveling om onderzoek te laten uitvoeren naar de ervaringen van proefpersonen. Terecht wordt in het evaluatierapport opgemerkt dat het van belang is ook aandacht te schenken aan de wijze waarop proefpersonen kunnen worden gevonden en benaderd.

De CCMO is het eens met de schrijvers van het rapport dat de website van de CCMO ook informatie over de proefpersonenverzekering moet bevatten die nadrukkelijk tot hen is gericht. Zij zal deze informatie aan haar website toevoegen. Daarnaast ondersteunt de CCMO de tot de minister van VWS gerichte aanbeveling om de regels voor de verplichte proefpersonenverzekering aan te passen, althans onderzoek te doen naar een alternatieve oplossing voor het huidige systeem. De CCMO vindt dat ook de mogelijkheid van een centraal fonds moet worden onderzocht (zie ook jaarverslag 2010, *Schadeverzekering of compensatiefonds voor Nederlandse proefpersonen?* blz. 38–39).

Digitalisering

Een andere aanbeveling uit het rapport betreft de oproep aan de CCMO om kritisch te bekijken of vereenvoudiging van de documentatie en administratie van geneesmiddelenonderzoek mogelijk is. De CCMO is een groot voorstander van verdere digitalisering van het toetsingsproces. Dit zal zorgen voor een afname van de administratieve lasten bij zowel onderzoekers als toetsingscommissies. Daarnaast is de CCMO van oordeel dat het goed is om de vereiste documentatie, in het bijzonder de formulieren, onder de loep te nemen. Het ligt daarbij in de rede op termijn ook te bezien wat de consequenties zullen zijn van het voorstel van de Europese Commissie voor een verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie ook blz. 42–43). In het evaluatierapport wordt ook aanbevolen om het beleid met betrekking tot SAE's en SUSARs opnieuw te bezien. Het ministerie van VWS heeft een voorstel tot wijziging van de WMO betreffende de meldingsplicht van SAE's in voorbereiding. In afwachting hiervan zal de CCMO bezien of nadere actie gewenst is.

Deel 2. Wet- en regelgeving

Stand van zaken WMO

Met ingang van 1 juli 2012 is de WMO gewijzigd. Er is een aantal veranderingen doorgevoerd, waarvan de belangrijkste hier aan bod komen. Om te beginnen is de mogelijkheid hersteld om bij de CCMO administratief beroep aan te tekenen tegen een door een erkende METC uitgebracht oordeel over een geneesmiddelenonderzoek (WMO art. 23). Bij een eerdere wijziging van de WMO was die mogelijkheid vervallen. De huidige aanpassing betekent dat tegen alle door een erkende METC uitgebrachte oordelen, ongeacht of het geneesmiddelen- of niet-geneesmiddelenonderzoek betreft, weer de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO open staat. Nieuw in de WMO met ingang van 1 juli 2012 is dat de CCMO (of de minister van VWS als de CCMO de toetsende commissie is) lopend onderzoek dat is beoordeeld door een erkende METC kan opschorten. Voorwaarde is dat er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat sprake is van onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen (gewijzigde WMO art. 3a). Een andere wijziging van de WMO betreft de onafhankelijke deskundige. Voorheen diende deze deskundige bij wie proefpersonen terecht moeten kunnen voor inlichtingen en advies per se een arts te zijn. In de gewijzigde WMO is dat veranderd in een vereiste onafhankelijke deskundige. Bij gedragswetenschappelijk onderzoek kan bijvoorbeeld een psycholoog de aangewezen deskundige zijn om informatie en advies te geven (gewijzigde WMO art. 9).

Voor leden van erkende METC's is in de gewijzigde WMO een maximale benoemingstermijn van vier jaar geïntroduceerd – gelijk aan die voor de CCMO – waarbij tweemaal herbenoeming kan plaatsvinden. De totale zittingstermijn is dus twaalf jaar (gewijzigde WMO art. 16). Voor leden die op het moment van inwerkingtreding van de wetswijziging zitting hadden in een erkende METC, geldt dat de maximale benoemingstermijn en de totale maximale zittingstermijn aanvingen op 1 juli 2012.

Voordat de eventuele volgende termijn van vier jaar start, dient de CCMO te beoordelen of een lid aan de dan geldende deskundigheidseisen voldoet.

In de gewijzigde WMO is ook een wettelijke basis gecreëerd om zo nodig bij ministeriële regeling nadere eisen te stellen aan de informatie die proefpersonen ontvangen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden bepaald welke essentiële informatie moet worden verstrekt en wat de maximale lengte van een informatiebrief mag zijn (gewijzigde WMO art. 6 lid 6). Tevens is een wettelijke basis gelegd om in de toekomst te bepalen dat onderzoeksdossiers en andere documenten digitaal bij de CCMO en de erkende METC's moet worden ingediend. Dit zal het geval zijn als de webportal ToetsingOnline verder is uitgebouwd (gewijzigde WMO art. 27a). In de WMO zal nog worden vastgelegd dat de CCMO onderzoeksresultaten openbaar toegankelijk zal maken, tenzij bezwaar wordt gemaakt door de verrichter van de studie. Deze bepaling treedt op een later moment in werking, omdat eerst het openbare trialregister moet worden aangepast (gewijzigde WMO art. 3).

Een andere wijziging in de WMO betreft de mogelijkheid om bezwaar te maken tegen geneesmiddelenonderzoek dat tot onaanvaardbare risico's leidt voor proefpersonen. Voorheen was dit voor de CCMO of de minister van VWS in de rol van bevoegde instantie alleen mogelijk als in de Europese databank de bijwerkingen van het betreffende geneesmiddel voor onderzoek waren opgenomen. Met de wetswijziging is dit uitgebreid met de mogelijkheid bezwaar te maken als er *anderszins* aanwijzingen zijn dat het onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen (gewijzigde WMO, art. 13j).

Vastgesteld in de gewijzigde WMO is ook dat onderzoekers de voortijdige beëindiging van een studie binnen vijftien dagen moeten melden bij de laatst oordelende commissie (METC of CCMO)

(gewijzigde WMO art. 10 lid 2). Erkende METC's dienen binnen zeven dagen bij de CCMO melding te maken van de voortijdige beëindiging van onderzoek en de informatie die daarop betrekking heeft (gewijzigde WMO art. 22 lid 1.). Eerder waren zij al verplicht om binnen die termijn een afschrift te sturen van elk oordeel en van het betreffende onderzoeksprotocol of de hoofdzaak ervan.

Tot slot is ook in de WMO opgenomen dat de CCMO een bedrag in rekening kan brengen voor de beoordeling van een onderzoeksprotocol (gewijzigde WMO art. 20). Dit is een aanvulling op het wetsartikel dat die mogelijkheid slechts toekende aan erkende METC's.

Op 21 december 2012 heeft de minister van VWS een nieuw voorstel tot wijziging van de WMO aan de Tweede Kamer gestuurd (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 2). Dit wetsvoorstel volgt op de bevindingen van de commissie-Doek en stelt een verruiming voor van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en meerderjarige wilsonbekwamen. De CCMO ondersteunt het wetsvoorstel van harte. In de huidige WMO is de eis van 'verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren' opgenomen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en meerderjarige wilsonbekwamen dat niet aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen. Met het wetsvoorstel beoogt de minister de bovengrens te verruimen tot 'bezwaren of risico's die ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal zijn'. De CCMO en de NVMETC bereiden een toetsingskader voor dat een handvat moet bieden bij de toepassing van het voorgestelde criterium.

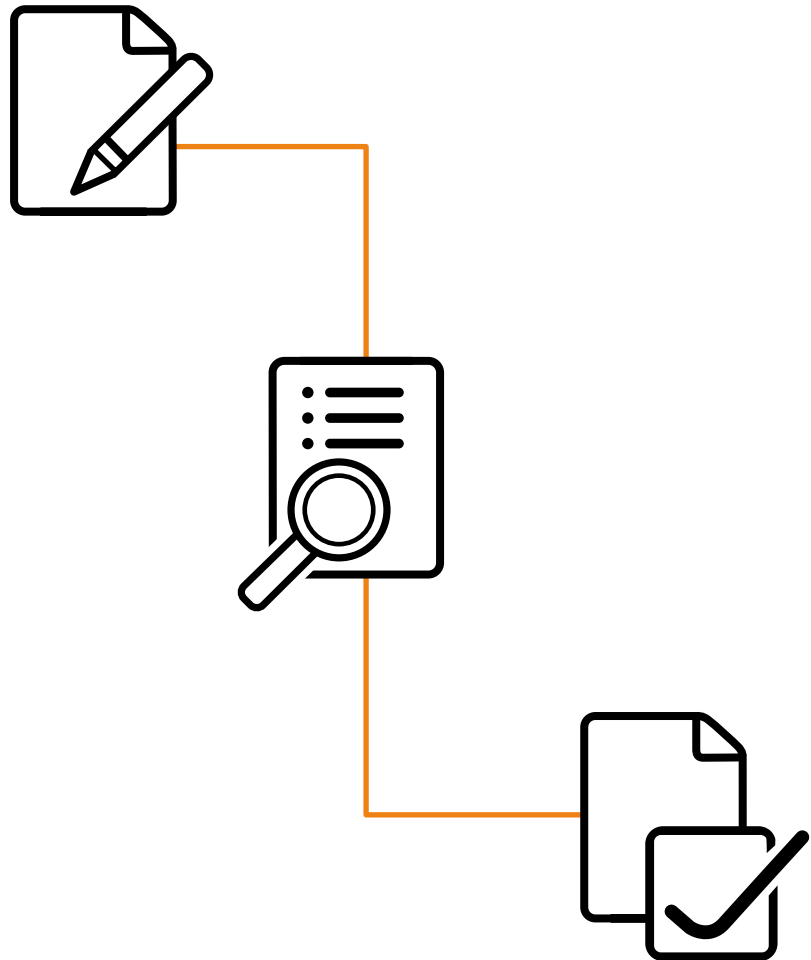
Richtlijn Externe Toetsing (RET)

Vanaf 1 maart 2012 is de nieuwe CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 (RET 2012) van kracht. De RET 2012 geldt voor al het multicenteronderzoek dat valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het maakt daarbij niet uit of het om geneesmiddelenonderzoek gaat. De Richtlijn Externe Toetsing 2012 bepaalt, in overeenstemming met de WMO, dat een onderzoeksdossier bij multicenteronderzoek slechts door één erkende METC wordt beoordeeld. Kern van de RET 2012 is de onderzoeksverklaring van het deelnemend centrum. Deze verklaring wordt afgegeven door het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of door een persoon in een vergelijkbare positie. De onderzoeksverklaringen uit de verschillende centra worden opgenomen in het onderzoeksdossier, dat ter beoordeling wordt voorgelegd aan één erkende METC. De lokale uitvoerbaarheidsverklaring, die voorheen door het bestuur van de instelling werd getekend, is met de inwerkingtreding van de RET 2012 afgeschaft. Wel dient de raad van bestuur, na goedkeuring van het onderzoeksdossier door een erkende METC, nog toestemming te geven voor de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling. De CCMO heeft in 2012 veel tijd besteed aan het geven van voorlichting over de nieuwe RET (zie ook blz. 68–71).

Eind 2012 onderschreven alle raden van bestuur van de Nederlandse UMC's en de STZ-ziekenhuizen de RET 2012 door het ondertekenen van de instellingsverklaring. Dit betekent dat zij het besluit van de oordelende erkende METC respecteren en dat er geen dubbele toetsing van het onderzoeksdossier plaatsvindt. Met het onderschrijven van de instellingsverklaring hebben de raden van bestuur namelijk bekrachtigd dat het onderzoeksdossier inclusief de proefpersoneninformatie in hun instelling niet opnieuw wordt beoordeeld door de eigen lokale toetsingcommissie. Onderzoekers mogen ervan uitgaan dat het organiseren van deelname

aan multicenteronderzoek in deze instellingen efficiënt is georganiseerd.

Op de website van de CCMO is een lijst te vinden met de namen van alle instellingen die zich aan de nieuwe procedure ter verkrijging van goedkeuring voor multicenteronderzoek hebben gecommitteerd.



Nieuwe Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's

Op 1 juli 2012 is een aangepaste versie van de Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's in werking getreden. De richtlijn is gewijzigd ter verduidelijking van de bestaande praktijk. De aanpassingen zijn vooral gericht op de weging door de CCMO van de zwaarte, de relevantie en het aantal recente publicaties dat is vermeld in het curriculum vitae van het kandidaat-lid. De richtlijn is aangepast op drie onderdelen.

Allereerst is in de eisen bij de disciplines arts, methodoloog, ethicus, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog opgenomen dat de CCMO de ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen afleidt uit publicaties die relevant, recent en afkomstig zijn uit *peer reviewed* wetenschappelijke tijdschriften. De relevantie leidt de CCMO af uit de aard van het onderzoek waarover het kandidaat-lid heeft gepubliceerd. Vanwege de snelle ontwikkelingen in de vakgebieden van artsen, methodologen, ethici, ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen heeft de CCMO besloten dat de wetenschappelijke publicaties van het kandidaat-lid recent dienen te zijn.

Daarnaast is in dit onderdeel een vaste norm gesteld ten aanzien van het aantal publicaties. De CCMO is van mening dat een aantal van vijf publicaties een goede basis kan vormen voor de conclusie dat een kandidaat-lid uit een van de genoemde disciplines beschikt over voldoende ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Ten tweede heeft de CCMO twee wijzigingen aangebracht in de eis van aantoonbare kennis van en affiniteit met gezondheidsrecht, die geldt voor het jurist-lid. Zij heeft besloten de term 'affiniteit' te schrappen, omdat dit voor zich spreekt als de betreffende jurist aantoonbaar beschikt over kennis van gezondheidsrecht. Bovendien heeft de CCMO de eis aangevuld met

'in het bijzonder de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'. Voor een WMO-deskundig jurist-lid is immers vooral kennis van de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen noodzakelijk.

Ten slotte heeft de CCMO ervoor gekozen de nadere invulling van de onafhankelijkheidseisen ten aanzien van het proefpersonenlid op te nemen in de eisen die voor dit lid gelden.

Tweede evaluatie Embryowet

In 2002 trad de Embryowet in werking. Vier jaar later verscheen het eerste evaluatierapport. Hierin werden enkele knelpunten gesignaleerd, zoals de verplichte inzending van instellingsprotocollen aan de minister van VWS en de CCMO, de melding van nieuwe ontwikkelingen door de CCMO en de beoordeling van eiceldonatie door METC's. Daarnaast heeft de CCMO er in eerdere jaarverslagen op gewezen dat de wet in de huidige opzet een belemmering vormt voor observationeel onderzoek bij foetussen in de baarmoeder (zie ook CCMO-jaarverslag 2007, blz. 22). De CCMO vroeg daarbij specifiek aandacht voor onderzoek met foetussen waarbij de belasting en risico's minimaal zijn en dat kan leiden tot verbetering van zowel de pre- als perinatale zorg.

