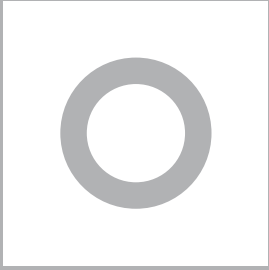




CCMO





CCMO

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.

## Inhoud

|    |  |
|----|--|
| 3  | Voorwoord  |
| 4  | Samenvatting   |
| 5  | Summary  |
| 6  | <b>Onderzoek met mensen</b>                                    |
| 6  | Onderzoek met mensen   |
| 7  | <i>Kader: Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek</i>     |
| 9  | <i>Kader: Commissie Gelijke Behandeling</i>                    |
| 9  | <i>Kader: PIF-werkgroep</i>                                    |
| 10 | <i>Kader: Ernstig incident in Engeland: de TGN1412-kwestie</i> |
| 12 | <b>‘Drie kantjes informatie, meer moet je niet willen’</b>     |
| 14 | Cijfers 2006   |
| 18 | – Afgewezen onderzoek  |
| 19 | – Minderjarigen en wilsonbekwamen                              |
| 20 | OP ZOEK NAAR EEN NIEUWE BALANS                                 |
| 22 | – Geslachtscellen en embryo’s                                  |
| 23 | <i>Kader: De grenzen van de Embryowet, het pipettenarrest</i>  |
| 24 | – Centraal beoordeeld onderzoek                                |
| 26 | <b>‘Geen andere keus’</b>                                      |
| 28 | Transparantie onderzoek  |
| 31 | MISSION CREEP EN DE JACHT OP DE PAARSE KROKODIL                |
| 32 | <b>‘Bescherming proefpersonen houdt niet op aan de grens’</b>  |
| 34 | <b>Wet- en regelgeving</b>                                     |
| 34 | Wet- en regelgeving  |
| 34 | – Evaluatie Embryowet  |
| 35 | – Besluit Centrale Beoordeling                                 |
| 36 | – Implementatie EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken        |
| 37 | <i>Kader: Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek</i>        |
| 37 | – Kaderwet Zelfstandige bestuursorganen                        |
| 38 | <b>‘De WMO gaat teveel uit van de mondige proefpersoon’</b>    |
| 40 | <b>Toetsingssysteem</b>  |
| 41 | Toetsingscommissies  |
| 53 | <i>Kader: Voorzittersoverleg</i>                               |
| 54 | <i>Kader: Secretarissenwerkgroep</i>                           |
| 56 | <b>‘Elk onderzoek zijn eigen baas’</b>                         |
| 58 | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek                      |
| 64 | Transparantie toetsingssysteem                                 |
| 65 | <i>Kader: Internetportal ToetsingOnline</i>                    |
| 66 | <b>‘De administratieve afhandeling moet efficiënter’</b>       |
| 68 | Gebruikte afkortingen  |

<sup>1</sup> Kenter MJ, Cohen AF: Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. The Lancet 2006, 368: 1387-1391.

<sup>2</sup> Stichting Kinderoncologie Nederland SKION, Jaarverslag 2005, blz 36.

## Voorwoord

13 maart 2006 begon als een gewone maandag. In de Parexel clinical research unit bij het Northwick Park ziekenhuis in Londen nuttigden acht jongelui hun ontbijt als voorbereiding op hun deelname als proefpersoon aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een dag later zouden zij wereldnieuws zijn. Zij kregen om negen uur 's ochtends een minuscule hoeveelheid TGN1412 toegediend, een veelbelovende nieuw immunologisch geneesmiddel. Binnen een uur werden zes van de acht gezonde vrijwilligers ernstig ziek (twee kregen placebo). De toestand liep langzaam uit de hand, zij kregen hoofdpijn, spierpijn, koorts, hun bloeddruk daalde, zij raakten kortademig. Aanvankelijk probeerde men hen ter plaatse te behandelen, maar de situatie verergerde alleen nog maar méér. Om één uur 's nachts lagen zij op de intensive care met een cytokinestorm. Zij ontwikkelden multiorgan failure, vingers en tenen moesten worden geamputeerd, interne organen leden onherstelbare schade. Enkel konden pas na weken de IC verlaten. Zij zullen levenslang gevolgen blijven ondervinden van hun deelname aan deze noodlottige first-in-man trial.

Dat zou bij ons niet gebeurd zijn. Kenter en Cohen beschreven in The Lancet waar het fout was gegaan en hoe het voorkomen had kunnen worden<sup>1</sup>. Hoe het voorkomen had kunnen worden? Zou het bij ons zijn voorkomen? Zou het bij ons echt niet gebeurd zijn? Zou een lokale METC van een klein ziekenhuis in een moment van onbedachtzaamheid een dergelijk protocol niet per ongeluk hebben kunnen goedkeuren, tijdens een vergadering waarbij de klinisch farmacoloog toevallig ontbrak? Dat is lastig te zeggen. Het toetsings-systeem in Nederland is anders, en naar mijn bescheiden mening beter. Wij verlangen van onze erkende METC's een minimumomzet aan protocollen, om het ontwikkelen en behouden van expertise te waarborgen. Ook verlangen wij een integrale beoordeling van

alle onderdelen van een onderzoeksdossier, en eisen wij dat alle verplichte disciplines aan de beraadslaging en besluitvorming over nieuw onderzoek deelnemen. Wij vinden dat METC's een reglement en SOP's moeten hebben. En dat zij daarnaar moeten handelen. De NVMETC visiteert. De Inspectie inspecteert. De CCMO trekt op haar beurt steekproeven uit het werk van de METC's en tracht op die manier inhoud te geven aan haar toezichhoudende taak. Dit alles met één doel: optimale bescherming van mensen die vrijwillig deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Er is één proefpersoon die in Nederland bijzondere bescherming geniet: het kind. De WMO verbiedt het verrichten van wetenschappelijk onderzoek met kinderen beneden de achttien jaar. Met slechts twee uitzonderingen: 'Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht, en waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn'. Met andere woorden, het mag wél als het onderzoek 'therapeutisch' is, en het mag ook als het 'groepsgebonden' is. In het laatste geval mogen de risico's en bezwaren niet groter zijn dan in het dagelijkse leven in een redelijk veilige omgeving. 'Verwaarloosbaar', 'minimaal' en 'redelijk veilig' zijn geen begrippen waar onderzoekers in de praktijk veel houvast aan hebben. Daar bestaat ongenoegen over, vooral bij de betrokken ouders en artsen<sup>2</sup>.

Artsen hebben het beste met hun patiënten voor, maar in hun enthousiasme denken zij vaak anders over risico's en bezwaren dan buitenstaanders. Met zijn allen hebben wij

daarom bedacht dat het een goede zaak zou zijn als derden een oogje in het zeil zouden houden. Dat leidt tot afspraken. Die leiden tot richtlijnen. Welke regels met zich meebrengen. Deze brengen wetten voort. Soms schieten die door, soms werken ze averechts: mission creep. Daar klagen multicenteronderzoekers dan weer over: 40 maal corresponderen met 40 verschillende toetsingscommissies (telkens in tienvoud: Het kopje 'Risico's' dient vervangen te worden door het kopje 'Nadelen'): 400 pakken papier van elk al gauw 10 cm. Dat is een 40 meter hoge stapel papier, ofwel 1440 kilo. Voor één multicenteronderzoek.

Leo Tolstói zei het al: wetten maken is gemakkelijker dan beleid maken.

Hans Evers, voorzitter CCMO

## Samenvatting

Het geneesmiddelenonderzoek drukte in 2006 een belangrijke stempel op de werkzaamheden van de erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissies (METC's) en de CCMO. Op 1 maart 2006 trad de gewijzigde Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking. Hiermee werd ook in ons land de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken van kracht. De gewijzigde WMO had aanzienlijke consequenties voor het merendeel van de erkende METC's. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek dienen zij voortaan ook te beschikken over een goedgekeurde klinisch farmacoloog en een ziekenhuisapotheker. Die leveren een belangrijke bijdrage bij de beoordeling van de technische informatie uit het onderzoeksdossier in de commissievergaderingen. Van de 32 erkende METC's beschikken 28 commissies eind 2006 over deze disciplines, en zijn daarmee bevoegd om geneesmiddelenonderzoek te beoordelen. Nieuw is de marginale beoordeling van het geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie. Uitvoering van deze taak ligt voor het overgrote deel bij de CCMO. De integrale inhoudelijke beoordeling van het onderzoek is in handen gebleven van de erkende METC's. De zwaarte van de beoordeling door de erkende METC is toegenomen.

Na de invoering van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken meldde een aantal EU-lidstaten een forse achteruitgang van het aantal geneesmiddelenprotocollen. Dit is ons land bespaard gebleven. Vooralsnog lijkt er slechts sprake van een lichte afname van het totale aantal ingediende geneesmiddelenprotocollen. Een selectieve afname van het geneesmiddelenonderzoek dat door (academische) onderzoekers wordt opgezet en uitgevoerd, treedt in ons land niet op.

Een speciale situatie doet zich voor bij het zogenaamde vroege fase geneesmiddelen-

onderzoek bij kinderen met een levensbedreigende ziekte. De CCMO is voorstander van een discussie over een weloverwogen balans tussen de bescherming van de kwetsbare individuele minderjarige patiënt en het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor deze doelgroep.

In maart 2006 traden ernstige bijwerkingen op bij een geneesmiddelenonderzoek in een commercieel onderzoeksinstituut in Londen die zes gezonde mannen bijna fataal werden. De CCMO bestudeerde deze TGN1412-casus in detail en publiceerde haar bevindingen in oktober in het gezaghebbende vaktijdschrift *the Lancet*. Uit de analyse blijkt dat op verschillende fronten fouten zijn gemaakt, zowel bij de opzet als de uitvoering van het onderzoek. Een gedegen onafhankelijke kritische beoordeling van de veiligheidsaspecten door de Britse bevoegde instantie ontbrak. Om dergelijke situaties in de toekomst te voorkomen, kwam de CCMO met een voorstel voor een gestructureerde risicoanalyse.

Met de komst van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken worden hoge eisen gesteld aan secretariaten van de METC's. Zij spelen een steeds belangrijker rol bij een grondig beoordelingsproces van de commissies en adequate verwerking van de vele vuistdikke dossiers. Na lange voorbereiding binnen de secretarissenwerkgroep, bepaalde de CCMO medio 2006 dat alle erkende METC's hun interne werkprocessen, taken en verantwoordelijkheden moeten hebben vastgelegd in een kwaliteitssysteem met Standard Operating Procedures (SOP's). Hiermee is een volgende stap gezet naar verdere professionalisering van de Nederlandse erkende toetsingscommissies.

Ondanks de hogere eisen die gesteld worden aan METC's en haar secretariaten, is het

aantal erkende METC's in 2006 vrijwel ongewijzigd gebleven. Slechts één METC's verloor de erkenning. Twee andere erkende METC's kondigden aan de krachten te gaan bundelen met een naburige METC.

Om de onderzoekers, toetsingscommissies en secretariaten te ondersteunen bij de indiening en beoordeling van onderzoeksdossiers werd in februari 2006, na maandenlange voorbereiding, de webportal ToetsingOnline in gebruik genomen. Met de komst van de portal is tevens het nieuwe online aanmeldingsformulier (ABR-formulier) geïntroduceerd, als eerste stap naar een volledig digitale indiening.

## Summary

Legislation relating to clinical trials with medicinal products certainly made its mark on the activities of the accredited Medical Research Ethics Committees (MRECS) and the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) in 2006. The amended Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) went into force on 1 March 2006, thereby implementing the EU Clinical Trial Directive in the Netherlands. The amended WMO had considerable consequences for the majority of accredited MRECS; they were now also required to have an approved clinical pharmacologist and a hospital pharmacist to evaluate clinical trials with medicinal products. These persons are key figures in evaluating technical information from research files in the committee meetings. Twenty-eight of the thirty-two accredited MRECS met these requirements by the end of 2006, and are therefore authorised to evaluate clinical trials with medicinal products.

The marginal evaluation of clinical trials by the competent authority is a new development. The CCMO is largely responsible for carrying out this task. The integral substantive evaluation of trials remains the responsibility of the accredited MRECS. Indeed, the work involved in the substantive evaluation by accredited MRECS has increased.

After the introduction of the EU Clinical Trial Directive, a number of EU member states reported a substantial decline in the number of research protocols with medicinal products. For the moment, however, it appears that there has only been a slight decrease in those submitted in the Netherlands. A selective decrease in trials with medicinal products developed and carried out by (academic) investigators has not been encountered here.

A special situation occurs in the case of so-called early phase clinical trials in children with life-threatening diseases. The CCMO is in favour of a discussion on a conscious balance between protecting vulnerable individual under-age patients and research into new medicinal products for this target group.

In March 2006 serious adverse effects occurred in a trial at a commercial research institute in London which proved almost fatal to six healthy men. The CCMO studied this TGN1412 case in detail and published its findings in October in the authoritative medical journal *The Lancet*. The analysis showed that mistakes had been made both in the design and conduct of the trial. No thorough independent critical evaluation of the safety aspects was carried out by the British competent authority. In order to prevent such situations in future, the CCMO proposed a structured risk analysis.

The introduction of the EU directive means that MREC secretariats must meet high requirements. They play an increasingly important role in the thorough review process by the committees and adequate processing of the many voluminous files. In mid 2006, after a long preparatory period in the secretarial working group, the CCMO determined that all accredited MRECS must lay down their internal work processes, tasks and responsibilities in a quality system with Standard Operating Procedures (SOPs). This was the next step towards further professionalisation of the accredited Dutch review committees.

Despite the higher requirements for MRECS and their secretariats, the number of accredited MRECS hardly changed in 2006. Only one MREC lost its accreditation, while two others announced independently of one

another that they intended to combine forces with neighbouring MRECS.

After months of preparation, the web portal ToetsingOnline (ReviewOnline) was launched in February 2006. Its purpose is to support investigators, review committees and secretariats alike with submitting and evaluating research proposals. The new online general assessment and registration form (ABR form) was also introduced on the arrival of the portal, as the first step towards fully-digital submission.

# Onderzoek met mensen

## Onderzoek met mensen

In Nederland wordt veel medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen verricht. Jaarlijks worden daartoe circa 1800 onderzoeksdossiers voor beoordeling ingediend bij de onafhankelijke commissies van deskundigen, de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). In een klein aantal gevallen vindt de beoordeling plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Pas als één van deze commissies het onderzoeksdossier heeft goedgekeurd, kan het onderzoek van start gaan. Dit is zo wettelijk vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo). De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen en embryo's die overblijven na een in-vitrofertilisatiebehandeling, is geregeld in de Embryowet.

