



# Jaarverslag 2014

- Voorwoord >
- Samenvatting · Summary >
- Nieuwe voorzitter >
- Nieuwe algemeen secretaris >

**Thema: kwaliteit van leven als serieuze parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek** >

**Deel 1 Onderzoek met mensen** 1

- Onderzoek met mensen >
- Cijfers 2014 >
- Afgewezen onderzoek, beroepen en bezwaren >
- Centraal beoordeeld onderzoek >
- Kader: Europese Verordening >

**Deel 2 Wet- en regelgeving** 2

- Stand van zaken WMO >
- Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal >
- Aangepast Verzekeringsbesluit gepubliceerd >
- Europese Verordening aangenomen >
- Zelfevaluatie CCMO >
- Kader: Informatiebeveiliging en integriteit >

**Deel 3 Toetsingssysteem** 3

- Toetsingscommissies >
- Kader: Voorzittersoverleg >
- Kader: Secretarissenwerkgroep >
- Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek >
- Kader: CCMO viert 15-jarig bestaan met jubileumsymposium 'Van ei tot einde' >
- Publicaties en presentaties CCMO in 2014 >
- Commissie in 2014 >

## **Onderzoek met proefpersonen**

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

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



# Voorwoord



Voor u ligt het jaarverslag over 2014. Dit geeft een gedegen overzicht van de werkzaamheden van de CCMO. Aangezien ik nog maar twee maanden als voorzitter in functie ben, zal dit voorwoord beknopt zijn en ik met name aandacht besteden aan mijn eerste indrukken.

Sinds juni 2014 heb ik de commissievergaderingen als toehoorder bijgewoond om mij zo goed mogelijk voor te bereiden op een belangrijk deel van mijn nieuwe rol en de kunst van mijn voorganger, Gerard Koëter, af te kijken. De commissie maakt veel indruk. De leden zijn enorm betrokken en zeer deskundig op terreinen waar de meeste medische praktici niet mee in aanraking komen. Dit is naar mijn mening onvoldoende breed bekend. Na een werkzaam leven in de zorg van bijna veertig jaar, valt toch op welke vooruitgang wordt geboekt op de specifieke onderzoeksterreinen waarvoor de CCMO de toetsing verricht.

Het is dan ook mijn ambitie om samen met anderen de bekendheid met de CCMO te vergroten en haar werkzaamheden nog beter op de kaart te zetten.

Ik ben ook erg onder de indruk van de kennis en inzet van de bureaumedewerkers van de CCMO. Het is voorstelbaar dat velen die dit jaarverslag lezen geen weet hebben wat er allemaal voor nodig is om van de CCMO een goed geoliede en kwalitatief uitstekende organisatie te maken. Met de komst van Cees de Heer als algemeen secretaris en een nieuwe voorzitter is ook een nieuwe periode aangebroken in met name de aansturing van de CCMO. Met frisse energie wordt gewerkt aan de belangrijke taken van de CCMO. Daarnaast is dit een goed moment voor het herbevestigen van onze waardevolle contacten met wat men in goed Nederlands *stakeholders* noemt. De consequenties van de Europese Verordening betreffende klinische

proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik hebben veel aandacht gevraagd. De komst van de Verordening zal een grote verandering betekenen, ook voor de werkwijze van de erkende METC's en de CCMO. De gedachtevorming met alle belanghebbenden over de nieuwe werkwijze verloopt constructief.

Vanuit mijn verleden als hoogleraar radiotherapie aan het Radboudumc/de Radboud Universiteit ligt het thema van dit jaarverslag, *de kwaliteit van leven als serieuze parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek*, mij zeer na aan het hart. Ik heb mij hiermee ook in mijn Leidse tijd beziggehouden en verheug mij erover dat dit thema voor dit jaarverslag is gekozen. De interviews zijn stuk voor stuk de moeite waard.

Het is echter niet zo'n eenvoudig onderwerp: neem alleen al het verschil in de beleving van de kwaliteit van leven

tussen gezonde personen en patiënten. Ook factoren als leeftijd en sociale omstandigheden spelen daarbij een rol. Daarnaast verandert de beleving naarmate er wijzigingen optreden in de gezondheidstoestand. Ik steun dan ook het streven om dit thema meer aandacht te geven, niet alleen bij onderzoeksvoorstellen, maar ook in wetenschappelijke publicaties. Het eenmalig invullen van een gevalideerde vragenlijst is niet genoeg. Laat dit jaarverslag een start zijn om ook vanuit ons perspectief meer en structureel aandacht aan dit onderwerp te besteden.

Jan Willem Leer  
Voorzitter CCMO



# Samenvatting

In dit jaarverslag staan de belangrijkste getallen over onderzoeksdossiers die in 2014 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet. Ook vindt u hier informatie over ontwikkelingen en wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. Het thema van dit jaarverslag wordt belicht in vijf interviews en is dit keer *de kwaliteit van leven als serieuze parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek*.

In 2014 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO iets meer onderzoeksdossiers (1830) dan in 2013 (1798). Bij 2,2 procent van de dossiers werd in 2014 een negatief besluit genomen. Dat is lager dan de voorgaande jaren; in 2013 was het afwijzingspercentage 3,4 procent en in 2012 totaal 2,4 procent.

Net als in voorgaande jaren bestond in 2014 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (63%). Overige

studies (37%) vallen onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde (32%) van de beoordeelde onderzoeksdossiers had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. Daarvan wordt 57 procent door de farmaceutische industrie gesponsord en vindt 43 procent plaats op initiatief van (academisch) onderzoekers. Deze percentages zijn, gezien over meerdere jaren, stabiel.

De cijfers over 2014 geven ook inzicht in het aantal proefpersonen dat nodig is voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor onderzoek ingediend in 2014 zijn dat er meer dan 427.500. Dat zijn 110.500 proefpersonen (35%) meer dan in 2013, toen 317.000 proefpersonen nodig waren. Dit verschil wordt in belangrijke mate verklaard door een observationele studie, gekoppeld aan een bevolkingsonderzoek, waarvoor 90.000 mensen worden uitgenodigd. Meer dan 36.500 proefpersonen (9%) zijn betrokken bij geneesmiddelenonderzoek en ruim 94.000 (22%) bij overig interventieonderzoek.

Net als in de voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: bijna 297.000 (69%).

Voor de meeste onderzoeken worden volwassen, wilsbekwame proefpersonen gevraagd (92%). Circa 10 procent van de beoordeelde onderzoeksdossiers betreft medisch-wetenschappelijk onderzoek met (onder andere) kinderen jonger dan 12 jaar; in 9 procent van de dossiers (ook) kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 17 jaar. Bij circa 4 procent van het onderzoek, ten slotte, is de deelname van wils- onbekwame volwassenen nodig. Deze aantallen zijn over de afgelopen jaren redelijk stabiel.

In 2014 heeft de CCMO de beoordeling van veertien celtherapiestudies afgerond. Twee daarvan zullen plaatsvinden bij minderjarige proefpersonen. Daarnaast zijn er vijf vaccinstudies, een studie met een DNA-vaccin (gentherapie) en vier malariastudies beoordeeld. Ook zijn vijf onderzoeken met antisense oligonucleotiden beoordeeld. Verder

heeft de CCMO in het verslagjaar zeven voorstellen voor niet-therapeutische studies bij minderjarigen beoordeeld. In 2014 beoordeelde de CCMO daarnaast één nieuw dossier betreffende onderzoek met embryo's en één dossier aangaande onderzoek bij de foetus.

In 2014 heeft de CCMO in haar rol van bevoegde instantie 587 nieuwe onderzoeksdossiers marginaal getoetst. Voor al deze dossiers is een 'verklaring van geen bezwaar' gegeven. Daarnaast ontving de CCMO 1719 substantiële amendementen.

De CCMO rondde in 2014 in het kader van doorlopend toezicht een actie af die zij in 2013 was gestart. Dit betrof de analyse van dertien onderzoeksdossiers van zeven erkende METC's. De dossiers hebben alle betrekking op klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen zonder CE-markering of met een CE-markering, maar gebruikt buiten het beoogde toepassingsgebied. Conclusie is dat de erkende METC's de onderzoeken goed hebben beoordeeld. Wel moet een aantal erkende METC's



meer aandacht besteden aan de wijze van verslaglegging van de discussie tijdens de commissievergadering waarin het onderzoek wordt besproken.

In 2014 is zesmaal administratief beroep ingediend bij de CCMO, waarbij het viermaal geneesmiddelenonderzoek betrof. In 2013 werd zevenmaal administratief beroep ingesteld bij de CCMO. Dit lijkt te betekenen dat de wijziging van de WMO per 1 juli 2012, waarbij de mogelijkheid van administratief beroep tegen besluiten van erkende METC's weer werd opengesteld voor geneesmiddelenonderzoek, tot een structurele toename van het aantal administratief beroepen heeft geleid. Deze taak vergt veel tijd en aandacht van de CCMO.

De WMO vereist dat de CCMO elke vijf jaar aan de minister van VWS rapport uitbrengt waarin zij haar taakvervulling aan een onderzoek onderwerpt en voorstellen doet voor gewenste veranderingen. In 2014 voerde de CCMO voor de derde maal deze evaluatie uit. De bevindingen zijn vastgelegd in het rapport 'Zelfevaluatie CCMO 2009-

2013'. In de evaluatieperiode heeft de CCMO haar toezichhoudende taak versterkt en verbeterd. Ook heeft zij, mede door het faciliteren van erkende METC's, stevig geïnvesteerd in kwaliteitsborging binnen het toetsingssysteem in Nederland. Kijkend naar haar eigen commissie denkt de CCMO dat vergroting van de flexibiliteit in de samenstelling meer recht zou doen aan het dynamische karakter van het haar wettelijk toebedeelde takenpakket, dat in toenemende mate internationaal georiënteerd raakt.

Op 2 april 2014 nam het Europees Parlement de Europese Verordening betreffende klinische proeven voor menselijk gebruik aan. In het kader hiervan heeft de CCMO, mede in het belang van de medisch-ethische toetsing en het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland, met regelmaat deelgenomen aan Europese bijeenkomsten over dit onderwerp. De CCMO is daarnaast lid van een expertgroep die de EMA adviseert bij de ontwikkeling van de EU-portal en EU-database; twee belangrijke ICT-instrumenten die voor

de inwerkingtreding van de Europese Verordening gereed moeten zijn.

Om de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek volgens de Europese Verordening te laten verlopen, zijn ook aanpassingen nodig in het Nederlandse toetsingssysteem. Het ministerie van VWS heeft in februari 2014 een werkgroep ingesteld die de verschillende scenario's hiervoor onderzoekt. Hierin zijn de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de CCMO en het ministerie van VWS vertegenwoordigd. Uitgangspunt is dat de geïntegreerde beoordeling van wetenschap en ethiek wordt gehandhaafd. Hoe dan ook zal de Europese Verordening veel impact hebben op de inrichting van het Nederlandse toetsingssysteem, alsmede op de rol en positie van de erkende METC's en de CCMO daarin.

De Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) is een gecoördineerde voorbeoordeling van multinationalaal

geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in de verschillende lidstaten. In 2014 ontving de CCMO 68 VHP-dossiers. Tot nu toe heeft de CCMO alleen deelgenomen aan de VHP bij primaire indieningen en niet bij substantiële amendementen, tenzij het dossiers betrof die de CCMO zelf moest beoordelen. De CCMO rondde in 2014 de beoordeling af van een in 2013 ontvangen VHP-dossier en heeft daarnaast twee nieuwe indieningen ontvangen betreffende onderzoek dat door haar als centrale commissie moet worden beoordeeld. De CCMO treedt bij deze drie dossiers op als rapporteur.

In 2014 bestond de CCMO vijftien jaar. Op 27 juni werd dit heuglijke feit gevierd met een jubileumsymposium. De CCMO wil ook de komende periode een belangrijke bijdrage leveren aan een kwalitatief hoogwaardig toetsingssysteem dat de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek waarborgt, rekening houdend met het belang van de voortgang van de medische wetenschap. De CCMO ziet deze toekomst met vertrouwen tegemoet.



# Summary

This annual report contains the most important facts and figures on research files reviewed by the accredited METCs and the CCMO in 2014 within the framework of the Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and the Embryo Act. It also gives information on the developments in and changes to the relevant legislation. The theme of this annual report is highlighted in five interviews and this year the theme is *quality of life as a serious parameter in medical research*.

In 2014 the accredited METCs and the CCMO reviewed slightly more research files (1830) than in 2013 (1798). In 2014 2.2 percent of the research files submitted were issued a negative decision. This is lower than previous years; in 2013 the percentage of files rejected was 3.4 percent and in 2012 2.4 percent.

Just as in previous years more than half of the studies reviewed in 2014 were regarding intervention research (63%). Other studies (37%) fall under the category observational research.

Around a third (32%) of the studies reviewed concerned research with a medicinal product. Of these 57 percent were sponsored by the pharmaceutical industry and 43 percent were carried out on the initiative of (academic) researchers. These percentages have remained stable over the years.

The numbers for 2014 also offer insight into the number of research subjects needed for medical research. For studies submitted in 2014 this number was more than 427,500. This is 110,500 more research subjects (35%) than in 2013, when 317,000 were needed. This difference is mainly due to an observational study which is linked to population research for which 90,000 research subjects will be recruited. More than 36,500 subjects (9%) participated in a research with a medicinal product and more than 94,000 (22%) in other intervention research. Just as in previous years the majority of research subjects participated in observational research, almost 297,000 (69%).

The majority of the studies submitted required the participation of adult, competent subjects (92%). Around 10 percent of the research files reviewed concerned medical research with (amongst others) minors younger than 12 years and in 9 percent of the studies minors in the age category 12 up to and including 17 years (also) participated. Finally, participation of incapacitated adults was needed in almost 4 percent of the studies. These numbers have remained relatively stable over the years.

In 2014 the CCMO completed the review of fourteen cell therapy studies. Two of these involved the participation of minor research subjects. Five vaccine studies, one study with a DNA vaccine (gene therapy) and four malaria studies were also reviewed, as were five studies with antisense oligonucleotides. Furthermore the CCMO reviewed seven proposals for non-therapeutical studies with minors in the year under review. And lastly the CCMO reviewed one study with embryos and one concerning research on fetuses.

In 2014 the CCMO carried out a marginal review of 587 new research files in its role as competent authority. In all cases a 'No grounds for non-objection' was issued. The CCMO also received 1719 substantial amendments.

In 2014 the CCMO completed a continuous oversight activity which was started in 2013. It concerned the analysis of thirteen research files of seven accredited METCs. The studies were all concerning clinical research with medical devices with or without CE-marking, though which were used outside the scope of the intended field of application. The conclusion is that the accredited METCs were competent in their reviews of the submitted studies. However, a number of accredited METCs have to pay more attention to the way they compile their documentation of discussions concerning submitted research files during the committee meetings.

In 2014 six administrative appeals were submitted to the CCMO, of which four were pertaining to research with a

medicinal product. In 2013, seven administrative appeals were submitted to the CCMO. This seems to suggest that the increase in administrative appeals is a structural one. This increase is a result of the change to the WMO as of the 1st of July 2012 once again allowing for the submission of administrative appeals against decisions issued by an accredited METC for a study with a medicinal product. This task takes up a lot of the CCMO's time and attention.

The WMO stipulates that the CCMO must submit a report every five years to the Minister of Health, Welfare and Sport in which it evaluates the way it has carries out its tasks in the given period and offers suggestions for changes. In 2014 the CCMO carried out this evaluation for the third time. The conclusions have been documented in the report '[Zelfevaluatie CCMO 2009-2013](#)' (Self Evaluation CCMO 2009-2013, summary available in English). During the evaluation period the CCMO strengthened and improved its oversight task. It also invested substantially

in quality assurance within the Dutch reviewing system, in part by facilitating the accredited METCs. With regards to its own committee, the CCMO is of the opinion that allowing for more flexibility in the composition of its committee would do more justice to the dynamic character of the legally assigned tasks which are becoming ever more internationally oriented.

On the 2nd of April 2014 the European Parliament carried the European Regulation on clinical trials with medicinal products for human use. In this context, the CCMO has regularly taken part in the European meetings regarding this subject, also in the interest of medical-ethical reviewing and medical research in the Netherlands. The CCMO is also member of an expert group which advises the EMA on the development of the EU-portal and EU-database; two important ICT-instruments which must be completed before the implementation of the European Regulation.

Changes are necessary to the Dutch review system in order to ensure that

the review of research with a medicinal product is in accordance with the European Regulation. The Ministry of Health, Welfare and Sport set up a working group in February 2014 to examine the different scenarios put together to allow for this. The working group consists of representatives from the Dutch Association of METCs (NVMETC), the Health Care Inspectorate (IGZ), the Medicines Evaluation Board (CBG), the CCMO and the Ministry of Health, Welfare and Sport. The basic principle is maintaining an integrated medical and ethical review. Whichever way you look at it though, the European Regulation will have great impact on the set-up of the Dutch review system, as well as the role and position of the accredited METCs and the CCMO.

The Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) is a coordinated pre review of multinational studies with a medicinal product by competent authorities of the various member states. The CCMO received 68 VHP file submissions in 2014. Until now the CCMO has only participated in the VHP for primary

submissions and not for substantial amendments, unless the procedure concerned a research file that the CCMO was responsible for reviewing. In 2014 the CCMO completed the review of a VHP file which was submitted in 2013 and also received two new submissions regarding research which it was to review in its role as central committee. It also acts as Reporting Member State in the procedure of these three files.

In 2014 the CCMO entered its fifteenth year of existence. This was celebrated with an anniversary symposium. Looking towards the future, the CCMO would like to continue to provide a worthy contribution to an excellent review system which safeguards the protection of research subjects who participate in medical research, whilst taking into account the interests of medical progress. The CCMO has faith in this future.





# Nieuwe voorzitter: prof dr JWH (Jan Willem) Leer

Op 1 november 2014 trad prof dr JWH (Jan Willem) Leer aan als nieuwe voorzitter van de CCMO. Op 12 september werd hij door minister Edith Schippers (VWS) officieel benoemd. Leer is prof dr GH (Gerard) Koëter opgevolgd, die van 2008 tot 2014 voorzitter was van de CCMO.

Op 6 juni 2014 nam Jan Willem Leer afscheid als hoogleraar Radiotherapie aan het Radboudumc/Radboud Universiteit Nijmegen. 'Ik vind het erg fijn dat ik mijn kennis en vaardigheden ook na mijn pensionering kan inzetten. Het voorzitterschap van de CCMO zie ik als een eervolle positie', zegt Leer. 'Mede door de komst van de Europese Verordening zijn er voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek, de erkende METC's en de CCMO momenteel belangrijke ontwikkelingen gaande. Daarnaast is het bijvoorbeeld door de opkomst van personalized medicine niet meer zo gemakkelijk om grote homogene groepen proefpersonen bijeen te brengen voor fase-III-onderzoek. Het is de vraag hoe je dan omgaat met evidence-based medicine', merkt hij op. 'Dat vereist nieuw denkwerk. Stuk voor stuk interessante domeinen waar ik me graag met de commissie en het bureau aan zal wijden.'

Zijn loopbaan begon Leer aan de Universiteit Leiden, waar hij in 1974 cum laude zijn studie geneeskunde afrondde. In 1982 promoveerde hij in Leiden op een proefschrift getiteld *Transversale tomografie en radiotherapie*. In 1986 werd hij hoogleraar Klinische oncologie aan de Universiteit Leiden. Sinds 1998 werkte Leer als hoofd van de afdeling Radiotherapie van het Radboudumc in Nijmegen.

Leer heeft veel medisch-wetenschappelijke studies naar de behandeling van kanker (mede) geïnitieerd. Voor zijn onderzoek ontving hij internationale prijzen en erelidmaatschappen waaronder de *European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) life time achievement Award* en de *Van der Schueren Award*. Jan Willem Leer is Officier in de Orde van Oranje Nassau.







# Nieuwe algemeen secretaris: dr C (Cees) de Heer

Op 1 juni 2014 is Cees de Heer aangetreden als nieuwe algemeen secretaris bij de CCMO. Tot die tijd was hij werkzaam in diverse managementfuncties bij het RIVM.

‘De CCMO is een kleine organisatie met een diversiteit aan taken, onder meer als toezichthouder, toetsingscommissie en als nationale en internationale vraagbaak’, zegt De Heer. ‘Daarmee heb ik ook meteen een grote uitdaging genoemd, want dit zijn heel veel taken en werkzaamheden voor maar een beperkt aantal mensen.’

‘Een belangrijke opdracht voor de komende periode is een goede implementatie in Nederland van de nieuwe Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De impact zal zowel voor de CCMO als de erkende METC’s groot zijn. Ik zie ernaar uit om bij te dragen aan een efficiënte structuur die zal brengen wat Europa vraagt, met behoud van het goede van het huidige Nederlandse systeem van onafhankelijke medisch-ethische toetsing. Overigens is het van belang om daarbij niet uit het oog te verliezen dat twee derde van het WMO-plichtig onderzoek in Nederland geen geneesmiddelenonderzoek betreft.’

Cees de Heer was eerder als toxicoloog werkzaam bij de Universiteit Utrecht en TNO. Hij werkte sinds 2005 bij het RIVM, werd in 2007 afdelingshoofd en in 2011 waarnemend centrumhoofd bij het Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting. Vanaf 2013 was hij hoofd van de afdeling Monitoring en Blootstelling bij het Centrum voor Voeding, Preventie en Zorg (VPZ).



# Kwaliteit van leven als serieuze parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek

**Medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft tot doel vragen op het gebied van ziekte en gezondheid te beantwoorden. In de afgelopen twintig jaar is het aantal klinische studies enorm toegenomen. Maar leiden die uiteindelijk ook tot een verbetering van de kwaliteit van leven? Is daar genoeg aandacht voor in al die studies? Dat is de achtergrond van het thema dat de CCMO koos voor dit jaarverslag: de kwaliteit van leven als serieuze parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Vijf interviews werpen licht op het onderwerp.**

Bij de beoordeling van WMO-plichtig onderzoek gaan erkende METC's na of de risico's en belasting ervan in verhouding staan tot het wetenschappelijk belang, of proefpersonen goed worden geïnformeerd en of zij vrij kunnen beslissen over eventuele deelname aan de studie. Veel van deze aspecten hangen samen met de kwaliteit van leven. Naarmate de risico's en belasting van een onderzoek groter zijn, zullen deze de kwaliteit van leven waarschijnlijk negatief beïnvloeden. Het wetenschappelijk belang van onderzoek neemt toe als de resultaten ervan de kwaliteit van leven van patiënten kunnen verbeteren.

Het begrip 'kwaliteit van leven' is zodoende onlosmakelijk verbonden met medisch-wetenschappelijk onderzoek. De vraag is in hoeverre de kwaliteit van leven ook als een serieuze uitkomstmaat wordt gehanteerd. De meningen daarover zijn verdeeld. Veel meer dan tien of twintig jaar geleden kijken onderzoekers in hun studies nu ook naar de effecten van hun interventies op de kwaliteit van leven - hoewel dit overigens nog niet in alle specialismen in dezelfde mate gebeurt. Het is wel de vraag *hoe* ze die in kaart brengen. In veel gevallen is de kwaliteit van leven - hooguit - een secundaire of exploratieve uitkomstmaat, waarvoor metingen worden verricht met behulp van gevalideerde ziektespecifieke en/of gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-levenvragenlijsten. Daarmee wordt de proefpersoon veelal bevraagd over lichamelijke en psychische klachten die kunnen samenhangen met de onderzochte interventie.

Die insteek kan echter ook worden omgedraaid, zodat eerst naar de positieve dimensie wordt gekeken: wat is voor mensen van betekenis in het leven en waar voelen ze zich goed bij? Vervolgens kan tijdens het onderzoek

worden nagegaan hoe een interventie belangrijke aspecten van de kwaliteit van leven beïnvloedt. Dat kost tijd, maar levert vanuit het perspectief van de patiënten relevante informatie op. Artsen zijn bij die kennis gebaat, omdat ze er patiënten in een modern proces van *shared decision making* beter mee kunnen ondersteunen. Patiëntenorganisaties vragen daar ook in toenemende mate om: betrek ons bij de behandeling, bij onderzoek, geef ons keuzemogelijkheden.

In de samenleving hebben traditionele hiërarchische verhoudingen grotendeels plaatsgemaakt voor op samenwerking gebaseerde relaties. Zou dat ook kunnen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek? De gedachte dat *randomised controlled trials* op alle vragen een antwoord kunnen geven, verliest terrein. Om tot betere zorg te komen, zo is het idee, lijkt het nodig om te investeren in een lerend zorgsysteem. Daarin staat de samenwerking met de patiënt - en diens kwaliteit van leven - per definitie centraal. Als het medisch-wetenschappelijk onderzoek die weg inslaat, leidt dat ook tot nieuwe vragen voor METC's. De CCMO volgt de ontwikkelingen met veel belangstelling.

## Interviews

Interview met prof dr JPJ (Joris) Slaets, hoogleraar Ouderengeneeskunde UMC Groningen.  
> pagina 28

Interview met prof dr JJB (Jan) van Lanschot, hoogleraar Heelkunde Erasmus MC  
> pagina 34

Interview met prof dr MA (Marian) Verkerk, hoogleraar Zorgethiek Rijksuniversiteit Groningen/UMC Groningen, ethicus-lid METC UMCG  
> pagina 37

Interview met drs A (Anemone) Bögels, directeur Levenmetkanker  
> pagina 50

Interview met em prof dr JCJM (Hanneke) de Haes, em hoogleraar Medische psychologie Universiteit van Amsterdam  
> pagina 62

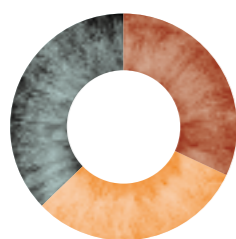
# Deel 1

## Onderzoek met mensen

### Aantal onderzoeksdossiers 2014

- 583 (32%) ● onderzoek met geneesmiddelen
- 563 (31%) ● overig interventieonderzoek
- 684 (37%) ● observationeel onderzoek

Totaal 1.830 onderzoeksdossiers



#### waarvan

- 133 (23%) ● fase I
- 115 (20%) ● fase II
- 182 (31%) ● fase III
- 64 (11%) ● fase IV
- 78 (13%) ● overig
- 11 (2%) ● nvt
- 0 (0%) ● geen antwoord

#### waarvan

- 332 (57%) ● industrie
- 251 (43%) ● niet-industrie

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

Pas nadat een onderzoeksdossier door een erkende METC of door de CCMO is goedgekeurd, mag het onderzoek van start gaan. Dit systeem van goedkeuring door een onafhankelijke toetsingscommissie is officieel vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). In de WMO staat eveneens beschreven aan welke eisen een commissie moet voldoen. Ook de eisen waaraan het onderzoeksvorstel moet voldoen, zijn in de WMO vastgelegd. De erkende METC of de CCMO beoordeelt of het voorliggende onderzoek aan die eisen voldoet. In de WMO en het Besluit Centrale Beoordeling

is geregeld in welke specifieke gevallen de CCMO als toetsende commissie optreedt. De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en/of (rest) embryo's is voorbehouden aan de CCMO en is geregeld in de Embryowet. Ook stelt deze wet nadere eisen aan de inhoudelijke beoordeling van het onderzoek.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers die in Nederland in 2014 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de WMO en/of de Embryowet. In deel twee staan de belangrijkste wijzigingen op het gebied van relevante wet- en regelgeving. In deel drie vindt u meer informatie over het Nederlandse toetsingssysteem en de afzonderlijke toetsingscommissies, waaronder de CCMO.

#### Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat uit twee hoofdcategoryën: interventieonderzoek en observationeel onderzoek. Bij interventieonderzoek

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

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

Net als in voorgaande jaren bestond in 2014 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdoSSIERS uit interventieonderzoek (63%). De rest (37%) viel onder de categorie observationeel onderzoek. Ongeveer een derde (32%) van de beoordeelde onderzoeksdoSSIERS had betrekking op geneesmiddelenonderzoek. Daarvan was 57 procent afkomstig van de farmaceutische industrie. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of de uitbreiding van het indicatiegebied van bestaande geneesmiddelen, met registratie ervan voor de markt als uiteindelijk doel. De overige 43 procent van het geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral gedaan om aanvullende wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van al bestaande middelen te optimaliseren of uit te breiden. In 41 procent van de aanvragen gaat het om medisch-wetenschappelijk onderzoek dat plaats heeft in meer dan één centrum (multicenteronderzoek), vaak in internationaal verband.

De meeste aanvragen betreffen monocenteronderzoek (59%). Deze verhouding is al jaren vrij constant.

### Proefpersonen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek kan niet zonder de vrijwillige medewerking van proefpersonen. Zelfs als alle voorafgaande testen in een laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met gezonde proefpersonen en patiënten essentieel. Alleen zo kan worden onderzocht of een nieuw geneesmiddel of een nieuwe behandeling voldoende veilig en werkzaam is bij de mens. De cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, geven globaal inzicht in het aantal proefpersonen dat zal worden gevraagd om mee te werken aan het beoordeelde onderzoek. In de doSSIERS die in 2014 zijn beoordeeld, gaven de onderzoekers aan in totaal bijna 427.500 proefpersonen nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Dat zijn 110.500 proefpersonen (35%) meer dan in 2013, toen 317.000 proefpersonen nodig waren. Dit verschil wordt in belangrijke mate verklaard

door een observationele studie, gekoppeld aan een bevolkingsonderzoek, waarvoor 90.000 mensen worden uitgenodigd. Meer dan 36.500 proefpersonen (9%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen, iets meer dan 94.000 (22%) bij overig interventieonderzoek. Net als in voorgaande jaren zijn de meeste proefpersonen betrokken bij observationeel onderzoek: bijna 297.000 (69%). Genoemde cijfers zijn indicaties en gebaseerd op de aantallen proefpersonen die naar verwachting tijdens de uitvoering van onderzoek in Nederland zullen worden gevraagd om eraan deel te nemen. Veel onderzoek wordt echter in internationaal verband uitgevoerd. Als het onderzoek elders eerder start dan in Nederland, zullen hier minder proefpersonen worden gevraagd om mee te doen. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: als het onderzoek in Nederland eerder start dan in het buitenland, is het aandeel van de Nederlandse proefpersonen groter.



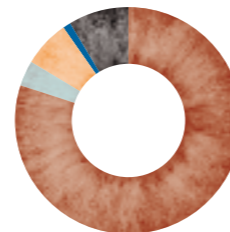
Voor het meeste onderzoek worden volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (92%). Bij 10 procent van de beoordeelde onderzoeksdoossiers is het de bedoeling onderzoek uit te voeren bij kinderen onder de 12 jaar. Bij 9 procent van de studies zijn er ook kinderen in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 17 jaar betrokken. Bij 4 procent van het onderzoek, ten slotte, is de deelname van wilsbekwame volwassenen nodig. Soms omvatten studies proefpersonen uit meer dan één van deze categorieën, bijvoorbeeld een onderzoek waarvoor kinderen van zowel onder als boven de 12 jaar worden geworven. Dit leidt ertoe dat bij de hiernaast genoemde percentages soms sprake is van dubbeltellingen en het totaal boven 100 procent uitkomt.



### Aantal proefpersonen in 2014

- ≈ 36.500 (9%) ● onderzoek met geneesmiddelen
- ≈ 94.000 (22%) ● overig interventieonderzoek
- ≈ 297.000 (69%) ● observationeel onderzoek

Totaal circa 427.500 proefpersonen in 2014

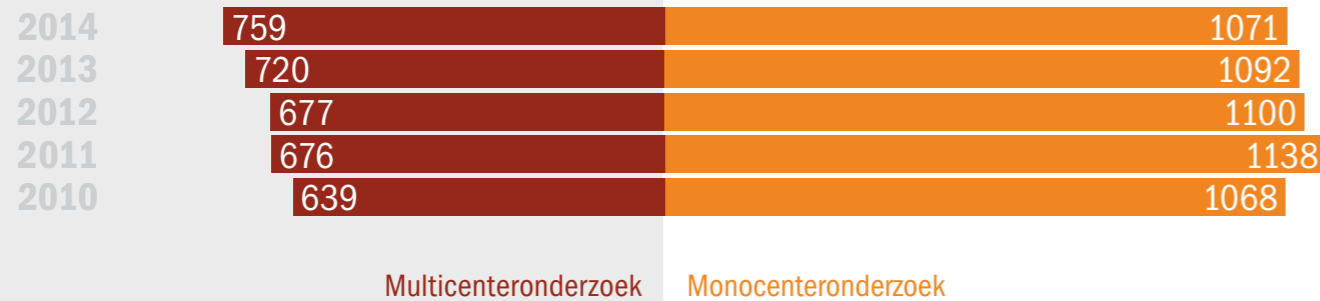


### Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen\*

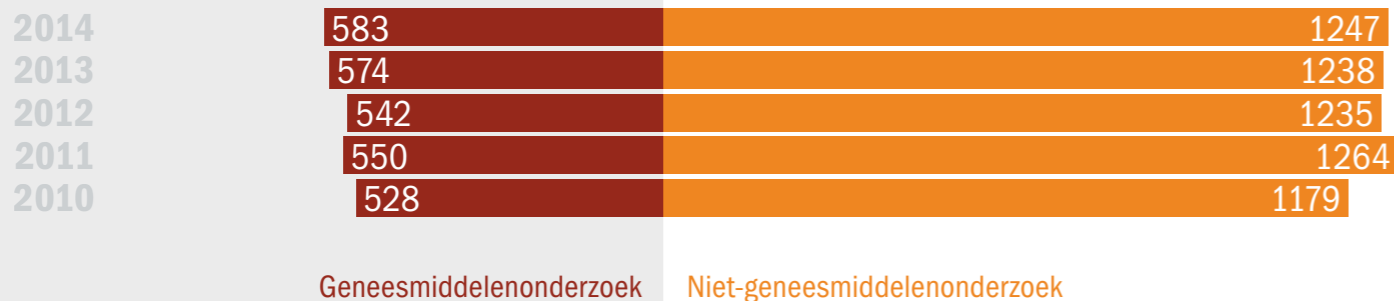
- 1.679 (92%) ● onderzoek met wilsbekwame volwassenen
  - 74 (4%) ● onderzoek met wilsbekwame volwassenen
  - 142 (8%) ● onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
  - 24 (1%) ● onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12-17 jaar)
  - 177 (10%) ● onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)
- 2096 (115%) Totaal

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

## Aandeel multicenterstudies



## Aandeel geneesmiddelenonderzoek



In 2014 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO in totaal ongeveer evenveel onderzoeksdossiers als in 2013. In het verslagjaar kregen 1830 onderzoeksdossiers een oordeel; in 2013 waren dat er 1798. De cijfers laten zien dat in 2014 iets meer geneesmiddelenstudies zijn beoordeeld dan in de jaren daarvoor. In de afgelopen drie verslagjaren waren dat respectievelijk 583 (2014) 574 (2013) en 542 (2012) geneesmiddelenstudies. De verhouding tussen door de industrie geïnitieerd geneesmiddelenonderzoek (57%) en geneesmiddelenstudies ingediend door (academische) onderzoekers (43%) bleef in 2014 ongeveer gelijk aan de jaren daarvoor.

### Afgewezen onderzoek

In 2014 zijn in totaal 41 negatieve besluiten geregistreerd, waarvan er zes zijn afgegeven door de CCMO. Afgezet tegen de in totaal 1830 genomen besluiten, komt het afwijzingspercentage uit op 2,2 procent. Dit is lager dan in 2013, toen het 3,4 procent bedroeg. De verschillen in de afwijzingspercentages tussen de erkende METC's onderling zijn onverminderd groot. Dertien namen het afgelopen jaar één of meer negatieve besluiten; twaalf kwamen in 2014 tot geen enkel negatief oordeel. Een bespreking van het door de CCMO beoordeelde onderzoek is te vinden op [pagina 18-24](#).

### Beroepen

In 2014 is bij de CCMO zesmaal administratief beroep ingesteld, waarbij het in vier gevallen ging om geneesmiddelenonderzoek. Het aantal ingediende beroepen is hiermee nagenoeg gelijk gebleven aan het aantal in 2013, toen in totaal zeven beroepen werden ingediend. In algemene zin is sinds 2012, toen de mogelijkheid om ook tegen afgewezen geneesmiddelenonderzoek beroep in te stellen bij de CCMO werd heringevoerd, het aantal beroepen gestegen.

In 2014 zijn twee beroepen afgehandeld die in 2013 waren ingediend. Het eerste beroep betrof een onderzoek naar de

invloed van een educatief programma op de therapietrouw bij patiënten die werden behandeld met een nieuw oraal antistollingsmiddel. De CCMO steunde de erkende METC in haar opvatting dat de methodologie van het onderzoek niet van voldoende kwaliteit was. Zo vond de erkende METC dat de invloed van een educatief programma op therapietrouw niet middels een interventieonderzoek zou moeten worden onderzocht. Ook was de CCMO het eens met de erkende METC dat het niet aannemelijk is dat een klinisch relevant verschil zal worden gevonden tussen de interventie- en de controlegroep. Verder was de psychologische context waarin de patiënten verkeerden niet in het

onderzoeksvorstel betrokken. De CCMO concludeerde dat het voorstel, gezien deze gebrekkige methodologie, niet tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap kon leiden. Zij verklaarde het beroep ongegrond. Ook het tweede beroep, over een studie naar het effect van een instrument voor het bewaken van de therapietrouw bij het gebruik van een nieuw oraal antistollingsmiddel, werd ongegrond verklaard. De CCMO deelde de bezwaren van de erkende METC die het onderzoek had afgewezen omdat er geen goede reden was het onderzoek volledig toe te spitsen op één bepaald geneesmiddel. De hele groep van antistollingsmiddelen zou moeten worden meegenomen in het onderzoek. De CCMO oordeelde daarnaast dat de opzet van het onderzoek onoverkomelijke gebreken vertoonde, dat het niet voldeed aan de methodologische eisen en dat een gedragswetenschappelijk kader ten onrechte ontbrak.

In 2014 zijn zes nieuwe administratieve beroepen ingediend, waarvan er één is ingetrokken. Drie beroepen waren eind 2014 nog niet afgehandeld. De twee beroepen die de CCMO in 2014 heeft afgehandeld, zijn ongegrond verklaard. Het eerste beroep betrof een onderzoek naar de prestaties en veiligheid van een zogeheten Metaal-op-Metaal (MoM) prothese, een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. De CCMO steunde de erkende METC in haar opvatting dat het onderzoek geen nieuwe

wetenschappelijke inzichten kon opleveren. Hoewel de erkende METC in het bestreden besluit het ontbreken van het wetenschappelijk belang van het onderzoek als afwijzingsgrond naar voren had gebracht, miste de CCMO hierin de onderbouwing met argumenten betrekking hebbend op de gebrekkige validiteit zoals die namens de erkende METC wel tijdens de hoorzitting waren ingebracht. Ten aanzien van dit laatste punt stelde de CCMO de indieners in hun beroep in het gelijk. De CCMO zag hierin echter geen aanleiding het besluit van de erkende METC te vernietigen. Het tweede beroep betrof een voorstel voor een onderzoek bij gezonde vrijwilligers met als doel de effecten te onderzoeken van snacken op metabole processen die mogelijk bijdragen aan het ontstaan van obesitas. Met de erkende METC was de CCMO van oordeel dat de doelstelling weliswaar belangrijk is, maar dat de totale belasting van het onderzoek te groot was in verhouding tot het wetenschappelijke belang ervan. Anders dan de METC was de CCMO van oordeel dat de stralingsbelasting in het onderzoek geen doorslaggevende rol kon spelen, omdat de bestaande richtlijnen inzake stralingsbelasting onvoldoende houvast bieden als het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek met gezonde vrijwilligers. De CCMO achtte het aan de beroepsgroep om hiervoor eenduidige en in de praktijk werkbare richtlijnen te formuleren.

## Bezwaren

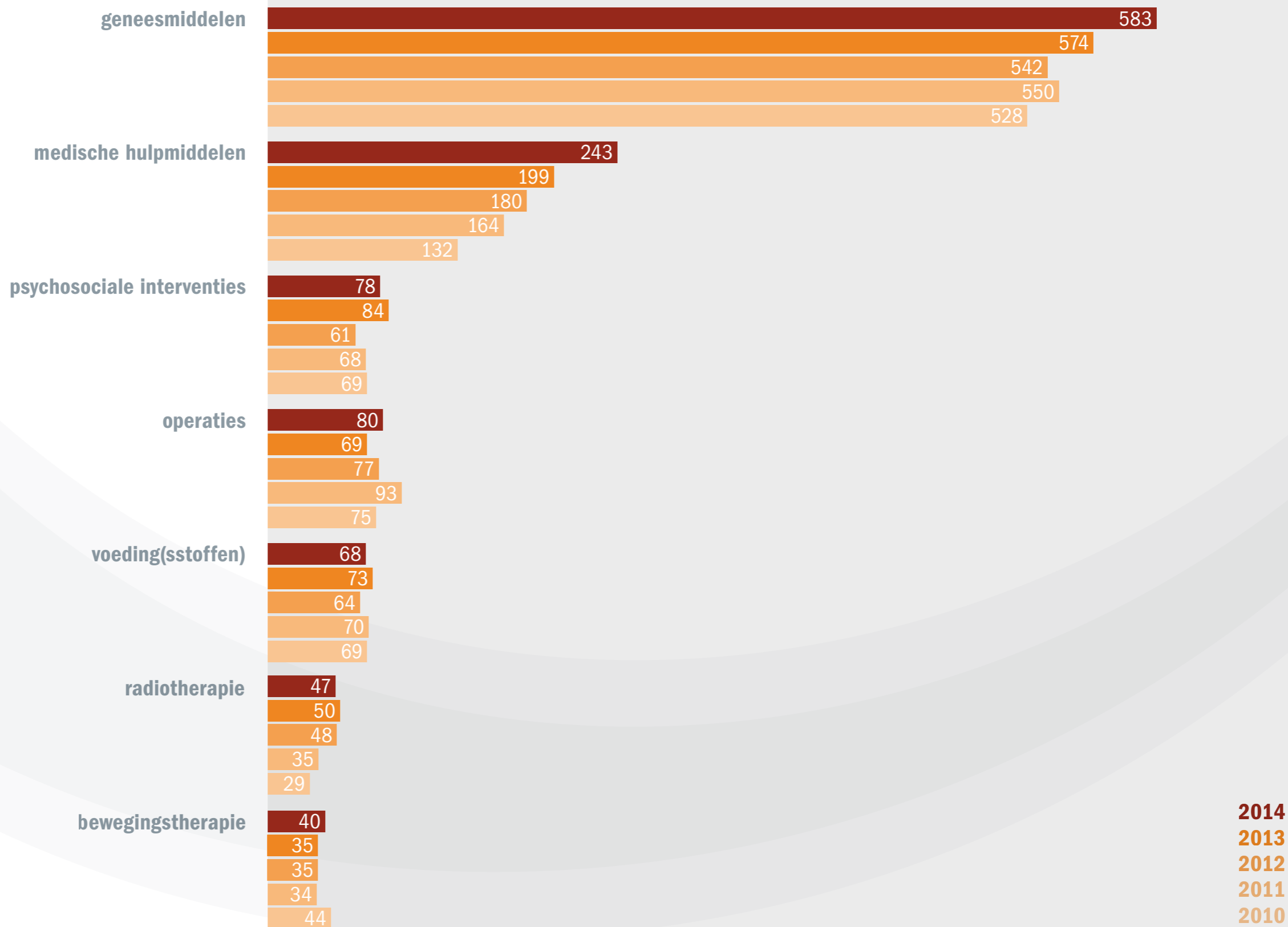
In 2014 liepen nog twee bezwaren die in 2013 waren ingediend.

Eén van deze bezwaren betrof een onderzoek naar het effect van een geneesmiddel op littekenvorming na een chirurgische ingreep. De CCMO had tijdens de primaire beoordeling onder meer bezwaren tegen de primaire uitkomstmaat waarbij de cosmetische beoordeling door de chirurg boven de beoordeling door de proefpersoon werd geplaatst. In bezwaar werd de rationale voor het primaire eindpunt alsnog genoegzaam onderbouwd. De verrichter en de hoofdonderzoeker brachten naar voren dat het een exploratieve studie betrof die aansloot bij onderzoek dat eerder was verricht en waarbij het eindpunt ook door artsen was beoordeeld. Als secundaire doelstelling werd de behandeling vanuit het gezichtspunt van de patiënt geëvalueerd. De verrichter was voornemens om in een volgend stadium het oordeel van de patiënt wel als primair eindpunt te beoordelen. De overige bezwaargronden hadden betrekking op de klinische relevantie van het aan te tonen verschil, de systemische effecten van het middel en een mogelijkheid tot heroperatie voor de proefpersonen. Aan deze bezwaren werd voldoende tegemoet gekomen door een nadere onderbouwing of door aanpassing van de relevante documenten. Het bezwaar werd gegrond verklaard en de studie werd alsnog positief beoordeeld. Het tweede bezwaar handelde over een onderzoek naar de veiligheid en

de effecten op het afweersysteem van verschillende doseringen van een nieuw onderzoeksvaccin tegen het humaan papillomavirus (HPV) als gecombineerde behandeling met chemotherapie bij patiënten met baarmoederhalskanker. Aanvankelijk wees de CCMO het onderzoek af vanwege de hoge belasting en de risico's ervan voor deelnemers met een beperkte levensverwachting, zonder dat de studie hen naar verwachting voordeel zou kunnen opleveren. De onderzoekers hebben in bezwaar verduidelijkt dat juist van de combinatie van chemotherapie met een vaccin het meeste effect werd verwacht en dat de chemotherapie een standaard behandeloptie is. De extra belasting van de vaccinatie bleek beperkt. Vastgelegd werd dat de patiënten eerst een keuze dienden te maken over behandeling met chemotherapie. Pas daarna dienden de patiënten die voor chemotherapie hadden gekozen, te worden benaderd voor deze studie. Ten slotte is op verzoek van de CCMO een criterium aan het onderzoeksprotocol toegevoegd aan de hand waarvan de onderzoeksarts de fysieke en emotionele conditie van de patiënt kan bepalen. De CCMO was van mening dat nu wel sprake was van een evenredige verhouding tussen belasting en risico's van deelname en mogelijke baten voor de deelnemers. Zij kon de studie alsnog goedkeuren.

In 2014 sprak de CCMO zich in vijf gevallen negatief uit over een ingediend onderzoeksprotocol. Zij ontving naar aanleiding hiervan twee nieuwe bezwaren. Beide bezwaren waren eind 2014 nog in behandeling.

## Type interventieonderzoek\*

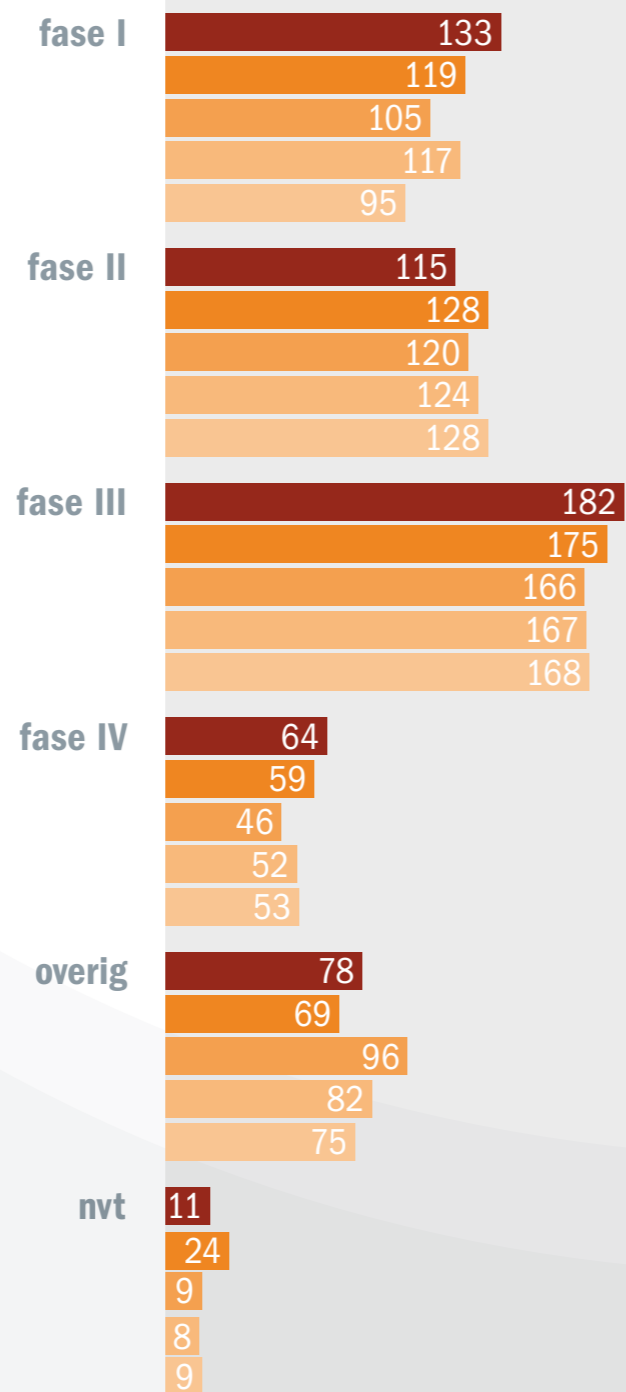


\*bij sommige studies is sprake van meer dan één type interventie





## Geneesmiddelenonderzoek per fase



2014  
2013  
2012  
2011  
2010



# Centraal beoordeeld onderzoek

## Studies met minderjarigen

- 54 (25%) ● onderzoek met geneesmiddelen
- 40 (19%) ● overig interventieonderzoek
- 120 (56%) ● observationeel onderzoek

Totaal 214 studies met minderjarigen



### waarvan

- 1 (2%) ● fase I
- 15 (28%) ● fase II
- 21 (39%) ● fase III
- 6 (11%) ● fase IV
- 10 (18%) ● overig
- 1 (2%) ● nvt

### waarvan

- 29 (54%) ● industrie
- 25 (46%) ● niet-industrie

De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot een aantal specifieke onderzoeksgebieden zoals nader omschreven in de WMO, het Besluit Centrale Beoordeling en de Embryowet:

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

In 2014 nam de CCMO in totaal over 39 onderzoeken een besluit. Dit was in 33 gevallen (85%) positief, in zes gevallen negatief. Daarnaast zijn er 86 amendementen op onderzoeksprotocollen door de CCMO beoordeeld.

### Onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen

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

Bij 273 van de in totaal 1830 onderzoeksdossiers die de erkende METC's en de CCMO in 2014 beoordeelden, waren ook minderjarige of volwassen wilsonbekwame proefpersonen betrokken (15% van het totaal). Dit is vergelijkbaar met de aantallen in 2013.

De 273 besluiten in 2014 betroffen in



126 gevallen therapeutisch en in 147 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij deze laatste studies ging het 140 keer om observationeel onderzoek en zeven keer om interventieonderzoek.

De CCMO heeft in 2014 zeven niet-therapeutische studies bij minderjarigen ter beoordeling ontvangen. Vier van deze studies zijn na een aantal vragenrondes van een positief oordeel voorzien. Bij twee van de goedgekeurde studies waren kinderen met een cerebrale parese betrokken. De onderzoeksvragen betroffen respectievelijk het effect op diverse motorische taken van een niet-invasieve transcraniële stimulatiemethode (tDCS) en de effecten van gewichts- en bewegingsondersteuning van een exoskelet. In de derde studie wordt het effect onderzocht van een gedragsinterventie (gericht op het verbeteren van ouderlijke sensitiviteit) op sociale competenties en gedragsregulatie van kinderen. De vierde goedgekeurde studie betrof een observationeel onderzoek bij (deels) minderjarige proefpersonen: een nieuw onderzoek binnen de langlopende TRAILS-studie, een grote cohortstudie naar de (geestelijke) gezondheid, het welzijn en de ontwikkeling van kinderen en jongeren. Volgens eerdere afspraken met de lokale erkende METC worden alle nieuwe onderzoeksvragen en vervolgmetingen binnen deze studie beoordeeld door de CCMO, op grond van artikel 19 van de WMO. In deze nieuwe studie worden voor het eerst

ook de kinderen van de inmiddels volwassen oorspronkelijke deelnemers betrokken. Onderzocht wordt welke ouderkenmerken voorspellend zijn voor opvoedingsstijlen en hoe de verschillende opvoedingsstijlen zich verhouden tot de ontwikkeling van het kind.

Drie niet-therapeutische interventiestudies bij minderjarige proefpersonen werden afgewezen. Twee daarvan betroffen geneesmiddelenonderzoek. Een fase-I-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid van een nieuw middel voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde obstipatie (OIC) werd afgewezen vanwege het beperkte klinische en wetenschappelijke belang en de niet-minimale risico's en bezwaren van de studie. De indieners tekenden bezwaar aan tegen dit besluit. Deze procedure was eind 2014 nog niet afgerond.

Een open-label fase-III-studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid van een nieuwe anticonceptiepil (*progestogen only pill*, POP) bij minderjarige meisjes werd afgewezen vanwege de niet-minimale risico's en bezwaren, methodologische tekortkomingen en een te hoge financiële vergoeding in verhouding tot de leeftijd van de proefpersonen. De derde afgewezen studie beoogde de speeksel-cortisolrespons en maximale zuurstofopname te vergelijken tussen prepuberale gezonde kinderen en twee groepen kinderen met astma. Afwijsgredenen waren methodologische tekortkomingen en de geringe klinische

en wetenschappelijke relevantie van de onderzoeksvraag.

De CCMO ontving in 2014 verder een studie bij volwassen wilsonbekwame proefpersonen: een onderzoek naar een meer objectieve methode om het herstel van de hartfunctie te bepalen bij patiënten aan de hart-longmachine op de intensive care. Het onderzoek is na een aantal aanpassingen van een positief oordeel voorzien.

### **Geslachtscellen, embryo's en de foetus**

In 2014 ontving de CCMO twee nieuwe dossiers op dit gebied; een onderzoek met embryo's en een met de foetus. Beide studies zijn na een aantal aanpassingen positief beoordeeld. Het onderzoek met embryo's betreft een gerandomiseerde vergelijking tussen twee internationaal gebruikte ivf-kweekmedia ten aanzien van de kans op een levend geboren kind en het effect op perinatale uitkomstmaten. De tweede studie betreft een fase-I-geneesmiddelenonderzoek bij zwangere vrouwen naar de effecten van een enkelvoudige orale inname van een potentieel nieuw weeënremmend middel. De hoofddoelstelling is het bepalen van het farmacokinetisch profiel, secundair wordt de veiligheid voor de zwangere vrouw en de foetus en de placentadoorgankelijkheid van het studieproduct onderzocht. Het onderzoek viel naar de mening van de commissie te kenmerken als niet-therapeutisch interventieonderzoek

bij de foetus, omdat de toestand van de foetus opzettelijk gewijzigd werd, terwijl de betreffende foetus geen baat kan hebben bij het onderzoek. Na een aantal aanpassingen is geconcludeerd dat voldaan werd aan de extra eisen van artikel 20 van de Embryowet. Het onderzoek is van een positief oordeel voorzien.

### **Vaccins**

De CCMO beoordeelde in 2014 vijf onderzoeksdossiers voor vaccinstudies en vier malariastudies. Daarnaast beoordeelde de CCMO een onderzoek naar een DNA-vaccin ([zie Gentherapie, pagina 22](#)). Alle onderzoeken zijn positief beoordeeld.