Begin 2011 is aan de Tweede Kamer een voorstel tot wijziging van de Embryowet voorgelegd. Hierin is onder meer voorgesteld om ruimte te maken voor observationeel onderzoek bij foetussen. In het verslagjaar is het niet gekomen tot behandeling van het voorstel. Inmiddels is, najaar 2012, de tweede evaluatie van de Embryowet verschenen.

Zoals ook bij de eerste evaluatie in 2006 is geconstateerd, wordt de belangrijkste doelstelling van de wetgever gerealiseerd. In het rapport worden echter ook knelpunten benoemd, waarvan een deel al bij de eerste evaluatie in beeld kwam. De in het eerste rapport gestelde vragen over het verbod op geslachtskeuze om niet-medische redenen hebben hun geldigheid nog niet verloren. Verder vormt het verbod op het doen ontstaan van embryo's een actuele belemmering voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek. Met name het belang van preklinisch embryo-onderzoek als onderdeel van de verantwoordelijke introductie van nieuwe voortplantingstechnieken zou aanleiding moeten zijn dit

verbod op te heffen. Ook is er reden om opnieuw te kijken naar de termijn waarbinnen embryo's in vitro voor onderzoeksdoeleinden mogen worden doorgekweekt. De vraag rijst of de definities van de begrippen 'geslachtscellen' en 'embryo' wel adequaat zijn. Een ruimere definitie van de term 'embryo' wordt aanbevolen, zodat ook niet-levensvatbare embryo's onder de reikwijdte van de wet worden gebracht. In de eerste helft van 2013 zal de minister op de conclusies en aanbevelingen uit het evaluatierapport reageren.

Wijziging Wet op bijzondere medische verrichtingen

Op basis van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (WBMV) kan de minister van vws besluiten bepaalde verrichtingen te verbieden, of daaraan bepaalde voorwaarden te verbinden. Dat is in 2007 gedaan voor transplantaties van hematopoëtische stamcellen in het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen. In de nadere uitwerking – in de Planningsregeling stamceltransplantatie – werd stamcelonderzoek alleen toegestaan in de acht academische ziekenhuizen en het Nederlands Kanker Instituut. Op 1 juli 2011 is de Planningsregeling stamceltransplantatie aangepast, waardoor het aantal centra dat in aanmerking kan komen voor een vergunning voor stamcelonderzoek is uitgebreid.

Per 1 juli 2012 is door een aanpassing van de Wet op bijzondere medische verrichtingen de vergunningsplicht voor klinisch onderzoek met stamcellen vervallen. In de praktijk betekent dit dat goedkeuring van het onderzoeksdossier door de CCMO (als centraal toetsende commissie) en een verklaring van 'geen bezwaar' van de minister van vws (als bevoegde instantie) volstaan om een celtherapieonderzoek te mogen uitvoeren. Voor toepassingen van celtransplantatie die niet onder de WMO vallen, is mogelijk wel een instellingsvergunning nodig.

Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Het werk van het ministerie van vws aan het voorstel voor de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (WZL) ligt vooralsnog stil. In 2011 is het ministerie begonnen met een preconsultatie van een mogelijk conceptwetsvoorstel. In juni 2012 heeft de minister van vws vervolgens aan de Tweede Kamer bericht dat het aan het volgende kabinet is om keuzes te maken over de wijze waarop door het veld ingebrachte visies in een wetsvoorstel moeten worden vertaald. Ook zou nog moeten worden bepaald of er überhaupt een WZL nodig is (Kamerstukken II 2011/12, 33 000 XVI, nr. 178).

De CCMO onderstreept nadrukkelijk het belang van een passende regeling voor het verzamelen, bewaren en gebruiken van lichaamsmateriaal, en de toetsing ervan in het kader van voorgenomen onderzoek. In de visie van de CCMO dient een dergelijke regeling een passend beschermingsniveau voor donoren te bieden en voldoende ruimte te laten voor wetenschappelijke ontwikkelingen.

Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik

Op 17 juli 2012 publiceerde het Europees Parlement een voorstel tot een verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek (2012/0192, COD). De verordening moet de huidige Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) vervangen.

Een verordening is rechtstreeks van toepassing in elke lidstaat van de Europese Unie en hoeft niet te worden omgezet in nationale wetgeving. Reden voor het Europees Parlement om met een verordening te komen, is dat de verwachte harmonisatie tussen de Europese lidstaten na de inwerkingtreding van richtlijn 2001/20/EG is uitgebleven. De administratieve lasten zijn vergroot, de tijd tussen de aanvraag en de start van een onderzoek is toegenomen en het aantal geneesmiddelenstudies in de Europese Unie is gedaald. Hoewel het de vraag is of een verordening het juiste instrument is om het tij te doen keren, is het goed om ervoor te zorgen dat er in de Europese Unie een gezond en aantrekkelijk onderzoeksklimaat aanwezig is.

De CCMO heeft sinds de invoering van de richtlijn 2001/20/EG altijd een integrale beoordeling van de medische, ethische en wetenschappelijke aspecten van onderzoek voorgestaan. In Nederland is indertijd aan deze geïntegreerde benadering invulling gegeven door in de WMO het zwaartepunt van de beoordeling bij de erkende METC's te leggen.

De belangrijkste beoogde wijzigingen ten opzichte van de EU-richtlijn 2001/20/EG zijn:

1. Eén centrale indieningsportal;
2. Eén rapporterende lidstaat per onderzoek wat betreft deel één van de beoordeling bij multinationaal onderzoek;
3. Nationale beoordeling van deel twee;
4. Kortere beoordelingstermijnen¹, variërend van tien dagen voor een klinische proef met een beperkte interventie, tot dertig dagen voor een klinische proef met ATMPs.

Onderwerpen die onder de beoordeling van deel één vallen, zijn verwachte voordelen van de betreffende geneesmiddelenstudie op therapeutisch en volksgezondheidsgebied (eigenschappen van het onderzoeksproduct, de relevantie van het onderzoek en de robuustheid en betrouwbaarheid van gegenereerde gegevens), aspecten met betrekking tot de risico's en ongemakken voor de proefpersoon, de kwaliteit, het productieproces en de import van onderzoeks-geneesmiddelen en aanvullende geneesmiddelen, etikettering en de volledigheid en geschiktheid van de *Investigator's Brochure* (IB).

De beoordeling in deel twee, die per lidstaat geschiedt, richt zich op de *informed consent*-procedure, werving, privacy, de proefpersonenverzekering en -vergoedingen, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en het gebruik van lichaamsmateriaal.

In het voorstel is bepaald dat het aan de lidstaat zelf is welke instantie deel één en/of deel twee beoordeelt. Wel is in het voorstel voor de verordening een lijst met minimale criteria opgenomen waaraan de beoordelaars van deel één en twee moeten voldoen.



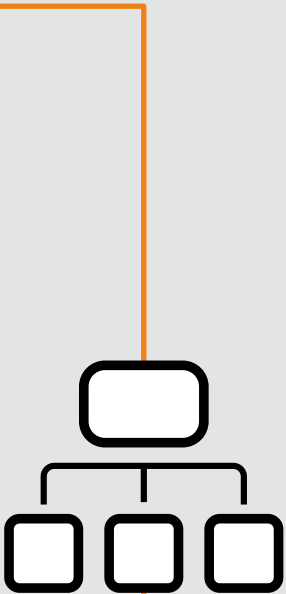
¹ Het betreft hier beoordelingstermijnen van deel één zonder klokstop.

In april 2012 heeft de VWS-adviesgroep (zie ook blz. 64) een Nederlands standpunt opgesteld. Hierin is onder meer aangegeven dat Nederland de verdere harmonisatie van de procedures, het opzetten van één Europese portal en een centraal gecoördineerde beoordeling steunt. Wel acht zij het van belang dat kortere beoordelingstermijnen niet ten koste gaan van de kwaliteit van de beoordeling.

Het voorstel voor de verordening wordt besproken in de Raadswerkgroep in Brussel. Deze besprekingen lopen door in 2013. Belangrijke discussiepunten in 2012 waren de (korte) beoordelingstermijnen, de procedure voor het aanwijzen van de rapporterende lidstaat in de validatiefase, de (beperkte) betrokkenheid van de overige lidstaten bij de gecoördineerde beoordeling van deel één, stilzwijgende goedkeuring onder bepaalde omstandigheden, de (beperkte) mogelijkheden voor *opt-out* van de overige lidstaten en de rol van ethiek in het beoordelingsproces. Dit laatste is overigens een lastige kwestie, omdat het Europees Parlement niet de bevoegdheid heeft om regels op te leggen in de vorm van een verordening als het om ethische kwesties gaat. In 2013 volgen nog besprekingen van andere artikelen uit de verordening, zoals onderzoek met minderjarigen en (tijdelijk) wilsonbekwame volwassenen en onderzoek in noodsituaties.

De politiek kijkt ook kritisch naar het voorstel voor de Europese verordening. In het najaar van 2012 vroegen leden van de vaste commissie voor VWS in de Eerste Kamer bij de minister van VWS aandacht voor de eventuele negatieve gevolgen van de verordening voor de kwaliteit van het toetsingsproces. De minister heeft aangegeven de opvattingen van de leden te delen. Zij acht nadere waarborgen in de systematiek van het voorstel nodig om de kwaliteit van de beoordeling te waarborgen. Zo laat de validatiefase, waarin de rapporterende lidstaat wordt aangewezen, volgens de minister te veel ruimte voor de indiener om zelf te kiezen welk land als toetsende lidstaat optreedt. Ook zijn aanpassingen noodzakelijk in de beoordelingsfase om de kwaliteit van de beoordeling te kunnen waarborgen. Verder bepleit de minister een ruimere mogelijkheid voor *opt-out*. Ze hoopt samen met de andere Europese lidstaten, waarvan een groot aantal dezelfde kritiek heeft geuit, tot een oplossing te komen van de knelpunten die uit het voorstel naar voren komen.

Ook voor de CCMO staat de kwaliteit van de beoordeling in het nieuwe systeem voorop. Daarnaast volgt zij nauwlettend de discussies over de werkbaarheid van het voorstel en over onderzoek bij kwetsbare groepen.



Interview
Jelle Prins

‘We hebben goede
contacten met
het UMCG.
Daar vindt men
ook dat je kennis
beter kunt delen’

‘De MCL Academie
wil laten zien dat
samenwerking
meerwaarde heeft’



lid van het managementteam
en decaan van de MCL Academie

Dr Jelle Prins is lid van het managementteam van het Medisch Centrum Leeuwarden (MCL) en sinds maart 2012 decaan van de MCL Academie. In minder dan een jaar zorgde hij er met zijn team voor dat het leerhuis van het ziekenhuis glansrijk door de hervisitatatie van de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) kwam. 'Een visitatie is een momentopname. Het proces is nog niet afgerond.'

Eén van de criteria om lid te zijn van de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) is de aanwezigheid van een geïntegreerd leerhuis. Jelle Prins bezocht enkele leerhuizen in STZ-ziekenhuizen. 'De verschillen berusten deels op hoe belangrijk de directie opleiding en onderzoek vindt', zegt hij. 'Ook de regionale positie speelt mee. Het MCL heeft in Friesland een sterke regierol. Daarmee strekt de verantwoordelijkheid van de MCL Academie op het gebied van opleiding en onderzoek zich uit naar de hele provincie.'

Maar een goed leerhuis opzetten, dat ging ook in Leeuwarden niet vanzelf. Zomer 2011 eindigde een visitatie door de STZ in een negatief oordeel. 'Conclusie was dat we geen geïntegreerd leerhuis hadden. Dat deed zeer, want het MCL wil wel bij de topklinische opleidingsziekenhuizen horen.' Prins werd aange-steld om de MCL Academie op te tuigen. 'De aandacht voor opleiding en onderzoek was versnipperd. We zijn gestart met het vormen van een managementteam voor de MCL Academie. Daarin zitten de mensen die verantwoordelijk zijn voor de arts-assistenten, de coassistenten, het verpleegkundig onderwijs, het kennis- en informatiecentrum en het wetenschapsbureau', vertelt hij. 'Als je onderzoek en opleiding niet met elkaar verbindt, leid je op in zuilen. Dat is vreemd, want al die mensen staan wel samen rond het bed.'

September 2012 werd het MCL opnieuw gevisiteerd. 'We zijn met vlag en wimpel geslaagd. Onderzoek en opleiding zijn nu duidelijk met elkaar verbonden, waarbij wetenschap ook binnen de opleiding een belangrijk aandachtsgebied is. Dat is bijzonder, want bij veel leerhuizen is *research & development* nog een aparte club', zegt Prins. 'Maar een visitatie is een momentopname. Het proces is nog niet afgerond. Zo zijn er maatschappen met een prima onderzoeksklimaat, maar is er soms nog wel wat terughoudendheid in het delen van kennis. De MCL Academie probeert te laten zien dat samenwerking meerwaarde heeft.'

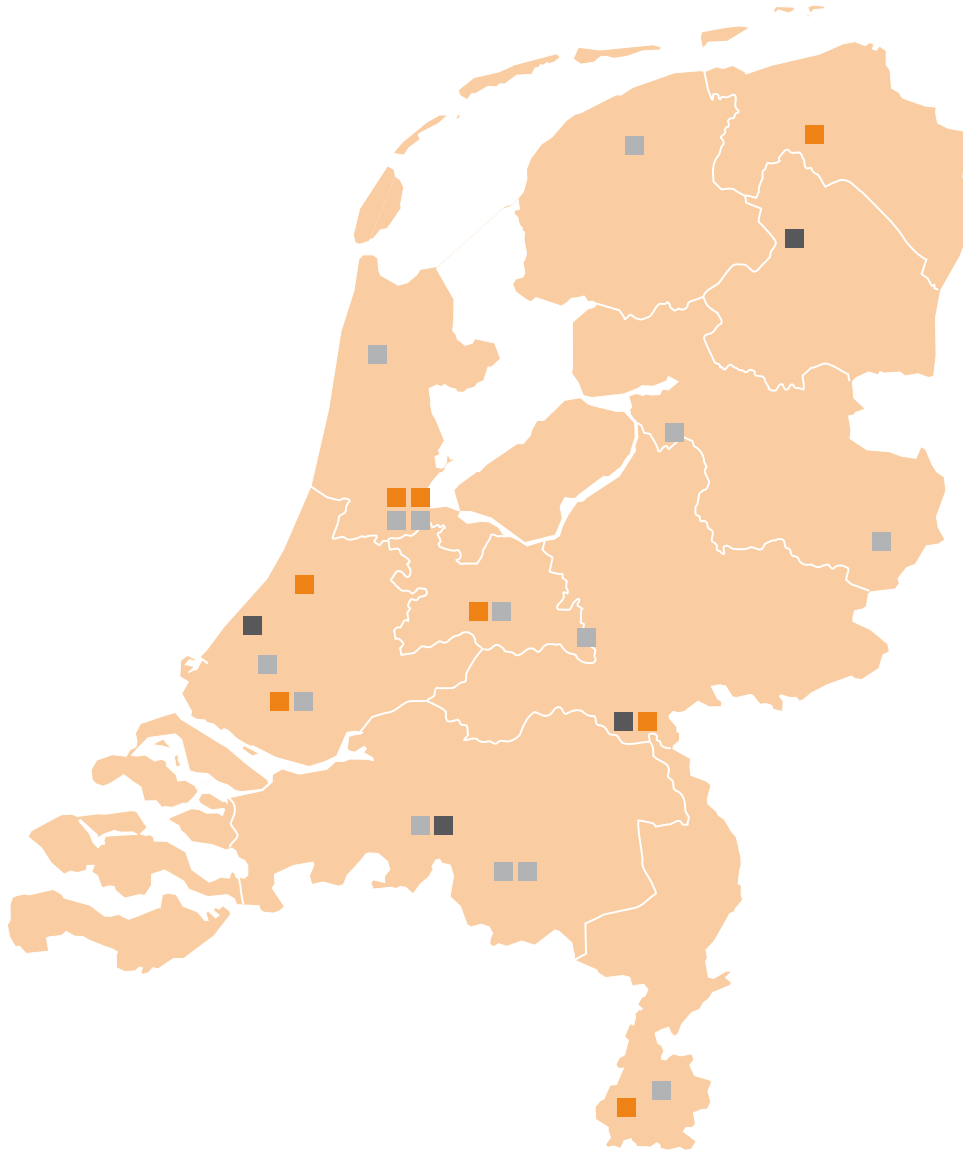
Het wetenschapsbureau van de MCL Academie brengt de onderzoekers van de maatschappen bijeen. 'Voorheen was de ondersteuning van onderzoekers minimaal. Er was alleen een soort helpdeskfunctie', vertelt Prins. 'We hebben goede contacten met het UMCG. Daar vindt men ook dat je kennis beter kunt delen dan voor jezelf houden. Het hoofd van ons wetenschapsbureau werkt ook op de afdeling epidemiologie van het UMCG.'