In dit eerste deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de 1816 onderzoeksdossiers die in 2006 door de erkende METC's en de CCMO zijn beoordeeld in het kader van de wmo en/of de Embryowet.

Meer over de toetsingscommissies vindt u in deel 3 (Toetsingssysteem) van dit jaarverslag.

### Soorten onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat grofweg uit twee hoofdcategorieën: interventieonderzoek en observationeel onderzoek.

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

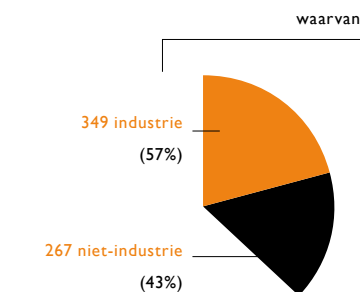
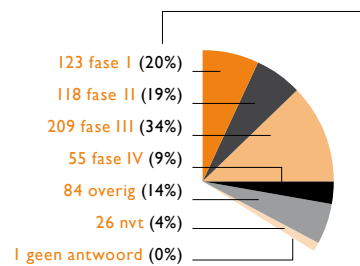
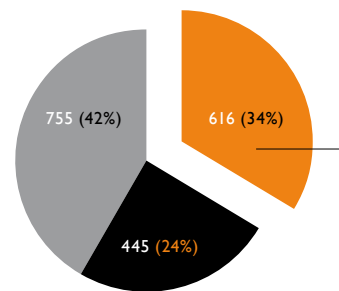
Bij observationeel onderzoek wordt er geen prikkel toegediend. Bij dit type onderzoek wordt alleen de bestaande situatie geanalyseerd.

In 2006 maakte interventieonderzoek iets meer dan de helft uit van alle beoordeelde onderzoeksdossiers (58%). De rest (42%) bestond uit observationeel onderzoek.

Het merendeel van de onderzoeksdossiers, circa 65 procent, heeft geen betrekking op geneesmiddelenonderzoek.

Een relatief klein deel van de onderzoeksdossiers wordt ingediend door de farmaceutische industrie. Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als uiteindelijk doel de registratie van het geneesmiddel voor de markt. Daarnaast wordt er in ons land relatief veel geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt met name uitgevoerd om wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassingen van reeds bestaande middelen te optimaliseren of uit te breiden.

Iets meer dan de helft van het geneesmiddelenonderzoek (57 procent, ofwel 37 procent van al het ter beoordeling ingediende onderzoek) wordt ingediend door de farmaceutische industrie.



Aantal onderzoeksdossiers in 2006

- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

totaal 1816 onderzoeksdossiers



## Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) staat omschreven aan welke eisen medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen moet voldoen. Voor de eisen ten aanzien van onderzoek met geslachtscellen en embryo's die zijn overgebleven na een IVF-behandeling, is er de Embryowet. Maar wat is nu precies wetenschappelijk onderzoek? De CCMO krijgt hier veel vragen over. Valt, bijvoorbeeld, het lokaal testen van instrumenten die gebruikt worden voor een IVF-behandeling, onder medisch-wetenschappelijk onderzoek? Om op dit punt meer duidelijkheid te geven, heeft de CCMO in 2005 een definitie opgesteld:

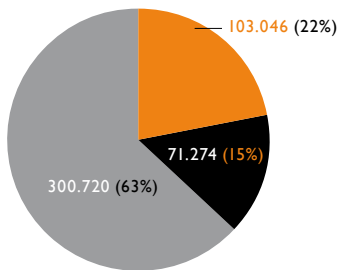
'Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen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

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

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

In haar reactie van 5 oktober 2006 op de evaluatie van de Embryowet meldt de staatssecretaris van VWS dat bovenstaande definitie voldoende helderheid biedt. Een nadere precisering van het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek in de Embryowet acht zij niet nodig.

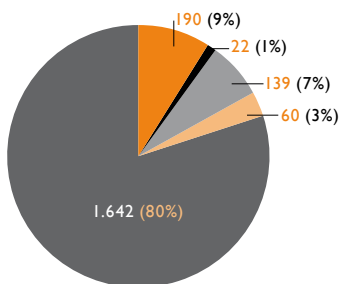
\* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven.



- onderzoek met geneesmiddelen
- overig interventieonderzoek
- observationeel onderzoek

## Aantal proefpersonen in 2006

totaal circa 475.040 proefpersonen in 2006



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

## Meeste studies zijn met wilsbekwame volwassenen\*

### Proefpersonen

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek is de inbreng van proefpersonen noodzakelijk. Zelfs als alle testen in het laboratorium en eventueel bij proefdieren goede resultaten laten zien, is onderzoek met vrijwilligers en patiënten essentieel. Alleen zo kan onderzocht worden of het nieuwe geneesmiddel of de nieuwe behandeling veilig en werkzaam is bij de mens. Uit de cijfers die de CCMO jaarlijks verzamelt, kan een globaal inzicht verkregen worden in het aantal proefpersonen dat gevraagd zal worden mee te werken bij het beoordeelde onderzoek. In de dossiers beoordeeld in 2006 geven de onderzoekers aan in totaal ongeveer een half miljoen proefpersonen (ca 475.000 mensen) nodig te hebben om hun onderzoek te laten slagen. Ruim 100.000 proefpersonen (22%) zijn betrokken bij onderzoek met geneesmiddelen, en ruim 70.000 voor het overige interventieonderzoek. De meeste mensen blijken echter betrokken bij het observationele onderzoek: ruim 300.000 (63%).

Voor het meeste onderzoek worden alleen volwassen wilsbekwame proefpersonen gevraagd (80%). Bij negen procent van de beoordeelde onderzoeks dossiers wil men onderzoek gaan uitvoeren met kinderen onder de twaalf jaar. In acht procent van de gevallen gaat het om kinderen in de leeftijdscategorie 12 t/m 17 jaar. Bij drie procent, ten slotte, is de deelname van wilsonbekwame volwassenen noodzakelijk.

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

## Commissie Gelijke Behandeling

In de eerste helft van 2006 ontving de CCMO het conceptrapport 'Selectie van proefpersonen zonder verboden onderscheid' van de Commissie Gelijke Behandeling (CGB) met het verzoek om een reactie. De CGB vindt dat nieuwe geneesmiddelen en behandelingen in een bepaalde doelgroep onderzocht moeten zijn voordat deze aan patiënten uit die betreffende doelgroep mogen worden aangeboden. In haar rapport noemt de CGB verruiming van de inclusiecriteria bij medisch-wetenschappelijk onderzoek als een van de instrumenten om dat doel te bereiken. In haar reactie meldde de CCMO de mening van de CGB op zich te steunen. Zij zette echter vraagtekens bij het voorstel van de CGB om dit doel te bereiken via verruiming van de inclusiecriteria. Naar haar mening ging het conceptadvies voorbij aan het feit dat het werken met een beperkte, homogene groep proefpersonen een essentieel en noodzakelijk onderdeel is van het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het verruimen van de onderzoekspopulatie stelt onnodig meer proefpersonen bloot aan risico's en belasting. Het verdunt bovendien de interne validiteit van het onderzoek.

De CCMO concludeerde dat de uitgangspunten van de Algemene Wet Gelijke Behandeling (AWGB) en de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) strijdig zijn. Zij pleitte er dan ook voor om de WMO toe te voegen aan de lijst met wettelijke uitzonderingen op het verbod van onderscheid.

In de tweede helft van 2006 verscheen het definitieve rapport van de CGB. De suggesties van de CCMO bleken daarin niet te zijn overgenomen.

## PIF-werkgroep

De heilige graal bij het mensgebonden onderzoek is dat proefpersonen pas kunnen deelnemen nadat zij geïnformeerde toestemming hebben gegeven, het zogeheten informed consent. Maar hoe informeer je de potentiële proefpersoon zo dat hij een weloverwogen beslissing kan nemen over de risico's en de belasting van deelname aan het onderzoek? Welke informatie moet de proefpersoon precies ontvangen? En hoe benader je hem/haar?

Naast het persoonlijke gesprek tussen onderzoeker en potentiële proefpersoon vormt de schriftelijke proefpersoneninformatie, of PIF, een belangrijk onderdeel van het informed consent proces. Helaas blijkt regelmatig dat deze schriftelijke informatie niet optimaal is. De informatiebrief is vaak te lang (vijftien pagina's zijn geen uitzondering) en het taalgebruik is veelal te ingewikkeld voor de gemiddelde proefpersoon. Soms is de tekst te wervend van toon, waardoor deze bij de proefpersoon ten onrechte de indruk kan wekken dat deelname aan het onderzoek de kansen op een geslaagde behandeling vergroot.

In het evaluatierapport van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) uit 2004 kreeg de proefpersoneninformatie veel aandacht. Mede naar aanleiding van deze evaluatie werd dit onderwerp in mei 2005 besproken met de voorzitters van de METC's. Besloten werd een PIF-werkgroep op te richten die zou moeten komen met een advies om de informatie voor de potentiële proefpersonen te verbeteren. Hiermee zou ook de beoordeling van de proefpersoneninformatie door de METC's geharmoniseerd kunnen worden, zodat voorkomen wordt dat bij één multicenteronderzoek vele verschillende versies van de proefpersoneninformatie in gebruik zijn.

Eind 2006 ontving de CCMO het advies van deze werkgroep. Begin 2007 zal het advies van de werkgroep op de CCMO-website worden geplaatst met het verzoek aan een ieder om op het stuk te reageren en suggesties aan te reiken. Het streven is dat de CCMO in 2007 met een aanpak komt die zal leiden tot een beter leesbare informatie voor de Nederlandse proefpersoon.

De PIF-werkgroep heeft zichzelf in december 2006 opgeheven.

## Ernstig incident in Engeland: de TGN1412-kwestie

In maart 2006 vond een ernstig incident plaats bij een geneesmiddelenonderzoek in het onderzoekcentrum van de firma Parexel te Londen. Zes gezonde mannen die het nieuwe geneesmiddel TGN1412 kregen toegediend, ontwikkelden in korte tijd zeer ernstige bijwerkingen. Na enkele uren werden de mannen overgebracht naar de Intensive Care van het naburige ziekenhuis en vreesde men voor hun leven. Na enige tijd wisten de artsen de toestand van de mannen te stabiliseren. Bij een van de mannen moesten enkele tenen en vingers geamputeerd worden.

Het incident trok wereldwijd de aandacht. Hoe kon dit gebeuren?

Het middel TGN1412 was het enige product van het kleine Duitse biotech bedrijf TeGenero. Het bedrijf wilde met enige voortvarendheid starten met de testen bij de mens. Daartoe werd het onderzoeksprotocol in twee EU-lidstaten ingediend, in Duitsland en in Groot-Brittannië. In Groot-Brittannië werd het voorstel inhoudelijk beoordeeld door de Britse bevoegde instantie, de MHRA. Deze overheidsinstantie keurde als eerste het voorstel goed waardoor in maart 2006 het onderzoek in Londen van start kon gaan.

Na het incident onderzocht de MHRA de gebeurtenissen en voerde zij onder andere een inspectie uit bij Parexel. In haar inspectierapport concludeert de MHRA dat het onderzoek *grosso modo* volgens de geldende wet- en regelgeving was uitgevoerd. Het desastreuze verloop was naar de mening van de MHRA veroorzaakt door een onvoorspelde reactie van het middel TGN1412 bij de mens. Haar eigen rol als beoordelaar van het TGN1412-onderzoek bleef echter buiten beschouwing.

Aangezien ook in Nederland onderzoek wordt uitgevoerd met antilichamen, heeft de CCMO tot in detail de inmiddels vrijgegeven documentatie en de beoordeling door de MHRA geanalyseerd. Eén van de constatering is dat (te) veel partijen betrokken waren bij het opzetten en uitvoeren van het TGN1412-onderzoek en de inhoudelijke regie ontbrak. Ook de veiligheidsbeoordeling van het onderzoeksdossier door de Britse bevoegde instantie was onder de maat. Grote delen van de veiligheidsbeoordeling bleken vrijwel letterlijk te zijn overgenomen uit het onderzoeksdossier. Een onafhankelijke kritische beoordeling van de veiligheidsaspecten door de Britse bevoegde instantie ontbrak.

Mogelijk speelt hierbij de wijze waarop de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken in Groot-Brittannië is geïmplementeerd een rol. Anders dan in Nederland heeft men in Groot-Brittannië gekozen voor een opsplitsing van het onderzoeksdossier bij de beoordeling. De Britse bevoegde instantie voert met enkele medewerkers de inhoudelijke beoordeling uit van de technische informatie. Van een gestructureerde interdisciplinaire uitwisseling van bevindingen en raadpleging van externe experts lijkt geen sprake te zijn. De Britse METC-toets beperkt zich louter tot een ethische beoordeling van de overige informatie.

In Nederland is gekozen voor een andere aanpak. Hier wordt het onderzoeksdossier bij de beoordeling niet opgesplitst. Het gehele dossier wordt getoetst door een erkende METC waar leden met verschillende achtergronden zich buigen over de inhoud en een interdisciplinaire beoordeling plaatsvindt. Wanneer binnen de METC te weinig expertise aanwezig is, is de commissie wettelijk verplicht extern advies aan te vragen.

Een tweede verschil tussen het beoordelingsstelsel in Groot-Brittannië en Nederland is dat in ons land de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ) geen onderdeel is van de instantie die het onderzoek beoordeelt.

Om herhaling van de gebeurtenissen in de toekomst te voorkómen, presenteerde de CCMO een voorstel voor een gestructureerde aanpak voor een risicoanalyse bij geneesmiddelenonderzoek. De bevindingen van de analyse zijn besproken tijdens het voorzittersoverleg in juni 2006 (zie voorzittersoverleg blz 53) en werden op 14 oktober 2006 gepubliceerd in *The Lancet* (zie ook het interview op blz 56).



# ‘Drie kantjes informatie, meer moet je niet willen’

Irina Uitewaal verpleegkundig specialist op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht

Irina Uitewaal is verpleegkundig specialist op de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Tevens is zij, sinds september 2003, proefpersonenlid van de METC aldaar. Vanuit die functie maakte zij afgelopen jaar deel uit van een landelijke werkgroep ter verbetering van de informatie aan de proefpersoon. Die informatie, bleek uit onderzoek, is namelijk vaak te moeilijk. Tot welk advies kwam de werkgroep?

‘Een van de hoofdpunten uit ons advies betreft de lengte van de informatiebrief. Die brieven zijn nu vaak erg uitgebreid, tot soms wel zeventien pagina’s lang. Voor de gemiddelde proefpersoon is dat gewoon teveel gevraagd. Vandaar dat wij voorstellen de informatiebrief aan de proefpersoon te beperken tot maximaal drie A4. Dat is ongeveer 1500 woorden, exclusief de bijlagen.