Vier onderzoeken richten zich op een nieuw vaccin tegen het humaan papillomavirus (HPV). Het HPV kan verschillende vormen van kanker veroorzaken, zoals baarmoederhalskanker en anuskanker maar ook sommige hoofd-halstumoren. De vaccins beogen een afweerreactie tegen HPV op te wekken, waarna met HPV geïnfecteerde cellen worden herkend en opgeruimd. Hieruit kan dan geen tumor meer ontstaan.

Het eerste onderzoek met een HPV-vaccin betrof een beslissing op een bezwaar van een in 2013 afgewezen onderzoek bij vrouwen met laatstadium- of teruggekeerde baarmoederhalskanker ([zie Bezwaren, pagina 15](#)). Een tweede onderzoek betrof een vaccin tegen HPV-type 16 en 18. Het vaccin wordt in de huid toegediend in

## Geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per commissie

Commissie	Totaal	Minderjarigen	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV	overig	nvt
AMC	255	28	10	1	8	1		
Erasmus MC	171	42	19	8	5	2	4	
CMO	162	17	1	1				
UMCG	145	26	5	1	2	1	1	
UMCU	133	23	5	1	1		3	
LUMC	132	22	1	1				
azM/UM	126	4	0					
VUmc	120	12	3	1	1	1		
BEBO	94	0	0					
PTC Stichting NKI-AvL	54	1	1	1				
VCMO	51	2	0					
Catharina zh	38	0	0					
METC Twente	42	3	1	1				
METC Zuidwest Holland	38	0	0					
CCMO	39	10	5	1	2	2		
METC Brabant	52	5	1	1				
Slotervaart zh en Reade	28	2	0					
Wageningen Universiteit	26	3	0					
METC Noord-Holland	17	2	0					
Isala Klinieken	25	3	0					
Máxima MC	19	3	0					
METC Atrium-Orbis-Zuyd	20	1	1	1				
RTPO	16	0	0					
TWOR	17	3	1	1				
IRB Nijmegen	10	2	0					
St. Elisabeth zh	0	0	0					
<b>Totaal</b>	<b>1830</b>	<b>214</b>	<b>54</b>					

**totaal onderzoek 2014**

**waarvan totaal onderzoek met minderjarigen**

**waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen**

waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen per fase:

fase I	1
fase II	15
fase III	21
fase IV	6
overig	10
nvt	1



combinatie met imiquimodcrème. Onderzocht wordt of deze combinatie HPV definitief kan verwijderen uit het lichaam. Het HPV bestaat in verschillende types. Deze verschillen onder meer in het risico en het type tumor dat ze veroorzaken. In het derde onderzoek wordt bij gezonde jonge mannen een nieuw vaccin onderzocht dat tegen negen types HPV actief is. Het vaccin wordt vergeleken met een al geregistreerd vaccin dat zich richt tegen vier types HPV. De vraag is of het nieuwe vaccin tegen die vier types even goed werkt als het al geregistreerde vaccin. Ook wordt de veiligheid van beide vaccins vergeleken.

De verschillende vaccins die in ontwikkeling zijn tegen HPV, wekken een afweerreactie tegen het virus op, maar zijn nog niet zo effectief tegen een HPV-bevattende tumor. Er worden verschillende stoffen onderzocht die de afweerreactie kunnen versterken. In het vierde onderzoek dat de CCMO goedkeurde, wordt één zo'n versterkende stof onderzocht bij mensen met een tumor in het hoofd-halsgebied.

Tot slot beoordeelde de CCMO een onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van een tumorvaccin bij patiënten met uitzaaiingen. Voor het groeien van een tumor moeten nieuwe bloedvaatjes worden gemaakt. Hiervoor is een groeifactor nodig. Het te onderzoeken vaccin zou die groeifactor wegvangen, waardoor tumorgroei wordt bemoeilijkt. De vraag is of zo'n effect

aanhoudt en of het ook gevolgen kan hebben voor gezond weefsel. De CCMO beoordeelt alleen vaccinonderzoek indien sprake is van niet-geregistreerde vaccins of niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen. In 2014 zijn zeven onderzoeken met geregistreerde vaccins door een erkende METC beoordeeld.

Naast deze haar wettelijk toegewezen studies, beoordeelde de CCMO in 2014 vier malariaonderzoeken zonder een vaccin. Het betreft onderzoeken met een malaria-infectiemodel dat mogelijk kan worden gebruikt om de effectiviteit van malariavaccins of van profylactische middelen te bepalen.

Eén beoordeelde studie betrof een nieuw profylactisch middel. In twee beoordeelde studies wordt het immunisatieproces onderzocht na experimentele malaria-infectie in combinatie met een middel dat malaria voorkomt. In de vierde studie wordt onderzocht hoeveel beten van geïnfecteerde muggen nodig zijn om tot een malaria-infectie te komen als deze muggen zijn besmet met malariaparasieten van verschillende stammen. De beoordeling van deze malariaonderzoeken is om pragmatische redenen door de CCMO uitgevoerd. Er was namelijk een sterke samenhang met eerder door de CCMO beoordeelde studies van dezelfde onderzoeksgroep. De CMO Regio Arnhem-Nijmegen droeg eerder een studie uit deze onderzoeklijn aan de CCMO over.

### **Celtherapie**

De CCMO heeft in 2014 in totaal veertien onderzoeken met celtherapie beoordeeld, waarvan elf positief en drie negatief.

In vijf onderzoeken werd de toediening van mesenchymale stromale cellen bestudeerd.

Een fase-II-onderzoek naar de toediening van allogene mesenchymale stromale cellen bij kinderen met jeugd-reuma kon, na een aanpassing van het protocol, waarin het primaire eindpunt werd gewijzigd van effectiviteit naar veiligheid, worden goedgekeurd.

Op basis van ruime ervaring bij andere aandoeningen is de toedieningsweg op advies van de CCMO gewijzigd van intra-articulaire naar intraveneuze toediening.

De CCMO keurde ook een onderzoek goed waarin de veiligheid en de effectiviteit van toediening van een navelstrengbloedtransplantatie in combinatie met allogene mesenchymale stromale cellen wordt onderzocht bij kinderen met epidermolysis bullosa. Naar verwachting leidt deze behandeling tot een verbetering van de gezondheid bij dit ernstige ziektebeeld en maakt toediening van mesenchymale cellen de risicovolle stamceltransplantatie veiliger. Een belangrijke voorwaarde voor goedkeuring was dat de gehele behandeling voor alle deelnemers zou worden vergoed, waarvoor bij deze studie medewerking van de ziektekostenverzekeraars noodzakelijk was. Ook een studie waarin de veiligheid van

toediening van allogene mesenchymale stromale cellen wordt onderzocht bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, kon positief worden beoordeeld. De onderzoekers hopen met mesenchymale stamcellen een immunoreactie tegen het transplantaat te kunnen remmen, waardoor de getransplanteerde nier mogelijk minder snel wordt afgestoten.

Daarentegen wees de CCMO een dosis-cohortonderzoek naar de veiligheid en haalbaarheid van de toediening van autologe mesenchymale stromale cellen bij patiënten met pulmonaire arteriële hypertensie als gevolg van systemische sclerose af. Mesenchymale cellen zouden een gunstige werking kunnen hebben op de infectie, een van de pathofysiologische mechanismen achter het ontstaan van pulmonaire arteriële hypertensie. De CCMO vond de onderbouwing voor deze studie bij de voorgestelde groep patiënten onvoldoende. Daarnaast speelde ook een te grote belasting voor de proefpersonen een rol in de afwijzing.

Goedkeuring kon wel worden verleend aan een studie naar het immunomodulerend effect van allogene mesenchymale stromale cellen, verkregen uit vetweefsel, op een gecontroleerde immunorespons door toediening van lipopolysaccharide bij gezonde vrijwilligers.

Ook positief beoordeeld is een open-label, gerandomiseerd fase-III-onderzoek, waarin een behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten,



gecombineerd met chemotherapie en een hoge dosis interleukine-2, wordt onderzocht bij patiënten met uitgezaaid melanoom. De CCMO had deze studie in 2013 al in Europees verband ontvangen en goedgekeurd in de vrijwillige harmonisatieprocedure (VHP). De CCMO trad voor dit VHP-dossier op als rapporteur (zie ook VHP, pagina 54). De CCMO keurde ook een fase-I/II-onderzoek goed waarin patiënten met verschillende hematologische maligniteiten na een allogene stamceltransplantatie worden behandeld met specifieke donor-T-cellen, met als doel om resterende tumorcellen op te ruimen.

Er zijn vijf onderzoeken goedgekeurd waarin vaccinatie met autologe dendritische cellen centraal stond. Het eerste betreft een fase-I-onderzoek naar de veiligheid en de haalbaarheid van vaccinatie met autologe dendritische cellen bij patiënten met type 1-diabetes. Doel is om met autologe dendritische cellen de auto-immunrespons bij deze patiënten te remmen.

Een tweede onderzoek betrof een studie waarin melanomapatiënten worden gevaccineerd met twee verschillende typen autologe dendritische cellen, beladen met tumorantigeen. Daarnaast werd ook de combinatie van de beide typen autologe dendritische cellen onderzocht, die naar verwachting beter zal werken. In dit onderzoek ontvangen de proefpersonen één keer een vaccinatie met een gelabeld vaccin voorafgaand aan een geplande lymfeklierdissectie,

zodat biodistributie van het vaccin in het lichaam en in de lymfeklier kan worden bestudeerd.

Van dezelfde onderzoeksgroep is ook een fase-II-onderzoek goedgekeurd waarin patiënten met uitgezaaide prostaatkanker worden gevaccineerd met autologe dendritische cellen beladen met tumorantigeen. In deze studie wordt ook de vaccinatie met twee verschillende typen autologe dendritische cellen, beladen met tumorantigeen vergeleken. Op advies van de CCMO is onderzoek naar de combinatie van beide typen dendritische cellen aan de studie toegevoegd.

Daarnaast is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-III-onderzoek goedgekeurd waarin bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker een autoloog dendritisch tumorcelvaccin wordt vergeleken met placebo. Alle patiënten krijgen daarnaast de standaardchemotherapie. De CCMO vond de belasting van een subclaviapunctie te hoog, met name voor de controlegroep, en stelde voorwaarden aan de benodigde leukaferese. Er mogen in Nederland alleen patiënten worden ingesloten waarbij via een perifere weg een leukaferese kan worden uitgevoerd. Enkele commissieleden waren al betrokken bij de beoordeling van dit onderzoek in de VHP.

Ten slotte is een fase-I-onderzoek naar vaccinatie met autologe dendritische cellen, beladen met tumorantigenen, voor patiënten met asbestkanker positief beoordeeld.

Tot een negatieve beoordeling kwam de CCMO bij een voorstel voor een fase-II-studie bij patiënten met acute myeloïde leukemie, waarin men een NK-alloreactieve haploïdientieke stamceltransplantatie in combinatie met een extra behandeling met cyclofosfamide wilde onderzoeken. De CCMO had bezwaar tegen de opzet van de studie, waarbij tegelijkertijd meerdere aanpassingen werden gedaan ten opzichte van de standaardbehandeling. De onderbouwing van de combinatie van al deze aanpassingen was onvoldoende en de risico's waren te hoog, met name voor de groep patiënten die door deelname aan deze studie een standaardtransplantatie zou worden onthouden.

Ook een internationale open-label fase-III-studie werd afgewezen. Hierin wilden de onderzoekers bij patiënten met articulaire kraakbeenletsels de veiligheid en effectiviteit van gekweekte autologe chondrocyten op een 'drager' vergelijken met de microfractuurtechniek. De CCMO had onder andere problemen met de keuze van de behandeling voor de controlegroep, die niet voor alle patiënten de standaardzorg lijkt te zijn. Daarnaast was ook de statistiek een reden voor afwijzing. De indiener ging in bezwaar tegen dit besluit. De bezwaarprocedure was eind 2014 nog niet afgerond.

### Gentherapie

De CCMO beoordeelde in 2014 één onderzoeksdossier op het gebied van

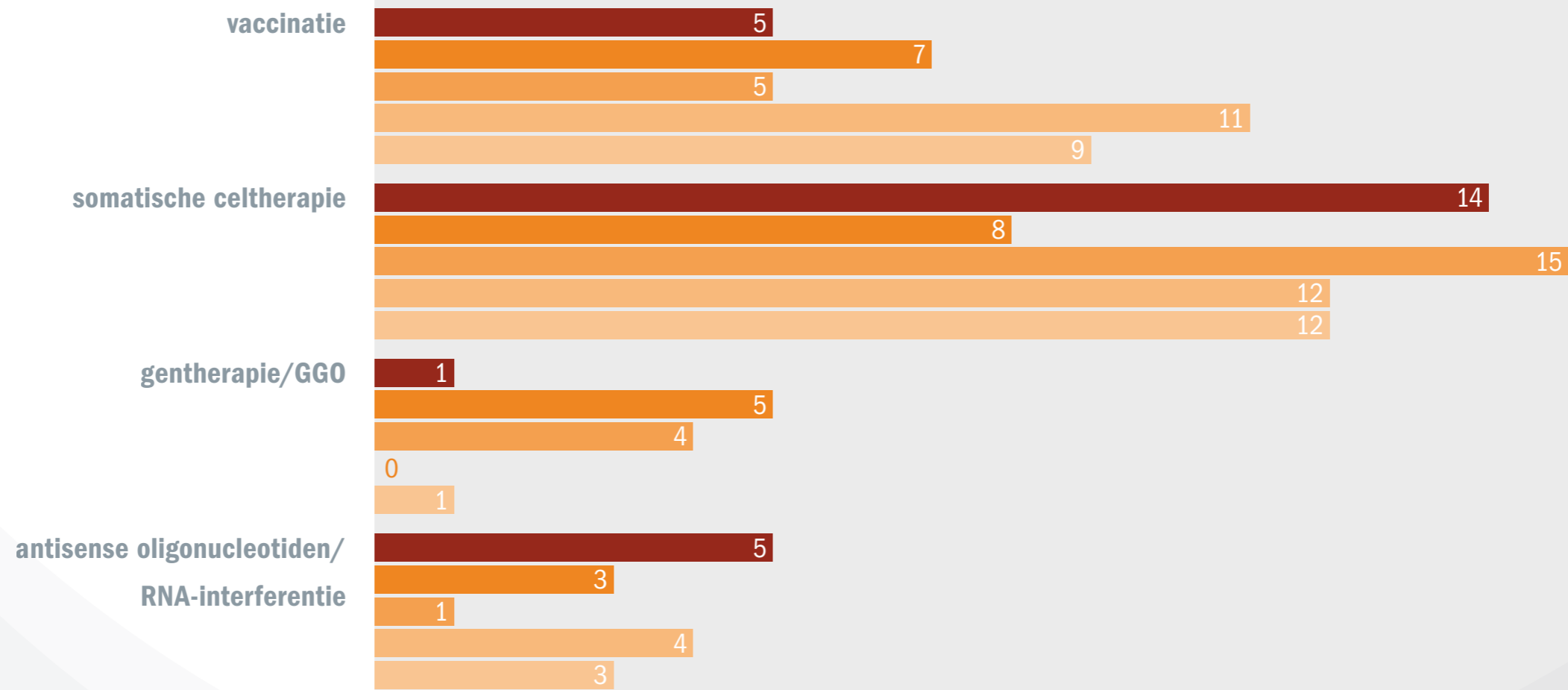
gentherapie. Dit onderzoek is goedgekeurd. Het betreft een herindiening van een onderzoek naar de veiligheid, effectiviteit en immunogeniciteit van een nieuw DNA-vaccin tegen het humaan papillomavirus (HPV), dat in 2013 werd afgewezen.

Het DNA-plasmide bevat sequenties die coderen voor onder andere een gedeelte van het HPV-eiwit. Het doel is het opwekken van een immunoreactie tegen dit HPV-eiwit om zodoende de afweerreactie tegen de tumorcellen te versterken. De commissie had in 2013 fundamentele bezwaren tegen het uitvoeren van deze studie bij de beoogde, maar zeer kwetsbare groep, namelijk patiënten in een vergevorderd ziektestadium van plaveiselcelcarcinoom. Bij de herindiening is de populatie aangepast. Deze bestaat nu uit patiënten met een HPV-geassocieerde afwijking aan de schaamlippen.

Bij de beoordeling van klinisch gentherapieonderzoek zijn in Nederland relatief veel overheidsinstanties betrokken. Om de aanvraagprocedures bij deze instanties voor indieners te vergemakkelijken, werd in 2004 het [Loket Gentherapie](#) ingesteld als centraal contactpunt. Aanvragers kunnen bij het loket niet alleen terecht voor informatie over de verschillende beoordelingsprocedures, maar ook voor het indienen van aanvragen. Het Loket Gentherapie zorgt dat de verschillende onderdelen van een aanvraag bij de juiste beoordelende instantie terechtkomen.



Type interventies van onderzoeken beoordeeld door de CCMO



2014  
2013  
2012  
2011  
2010



Om de uitvoeringspraktijk te verbeteren, is in 2014 een enquête onder contacten van het Loket Gentherapie gehouden. Samen met de andere instanties was de CCMO betrokken bij de totstandkoming van deze enquête en de verdere afstemming van de procedures. Uit de [resultaten van de enquête](#) blijkt dat meer dan 80 procent van de respondenten tevreden tot zeer tevreden is over de bereikbaarheid en de dienstverlening van het Loket Gentherapie. Wel vinden de respondenten de procedure van de milieurisicobeoordeling te lang. Driekwart van de respondenten is wel tevreden over de procedures ten aanzien van de medisch-ethische beoordeling.

In het verslagjaar heeft de CCMO tweemaal een vooroverleg gevoerd met onderzoekers van een studie in voorbereiding. Eenmaal betrof dit een gezamenlijk vooroverleg met de onderzoekers en verschillende betrokken instanties (Loket Gentherapie, Bureau GGO, COGEM en CCMO). Daarnaast vond over een ander onderzoek alleen met de onderzoekers en de CCMO een vooroverleg plaats.

### Antisense

In 2014 zijn vijf onderzoeksdossiers met antisense oligonucleotiden of op het gebied van RNA-interferentie positief beoordeeld. Dit zijn middelen die via specifieke interactie met RNA ingrijpen op het proces van vertaling van het erfelijk materiaal, DNA, naar de productie van eiwitten.

In de eerste studie wordt een middel onderzocht dat ontwikkeld is voor de behandeling van een hepatitis C-infectie. Het betreft een antisense oligonucleotide gericht tegen een leverspecifiek microRNA dat een belangrijke rol heeft bij de vermenigvuldiging van het hepatitis C-virus. Door remming van dit microRNA wordt beoogd het virus te onderdrukken. Het protocol bestaat uit verschillende deelstudies bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met hepatitis C. Het primaire doel is het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van het middel in verschillende omstandigheden. Daarnaast is er gekeken naar de farmacokinetiek en -dynamiek en markers voor microRNA-effecten.

Het tweede onderzoek is al beschreven in het jaarverslag over 2013. Het betreft een studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een antisense oligonucleotide dat het mRNA (*messenger RNA*) van een bepaalde bindweefselgroefactor remt. Door dit middel na een operatie in de huid te injecteren, hoopt men littekenvorming te voorkomen of te verminderen. Dit onderzoek is in 2014, na een bezwaarprocedure, positief beoordeeld. [\(zie ook Bezwaren, pagina 15\)](#).

Het derde goedgekeurde onderzoek is een studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een synthetisch *short interfering RNA* (siRNA) bij patiënten met een zeldzame erfelijke vorm van amyloïde polyneuropathie. Het siRNA is zodanig ontworpen, dat het specifiek

het mRNA van het gen remt dat bij deze patiënten is gemuteerd. Het eiwit dat de ziekte veroorzaakt, wordt hierdoor verminderd. Op deze manier hoopt men een klinische verbetering van de ziekte te kunnen bereiken.

De laatste twee studies betreffen antisense oligonucleotide middelen die ingrijpen op het lipidenmetabolisme. In een studie wordt bij patiënten met een bepaalde vorm van familiale hypercholesterolemie de veiligheid en werkzaamheid van een middel onderzocht dat gericht is tegen het mRNA van een specifiek lipoproteïne. Door verlaging van dit lipoproteïne hoopt men het cholesterolgehalte te kunnen verlagen om zo het risico op atherosclerose en hart- en vaatziekten te verkleinen. Het andere onderzoek betreft een studie bij patiënten met een vorm van familiale chylomicronemie. Deze patiënten hebben een sterk verhoogd triglyceride- en chylomicronengehalte in het bloed. Daardoor hebben zij onder andere een verhoogd risico op acute of chronische pancreatitis. In deze studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van een middel onderzocht dat gericht is tegen het mRNA van een ander specifiek lipoproteïne. Door verlaging van het betreffende lipoproteïnegehalte wordt beoogd het triglyceride- en chylomicronengehalte te verlagen en daarmee het risico op pancreatitis te verkleinen.



# Europese Verordening

Op dinsdag 27 mei 2014 heeft de Europese Unie de Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik gepubliceerd (EU Verordening no. 536/2014). De verordening is rechtstreeks van toepassing in elke lidstaat van de Europese Unie. Omzetting in nationale wetgeving is dus niet nodig. Een voorwaarde voor inwerking-treding is wel dat ruim van tevoren een goed functionerende Europese portal en database (zie pagina 31) zijn ontwikkeld.

## Reikwijdte

De Verordening is van toepassing op geneesmiddelenonderzoek dat in één of meerdere landen van de Europese Economische Ruimte (EER) wordt uitgevoerd. De EER omvat de 28 lidstaten van de Europese Unie plus Liechtenstein, Noorwegen en IJsland. De Verordening geldt niet voor geneesmiddelenonderzoek waarbij deelnemers het geneesmiddel voor onderzoek krijgen als onderdeel van de normale klinische praktijk én als zij niet aan extra handelingen (diagnostische en/of monitoringprocedures) worden onderworpen. Verder is er een aparte categorie van onderzoek gedefinieerd, de klinische proef met een beperkte

interventie (*low-intervention trial*). Het betreft hier studies waarbij het geneesmiddel voor onderzoek overeenkomstig de verleende toelating wordt gebruikt of waarbij het gebruik in een of meer lidstaten evidence-based is. Verder moeten de risico's en de belasting van de extra handelingen in het kader van het onderzoek minimaal zijn. Voldoet het onderzoek hieraan, dan gelden er andere (vaak minder strikte) eisen ten aanzien van de keuze van de rapporterende lidstaat (art. 5), de informed consent bij clusterproeven (art. 30), monitoring (art. 48), de wijze waarop onderzoeksgeneesmiddelen traceerbaar zijn, worden bewaard, teruggegeven en vernietigd (art. 51) en de schadevergoeding (art. 76).

## Eén Europese portal

Er komen een centrale EU-portal en EU-database voor de indiening, registratie, beoordeling en openbaarmaking van onderzoek. Niet langer meer hoeft bij elke deelnemende lidstaat apart een onderzoeksdossier te worden ingediend: één indiening van het onderzoeksdossier volstaat. Wel dient het dossier te worden aangevuld met verschillende nationale documenten. Deze kunnen ook via de EU-portal digitaal worden ingediend.



Alle communicatie rond de beoordeling verloopt via de EU-portal. Dit geldt ook voor allerlei zaken die na de primaire beoordeling moeten worden ingediend, zoals de startdatum van de studie, substantiële wijzigingen, het einde van de studie, de onderzoeksresultaten, et cetera. Het melden van veiligheidsinformatie, SUSARs en de jaarlijkse veiligheidsrapportage verloopt niet via de EU-portal, maar via de EudraVigilance-database.

## Beoordeling: twee delen

In de verordening is een scheiding aangebracht tussen de beoordeling van

deel I (de medisch-wetenschappelijke en productbeoordeling) en de beoordeling van deel II. Dit tweede deel heeft betrekking op nationale zaken, zoals de informatiebrief voor proefpersonen, de toestemmingsprocedure en privacyaspecten. Ook de proefpersonenverzekering, vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers, de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten en eisen voor het gebruik van lichaamsmateriaal vallen onder deel II (zie het schema hierboven) De opdrachtgever kan ervoor kiezen om eerst deel I te laten beoordelen en later deel II. Bij multinationalaal

geneesmiddelenonderzoek voeren de lidstaten waarin het onderzoek zal plaatsvinden, gezamenlijk de beoordeling van deel I uit. Per onderzoek is telkens één lidstaat rapporterend lidstaat: dit land stelt het beoordelingsrapport over deel I op. Dit gebeurt in afstemming met de andere landen die aan de studie deelnemen (de betrokken lidstaten).

De beoordeling van deel II verzorgt iedere lidstaat afzonderlijk. Per betrokken lidstaat geeft een ethische commissie een bindend advies over zowel deel I- als deel II-aspecten van het onderzoek. Iedere betrokken lidstaat heeft de mogelijkheid om, onder bepaalde voorwaarden, niet in te stemmen met een positieve conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I (*opt-out*). Een negatieve conclusie over deel I is bindend voor alle betrokken lidstaten. De beoordelingen van deel I, deel II, het advies van de ethische commissie en een mogelijke *opt-out* resulteren in het besluit dat iedere lidstaat afzonderlijk afgeeft via de EU-portal (zie het schema hiernaast).

#### Rapporteurend lidstaat

Voor iedere studie wordt een rapporterende lidstaat aangewezen. Bij onderzoek dat maar in één lidstaat wordt uitgevoerd, is die lidstaat per definitie rapporterend lidstaat. Bij onderzoek dat in meerdere lidstaten zal worden uitgevoerd, bepaalt de opdrachtgever in eerste instantie welk land rapporterend

lidstaat is. De lidstaten kunnen hier echter van afwijken als andere betrokken lidstaten te kennen hebben gegeven voor die studie rapporterend lidstaat te willen zijn. Op basis van een algoritme, met als uitgangspunt een evenredige verdeling van de werklust, zal dan in afstemming met de betrokken lidstaten de definitieve rapporterende lidstaat worden gekozen. Een uitzondering geldt voor *low-intervention trials* waarbij het geven van het geneesmiddel van onderzoek in een lidstaat een evidence-based behandeling is. In die situatie is dat betreffende land rapporterend lidstaat.

De rapporterende lidstaat is verantwoordelijk voor de validatie van het onderzoeksdossier, het opstellen van het beoordelingsrapport over deel I van het onderzoeksdossier, de communicatie met de overige lidstaten (indien van toepassing) en de opdrachtgever. Dit geldt zowel voor de initiële beoordeling als voor de beoordeling van substantiële wijzigingen, veiligheidsinformatie en ernstige inbreuken en voor het toevoegen van een extra lidstaat.

#### Termijnen

In de Europese Verordening zijn voor de verschillende fases van het toetsings-

proces strikte termijnen vastgelegd. Het primaire toetsingsproces bestaat uit de volgende fases:

1. Validatiefase (10+10+5= maximaal 25 dagen)
2. Beoordeling deel 1 (45+12+19= maximaal 76 dagen)
3. Beoordeling deel 2 (45+12+19= maximaal 76 dagen)
4. Besluit opstellen (maximaal 5 dagen)

De termijn waarbinnen de beoordeling moet plaatsvinden, is voor de meeste geneesmiddelenstudies vastgesteld op 45 dagen, met de mogelijkheid deze met 31 dagen te verlengen. Indien het

Deel I - centraal  
rapporteurend lidstaat

Eén onderzoeksdossier  
EU-portal

Deel II - nationaal  
betrokken lidstaat

validatie door rapporterend lidstaat (max. 25 dagen)

beoordelingsrapport deel I, opgesteld door rapporterend lidstaat, afstemming met betrokken lidstaten en conclusie (max. 45+31 dagen)

bindend advies ethische commissie over deel I- en -II-aspecten per betrokken lidstaat (termijn verenigbaar met deel I en II)

beoordelingsrapport deel II en conclusie per betrokken lidstaat (max. 45+31 dagen)

EU portal: één besluit per betrokken lidstaat (max. 5 dagen)

onderzoek met ATMP's of middelen uit annex 1 van EU-Verordening 726/2004 betreft, mag de termijn met nogmaals 50 dagen worden verlengd als een extern deskundige moet worden geraadpleegd. Voldoen de lidstaten niet aan de termijnen, dan kan dit leiden tot stilzwijgende goedkeuring. Nieuw is dat er voor de beantwoording van vragen door de opdrachtgever ook een termijn is vastgesteld. Deze termijn is maximaal 12 dagen. Mist de opdrachtgever de deadline hiervoor, dan wordt het onderzoeksdossier als ingetrokken beschouwd.