Onze onderzoekers komen er ook. En hoogleraar chirurgie Jean-Pierre Pierie werkt hier én aan de Rijksuniversiteit Groningen. Dat zijn prachtige dwarsverbanden', aldus Prins. 'Onderzoekers van het MCL doen mee aan de BROK-cursussen in het UMCG. En nu gebeurt er iets aardigs', zegt hij. 'Er is zo veel animo, dat er concrete plannen zijn om in 2013 vanuit het UMCG de BROK-cursus ook in het MCL te geven. De deelnemers maken het officiële examen en worden bij goed gevolg opgenomen in het BROK-register.'

Ondanks zijn enthousiasme, kraakt Prins ook enkele kritisch noten. 'De BROK-cursus is belangrijk. We zijn ook blij met de e-learning van de CCMO. Voor onze eigen zorgopleidingen hebben we ook e-learningmodules ontwikkeld, maar je moet ze wel inbedden. Kennis moet beklrijven. Daarom wil ik meer aandacht voor attitude en gedrag. Noem de naam Stapel en je weet wat ik bedoel', zegt Prins. De MCL Academie wil onder meer platforms organiseren waarin onderzoekers elkaar op gezette tijden treffen en kennis halen en brengen. 'En dan kan er zo nu en dan best eens iemand een voordracht houden. Een stafmedewerker van de CCMO gaf hier in 2012 een presentatie over wetenschappelijk onderzoek. Dat was heel prettig en nuttig, en de CCMO wordt daarbij ook als een partner gezien. Kennisuitwisseling is erg belangrijk.'

De MCL Academie timmert aan de weg en telt nu dertig medewerkers. Maar dat kost wel geld. 'Een gevoelig punt', zegt Prins, 'Tot nu toe wordt de academie volledig betaald door het MCL. We gaan na of we onze kosten kunnen doorberekenen, bijvoorbeeld aan opdrachtgevers van onderzoek. Dat lijkt me realistisch, gezien de meerwaarde die we bieden. Bij de hervisitatatie benadrukte de directie nog eens dat het MCL twee primaire processen kent: patiëntenzorg én opleiding en onderzoek. We willen mensen opleiden die plezier hebben in beide. Die zijn hier in Leeuwarden helemaal op hun plek.'

Deel 3. Toetsingsstelsysteem



Toetsingscommissies
op 31 december 2012

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

Toetsingscommissies

Voordat in ons land een wetenschappelijk onderzoek met mensen kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Uitgangspunt daarbij is dat decentraal, verspreid over het land, erkende toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen. Met opzet heeft de wetgever bij de totstandkoming van de WMO niet gekozen voor beoordeling enkel door de centrale overheid. Voorkómen moest worden dat de centrale overheid een te grote stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en een vorm van staatsethiek zou ontstaan. In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, de erkende METC's en de CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2012 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz. 61–65).

Twee soorten commissies

De decentrale toetsing is in ons land in handen van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Daaronder valt, door de bank genomen, al het onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Maar ook het therapeutisch onderzoek met 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 gentherapie of xenotransplantatie, of onderzoek met kinderen die zelf geen baat kunnen hebben bij deelname, het zogeheten niet-therapeutisch interventieonderzoek.

Voor de beoordeling van al deze vormen van onderzoek heeft de wetgever de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld. De CCMO beoordeelt jaarlijks enkele tientallen onderzoeksdossiers. Naast de beoordelingstaak heeft de CCMO nog een aantal andere wettelijke taken. Eén daarvan is het erkennen van METC's en toezicht houden op hun werkzaamheden. Een overzicht van alle taken van de CCMO staat op blz. 61–65.

Aantal toetsingscommissies

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 25 erkende METC's. Dat zijn er twee minder dan in 2011. In het afgelopen jaar werd de erkenning van de Medisch Ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG) op verzoek van deze commissie ingetrokken. Eind 2011 meldde de METIGG dat zij haar activiteiten zou afbouwen in verband met een tekort aan financiële middelen in combinatie met de strengere eisen die aan het toetsingsproces worden gesteld. De Independent Review Board (IRB) Amsterdam kondigde al in 2010 aan haar activiteiten te zullen staken en besloot dat jaar geen nieuwe onderzoeksdossiers meer in ontvangst te nemen. In het najaar van 2012 is de CCMO op verzoek van de IRB Amsterdam overgegaan tot intrekking van de erkenning.

Sinds 1 januari 2008 geldt de tienprotocolleneis, waarbij wordt uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen nieuwe protocollen over een periode van twee kalenderjaren. METC's die in twee kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar beoordelen, verliezen hun erkenning. Zoals te zien in de tabel (zie blz. 50) hebben alle commissies, behalve die waarvan de erkenning is ingetrokken, aan deze eis voldaan. In 2012 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend. Op de landkaart hiernaast staan alle commissies

die bevoegd zijn om WMO-plichtig onderzoek te toetsen, inclusief de CCMO. De figuur laat zien dat ons land een goede spreiding kent van erkende toetsingscommissies.

Besluiten per commissie

Het aantal besluiten dat de diverse toetsingscommissies in 2012 namen, is weergegeven in de tabel op blz. 50. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. Uit het overzicht blijkt dat deze lijst weinig fluctueert. Drie commissies beoordeelden in 2012 opvallend minder dossiers dan in het jaar daarvoor. De METC van het Universitair Medisch Centrum Utrecht beoordeelde 171 dossiers in 2011 en 137 dossiers in 2012. METC Twente ging van 51 dossiers in 2011 naar 27 dossiers in 2012. Bij de METC Wageningen Universiteit is een opmerkelijke afname van het aantal beoordeelde dossiers te zien van 36 in het vorige verslagjaar naar acht in 2012. Bij de METC van het Academisch Medisch Centrum (AMC) valt een toename van het aantal besluiten op (van 227 in 2011 naar 258 in 2012). Deze METC blijft wat het aantal besluiten betreft onverminderd bovenaan staan, met over de jaren 2011–2012 gemiddeld 243 beoordelingen per jaar. De CCMO rondde in het verslagjaar de beoordeling van 44 onderzoeksdossiers af, drie dossiers minder dan in 2011.

Besluiten per type commissie

Binnen de groep van erkende METC's zijn grofweg drie typen commissies te onderscheiden: de commissies van de acht UMC's, die van veertien overige instellingen en ziekenhuizen, en drie METC's die niet verbonden zijn aan een instelling (de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's). De erkende METC's van de UMC's beoordelen het meeste onderzoek. In totaal waren zij in 2012 samen goed voor de beoordeling van 71 procent van al het onderzoek in ons land (zie ook blz. 53).

Dat is ongeveer net zo veel als in voorgaande jaren (68% in 2011; 70% in 2010). Het percentage onderzoeks dossiers dat de overige instellingsgebonden METC's beoordeelde, is in vergelijking met de voorgaande jaren gedaald (19% in 2012; 22% in 2011; 20% in 2010). Het percentage onderzoeks dossiers beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's kwam net als in voorgaande jaren uit op 7 procent.

De CCMO onderscheidt zich in zoverre van de erkende METC's, dat de door haar beoordeelde onderzoeksvoorstellen haar wettelijk zijn toegewezen, waar de erkende METC's tot op zekere hoogte met elkaar kunnen concurreren. De CCMO kreeg in 2012 bijna 3 procent van de in totaal 1738 beoordeelde onderzoeks dossiers ter beoordeling voorgelegd.

Leden METC's

De CCMO ontving in 2012 totaal 101 verzoeken van METC's tot goedkeuring van nieuwe commissieleden. Dit aantal betekent een lichte stijging ten opzichte van 2011, toen de CCMO 88 goedkeuringsverzoeken ontving. In 87 gevallen (86%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in achttien gevallen plaats op grond van een mandaat van de CCMO, buiten de plenaire vergadering om. Het betreft hier de beoordeling van beoogde commissieleden behorend tot de zogeheten overige (niet wettelijk verplichte) disciplines en de leden die reeds eerder deskundig waren bevonden en vanuit dezelfde discipline zitting wilden nemen in een andere erkende METC. Ten aanzien van de laatste categorie geldt overigens dat hun deskundigheid wel in een plenaire vergadering wordt beoordeeld als in de tussenliggende periode de deskundigheidseisen zijn gewijzigd. De 69 andere positieve besluiten zijn in de plenaire vergadering door de CCMO genomen.

Veertienmaal gaf de CCMO geen goedkeuring. De afwijzingen betroffen zes artsen, vier methodologen, drie juristen en een ethicus. De artsen werden alle zes onvoldoende deskundig geacht vanwege een tekort aan aantoonbare ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Drie van de vier methodologen beschikten niet over voldoende werk- en onderzoekservaring in methoden en technieken van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Bij één methodoloog ontbrak voldoende onderzoekservaring. Twee juristen zijn afgewezen vanwege onvoldoende aantoonbare kennis van en affiniteit met gezondheidsrecht. Deze eis is in de CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's aangescherpt (zie ook blz. 40). Sinds 1 juli 2012 wordt van een WMO-deskundig jurist-lid verwacht dat hij of zij ook over aantoonbare kennis beschikt van de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Eén jurist is mede op dit punt afgewezen. De aangemelde ethicus, ten slotte, bleek noch aan de opleidingseis te voldoen, noch over voldoende aantoonbare kennis van gezondheidsethiek te beschikken.

In 2012 is viermaal door een METC gebruikgemaakt van de mogelijkheid om bij de CCMO bezwaar te maken tegen het afwijzende besluit. Dit is één bezwaar meer dan in 2011. Bij twee bezwaren ging het om artsen die niet over voldoende wetenschappelijke publicaties beschikten waaruit de vereiste onderzoekservaring kon worden afgeleid. In het eerste geval richtte het bezwaarschrift zich primair op de wegging door de CCMO van de in het curriculum vitae vermelde gegevens. Er werd in bezwaar geen nieuwe of aanvullende informatie naar voren gebracht. In het tweede geval werd door de betreffende METC in bezwaar aangevoerd dat de betrokkene over een zodanige specifieke achtergrond en ervaring beschikt, dat hiermee zou worden voldaan aan de deskundigheidseisen. Bij beide artsen bleef de CCMO twijfel

houden over de mate waarin zij in staat moesten worden geacht om in een erkende METC op eigen wetenschappelijke onderzoekservaring gebaseerde inbreng te hebben. De twee artsen zijn dan ook afgewezen in de bezwaarprocedure. Het derde bezwaar had betrekking op een jurist die niet beschikte over voldoende kennis van en affiniteit met gezondheidsrecht. Hiertegen voerde de betreffende METC in bezwaar aan dat de betrokkene daar wel degelijk over beschikte. Zij lichtte haar standpunt toe aan de hand van een aantal argumenten. De CCMO concludeerde echter dat de betreffende jurist weliswaar op gezondheidsrechtelijk gebied veel werkervaring heeft, maar dat de kennis en ervaring met betrekking tot het werkkterrein van een erkende METC als te beperkt moest worden beschouwd. Het betreffende kandidaat-jurist-lid is in de bezwaarprocedure dan ook afgewezen. Eind 2012 ontving de CCMO een pro forma bezwaarschrift ten aanzien van een ethicus. De CCMO verwacht de nadere gronden begin 2013, zodat de afhandeling van dit bezwaar nog moet plaatsvinden.

Termijnen

Bij het beoordelen van onderzoeks dossiers zijn toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Voor 'gewoon' WMO-onderzoek is die termijn vastgesteld op maximaal 56 dagen, maar dit kan worden verlengd met nogmaals 56 dagen (totaal 112 dagen). Als de toetsingscommissie vragen heeft gesteld aan de indiener, zet zij de klok stil. De beoordelingstermijn gaat weer lopen als de gevraagde informatie door de indiener is aangeleverd. Hierdoor kan de totale looptijd van een beoordeling alsnog langer zijn dan 112 dagen.

Voor de beoordeling van geneesmiddelen-onderzoek door de toetsingscommissie (een erkende METC of de CCMO) gelden andere, kortere termijnen, namelijk een termijn van maximaal zestig dagen. Daarop bestaat een

aantal uitzonderingen, maar deze gelden alleen voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek, die bovendien uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld. Er is bij deze beoordeling maar één klokstop toegestaan.

Voor de marginale beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of de minister van VWS) geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Bij de beoordeling door de bevoegde instantie is niet in een klokstop voorzien.

Sinds november 2011 zijn alle erkende METC's verplicht het beoordelingsproces vast te leggen via de webportal ToetsingOnline (zie ook Digitalisering, blz. 60). Hierin kunnen indieners de beoordeling van hun onderzoeksdossier en de daarbij behorende termijn zelf volgen. ToetsingOnline helpt erkende METC's en indieners vervolgens bij het bewaken van de beoordelingstermijnen. Dreigen er termijnen te worden overschreden – hetzij door de indiener, hetzij door de toetsingscommissie – dan verstuurt het systeem automatisch een herinnering aan alle betrokken partijen. Door deze vorm van termijnbewaking hebben zowel de toetsingscommissies als de indieners beter en eenduidig zicht op de tijd die met toetsing is gemoed. Bijkomend voordeel is dat de indiener inzicht heeft in de geldende termijnen en/of de opschorting van termijnen. Dit kan voorkomen dat een beroep wordt gedaan op de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen.