Drie kantjes is misschien niet veel, maar ik denk dat die norm absoluut haalbaar is. Je kunt overal een samenvatting van maken, dus ook van een onderzoek. En je hoeft als onderzoeker ook niet volledig te zijn. De informatiebrief dient om de proefpersoon een weloverwogen keuze te laten maken over deelname aan het onderzoek. Niet meer, maar ook niet minder. Wat je nu ziet is dat veel onderzoekers de brieven gebruiken om zich juridisch in te dekken. Met als gevolg, bijvoorbeeld, dat alle mogelijke bijwerkingen worden opgesomd. Ik begrijp dat wel, maar daarmee schiet je je doel voorbij. Het niveau van een tekst heeft, naast korte zinnen en eenvoudig taalgebruik, ook alles te maken met de lengte. Hoe langer een tekst, hoe groter de kans dat de lezer afhaakt. En zodra dat gebeurt, is er van een weloverwogen keuze op grond van de geschreven informatie natuurlijk geen sprake meer. Vandaar ook dat wij zeggen: noem in de brief alleen de relevante bijwerkingen, en zet zeldzame bijwerkingen in een bijlage.

Voor veel onderzoekers is het lastig om kort en bondig te schrijven. Om hen daarin te helpen hebben we de nodige hulpmiddelen ontwikkeld: een checklist, standaardindeling, voorbeeldzinnen en schrijftips. Het is de bedoeling dat al die documenten op de website van de CCMO komen te staan.

Een korte en bondige tekst schrijven is natuurlijk één ding. Veel van het welslagen van deze verbeteractie zal ook afhangen van de METC’s. In hoeverre zijn zij bereid één lijn te trekken, en hoe strikt stellen ze zich op bij de beoordeling van de informatiebrieven? Als een brief eerst vijf kantjes telt, en in een volgende ronde zijn dat er vier geworden, is dat dan voldoende? Ik denk zelf dat het een geleidelijk proces zal zijn. Het gaat om een attitudeverandering, maar het is vooral een kwestie van kennis. Ik denk dat veel mensen zich eenvoudigweg niet bewust zijn van de noodzaak van klare taal. Ik ook niet, voordat ik met deze werkgroep mee ging doen. Pas door die werkgroep is die bewustwording ontstaan. Het simpele feit dat je je doelgroep pas in meerderheid bereikt als je je tekst insteekt op VMBO-niveau. En wat dat dan concreet inhoudt, dat niveau. Dat was voor mij echt een eye opener. Ik denk dat het goed is dat de CCMO vooral daaraan de komende tijd aandacht besteedt.’



'De informatiebrief dient om de proefpersoon een weloverwogen keuze te laten maken over deelname aan het onderzoek.'

## Cijfers 2006

In 2006 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO samen 1816 onderzoeksdossiers.

Dat is ongeveer evenveel als in de twee voorgaande jaren. Ook het aandeel multicenteronderzoek bleef vrijwel ongewijzigd. In 2005 werd 36 procent van de onderzoeksdossiers uitgevoerd in meerdere instellingen, in 2006 was dat 38 procent.

Er was verder ten opzichte van het jaar ervoor sprake van een lichte afname van het aantal geneesmiddelenprotocollen. Werden in 2005 nog 664 geneesmiddelenstudies beoordeeld, in 2006 waren dat er 616.

De cijfers moeten met een slag om de arm geïnterpreteerd worden. Het is mogelijk dat de CCMO van de erkende METC's nog niet alle gegevens over 2006 ontvangen heeft.

Desondanks lijken de cijfers wel aan te geven dat er in 2006 in ons land iets minder geneesmiddelenonderzoek is ingediend dan in de vijf voorgaande jaren.

De afname van het geneesmiddelenonderzoek in 2006 komt voornamelijk voor rekening van het fase I-, II- en IV-onderzoek. Het fase III-onderzoek nam juist iets toe ten opzichte van 2005. De verhouding industrie versus niet-industrie onderzoek bleef vrijwel ongewijzigd. Zowel in 2005 als in 2006 was 57 procent van de onderzoeksdossiers afkomstig van de industrie (zie blz 6).

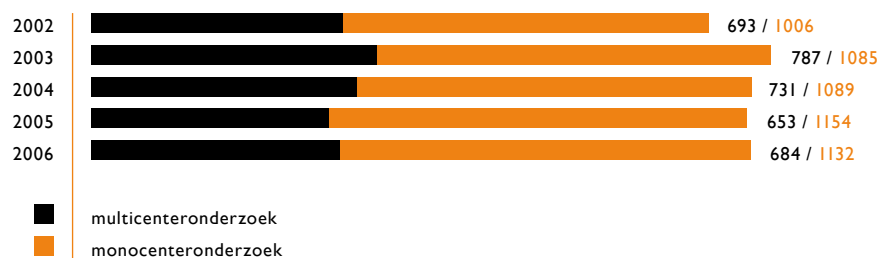
Bovengenoemde cijfers geven aan dat de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken in ons land, op 1 maart 2006, geen grote gevolgen lijkt te hebben voor de omvang van het geneesmiddelenonderzoek. Uit andere EU-lidstaten komen wel berichten dat het geneesmiddelenonderzoek aanzienlijk is teruggelopen als gevolg van de invoering van de EU-richtlijn. Met name het onderzoek dat wordt opgezet door (academische) onderzoekers zou daar afnemen. Een dergelijk achteruitgang lijkt ons land dus (vooralsnog) bespaard te blijven. Mogelijk speelt hierbij mee dat in Nederland gekozen is voor een implementatiewijze die

nauw aansluit bij de reeds bestaande situatie. De EU-richtlijn heeft in ons land hierdoor geen grote wijzigingen in de beoordelings-systematiek gebracht. De integrale beoordeling van het gehele onderzoeksdossier is in handen gebleven van de METC, en voor bepaalde typen onderzoek van de CCMO. De nieuwe bevoegde instantie (B1) voert in ons land slechts een marginale toets uit. Wel is het zo dat de toetsingscommissies meer technische gegevens moeten beoordelen. Om die reden dienen alle toetsingscommissies voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek vanaf 1 maart 2006 te beschikken over een door de CCMO goedgekeurde ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Op blz 51 van dit jaarverslag kunt u lezen welke METC's inmiddels over deze disciplines beschikken.

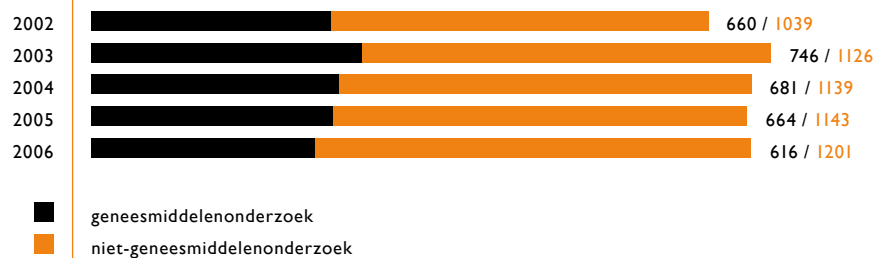
Wat betreft het type interventieonderzoek (zie blz 16) laten de cijfers verder een opmerkelijke stijging zien van het aantal protocollen op het gebied van de radiotherapie. Die aantallen gingen omhoog van elf onderzoeksdossiers in 2005 naar 25 in 2006. De komende jaren zal moeten blijken of deze stijging eenmalig is, of dat er sprake is van een structurele toename van onderzoek op het gebied van radiotherapie.



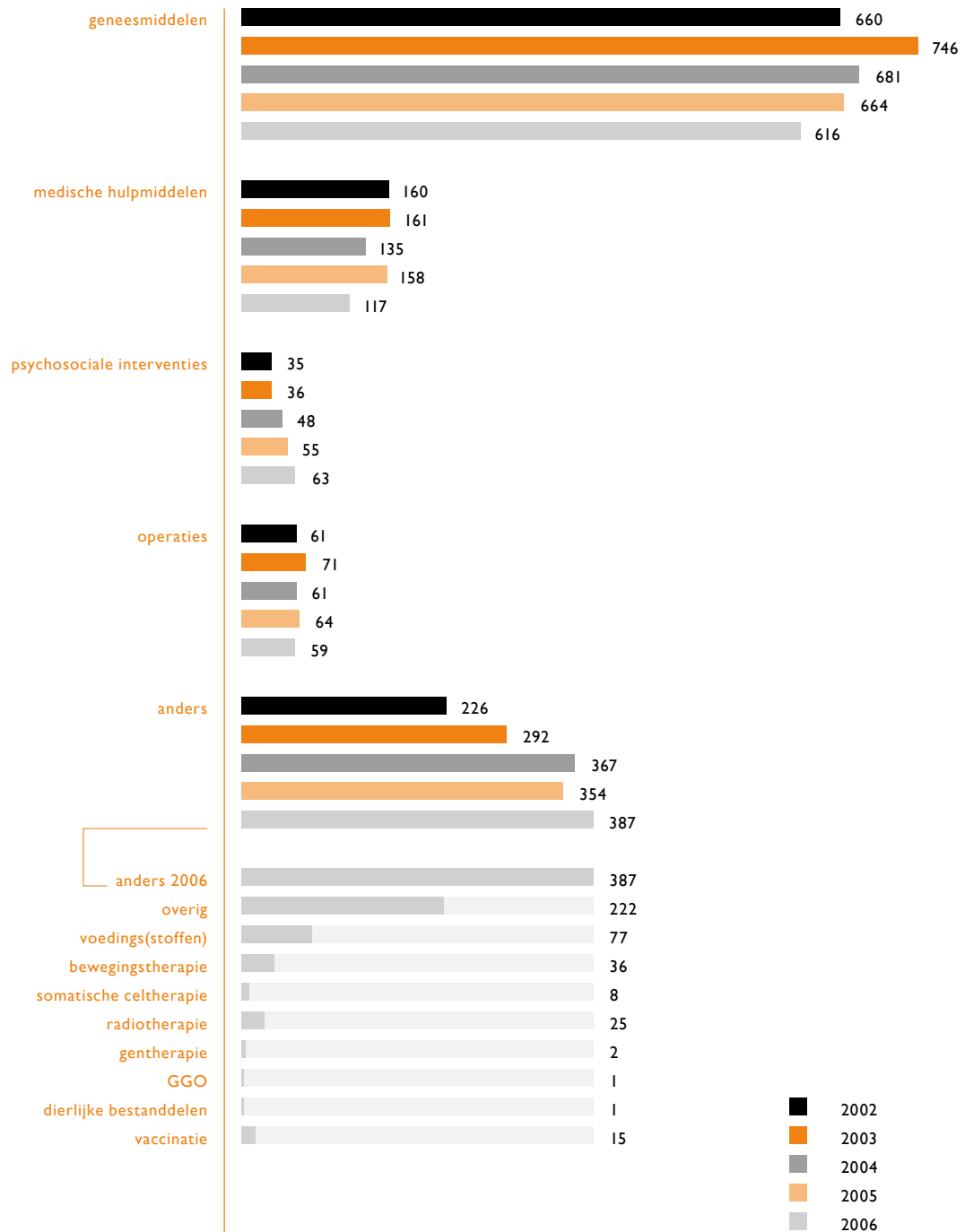
## Aandeel multicenterstudies



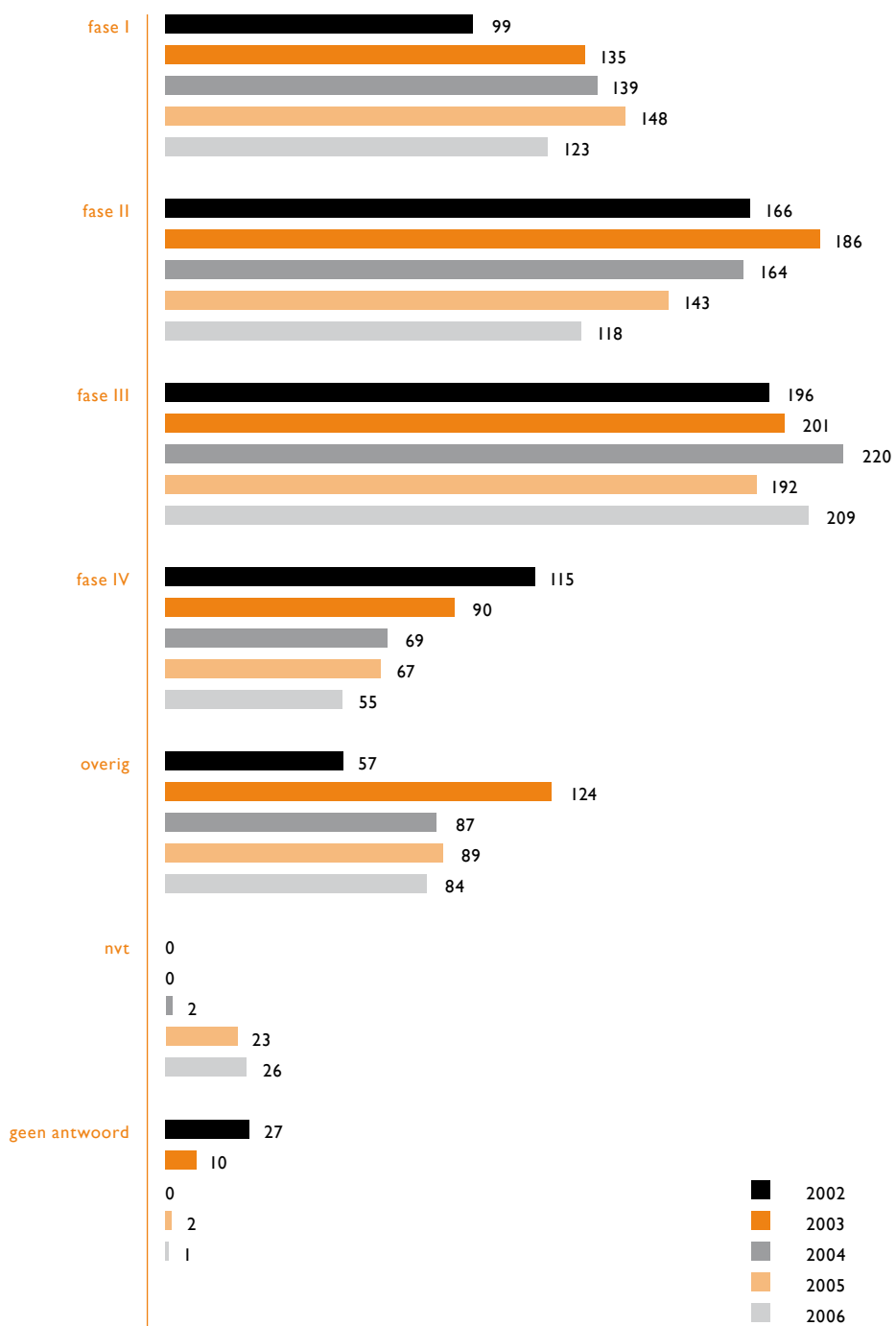
## Aandeel geneesmiddelenstudies



## Type interventieonderzoek



## Geneesmiddelenonderzoek per fase



## Afgewezen onderzoek

In totaal werden in 2006 29 negatieve oordelen afgegeven. Daarvan kwamen negen voor rekening van de CCMO. Het totale afwijzingspercentage was circa één procent. Dat is vergelijkbaar met de voorgaande jaren. Het percentage afgewezen onderzoeksdossiers bij de CCMO was in 2006 38 procent. Dat is iets meer dan in 2005, toen 32 procent van de onderzoeksdossiers door de CCMO werd afgewezen. De CCMO geeft dus aanzienlijk meer negatieve oordelen dan de erkende METC's. Mogelijk spelen hierbij een verschil in werkwijze en het type onderzoek dat de CCMO beoordeelt, een rol.