#### Kwetsbare groepen

Extra aandacht is er voor de voorwaarden waaronder kwetsbare groepen mogen deelnemen aan genees-

middelenonderzoek, met name minderjarigen, wilsonbekwame proefpersonen, zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en proefpersonen die vooraf geen toestemming kunnen geven door de spoedeisende aard van de situatie waarin zij zich bevinden. De lidstaten mogen zelf aanvullende regels hanteren voor onderzoek met personen die hun dienstplicht vervullen, personen die van hun vrijheid zijn beroofd, personen die op grond van een rechterlijke beslissing niet mogen deelnemen aan klinische proeven of personen die verblijven in woonzorginstellingen (art. 10, 31 t/m 35).

#### Openbaarmaking

Alle informatie in de EU-database is standaard openbaar toegankelijk, tenzij

geheimhouding van bepaalde gegevens en documenten nodig is op basis van de volgende gronden:

- bescherming van persoonsgegevens;
- bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie, tenzij een hoger publiek belang openbaarmaking nodig maakt;
- bescherming van vertrouwelijke communicatie tussen lidstaten;
- waarborgen van doeltreffend toezicht.

De EMA (European Medicines Agency) komt in 2015 met een document waarin alle beslisregels voor de openbaarmaking zijn vastgelegd. Dit betreft zowel onderzoeksgegevens en documenten opgeslagen in de EU-database als het tijdspad waarop deze informatie openbaar wordt.



## ‘Trials moeten weer om mensen gaan’

Prof dr JPJ (Joris) Slaets is hoogleraar Ouderengeneeskunde, verbonden aan het Universitair Centrum Ouderengeneeskunde (UCO) van het UMC Groningen. Tot september 2014 was hij arts-lid en vice-voorzitter van de CCMO. ‘Naarmate de geneeskunde technischer en invasiever wordt, speelt de vraag sterker wat het goede is’, zegt hij. ‘De tijd is rijp om de kwaliteit van leven als belangrijke parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek op de kaart te zetten.’

‘De kwaliteit van leven is een belangrijk onderwerp in relatie tot medisch-wetenschappelijk onderzoek, omdat we in toenemende mate te maken hebben met overbodige en schadelijke zorg. De geneeskunde heeft een niveau bereikt waarop we behandelingen geven die voor mensen eerder schadelijk zijn, dan dat ze echt iets opleveren’, zegt Slaets. ‘Dat kost veel geld en is vooral heel verdrietig voor de mensen die het betreft.’

‘Middelen tegen dementie’, zegt Slaets, ‘zou je morgen kunnen afschaffen. Bij

hooguit 10 procent van de mensen zie je in geheugentests tijdelijke en heel kleine effecten, terwijl 25 tot 30 procent behoorlijke bijwerkingen ondervindt. Er zijn dus veel meer ouderen die er nadelen van ondervinden dan dat ze er plezier aan beleven. Dat soort kleine-kansengeneeskunde is big business voor de farmacie’, aldus Slaets. ‘Iets vergelijkbaars zie je bij statines. Zou je tien tot twintig jaar follow-up onderzoek doen naar de kwaliteit van leven in relatie tot statinegebruik, dan denk ik dat daar weinig indrukwekkends uitkomt. Ook niet ten aanzien van cardiovasculaire eindpunten voor mensen met een laag risico. Het probleem is dat de verbinding tussen het wetenschappelijk domein en de spreekkamer is verbroken. Die moeten we herstellen, zodat het in trials weer om mensen en hun kwaliteit van leven gaat.’

De kwaliteit van leven wordt wel in onderzoek meegenomen, zij het meestal met ziektegerelateerde vragenlijsten. ‘Daarin wordt gevraagd naar klachten als hoofdpijn, misselijkheid of

slapeloosheid. En als die er niet zijn, denken we dat het goed gaat met de mensen’, zegt Slaets. ‘Moderne theorieën over de kwaliteit van leven laten zien dat die negatieve dimensies losstaan van de positieve. Je kunt bijvoorbeeld pijn hebben en tegelijkertijd genieten van je kleinkinderen. Daar zouden onderzoekers op moeten inspelen. Maar tot nu toe staat er in protocollen op zijn best ergens een schaalpje dat verband houdt met kwaliteit van leven als een secundaire of exploratieve uitkomstmaat.’

Vergeleken met tien jaar geleden denken mensen nu veel meer na over wat ze nog wel en niet willen als het einde nadert. ‘Het is logisch dat mensen daar juist nu mee worstelen. Naarmate de geneeskunde technischer en invasiever wordt, speelt de vraag wat het goede is sterker. De tijd is rijp om de kwaliteit van leven als belangrijke parameter in medisch-wetenschappelijk onderzoek op de kaart te zetten’, aldus Slaets. ‘En kijk je naar studies in de laatste levensfase, dan zou de comparator

altijd *best support of care* moeten zijn. Toetsingscommissies moeten daarop letten. Het is niet goed om twee ziektegerichte behandelingen te vergelijken die alleen maar ellende opleveren voor de patiënt. Operaties, chemo- en radiotherapie halen kwetsbare mensen onderuit. Je zou willen dat onderzoekers zich meer richten op de preferenties van patiënten', zegt hij. 'De meeste ouderen zijn het liefst thuis met hun dierbaren, maar belanden aan het eind

**'De medische uitkomstmaat is helemaal niet het belangrijkste'**

van hun leven toch vaak in het ziekenhuis', vertelt Slaets. 'Helaas is er nog geen enkele richtlijn die zegt: op dit punt, bij een patiënt met deze voorkeuren, moet u geen primair op de ziekte gerichte behandeling meer geven.'

'In Groningen doen we veel onderzoek naar de preferenties van patiënten. Uit dagboekregistraties kun je bijvoorbeeld opmaken waar mensen blij van worden

en wat ze vervelend vinden. Resultaten uit dergelijke idiografische research kun je aggregeren tot groepen met gelijkaardige preferenties', zegt Slaets. 'Het is bekend dat sociale contacten en gedragsbevestiging, het gevoel dat je betekenis hebt voor een ander, cruciaal zijn voor het welbevinden. Die factoren kun je meewegen in medisch-wetenschappelijk onderzoek', vertelt hij. 'Het is dus flauwekul dat de kwaliteit van leven moeilijk te meten is. Als je er tijd en geld in steekt, zijn er genoeg mogelijkheden om iets verstandigs te zeggen over de kwaliteit van leven bij bepaalde behandelingen.'

Een goed voorbeeld vindt Slaets een Amerikaans onderzoek onder kinderen met astma. 'De subsidiegever vereiste dat het een persoonsgerichte studie zou zijn. Het eerste protocol was puur gericht op de longfunctie – dat werd afgekeurd. Vervolgens vroegen de onderzoekers aan moeders en hun kinderen wat zij belangrijk vonden. De primaire uitkomstmaat werd: kan ik spelen, kan ik naar school? Daarmee

ging de studie over de kwaliteit van leven. Uit de resultaten bleek dat er in de verste verte geen een-op-eenrelatie was tussen de longfunctie en spelen', zegt hij. 'We doen altijd of de medische uitkomstmaat het belangrijkste is, maar dat is helemaal niet zo.'

'Het is essentieel dat toetsingscommissies nagaan of een behandeling wel goed kan zijn voor de persoon', zegt hij. 'Kwaliteit van leven lijkt me overigens een mooi onderwerp voor de scholingsdagen van de NVMETC, want dat heeft zowel met geneeskunde en ethiek als met methodologie en psychologie te maken. METC's moeten er vooral op reflecteren, over discussiëren en commentaar teruggeven aan onderzoekers', aldus Slaets. 'Een METC is er immers om de belangen van proefpersonen te beschermen, niet die van degene die de interventie ontwikkelt.'



# Deel 2

## Wet- en regelgeving

De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit doet zij onder meer middels toetsing aan de daarvoor gestelde wettelijke bepalingen. Voor de taken van de CCMO zijn op het gebied van wet- en regelgeving met name de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet van belang. Beide wetten bleven in 2014 ongewijzigd. De CCMO houdt daarnaast nauwlettend relevante ontwikkelingen op het gebied van wet- en regelgeving in de gaten en signaleert eventuele knelpunten of tekortkomingen hierin.

### Stand van zaken WMO

In 2014 zijn er in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) geen veranderingen opgetreden. De twee voorstellen tot wijziging waarover de CCMO in haar vorige jaarverslag uitgebreid berichtte, zijn ook in 2014 nog niet plenair in de Tweede Kamer besproken. Het gaat om het in 2012 ingediende voorstel voor verruiming van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek

met minderjarige en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen naar aanleiding van het advies van de commissie-Doek (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 2). Daarnaast is in 2013 bij de Tweede Kamer het voorstel ingediend om het melden van ernstig ongewenste voorvallen (*serious adverse events*, SAE's) voor geneesmiddelenonderzoek en overig WMO-plichtig onderzoek gelijk te trekken (Kamerstukken II 2012/13, 33 646 nr. 2).

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

De plenaire bespreking van het wetsvoorstel naar aanleiding van het advies van de commissie-Doek is opgeschort in verband met de Europese Verordening (Verordening nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG).

Op 6 februari 2014 (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr.11) heeft de minister de Tweede Kamer verzocht de plenaire behandeling van het wetsvoorstel aan te houden tot het moment waarop het Europese wetgevingstraject is afgerond en duidelijkheid bestaat over de normen voor aanvaardbaarheid van risico's en belasting van minderjarige en meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen. Vervolgens heeft de minister de Tweede Kamer op 12 juni 2014 (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12) laten weten het voorstel naar aanleiding van het advies van de commissie-Doek op twee punten te willen herzien. Allereerst is de leeftijdsgrens waarop kinderen zelf mogen beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, verlaagd van 18 naar 16 jaar. Op de tweede plaats zal het wetsvoorstel worden aangepast aan de normen voor uitvoering van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen op basis van de uiteindelijke tekst van de verordening, die door het Europees Parlement en de Raad is aangenomen. De Raad van State heeft op 3 december

geadviseerd over de nota van wijziging waarin beide punten zijn verwerkt. Bespreking ervan in de Tweede Kamer heeft nog niet plaatsgevonden.

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

Naar aanleiding van het voorstel om het melden van ernstige ongewenste voorvallen voor al het WMO-plichtige onderzoek te verplichten, beantwoordde de minister op 18 februari 2014 de vragen van de vaste kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport van eind augustus 2013. Tevens sprak zij in haar reactie de hoop uit dat het wetsvoorstel op korte termijn kon worden geagendeerd voor plenaire behandeling (Kamerstukken II 2013/14, 33646, nr. 6). Plenaire behandeling heeft in 2014 nog niet plaatsgevonden.

Stand van zaken Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Net als in haar jaarverslag over 2012, moet de CCMO helaas vaststellen dat wetgeving op het gebied van het gebruik van lichaamsmateriaal ten



behoefte van wetenschappelijk onderzoek nog niet tot stand is gekomen. In 2011 is het ministerie van VWS gestart met een preconsultatie van een mogelijk conceptwetsvoorstel Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (WZL). In juni 2012 berichtte de minister vervolgens aan de Tweede Kamer dat het aan het volgende kabinet was om keuzes te maken over de wijze waarop door het veld ingebrachte visies in een wetsvoorstel moeten worden vertaald. Ook moest worden bepaald of er überhaupt een WZL nodig is (Kamerstukken II 2011/12, 33 000 XVI, nr. 178). De CCMO onderstreept nogmaals het belang van een passende regeling voor het verzamelen, bewaren en (nader) gebruik van lichaamsmateriaal, en de toetsing ervan in het kader van voorgenomen onderzoek. In de visie van de CCMO dient een dergelijke regeling enerzijds een passend beschermingsniveau voor donoren te bieden en anderzijds voldoende ruimte te laten voor wetenschappelijke ontwikkelingen.

### **Aangepast Verzekeringsbesluit gepubliceerd**

Het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (het 'Verzekeringsbesluit') is aangepast. Het nieuwe besluit - dat het oude vervangt - is op 9 december 2014 in het Staatsblad gepubliceerd. Het treedt op 1 juli 2015 in werking. Het Verzekeringsbesluit bevat de regels waaraan de verplichte verzekering voor proefpersonen moet voldoen. Vooruitlopend op de inwerkingtreding van het aangepaste Verzekeringsbesluit heeft een aantal verzekeraars aangekondigd de polis voor de proefpersonenverzekering alvast te wijzigen per 1 januari 2015. De aanleiding voor het wijzigen van het Verzekeringsbesluit waren de bevindingen in een [rapport van IGZ, VWS en de CCMO over de PROPATRIA-studie](#) en het [tweede evaluatierapport van de WMO](#). Er waren diverse knelpunten gesignaleerd met betrekking tot de proefpersonenverzekering, onder meer ten aanzien van bepaalde uitsluitingen voor dekking van schade en ten aanzien van de bewijslastverdeling. Belangrijke wijzigingen in het

Verzekeringsbesluit hebben betrekking op het schrappen van uitsluitingen die de dekking onnodig beperken en de marktconforme aanpassing van de bedragen waarvoor de verzekering dekking dient te bieden. Daarnaast vereist het nieuwe besluit dat bij multicenteronderzoek de dekking voor alle proefpersonen in één verzekering wordt ondergebracht.

Het gewijzigde besluit is niet van toepassing op onderzoek dat vóór 1 juli 2015 positief is beoordeeld door een erkende METC of de CCMO. Ook op eventuele amendementen bij dat onderzoek die na die datum zijn of worden beoordeeld, blijft het huidige Verzekeringsbesluit van toepassing.

### **Europese Verordening aangenomen**

Op 3 april 2014 heeft het Europees Parlement het voorstel tot een [Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik \(zie pagina 25-27\)](#) aangenomen. Naar verwachting treedt deze in 2016 in werking. De Verordening is op 27 mei gepubliceerd in het publicatieblad van de Europese Unie. De [EU-Verordening no. 536/2014](#) is

ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie te harmoniseren en te vereenvoudigen. Daarbij worden duidelijke tijdlijnen gehanteerd. Doel is het stimuleren van grensoverschrijdend geneesmiddelenonderzoek. De bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de gegevens staan centraal.

### **EU-portal en EU-database**

De EU-Verordening no. 536/2014 wordt van kracht zes maanden nadat de Europese Commissie heeft gepubliceerd dat de raad van bestuur van de European Medicines Agency (EMA) op basis van een onafhankelijke audit heeft vastgesteld dat de EU-portal en EU-database volledig functioneel zijn en voldoen aan de functionele specificaties zoals van tevoren door de EMA vastgelegd.

De EU-portal vormt de spil van het nieuwe systeem. Zonder een goed functionerende EU-portal en EU-database zal het doel van de verordening, een vereenvoudigd en geharmoniseerd toetsingsproces in alle EU-lidstaten om grensoverschrijdend onderzoek te



stimuleren, niet kunnen worden behaald. De EMA heeft voor de bouw van de EU-portal en -database een expertgroep ingesteld. Hierin zijn naast Nederland ook het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Zweden, Denemarken, Spanje, Ierland, België en Tsjechië vertegenwoordigd. De CCMO participeert namens Nederland in deze expertgroep. In 2014 is deze groep tienmaal bij elkaar geweest. Eronder hangt een aantal werkgroepen, die in detail belangrijke deelprocessen uitwerken. Het gaat hierbij om het registratieproces, de samenstelling van het onderzoeksdossier, het beoordelingsproces, de indiening en beoordeling van veiligheidsinformatie en het opzetten van een datawarehouse. De EMA heeft samen met de Europese Commissie twee bijeenkomsten voor de lidstaten georganiseerd om hen te informeren over de voortgang en planning van de bouw van de EU-portal en EU-database. Op deze bijeenkomsten waren bijna alle lidstaten van de Europese Unie vertegenwoordigd. Namens Nederland was de CCMO aanwezig. Daarnaast heeft de CCMO drie stakeholders-bijeenkomsten van de EMA bijgewoond.

Op 18 en 19 december stemde de raad van bestuur van de EMA in met de beschrijving van de functionele specificaties voor de EU-portal en EU-database, die het uitgangspunt vormen voor de bouw van deze twee applicaties.

#### Richtsnoeren

Bij de implementatie van de EU-richtlijn 2001/20 stelde de Europese Commissie een ad hoc-werkgroep in die verantwoordelijk was voor het opstellen van richtsnoeren ter harmonisering van de onderliggende werkprocessen. De Europese Commissie heeft besloten om deze werkgroep voorlopig te continueren ten behoeve van aanpassingen in de richtsnoeren en andere documentatie. In 2014 woonde de CCMO samen met de IGZ een bijeenkomst van deze werkgroep bij.

#### Nederlands toetsingssysteem en de Verordening - VWS-werkgroep

Om de vraag te kunnen beantwoorden welke gevolgen de Europese Verordening zal hebben voor het huidige Nederlandse toetsingssysteem, heeft het ministerie van VWS een werkgroep ingesteld. Hierin zijn vanuit VWS de directies

Publieke Gezondheid/Ethiek en GMT vertegenwoordigd en vanuit het veld de CCMO, de NVMETC, de IGZ en het CBG. De werkgroep heeft als opdracht om een model uit te werken waarin het toekomstig toetsingsproces voor geneesmiddelenonderzoek in Nederland wordt beschreven. Hierbij diende rekening te worden gehouden met de volgende uitgangspunten:

- Nederland ambieert een actieve rol als rapporterend lidstaat; dit betekent dat de beoordeling snel, efficiënt en goed moet plaatsvinden;
- Een derde van al het WMO-plichtige onderzoek dat de erkende METC's beoordelen, betreft geneesmiddelenonderzoek. Voor het overige onderzoek ( $\pm$  1200 onderzoeksdossiers) blijft de WMO van kracht.
- De huidige geïntegreerde toets van wetenschap en ethiek door een en dezelfde commissie wordt zoveel mogelijk behouden;
- Het huidige Nederlandse decentrale toetsingssysteem wordt niet onnodig losgelaten. Een zekere mate van centralisatie is echter nodig om aan de eisen van de Verordening te

voldoen en het gewenste ambitieniveau te bereiken.

#### Twee scenario's

De VWS-werkgroep heeft twee scenario's uitgewerkt. In beide wordt uitgegaan van een landelijk bureau dat de validatie en coördinatie van de beoordeling van onderzoeksdossiers verzorgt. Verder was de werkgroep van mening dat het huidige toetsingssysteem voldoet voor de toetsing van geneesmiddelenstudies die alleen in Nederland zullen worden uitgevoerd. Dat ligt anders voor multinationale studies. Daarbij is namelijk sprake van een gezamenlijke beoordeling met de betrokken lidstaten en heeft de rapporterende lidstaat een coördinerende rol en is tevens verantwoordelijk voor het opstellen van het Engelstalige beoordelingsrapport. Toetsing van dergelijke studies vindt in het ene scenario plaats door een landelijke commissie en in het andere door een erkende METC. In beide scenario's biedt een landelijk bureau ondersteuning. Op 3 december 2014 organiseerde de CCMO een bijeenkomst met de erkende METC's om hen te informeren en hun



visie over de twee scenario's te horen. Beide scenario's zijn vervolgens door een externe partij aan een sterkte-zwakteanalyse (SWOT-analyse) onderworpen. Eind 2014 was de uitkomst van deze analyse nog niet bekend.

### Zelfevaluatie CCMO

De WMO vereist dat de CCMO elke vijf jaar aan de minister van VWS een rapport uitbrengt, waarin haar taakvervulling aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen. In 2014 heeft de CCMO voor de derde maal deze evaluatie uitgevoerd en haar bevindingen vastgelegd in het rapport 'Zelfevaluatie CCMO 2009-2013'.

In de periode vanaf 2009 is een start gemaakt met de uitwerking van de standpunten uit het CCMO-rapport 'Toetsing en toezicht in de toekomst' (2009). Daarin is met name het streven uitgesproken om te komen tot een kwalitatief hoogwaardig toetsingsstelsel. De CCMO is van mening dat belangrijke stappen zijn gezet in het realiseren van deze ambitie. Zo is onder meer voorzien in versterking en

verbetering van haar toezichthoudende taak. De twee al bestaande vormen van toezicht - toezicht vooraf en incidententoezicht - zijn uitgebreid met doorlopend toezicht. Daardoor is een elkaar aanvullend en volledig pakket van kwaliteitsbevorderende maatregelen en initiatieven ontstaan. Het faciliteren en ondersteunen van erkende METC's is daarbij een wijze van kwaliteitsborging waar de CCMO eveneens grote waarde aan hecht. Toezicht en kwaliteitsverbetering gaan dan ook hand in hand met opleiding en informatievoorziening.

De beoordelingsprocedure van de CCMO heeft zich in de praktijk goed uitgekristalliseerd. Ook de beroeps- en bezwaarprocedure draagt bij aan een gewogen proces waarin mogelijke verschillen van inzicht in goede harmonie met elkaar worden bediscussieerd en besproken. De commissie vindt centrale toetsing voor de meeste van de aan haar toegekende onderzoeksterreinen gerechtvaardigd. Een uitzondering hierop is onderzoek waarbij middelen die onder de Opiumwet vallen, worden voorgeschreven aan personen die daar langdurig aan verslaafd zijn.

De CCMO kent vijftien leden met uiteenlopende disciplines en wordt bijgestaan door een deskundig bureau. Zij acht het van belang om een goede balans te vinden in de diverse taken die zij heeft in het kader van de WMO. De huidige samenstelling van de commissie en de wettelijk verplichte aanwezigheid van disciplines levert daarbij enerzijds continuïteit, maar anderzijds ook een zekere inflexibiliteit. Een grotere flexibiliteit ten aanzien van de samenstelling van de commissie zou meer recht doen aan de diversiteit en het dynamische karakter van haar takenpakket, dat bovendien in toenemende mate internationaal georiënteerd raakt.

Een punt van zorg is de spanning tussen de ambities van de CCMO en het beschikbare budget in een tijd waarin de omvang van de werkzaamheden van zowel de CCMO als de erkende METC's steeds verder toeneemt. De CCMO kan hierdoor op een aantal punten nog niet het niveau van werken bereiken dat ze nastreeft.

Hoewel het rapport reflecteert op de periode van 2009 tot en met 2013,

wordt ook stilgestaan bij de komende Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De CCMO meent dat de goede organisatie en de hoge kwaliteit van de medisch-ethische toetsing in Nederland een degelijk fundament vormt voor een actieve rol in Europa.

## ‘Overleven als een “genezen kasplantje” is niet wat de meeste mensen willen’

Prof dr JJB (Jan) van Lanschot is hoogleraar Heelkunde aan het Erasmus MC in Rotterdam. In zijn onderzoeken neemt hij vaak ook de impact van chirurgische interventies op de kwaliteit van leven mee. Het nieuwste is het *discrete choice*-experiment waarin de voorkeuren van patiënten met slokdarmkanker centraal staan. Van Lanschot: ‘De keuze voor het behandelscenario, die hoort aan de patiënt te zijn.’

In 2011 publiceerden Van Lanschot et al over onderzoek bij patiënten met endeldarmkanker. Bij deze groep vergeleek hij twee technieken om, na bestraling en operatieve verwijdering van tumorweefsel, gezonde darm met de anus te verbinden. ‘We vergeleken een *side-to-end*-verbinding met de J-Pouch. De hypothese was dat die J-Pouch tot betere resultaten zou leiden, omdat je daarbij boven de anus een groter reservoir maakt voor

de ontlasting, zodat patiënten langere tijd niet naar het toilet hoeven’, legt Van Lanschot uit. ‘Dat is belangrijk, want bestraling in combinatie met een operatie is effectief om kanker aan te pakken, maar tast wel het kringspiercomplex bij de anus aan, met incontinentieproblemen tot gevolg.’

Van Lanschot, toen werkzaam in het AMC, wilde onder meer weten wat de functionele gevolgen van de technieken waren. Voor het meten van de kwaliteit van leven gebruikte hij de EORTC-QLQ-CR38, een gevalideerde ziektespecifieke vragenlijst, en de SF-36, een gevalideerde algemene gezondheidsvragenlijst. Een geschikt meetinstrument voor het functionele resultaat, de primaire uitkomstmaat bij de studie, kon hij niet vinden. ‘Er waren wel lijsten met enkele schalen voor de mate van incontinente, maar die vonden we te weinig verfijnd’, vertelt hij. Samen met de afdeling Medische psychologie van

het AMC werd daarom een eigen vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd, gericht op de *COloREctal Functional Outcome*, de COREFO. ‘Daarmee kregen we een goed beeld van het functionele resultaat en de sociale impact daarvan. Voelen mensen zich onzeker omdat ze incontinentiemateriaal dragen? Durven ze nog met de bus te reizen? Dat soort vragen, daar gaat het voor patiënten vaak om.’

Onderzoekers zijn geneigd om genezing het absolute doel te laten zijn, aldus Van Lanschot. ‘Maar er is een punt waarop je met heel ingrijpende behan-

*‘Er is een punt waarop je met heel ingrijpende behandelingen nog maar kleine verbeteringen kunt behalen’*

delingen alleen nog maar kleine verbeteringen kunt behalen. Misschien is iemand wel te “genezen”, maar als die

daarna een “kasplantje” is, is dat niet wat de meeste mensen willen’, zegt hij. ‘Het is een stap voorwaarts dat dokters niet meer alleen denken in termen van overleving, maar ook over de kwaliteit van leven van de jaren die zij toevoegen.’

Binnen zijn aandachtgebied, slokdarmkanker, onderzoekt hij in het Erasmus MC nu de mogelijkheden om met geïndividualiseerde zorg tot betere resultaten te komen. De uitkomsten van de **CROSS-trial** zijn daarbij een belangrijke drijfveer. In dat onderzoek vergeleek hij twee behandelingen bij slokdarmkanker: alleen opereren versus opereren voorafgegaan door chemo- en radiotherapie. Bij de tweede groep bleek de vijfjaarsoverleving 14 procent hoger te zijn. ‘Die bevinding leidde tot een nieuwe gouden standaard’, vertelt Van Lanschot. ‘Maar we deden nog een belangrijke ontdekking: bij één op de drie patiënten die chemo- en radiotherapie kregen, waren na de operatie geen kankercellen meer te vinden in het resectiepreparaat. Dat roept de vraag op of je nog wel alle patiënten aan zo’n zware operatie moet onderwerpen’, zegt hij. ‘Precies daarvoor gaan we nu in de **preSANO-trial** na of we die patiënten kunnen identificeren, die alleen al door de chemo- en radio-

therapie een complete remissie hebben. We onderzoeken 120 patiënten na de neoadjuvante therapie en vlak voor de operatie opnieuw met behulp van diagnostische hulpmiddelen als geavanceerde endoscopie en een PET-/CT-scan. Artsen proberen daarbij op klinische gronden al vóór de operatie uit te maken wie vrij is van kanker. Het zou mooi zijn als de diagnostiek uiteindelijk betrouwbaar genoeg blijkt, zodat we op termijn wellicht minder patiënten hoeven te opereren en het voor een deel van de patiënten volstaat om hen goed te volgen.’