En verder in 2012...

Op basis van de Archiefwet 1995 moeten overheidsinstanties alle documenten die in hun bezit zijn bewaren, tenzij in een zogeheten basiselectiedocument (BSD, ook wel selectielijst genoemd) is vastgelegd welk type documenten na welke termijn mogen worden vernietigd. Voor de CCMO en de meeste erkende METC's

die zijn gevestigd in academische ziekenhuizen was er al een BSD vastgesteld, maar voor de overige erkende METC's nog niet. Het BSD heeft alleen betrekking op het handelen van METC's op het terrein van de WMO. Een officieel BSD wordt vastgelegd in een driehoeksoverleg met het Nationaal Archief en deskundigen van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap. In dit overleg moet het bestuursorgaan zijn vertegenwoordigd waarvoor het document zal gelden. De CCMO heeft de betrokken METC's aangeboden een BSD op te stellen en hen te vertegenwoordigen in het driehoeksoverleg. Op die manier kan de CCMO het document namens de erkende METC's laten vaststellen. De betrokken METC's hebben de CCMO hiervoor gemachtigd. Op 23 oktober 2012 is het BSD vastgelegd en gepubliceerd in de Staatscourant.

Nefarma, de overkoepelende organisatie van farmaceutische bedrijven, werkt in overleg met de NFU en de STZ-ziekenhuizen aan een modelonderzoekscontract. De CCMO steunt dit initiatief om te komen tot een up-to-date modelcontract dat door alle partijen wordt gedragen.

Aantal besluiten per commissie* **

type commissie

CCMO | jaarverslag 2012

50 | 51

Naam instelling/commissie	gemiddeld						type commissie
	2008	2009	2010	2011	2012	'11-'12	
Academisch Medisch Centrum	205	218	179	227	258	243	■
Universitair Medisch Centrum Groningen	160	160	149	163	147	155	■
Universitair Medisch Centrum Utrecht	178	156	149	171	137	154	■
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	157	169	152	142	157	150	■
Erasmus Medisch Centrum	158	195	156	139	143	141	■
Academisch Ziekenhuis Maastricht	138	154	140	139	135	137	■
Leids Universitair Medisch Centrum	144	139	141	118	139	129	■
Vrije Universiteit Medisch Centrum	146	149	129	129	115	122	■
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	65	62	67	77	84	81	■
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	30	29	41	49	45	47	■
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	66	54	47	47	44	46	■
METC Twente	17	23	37	51	27	39	■
Catharina Ziekenhuis	30	37	43	42	34	38	■
Nederlands Kanker Instituut	26	36	31	33	32	33	■
METC Zuidwest Holland	39	27	27	36	28	32	■
Isala Klinieken	28	23	25	38	24	31	■
Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)	33	29	25	25	30	28	■
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	10	12	14	22	28	25	■
METC Noord-Holland	28	16	16	23	25	24	■
Wageningen Universiteit	21	26	22	36	8	22	■
METC Atrium-Orbis-Zuyd	24	28	20	17	24	21	■
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam e.o. (TWOR)	17	19	15	18	18	18	■
St. Elisabeth Ziekenhuis	21	21	18	20	13	17	■
Independent Review Board Nijmegen	15	13	8	18	12	15	■
Máxima Medisch Centrum	11	10	12	13	16	15	■
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	9	11	19	9	12	11	■
Medisch Ethische Toetsingscommissie instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METiGG) ***	35	28	23	12	3	8	■
Independent Review Board Amsterdam ***	33	26	2	0	0	0	■

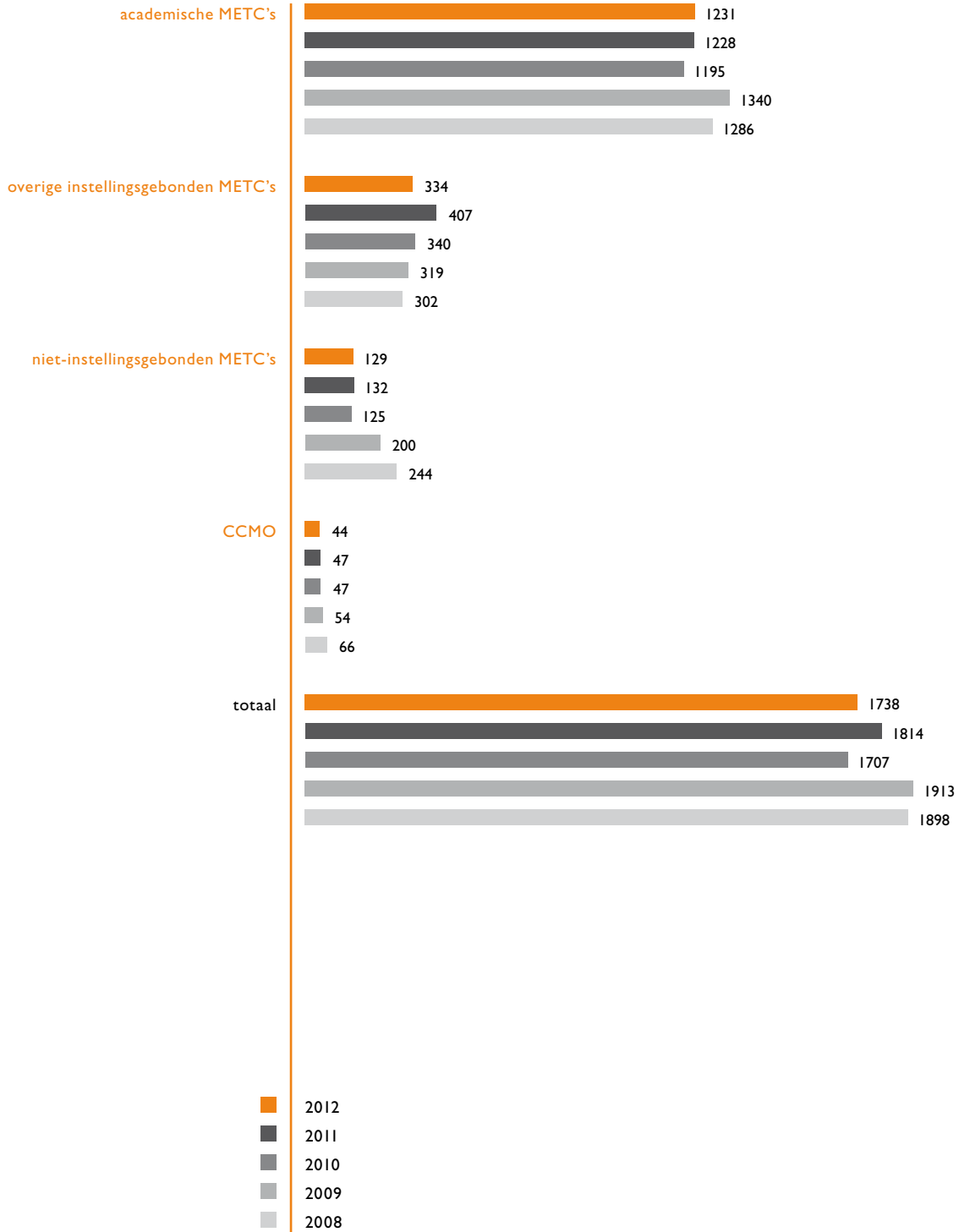
* De aantallen van 2012 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden besluiten.

** De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen.

*** De erkenning van deze commissie is in 2012 ingetrokken.

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

Besluiten per type toetsingscommissie



Secretarissenwerkgroep

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

In 2012 is de werkgroep tweemaal bijeen geweest. De bijeenkomst in april stond vooral in het teken van multicenteronderzoek. Prof BW Mol, hoogleraar obstetrie, gynaecologie en klinische epidemiologie aan het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, belichtte het onderwerp vanuit de visie van de onderzoeker. Prof MM Levi, voorzitter van de raad van bestuur van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, deed dit vanuit de visie van de raad van bestuur van een ziekenhuis. Beiden gaven aan de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing (RET 2012, zie ook blz. 39) een verbetering te vinden. Redenen hiervoor zijn lagere administratieve lasten en het reduceren van de rol van de raad van bestuur tot het eenmalig toestemming geven voor de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling. Hoewel de eerste ervaringen positief zijn, is het nog te vroeg om al conclusies te trekken over het beoogde effect.

Tijdens dezelfde bijeenkomst was er ook aandacht voor het project Toetsingskader niet-WMO-plichtig onderzoek. Marieke Meulemans, projectleider, en Pieter Kievit, lid van de stuurgroep, presenteerden doel en uitkomsten van het project.

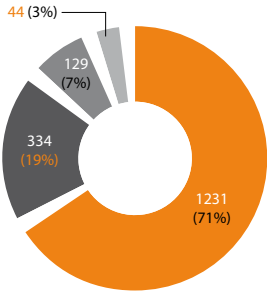
Ook is een eerste stap gemaakt om casuïstiek te bespreken waar secretarissen dagelijks mee te maken hebben. Het onderwerp was dit keer de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Daarnaast stond de scholing van de secretariaten van METC's op de agenda (zie ook het interview op blz. 28–29).

Op de bijeenkomst in november 2012 is stilgestaan bij de veranderingen die mogelijk vanaf 2016 zullen gelden voor de indiening en beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Aanleiding is het voorstel tot een verordening van het Europees Parlement betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Als het Europees Parlement en de Raad de verordening aannemen, leidt dit tot intrekking van de huidige EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken 2001/20/EG (zie ook blz. 42–43)

Op alle bijeenkomsten van het verslagjaar 2012 is aandacht besteed aan de webportal Toetsing-Online (zie ook Digitalisering, blz. 60). Voor de verdere ontwikkeling van ToetsingOnline zal vanuit de secretarissenwerkgroep een gebruikersgroep worden ingesteld. Doel is te werken aan de optimalisering van het systeem met inachtneming van de eisen die de verschillende gebruikers (erkende METC's, CCMO, onderzoekers, opdrachtgevers en indieners) eraan stellen.

Belangrijk doel van de secretarissenwerkgroep is om te komen tot uniforme procedures van hoog kwalitatief niveau. In het verslagjaar 2012 is gewerkt aan verdere standaardisering van de template 'besluiten' en de archivering door METC's. Dit laatste werd door een subwerkgroep archivering van de secretarissenwerkgroep ter hand genomen. Op 23 oktober is het basisselectiedocument (BSD) gepubliceerd in de Staatscourant (zie blz. 49). Op die datum trad dit document in werking voor METC's van algemene ziekenhuizen, zelfstandige stichtingen en de Vrije Universiteit Amsterdam. De subwerkgroep archivering is vervolgens opgeheven.

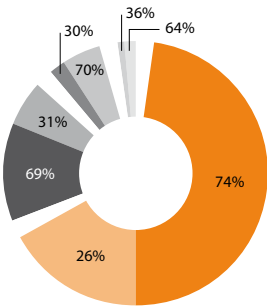
Besluiten per type toetsingscommissie 2012



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

totaal 1738 besluiten

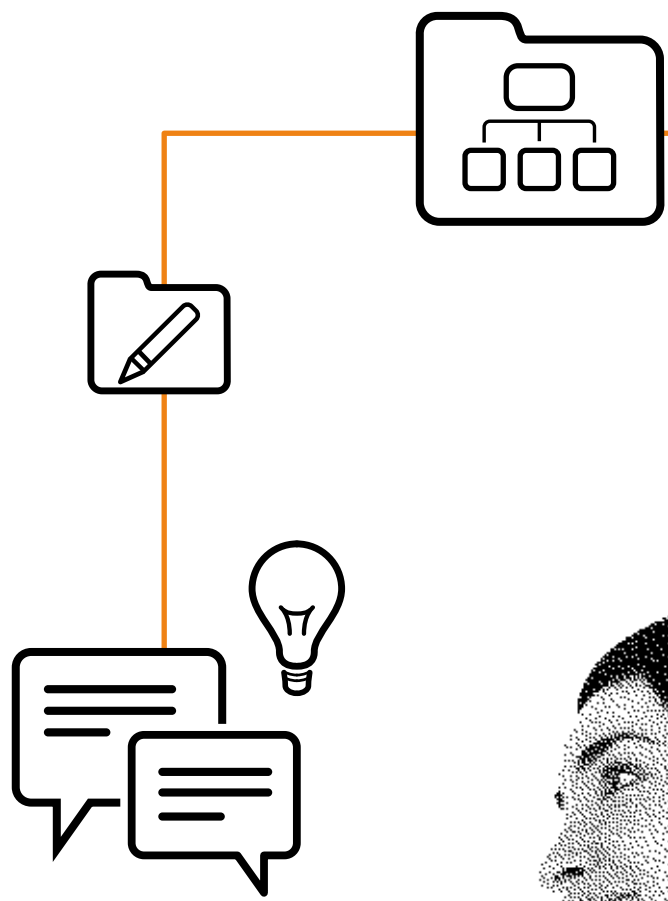
waarvan

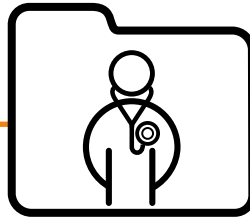


- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel
- niet-geneesmiddel
- geneesmiddel