Wat betreft de werkwijze geldt dat wanneer een onderzoeksdossier naar de mening van de CCMO niet aan de wettelijke normen voldoet, de indiener in de regel éénmaal de kans krijgt om de aanvraag aan te passen. Wanneer deze aanpassingen niet tot het gewenste resultaat leiden, volgt een negatief oordeel. Het staat de onderzoeker vervolgens vrij om een nieuwe versie van het onderzoeksdossier op te stellen en een hernieuwde aanvraag bij de CCMO in te dienen. De METC's daarentegen lijken de onderzoekers meer ruimte te bieden om hun onderzoeksdossier aan te passen voordat het definitieve oordeel gegeven wordt.

Daarnaast speelt waarschijnlijk mee dat de CCMO alleen onderzoek beoordeelt waarvoor strengere eisen gelden. Niet-therapeutisch onderzoek met kinderen bijvoorbeeld, moet aan extra wettelijke criteria voldoen om voor goedkeuring in aanmerking te komen. Dit onderzoek mag niet meer dan minimale risico's en verwaarloosbare bezwaren kennen. Bovendien moet het onderzoek groepsgebonden zijn. Dit betekent dat wanneer hetzelfde onderzoek ook uitgevoerd kan worden met volwassenen, het onderzoek niet mag plaatsvinden met kinderen.

De extra eisen plaatsen de CCMO soms voor een lastig dilemma. Noodzakelijk en belangrijk onderzoek met kinderen moet de commissie soms op louter formele gronden afwijzen. Elders in dit jaarverslag (zie blz 20) vindt u een thematekst over dit dilemma.

### Beroepen

In 2006 is door onderzoekers en opdrachtgevers vier keer beroep aangetekend tegen een negatief oordeel van een METC. Dit waren allemaal geneesmiddelenstudies, die nog vóór 1 maart 2006 waren beoordeeld. Drie van de vier beroepen zijn door de CCMO afgewezen. De commissie meende daarbij steeds dat de METC op goede gronden een negatief oordeel had gegeven. Eén beroep was nog niet afgerond aan het einde van het jaar. De onderzoekers en de METC die het negatieve oordeel had gegeven zijn na de hoorzitting in overleg getreden om een oplossing te vinden.

In 2006 heeft ook de afhandeling van twee in 2005 ingediende beroepen gespeeld. Het ene is in het begin van het jaar ingetrokken door de opdrachtgever. Het andere beroep had de CCMO in 2005 al gegrond verklaard, zodat de CCMO het onderzoeksdossier opnieuw zou beoordelen. Omdat het dossier echter niet compleet was, kon de CCMO niet tot een eindoordeel komen. In de loop van 2006 bleek dat ernstige bijwerkingen in andere landen bij gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel de opdrachtgever ertoe hebben gebracht het onderzoek voortijdig te beëindigen, zodat het beroep daarmee is komen te vervallen. In totaal heeft de CCMO daarmee zes beroepen in 2006 behandeld.

### Bezwaren

Tegen een oordeel van de CCMO kan een onderzoeker bezwaar aantekenen bij de CCMO zelf. In 2006 is dit zes maal gedaan,

op de in totaal negen negatieve oordelen die de commissie heeft gegeven.

Eén bezwaar is in 2006 afgewezen, een ander bezwaar werd ingetrokken door de opdrachtgever na overleg met de CCMO op een hoorzitting. Van de overige vier bezwaren was de afhandeling in 2006 nog niet afgerond, deze zijn allemaal kort voor het einde van het jaar ingediend. Twee bezwaren hadden betrekking op twee verschillende, maar gerelateerde, genterapie/celtherapie onderzoeksdossiers van een buitenlands bedrijf. Op blz 24 van dit jaarverslag vindt u meer achtergrondinformatie over de afwijzing van deze protocollen. Eind 2006 was de afhandeling van beide bezwaren nog niet afgerond. Eén nog in 2005 ingediend bezwaar is ook in 2006 niet afgerond. Er zou nader overleg volgen met de onderzoeksgroep, die echter van bezetting wijzigde, waardoor de voortgang van de studie onzeker was.

## Minderjarigen en wilsonbekwamen

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

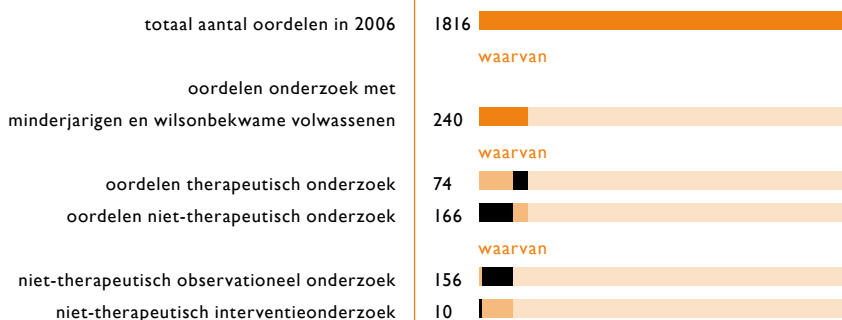
- therapeutisch onderzoek. Hiervan is sprake als het onderzoek mede aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen;
- niet-therapeutisch, groepsgebonden onderzoek. Hiervan is sprake als de studie niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, maar alleen kan worden uitgevoerd met medewerking van de proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort. Als extra eis stelt de wmo dat de risico's bij dergelijk onderzoek verwaarloosbaar moeten zijn, en de bezwaren minimaal.

Van de in totaal 1816 beoordeelde onderzoeksdossiers in 2006 waren in 240 gevallen minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen bij het onderzoek betrokken. De stijgende trend van de afgelopen jaren heeft zich hiermee niet doorgezet: in de periode 2002–2005 waren het er achtereenvolgens 216, 256, 271 en 280.

De 240 oordelen betroffen in 74 gevallen therapeutisch (interventie)onderzoek en in

166 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij de niet-therapeutische onderzoeken ging het 156 maal om observationeel onderzoek en tien maal om niet-therapeutisch interventieonderzoek. De afgelopen vier jaar is bij het niet-therapeutisch interventieonderzoek een duidelijke daling te zien: 41 in 2003, 25 in 2004, achttien in 2005 en tien in 2006. Het aantal onderzoeksdossiers voor observationeel onderzoek bedroeg 156. Dit is een lichte stijging ten opzichte van de jaren ervoor. De CCMO is verplicht de niet-therapeutische interventieonderzoeken te beoordelen, dat waren er in 2006 dus tien. De rest, 230 dossiers, was voor rekening van de erkende METC's.

## Indeling onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen



# Op zoek naar een nieuwe balans

## Vroege fase geneesmiddelenonderzoek met kinderen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen wordt in onze samenleving niet als vanzelfsprekend gezien. Onderzoek kan namelijk risico's met zich meebrengen en is soms ook belastend. We willen juist onze kinderen graag beschermen tegen risico's en belastende ingrepen. Bovendien ligt bij onderzoek de nadruk op het verkrijgen van kennis en meestal niet op het boeken van gezondheidswinst voor de persoon in kwestie. Bij een behandeling ligt de nadruk juist wel op het verkrijgen van een gezondheidswinst voor de patiënt.

### **Wettelijke eisen**

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen staat de laatste tijd volop in de belangstelling. Reden hiervan is het feit dat veel geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven, alleen bij volwassenen zijn getest op werkzaamheid en veiligheid. Dit is een ongewenste situatie. Een kind zou theoretisch veel sterker, maar soms ook minder sterk op een nieuw geneesmiddel kunnen reageren dan een volwassene. Ook als de dosis voor het verschil in lichaamsgewicht wordt gecorrigeerd. Binnen de Europese Unie wordt inmiddels gepleit voor meer onderzoek bij kinderen zodat er meer inzicht ontstaat in de veiligheid en de werkzaamheid van geneesmiddelen bij hen.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen is dus belangrijk. Maar helaas blijkt dat in de praktijk soms lastig te zijn. Zolang de kinderen die aan deze studies deelnemen er zelf direct baat bij kunnen hebben, zijn deze studies in principe toegestaan. Maar dan moeten wel het risico en de belasting voor het kind opwegen tegen het nut dat het kind zal ondervinden. Moeilijker ligt het echter bij studies waar de kinderen zelf geen baat bij zullen hebben. Te denken valt bijvoorbeeld aan vroege fase onderzoek naar vormen van nog onbehandelbare kanker die (vrijwel) uitsluitend bij kinderen voorkomen. Dit zogeheten niet-therapeutische onderzoek is in Nederland bij kinderen alleen toegestaan als de belasting minimaal is, en de risico's verwaarloosbaar zijn. Bij deze aanvullende eisen zit 'm de pijn: vroege fase geneesmiddelen onderzoek voldoet in de regel niet aan deze wettelijke eisen.

### **Ervaring**

De CCMO zou graag zien dat er een discussie komt in Nederland over onderzoek bij kinderen als ze daar zelf geen baat van kunnen hebben. Ze begrijpt de terughoudendheid van de wetgever indertijd bij het opstellen van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de keuze voor de aanvullende eisen voor onderzoek met kinderen. Met die wet werd immers voor het eerst in de Nederlandse geschiedenis regels opgesteld voor onderzoek met proefpersonen. Op dat moment was nog onduidelijk hoe de nieuwe wet in de praktijk zou uitpakken.

Inmiddels zijn we een aantal jaren verder en is duidelijk dat de toetsingscommissies het onderzoek nauwkeurig beoordelen, en de onderzoekers het zorgvuldig uitvoeren. We hebben op die manier in ons land inmiddels de nodige ervaring opgebouwd. We hebben daarbij ook geconstateerd dat belangrijk niet-therapeutisch onderzoek met kinderen vanwege de criteria uit de WMO in Nederland soms niet mogelijk is. Tegen die achtergrond lijkt het redelijk de vraag te stellen of de mogelijkheden voor vroege fase geneesmiddelenonderzoek bij kinderen verruimd zouden moeten worden.

### **Vragen**

Deze discussie is niet eenvoudig. Er zullen nog veel vragen beantwoord moeten worden. Moet er bijvoorbeeld onderscheid gemaakt worden tussen niet-therapeutisch onderzoek bij kinderen tot twaalf jaar en kinderen vanaf twaalf jaar? De wetgever gaat er vanuit dat kinderen vanaf twaalf jaar zelf ook een afweging kunnen maken: zij moeten samen met hun ouders toestemming geven voor deelname aan een onderzoek. En hoe zit het met de internationale verdragen en regelgeving zoals het Verdrag mensenrechten en biogeneeskunde en de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken? Is een aanpassing van de Nederlandse wetgeving überhaupt wel mogelijk?

Ook kan men zich afvragen of de discussie uitsluitend gevoerd moet worden over levensbedreigende ziekten, of over alle aandoeningen die (vrijwel) uitsluitend bij kinderen voorkomen. In dit verband wordt soms opgemerkt dat zieke kinderen door hun ervaring met een levensbedreigende aandoening geestelijk ouder zijn dan hun gezonde leeftijdsgenoten. Zij zouden hun belang beter kunnen inschatten. Ook wordt genoemd dat zieke kinderen al gewend zijn aan procedures die normaal als belastend beschouwd kunnen worden. Door hen zou die belasting als minimaal worden ervaren. Daarentegen zou ook het omgekeerde kunnen gelden; deze belasting voor het onderzoek komt nog eens bovenop hetgeen zij al moeten doorstaan en zou juist daarom niet minimaal zijn. Bovendien zou het hun aversie tegen medische procedures binnen hun behandeling mogelijk vergroten.

### **Discussie**

Kortom, veel vragen die niet eenvoudig te beantwoorden zijn. Dat betekent echter niet dat we de discussie uit de weg moeten gaan. Een zuiver en zorgvuldig debat met goede argumenten is noodzakelijk om de juiste balans te vinden tussen bescherming van minderjarige proefpersonen enerzijds en kennisvermeerdering anderzijds, met als gevolg daarvan hopelijk betere behandelingen voor toekomstige patiëntjes voor wie de medische wetenschap nu nog vrijwel met lege handen staat. De CCMO wil aan deze discussie graag haar steentje bijdragen.

## Geslachtscellen en embryo's

In 2006 ontving de CCMO twee nieuwe dossiers over onderzoek met embryo's. Beide onderzoekprotocollen werden door de CCMO goedgekeurd. Het eerste protocol betrof een onderzoek naar de risico's en effecten van Testiculaire Sperma Extractie (TESE) bij mannen met een zogenaamde non-obstructieve azoöspermie. Een eerder voorstel van dezelfde onderzoeksgroep was door de CCMO in 2005 afgewezen. De CCMO was van mening dat het nieuw ingediende protocol wel voldeed aan de wettelijk eisen en keurde het eind 2006 goed.

Het tweede protocol had betrekking op een onderzoek naar immunologische factoren in de interactie tussen het embryo en het endometrium die het succes van implantatie zouden kunnen beïnvloeden. Na enige aanpassingen van het protocol werd het voorstel door de commissie goedgekeurd. In 2006 werd de beoordeling van één onderzoeksdossier dat in 2005 was ingediend, afgerond en goedgekeurd. Het betrof een onderzoek naar het effect van luteïserend hormoon op de kwaliteit van het embryo. De beoordeling van een derde onderzoeksdossier, ingediend in 2005, kon ook in 2006 niet worden afgerond.