In samenhang hiermee startte het Erasmus MC recent een *discrete choice*-experiment, waarbij op twee verschillende momenten de specifieke behandelvoorkeuren worden onderzocht van slokdarmkankerpatiënten met een indicatie voor chemo- en radiotherapie plus een operatie. Hun voorkeuren worden direct na de neoadjuvante therapie en een jaar na de operatie in kaart gebracht. ‘We vragen patiënten telkens een theoretische keuze te maken uit twee scenario’s: opereren of alleen actief volgen in de tijd, beide na chemo- en radiotherapie’, legt Van Lanschot uit. ‘De kans op definitieve genezing, de kwaliteit van leven op de korte en

lange termijn, de kans om alsnog te moeten worden geopereerd en de benodigde frequentie van endoscopieën en PET-/CT-scans zijn de variabelen. Die verschillen per scenario en keuzeset. Hamvraag is uiteraard wat mensen willen inleveren om de operatie achterwege te kunnen laten en welke afwegingen van invloed zijn op de keuze voor opereren of actief volgen. Een operatie vergroot misschien de kans op definitieve genezing nog enigszins, maar leidt wel tot een lagere kwaliteit van leven, zeker op de korte termijn’, weet hij. ‘Het is interessant om in kaart te brengen op welk moment, dus bij welke kansen en risico’s, een patiënt van keuze verandert.’

De resultaten worden naast de uitkomsten gelegd van een onderzoek naar de kwaliteit van leven op de lange termijn, uitgevoerd onder alle nog in leven zijnde deelnemers aan de CROSS-trial. ‘Met die informatie kun je de mening en de voorkeur van de patiënt leidend maken, zodat je als arts uiteindelijk ook echt tot *shared decision making* komt’, zegt Van Lanschot. ‘Want de keuze voor het behandelscenario, die hoort uiteindelijk aan de patiënt te zijn.’



# Informatiebeveiliging en integriteit

De CCMO is een onafhankelijke, betrouwbare en gezaghebbende commissie waarin deskundigen op integere wijze hun werkzaamheden uitvoeren en waar (digitale) gegevens over medisch-wetenschappelijk onderzoek goed beschermd zijn.

De CCMO is van mening dat door eenieder die op enigerlei wijze is betrokken bij haar taakvervulling, te allen tijde openheid moet worden gegeven over mogelijke belangen en relaties, zodat per geval een weloverwogen keuze kan worden gemaakt of er sprake is van strijdige belangen. Zelfs de schijn van belangenverstremgeling moet worden vermeden. Belangen en relaties bestaan vanuit de primaire werkomgeving van de leden, maar ook omdat ze vanwege hun deskundigheid geregeld expertise aan andere commissies en werkgroepen leveren. De uitgangspunten die de CCMO hanteert bij het omgaan met belangen zijn transparantie,

proportionaliteit en verantwoordelijkheid. Deze uitgangspunten zijn ook neergelegd in de Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling, zoals in januari 2012 opgesteld op initiatief van onder andere de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). De CCMO heeft deze code onderschreven en in een toelichting met het CBG en het RIVM de specifieke aard van deze organisaties in het licht van de code nader uiteengezet.

Naast het beleid op het gebied van wetenschappelijke integriteit van de commissie, is ook voor de bureau-medewerkers van de CCMO het beleid rond integer handelen opnieuw vastgesteld. Op het bureau worden daarbij de regels gehanteerd die voor alle ambtenaren van VWS gelden. Integer handelen betekent daarnaast verantwoordelijkheid nemen en keuzes maken op basis van algemeen geldende

waarden en normen indien er geen precieze regels of voorschriften zijn. Voor het melden van aanwijzingen voor een inbreuk op de integriteit, heeft het bureau van de CCMO in 2014 aansluiting gezocht bij de VWS-kern. Het betreft hier de mogelijkheid om gebruik te maken van de bestaande kring van vertrouwenspersonen en de klokkenluidersregeling. In het verlengde hiervan is de geheimhouding van gegevens waarover de commissie bij de uitoefening van haar taak beschikt, en waarvan de vertrouwelijkheid expliciet is benoemd dan wel impliciet blijkt uit de aard ervan, van eminent belang. Iedereen die op enigerlei wijze betrokken is bij de uitvoering van een van de taken van de commissie, tekent hiertoe verplicht een verklaring van geheimhouding. Daarnaast dienen de systemen die worden gebruikt voor (digitale) opslag van gegevens, zoals ToetsingOnline, veilig te zijn. Op basis van een uit-

gebreide, door externen uitgevoerde risicoanalyse is geconcludeerd dat de CCMO de informatiebeveiliging goed op orde heeft. ToetsingOnline (zie pagina 56) is het belangrijkste, maar vanwege de internettoegang van zo'n 16.000 gebruikers ook het meest kwetsbare systeem. Alle voor de beveiliging van informatie noodzakelijke technische maatregelen zijn geïmplementeerd. Het systeem is nu klaar voor de volgende belangrijke stap: de mogelijkheid om een onderzoeksdossier volledig digitaal in te dienen.

## ‘Wie wordt er nu gelukkiger van dit onderzoek?’

Prof dr MA (Marian) Verkerk is hoogleraar Zorgethiek aan de Rijksuniversiteit Groningen/UMC Groningen, ethicus-lid van de erkende METC van het UMCG, lid van de Gezondheidsraad en voorzitter van de werkgroep van de KNMG-richtlijn Palliatieve sedatie. ‘Patiënten zijn net mensen. Alles wat jij en ik prettig en belangrijk vinden, waarderen we ook als patiënt. Dat wordt vaak vergeten.’

Een gesprek met een filosoof/ethica over de kwaliteit van leven als onderdeel van medisch-wetenschappelijk onderzoek kan niet anders starten dan met de vraag wat dat begrip nu eigenlijk betekent. ‘De opvatting van de filosofen Amartya Sen en Martha Nussbaum, auteurs van het boek *Quality of Life*, vind ik nog steeds heel aantrekkelijk’, zegt Verkerk. ‘In plaats van kwaliteit van leven te definiëren als een eindtoestand van welbevinden of tevredenheid, schrijven zij dat het gaat om typisch menselijke handelingen en activiteiten, *functionings*, die ons bestaan betekenisvol maken. Daarbij

gaat het onder meer om je bevinden in een gezonde toestand, vrijheid ervaren om controle te hebben over je leven en het ervaren van lichamelijke en geestelijke integriteit. Maar het omvat ook het onderhouden van sociale relaties en beschikken over mogelijkheden tot zelfontplooiing en ontspanning. Die aspecten maken kwaliteit van leven tot een multidimensionaal begrip, waarvan de inhoud kan verschuiven en waarbij verschillende afwegingen mogelijk zijn.’

Er zijn veel levenskwesaties waarbij het de vraag is of de medische wetenschap daar nu een goed antwoord op kan geven, aldus Verkerk. ‘Vertel je een vrouw van 84 jaar dat ze osteoporose heeft, dan denkt ze wellicht “heb ik dat er ook nog bij”, terwijl vrijwel alle vrouwen van haar leeftijd dat hebben. Een arts kan medicijnen geven, maar de kwaliteit van leven dient wel voorop te staan, want echt verhelpen kun je die aandoening niet’, vertelt ze. ‘Het is de vraag of je bepaalde verschijnselen wel als ziekte moet percipiëren. Kijk naar de DSM V: volgens dat handboek heb je al een

*disorder* als je na drie weken nog rouwt om een overleden naaste. Dan kom je dus al in aanmerking voor een interventie of een pilletje. Ik vind dat fors’, zegt Verkerk. ‘Als er een probleem is, schieten we in een *default*-houding: we moeten het fixen, terwijl het leven ook gewoon kwetsbaar is.’

De vraag die een medisch-ethische toetsingscommissie bij de beoordeling van een onderzoeksvoorstel altijd moet stellen, is of de studie de mogelijkheid biedt tot kennisvermeerdering ten behoeve van het menselijk welzijn, aldus Verkerk. ‘Ik vraag letterlijk wel eens: “Wie wordt er nu gelukkiger van dit onderzoek?” Medisch-wetenschappelijk onderzoek moet de kwaliteit van leven

**‘Bij tijd en wijlen dient een erkende METC zich ook af te vragen hoe het wetenschapsbeleid zich ontwikkelt’**

kunnen bevorderen. Dat is een voorwaarde. Het is een van de taken van het ethicus-lid om die fundamentele

vraag te stellen en anderen te prikkelen daarover na te denken. Dat is echt iets anders dan beoordelen of een protocol methodologisch in orde is en of het aan de regelgeving voldoet.'

'METC's letten sterk op de belasting van de proefpersoon. Is die heel klein, dan vergroot dat de kans dat een commissie het zal goedkeuren – er vloeit immers geen bloed uit. Maar conform de Verklaring van Helsinki zou je eerst moeten nagaan hoe zinvol het betreffende onderzoek überhaupt is', zegt Verkerk. 'Misschien kun je wel zorgen dat iemands diabetes stabiliseert, maar als door een streng regiem zijn sociale relaties onder druk komen te staan, dan is dat geen goede oplossing. Je zult dus ook moeten kijken naar aspecten die het leven betekenisvol maken. Patiënten zijn net mensen. Alles wat jij en ik prettig en belangrijk vinden, waarderen we ook als patiënt. En daarin verschillen we eigenlijk niet zo veel van elkaar. Dat wordt vaak vergeten.'

Verkerk werkte enige jaren geleden mee aan *Wie betaalt, bepaalt*, een signalement van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid over de financiering en ontwikkeling van medische kennis. Dat rapport uit 2009 liet zien dat de wetenschappelijke agenda grotendeels wordt bepaald door degenen het onderzoek betalen. 'Onderzoek op het gebied van public health, zoals preventie, is van grote waarde voor de kwaliteit van leven, maar staat veel minder op de agenda dan geneesmiddelenonderzoek. Hetzelfde geldt voor post-marketing-studies, terwijl die heel belangrijk zijn om na de toelating van een geneesmiddel te achterhalen welke invloed het heeft op de kwaliteit van leven', vertelt ze.

Bij tijd en wijlen dient een erkende METC zich ook af te vragen hoe het wetenschapsbeleid, waar zij al toetsend naar kijkt, zich eigenlijk ontwikkelt, vindt Verkerk. 'Nu moet je je daar altijd enigszins bescheiden in opstellen,

maar het is wel relevant, al is het maar ten behoeve van de discussie in je commissie.'

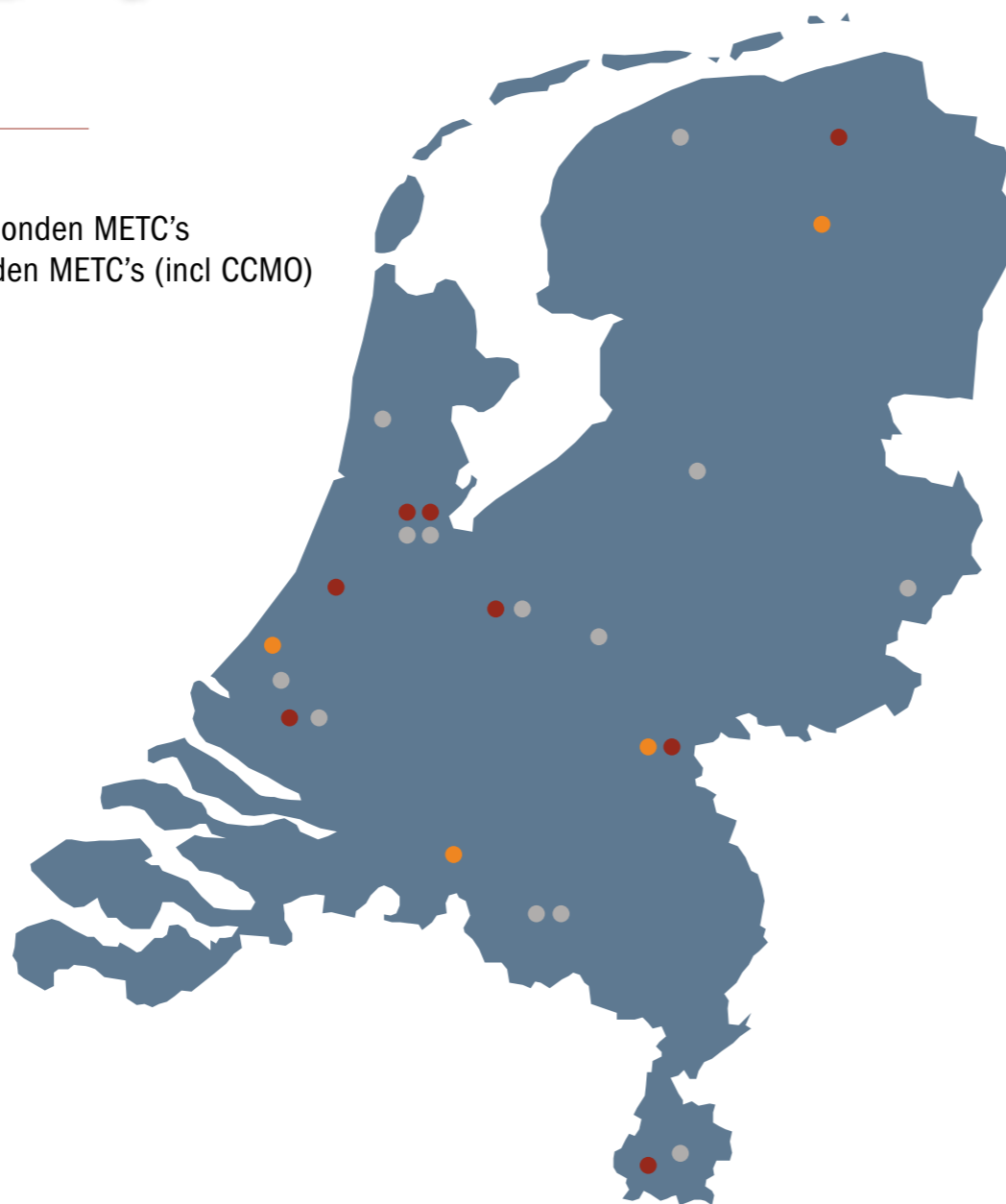


# Deel 3

## Toetsingssysteem

### Toetsingscommissies 31 december 2014

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



## Toetsingscommissies

Voordat in ons land een wetenschappelijk onderzoek met mensen kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Uitgangspunt daarbij is dat decentraal, verspreid over het land, erkende toetsingscommissies de beoordeling voor hun rekening nemen.

Met de komst van de WMO werden erkende toetsingscommissies, net als de CCMO, zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) die op afstand van de centrale overheid een overheids-taak uitvoeren. Hier is door de wetgever met opzet voor gekozen om te voorkomen dat de centrale overheid een te groot stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, de erkende METC's en de CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2014 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie [Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek](#), pagina 52).

### 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 de beoordeling van therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen komt voor hun rekening, evenals, bij dezelfde kwetsbare groepen, niet-therapeutisch observationeel onderzoek en niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus. 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 cel- en genterapie 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 pagina 52](#).

### **Aantal toetsingscommissies**

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 24 erkende METC's. Dat is er één minder dan in 2013. In het afgelopen jaar trok de CCMO op

verzoek van de METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg de erkenning in van deze METC als gevolg van de samenwerking met de commissie Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP). De METC's zijn samen verdergegaan onder de nieuwe naam METC Brabant.

Sinds 2008 wordt bij de toepassing van de tienprotocolleneis uitgegaan van het gemiddelde aantal te beoordelen nieuwe protocollen over de twee voorafgaande verslagjaren. METC's die in twee opeenvolgende kalenderjaren gemiddeld minder dan tien protocollen per jaar beoordelen, verliezen hun erkenning. Zoals te zien in de tabel (zie volgende pagina) hebben alle commissies aan deze eis voldaan. In 2014 werden geen nieuwe aanvragen voor de erkenning van METC's ingediend. Op de [landkaart \(zie pagina 39\)](#) 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 2014 namen, is weergegeven in de tabel op de volgende pagina. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen. De acht academische METC's bezetten stevast de

eerste acht plaatsen. Uit het overzicht blijkt verder dat vijf academische METC's minder dossiers hebben beoordeeld dan in 2013. Bij negen van de dertien instellingsgebonden METC's is het aantal beoordeelde dossiers toegenomen. De CCMO rondde in het verslagjaar de beoordeling van 39 onderzoeksdossiers af; elf dossiers meer dan in 2013.

### **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 dertien 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 2014 samen goed voor de beoordeling van 68 procent van al het onderzoek in ons land (zie [de tabel op pagina 42](#)). Dat is iets minder dan in voorgaande jaren (70% in 2013; 71% in 2012). De overige instellingsgebonden METC's beoordeelden net als in het vorige verslagjaar 21 procent van de onderzoeksdossiers. Het percentage onderzoeksdossiers beoordeeld door niet-instellingsgebonden METC's is 9 procent. Dat is iets meer dan de 7 procent in voorgaande jaren, omdat de niet-instellingsgebonden METC Brabant sinds de samenwerking met de voormalige - instellingsgebonden - erkende

METC van het St. Elisabeth Ziekenhuis meer dossiers beoordeelt. De CCMO onderscheidt zich in zoverre van de erkende METC's, dat de door haar beoordeelde onderzoeksvorstellen haar wettelijk zijn toegewezen, waar de erkende METC's tot op zekere hoogte met elkaar kunnen concurreren. De CCMO kreeg in 2014 circa 2 procent van de in totaal 1830 onderzoeksdossiers ter beoordeling voorgelegd.

### **Leden METC's**

De CCMO heeft in 2014 totaal 66 kandidaat-commissieleden beoordeeld aan de hand van de CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's. Dit aantal betekent een kleine daling ten opzichte van het voorgaande jaar, toen de CCMO 74 kandidaat-leden beoordeelde. In 59 gevallen (89%) oordeelde de CCMO positief over de deskundigheid en geschiktheid van de voorgedragen leden. Deze positieve beoordeling vond in veertien 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



Aantal besluiten per commissie \* \*\*

Naam instelling/commissie	2010	2011	2012	2013	2014		Plaats
Academisch Medisch Centrum	179	227	264	260	255	258	Amsterdam
Erasmus Medisch Centrum	156	139	145	164	171	168	Rotterdam
Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen (CMO)	152	142	170	169	162	166	Nijmegen
Universitair Medisch Centrum Groningen	149	163	147	170	145	158	Groningen
Universitair Medisch Centrum Utrecht	149	171	139	141	133	137	Utrecht
Leids Universitair Medisch Centrum	141	118	139	140	132	136	Leiden
Vrije Universiteit Medisch Centrum	129	129	116	118	120	119	Amsterdam
Academisch Ziekenhuis Maastricht	140	139	135	111	126	119	Maastricht
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BEBO)	67	77	84	103	94	99	Assen
PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis	31	33	33	49	54	52	Amsterdam
Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)	41	49	45	50	51	51	Nieuwegein
Catharina Ziekenhuis	43	42	34	42	38	40	Eindhoven
METC Twente	37	51	27	33	42	38	Enschede
METC Zuidwest Holland	27	36	28	37	38	38	Den Haag
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)	47	47	45	28	39	34	Den Haag
METC Brabant****	25	25	30	13	52	33	Tilburg
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	14	22	28	21	28	25	Amsterdam
Wageningen Universiteit	22	36	20	21	26	24	Wageningen
METC Noord-Holland	16	23	25	28	17	23	Alkmaar
Isala Klinieken	25	38	24	17	25	21	Zwolle
Máxima Medisch Centrum	12	13	16	17	19	18	Veldhoven
METC Atrium-Orbis-Zuyd	19	9	12	20	16	18	Heerlen
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)	20	17	25	15	20	18	Rotterdam
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	15	18	18	18	17	18	Leeuwarden
Independent Review Board Nijmegen	8	18	12	11	10	11	Nijmegen
St. Elisabeth Ziekenhuis***	18	20	13	16	0	8	Tilburg
Totaal	1682	1802	1774	1812	1830		

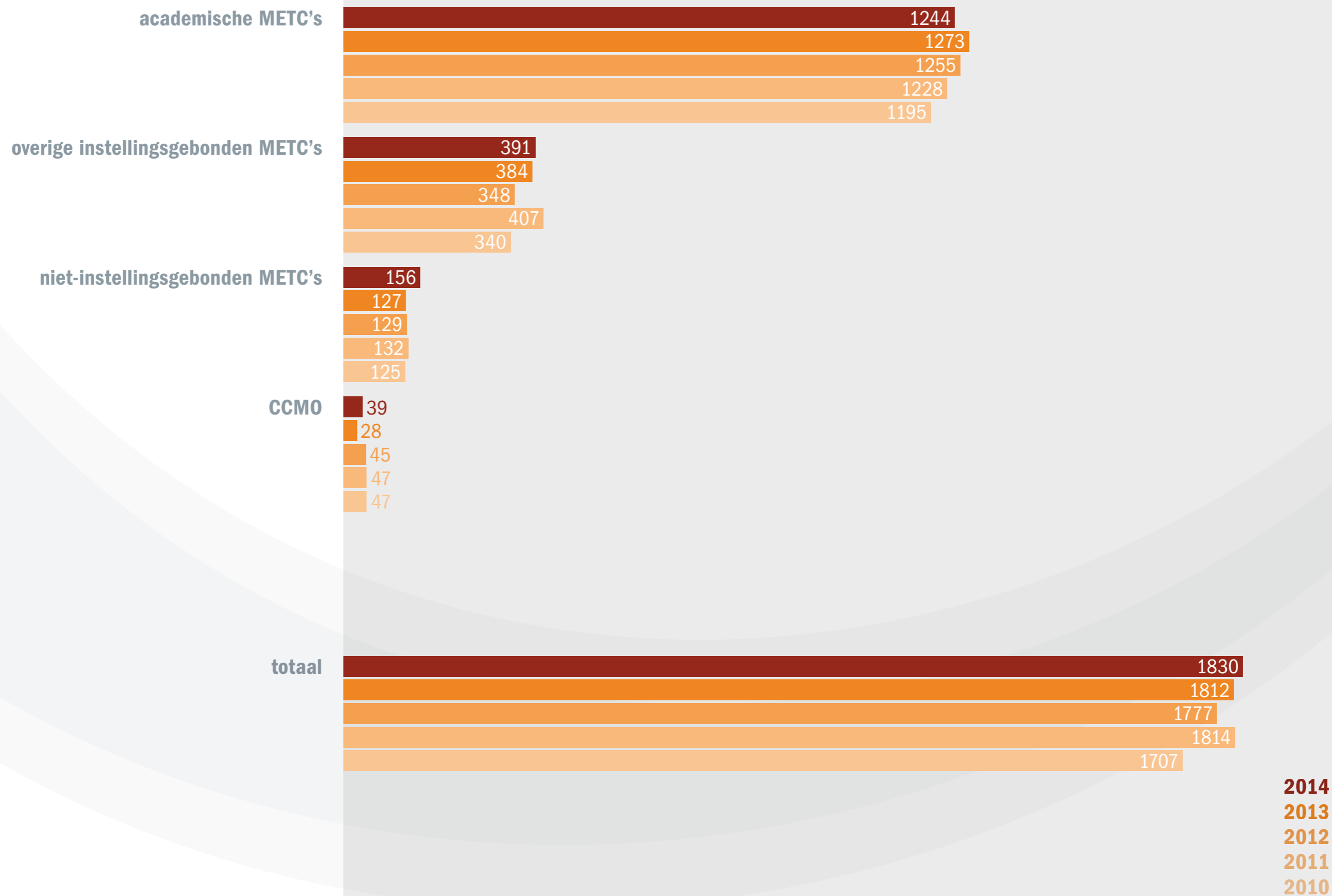
Gemiddeld 2013 - 2014

- \* De aantallen van 2014 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 2014 ingetrokken; de dossiers zijn overgedragen aan METC Brabant.
- \*\*\*\* Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP) is van naam veranderd en heet nu METC Brabant.

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

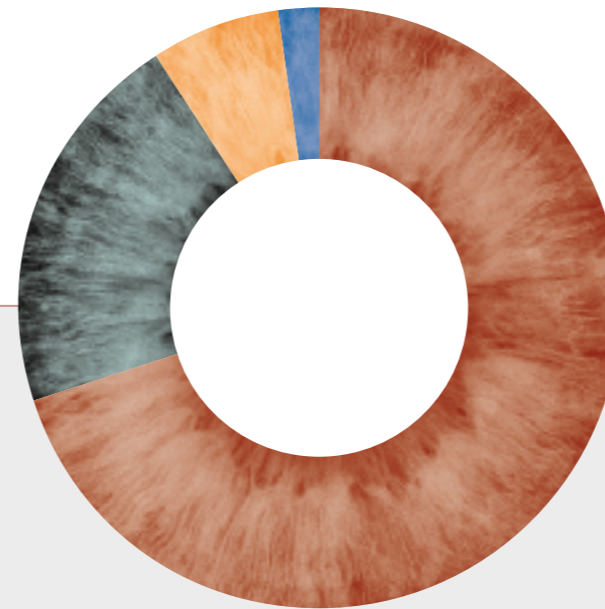


## Besluiten per type toetsingscommissie

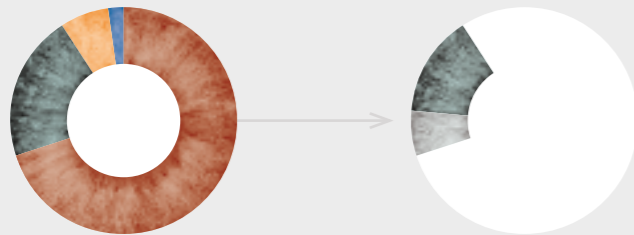


## Besluiten per type toetsingscommissie

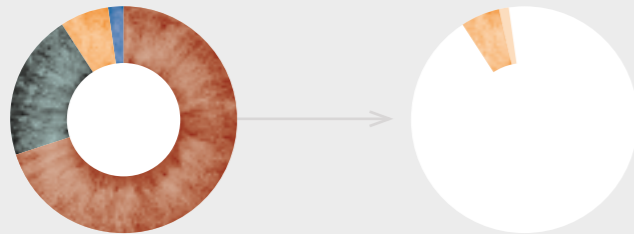
- 68% ● academische METC's
- 21% ● overige instellingsgebonden METC's
- 9% ● niet-instellingsgebonden METC's
- 2% ● CCMO



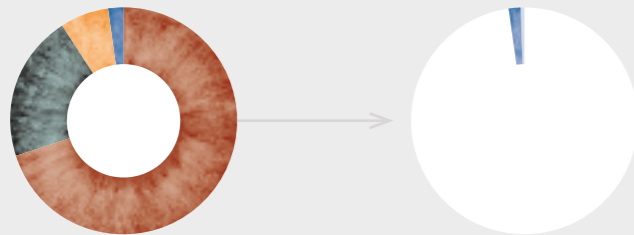
- waarvan**
- geneesmiddel 27%
  - niet-geneesmiddel 73%



- waarvan**
- geneesmiddel 28%
  - niet-geneesmiddel 72%



- waarvan**
- geneesmiddel 68%
  - niet-geneesmiddel 32%



- waarvan**
- geneesmiddel 69%
  - niet-geneesmiddel 31%

totaal 583 besluiten geneesmiddelenonderzoek  
totaal 1247 besluiten niet-geneesmiddelenonderzoek

tussentijdse periode de deskundigheidseisen zijn gewijzigd. De 45 andere positieve besluiten zijn in de plenaire vergadering door de CCMO genomen. Zevenmaal gaf de CCMO geen goedkeuring omdat de kandidaat-leden niet konden voldoen aan de deskundigheidseisen. De afwijzingen betroffen drie artsen, twee juristen, een ziekenhuisapotheker en een persoon die de disciplines ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog beoogde te vertegenwoordigen.

Per 1 juli 2012 is in de gewijzigde WMO, gelijk aan de CCMO, een maximale benoemingstermijn voor METC-leden geïntroduceerd. Benoeming geschiedt in eerste instantie voor vier jaar. Daarna kan tweemaal herbenoeming plaatsvinden. De totale zittingstermijn is dus twaalf jaar. Voorafgaand aan herbenoeming door het bevoegd gezag beziet de CCMO of de leden nog steeds voldoen aan de geldende Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's. Voor leden die op 1 juli 2012 zitting hadden in een erkende METC is bepaald dat de totale maximale zittingstermijn op die datum aanving, omdat de verwachting was dat veel zittende leden anders op korte termijn zouden moeten terugtreden als lid van een erkende METC. De CCMO

verwachtte de eerste aanmelding voor herbeoordeling zodoende pas in 2016. Sommige erkende METC's bleken de aanvangsdatum van 1 juli 2012 echter niet op hun leden te hebben toegepast. In 2014 zijn daarom al, met het oog op herbenoeming, zittende METC-leden voor herbeoordeling aan de CCMO voorgelegd. De CCMO heeft de 24 voorgelegde leden positief beoordeeld.