totaal 539 besluiten geneesmiddelenonderzoek

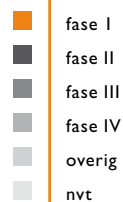
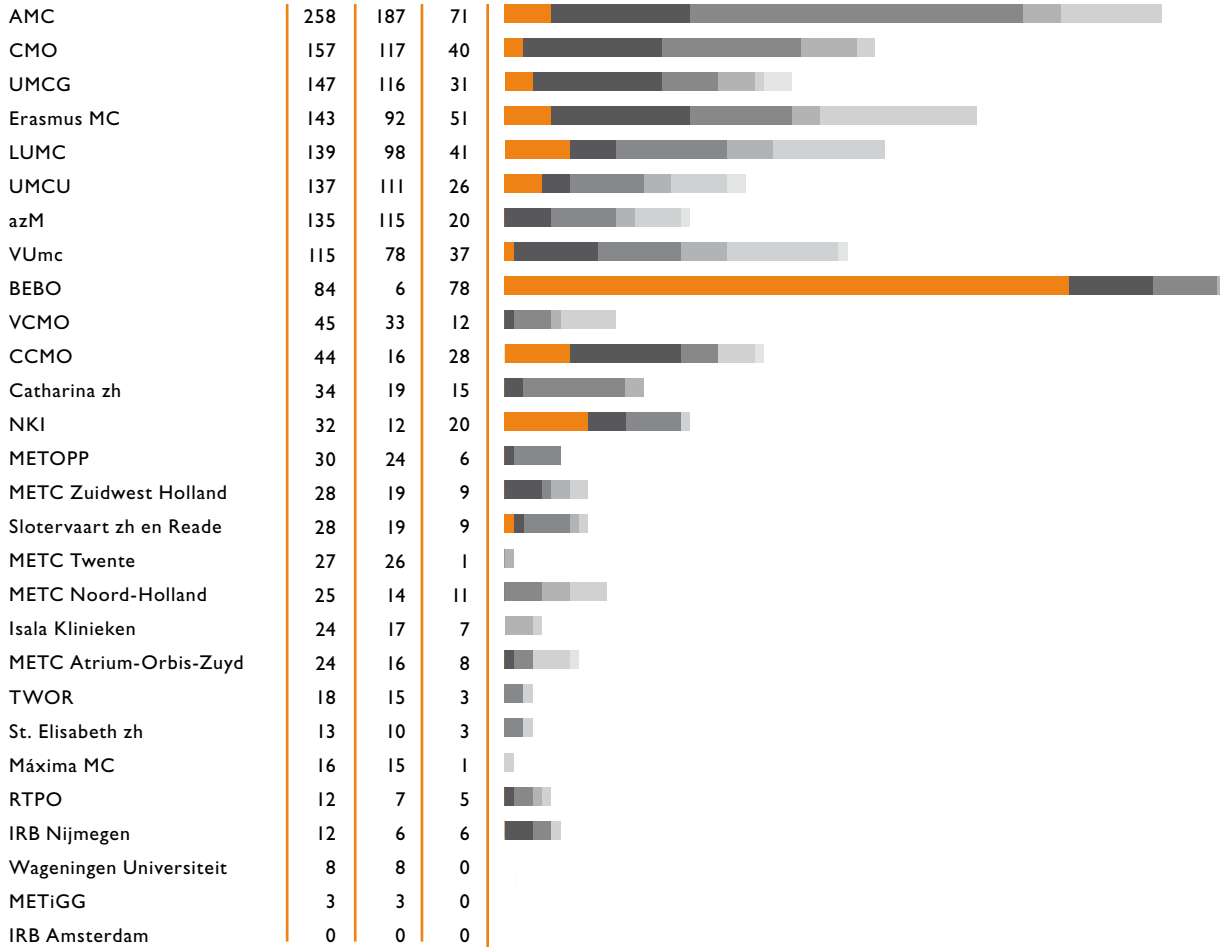
totaal 1199 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek



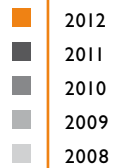
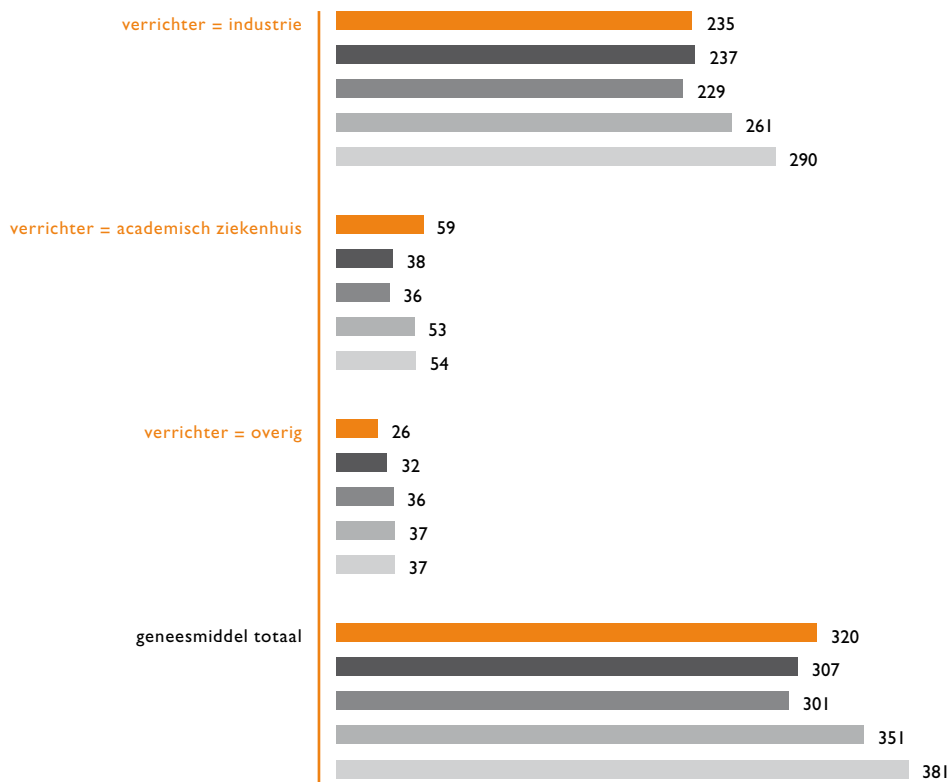


totaal 2012
niet-geneesmiddel
geneesmiddel

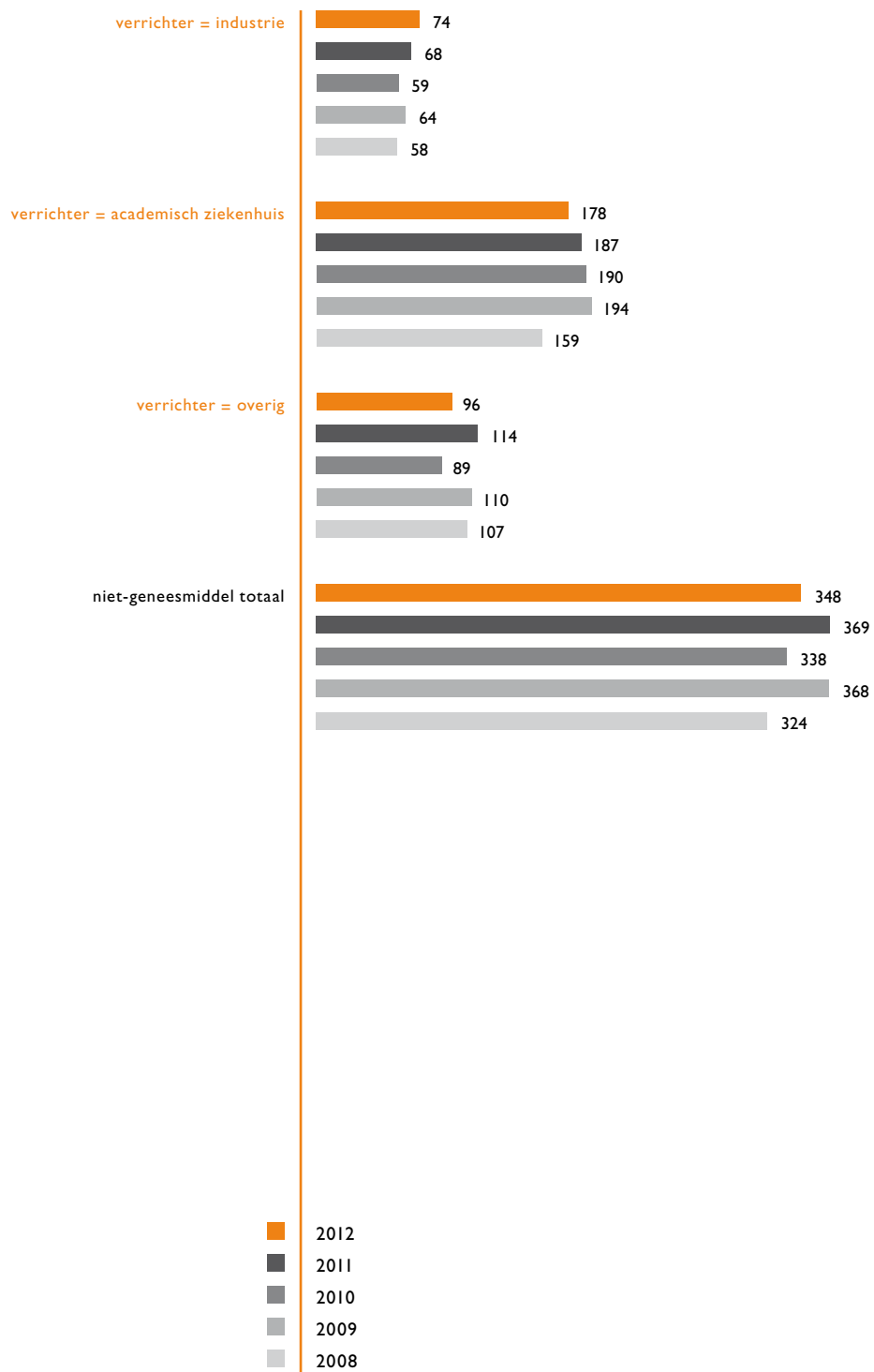
Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



Multicenteronderzoek geneesmiddel



Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



Interview
Mieke Trip

‘Jonge onderzoekers hebben veel praktische vragen. Face-to-face-contact blijft dus belangrijk’

‘Door de BROK-cursus leveren onderzoekers betere protocollen aan’



internist en voorzitter van de METC van het AMC in Amsterdam en voorzitter van de NFU BROK-commissie

Dr Mieke D Trip is internist, voorzitter van de METC van het AMC in Amsterdam en voorzitter van de NFU BROK-commissie. Ze stond aan de wieg van de Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK-cursus). ‘De grote meerwaarde van de BROK-cursus is dat die zich richt op het hele onderzoek: van idee tot publicatie.’

In 2006 stelde de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) dat er een cursus voor klinisch onderzoekers moest komen. Mieke Trip werd lid van de BROK-commissie met enthousiaste vertegenwoordigers uit alle UMC's, die de ontwikkeling daarvan op zich nam. ‘Het is een landelijke cursus geworden die zowel de wet- en regelgeving als de organisatie van onderzoek omvat, met een landelijk elektronisch BROK-examen, een eigen register en vierjaarlijkse herregistratie.’

In 2007 startten de eerste UMC's met de BROK-cursus. Inmiddels zijn er 5.000 BROK-geregistreerden. Onderzoekers die zijn geslaagd voor de cursus, hebben daarmee ook een verplichte GCP-training gevolgd. ‘De BROK-cursus is bedoeld voor mensen die onderzoek doen dat binnen de reikwijdte van de WMO valt. De nadruk ligt op *investigator initiated* studies’, vertelt Trip. ‘De grote meerwaarde van de BROK-cursus is dat die zich richt op het hele onderzoek: van idee tot publicatie. Farmaceutische bedrijven willen vooral dat klinisch onderzoekers in de instellingen een studie goed kunnen uitvoeren, UMC's en topklinische ziekenhuizen willen dat zij ook zelf een studie kunnen opzetten en leiden. Dat vereist meer vaardigheden en een kritische blik.’

‘Academisch onderzoekers zijn zelf verantwoordelijk voor hun studie en willen graag dat alles goed is geregeld. Daarom besteden we in de BROK-cursus veel aandacht aan onderwerpen als projectorganisatie en datamanagement, kwaliteit, monitoring en juridische zaken rond onderzoekscontracten en de proefpersonenverzekering. Er komen ook geregeld thema's bij, zoals *medical devices*, biobanken en de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing. Naar aanleiding van kwesties als die rond Diederik Stapel is ook het onderwerp integriteit toegevoegd’, vertelt Trip. ‘Al die onderwerpen reiken veel verder dan wat er in een cursus Good Clinical Practice aan bod komt’, benadrukt Trip. ‘Weet je hoe je een *investigator initiated* studie leidt, dan kun je ook een industriestudie uitvoeren.’

De waterscheiding tussen farmaceutische bedrijven, die vereisen dat onderzoekers een GCP-training volgen, en de UMC's, die de BROK-cursus verplichten, is onlangs in beweging gekomen. Trip: ‘Er zijn veel academische onderzoekers die ook industriestudies doen. Een aantal farmaceutische bedrijven accepteert nu de BROK-cursus als GCP-training. Dat is prettig, want die onderzoekers hoeven nu geen extra GCP-training meer te volgen. Bij Nefarma is er ook de wil om het zo te doen. En die keuze sluit ook aan bij

een van de doelen uit het masterplan van de Dutch Clinical Trial Foundation, namelijk om op het gebied van onderwijs en opleiding in klinisch onderzoek tot meer samenwerking te komen tussen de farmaceutische industrie en de UMC's.’

UMC's verplichten jonge onderzoekers om een driedaagse BROK-cursus te volgen. Ervaren onderzoekers krijgen een eendaagse variant aangeboden, maar maken wel hetzelfde examen. Het effect van de BROK-cursus, zo constateert Trip, is duidelijk. ‘De kwaliteit van de protocollen en de uitvoering van onderzoeken is sinds de introductie van de BROK-cursus sterk toegenomen. De cursus heeft daardoor ook een positief effect op het werk van METC's. Dat kan ik als voorzitter goed zien’, zegt ze. ‘En doordat jonge onderzoekers goed worden geschoold, sippelt de kennis door. Zo heeft iedereen van hoog tot laag kennis van de regelgeving.’

Behalve in de UMC's vindt ook in de 28 ziekenhuizen aangesloten bij de Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ) veel klinisch onderzoek plaats. ‘STZ-onderzoekers kunnen in de UMC's de BROK-cursus volgen’, zegt Trip. ‘In de beginjaren hadden UMC's daar geen capaciteit voor, omdat ze een enorme inhaalslag moesten maken in het opleiden van de eigen onderzoekers. Die is nu klaar. De aanmeldingen vanuit STZ-ziekenhuizen zijn nog mondjesmaat, maar er is duidelijk een toename te zien.’

De BROK-commissie wil de cursus in 2013 grotendeels via e-learning laten verlopen. ‘Het wordt dan een *blended* BROK’, vertelt Trip. ‘Experts uit alle UMC's gaan eraan meewerken. De BROK-cursus wordt zo ook toegankelijker voor onderzoekers van de STZ-ziekenhuizen. Cursisten kunnen van tevoren al de e-learning van de CCMO, Onderzoekswijs.nl, gebruiken. Dat is een mooie introductie’, zegt ze. ‘Jonge onderzoekers hebben veel praktische vragen. Dus face-to-face-contact blijft belangrijk, ook om in te gaan op de casuïstiek. Daarmee kunnen we onderzoekers nu nog beter ondersteunen, zodat zij hun onderzoek van begin tot eind goed en gedegen kunnen aanpakken. En daar gaat het om in de BROK-cursus.’

Digitalisering

In 2012 ging de webportal ToetsingOnline haar zevende jaar in. Via deze portal kunnen indieners het ABR-formulier invullen en indienen bij een erkende toetsingscommissie. De indiener kan ook een SAE- of SUSAR-formulier invullen. De toetsingscommissies kunnen vervolgens in de portal het ABR-formulier en eventuele SAE- of SUSAR-formulieren beoordelen en het bijbehorende besluit uploaden. Het aantal geregistreerde gebruikers van ToetsingOnline is gestegen van 11.780 in 2011 naar 13.250 eind 2012.