In 2006 ontving de CCMO één onderzoeksvoorstel met eicellen. Het betrof onderzoek met restecellen die tijdens een IVF-behandeling niet bevrucht blijken te worden. Het onderzoeksdossier bleek niet volledig, waardoor de beoordeling niet kon starten. Daarnaast ontstond eind 2006 een discussie over de vraag of de CCMO wel bevoegd is om onderzoek met restecellen te beoordelen. Op basis van de Embryowet is de CCMO slechts bevoegd om onderzoek met rest-embryo's te beoordelen. De vraag is of ten aanzien van dit onderzoek de WMO van

toepassing is. De CCMO zal zich begin 2007 hierover uitspreken.

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

### Nieuwe ontwikkelingen

Op basis van de Embryowet is de CCMO wettelijk verplicht jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. Vanwege de kosten is, in overleg met de staatssecretaris van VWS, bij de inwerkingtreding besloten voor een bescheiden rapportage in het CCMO-jaarverslag.

De jaarlijkse rapportage komt ook aan de orde in het evaluatierapport van de Embryowet dat in 2006 verscheen. In haar reactie van 5 oktober 2006 op het evaluatierapport meldde de staatssecretaris dat naar haar mening de wettelijke plicht van de CCMO om jaarlijks nieuwe ontwikkelingen te signaleren niet meer nodig is. Zij kondigde aan dat de Embryowet op dit onderdeel aangepast zal worden. Wanneer in 2007 de gewijzigde Embryowet een feit is, zal de CCMO niet meer rapporteren over nieuwe ontwikkelingen.

In 2006 kwam met name in Groot-Brittannië de discussie op gang over het gebruik van dierlijke eicellen voor transplantatie van het genetisch materiaal uit lichaamscellen van patiënten. Onderzoekers willen via deze kerntransplantatie patiëntspecifieke embryonale stamcellen genereren. Met deze stamcellen hopen zij de moleculaire mechanismen die een rol spelen bij de ziekte van de patiënt, in kaart te brengen. Met name bij ziekten met een nog onbekende oorzaak en waarvoor geen goed onderzoeksmodel beschikbaar is, zoals bijvoorbeeld bij

de ziekte Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS), zouden deze stamcellen van nut kunnen zijn om de ziekte te bestuderen.

De belangrijkste reden om voor de kerntransplantatie dierlijke eicellen te gebruiken is het feit dat het verkrijgen van voldoende menselijke eicellen voor stamcelonderzoek problematisch is en ethisch gevoelig ligt. De plannen van de Britse wetenschappers kregen veel commentaar in de media. Eind 2006 hadden de onderzoekers nog geen toestemming van de Britse autoriteiten om hun experimenten uit te voeren.

De kwestie kwam ook aan bod in het evaluatierapport van de Embryowet en de omschrijving van het begrip embryo. Volgens de Embryowet is een embryo 'een cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens.' Onderzoek waarbij een kern van een dierlijke eicel wordt vervangen door die van een menselijke lichaamscel, valt mogelijk niet onder de Embryowet. De cel die ontstaat uit de beschreven kerntransplantatie, heeft namelijk niet het vermogen om uit te groeien tot een mens. Als gevolg hiervan zou dergelijk onderzoek uitgevoerd kunnen worden zonder toetsing door de CCMO vooraf. In haar reactie op het evaluatierapport gaf de staatssecretaris aan dat er momenteel geen noodzaak is om de Embryowet op dit punt te wijzigen. Naar de mening van de staatssecretaris komt dit onderzoek weinig voor en zijn de claims van eerder onderzoek waarbij een dergelijke kerntransplantatie werd uitgevoerd, in twijfel getrokken.



## De grenzen van de Embryowet, het pipettenarrest

Op 1 september 2002 is de Embryowet in Nederland in werking getreden. Deze wet bepaalt dat onderzoek met embryo's, en met geslachtscellen waarmee embryo's tot stand worden gebracht, door de CCMO beoordeeld dient te worden. Overig onderzoek met geslachtscellen valt niet onder de Embryowet maar onder de WMO. Dit moet ingevolge het Besluit Centrale Beoordeling ook door de CCMO beoordeeld worden.

In 2005 ontving de CCMO een onderzoeksprotocol met de vraag of het daarin beschreven onderzoek gezien moest worden als medisch-wetenschappelijk onderzoek met embryo's of geslachtscellen. Het betrof het vergelijken van twee instrumenten die bij een IVF-behandeling gebruikt werden. Beide instrumenten waren al in de handel. Het betreffende laboratorium wilde vaststellen of het goedkopere instrument in het eigen laboratorium even goede resultaten opleverde als het tot dan toe gebruikte, duurdere instrument, zowel wat betreft de kwaliteit van de tot stand gebrachte embryo's als wat betreft de zwangerschapsresultaten.

Het protocol is in de plenaire vergadering van de CCMO besproken. De commissie kwam tot de conclusie dat, hoewel het hier wel gaat om een systematische gegevensverzameling, de resultaten niet gebruikt werden om een wetenschappelijke vraag te beantwoorden, maar om op lokaal niveau de kwaliteit van de behandeling te borgen. Naar de mening van de CCMO is hier dan ook geen sprake van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's. De Embryowet werd niet van toepassing geacht en toetsing door de CCMO niet nodig.

De CCMO vindt het zeer zorgvuldig dat kwaliteitsonderzoek uitgevoerd wordt, en vindt dit soort voorbeelden zeer bruikbaar voor de discussie over de grenzen van de reikwijdte van de Embryowet. De commissie wilde daarom een beeld krijgen van het onderzoek dat op het terrein van kwaliteitsborging gedaan wordt in de Nederlandse IVF-laboratoria. Dit kan zowel op het gebied van technische instrumenten (pipetten, kweekmedia etc), als op het gebied van klinische onderdelen van de behandeling zijn. Zij verzocht derhalve de Nederlandse IVF-laboratoria om een jaar lang, van 1 juli 2005 tot 1 juli 2006, bij te houden welke onderzoeken zij uitvoerden op het terrein van lokale kwaliteitsborging.

Deels rechtstreeks en deels via de vereniging van klinisch embryologen KLEM ontving de CCMO bericht van twaalf centra. Drie voerden geen onderzoek op dit gebied uit, negen wel. In totaal ging het om negentien studies. Bij zeven ervan vergeleek men een nieuw kweekmedium met het op dat moment gebruikte medium. Vier maal werd een nieuwe methode om embryo's in te vriezen respectievelijk weer te ontdooien, vergeleken met de op dat moment gebruikte methode. Vier maal betrof het de introductie van nieuwe pipetten of andere instrumenten. Twee maal betrof het een nieuwe batch minerale olie, en twee maal het inwerken van nieuw personeel.

## Centraal beoordeeld onderzoek

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

- onderzoek op het gebied van genterapie
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen
- onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet (zoals heroïneverslaving)
- onderzoek op het gebied van celtherapie (per 1 februari 2006)
- onderzoek naar vaccinontwikkeling (per 1 februari 2006)
- onderzoek met anti-sense oligonucleotiden (per 1 februari 2006)
- onderzoek met RNA-interferentie (per 1 februari 2006)
- niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen
- onderzoek met geslachtscellen, waarbij voor het verkrijgen van deze cellen de proefpersonen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen (bv langs chirurgische weg verkrijgen van sperma)
- onderzoek met geslachtscellen waarbij in het kader van een IVF-behandeling embryo's tot stand gebracht worden (Embryowet)
- onderzoek met embryo's die zijn overgebleven na IVF-behandeling (restembryo's) (Embryowet)

De METC's beoordelen de overige typen onderzoek.

In de vorige subhoofdstukken zijn van de laatste vier onderzoeksgebieden de cijfers en ontwikkelingen uitgebreid aan de orde geweest. In dit gedeelte van het verslag wordt nader gekeken naar de overig genoemde onderzoeksgebieden. Deze typen onderzoek zijn lastig in te delen naar type proefpersoon. Als criterium

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

In totaal ging het in 2006 om veertien oordelen:

### Genterapie

In 2006 ontving de CCMO van een buitenlands biotech bedrijf twee onderzoeks dossiers waarbij gebruik gemaakt werd van een tumorvaccin bestaande uit genetisch gemodificeerde allogene prostaatkankercellijnen.

Achtergrond van beide studies was het onderzoek naar het opwekken van een immuunrespons tegen prostaatkankercellen in het lichaam van de patiënten. Beide onderzoeks dossiers werden door de CCMO afgewezen.

De CCMO vond het vetorecht van de opdrachtgever bij de publicatie van de onderzoeksresultaten onacceptabel. Ook de mogelijkheden voor een voortijdige beëindiging van het onderzoek door de opdrachtgever vond de CCMO te ruim geformuleerd. Daarnaast was de commissie van mening dat de informatie voor de proefpersoon te lang en te wervend van toon was.

De vierde afwijzingsgrond betrof het feit dat de opdrachtgever de CCMO niet had geïnformeerd over het feit dat de Italiaanse bevoegde instantie de kwaliteitsgegevens van de allogene prostaatkankercellijnen als onvoldoende had aangemerkt.

Tegen beide besluiten tekende de opdrachtgever bij de CCMO bezwaar aan. Tijdens de bezwaarprocedure werden nieuwe versies van de beide onderzoeks dossiers bij de CCMO ingediend waarin tegemoet gekomen werd aan de bezwaren van de commissie. Ook de vragen van de Italiaanse bevoegde instantie heeft de opdrachtgever tijdens de bezwaarprocedure adequaat beantwoord.

Aan het einde van het verslagjaar was de bezwaarprocedure nog niet volledig afgerond.

### Xenotransplantatie

Voor onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen geldt in Nederland een wettelijk verbod. Toetsing van onderzoek met dode dierlijke bestanddelen wordt gedaan door de erkende METC's. In 2006 zijn in Nederland geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie ontvangen.

### Celtherapie

In totaal werden in 2006 vijf onderzoeks dossiers op het gebied van de somatische celtherapie besproken. Twee daarvan werden afgekeurd. Eén afgewezen protocol betrof een onderzoek van een buitenlandse opdrachtgever naar urine-incontinentie. De CCMO was van mening dat het onderzoeks dossier van te geringe kwaliteit was om de deelname van proefpersonen aan dit onderzoek te rechtvaardigen. Het andere afgewezen onderzoek betrof de toediening van autologe mesenchymale stamcellen bij patiënten met hartfalen. De CCMO was van mening dat veel essentiële informatie ontbrak.

De administratieve afhandeling was door onderbezetting op het secretariaat van de CCMO eind 2006 nog niet afgerond. Het derde celtherapieprotocol betrof de injectie van autologe mononucleaire beenmergcellen in de kuitspier van patiënten met perifeer vaatlijden. De CCMO ging eind 2006 akkoord met de uitvoering van het onderzoek, maar ook hier kon de administratieve afhandeling niet meer voor einde van het verslagjaar afgerond worden. Het vierde, eveneens goedgekeurde celtherapieprotocol betrof een onderzoek naar de co-transplantatie van donor mesenchymale stamcellen bij patiënten die een beenmergtransplantatie moeten ondergaan. Het vijfde celtherapie-

protocol, ten slotte, betrof een onderzoek naar de behandeling van een adenovirusinfectie bij kinderen die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan. Het onderzoek richtte zich op het genereren van donor-specifieke immunologische cellen die de adenovirusinfectie bij de kinderen te lijf zouden kunnen gaan.

### Vaccins

De CCMO heeft zes onderzoeksdoSSIERS met vaccins beoordeeld, waarvan ze er één heeft afgewezen. Het betrof hier een onderzoek naar de veiligheid en immunoreacties van verschillende doseringen van een vaccin tegen gordelroos. De CCMO was van mening dat de power van de studie ontoereikend was om de vele vraagstellingen binnen dit onderzoek adequaat te kunnen beantwoorden.

De andere vijf onderzoeksdoSSIERS zijn allemaal goedgekeurd. Twee onderzoeksdoSSIERS hadden betrekking op een HPV-vaccin tegen onder andere baarmoederhalskanker. Eén onderzoeksdoSSIER ging over de veiligheid en immunogeniciteit van een H5N1 griepvaccin. Het vierde vaccinonderzoek betrof een onderzoek naar de incidentie van griep en griepgerelateerde complicaties bij ouderen die een griepvaccinatie hebben gehad. Het laatste vaccinonderzoek had als doel om bij volwassenen de ontwikkeling van immuniteit te bestuderen na een meningokokken type C-vaccinatie (tegen hersenvliesontsteking).

### RNA-i

De CCMO kreeg in het verslagjaar één onderzoeksdoSSIER op het gebied van RNA-interferentie voorgelegd. Het betrof een onderzoek met gezonde vrijwilligers. De CCMO was van mening dat meer preklinisch onderzoek verricht moest worden voordat dit onderzoek bij gezonde vrijwilligers van start zou kunnen gaan. Ook was de commissie van mening dat bij uitvoering van het onderzoek

bij de mens de monitoring uitgebreid zou moeten worden, zodat eventueel ongunstige neveneffecten vroegtijdig opgemerkt zouden worden. De buitenlandse opdrachtgever deelde de opvattingen van de CCMO niet. Het onderzoeksdoSSIER bleef ongewijzigd, waarna de commissie het afkeurde. De opdrachtgever tekende bij de CCMO bezwaar aan. Na de hoorzitting besloot de opdrachtgever het bezwaar in te trekken waarmee et negatieve oordeel onherroepelijk werd.

### Overig

In 2006 heeft de CCMO geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van anti-sense oligonucleotiden en heroïne-onderzoek ter beoordeling ontvangen.

# ‘Geen andere keus’

---

Wiebe Koers patiënt en proefpersoon

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen heeft tot doel de proefpersoon te beschermen. Tegen ondeugdelijk onderzoek, onredelijke risico's en al te zware belasting. Ook is er een uitgebreide toestemmingsprocedure. Zodat de proefpersoon weet waar hij aan begint. Maar hoe pakt dat alles uit in de praktijk? Wiebe Koers, 51 jaar, heeft kanker en vertelt over het onderzoek waar hij aan meedoet.

‘Ik heb een melanoom in het oog, met uitzaaiingen naar de lever. Het oogmelanoom is geconstateerd in juni 2002. Ik had wat moeite met het zien van diepte. Na de behandeling bleef ik onder controle in verband met mogelijke uitzaaiingen. In augustus 2006 waren er op de echo vlekken op mijn lever te zien. Nader onderzoek wees uit dat het inderdaad ging om een uitzaaiing naar de lever. Het ontdekken van de uitzaaiing is er dus bij een preventieve controle uitgekomen en niet vanwege klachten.