In 2014 is eenmaal door een METC gebruikgemaakt van de mogelijkheid om tegen een afwijzend besluit bezwaar te maken bij de CCMO. Het bezwaar had betrekking op een jurist die niet over voldoende kennis van het gezondheidsrecht, en in het bijzonder de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, beschikte. Hiertegen is in bezwaar door de betreffende erkende METC aangevoerd dat de door de betrokkene verrichte werkzaamheden wel degelijk getuigen van voldoende aantoonbare kennis van het gezondheidsrecht, dat ervaring met de praktische toepassing van de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geen reden mag zijn tot afwijzing, omdat deze ervaring alleen kan worden opgedaan in een METC-functie, en ten slotte dat de betrokkene een (gezondheids)juridisch denkraam bezit waarmee kennis van de WMO snel eigen gemaakt kan worden. De CCMO concludeerde dat uit het cv van de kandidaat inderdaad voldoende

kennis van het gezondheidsrecht kon worden afgeleid, maar achtte het argument van de erkende METC niet juist dat alleen juristen die reeds ervaring in een erkende METC hebben opgedaan, over aantoonbare kennis van de WMO beschikken. Daarnaast vond de CCMO dat de METC onvoldoende heeft onderbouwd dat de betrokkene zonder meer in staat is zich de WMO-materie binnen afzienbare tijd eigen te maken. De CCMO verklaarde het bezwaar ongegrond.

### **Termijnen**

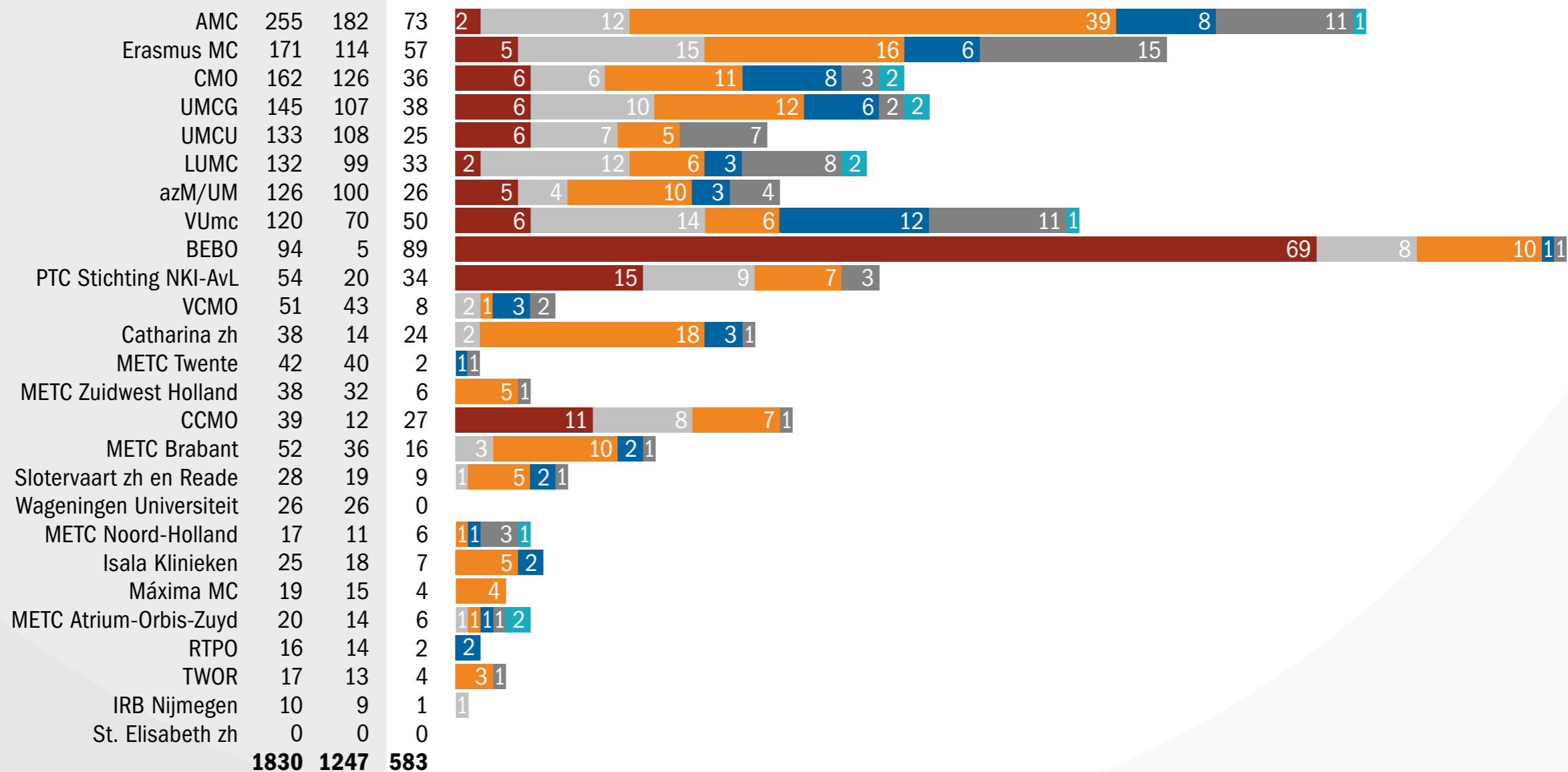
Bij het beoordelen van onderzoeksdossiers zijn toetsingscommissies (een erkende METC of de CCMO) gebonden aan termijnen. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek zijn de termijnen wettelijk vastgelegd. Dit geldt niet voor niet-geneesmiddelenonderzoek; hiervoor zijn de termijnen niet vastgelegd in de WMO. In dat geval geldt een redelijke termijn van 56 dagen. Deze kan worden verlengd met een redelijke termijn van nogmaals (maximaal) 56 dagen. Als de toetsingscommissie vragen heeft gesteld aan de indiener, zet zij de klok stil. De beoordelingstermijn gaat weer lopen zodra de gevraagde informatie door de toetsingscommissie is ontvangen. Hierdoor kan de totale looptijd van een beoordeling alsnog langer zijn dan 112 dagen.

Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de toetsingscommissie geldt een termijn van 60 dagen. Voor bepaalde vormen van geneesmiddelenonderzoek die uitsluitend door de CCMO worden beoordeeld, zoals cel- en gentherapie, geldt een verlengingstermijn van maximaal 30 dagen (totaal zodoende 90 dagen). Er is bij deze beoordeling door de CCMO maar één klokstop toegestaan.

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

Sinds november 2011 zijn alle erkende METC's verplicht het beoordelingsproces vast te leggen via ToetsingOnline. Hierin kunnen indieners de beoordeling van hun onderzoeksdossier en de daarbij behorende termijn zelf volgen. ToetsingOnline helpt erkende METC's en indieners vervolgens bij het bewaken van de beoordelingstermijnen.

## Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



**totaal onderzoek 2014**

**waarvan totaal geneesmiddelenonderzoek**

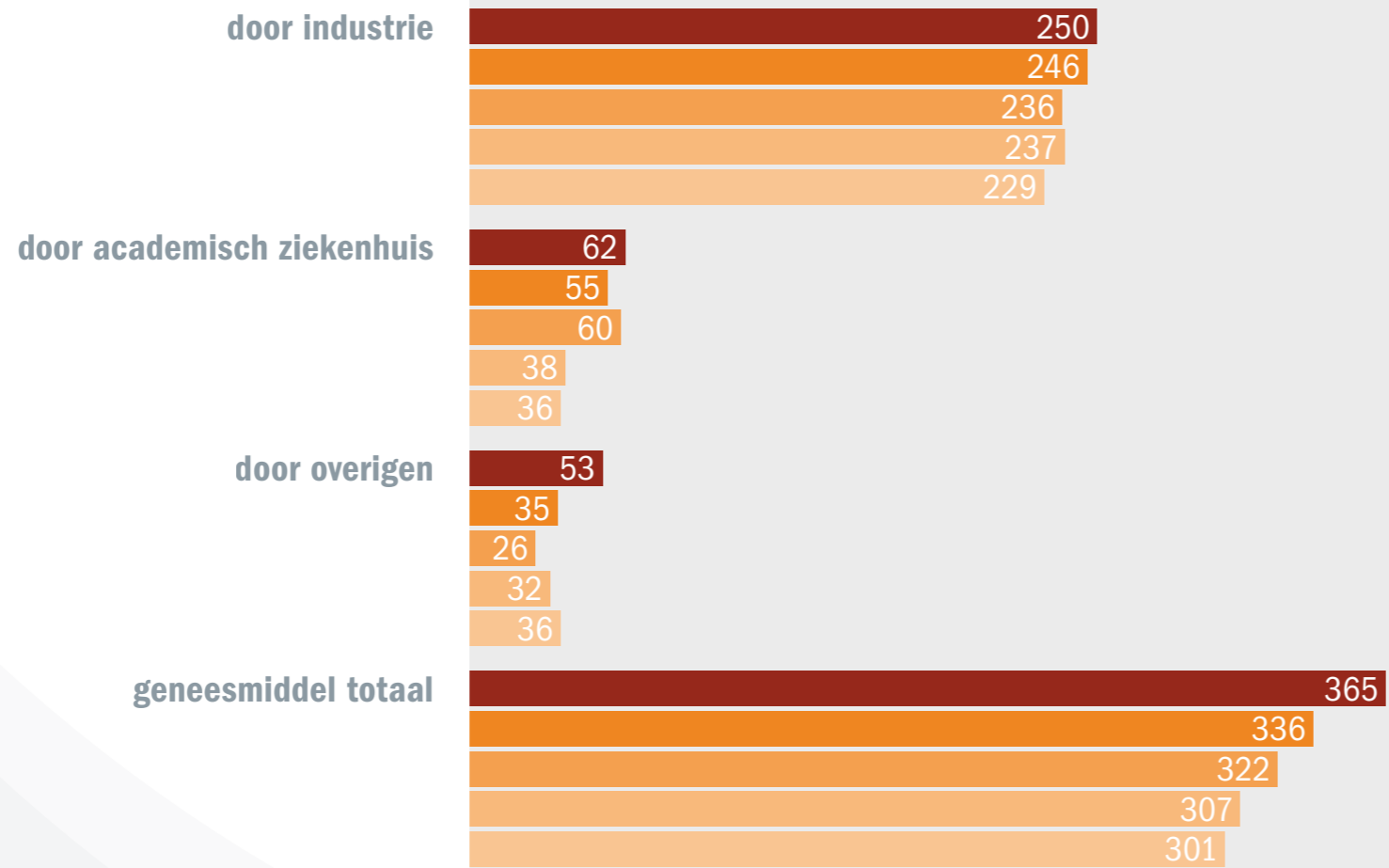
**waarvan totaal niet-geneesmiddelenonderzoek**

waarvan totaal onderzoek met geneesmiddelen per fase:

fase I	133
fase II	115
fase III	182
fase IV	64
overig	78
nvt	11



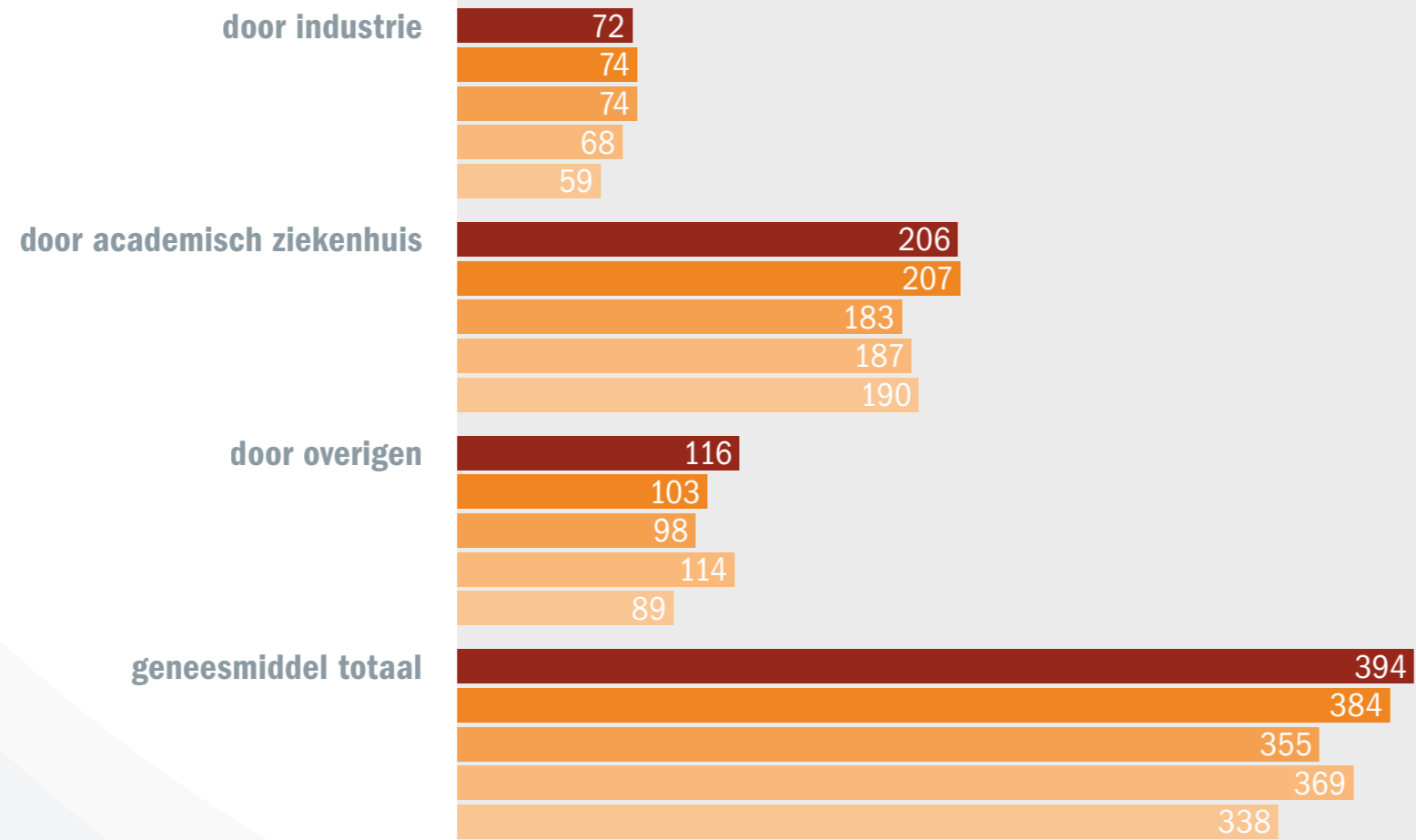
## Multicenteronderzoek geneesmiddel



2014  
2013  
2012  
2011  
2010



## Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



2014  
2013  
2012  
2011  
2010



# Voorzittersoverleg

Ieder half jaar komen de voorzitters van de erkende METC's en de CCMO bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Doel is het verder verbeteren van de bescherming van proefpersonen en het bespreken van ontwikkelingen, knelpunten en ethische dilemma's rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De onderwerpen worden gekozen in overleg met een programmacommissie waarin de voorzitter van de CCMO, enkele voorzitters van erkende METC's en de voorzitter van de NVMETC zitting hebben. Tijdens de bijeenkomsten op 16 april en 3 december 2014 werden respectievelijk zestien en eenentwintig toetsingscommissies inclusief de CCMO door hun (vice)voorzitter vertegenwoordigd. Op 3 december vond, naast het reguliere overleg, een extra voorzittersoverleg plaats over de Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zie Europese Verordening, pagina 25-27).

In 2014 is, naar aanleiding van een voordracht voorbereid door het UMC Utrecht, ook gesproken over de *cohort multiple randomized controlled trial* (cmRCT). De basis voor een cmRCT is een bepaald observationeel cohort. Voor elke te onderzoeken interventie wordt een willekeurige selectie van geschikte deelnemers uit het cohort benaderd. Zowel methodologische als ethische aspecten van deze onderzoeksofzet zijn toegelicht. Speciale aandacht was er voor de wijze van informeren en het verkrijgen van toestemming van deelnemers aan het cohort. Verder stond het administratief beroep tegen een negatief oordeel van een erkende METC op de agenda. De ervaringen en werkwijze van de CCMO bij een dergelijk beroep zijn toegelicht (zie Beroepen, pagina 14). Daarnaast is aandacht besteed aan het blootstellen van gezonde vrijwilligers aan (extra) ioniserende straling in het

kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Er bleek verschil van mening over de interpretatie van de richtlijnen die hiervoor lijken te gelden. De CCMO heeft inmiddels een eerste gesprek gevoerd met stralingsdeskundigen om duidelijkheid te verkrijgen op dit gebied en tot harmonisatie te komen.

Verder is door een vertegenwoordiger van een patiëntenorganisatie een voordracht gehouden over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek vanuit het perspectief van de patiënt. Er is gesproken over mogelijke verbeteringen van de proefpersoneninformatie en van de inclusie van patiënten. Tevens is het belang van kwaliteit van leven als uitkomstmaat bij oncologisch onderzoek benadrukt. Tot slot is de mogelijke rol van de patiënt als adviseur bij de opzet van onderzoek genoemd. De voorzitters zijn voorts geïnformeerd over de activiteiten van de werkgroepen

betreffende het masterplan van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF), zie ook ...en verder (pagina 60). Vanuit de werkgroep Toetsing zijn aandachtspunten voor erkende METC's belicht; vanuit de werkgroep proefpersoon is het belang van een uniforme toets van de proefpersoneninformatie door de erkende METC's benadrukt, dit als voorwaarde voor het welslagen van een nieuw model dat hiervoor bij de werkgroep in ontwikkeling is. De voorzitters zijn daarnaast geïnformeerd over het project Beter Benutten Bestanden (zie ...en verder, pagina 61). Getoond is wat met de beschikbare gegevens van in Nederland getoetst onderzoek zoal kan worden gedaan. Tot slot kwam de evaluatie van de RET 2012 aan de orde (zie ook CCMO-jaarverslag 2013, blz. 39) en zijn de conclusies van het doorlopend toezicht betreffende onderzoek met medische hulpmiddelen besproken (zie De CCMO als toezichthouder, pagina 55).



# Secretarissenwerkgroep

**De in 2004 opgerichte secretarissenwerkgroep bestaat uit secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Doel van de werkgroep is te komen tot generieke oplossingen van praktische knelpunten op de secretariaten, het uitwisselen van ervaring en expertise en verdere harmonisatie en professionalisering van de secretariaten van de erkende METC's en de CCMO. In 2014 is de werkgroep driemaal bijeen geweest.**

In 2014 is aandacht besteed aan best practices voor het melden van de voortijdige beëindiging van onderzoeken aan de CCMO als toezichthouder en als bevoegde instantie, de reikwijdte van geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO, de motivering bij een negatief besluit over een WMO-plichtig onderzoek, de procedure bij een

administratief beroep, het nader gebruik van lichaamsmateriaal afgenomen in het kader van een WMO-studie en de werkwijze bij de beoordeling van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen.

Ook is de werkwijze van het UMC Utrecht bij de toetsing van biobankonderzoek besproken. Hoewel dit buiten de juridische bevoegdheid van erkende METC's en de CCMO ligt, heeft dit wel veel raakvlakken met de taken in het kader van het toetsen van WMO-plichtig onderzoek. Bij WMO-plichtig onderzoek wordt regelmatig extra lichaamsmateriaal afgenomen voor nader gebruik op een later moment. Vanwege het ontbreken van een wettelijk kader, is onderlinge afstemming nodig om te komen tot een best practice voor de afname, opslag en nader gebruik van lichaamsmateriaal

dat in het kader van of tijdens een WMO-plichtig onderzoek is afgenomen.

Daarnaast zijn de secretarissen geïnformeerd over de deelname van de NVMETC aan het European Network of Research Ethics Committees (EUREC-NET) en de uitkomsten van het jaarlijkse EFGCP-congres over *Benefits and risks of research: How do we redress the current imbalance?*

Verder zijn de resultaten van de evaluatie van de CCMO-richtlijn Externe Toetsing besproken en het eindrapport van het doorlopend toezicht naar de toetsing van onderzoek met medische hulpmiddelen. Uiteraard is ook stilgestaan bij de gevolgen van de Europese Verordening voor het toetsingssysteem in Nederland (zie Europese Verordening, pagina 25-27). Op de bijeenkomsten was verder

aandacht voor de ontwikkeling van ToetsingOnline (zie ToetsingOnline, pagina 56) en het proces van digitalisering.

Ook dit jaar vond aansluitend op een van de bijeenkomsten van de secretarissenwerkgroep een bijeenkomst plaats van het secretarissenoverleg van de NVMETC. Dit overleg richt zich ook op secretarissen van niet-erkende METC's. Bespreekpunten hieruit komen terug in de secretarissenwerkgroep. Dit draagt bij aan meer uniformiteit en efficiëntere procedures.

## ‘Betrekk de patiënt bij het formuleren van onderzoeksvragen’

**Drs A (Anemone) Bögels, directeur van Levenmetkanker, wil de kwaliteit van leven van kankerpatiënten steviger op de agenda krijgen, ook in medisch-wetenschappelijk onderzoek. ‘Patiëntenorganisaties zouden veel meer op strategisch niveau kunnen worden betrokken bij het opzetten van onderzoeklijnen.’**

Levenmetkanker, een samenwerkende patiëntenorganisatie, behartigt de belangen van mensen die kanker hebben of hebben gehad. ‘Mensen die de diagnose kanker krijgen, komen veelal in een rollercoaster terecht. Ze hebben het gevoel dat ze in hoog tempo ingrijpende beslissingen moeten nemen. In zo’n context is er weinig ruimte voor reflectie op de kwaliteit van leven, terwijl behandelingen daar vaak enorm op ingrijpen’, vertelt Bögels. Ook wel of niet meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek is een belangrijk vraagstuk. ‘Patiënten mogen niet veel verwachten van deelname aan een trial, maar ze vestigen er toch hun hoop op’, weet Bögels. ‘Terwijl het de

vraag is of meedoen aan een trial nu echt is wat je op dat moment het liefste wilt.’ Tegelijkertijd ervaren kankerpatiënten soms druk. ‘De houding is nogal eens: “Geef nooit op, ga door, blijf vechten, dan kom je er wel”.’

Kankerbehandelingen hebben bovendien behoorlijk wat bijwerkingen. ‘Veel patiënten kampen ten gevolge van chemotherapie met paresthesieën, van tintelingen tot zenuwpijnen, die niet meer verdwijnen’, vertelt Bögels. Ook verandert door chemotherapie vaak de smaak. ‘Doordat ze bijna niets meer proeven, beleven mensen soms geen plezier meer aan eten dat ze eerst lekker vonden. Dat lijken kleine dingen, maar als je nagaat dat een mens meerdere malen per dag eet en het bovendien een sociale bezigheid is, weet je dat je kwaliteit van leven daardoor vermindert’, zegt ze. ‘Dat kan in een onderzoek natuurlijk best een eindpunt zijn: wat doen verschillende chemotherapieën met de smaak? Dergelijke aspecten worden nog weinig meegenomen in medisch-wetenschappelijk onderzoek.’

Bij onderzoek naar kanker, en zeker bij geneesmiddelenonderzoek, liggen de eindpunten veelal op het niveau van overleven of een periode recidiefvrij zijn. ‘Dat heeft deels met de voorgeschiedenis van de oncologische zorg te maken. Twintig jaar geleden mocht je al blij zijn als je kanker overleefde’, vertelt Bögels. ‘Daarnaast hangt die focus samen met de rol van registrerende autoriteiten, die met name vragen naar bewijzen voor de effectiviteit van onderzochte geneesmiddelen. De kwaliteit van leven is in dat perspectief een relatief zachte maat’. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen zou kunnen overwegen om farmaceuten dat aspect toch mee te laten nemen, ondanks dat het misschien niet

*‘Wat doen verschillende chemotherapieën met de smaak? Dat kun je ook onderzoeken’*

doorslaggevend is voor de toelating’, zegt ze. ‘Dan zou er in ieder geval relevante informatie over de kwaliteit

# Thema Interview

Drs A (Anemone) Bögels *directeur Levenmetkanker*

van leven beschikbaar komen waarmee artsen en patiënten verder kunnen.' Een andere optie die ze noemt, is METC's de betrokkenheid van patiënten bij de opzet van de studie als voorwaarde laten stellen voor goedkeuring van een onderzoeksprotocol. 'Zo kun je kwaliteit van leven vanaf het begin meenemen.'

Regelmatig vragen onderzoeksinstellingen Levenmetkanker om steun te verbinden aan een trial. 'Dat gebeurt inmiddels zo vaak, dat we echt moeten nagaan wat we kunnen betekenen', zegt Bögels. 'Het is goed dat onderzoekers en patiëntenorganisaties vaker bij elkaar over de vloer komen, maar dat gebeurt nogal eens hapsnap.' Het zou interessant zijn als patiëntenorganisaties door academische centra en topklinische ziekenhuizen veel meer op strategisch niveau worden betrokken bij het opzetten van onderzoeklijnen, vindt ze. 'Het heeft namelijk niet zo veel toegevoegde waarde als we pas op het laatst, als het onderzoeksvorstel al klaar is, worden gevraagd om steun omdat de subsidieverstrekker dat nu

eenmaal verlangt. Dat kan wel als we het een onderzoek vinden waar kankerpatiënten op zitten te wachten, maar dat is dan meer een formaliteit.'

Bögels wil de kwaliteit van leven van kankerpatiënten steviger op de agenda krijgen, ook in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bij het opstellen van onderzoeksprogramma's zou je de patiënt veel nadrukkelijker kunnen betrekken, vindt ze. 'Deels gebeurt dat al. ZonMw doet echt pogingen om het patiëntenperspectief vorm te geven. Ook bij KWF Kankerbestrijding krijgt die ontwikkeling langzamerhand vorm. Maar echt bij de basis, bij het formuleren van onderzoeksvragen, wordt de patiënt nog maar beperkt als vertrekpunt genomen. Vaak heeft de medisch-technische kant de overhand en richt een onderzoek zich meer op het probleem kanker, dan op vraagstukken van patiënten, zoals over het effectief zelf managen van pijn bij kanker. Deels heeft dat te maken met het paradigma dat de randomised controlled trial nog altijd wordt gezien als het mooiste

design, hoewel dat lang niet overal een antwoord op kan geven', aldus Bögels.

'Het is waardevol als onderzoekers met patiëntengroepen in gesprek gaan, zodat zij ook kunnen meedenken over de studieopzet. Bij fundamenteel onderzoek is dat niet aan de orde, maar bij klinische studies krijg je daardoor meer zicht op onderwerpen waar patiënten mee worstelen en die direct raken aan hun kwaliteit van leven', benadrukt Bögels. 'Neem je die mee in je onderzoek, dan biedt dat een kans om wetenschap en praktijk met succes bij elkaar te brengen.'



# Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

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

## Taken en werkwijze

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toetsingscommissie (TC). De toetsings-taak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryo-wet (zie ook [Centraal beoordeeld onderzoek](#), pagina 18-24).
- Bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie. Als BI voert zij een marginale

toets uit. Deze betreft uitsluitend het deel van de beoordeling dat de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) niet zelf kunnen uitvoeren. Sinds eind 2011 verzorgt de BI de invoering van gegevens in de Europese databank voor geneesmiddelenonderzoek (zie [De CCMO als bevoegde instantie](#), pagina 53).