In het verslagjaar is gewerkt aan een rekenmodule om kwartaal- en jaarcijfers te genereren voor de CCMO en de erkende METC's. Deze cijfers kunnen worden gebruikt om de beoordelingsprocessen te monitoren. Tevens worden in deze rekenmodule de jaarcijfers gegenereerd voor jaarverslagen van de erkende METC's en de CCMO. De module voor de kwartaal- en jaarcijfers is eind 2012 in gebruik genomen.

Ook is er gewerkt aan een module om indieners de mogelijkheid te bieden hun onderzoeksdossier volledig digitaal in te dienen. Deze mogelijkheid zou in eerste instantie voor geneesmiddelenstudies worden gebruikt, waarbij de CCMO haar rol als bevoegde instantie (BI) gemakkelijker zou kunnen uitvoeren. De bouw van deze module is om twee redenen tijdelijk stopgezet. Enerzijds heeft de CCMO de keuze gemaakt om ToetsingOnline een audit te laten ondergaan, zodat er zekerheid is dat alle gegevens binnen de webportal secuur en veilig zijn opgeslagen. ToetsingOnline moet volledig voldoen aan het Besluit Voorschrift Informatiebeveiliging Rijksdienst – Bijzondere Informatie (VIRBI:2012) voordat de nieuwe module daadwerkelijk kan worden geïmplementeerd. Anderzijds heeft het ministerie van vws de wens dat elk departement en elke ZBO zich conformeert aan de richtlijnen die zijn uitgezet voor de Rijksoverheid met betrekking tot automatiseringssystemen en software. De genoemde

audit zal daarom ook resulteren in een analyse van ToetsingOnline met betrekking tot de huidige situatie en een advies voor de toekomst. De audit wordt begin 2013 uitgevoerd. De resultaten ervan zullen bepalend zijn voor de richting die de CCMO met ToetsingOnline inslaat. In de tussentijd is gewerkt aan verbeteringen en het oplossen van een aantal problemen in ToetsingOnline. Deze aanpassingen zijn getest en geïmplementeerd gedurende het verslagjaar. Ook in 2013 zal de CCMO hier veel aandacht aan besteden.

De Europese Commissie is voornemens om een Europese portal voor geneesmiddelenonderzoek op te zetten. Bij de verdere ontwikkeling van ToetsingOnline zal rekening moeten worden gehouden met de bouw van deze Europese portal. De CCMO maakt deel uit van de Europese werkgroep die begin 2013 start met de eerste inventarisaties voor de functionaliteit van de Europese portal. De verwachting van de Europese Commissie is dat medio 2014 met de daadwerkelijke bouw van de Europese portal kan worden gestart.

Bij toekomstige ontwikkelingen zal naast het advies dat voorkomt uit de audit en de ontwikkelingen rond de Europese portal ook rekening moeten worden gehouden met de wensen van de verschillende gebruikers. Hiervan is in 2011 en 2012 een inventarisatie gemaakt. De CCMO is voornemens dit in 2013 te continueren door het instellen van een gebruikersgroep (zie ook blz. 52).

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). De CCMO is een zelfstandig bestuursorgaan (ZBO). Er is geen sprake van hiërarchische ondergeschiktheid aan de minister. De minister heeft geen invloed op de individuele beslissingen van de CCMO.

De commissie is op 6 april 1999 geïnstalleerd door mevrouw Borst, destijds minister van Volksgezondheid. De commissie wordt ondersteund door een secretariaat. In de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen is vastgesteld dat de ambtenaren van het secretariaat voor de uitoefening van hun taak uitsluitend verantwoordelijk zijn verschuldigd aan de commissie (Kaderwet art. 16). Het secretariaat valt in beheersmatige zin onder de verantwoordelijkheid van de minister van VWS.

Taken en werkwijze

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder erkende METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Hoe de CCMO deze taak in het afgelopen verslagjaar uitvoerde, is terug te vinden in deel 3 van dit verslag (zie ook Toetsingssysteem, blz. 48).
- toetsingscommissie (TC). De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryowet. Meer informatie hierover staat in deel 1 van dit verslag (zie ook Centraal beoordeeld onderzoek, blz. 20–25).
- bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij slechts een marginale toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de

METC's zelf niet kunnen uitvoeren. Verderop in dit deel staat een korte beschrijving van de BI-taak.

- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar c.q. beroep tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven besluiten. Door een wijziging in de WMO treedt de CCMO sinds 1 juli 2012 ook weer op als beroepsorgaan bij besluiten die op of na die datum door erkende METC's zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek. Meer informatie over beroepen en bezwaren tegen negatieve besluiten in 2012 staat op blz. 14 en 18.
- registratie van onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het WMO-plichtige onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt. De CCMO doet daar geregeld verslag van aan betrokkenen, onder andere via haar jaarverslagen. Sinds eind 2008 worden de kerngegevens van onderzoek in het openbare CCMO-register geplaatst; sinds eind 2009 gebeurt dit standaard (zie ook blz. 30–32).
- signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijks over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtscellen, (rest)embryo's en de foetus *in utero*. Voor wat betreft 2012 is dit te vinden op blz. 19–20.
- voorlichtingstaak. De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt uitgevoerd. Onderzoekers, politiek, pers en publiek weten de CCMO in toenemende mate te vinden. Wat dat betekent voor 2012, staat verderop in dit deel van het jaarverslag en onder het kopje 'Presentaties' (zie ook blz. 64 en blz. 68–71).

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement, *Standard Operating Procedures (SOPs)* en het Handboek secretariaat. De SOPs en het handboek worden op gezette tijden geactualiseerd en doorgenomen met de medewerkers van het secretariaat.

Termijnen TC en BI

Bij het toetsen van onderzoek is de CCMO gebonden aan wettelijke termijnen. In 2012 had de CCMO gemiddeld 68 dagen, exclusief eventuele klokstops nodig om bij 44 primair ingediende dossiers tot een besluit te komen. Echter, een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO niet zo veel, omdat voor veel onderzoek dat de CCMO beoordeelt langere termijnen gelden. Wat meer zegt, is of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie (TC) de wettelijke termijn overschrijft die voor dat type onderzoek geldt. Van de 44 beoordeelde onderzoeksdoossiers in 2012 bleek dit bij acht primaire beoordelingen het geval (18%). Meestal betrof de overschrijding slechts enkele dagen.

De CCMO heeft, in haar rol als bevoegde instantie (BI), 508 onderzoeksdoossiers marginaal getoetst. Voor de zogenaamde BI-toets voor primaire indieningen staat een termijn van veertien dagen. In 2012 was de gemiddelde beoordelingstermijn zes dagen. In 491 van de 508 onderzoeksdoossiers was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen de termijn van veertien dagen af te ronden. Bij zeventien onderzoeksdoossiers is deze termijn overschreden (3%). Meestal betrof de overschrijding slechts enkele dagen. Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid wanneer niet binnen een jaar erna is gestart met het onderzoek. De CCMO heeft als bevoegde instantie twaalfmaal de geldigheid van het besluit ten aanzien van een onderzoeksdoossier moeten verlengen. Daarnaast ontving de CCMO in 2012 in totaal 1404 substantiële amendementen.

De wettelijke beoordelingstermijn hiervoor is 35 dagen. De ingediende amendementen werden binnen een gemiddelde termijn van vijftien dagen afgehandeld.

De CCMO als bevoegde instantie (BI)

Sinds 1 maart 2006 treedt de CCMO op als bevoegde instantie (BI) voor de toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat inhoudelijk wordt beoordeeld door een erkende METC. Wettelijk is vastgelegd dat de BI een marginale toets uitvoert. Deze toets bestaat uit het controleren van de bijwerkingendatabank EudraVigilance van de Europese Unie (EU) op relevante bijwerkingen (SUSARs) die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen. Erkende METC's hebben zelf geen toegang tot de EU-bijwerkingendatabank, maar kunnen indien nodig via de CCMO informatie daaruit opvragen. De CCMO consulteert de EU-bijwerkingendatabank alleen voor onderzoeksdossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen. Indien informatie in de EU-bijwerkingendatabank staat die niet bekend is bij de erkende METC en van belang is voor de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdossier, stuurt de CCMO deze informatie door. De erkende METC's kunnen indien nodig ook via de CCMO informatie uit de EU-bijwerkingendatabank opvragen. Sinds de inwerkingtreding van de gewijzigde WMO met ingang van 1 juli 2012 is de toets van de CCMO als BI uitgebreid met de mogelijkheid bezwaar te maken als er anderszins aanwijzingen zijn dat onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen (zie ook blz. 38).

In 2012 heeft de CCMO 508 nieuwe onderzoeksdossiers marginaal getoetst. Voor al deze dossiers is een verklaring van 'geen bezwaar' gegeven. Voor één onderzoeksdossier was het nodig de oordelende METC te informeren over aanvullende gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank. Daarnaast stuurde de CCMO in het verslagjaar

eenmaal veiligheidsinformatie vanuit de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) door naar de oordelende METC.

Voor substantiële amendementen geeft de CCMO automatisch een verklaring van 'geen bezwaar' af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling van het amendement in goede handen is bij de oordelende METC. Indien gewenst kan deze advies vragen bij de CCMO als zij gegevens uit de EU-bijwerkingendatabank nodig denkt te hebben om tot een nader besluit te komen.

De BI ontvangt met enige regelmaat attenderingen vanuit de EudraCT-databank, waarin basale gegevens zijn opgeslagen over alle geneesmiddelenstudies die in de EU worden uitgevoerd. De attenderingen worden automatisch naar alle bevoegde instanties binnen de EU gestuurd als in één van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, een onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studiestop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. De CCMO brengt na ontvangst van deze berichten de toetsende commissie op de hoogte. In 2012 informeerde de CCMO de toetsende commissies 96 keer over dergelijke meldingen.

In 2012 is de CTFG zesmaal bij elkaar gekomen. In deze overlegstructuur proberen de bevoegde instanties van verschillende Europese lidstaten tot verdere afstemming van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek te komen. Een belangrijk onderwerp dat iedere vergadering wordt besproken is de *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP, zie ook de casusbespreking op blz. 26 – 27). In deze procedure wordt internationaal geneesmiddelenonderzoek, voorafgaande aan de officiële indiening, beoordeeld door de bevoegde instanties van verschillende EU-lidstaten. Verder stond het voorstel voor de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik een

aantal keer op de agenda. Hierbij zijn verschillende voorstellen vanuit de lidstaten voor wijziging ervan voorbesproken.

Daarnaast is gesproken over een mogelijke werkverdeling tussen de lidstaten betreffende de beoordeling van veiligheidsrapportages.

Prof dr AF Cohen, die de CCMO binnen de CTFG vertegenwoordigde, heeft deze functie eind 2012 neergelegd.

Vrijwillige Harmonisatie Procedure

In 2009 zijn de bevoegde instanties van de EU-lidstaten gestart met de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP). Deze procedure houdt een gecoördineerde voorbeoordeling in van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in de verschillende lidstaten. Doel van deze procedure is om voorafgaand aan de nationale indiening van het onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing. Eén van de bevoegde instanties stelt een beoordelingsrapport op; de andere bevoegde instanties kunnen dat becommentariëren en aanvullen.

De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij de oordelende METC en de bevoegde instantie. Ten opzichte van voorafgaande jaren is er elk jaar een toename te zien in het aantal ingediende onderzoeksdossiers voor de VHP.

Nederland neemt sinds 1 januari 2010 deel aan de VHP. Vanaf 1 september 2011 stelt per VHP-dossier één coördinerende bevoegde instantie een rapport met bevindingen op. De beoordeling van onderzoeksdossiers volgens de VHP heeft in de beginperiode plaatsgevonden op basis van adviezen van twee CCMO-leden. In 2011 namen ook commissieleden van erkende METC's deel aan de beoordeling van een VHP-dossier. Februari 2012 paste de CCMO haar werkwijze aan. Zij verzorgt alleen nog een volledige beoordeling

als het een dossier betreft dat ook door de CCMO als toetsende commissie (TC) moet worden beoordeeld. Indien mogelijk probeert de CCMO voor deze dossiers de taak van rapporterende lidstaat op zich te nemen. Voor de andere VHP-dossiers voert de CCMO slechts de marginale toets van de bevoegde instantie uit, dat wil zeggen het controleren van de EudraVigilance databank op relevante bijwerkingen (SUSARS) die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersonen. Voor deze dossiers wordt de uiteindelijke uitspraak van de VHP samen met het screeningsrapport naar de erkende METC gestuurd die het onderzoek zal beoordelen.

In 2012 ontving de CCMO veertig VHP-dossiers. Eén VHP-dossier, een celtherapieonderzoek, is buiten de commissievergadering, op basis van adviezen van twee CCMO-leden, beoordeeld. Bij een ander VHP-dossier, een vaccinonderzoek, was Nederland de rapporterende lidstaat (zie ook de casusbespreking op blz. 26–27). Voor de overige dossiers heeft de CCMO alleen de EudraVigilance database geraadpleegd. Bij geen van de VHP-dossiers namen commissieleden van erkende METC's deel aan de beoordeling. Bij deze veertig VHP-dossiers trad het Verenigd Koninkrijk achtmaal op als rapporterende lidstaat, Duitsland zeven keer, België zes keer, Frankrijk vijf keer, Spanje drie keer en Oostenrijk twee keer. Denemarken, Ierland, Hongarije en Estland traden net als Nederland eenmaal op als rapporterende lidstaat. Voor vier VHP-dossiers was er geen rapporterende lidstaat. Hoewel het de intentie van Nederland is om rapporterend lidstaat te zijn van ten minste vijf VHP-dossiers per jaar, ontbreekt het ons land moment helaas aan de middelen om actiever deel te nemen.

De CCMO als toezichthouder

De toezichthoudende taak van de CCMO is in drie categorieën te verdelen: toezicht vooraf (zoals de beoordeling van reglementen, de deskundigheid

en onafhankelijkheid van de leden van erkende METC's); *for cause* toezicht (naar aanleiding van incidenten, meldingen, signalen en dergelijke) en doorlopend toezicht (monitoring van de kwaliteit). Hierbij staat het continue verbeterproces van de erkende METC's centraal.

De CCMO is in 2011 gestart met doorlopend toezicht. Deze vorm van toezicht is met name gericht op de basisprincipes van de medisch-ethische toetsing, het zichtbaar maken van wezenlijke en kwetsbare punten van het toetsingsproces en het stimuleren van zelfreflectie bij de erkende METC's. In het kader van het doorlopend toezicht heeft de CCMO in 2012 zestien onderzoeksdoossiers van acht erkende METC's geanalyseerd. Het betrof in alle gevallen geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO. Bij geen van de bevindingen was de veiligheid van proefpersonen of de integriteit van de onderzoeksgegevens in het geding. Bij drie METC's werden geen noodzakelijke inhoudelijke verbeterpunten geconstateerd. Vier METC's moesten hun werkwijze voor de beoordeling van de productinformatie aanpassen. Het ging hierbij met name om het inzichtelijk maken van de overwegingen die een rol hebben gespeeld bij de aanvaardbaarheid van het onderzoek met de betreffende (onderzoeks)producten en de eisen die werden gesteld aan de productinformatie van geregistreerde producten. Bij één METC had een lid van de commissie tevens een adviesfunctie voor de onderzoekers in de betreffende instelling. Deze twee functies achtte de CCMO niet verenigbaar daar waar deze persoon advies geeft over een studie en vervolgens ditzelfde onderzoek beoordeelt als lid van de METC.