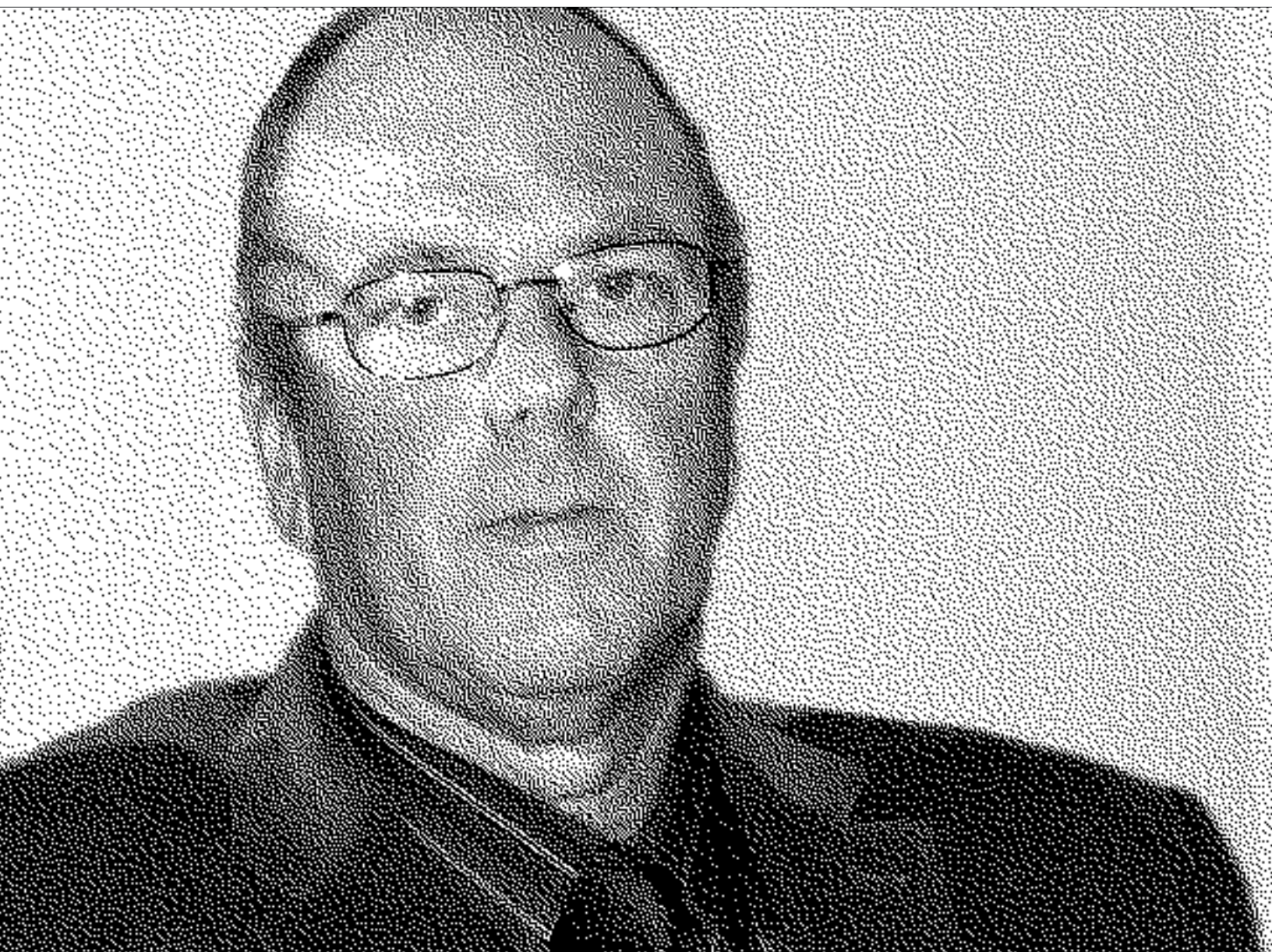
Eind december 2006 attendeerde mijn arts me op een onderzoek naar kanker. Het ging om een fase 1-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacokinetiek van een bepaald middel. Toen ik daarover hoorde dacht ik: misschien heb ik er wat aan. En anders help ik er allicht anderen mee. Ik kreeg een folder mee naar huis en heb daarna een gesprek gehad. Tijdens dat gesprek heb ik ook meteen mijn toestemming gegeven.

De informatiebrief die ik meekreeg telde elf pagina's, met een bijlage van vijf pagina's. De risico's die erin stonden waren afname van het aantal bloedcellen, met kans op bloedarmoede en/of verhoogd risico op infecties en diarree. Er was ook kans op haaruitval. Ik had en heb daar geen problemen mee, als het mij maar helpt.

Ik kreeg een week bedenktijd, maar hoefde er niet lang over na te denken. Het is de enige mogelijkheid voor mij om m'n ziekte eventueel tot staan te brengen. Daarom heb ik ook geen gebruik gemaakt van de mogelijkheid om met vragen naar een onafhankelijke arts te gaan. Ik heb immers geen andere keus. Ik heb er natuurlijk wel uitgebreid met mijn familie over gesproken. De informatiebrief vond ik daarbij nuttig. Uiteindelijk heb ik na die week toestemming gegeven. De informatieprocedure vond ik overigens goed.

Begin januari 2007 ben ik met het onderzoek gestart. Ik heb tot nog toe drie keer een infuus gekregen, elke twee weken krijg ik er één. Verder heb ik om de drie dagen een bloedafname. Tot dusverre heb ik, gelukkig, geen last van bijwerkingen. Ik merk eigenlijk geen verschil. Ik kan daardoor ook nog gewoon werken - ik ben werkzaam als administratief en buitendienst ambtenaar bij de rijksoverheid. M'n leidinggevende verleent alle medewerking en m'n collega's zijn zeer belangstellend. M'n familie en vrienden reageren ook positief, ook omdat men weet dat dit de enige mogelijkheid voor mij is.

Ik weet dat ik elk moment mag stoppen met het onderzoek. Maar dat overweeg ik niet. Het gaat op zich prima met me. Ik kan iedereen aanraden om aan dit onderzoek mee te doen.'



'Ik kan iedereen aanraden  
om aan dit onderzoek  
mee te doen.'

## Transparantie onderzoek

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is alleen mogelijk dankzij de bereidheid van proefpersonen (patiënten en gezonde vrijwilligers) om hieraan een bijdrage te leveren. Meestal kunnen de patiënten zelf geen direct klinisch voordeel verwachten van hun participatie aan een studie. Desondanks zijn jaarlijks vele duizenden patiënten in ons land betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een van de redenen waarom proefpersonen deelnemen aan een onderzoek is omdat zij verwachten hiermee een bijdrage te leveren aan de vooruitgang van de medische wetenschap. Op deze wijze hopen zij dat toekomstige patiënten baat zullen hebben bij de resultaten die voortkomen uit het onderzoek waaraan zij deelnemen.

Een belangrijk onderdeel van medisch-wetenschappelijk onderzoek is de uitwisseling van resultaten en bevindingen in de wetenschappelijke wereld. Hiertoe worden sinds jaar en dag de onderzoeksresultaten gepubliceerd in wetenschappelijke vak-tijdschriften. Helaas blijkt niet al het wetenschappelijke onderzoek te worden gepubliceerd. Enerzijds komt dit omdat de vak-tijdschriften zich met name richten op de artikelen met de interessante onderzoeksresultaten. Artikelen met minder interessante bevindingen worden door de tijdschriften soms geweigerd voor publicatie. Daarnaast is gebleken dat opdrachtgevers er soms bewust voor kiezen om ongunstige onderzoeksresultaten niet bekend te maken. Zij vrezen dat openbaarmaking van deze onderzoeksresultaten negatieve gevolgen heeft voor het bedrijf of de instelling.

Naar aanleiding van enkele incidenten hebben in 2005 de redacteurs van een aantal vooraanstaande biomedische tijdschriften, verenigd in het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), aanvullende

eisen gesteld aan een onderzoek om voor publicatie in aanmerking te komen. Alleen wanneer voorafgaande aan de start van het onderzoek enkele kerngegevens van klinische studies zijn aangemeld in een geaccepteerd openbaar trial register, kunnen onderzoekers en opdrachtgevers nog bij deze tijdschriften terecht met hun artikelen. Op deze wijze willen de redacteurs van deze tijdschriften voorkomen dat ongunstige onderzoeksresultaten niet in de openbaarheid komen.

De CCMO registreert sinds 2003 de bereidheid van opdrachtgevers om de kerngegevens van het onderzoeksprotocol openbaar te maken via de website van de CCMO.

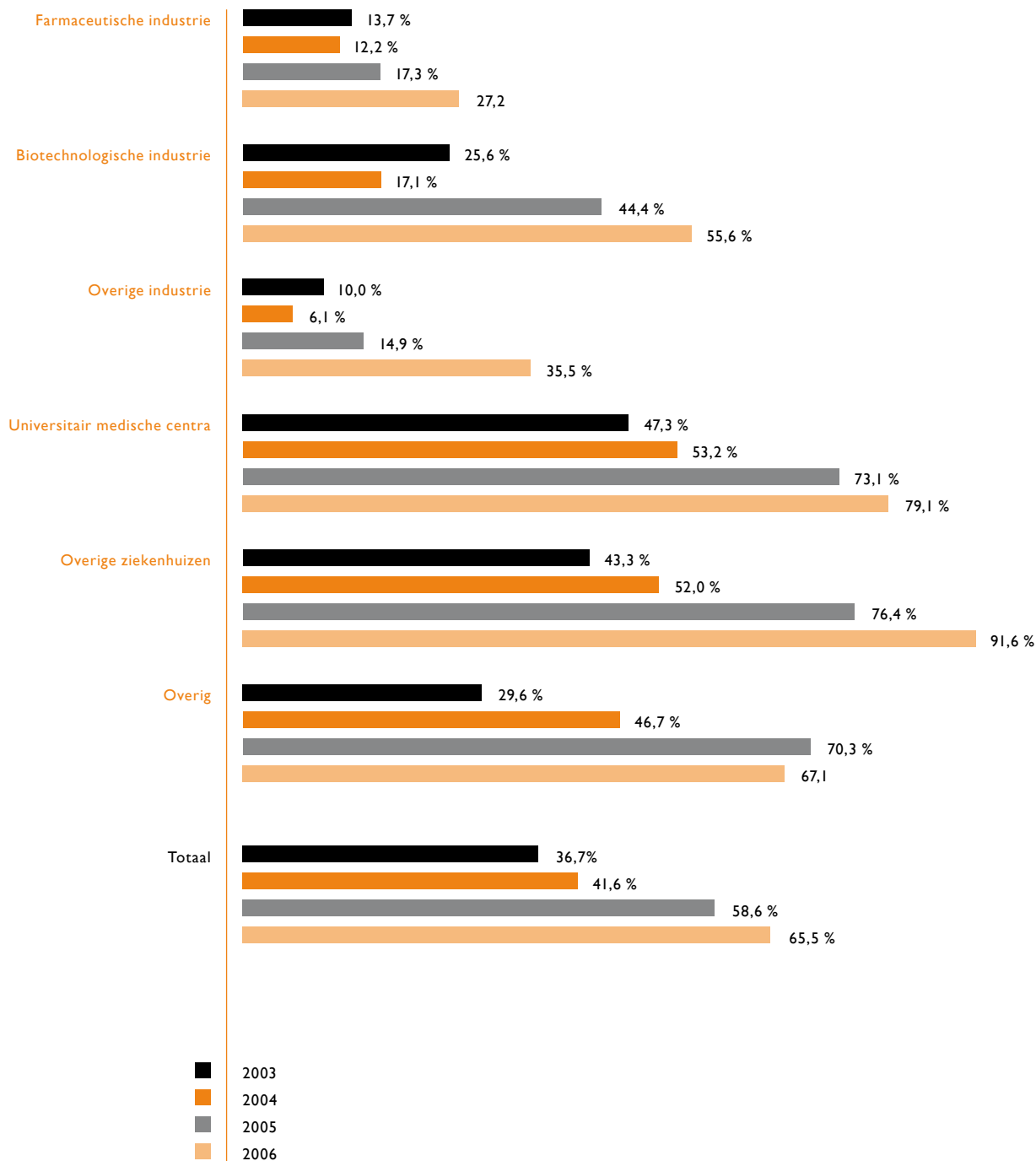
Op blz 29 staat een overzicht van deze bereidheid per categorie opdrachtgever. Uit het overzicht blijkt dat in de afgelopen jaren de bereidheid tot deze openbaarmaking aanzienlijk is toegenomen. In 2003 was de gemiddelde bereidheid voor openbaarmaking van de kerngegevens uit het Algemeen Beoordelings- en Registratie (ABR-)formulier slechts 37 procent. In 2006 is de gemiddelde bereidheid toegenomen tot 66 procent. Opvallend zijn de grote verschillen tussen de diverse typen opdrachtgevers. De bereidheid is het grootst wanneer de opdrachtgever van het onderzoek in de categorie 'overige ziekenhuizen' valt. Deze opdrachtgevers gaven in 2006 in 92 procent toestemming voor openbaarmaking. De universitaire medische centra komen met 80 procent op een tweede plaats. De bereidheid is het laagst bij de farmaceutische industrie. Daar blijft het percentage steken op 27 procent.

De farmaceutische industrie kiest in een aantal gevallen niet voor openbaarmaking van de kerngegevens via het ABR-formulier, maar voor een andere route. Om deze reden heeft de CCMO haar ABR-formulier aan-

gepast. Met ingang van 1 maart 2006 kunnen opdrachtgevers opgeven of zij kiezen voor openbaarmaking via het ABR-formulier of via een ander trialregister. Sinds 1 maart 2006 koos de farmaceutische industrie 33 maal voor deze tweede optie. Wanneer deze aantallen meegenomen worden in de berekening blijkt dat de farmaceutische industrie bij dertig procent van de ingediende onderzoeksdoossiers kiest voor openbaarmaking. Hiermee blijft de bereidheid van de farmaceutische industrie het laagst van alle typen opdrachtgevers. In het jaarverslag van 2007 zal de CCMO van alle categorieën opdrachtgevers aangeven wat de bereidheid voor openbaarmaking via het ABR-formulier en via andere trialregisters is.

In 2007 hoopt de CCMO de bouw van de openbaarmakingmodule in ToetsingOnline te kunnen afronden (zie blz 65). Wanneer de openbaarmakingmodule gereed is, zal zij erkenning van haar openbaar trialregister aanvragen bij de World Health Organisation (WHO) zodat openbaarmaking via het ABR-formulier en ToetsingOnline geaccepteerd wordt door de ICMJE-redacteurs. Wanneer het CCMO trialregister geaccepteerd is, wordt met de indiening van een correct ingevuld ABR-formulier voldaan aan de eisen van de ICMJE-redacteurs. De CCMO verwacht dat daarmee de bereidheid tot openbaarmaking verder zal toenemen.