- Toezichthouder erkende METC's. De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van erkende METC's (zie [De CCMO als toezichthouder](#), pagina 55).
- Beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor administratief beroep tegen door erkende METC's afgegeven besluiten (zie [Beroepen](#), pagina 14, en [Bezwaren](#), pagina 15).
- Registratie van onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het WMO-plichtig onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen in Nederland gebeurt. Sinds eind 2008 worden de kerngegevens van onderzoek in beginsel in het openbare CCMO-register geplaatst (zie [Transparantie onderzoek](#), pagina 56).

- Voorlichtingstaak. De CCMO heeft een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat in Nederland wordt verricht (zie [Communicatie](#), pagina 60, en [Presentaties CCMO 2014](#), pagina 64-66).

- Oordelende instantie bij niet-interventionele veiligheidsstudies na toelating. De CCMO is, op grond van de Geneesmiddelenwet (uitgewerkt in artikel 8.8 van de Regeling Geneesmiddelenwet), de oordelende instantie voor nationale niet-interventionele veiligheidsstudies die in opdracht van het CBG worden uitgevoerd. De toets van de CCMO bestaat uit het vaststellen of het onderzoek niet onder de reikwijdte van de WMO valt, of de uitvoering van het onderzoek het gebruik van het geneesmiddel niet bevordert en of de vraagstelling van het onderzoek kan worden beantwoord met de gekozen opzet. De CCMO heeft in 2014 geen studies ter beoordeling gekregen die onder deze regeling vielen.

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

## Termijnen TC en BI

Bij het toetsen van onderzoek is de CCMO gebonden aan wettelijke termijnen. In 2014 had de CCMO gemiddeld 71 dagen, exclusief eventuele klokstops nodig om bij 39 primair ingediende dossiers tot een besluit te komen. Echter, een gemiddelde termijn zegt bij de CCMO niet zo veel. Van belang is namelijk of de CCMO bij een beoordeling als toetsingscommissie (TC) de wettelijke termijn overschrijdt die voor dat type onderzoek geldt. Van de 39 beoordeelde onderzoeksdoossiers in 2014 bleek dit bij elf beoordelingen het geval (28%). In enkele gevallen waren aanzienlijke wijzigingen nodig in de, veelal complexe, onderzoeksprotocollen. Hierdoor moest een deel van deze dossiers meerdere malen plenair in de maandelijkse vergadering worden besproken. In plaats van in een vroeg stadium over te gaan tot afwijzing, heeft de CCMO de voorkeur gegeven aan het aanhouden van deze protocollen voor meerdere revisierondes. In twee gevallen betrof het een beoordeling in een bezwaarprocedure; de vertraging was in deze gevallen te wijten aan de noodzakelijke hoorzitting.

Tevens ontving de CCMO 479 andere indieningen en meldingen, waaronder 86 substantiële amendementen, 192 ongewenste voorvallen en vermoedens van bijwerkingen en 201 overige meldingen. Alleen voor de beoordeling van substantiële amendementen geldt een

wettelijke beoordelingstermijn. Deze is 35 dagen. De CCMO wist deze amendementen in 2014 gemiddeld binnen 28 dagen te beoordelen; 83 procent werd binnen de wettelijke termijn beoordeeld, in de andere gevallen was sprake van een overschrijding met enkele dagen.

De CCMO heeft, in haar rol als bevoegde instantie (BI), 587 onderzoeksdoossiers marginaal getoetst. Voor de zogenaamde BI-toets voor primaire indieningen staat een termijn van veertien dagen. In 2014 was de gemiddelde beoordelingstermijn elf dagen. In 541 van de 587 onderzoeksdoossiers was de CCMO in staat de beoordeling ervan binnen de termijn van veertien dagen af te ronden (92%). Bij de meeste onderzoeksdoossiers waarbij deze termijn is overschreden, betrof de overschrijding slechts enkele dagen.

Het besluit van de bevoegde instantie verliest haar geldigheid als het onderzoek niet binnen een jaar erna is gestart. De CCMO heeft als bevoegde instantie 24 maal de geldigheid van het besluit ten aanzien van een onderzoeksdoossier moeten verlengen. Daarnaast ontving de CCMO als BI in 2014 in totaal 1719 substantiële amendementen. Hiervan beoordeelde zij er 1689 (98%) binnen de wettelijke beoordelingstermijn van 35 dagen. De ingediende amendementen zijn binnen een gemiddelde termijn van achttien 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 proefpersonen of als er anderszins aanwijzingen zijn dat het onderzoek tot dergelijke risico's leidt. Erkende METC's hebben zelf geen toegang tot de Europese bijwerkingendatabank, maar kunnen indien nodig via de CCMO informatie daaruit opvragen. De CCMO consulteert de bijwerkingendatabank alleen voor onderzoeksdoossiers met niet-geregistreerde geneesmiddelen. Indien informatie in de bijwerkingendatabank staat die niet bekend is bij de oordelende METC en die van belang is voor de inhoudelijke beoordeling van het onderzoeksdoossier, stuurt de CCMO deze informatie door. Sinds de inwerkingtreding van de gewijzigde WMO met ingang van 1 juli 2012 is de toets van de CCMO als BI uitgebreid met de mogelijkheid bezwaar te maken als er anderszins aanwijzingen zijn dat onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen.

In 2014 heeft de CCMO in totaal 587 nieuwe onderzoeksdoossiers marginaal

getoetst. Voor al deze dossiers is een 'verklaring van geen bezwaar' gegeven. In 2014 heeft de CCMO geen aanvullende gegevens uit de Europese bijwerkingendatabank naar de oordelende METC's hoeven sturen. De onderzoeksdoossiers zijn in toenemende mate vollediger in hun gegevens betreffende SUSAR-informatie. Daarnaast ontving de CCMO 1719 substantiële amendementen. Hiervoor geeft de CCMO automatisch een verklaring van 'geen bezwaar' af in de wetenschap dat de inhoudelijke beoordeling van het amendement in goede handen is bij de oordelende METC. Indien gewenst kan deze advies vragen bij de CCMO als zij gegevens uit de Europese bijwerkingendatabank nodig denkt te hebben om tot een nader besluit te komen.

Sinds een aantal jaren verzorgt de CCMO zowel het valideren als het invoeren van Europese aanvraagformulieren in de Europese databank (EudraCT). Deze aanvraagformulieren worden bij de indiening van onderzoeksdoossiers en substantiële amendementen door de indieners aangeleverd. EudraCT bevat basale gegevens over alle geneesmiddelenstudies die in de EU worden uitgevoerd. Wettelijk gezien is dit een taak van het CBG, maar praktisch kan de CCMO dit gemakkelijker doen omdat zij deze taak combineert met haar taak als bevoegde instantie. In overleg met de CCMO heeft het CBG deze taak dan ook aan de CCMO gedelegeerd.

De BI ontvangt met enige regelmaat attenderingen vanuit de EudraCT-databank. Deze worden automatisch naar alle bevoegde instanties binnen de EU gestuurd als in een van de EU-lidstaten een klinisch geneesmiddelenonderzoek is afgewezen, een onderzoeksprotocol is teruggetrokken, een tijdelijke studie-stop is afgekondigd of een studie voortijdig is beëindigd. Voor studies die in Nederland zijn ingediend of reeds zijn gestart, brengt de CCMO na ontvangst van deze berichten de toetsende METC op de hoogte.

In 2014 is de Europese Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) zesmaal bijeengekomen. De CCMO heeft aan al deze vergaderingen deelgenomen. In de CTFG proberen de bevoegde instanties van verschillende EU-lidstaten tot verdere afstemming van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek te komen. Vanuit de CTFG is de Voluntary Harmonisation Procedure (VHP, zie hieronder) opgezet. Deze procedure lijkt erg op de Europese beoordeling uit de aankomende Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. In iedere CTFG-vergadering wordt in elk geval de voortgang en de status van de VHP en de implementatie van de Europese Verordening besproken. Daarnaast stond het model voor een beoordelingsrapport voor de VHP enkele keren op de agenda. De CTFG heeft zich bovendien bezighouden met het

ontwikkelen van een voorstel voor een procedure voor de verdeling van het werk dat is gemoeid met de beoordeling van veiligheidsinformatie. Beide ontwikkelingen lopen nog. Ook wordt er in de CTFG tussen de bevoegde instanties veel veiligheidsinformatie betreffende klinisch onderzoek gedeeld. De CCMO stuurde in het verslagjaar eenmaal relevante veiligheidsinformatie vanuit de CTFG door naar de oordelende METC.

Verder was er in maart 2014 een extra CTFG-bijeenkomst, geïnitieerd vanuit de Belgische geneesmiddelenautoriteit, met de rol van de CTFG de komende drie jaar (tot de Europese Verordening) en daarna als onderwerp. In deze bijeenkomst is besloten de VHP de komende jaren meer te ontwikkelen in de richting van de Europese Verordening en daarnaast meer lidstaten en ethische commissies te betrekken bij de VHP. De CTFG organiseerde ook in november een extra bijeenkomst. Hierin is de werkverdeling betreffende de beoordeling van veiligheidsinformatie verder besproken.

### **Vrijwillige Harmonisatie Procedure**

De Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) wordt gecoördineerd vanuit de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG). De VHP is een gecoördineerde beoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties in de verschillende lidstaten. Het doel van deze procedure is om

voorafgaand aan de nationale indiening van het onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen te benoemen die tot afwijzing zouden kunnen leiden. Eén van de bevoegde instanties stelt als rapporteur een beoordelingsrapport op, de andere bevoegde instanties kunnen het beoordelingsrapport becommentariëren en aanvullen. In enkele Europese lidstaten wordt ook het commentaar van een ethische commissie meegenomen in de VHP. De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij de oordelende METC en de bevoegde instantie. In 2014 heeft de CTFG voor de beoordeling van de VHP-dossiers een gedeelde Access-databank in gebruik genomen. Hierin vindt de gehele afhandeling van de beoordeling plaats.

Er is nog steeds ieder jaar een toename te zien van het aantal ingediende onderzoeksdossiers voor de VHP. In 2014 ontving de CCMO 68 VHP-dossiers. Eén VHP-dossier werd teruggetrokken uit de beoordeling voor Nederland. Tot nu toe heeft de CCMO alleen deelgenomen bij primaire indieningen en niet bij substantiële amendementen, tenzij het onderzoeksdossiers betref die de CCMO zelf beoordeelt.

De CCMO heeft in 2014 twee nieuwe indieningen ontvangen betreffende onderzoek dat door haar als toetsingscommissie moet worden beoordeeld. Begin 2014 rondde de CCMO de beoordeling af van een in 2013

ontvangen VHP-celtherapiedossier. Dit betrof een gerandomiseerd fase-III-onderzoek bij patiënten met uitgezaaid melanoom, bij wie een behandeling met tumorinfiltrerende lymfocyten, gecombineerd met chemotherapie en een hoge dosis interleukine-2 wordt onderzocht. De CCMO trad voor dit dossier op als rapporteur. Dit VHP-dossier kon worden goedgekeurd. De in 2014 ontvangen nieuwe indieningen waren een niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en een gentherapieonderzoek. Voor beide VHP-dossiers heeft de CCMO het rapporteurschap op zich genomen. Het eerste VHP-dossier betrof een open-label fase-I dosis-escalatie-onderzoek van een antileukemisch middel bij kinderen met verschillende vormen van leukemie. Doel van het onderzoek was het bepalen van de maximaal getolereerde dosis en de veiligheid en verdraagzaamheid van het middel. Secundair zou ook de farmacokinetiek worden onderzocht. Het onderzoek is afgewezen, met name vanwege het gebrek aan bewijs voor effectiviteit en het ontbreken van een therapeutische dosis bij volwassen patiënten, waardoor de risico's voor kinderen te hoog werden bevonden. Het andere VHP-dossier betrof een dubbelblind, gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase-III-onderzoek naar gentherapie bij patiënten met kritieke ischemie van de ledematen. Met de injectie van een DNA-plasmide dat



codeert voor een groeifactor, wordt beoogd de groei van nieuwe bloedvaten te stimuleren. Dit dossier kon uiteindelijk onder voorwaarde van enkele aanpassingen worden goedgekeurd. De CCMO heeft in 2014 ook een substantieel amendement voor dit dossier beoordeeld in de VHP. De beoordeling hiervan was eind 2014 nog niet afgerond. Eind 2014 ontving de CCMO ook de nationale indiening voor dit onderzoek. Ook deze beoordeling loopt nog. Tevens heeft de CCMO in 2014 voor een celtherapieonderzoek een substantieel amendement beoordeeld in het kader van de VHP.

De CCMO probeert de erkende METC die het onderzoeksdossier nationaal zal beoordelen, te betrekken bij de VHP-beoordeling. Dertien erkende METC's hebben te kennen gegeven te willen deelnemen aan deze procedure. In het geval een erkende METC's deelneemt, verzamelt de CCMO eventuele bezwaren van deze METC en geeft die in de VHP-beoordeling mee aan de rapporteur. Bij achttien VHP-onderzoeksdossiers deed een erkende METC mee bij de beoordeling. De erkende METC van het AMC deed tienmaal mee, Stichting BEBO en de METC van het UMC Utrecht ieder tweemaal. Verder hebben de METC van het Catharina Ziekenhuis, de TWOR, de IRB Nijmegen en de METC van het LUMC allen een keer meegedaan.

Voor 38 VHP-dossiers heeft de CCMO

slechts de marginale toets als bevoegde instantie verzorgd, dat wil zeggen het controleren van de veiligheid van de onderzoeksproducten in bijwerkingendatabank EudraVigilance. Voor deze VHP-dossiers is de uiteindelijke uitspraak van de VHP samen met het beoordelingsrapport naar de erkende METC gestuurd die het onderzoek nationaal zal beoordelen.

De rapporteurschappen voor de VHP worden op dit moment voornamelijk vervuld door enkele bevoegde instanties. Om deze eerlijker te verdelen over alle deelnemende organisaties, is de VHP eind 2014 vanuit de CTFG aangepast. Hierdoor kunnen organisaties alleen deelnemen als ze ook rapporteur kunnen zijn. Op dit moment doen 26 organisaties in Europa, vanuit 25 lidstaten, mee aan de VHP. Dit betekent voor de CCMO dat zij voorlopig alleen kan deelnemen wanneer het dossier betreft die zij ook zelf zal beoordelen. Met het oog op de toekomst van het geneesmiddelenonderzoek waarin, zoals vastgelegd in de nieuwe Europese Verordening, ook een gezamenlijke Europese beoordeling van multinationaal geneesmiddelenonderzoek zal plaatsvinden, vindt de CCMO ervaring met het rapporteurschap in de VHP belangrijk.

#### **De CCMO als toezichthouder**

Het toezicht door de CCMO is in drie categorieën te verdelen: toezicht vooraf door middel van de erkenning van een

METC (zoals de beoordeling van reglementen en werkwijze, en 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 van het beoordelingsproces). De beoordeling van de deskundigheid en geschiktheid van de leden van erkende METC's is beschreven bij [Leden METC's \(zie pagina 40\)](#).

In 2014 heeft de CCMO haar tweede doorlopendtoezichtactie afgerond. Het aandachtsgebied was klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen zonder CE-markering of met een CE-markering, maar gebruikt buiten het beoogde toepassingsgebied. De CCMO heeft veertien onderzoeksdossiers van zeven erkende METC's geanalyseerd. Eén onderzoeksdossier bleek een geneesmiddelenonderzoek te zijn en is buiten de analyse gehouden. Van de overige dertien studies was bij zeven studies sprake van onderzoek met een klasse-III-hulpmiddel, bij vier studies met een klasse-IIb-hulpmiddel, bij één studie met een klasse-IIa-hulpmiddel en bij één studie met een klasse-I-hulpmiddel dat voor het eerst bij de mens werd gebruikt. Alle medische hulpmiddelen hadden op het moment van toetsing nog geen CE-markering voor de beoogde toepassing. De zeven geselecteerde erkende METC's waren de METC's van het Academisch

Medisch Centrum Amsterdam, de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), de METC van de Isala klinieken, de Independent Review Board (IRB) Nijmegen, de METC van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, de METC van het Universitair Medisch Centrum Groningen en de METC van het Catharina Ziekenhuis (Eindhoven).

Uit de analyse van de CCMO volgde dat bij geen van de bevindingen de veiligheid van de proefpersonen of de integriteit van de onderzoeksgegevens in het geding was. Bij vier erkende METC's zijn geen noodzakelijke inhoudelijke verbeterpunten geconstateerd. Bij drie erkende METC's is een noodzakelijk verbeterpunt geconstateerd ten aanzien van de wijze van verslaglegging, in het bijzonder met betrekking tot de overwegingen die een rol speelden bij de besluitvorming, het vermelden van commissieleden met belangenverstrengeling en het vastleggen van de aan- of afwezigheid van leden of andere personen bij een deel van de vergadering. Bij één erkende METC is de procedure voor het aanvragen van extern advies als in de eigen commissie benodigde expertise niet aanwezig is, als noodzakelijk verbeterpunt vastgesteld. Bij twee erkende METC's is opgemerkt dat zij niet zorgvuldig waren ten aanzien van het verkrijgen en registreren van geheimhoudingsverklaringen van externe adviseurs.



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

De CCMO heeft in 2014 drie meldingen ontvangen. Na onderzoek heeft uiteindelijk geen van de meldingen tot een *for cause*-toezichtactie door de CCMO geleid.

### **Wob-verzoeken**

De CCMO ontving in 2014 twee verzoeken om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). In het eerste verzoek werd om documenten gevraagd aan de hand van gegevens van een bepaalde studie. De studie was niet geregistreerd bij de CCMO. Uit nader onderzoek bleek dat het om een studie ging die niet onder de reikwijdte van de WMO viel. Een METC van een academisch ziekenhuis zou binnen de eigen instelling over het onderzoek hebben geadviseerd. De CCMO stuurde het verzoek om informatie daarop door aan het desbetreffende ziekenhuis.

Een tweede Wob-verzoek betrof een vraag naar financiële gegevens met

betrekking tot eventuele procedures waarbij de CCMO zich in de periode 2009 tot en met 2013 door de landsadvocaat zou hebben laten vertegenwoordigen. Dit Wob-verzoek bleek aan meerdere overheidsinstellingen te zijn gestuurd. Het antwoord van de CCMO luidde dat zij zich in de betreffende periode niet door de landsadvocaat in procedures heeft laten vertegenwoordigen, waardoor daarover ook geen financiële gegevens beschikbaar zijn.

### **Digitalisering - ToetsingOnline**

ToetsingOnline is een website voor de indiening, beoordeling en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen. In 2014 ging ToetsingOnline haar negende jaar in. Het aantal geregistreerde gebruikers is gestegen van 14.648 in 2013 naar 15.961 eind 2014. ToetsingOnline-support heeft in 2014 totaal 3186 vragen per e-mail afgehandeld en zo'n 2500 telefonische vragen beantwoord. Het verslagjaar 2014 heeft voornamelijk in het teken gestaan van [informatiebeveiliging en integriteit \(zie pagina 36\)](#). Het ministerie van VWS heeft elk departement en elke ZBO de opdracht gegeven zich te conformeren aan de richtlijnen die door de Rijksoverheid zijn uitgezet met betrekking tot automatiseringssystemen en software.

In 2013 was de CCMO al gestart met het toetsen van ToetsingOnline aan het tactisch normenkader Baseline

Informatiebeveiliging Rijksoverheid (BIR:2012), het Voorschrift Informatiebeveiliging Rijksdienst - Bijzondere Informatie (VIR-BI) en de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp). Op basis van de resultaten van deze audits zijn in 2014 verschillende releases van de applicatie geïmplementeerd om aan deze richtlijnen te voldoen. Na het uitvoeren van deze beveiligingsupdates is ToetsingOnline door een 'ethische' hacker onder handen genomen om de verbeterde beveiliging te testen. Het resultaat hiervan was positief. De CCMO maakt gebruik van meerdere informatiesystemen. Deze hebben dezelfde toetsen ondergaan en zijn opgenomen in het informatiebeveiligingsplan met adviezen voor de toekomst. Het documentmanagementsysteem dat de CCMO gebruikte voor de opslag en archivering van documenten, voldeed niet meer aan de gestelde eisen en is vervangen door het documentmanagementsysteem van het ministerie van VWS. Om alert te blijven op mogelijke risico's zullen alle systemen jaarlijks opnieuw deze testcyclus ondergaan.

In 2015 worden stappen gezet voor de verdere ontwikkeling van ToetsingOnline. Aan de hand van inventarisaties onder de verschillende doelgroepen - indieners en erkende METC's - maar ook alle meldingen aan ToetsingOnline-support, is een goed beeld ontstaan van de gewenste functionaliteiten.

De belangrijkste wijziging is een nieuwe *look & feel* van de gehele applicatie en de mogelijkheid tot het volledig digitaal indienen van een dossier bij de erkende METC, de CCMO of de bevoegde instantie.

De CCMO is daarnaast een van de leden van het projectteam voor de ontwikkeling van de EU-portal en EU-database op basis van de [Europese Verordening \(zie pagina 25-27\)](#). Bij toekomstige ontwikkelingen van ToetsingOnline zal de CCMO rekening houden met een mogelijke koppeling met deze systemen.

### **Transparantie onderzoek**

De samenleving vraagt om meer inzicht in onderzoek dat bij mensen wordt uitgevoerd. Toch komen belangrijke uitkomsten van klinische studies niet altijd in de openbaarheid. Meer transparantie draagt bij aan het vertrouwen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarbij zijn patiënten in toenemende mate geïnteresseerd in onderzoek naar 'hun' ziekte en gaan zij soms ook gericht op zoek naar klinische studies. Ook voor de industrie kan meer transparantie bij onderzoek met mensen voordelig zijn. Als uit eerdere klinische studies blijkt dat een bepaalde interventie, hulpmiddel of geneesmiddel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen daarin mogelijk overbodig. Mensen en middelen kunnen dan beter worden ingezet voor



andere producten of toepassingen die wel veelbelovend zijn. Redacteuren van medische tijdschriften verlangen op hun beurt van onderzoekers openheid over (voorgenomen) studies. De hoop is dat hiermee eveneens medische fraude wordt voorkomen en dat vergelijkbaar, mogelijk risicovol onderzoek wordt vermeden.

Ook de CCMO ondersteunt de transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. De kerngegevens uit het ABR-formulier worden in beginsel publiek bekend via het openbare deel van het CCMO-register. De opname in het openbare register vindt pas plaats nadat de beoordeling door de METC is afgerond en als zodanig in Toetsing-Online is geregistreerd.

Bij fase-I-studies met gezonde vrijwilligers vindt openbaarmaking van deze gegevens in principe pas zes maanden na registratie van het METC-besluit plaats. Uit de gegevens van de CCMO blijkt dat de mate van openbaarmaking inmiddels in meerdere achtereenvolgende jaren voor alle typen opdrachtgevers op 100 procent ligt.

#### **E-learning van de CCMO: Onderzoekswijs**

December 2012 lanceerde de CCMO de e-learning Onderzoekswijs. De CCMO heeft deze gratis e-learning ontwikkeld zodat onderzoekers zich op een eenvoudige en laagdrempelige wijze een aantal regels en procedures bij de indiening en uitvoering van

klinisch onderzoek eigen kunnen maken. Onderzoekswijs heeft zes thema's: 'Toetsing verplicht?', 'Indiening onderzoek', 'Multicenteronderzoek', 'Uitvoering onderzoek', 'SAE's en SUSARs' en 'Overige wet- en regelgeving'.

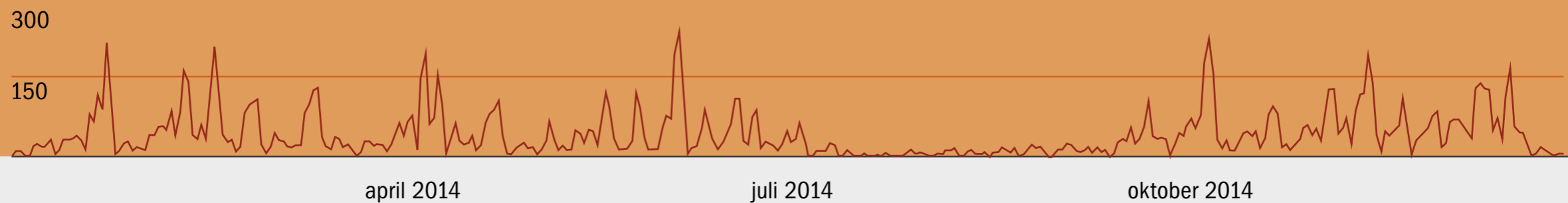
In 2014 is de site 15.410 keer bezocht door 7.460 unieke bezoekers. De gemiddelde bezoeker bekeek 6,7 pagina's en verbleef bijna 16 minuten op de site (zie ook de onderstaande grafiek). In het gebruik zijn duidelijke pieken en dalen - deze laatste met name in de zomerperiode - waar te nemen. Gezien de parallellen met de examendata van de BROK-cursus (Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers), ligt de conclusie voor de hand dat BROK-cursisten de pieken

in de grafiek van Onderzoekswijs veroorzaken: zij bereiden zich voor op hun examen en testen kennelijk voorafgaand daaraan hun kennis met behulp van deze e-learning van de CCMO.

### **Aantal bezoeken Onderzoekswijs in 2014**

(bron: Google Analytics)

Bezoeken per dag



Bezoeken  
**15.410**

Unieke bezoekers  
**7460**

Pageviews  
**103.807**

Pageviews per bezoek  
**6,7**

Gemiddelde bezoekduur  
**00:15:50**



# CCMO viert 15-jarig bestaan met jubileumsymposium 'Van ei tot einde'



Op vrijdag 27 juni 2014 vierde de CCMO haar 15-jarig bestaan met een jubileumsymposium. Het thema was 'Van ei tot einde'. Medisch-wetenschappelijk onderzoek strekt zich immers uit over alle stadia van het leven. Ruim tweehonderd METC-leden en -secretarissen, onderzoekers, wetenschappers en andere belangstellenden bezochten de bijeenkomst.

De CCMO kijkt terug op een mooi symposium met hoogwaardige en toegankelijke voordrachten. Prof dr Gerard Koëter, toen nog voorzitter van de CCMO, stond stil bij de belangrijkste ontwikkelingen die de afgelopen vijftien jaar hebben plaatsgevonden in de medisch-ethische toetsing in Nederland. Vervolgens nodigde prof dr Sjoerd Repping, hoogleraar Humane voortplantingsbiologie, het publiek uit om mee te denken over de ethische kanten van diverse vormen van embryoselectie. Prof dr Hans Clevers, president van de

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en hoogleraar Moleculaire genetica, liet de aanwezigen kennismaken met de confettimuis. Aan de hand van indrukwekkende animaties vertelde hij over zijn onderzoek naar stamcellen in de darm en het kweken van minidarpjes.

## Vertrouwen

Paul Huijts, op dat moment nog directeur-generaal Volksgezondheid bij het ministerie van VWS, maakte duidelijk dat voor medisch-ethische toetsingscommissies de taak blijft bestaan om een goed evenwicht te vinden tussen de bescherming van de proefpersoon en de medische vooruitgang. Hij sprak het vertrouwen in de CCMO uit als bewaker van de belangen van de proefpersoon. Prof dr Lex Bouter, hoogleraar Methodologie en integriteit, maakte aan de hand van een helder uiteengezette argumentatie duidelijk waarom onderzoek met



methodologische tekortkomingen niet alleen slecht is, maar ook onethisch. Hij pleitte ervoor de methodologische beoordeling te behouden als integraal onderdeel van de medisch-ethische toetsing van onderzoeksprotocollen.