Bij alle acht METC's werd een noodzakelijk verbeterpunt gezien ten aanzien van de wijze van verslaglegging. Hierbij betrof het in het bijzonder het vastleggen van de overwegingen die een rol speelden bij een bepaalde beslissing, het vermelden van de leden bij wie sprake was

van belangenverstrengeling, en het vastleggen van de aan- en afwezigheid van leden of andere personen bij een deel van de vergadering.

Alle acht METC's zijn geïnformeerd over de noodzakelijke en wenselijke verbeterpunten voor hun eigen METC. Vanuit de noodzakelijke verbeterpunten zijn indicatoren vastgesteld die naar alle erkende METC's zijn gecommuniceerd. Deze punten dienen als basis voor toekomstig doorlopend toezicht. Alle METC's is verzocht om de eigen werkwijze ten aanzien van deze indicatoren kritisch te bekijken en waar nodig aan te passen.

For cause toezicht

Verder vroeg de CCMO in 2012 een onderzoeksdoossier op naar aanleiding van een brief van een bezorgde ouder over een door een erkende METC beoordeelde studie. Het onderzoek van de CCMO spitste zich toe op de vraag of goedkeuring was gegeven voor een amendement waarin werd afgeweken van de wettelijke toestemmingsprocedure voor deelname aan onderzoek. De CCMO concludeerde dat het amendement terecht niet was goedgekeurd. Wel constateerde de CCMO dat de beoordelingsperiode van het amendement te lang was. Deze constatering is bij de betreffende METC onder de aandacht gebracht. De CCMO zag geen aanleiding voor nader toezicht.

In haar jaarverslag over 2010 en 2011 berichtte de CCMO over de analyse van zes studies naar aanleiding van een melding van het voortijdig beëindigen van een klinische studie met *intensive care*-patiënten lijdend aan delier. In 2012 rondde de CCMO haar analyse af. De conclusie was dat de inhoudelijke beoordeling door de METC over het algemeen goed was en de werkwijze grondig. Wel constateerde zij een aantal verbeterpunten aangaande de wijze van verslaglegging, de werkwijze van het dagelijks bestuur en de klinische farmacologische beoordeling. De METC heeft

vervolgens actie ondernomen op deze punten, naar tevredenheid van de CCMO.

Een andere toezichtactie waarover de CCMO in haar vorige jaarverslag berichtte, betrof de melding van een ziektekostenverzekeraar die vroeg om opschorting van twee goedgekeurde geneesmiddelenstudies bij longkankerpatiënten. De CCMO kwam al eerder tot de conclusie dat de METC het onderzoek terecht had goedgekeurd en heeft het dossier in 2012 gesloten.

Voorlichting

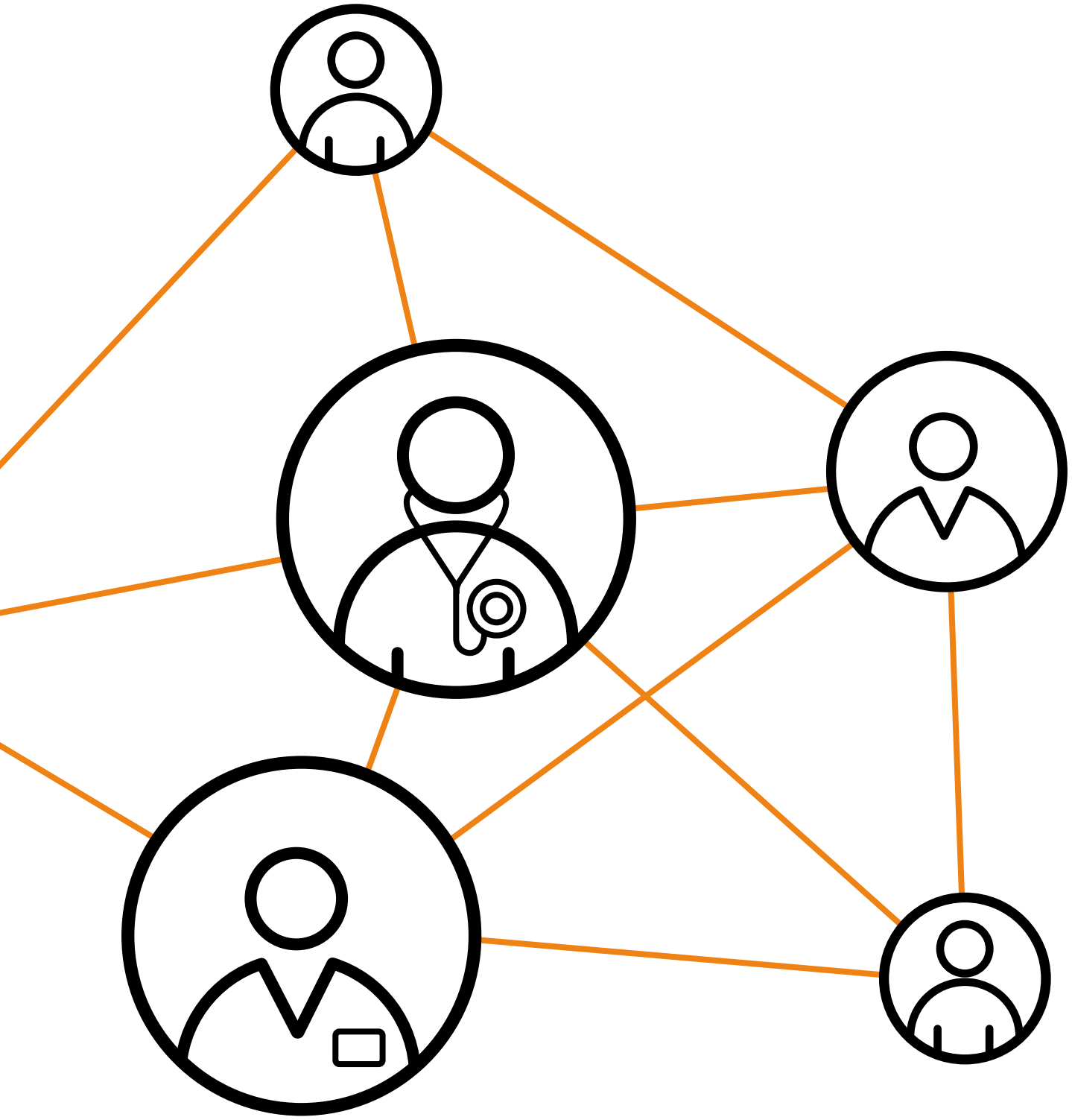
Ook in 2012 ontving de CCMO weer honderden vragen per e-mail van onderzoekers en (farmaceutische) bedrijven. In de meeste gevallen kon de CCMO deze vragen binnen relatief korte tijd (14 dagen) beantwoorden. Verder gaf de CCMO in 2012 meer dan twintig presentaties, onder meer om het project Stroomlijning multicenteronderzoek en de Richtlijn Externe Toetsing nader toe te lichten (zie ook RET 2012, blz. 39, en project Stroomlijning multicenteronderzoek, jaarverslag 2011, blz. 34–37). Ook leverde de CCMO een bijdrage aan meer dan 25 BROK- en GCP-cursussen voor klinisch onderzoekers in UMC's en andere ziekenhuizen. Daarnaast werkte de CCMO mee aan de scholingsdagen die de NVMETC najaar 2012 organiseerde in Amsterdam, Zwolle en Nijmegen (zie ook het interview met Klaas Hoekman op blz. 28–29). Een overzicht van alle door de CCMO gegeven presentaties is te vinden op blz. 68–71.

...en verder in 2012

Het ministerie van vws heeft een adviescommissie ingesteld ter begeleiding van de Europese verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie ook blz. 42–43). Deze commissie verricht in overleg met het ministerie werkzaamheden die nodig zijn om in Brussel de Nederlandse standpunten goed naar voren brengen. Naast de CCMO zijn er ook andere partijen uit het veld vertegen-

woordigd. vws zit de bijeenkomsten van de adviesgroep voor en voert het secretariaat. De Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF), een netwerkgorganisatie van bedrijfsleven, collectebusfondsen, kennisinstituten, patiëntenverenigingen, opleidingsinstituten en zorginstellingen, heeft het Masterplan professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek opgesteld. Doel is dat alle betrokken organisaties zich committeren aan verbetering van het toetsingsproces, de proefpersoneninformatie, de proefpersonenverzekering, scholing en opleiding. De CCMO heeft zitting in diverse werkgroepen die ter uitvoering van het masterplan zijn ingesteld. Ook is de CCMO vertegenwoordigd in de stuurgroep. De werkgroep 'Proefpersonen' is in 2012 gestart; de werkgroepen 'Scholing en kennis delen' en 'Toetsing' starten januari 2013.





Interview
Marcel Kenter

‘De tijd dat nieuwe geneesmiddelen alleen door de industrie werden ontdekt, is echt voorbij’

‘Een idee vertalen in een goed protocol is wel iets wat je moet leren’



director Life Sciences Academy
bij TI Pharma

Dr Marcel Kenter is sinds september 2012 door het ministerie van VWS gedetacheerd bij TI Pharma, waar hij directeur Life Sciences Academy is. Daarvoor was hij algemeen secretaris bij de CCMO. 'In 2013 moet de eerste *summer course* voor klinisch onderzoekers van start gaan. De reacties uit het veld zijn erg enthousiast.'

Begin 2012 startte ZonMw het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG). Onderdeel daarvan is onderzoek naar de effectiviteit, doelmatigheid en veiligheid van het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen. Om te waarborgen dat de subsidiegelden goed worden besteed, was ZonMw op zoek naar een cursus voor de GGG-onderzoekers. In de periode waarin Kenter met ZonMw sprak, had hij ook contact met TI Pharma, een publiek-private non-profitorganisatie die een opleiding voor onderzoekers wil opzetten. Kenter zag mogelijkheden om beiden aan elkaar te knopen.

Voor het ministerie van VWS en TI Pharma schrijft Kenter een businessplan voor de Life Sciences Academy. 'Doel is een hoogwaardige opleiding voor onderzoekers die carrière willen maken in de Life Sciences & Health-sector of bijvoorbeeld een biotech start-up willen opzetten. Daarbij maken we geen onderscheid tussen onderzoek naar geneesmiddelen, chirurgische interventies, *medical devices* of voedingsmiddelen. De Life Sciences Academy moet uiteindelijk een nieuwe generatie breed opgeleide biomedisch en medisch onderzoekers opleveren', vertelt Kenter. 'De weg ernaartoe is *learning by doing*, met veel deskundige begeleiding.'

De eerste maanden was Kenter druk met vooronderzoek. 'Er zijn veel goede medisch chemici, immunologen, celbiologen, moleculair biologen, klinisch onderzoekers en bedrijven, maar zij maken nog onvoldoende gebruik van hun gemeenschappelijke kennis', vertelt hij. 'En dat is wel nodig, want de tijd dat bijvoorbeeld nieuwe geneesmiddelen alleen door de farmaceutische industrie werden ontdekt, is echt voorbij. Vanuit de academische setting ontstaan nu initiatieven en kleine bedrijven: creatief, gefocust en met veel expertise. Zij ontwikkelen nieuwe producten en behandelmethoden. Grote bedrijven zijn steeds meer op zoek naar dergelijke initiatieven', weet Kenter. 'Tegelijkertijd willen onderzoeksgroepen en start-ups steeds vaker een nieuw product zelf testen in de mens voor een *proof of concept*. Dat vereist veel kennis. Je moet de werking van het product in het menselijk lichaam goed kunnen voorspellen en het onderzoeks idee doordacht vertalen in een gedegen protocol.'

Vanuit zijn ervaring bij de CCMO weet Kenter dat de schoen daar nogal eens wringt. 'In de academische wereld en bij kleine bedrijven ontstaan veel onderzoeks ideeën. Maar de vertaling naar een goed doordacht onderzoeksprotocol is wel iets wat je moet leren. Daar bestaat nu geen opleiding voor.' Gevolg is dat toetsingscommissies

soms onvoldragen protocollen krijgen voorgelegd. 'Erkende METC's en de CCMO hebben daar veel werk aan. Tegelijkertijd is het voor onderzoekers die er hard aan hebben gewerkt vervelend als hun protocol wordt afgewezen of ze het met veel vragen terugkrijgen. Dat is voor beide partijen frustrerend en inefficiënt.'

De eerste cursus die Kenter wil opzetten, is daarom een *summer course* voor klinisch onderzoekers. In twee tot drie weken, zo is het plan, leren zij daarin om hun idee om te zetten in een toetsbare hypothese en een doorwrocht onderzoeksprotocol. Medisch en methodologisch onderlegde mentoren en klinisch farmacologen bieden daarbij intensieve begeleiding. 'Aan het eind mogen er echt geen zwakke plekken meer in de wetenschappelijke vraagstelling en de onderzoeksopzet zitten', zegt hij. 'Vervolgens zetten de cursisten de puntjes op de i en stellen ze een compleet onderzoeks-dossier samen. Daar moet echt alles inzitten: van het ABR-formulier tot en met de proefpersoneninformatie. Dat dossier moet zo goed zijn, dat de toetsingscommissie onder de indruk is van de kwaliteit en de volledigheid ervan.'

Kers op de taart is dat ZonMw het beste protocol voor onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen dat voortkomt uit de *summer course* belooft met de ZonMw Award: een geldbedrag waarmee de onderzoeker zijn of haar studie kan uitvoeren. Kenter probeert sponsors als gezondheidsfondsen en de industrie te interesseren om eveneens een *award* beschikbaar te stellen, zodat ook excellente protocollen voor andersoortig onderzoek kunnen worden beloofd.

Hoewel het nog spannend is of de *summer course* er echt komt, zijn de voortekenen gunstig. 'Bestuursleden en afdelingshoofden van UMC's, start-ups en grote bedrijven zijn enthousiast', vertelt Kenter. 'Ik vermoed dat ook klinisch onderzoekers de voordelen ervan inzien. Het gaat ten slotte om hun eigen protocol. Met de *summer course* winnen ze veel tijd. Het is waarschijnlijk prettiger om in een compacte cursus met deskundige begeleiding aan je protocol te werken, dan maanden in je eentje in de late uurtjes. Bovendien heb je na de *summer course* ook een echt goed protocol.'