Opdrachtgever Toestemming openbaarmaking



## Toestemming openbaarmaking per commissie

### Naam van instelling/commissie

| Naam van instelling/commissie  | 2005                   |                  |                              | 2006                   |                  |                              | type commissie |
|--|------------------------|------------------|------------------------------|------------------------|------------------|------------------------------|----------------|
|  | totaal aantal oordelen | waarvan openbaar | % toestemming openbaarmaking | totaal aantal oordelen | waarvan openbaar | % toestemming openbaarmaking |                |
| Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  | 217                    | 116              | 53%                          | 228                    | 154              | 68%                          | ■              |
| Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen                         | 187                    | 118              | 63%                          | 156                    | 106              | 68%                          | ■              |
| Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam   | 155                    | 112              | 72%                          | 179                    | 143              | 80%                          | ■              |
| Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht  | 151                    | 103              | 68%                          | 167                    | 116              | 69%                          | ■              |
| Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  | 137                    | 91               | 66%                          | 160                    | 114              | 71%                          | ■              |
| Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht   | 126                    | 78               | 62%                          | 140                    | 82               | 59%                          | ■              |
| Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam  | 131                    | 94               | 72%                          | 118                    | 84               | 71%                          | ■              |
| Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden   | 105                    | 63               | 60%                          | 123                    | 96               | 78%                          | ■              |
| Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo), Assen                               | 70                     | 2                | 3%                           | 62                     | 7                | 11%                          | ■              |
| Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Almere                               | 56                     | 9                | 16%                          | 51                     | 7                | 14%                          | ■              |
| Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  | 36                     | 16               | 44%                          | 45                     | 25               | 56%                          | ■              |
| Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht | 33                     | 22               | 67%                          | 33                     | 25               | 76%                          | ■              |
| Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein                                 | 20                     | 14               | 70%                          | 33                     | 24               | 73%                          | ■              |
| Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag  | 28                     | 17               | 61%                          | 25                     | 15               | 60%                          | ■              |
| METC Noord-Holland, Alkmaar  | 27                     | 8                | 30%                          | 23                     | 12               | 52%                          | ■              |
| Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam   | 24                     | 17               | 71%                          | 25                     | 21               | 84%                          | ■              |
| Independent Review Board, Amsterdam  | 19                     | 4                | 21%                          | 29                     | 10               | 34%                          | ■              |
| Isala Klinieken, Zwolle  | 25                     | 18               | 72%                          | 21                     | 18               | 86%                          | ■              |
| METC Zuidwest Holland, Delft   | 21                     | 11               | 52%                          | 22                     | 15               | 68%                          | ■              |
| Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg               | 17                     | 8                | 47%                          | 22                     | 7                | 32%                          | ■              |
| Atrium medisch centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen  | 21                     | 6                | 29%                          | 15                     | 13               | 87%                          | ■              |
| Wageningen Universiteit, Wageningen  | 22                     | 6                | 27%                          | 13                     | 4                | 31%                          | ■              |
| Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg   | 18                     | 15               | 83%                          | 16                     | 12               | 75%                          | ■              |
| Independent Review Board, Nijmegen   | 13                     | 0                | 0%                           | 17                     | 3                | 18%                          | ■              |
| SRL/iRv, Hoensbroek  | 16                     | 13               | 81%                          | 13                     | 8                | 62%                          | ■              |
| Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam    | 19                     | 15               | 79%                          | 10                     | 8                | 80%                          | ■              |
| Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam  | 16                     | 10               | 63%                          | 9                      | 5                | 56%                          | ■              |
| Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR), Rotterdam                   | 15                     | 10               | 67%                          | 10                     | 9                | 90%                          | ■              |
| Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven  | 10                     | 7                | 70%                          | 14                     | 12               | 86%                          | ■              |
| Medisch Spectrum Twente, Enschede  | 16                     | 14               | 88%                          | 8                      | 7                | 88%                          | ■              |
| Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden                             | 8                      | 6                | 75%                          | 13                     | 10               | 77%                          | ■              |
| Martini Ziekenhuis, Groningen  | 10                     | 4                | 40%                          | 7                      | 2                | 29%                          | ■              |
| Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede   | 11                     | 9                | 82%                          | 6                      | 2                | 33%                          | ■              |

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



# Mission Creep en de jacht op de paarse krokodil

Adam Cohen,  
Evert van Leeuwen

In Science van 9 juni 2006 stond het Editorial 'Mission Creep in the IRB World'. De schrijvers behoorden allen tot een centrum voor geavanceerd onderzoek van de universiteit van Illinois. De term Mission Creep werd geïntroduceerd in de Washington Post ten tijde van de missie van het Amerikaanse leger in Somalië. Een in beginsel humanitaire actie leidde daar in korte tijd tot een escalatie van geweld die uitmondde in de 'slag om Mogadishu' en het uiteindelijke vertrek van alle troepen, ook die van de VN, uit Somalië. Sindsdien wordt de term Mission Creep gebruikt voor acties die hun doel voorbij schieten en averechts werken. De schrijvers constateren dat dit ook het geval is met de missie van de IRB's (Amerikaanse METC's). Een overdosis aan bureaucratie en papierwerk zorgt voor een toenemende last die het onmogelijk maakt om toe te komen aan de oorspronkelijke doelstelling, namelijk het beschermen van proefpersonen. De verplichte grote aandacht voor minimale risico's en verwaarloosbare belasting vergroot daardoor juist de kans op missers.

## **Nederland**

Ook in Nederland is bij de ethische toetsing van onderzoek de druk van de bureaucratie en de administratie de laatste jaren onmiskenbaar toegenomen. Honderd jaar geleden beschreef Max Weber al het proces van het streven naar legale, rationele procesvoering en de bijwerking die dat zou kunnen hebben in de bureaucratie. Met gevoel voor ironie beschrijft hij het gevaar van 'Fachmensen ohne Geist, Genußmensen ohne Herz: dies Nichts bildet sich ein, eine nie vorher erreichte Stufe des Menschentums erstiegen zu haben' (Die protestantse Ethiek und der Geist des Kapitalismus II, M Weber Gesammelte Aufsätze I, 1949, blz 204).

## **Aandachtsgebied**

Meer transparantie, regelgeving en controle leiden bijna automatisch tot meer bureaucratie. Als toetsingscommissies proberen we dit te voorkomen door procedures zo veel mogelijk te vereenvoudigen. In dat kader is de introductie van de portal ToetsingOnline hoopgevend en wachten wij met spanning op de verdere uitbreiding ervan. Essentieel is verder dat de toetsingscommissies ter zake kundig zijn en zich betrokken voelen bij het werk dat zij doen. Alleen zo kan er gewaakt worden voor uitbreiding van de opdracht naar op zich eerbare maar niet bedoelde gebieden buiten de bescherming van de proefpersoon. Mission Creep vermijden, of zo nodig terugdringen, is voor alle bij het medisch-wetenschappelijk onderzoek betrokkenen een belangrijk aandachtsgebied.

## **Procedures**

Het gevaar dreigt echter voornamelijk van buiten. Bijvoorbeeld van Europese organisaties die goedwillende maar tijdsverslindende procedures voorstellen. Of vanuit het veld, waar in toenemende mate gelet wordt op procedures, met als belangrijkste doel het voorkomen van aansprakelijkheid. In de USA is dat proces van gedetailleerde regelgeving ter bescherming van de onderzoeker al zo ver doorgeschooten dat een wetenschapper bij verhuizing naar een ander instituut al zijn lopende projecten opnieuw moet indienen bij een IRB/METC teneinde een aansprakelijkheidsgarantie te krijgen van zijn nieuwe werkgever. Dergelijke zaken vertragen het werk van de toetsingscommissies danig en zorgen voor gevoelens van hopeloosheid bij onderzoekers.

## **Toetsingsregime**

Zoals dat hoort bij een publieke zaak is het de taak van alle betrokkenen om bureaucratische dichtslibbing te voorkomen. Enige moed daarbij is soms nodig, getuige ook bovenstaand voorbeeld.

In dat kader is het misschien ook interessant om eens na te denken over mogelijkheden voor een lichter wettelijk toetsingsregime voor bepaalde soorten onderzoek. Bijvoorbeeld onderzoek bij wilsbekwame volwassenen, waarbij de risico's verwaarloosbaar zijn, en de belasting minimaal. Het probleem van de aansprakelijkheid is er niet mee opgelost, maar het moge duidelijk zijn dat het met sluitende regelgeving afdekken van ook het minuscule risico de beste voedingsbodem vormt voor Mission Creep.

# ‘Bescherming proefpersonen houdt niet op aan de grens’

Sander Rietveld onderzoeksjournalist  
bij EO Netwerk

Sander Rietveld is onderzoeksjournalist bij EO Netwerk.

In april kwam hij met een spraakmakende tv-reportage over het Nederlandse bedrijf Occam dat illegaal een medisch experiment had uitgevoerd in India. Ongeveer zeventig mensen hadden daar een stent gekregen zonder dat zij wisten dat het om een test ging. De kosten van de operatie (ongeveer duizend euro) moesten ze zelf betalen.

‘Ik heb altijd het idee gehad dat in ons land het belang van de proefpersoon goed werd beschermd. Tot ik op internet op een artikeltje stuitte van een Indiase journalist. Volgens die journalist zou het Nederlandse bedrijf Occam ongecertificeerde stents verkopen in een ziekenhuis in Mumbai. Het gerucht was dat er ook een klinisch onderzoek gedaan zou zijn. Ik heb toen contact gelegd met die journalist, en ben hier gaan graven in Occam. Uit ons onderzoek bleek dat Occam inderdaad stents heeft laten testen op hartpatiënten in India, met als doel de resultaten te gebruiken voor toelating op de Europese markt.

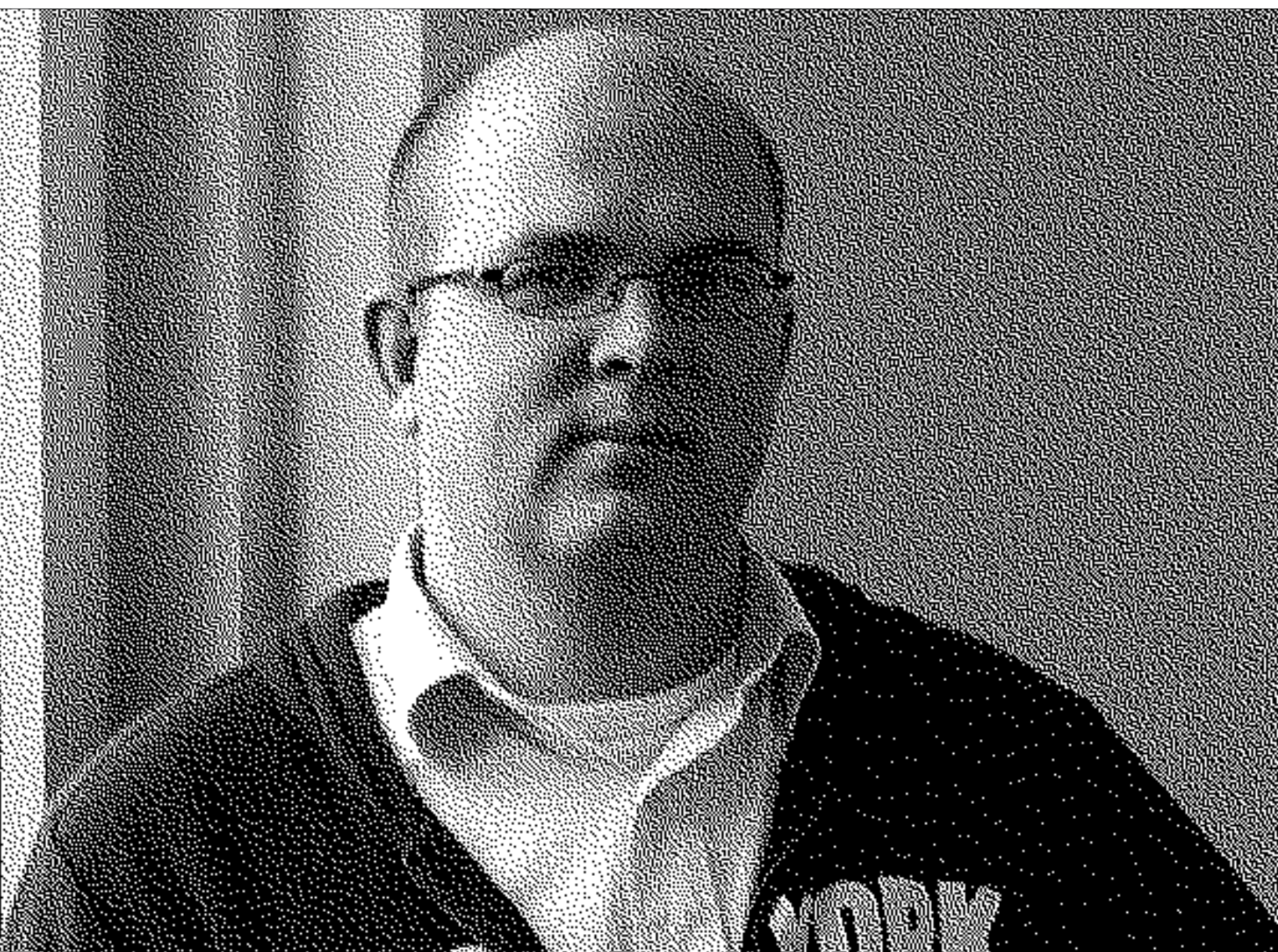
Het ging ons vooral om het principe van informed consent dat hier met voeten was getreden. Er lag geen toestemming en de patiënten moesten er nog voor betalen ook. Ik vond het schandalig.

De mensen in onze reportage hebben we zelf moeten vertellen dat ze aan een klinisch onderzoek hadden meegedaan. We hebben er natuurlijk bij gezegd dat het op zich een goed product was, dat ze geen gevaar liepen. Dat het ons om het principe ging. Dat begrepen ze wel, maar ze waren oprecht kwaad, en bang. Als ze geweten hadden dat het om een test ging, hadden ze nooit meegedaan.

Onze reportage heeft veel stof doen opwaaien, maar ik heb er een dubbel gevoel aan overgehouden. Er is wel wat veranderd, bij de betrokken instanties in Nederland, in India, en ook bij Occam zelf. Dat is natuurlijk ook een doel: voorkomen dat zo iets nog een keer kan gebeuren. Maar wat ik wilde was dat Occam aan de schandpaal werd genageld. En dat is maar ten dele gelukt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is naar aanleiding van onze reportage wel met een onderzoek gestart, maar kwam met een, naar mijn mening, waardeloos rapport. Haar conclusie was dat de resultaten uit India niet gebruikt waren voor de goedkeuring van het product in Europa. Terwijl in datzelfde rapport staat dat de Britse autoriteiten zich bij de uiteindelijke goedkeuring beroepen op het onderzoek in India. Dus is het wel gebruikt.