#### Dilemma's

Prof dr Ans van der Ploeg, bijzonder hoogleraar Kindergeneeskunde, vertelde over de dilemma's die zich voordoen bij onderzoek naar diagnostiek en behandeling voor kinderen en volwassenen die aan zeldzame aandoeningen lijden. Zij is hoofd van het Centrum voor Lysosomale en metabole ziekten van het Erasmus MC, dat gespecialiseerd is in de behandeling met enzymtherapie van - onder meer - patiënten met de ziekte van Pompe. De voordracht van ondernemer Nicky Westerhof maakte, zo bleek ook na afloop van het symposium, veel indruk op de aanwezigen. Zij is draagster van het BRCA1-gen, verloor al vroeg haar oma en haar moeder en

besloot op haar 22ste haar borsten preventief te laten verwijderen. Westerhof schreef het autobiografische boek *Dansen op een zijden draad*. Op het symposium las ze hieruit voor. Daarnaast vertelde ze over haar ervaringen in de medische wereld.

#### Feestelijk

Het symposium werd afgesloten met terugspel van Theater Boven Water, dat ervaringen en anekdotes uit het publiek omvormde tot fraai gestileerde en soms hilarische scènes. De slotborrel erna benadrukte het feestelijke karakter van het symposium, dat voor velen ook het karakter had van een reünie. Dat het symposium al bij voorbaat aan een behoefte voldeed, bleek wel uit het feit dat alle beschikbare entreekaarten eind april al waren vergeven.



## Communicatie

In 2014 beantwoordde de CCMO totaal 1105 inhoudelijke vragen die onderzoekers, (farmaceutische) bedrijven, medewerkers van METC's, research-verpleegkundigen, studenten en anderen per e-mail indienden. De CCMO heeft de meeste vragen binnen 14 dagen beantwoord. Het aantal schriftelijke vragen is, vergeleken met 2013 (1370 vragen), met bijna 20 procent gedaald. Wel zijn daarnaast ook veel vragen telefonisch beantwoord. Hoewel het nog te vroeg is om te kunnen concluderen dat het aantal per e-mail gestelde vragen structureel afneemt en een direct causaal effect moeilijk aantoonbaar is, hoopt de CCMO dat deze ontwikkeling samenhangt met de lancering van haar nieuwe website in november 2013. Deze is uitgerust met een goede zoekmachine en kent een heldere navigatiestructuur. In 2014 is de website op enkele kleine punten verder verbeterd. Ook in de toekomst zal de CCMO zich blijven inspannen om de gebruikers goed van dienst te zijn en de website waar mogelijk te verbeteren en/of aan te vullen. De CCMO verstuurde in 2014 zeven digitale nieuwsbrieven aan meer dan 2.300 abonnees. In het verslagjaar is de CCMO achtmaal door de pers benaderd; zesmaal betrof het de schrijvende pers, tweemaal een tv-programma. In 2014 gaf de CCMO 35 presentaties (zie [Presentaties CCMO 2014, pagina 64-66](#)). In zeventien gevallen betrof dit

een inhoudelijke bijdrage aan BROK- en GCP-cursussen. Daarnaast werkte de CCMO in najaar 2014 mee aan twee scholingsdagen van de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). Net als in andere jaren nam de CCMO ook in 2014 deel aan diverse overlegvormen, onder meer met verschillende afdelingen van het ministerie van VWS, de NVMETC, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, het Loket Gentherapie, het Forum Biotechnologie en Genetica, Nefarma en ZonMw. Daarnaast heeft de CCMO zitting in de geneesmiddelenketen waarin ook het ministerie van VWS, het CBG, het RIVM, CIBG, het Lareb en IGZ zijn vertegenwoordigd. In 2014 is er tweemaal overleg geweest met de directeuren van de verschillende organisaties.

Op 2 april 2014 nam het Europees Parlement de Europese Verordening betreffende klinische proeven voor menselijk gebruik aan (zie [Europese Verordening, pagina 25-27](#)). In het kader hiervan heeft de CCMO, mede in het belang van de medisch-ethische toetsing en het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland, met regelmaat deelgenomen aan Europese bijeenkomsten over dit onderwerp. Voorwaarde voor de uiteindelijke inwerkingtreding van de Verordening is dat ruim van tevoren een goed functionerende Europese portal en database

zijn ontwikkeld. De CCMO heeft in de tweede helft van 2014 diverse Europese bijeenkomsten bijgewoond over onder meer de functionele specificaties waaraan deze applicaties moeten voldoen. In 2014 organiseerde de CCMO wederom driemaal een overleg met de secretarissen van de Nederlandse erkende METC's (zie [Secretarissenwerkgroep, pagina 49](#)) en tweemaal een overleg met de voorzitters van deze toetsingcommissies (zie [Voorzittersoverleg, pagina 48](#)). Op 27 juni organiseerde de CCMO daarnaast ter gelegenheid van haar 15-jarige bestaan het symposium 'Van ei tot einde' (zie [pagina 58](#)), dat door ruim tweehonderd METC-leden en -secretarissen, onderzoekers, wetenschappers, juristen en andere belanghebbenden werd bezocht. Na afloop van het symposium heeft de CCMO over de opzet en de inhoud ervan veel enthousiaste reacties mogen ontvangen.

### ...en verder in 2014

- De CCMO heeft deelgenomen aan vier werkgroepen die door de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF) zijn ingesteld in het kader van het Masterplan Professionalisering voorbereiding mensgebonden genees- en hulpmiddelenonderzoek. Het betreft de werkgroepen Scholing en kennisdelen, Proefpersonen, Toetsing en de subwerkgroep Databases. Naar aanleiding van de werkzaamheden van de werkgroep Proefpersonen is eind 2014 door VWS een aantal

wijzigingen in het [Verzekeringsbesluit \(zie pagina 31\)](#) doorgevoerd (het aangepaste besluit zal halverwege 2015 in werking treden). De werkgroep heeft zich in 2014 met name bezig gehouden met het nieuwe model voor de proefpersoneninformatie, geschikt voor alle typen WMO-plichtig onderzoek. De betrokken partijen zijn in het verslagjaar tot overeenstemming gekomen over de tekst van het model. Tijdens het voorzittersoverleg en de scholingsdagen van de NVMETC is gesproken over uniforme toetsing van de proefpersoneninformatie. Om het gebruiksgemak en daarmee de kans van slagen van het model te vergroten, is besloten een webbased versie te ontwikkelen. Aan deze versie en een aantal hulpdocumenten wordt in 2015 verder gewerkt. In de subwerkgroep Databases zijn de deelnemers tot overeenstemming gekomen dat Nefarma haar database (Nefarma Clinical Trial Database, NCTD) eind 2014 zal sluiten en voor de registratie van beoordelingstermijnen alleen nog gebruik wordt gemaakt van Toetsing-Online. Deze applicatie is in overeenstemming gebracht met de Algemene termijnenwet. Met de erkende METC's is een uniforme werkwijze voor het vastleggen van de beoordelings-termijnen afgesproken.

- De CCMO is aangesloten bij een virtuele werkgroep op het gebied van ebola, geïnitieerd door het ministerie van VWS, dit om informatie te verzamelen om



de minster van adviezen te kunnen voorzien. Ook heeft de CCMO in 2014 op initiatief van de Inspectie voor de Gezondheidszorg deelgenomen aan operationeel overleg over ebola. In beide gevallen waren alle relevante overheidspartijen met kennis over en betrokken bij de bestrijding van ebola vertegenwoordigd. Vanuit haar rol en verantwoordelijkheid ging de aandacht van de CCMO uit naar behandeling in onderzoeksverband.

- Als een van de overheidspartijen binnen de geneesmiddelenketen, neemt de CCMO deel aan het project Beter Benutten Bestanden (BBB). Dit is een samenwerkingsproject tussen de ketenpartijen en de Universiteit Utrecht. Doel is om lering te trekken uit de beschikbare bestanden met gegevens over klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland. Het project BBB is geïnitieerd door het RIVM. Hoofdvraag is welke risico-indicatoren kunnen worden ontwikkeld met betrekking tot de organisatorische en inhoudelijke kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek. Ook wordt beoogd een model te ontwikkelen voor het uitvoeren van een structurele risicoanalyse voor klinisch geneesmiddeleninterventieonderzoek (*risk modelling*). Het project is ook een pilot voor het toepassen van geavanceerde technieken voor het onderzoeken van grote databestanden (*data mining*) binnen de geneesmiddelenketen.

De resultaten van het BBB-project kunnen worden gebruikt om de kwaliteit en efficiëntie te verhogen van werkzaamheden in verschillende fases van de keten. Het project, ingericht als een aio-project, wordt uitgevoerd door een onderzoeker van de faculteit Bètawetenschappen (departement Farmaceutische Wetenschappen) van de Universiteit Utrecht. In 2014 zijn de doelstellingen van het BBB-project vertaald naar kwantitatieve deelstudies. Het uitgangspunt is het prospectief volgen van een cohort met geneesmiddelenstudies die in 2007 door een erkende Nederlandse METC zijn beoordeeld. De data voor dit 2007-cohort zijn geëxtraheerd uit ToetsingOnline en bevatten per geneesmiddelenstudie een aantal variabelen uit het Algemeen Beoordelings- en Registratie (ABR)-formulier. Voor de verschillende deelstudies binnen het BBB-project zijn in 2014 de eindpunten gedefinieerd. Eén deelstudie heeft als eindpunt de wetenschappelijke publicaties voortgekomen uit geneesmiddelenstudies, en factoren die zijn geassocieerd met het (niet-) publiceren van de studieresultaten. Daarnaast worden in deze studie de originele protocollen vergeleken met de publicaties ten aanzien van een aantal kenmerken, om te beoordelen in hoeverre de publicatie een volledig beeld geeft van de trial. In een andere deelstudie wordt in kaart gebracht welke trials uit het

2007-cohort uiteindelijk worden gebruikt voor de beoordeling van aanvragen voor handelsvergunningen of indicatie-uitbreidingen, ingediend bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) dan wel de European Medicines Agency (EMA). De data uit het 2007-cohort zullen hiertoe worden gekoppeld aan publieke en interne databases van deze organisaties. Een pilot voor deze deelstudie is opgestart. Aan de hand van de resultaten hiervan zal het definitieve studieprotocol naar verwachting in het eerste kwartaal van 2015 worden opgezet. Gaandeweg het BBB-project wordt kennis opgedaan over de geschiktheid van de verschillende databases binnen de geneesmiddelenketen voor risicoanalyse. Uiteindelijk is het doel deze kennis te publiceren in de vorm van aanbevelingen voor het doelmatiger gebruik van databases in de geneesmiddelenketen.

## ‘De kwaliteit van leven verdient meer aandacht in wetenschappelijke publicaties’

Em prof dr JCJM (Hanneke) de Haes, hoogleraar Medische psychologie, tot augustus 2014 lid van de CCMO, is een van de pioniers in onderzoek naar de kwaliteit van leven. Dat aspect wordt nu veel meer meegenomen in medisch-wetenschappelijk onderzoek dan twintig jaar geleden, zegt ze. ‘Maar er valt nog een grote slag te maken van onderzoeksresultaten naar de spreekkamer.’

In 1988 promoveerde De Haes. Haar dissertatie, *Kwaliteit van leven van kankerpatiënten*, was op dat moment vernieuwend. ‘Destijds speelde de vraag naar de kwaliteit van leven vooral in de oncologie. Dat heeft er mee te maken dat de afweging tussen het geven van een behandeling in de hoop dat die de kans op overleving vergroot, en het besef dat die belastend zal zijn, juist daar zeer relevant is’, legt ze uit. ‘Daarvoor wil je weten wat de impact op de kwaliteit van leven is.’

In de jaren 80 ontwierp De Haes, vanuit het Rotterdamse Studiecentrum voor Sociale Oncologie, samen met onderzoekers van het Antoni van Leeuwenhoek-ziekenhuis vragenlijsten om de kwaliteit van leven te meten. Die werden verder ontwikkeld door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). ‘Inmiddels zijn er veel valide vragenlijsten voor kankeronderzoek, en ook voor studies naar zeer veel andere aandoeningen zoals reuma, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, hiv en Parkinson’, vertelt ze. ‘Waren er dertig jaar geleden misschien twaalf artikelen over de kwaliteit van leven, inmiddels zijn er wel 22.000 referenties te vinden in PubMed.’

‘De kwaliteit van leven is altijd een subjectieve maat’, zegt De Haes. ‘Toen ik in 1978 in de Daniël den Hoed-kliniek werkte, werden daar beenmerg-transplantaties uitgevoerd. Dat waren

destijds ongehoord intensieve behandelingen. Amerikaanse onderzoekers vonden dat patiënten er redelijk tevreden over waren. Dat lijkt vreemd, maar wat je ziet is dat mensen gaandeweg hun verwachtingen, normen en oordeel bijstellen: er treedt een *response shift* op. Mijn opvolger, prof dr Mirjam Sprangers, doet daar veel onderzoek naar’, vertelt ze. ‘Dergelijke fenomenen zijn interessant. Ze laten zien hoe waardevol ook onderzoek naar de achtergrond van kwaliteit van leven is.’

Medisch-ethische toetsingscommissies maken bij de beoordeling van onderzoeksvoorstellen ook een afweging ten aanzien van het meten van de kwaliteit van leven. ‘Ben je als METC-lid van mening dat een studie daar wel aan kan bijdragen, dan is dat wel een discussie waard’, vindt De Haes. ‘Gelukkig gebeurt dat steeds meer, hoewel nog niet iedereen dat helder op het netvlies heeft.’

Bij de beoordeling van studievoorstellen is het gebruik van een stroomdiagram handig: is de kwaliteit van leven belangrijk voor de onderzoeksvraag? Zo ja, is het dan een primaire of een secundaire uitkomstmaat? Zijn de rationale, het instrumentarium en de analyse goed beschreven? Is het instrument valide en zijn de meetmomenten relevant, zodat het beloop van de kwaliteit van leven helder wordt? 'Bij de eerste vraag geldt: hoe lager de levensverwachting of de potentiële winst op andere vlakken, en hoe zwaarder de belasting van proefpersonen, hoe hoger de urgentie om de kwaliteit van leven te meten', aldus De Haes. 'In mijn tijd bij de CCMO discussieerden we regelmatig over onderzoek in de laatste levensfase. Dan ging het over de vraag of de beperkte verwachte extra levensduur wel kon opwegen tegen de grote belasting van behandelingen.'

De kwaliteit van leven als serieuze parameter is nu wel meer geaccepteerd dan

tien of twintig jaar geleden. Onderzoekers gebruiken ook vaker gevalideerde meetinstrumenten. 'Dat is het goede nieuws', vertelt De Haes. Maar er is ook minder goed nieuws. 'Vaak is het meenemen van de kwaliteit van leven een beetje lippendienst. Met enige regelmaat wordt die niet goed gemeten, stellen onderzoekers dat het een secundaire uitkomstmaat is, terwijl het een primaire uitkomstmaat zou

*'Het meenemen van de kwaliteit van leven is vaak een beetje lippendienst'*

moeten zijn en worden analyses niet goed uitgewerkt, waardoor je uiteindelijk net niet genoeg aan de resultaten hebt', zegt ze. 'Waar ik ook minder gelukkig van word, zijn onderzoekers die zelf vragen bedenken of gevalideerde vragenlijsten op een klungelige manier inkorten omdat ze die te lang vinden. Dan denk ik: te lang? Een röntgenfoto maken kost patiënten misschien een half uur, het beantwoorden van een

vragenlijst tien minuten. Kennelijk past dat bij sommige onderzoekers nog niet in het denkkader.'

'Zo lang het beoordelen van de kwaliteit van leven geen vanzelfsprekend onderdeel is van de cultuur, is het niet zo gek dat onderzoekers het vergeten mee te nemen', aldus De Haes. 'Het medisch perspectief en de ontwikkeling van medicijnen zijn nog sterk gericht op genezing en overleving. Dat zie je ook terug in de conclusies en abstracts van wetenschappelijke publicaties.' Bevingingen op het gebied van de kwaliteit van leven worden daarin regelmatig afgezwakt, zo vond ze in eigen onderzoek. 'Daarnaast valt er nog een slag te maken van de onderzoeksresultaten naar de spreekkamer, zodat artsen patiënten kunnen informeren over de gevolgen van een behandeling', aldus De Haes. 'Evidentie is daarbij essentieel, want die maakt duidelijk wat mensen kunnen verwachten: hoe lang duurt nou die vermoeidheid, wanneer kan ik weer eten? In het dagelijks leven zijn zulke vragen van groot belang.'



# Presentaties CCMO in 2014

## Titel presentatie

Indiening en beoordeling multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

WMO en indiening van een onderzoeksdossier

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's & SUSARs via ToetsingOnline

Good research practices - clinical research in the Netherlands

Wet- en regelgeving rond de toetsing van geneesmiddelenonderzoek en de rol van Europa

WMO en de indiening van een onderzoeksdossier

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

Uniforme PIF? Uniforme Toets!

Administratief beroep bij de CCMO

Naam bijeenkomst	Organisator	Plaats	Datum	Spreker
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	10 februari	T van Vliet
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	10 februari	T van Vliet
BROK-cursus	LUMC	Leiden	24 februari	MC Luijterink
BROK-cursus	LUMC	Leiden	24 februari	MC Luijterink
BROK-cursus	LUMC	Leiden	24 februari	MC Luijterink
Guide course	UMC Groningen	Groningen	11 maart	GH Koëter
Opleidingsdag klinisch farmacologen	Erasmus MC	Rotterdam	2 april	MDM AI
BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 april	MC Luijterink
BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 april	MC Luijterink
BROK-cursus	LUMC	Leiden	8 april	MC Luijterink
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	14 april	T van Vliet
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	14 april	T van Vliet
Voorzittersoverleg	CCMO	Den Haag	16 april	T van Vliet
Voorzittersoverleg	CCMO	Den Haag	16 april	EM van Veldhuizen-Polman





## Titel presentatie

Administratief beroep bij de CCMO

Europese Verordening voor geneesmiddelenonderzoek: scenario's voor het toetsingssysteem

From research protocol to research dossier: preparing your application

The Future Approach to Ethical Review of Clinical Trials - What Should We Do Differently on National Level? Statement Netherlands

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

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

Toetsing van geneesmiddelenonderzoek na de Europese Verordening: centraal of decentraal?

Nieuw model Proefpersoneninformatie - Uniforme PIF door uniforme toets

Toetsing van geneesmiddelenonderzoek na de Europese Verordening: centraal of decentraal?

Medisch-ethische toetsing van onderzoek met minderjarigen: ervaringen van de CCMO

Nieuw model Proefpersoneninformatie - Uniforme PIF door uniforme toets

Naar een nieuw model proefpersoneninformatie

Naam bijeenkomst	Organisator	Plaats	Datum	Spreker
Secretarissenwerkgroep	CCMO	Den Haag	19 juni	EM van Veldhuizen-Polman
Bijeenkomst VWS-werkgroep Europese Verordening	VWS	Den Haag	23 juni	MDM AI
Cursus Clinical Development & Clinical Trial Application	Leiden FutureLab	Leiden	23 juni	MDM AI
EFGCP-meeting	EFGCP	Brussel	11 september	MDM AI
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	29 september	T van Vliet
BROK-cursus	VUmc	Amsterdam	29 september	T van Vliet
Bezoek Japanse delegatie	Penthecia	Den Haag	20 oktober	MDM AI, T van Vliet
Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Nieuwegein	31 oktober	MDM AI
Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Nieuwegein	31 oktober	T van Vliet
Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Nieuwegein	31 oktober	MDM AI
36 <sup>ste</sup> Congres Kindergeneeskunde	NVK	Veldhoven	6 november	CTM Brekelmans
Scholingsdag NVMETC	NVMETC	Den Haag	7 november	T van Vliet
V&VN RP Symposium	V&VN	Apeldoorn	11 november	T van Vliet



## Titel presentatie

Europese Verordening geneesmiddelenonderzoek - perspectief vanuit de METC

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Safety, belang van goede rapportage en ToetsingOnline

WMO en indiening van een onderzoeksdossier

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

Indiening en beoordeling van multicenteronderzoek

Elektronische melding van SAE's en SUSARs via ToetsingOnline

## Naam bijeenkomst

Najaarsbijeenkomst Farmacie en Recht

Plenaire vergadering Forum Biotechnologie & Genetica, FBG

Scholingsdag Centraal Oncologie Datamanagement & Oncologie Monitoring

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

BROK-cursus

## Organisator

Vereniging Farmacie en Recht

FBG

NVvOD

LUMC

LUMC

LUMC

VUmc

VUmc

## Plaats

Amsterdam

Den Haag

Gouda

Leiden

Leiden

Leiden

Amsterdam

Amsterdam

## Datum

20 november

26 november

27 november

2 december

2 december

2 december

8 december

8 december

## Spreker

MDM AI

JWH Leer

MC Luijterink

MC Luijterink

MC Luijterink

MC Luijterink

T van Vliet

T van Vliet

# Publicaties CCMO in 2014

## Auteur

MDM AI, JW Heringa, GH Koëter

CA van den Bogert, PC Souverein, M Putzeist, HGM Leufkens, SWJ Janssen, GH Koëter

## Titel publicatie

Toetsing multicentrisch onderzoek is vereenvoudigd (Meer centra in eerste beoordelingsronde goedgekeurd)  
[Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2014;158:A7558](#)

[Regulatory watch: Outcomes of EMA marketing authorization applications: does partnering have an influence?](#)

## Vakblad

NTvG

Nature Reviews Drug Discovery

## Datum

15 mei

14 november



# Commissie

## Leden

Prof dr ir JHLM van Bokhoven	<i>fundamenteel wetenschapper</i> hoogleraar moleculaire neurogenetica, Radboudumc Nijmegen
Prof dr J Denollet	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg (per 1 augustus 2014, daarvoor plv lid)
Mr JCJ Dute	<i>jurist</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr JHF Falkenburg	<i>internist</i> hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum (per 1 januari 2015, daarvoor plv lid)
Prof dr AL Francke	<i>verpleegkundig specialist, sociaal wetenschapper</i> bijzonder hoogleraar verpleging en verzorging in de laatste levensfase, EMGO+/VUmc, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam en NIVEL, Utrecht
Prof dr JMA van Gerven	<i>neuroloog en klinisch farmacoloog, vicevoorzitter</i> hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden
Em prof dr R de Groot	<i>kinderarts</i> hoogleraar paediatrie, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr HJ Guchelaar	<i>ziekenhuisapotheker</i> hoogleraar klinische farmacie, Leids Universitair Medisch Centrum
Em prof dr JCJM de Haes	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Amsterdam (tot 31 juli 2014)
Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt	<i>proefpersonenlid</i> lid Commissie van Toezicht betreffende de Inlichtingen- en Veiligheidsdiensten (CTIVD) en lid van de Raad van State
Prof dr CGM Kallenberg	<i>internist en klinisch immunoloog</i> hoogleraar klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof dr CAJ Knibbe	<i>ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog</i> St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden
Em prof dr GH Köeter	<i>voorzitter en arts</i> emeritus hoogleraar longziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen (tot 31 oktober 2014)
Prof dr JA Land	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Groningen/Universitair Medisch Centrum Groningen
Em prof dr JW Leer	<i>voorzitter en arts</i> emeritus hoogleraar/hoofd afdeling Radiotherapie, Radboudumc Nijmegen (per 1 november 2014)
Prof dr E van Leeuwen	<i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
Prof dr FR Rosendaal	<i>methodoloog</i> hoogleraar klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
Prof dr JPJ Slaets	<i>arts en vicevoorzitter</i> hoogleraar ouderengeneeskunde Rijksuniversiteit Groningen (tot 31 december 2014)



## Plaatsvervangende leden

Prof dr A de Boer	<i>klinisch farmacoloog</i> hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht (tot 31 december 2014)
Prof dr JJM van Delden	<i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht
Prof dr J Denollet	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg (tot 31 juli 2014, daarna lid)
Mr dr JHHM Dorscheidt	<i>jurist</i> universitair docent gezondheidsrecht, Universitair Medisch Centrum Groningen/Rijksuniversiteit Groningen, rechter-plaatsvervanger rechtbank Groningen
Prof dr JHF Falkenburg	<i>internist</i> hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum (tot 31 december 2014, daarna lid)
Prof dr JPH Hamers	<i>verplegingswetenschapper</i> hoogleraar ouderenzorg, Universiteit Maastricht
Prof dr HA Moll	<i>kinderarts</i> bijzonder hoogleraar paediatric, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Prof dr C Mummery	<i>fundamenteel wetenschapper en celbioloog</i> hoogleraar ontwikkelingsbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum (tot 31 mei 2014)
dr B Nuijen	<i>ziekenhuisapotheker</i> Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoek-ziekenhuis, Amsterdam
Prof dr S Repping	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
prof dr MAG Sprangers	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam/Universiteit van Amsterdam (per 1 september 2014)
Prof dr ir HCW de Vet	<i>methodoloog</i> hoogleraar klinimetrie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
Mr JHC van Zanen	<i>proefpersonenlid</i> burgemeester van Utrecht

## Waarnemer namens het ministerie van VWS

Dr GJ Olthof	<i>beleidsmedewerker</i> Directie Publieke Gezondheid, afdeling Ethiek, ministerie van VWS (tot 31 december)
--------------	---



## Secretariaat

ECM (Lies) Admiraal, MSc.	wetenschappelijk medewerker
dr ir MDM (Monique) Al	sr wetenschappelijk stafmedewerker
dr R (Rogier) Bos	algemeen secretaris (tot 1 mei 2014)
dr CTM (Cecile) Brekelmans	wetenschappelijk stafmedewerker
CC (Cristina) Enacache	medewerker administratie
dr C (Cees) de Heer	algemeen secretaris (per 1 juni 2014)
mr drs JW (Jilles) Heringa	juridisch stafmedewerker
R (Rishie) Jurawan	medewerker administratie
E (Eveline) Kooij, MA	juridisch medewerker
MK (Monika) Krystoporska	medewerker managementondersteuning
dr MC (Marjanka) Luijterink	wetenschappelijk stafmedewerker
drs HJM (Hedwig) Ramirez Londoño-Neggers	stafmedewerker communicatie
dr F (Frank) Schuring	medewerker ICT
dr KRJ (Kaate) Vanmolkot	wetenschappelijk stafmedewerker
mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman	sr juridisch stafmedewerker
MB (Miranda) Vermeulen	sr adviseur bedrijfsvoering ICT
dr ir T (Trinette) van Vliet	wetenschappelijk stafmedewerker
dr PJM (Paula) Vossebeld	wetenschappelijk stafmedewerker
KS (Kirsty) Wilson, BSc.	adviseur bedrijfsvoering en kwaliteit



## Gebruikte afkortingen

ABR	Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier
BBB	project Beter Benutten Bestanden
BI	bevoegde instantie
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
Bureau GGO	Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CIBG	Uitvoeringsorganisatie van het ministerie van VWS dat (gecertificeerde) gegevens verzamelt en uitlevert. Voorbeelden zijn het BIG-register en het Donorregister.
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation
EMA	Europese registratieautoriteit voor geneesmiddelen
EU	Europese Unie
GCP	Good Clinical Practice
GNA's	grounds for non-acceptance
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
ivf	in-vitrofertilisatie
Lareb	Nederlands Bijwerkingen Centrum (Lareb)
METC	medisch-ethische toetsingscommissie
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
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
TC	toetsingscommissie
UMC	universitair medisch centrum
VHP	Vrijwillige Harmonisatie Procedure
VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Wob	Wet openbaarheid van bestuur
ZBO	zelfstandig bestuursorgaan

## Geneesmiddelenonderzoek

### Fase I

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

### Fase II

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

### Fase III

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

### Fase IV

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

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



## CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek  
Central Committee on Research Involving Human Subjects

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

## Colofon

Tekst en data Bureau CCMO  
Interviews Hedwig Neggers (CCMO)  
Engelse vertaling Kirsty Wilson (CCMO)  
Ontwerp en lay-out [Grafisch Ontwerpbureau Neo & Co, Velp](#)  
Fotografie Hedwig Neggers (interviews)  
Sam Bald (pagina 36, 65)  
Laitr Keiows (pagina 25-27)  
Dora Zett (pagina 48)  
Mik Cz (pagina 49)  
Loredana Bejerita (pagina 70)

Maart 2015