Presentaties

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Bijeenkomst Julius Clinical Research	Julius Clinical Research	Zeist	10 januari	MDM AI
Evaluation of medical research with human subjects: examples of cell therapy	ENCITE Workshop Imaging Cancer: from models to patients	UMC St Radboud	Nijmegen	13 januari	PJM Vosseveld
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Back to the future	Clinical Trial Center Maastricht (CTCM)	Maastricht	26 januari	MJH Kenter
Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)	Nefarma Projectgroep Clinical Operations (ClinOps)	Nefarma	Zoetermeer	31 januari	PJM Vosseveld
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis	Nijmegen	2 februari	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis	Nijmegen	2 februari	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	6 februari	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	6 februari	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Isala klinieken	Zwolle	10 februari	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Isala klinieken	Zwolle	10 februari	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Jeroen Bosch Ziekenhuis	Den Bosch	14 februari	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Jeroen Bosch Ziekenhuis	Den Bosch	14 februari	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Bijeenkomst raden van bestuur	STZ	Hoevelaken	17 februari	MJH Kenter
Submission of research with ATMPs to the CCMO as review committee: practical aspects	NVGCT Spring Symposium	Nederlandse Vereniging voor Gen- en Celtherapie (NVGCT)	Heeze	8 maart	KRJ Vanmolkot
New and simplified procedure multicenter trials	NVGCT Spring Symposium	Nederlandse Vereniging voor Gen- en Celtherapie (NVGCT)	Heeze	9 maart	KRJ Vanmolkot
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	MST	Enschede	9 maart	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Consortiumbijeenkomst	Onderzoeksconsortium Verloskunde/ Gynaecologie	Utrecht	15 maart	MJH Kenter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Medical research with human subjects	Guide course: Good research practices GCP/GLP	RUG	Groningen	23 maart	GH Koëter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Reinier de Graaf Groep	Delft	30 maart	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Reinier de Graaf Groep	Delft	30 maart	MJH Kenter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	2 april	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	LUMC	Leiden	2 april	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	2 april	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Máxima Medisch Centrum	Veldhoven	6 april	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Máxima Medisch Centrum	Veldhoven	6 april	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	OLVG	Amsterdam	20 april	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	OLVG	Amsterdam	20 april	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	7 mei	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	7 mei	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	HOVON-bijeenkomst	HOVON	Amersfoort	10 mei	MJH Kenter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	14 mei	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	LUMC	Leiden	14 mei	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	14 mei	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	STZ-bijeenkomst wetenschapscoördinatoren	STZ	Utrecht	24 mei	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	25 mei	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	25 mei	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Alysis	Arnhem	1 juni	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Alysis	Arnhem	1 juni	MJH Kenter

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Consortiumbijeenkomst	UMCG	Groningen	4 juni	MJH Kenter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	11 juni	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	BROK-cursus	LUMC	Leiden	11 juni	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	11 juni	MJH Kenter
Medical research with human subjects in the Netherlands	WMO-GCP cursus	Donders Instituut	Nijmegen	19 juni	MDM AI
Medical ethical committees in The Netherlands	World Congress of bioethics	International Association of Bioethics (IAB)	Rotterdam	27 juni	GH Koëter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	GCP-cursus	Haga ziekenhuis	Den Haag	28 juni	MJH Kenter
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	GCP-cursus	Haga ziekenhuis	Den Haag	28 juni	MJH Kenter
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Informatiebijeenkomst Doelmatigheidsonderzoek	ZonMw	Den Haag	5 juli	MJH Kenter
Medical Research with human subjects in the Netherlands and the role of Medical Research Ethics Committees	Meeting with Japanese CRCs	Penthecia	Den Haag	30 juli	PJM Vosseveld
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Stafbijeenkomst	Catharina Ziekenhuis	Eindhoven	27 augustus	MJH Kenter
Experimenten met mensen en de ontstaans-geschiedenis van de WMO	Trainingsprogramma Unilever R&D	Unilever	Vlaardingen	30 augustus	MJH Kenter
Gestructureerde risicoanalyse en het melden van ernstige voorvallen en bijwerkingen	Trainingsprogramma Unilever R&D	Unilever	Vlaardingen	30 augustus	MJH Kenter
Indiening onderzoeksdossier bij de erkende METC	Trainingsprogramma Unilever R&D	Unilever	Vlaardingen	30 augustus	MDM AI
Reikwijdte Nederlandse Wet voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	Trainingsprogramma Unilever R&D	Unilever	Vlaardingen	30 augustus	MDM AI
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	17 september	T van Vliet
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	17 september	T van Vliet
PROPATRIA – Lessen voor de toekomst	TULIPS post-doc bijeenkomst	NVK -TULIPS	Doorwerth	2 oktober	MDM AI
Medisch-wetenschappelijk onderzoek – veiligheid en integriteit data	scholingsdag NVMETC	NVMETC	Amsterdam	5 oktober	MDM AI
How to minimize the risk for participants of a clinical trial	The global forum for Therapeutic Innovation & Regulatory Science	DIA (Drug Information Association)	Den Haag	6 oktober	GH Koëter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 oktober	PJM Vosseveld
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 oktober	PJM Vosseveld
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 oktober	PJM Vosseveld

titel presentatie	naam bijeenkomst	organisator	plaats	datum	spreker
Stroomlijning multicenteronderzoek – A mission impossible?	Informatiebijeenkomst MCL Academie	MCL Academie	Leeuwarden	10 oktober	MDM AI
Medisch-wetenschappelijk onderzoek – veiligheid en integriteit data	Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Zwolle	12 oktober	MDM AI
Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	College i.h.k.v de minor Recht en Gezondheidszorg	Erasmus Universiteit	Rotterdam	18 oktober	JW Heringa
Medisch-wetenschappelijk onderzoek – veiligheid en integriteit data	Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Nijmegen	19 oktober	MDM AI
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	29 oktober	PJM Vossebeld
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	29 oktober	PJM Vossebeld
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	LUMC	Leiden	29 oktober	PJM Vossebeld
Dutch view on Clinical Trial Regulation Proposal	Workshop on Options and Challenges for Ethical Assessment in the Clinical Trial Regulation Proposal	EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice)	Brussel	7 en 8 november	MDM AI
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	12 november	T van Vliet
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	12 november	T van Vliet
Medisch-ethische beoordeling van klinisch onderzoek in Nederland: nieuwe ontwikkelingen	Symposium V&VN research-professionals	Penthecia	Rotterdam	13 november	C Brekelmans
Toezicht op METC's	Jaarvergadering NVMETC	NVMETC	Utrecht	14 november	GH Koëter
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	BROK-cursus	LUMC	Leiden	26 november	PJM Vossebeld
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	LUMC	Leiden	26 november	PJM Vossebeld
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	LUMC	Leiden	26 november	PJM Vossebeld
Medical Research with human subjects	Lezing voor Japanse onderzoekers	CHDR	Den Haag	4 december	GH Koëter
Proposal Regulation European Parlement on Clinical Trials with Medicinal Products	Lezing voor Japanse onderzoekers	CHDR	Den Haag	4 december	MDM AI
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	6 december	T van Vliet
Elektronische melding van SAE's & SUSARs via webportal ToetsingOnline	BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	6 december	T van Vliet
De indiening en beoordeling van multicenteronderzoek	Informatiebijeenkomst ZonMw-subsidieaanvragers	ZonMw	Den Haag	13 december	MDM AI
Nieuwe regelgeving multicenteronderzoek	Topics in Intensive Care Congres	Topics	Lunteren	13 december	MDM AI
The Dutch webportal ToetsingOnline	Ad-hoc meeting on clinical trials	Europese Commissie	Brussel	19 december	PJM Vossebeld

Publicaties

auteur

Kenter MJH en Cohen AF

titel publicatie

Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive

vakblad

The Lancet 379: 1765-7, 2012

Commissie

Leden

Prof dr ir JHLM van Bokhoven

Dr GJJW Bours

Prof dr LM Bouter

Mr JCJ Dute

Prof dr JMA van Gerven

Prof dr R de Groot

Prof dr HJ Guchelaar

Prof dr JCJM de Haes

Prof dr MJ Heineman

Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt

Prof dr CGM Kallenberg

Prof dr CAJ Knibbe

Prof dr GH Köeter

Prof dr E van Leeuwen

Prof dr MM Levi

Prof dr JPJ Slaets

Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer

Prof dr JJM van Delden

Prof dr J Denollet

Mr dr JHHM Dorscheidt

Prof dr JHF Falkenburg

Prof dr JPH Hamers

Prof dr JA Land

Prof dr HA Moll

Prof dr C Mummery

Dr B Nuijen

Prof dr FR Rosendaal

fundamenteel wetenschapper

hoogleraar moleculaire neurogenetica, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen (lid per 1 mei)

verplegingswetenschapper

universitair docent, Universiteit Maastricht

methodoloog en vanaf 1 april tevens vicevoorzitter

hoogleraar epidemiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam

jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen

neuroloog en klinisch farmacoloog

hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden

kinderarts

hoogleraar paediatric, Radboud Universiteit Nijmegen

ziekenhuisapotheker

hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

gedragwetenschapper

hoogleraar medische psychologie, Amsterdam Medisch Centrum, Amsterdam

embryodeskundige

hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (lid tot 31 oktober)

proefpersonenlid

Lid Commissie van Toezicht betreffende de inlichtingen- en veiligheidsdiensten (CTIVD) en Staatsraad, afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State

internist en klinisch immunoloog

hoogleraar klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (lid per 1 september)

ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog

St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden

voorzitter en arts

emeritus hoogleraar longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

arts

hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (lid tot 30 juni)

arts en vicevoorzitter

hoogleraar geriatrie Rijksuniversiteit Groningen

klinisch farmacoloog

hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht

medisch psycholoog

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

jurist

universitair docent gezondheidsrecht, Universitair Medisch Centrum Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, rechter-plaatsvervanger rechtbank Groningen

arts

hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

verplegingswetenschapper

hoogleraar ouderenzorg, Universiteit Maastricht

embryodeskundige

hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen/Universitair Medisch Centrum Groningen

kinderarts

hoogleraar paediatric, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

fundamenteel wetenschapper en celbioloog

hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

ziekenhuisapotheker

Slotervaartziekenhuis, Amsterdam

methodoloog

hoogleraar klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum (plv lid per 1 januari)

Prof dr P Vermeij

Mr JHC van Zanen

Waarnemer namens het ministerie van VWS

Dr GJ Olthof

Adviseurs

Adviseur ethiek voortplantingsonderzoek

Prof dr GMWR de Wert

Adviseur (inter)nationaal geneesmiddelenonderzoek

Prof dr AF Cohen

Adviseur productkwaliteit

Prof dr P Vermeij

Adviseurs genterapie

Prof dr CH Bangma

Prof dr AJM Berns

Prof dr FG Grosveld

Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

Prof dr FG Grosveld

Prof dr ADME Osterhaus

Juridisch adviseur

Mr GRJ de Groot

Secretariaat

Drs ECM (Lies) Admiraal

Dr ir MDM (Monique) Al

Drs P (Peer) van Altenborg

Dr CTM (Cecile) Brekeldmans

Drs DL (Dymph) van Drie-van den Boom

CC (Cristina) Enacache

P (Patty) Frielink

Mr drs JW (Jilles) Heringa

Dr MJH (Marcel) Kenter

Drs E (Eveline) Kooij

Ing SH (Simone) Korevaar

MK (Monika) Krystoporska

Dr MC (Marjanka) Luijterink

Drs HJM (Hedwig) Ramirez Londoño-Neggens

Dr F (Frank) Schuring

Mr RJ (Jim) Terwiel

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

MB (Miranda) Vermeulen

Dr ir T (Trinette) van Vliet

Dr PJM (Paula) Vossebeid

KS (Kirsty) Wilson, BSc

PC (Nance) Wüts-de Groot

ziekenhuisapotheker

emeritus hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum (plv lid tot 31 maart)

proefpersonenlid

burgemeester van Amstelveen

beleidsmedewerker

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht

klinisch farmacoloog

hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden

ziekenhuisapotheker

hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar immuno hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

hoogleraar immunogenetica van transplantatie, Leids Universitair Medisch Centrum

hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam/Erasmus MC Rotterdam

advocaat Pels Rijcken & Drooglever Fortuijn, Den Haag

medewerker medische zaken

secretaris medische zaken/stafmedewerker kwaliteit toetsing

medewerker informatievoorziening (tot 6 februari in dienst)

secretaris medische zaken

stafmedewerker communicatie (tot 31 juli in dienst)

administratief medewerker

administratief medewerker (per 19 maart in dienst)

secretaris juridische zaken (per 1 mei in dienst)

algemeen secretaris (tot 31 augustus in dienst)

juridisch medewerker

coördinator informatievoorziening (tot 31 maart in dienst)

medewerker managementondersteuning

secretaris medische zaken

stafmedewerker communicatie (per 1 september, interne overplaatsing)

medewerker informatievoorziening (per 8 februari in dienst)

secretaris juridische zaken (tot 29 februari in dienst)

secretaris juridische zaken

secretaris medische zaken

coördinator informatievoorziening (per 1 april in dienst)

secretaris medische zaken

secretaris medische zaken

medewerker bedrijfsvoering en kwaliteit

administratief medewerker (tot 31 januari in dienst)

Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier
ATMPs	Advanced Therapy Medicinal Products
BI	bevoegde instantie
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen
EU	Europese Unie
GCP	Good Clinical Practice
GNA's	ground for non-acceptance
GVHD	graft-versus-host disease
IB	Investigational Brochure
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
ivf	in-vitrofertilisatie
IPS	induced pluripotent stem cells
METC	medisch-ethische toetsingscommissie
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NVMETC	Nederlandse Vereniging van METC's
PIF	proefpersoneninformatie
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SAE	serious adverse event
SOP	Standard Operating Procedure
STZ	Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
TC	toetsingscommissie
UMC	universitair medisch centrum
VHP	Vrijwillige Harmonisatie Procedure
VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBMV	Wet op bijzondere medische verrichtingen
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOB	Wet openbaarheid van bestuur
WZL	Wet zeggenschap lichaamsmateriaal
ZBO	zelfstandig bestuursorgaan

Geneesmiddelenonderzoek

- Fase I Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak een evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
- Fase II Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
- Fase III Bevestigend therapeutisch: testen in de medische praktijk van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met een bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar de veiligheid op korte en langere termijn.
- Fase IV Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden, maar wel belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

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

CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Central Committee on Research Involving Human Subjects

Post	Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
Bezoek	Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag <i>Met ingang van 25 maart 2013 verhuist de CCMO tijdelijk naar Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag. Postadres, telefoonnummers en e-mailadressen wijzigen niet.</i>
Telefoon	+ 31 (0)70 340 6700
Fax	+ 31 (0)70 340 6737
E-mail	ccmo@ccmo.nl
Internet	www.ccmo.nl

Colofon

Redactie	secretariaat CCMO
Interviews en eindredactie	Hedwig Ramirez Londoño-Neggers
Engelse vertaling	Kirsty Wilson
Ontwerp	Total Public, Den Haag
Fotografie	Hedwig Ramirez Londoño-Neggers Shutterstock
Druk	VijfKeerBlauw

Maart 2013, oplage 400 exemplaren

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