Bedrijven moeten goed onderzoek doen, netjes volgens de regels. Als je je dat niet kunt permitteren, dan mag je niet je toevlucht nemen tot dit soort duistere praktijken. Ook niet elders. Er had een overheidsinstantie moeten zijn die zegt: dit onderzoek is zo onethisch uitgevoerd, jullie mogen hier de markt niet op. Ook al zijn er voldoende literatuurgegevens en dierproefresultaten om toch tot registratie over te kunnen gaan. En ook al is dit onderzoek in India uitgevoerd, en niet in Nederland.

Dat is hier niet gebeurd, en dat vind ik erg. De bescherming van proefpersonen houdt zichtbaar op aan de Nederlandse grens.’



'Als ze geweten hadden  
dat het om een test ging,  
hadden ze nooit meegedaan.'

# Wet- en regelgeving

## Wet- en regelgeving

In 2006 vonden er bij het mensgebonden onderzoek op het gebied van wet- en regelgeving drie belangrijke wijzigingen plaats. Op 1 februari trad het gewijzigde Besluit Centrale Beoordeling (BCB) in werking. Het besluit voorzagt in een uitbreiding van het pakket met door de CCMO te beoordelen onderzoek. Op 1 maart volgde de lang verwachte implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) wijzigde hierdoor op een groot aantal punten, met alle mutaties in de toetsingspraktijk van dien. Eind 2006, tot slot, werd door de Eerste Kamer de Kaderwet Zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) aangenomen. In deze nieuwe wet is een kader gecreëerd waaraan regelingen met betrekking tot ZBO's moeten voldoen. De Kaderwet ZBO's zal op 1 januari 2007 in werking treden.

Daarnaast verscheen in januari 2006 het rapport 'Evaluatie Embryowet'. Het rapport bevatte de uitkomsten van het onderzoek naar de werking van de Embryowet.

De genoemde ontwikkelingen komen in dit deel in chronologische volgorde aan bod.

## Evaluatie Embryowet

In januari 2006 verscheen het rapport 'Evaluatie Embryowet'. Het rapport bevat de uitkomsten van het onderzoek naar de werking van de Embryowet.

Het algemene beeld dat uit de evaluatie naar voren komt, is dat de doelstelling van de Embryowet – het stellen van grenzen aan handelingen met geslachtscellen en embryo's – wordt bereikt. Het evenwicht tussen waarden en belangen dat de wetgever voor ogen had, wordt gerealiseerd. De invoering van de wet is naar verwachting verlopen en in de uitvoeringspraktijk blijken de regels van de wet goed te worden nageleefd. Wel is de wet onvoldoende toegesneden op nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en roept zij belemmeringen op wat betreft de voortgang van onderzoek.

In hun rapport pleiten de evaluatoren voor het opheffen van het verbod op het creëren van embryo's voor onderzoeksdoeleinden. Tevens constateren zij een knelpunt bij de terbeschikkingstelling van geslachtscellen voor kwaliteitsverbetering (zie blz 23) en onderwijs en vragen zij aandacht voor een goede omschrijvingen van bijvoorbeeld de begrippen embryo en geslachtscellen. Daarnaast wordt verwezen naar het rapport 'De toekomst van de nationale rechtstaat' van de Wetenschappelijke Raad voor Regeringsadvies (WRR) uit 2002. Kort samengevat stelt dit rapport dat het functioneren en de geloofwaardigheid van de rechtstaat en centrale overheid onder druk staat. De oorzaak is enerzijds de traditionele hiërarchische aansturing van de centrale overheid middels gedetailleerde wetgeving en anderzijds de snel veranderende maatschappij en nieuwe technische mogelijkheden. Hierdoor dreigt de overheid achter de feiten aan te lopen. De WRR pleit daarom voor

minder gedetailleerde wetgeving en nadere invulling door beroepsgroepen en toezichthouders. Wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's is bij uitstek een vakgebied dat zich snel ontwikkelt.

Het transplanteren van het genetische materiaal uit cellen van patiënten naar een dierlijke ontkernde eicel is een voorbeeld van een nieuwe ontwikkeling die niet voorzien was ten tijde van de totstandkoming van de Embryowet (zie nieuwe ontwikkelingen blz 22). Hierbij speelt de omschrijving van het begrip embryo een centrale rol. Kan en moet de centrale overheid de omschrijving van begrippen zoals geslachtscellen en embryo's overlaten aan de beroepsgroep en toezichthouders, of mag van haar hier een sturende rol verwacht worden? Een sturende rol van de centrale overheid ligt voor de hand bij verbodswetgeving die strafrechtelijk gehandhaafd moet worden, maar wellicht zijn er mogelijkheden voor een brede begripsomschrijving in de wet en een meer gedetailleerde invulling elders.

Op 5 oktober 2006 zond de staatssecretaris van VWS haar standpunt op de evaluatie. In haar reactie geeft zij aan dat een beslissing over het opheffen van het verbod op het creëren van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek overlaat aan het volgende kabinet. Tevens ziet zij onvoldoende redenen om de definitie van de begrippen geslachtscellen en embryo aan te passen. De staatssecretaris deelt de opvatting dat er een knelpunt is bij de terbeschikkingstelling van geslachtscellen voor kwaliteitsverbetering en onderwijs. Zij kondigt aan dat bezien zal worden welke mogelijkheden er zijn om tot uitbreiding van doeleinden te komen.

## Besluit Centrale Beoordeling

Bij besluit van 3 januari 2006 is het Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen uitgebreid met vier typen onderzoek. Directe aanleiding voor de uitbreiding is de eerdere wijziging van de wmo (op 1 mei 2005), waarbij onder meer het criterium is gewijzigd op grond waarvan bepaalde vormen van onderzoek centraal door de CCMO moeten worden beoordeeld. Was voorheen centrale beoordeling slechts mogelijk in geval van schaarse deskundigheid; sinds 1 mei 2005 geldt als criterium dat centrale beoordeling gewenst is gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten.

Door de toepassing van dit nieuwe criterium is het Besluit Centrale Beoordeling uitgebreid met de volgende vormen van onderzoek:

- anti-sense oligonucleotiden en RNA-interferentie
- vaccinontwikkeling
- celtherapie
- geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) bevatten

Het Besluit is op 1 februari 2006 in werking getreden.

## Implementatie EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken

Na een lange behandeling in de Eerste Kamer is op 1 maart 2006 de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) in Nederland geïmplementeerd. Er is voor gekozen om bij de implementatie zoveel mogelijk aansluiting te zoeken bij het bestaande toetsingssysteem. De richtlijn is dan ook grotendeels verwerkt in de wmo. Kern van de richtlijn – die zich beperkt tot geneesmiddelenonderzoek – vormt de bescherming van proefpersonen door een gereguleerd toetsingssysteem. Voor dat systeem heeft bestaande regelgeving model gestaan, zoals de verklaring van Helsinki en het richtsnoer Good Clinical Practice. Er zit dan ook veel overlap in de systematiek en toetsingscriteria van de richtlijn en de gewijzigde wmo.

### Instruction manual

Ter begeleiding van de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken heeft het ministerie van vws een handleiding uitgegeven. Deze handleiding is tot stand gekomen in nauw overleg met alle bij de implementatie betrokken partijen. Daarin is opgenomen wat de implementatie voor de praktijk betekent. Besproken wordt welke stukken bij wie moeten worden ingediend, en welke stappen moeten worden gevolgd bij de uitvoering van het onderzoek. De Instruction manual is te vinden op de website van de CCMO.

### Melden bijwerkingen/voorvallen

In de gewijzigde wmo zijn voor geneesmiddelenonderzoek ook nieuwe regels vastgelegd voor het melden van ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen. De regels hebben zowel betrekking op de verplichtingen van de onderzoeker ten aanzien van de verrichter en de toetsingscommissie, als

op de verplichtingen van de verrichter ten aanzien van de onderzoeker, de toetsingscommissie, de bevoegde instantie, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Belangrijkste wijziging is dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen, de zogenaamde SUSAR's (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), binnen de wettelijke termijn van zeven of vijftien dagen, door de verrichter aan de toetsingscommissie, de bevoegde instantie en het CBG gemeld moeten worden. Daarnaast moet er jaarlijks een veiligheidsrapportage bij deze instanties worden ingediend. Nadere regels over de wijze waarop al deze rapportages moeten plaatsvinden zijn vastgelegd in de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, die op 1 maart 2006 van kracht werd. In Nederland is ervoor gekozen om alleen SUSAR's versneld te melden aan de oordelende toetsingscommissie indien deze zijn voorgevallen in het onderzoek dat die commissie heeft beoordeeld. Een uitzondering wordt gemaakt voor SUSAR's die zijn voorgevallen in een ander onderzoek met hetzelfde geneesmiddel van dezelfde verrichter, en die gevolgen kunnen hebben voor proefpersonen die dat middel in het kader van een ander onderzoek krijgen toegediend. Deze SUSAR's moeten ook versneld gemeld worden aan de toetsingscommissie. Eénmaal per half jaar ontvangt de toetsingscommissie een overzicht van alle SUSAR's. Een ander belangrijk punt is dat de verrichter voortaan bij iedere SUSAR-melding moet aangeven of deze SUSAR gevolgen heeft voor de uitvoering van het onderzoek.

### Bevoegde instantie

Nieuw was de introductie van de duale toetsing. Niet alleen een toetsingscommissie

moet een oordeel geven, maar ook een bevoegde overheidsinstantie bekijkt of tegen het onderzoek bezwaren bestaan. In Nederland is die bevoegde instantie meestal de CCMO. In het bijzondere geval dat de CCMO een geneesmiddelenonderzoek beoordeelt, treedt de minister van vws op als bevoegde instantie. De toets van de bevoegde instantie is marginaal. Zij kijkt alleen of in een speciaal ingerichte Europese databank informatie over het onderzoeksgeneesmiddel is te vinden die aanleiding geeft het onderzoek tegen te houden. Meer over de praktijk van de bevoegde instantie vindt u in deel 3 van dit jaarverslag, in het hoofdstuk over de CCMO (blz 58).

### Aansprakelijkheid

Ook nieuw is de verplichte aansprakelijkheidsdekking. Deze voorwaarde uit de EU-richtlijn is overgenomen in de wmo voor alle onderzoek. Hoewel de wmo al een voorziening voor de proefpersonen kent in de vorm van de proefpersonenverzekering, moet dit gezien worden als een aanvulling op de bestaande aansprakelijkheid. Ter waarborging van verplichtingen die uit die aansprakelijkheid kunnen voortvloeien moet sinds 1 maart 2006 nu ook ofwel de verrichter, ofwel de uitvoerder een verzekering hebben die dat risico dekt. In heel bijzondere gevallen kan die dekking ook anders worden vormgegeven, bijvoorbeeld voor onderzoek in opdracht van de overheid.

## Reikwijdte begrip geneesmiddelenonderzoek

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

In 2006 kwam de Europese Commissie daarom met een algoritme om vast te stellen of het onderzoek geassocieerd moet worden als geneesmiddelenonderzoek.

In de praktijk blijkt de algoritme niet altijd soelaas te bieden. Daarnaast is de algoritme niet helemaal in overeenstemming met de uitgangspunten zoals verwoord in de Instruction Manual van het ministerie van VWS. De CCMO is daarom verzocht om het begrip geneesmiddelenonderzoek nader te preciseren. De CCMO heeft in 2006 aangekondigd zich hierover te zullen buigen. Door de hoge werkdruk als gevolg van de introductie van de EU-richtlijn en onderbezetting van haar secretariaat, heeft de CCMO deze kwestie nog niet ter hand genomen. In 2007 zal de CCMO met een nadere uitleg van het begrip geneesmiddelenonderzoek komen.

De vraag is echter of een scherpe definitie die in alle gevallen duidelijkheid biedt, mogelijk is. Moet bijvoorbeeld een stent die na plaatsing een geneesmiddel afgeeft (de zogenaamde drug eluting stents) nu gezien worden als een medisch hulpmiddel, als een geneesmiddel of als beide? En wat te denken van synthetische voedingsingrediënten met duidelijke gezondheidsclaims? Waar gaat een substantie over van voedingsmiddel naar geneesmiddel? Of genomics-onderzoek, waarbij na toediening van een geneesmiddel volgens de standaardbehandeling de expressie-profielen van een genenset bepaald wordt?

Waarom hechten onderzoekers eigenlijk aan een duidelijke begrenzing? In alle gevallen gaat het immers om onderzoek met mensen dat valt onder de WMO.

Een belangrijke reden waarom onderzoekers een duidelijke afbakening willen, is de administratieve belasting. Zij vrezen dat wanneer hun protocol gezien wordt als geneesmiddelenonderzoek, de administratieve belasting aanzienlijk toeneemt. Die vrees is deels terecht en deels gebaseerd op een misverstand. Eerst iets over het misverstand. Veel onderzoekers menen dat bij geneesmiddelenonderzoek altijd een zogenaamd Investigational Medicinal Product Dossier moet worden samengesteld. Dat is niet het geval. Wanneer het onderzoek met een reeds geregistreerd geneesmiddel wordt uitgevoerd, volstaat de samenvatting van de productinformatie, de IBI-tekst. Het is vervolgens aan de oordelende commissie of daarnaast nog aanvullende informatie nodig is om een goede beoordeling te kunnen uitvoeren.

De vrees voor de extra administratieve belasting vloeit met name voort uit de verplichtingen die zijn opgelegd vanuit de Europese registratieautoriteit, de EMEA. Zo moet voor het geneesmiddelenonderzoek het uitgebreide aanmeldingsformulier, het EudraCT Application Form, ingevuld worden. Daarnaast moeten de onverwachte ernstige bijwerkingen volgens een vast stramien elektronisch aangemeld worden bij de Europese bijwerkingendatabank. Voordat onderzoekers de bijwerkingen volgens deze route kunnen melden, is het volgen van een driedaagse cursus verplicht gesteld door de EMEA.

De CCMO is van mening dat administratieve verlichting nodig en mogelijk is. Vereenvoudiging van de administratieve processen verhoogt de bereidheid om volgens de geldende eisen het onderzoek uit te voeren. Zo werkt de CCMO aan een eenvoudig elektronisch bijwerkingen-formulier waarmee onderzoekers, zonder het volgen van een cursus, de bijwerkingen van een geneesmiddel kunnen melden. Verdere administratieve verlichting vereist ook de medewerking van de Europese registratieautoriteit en zal wanneer dit plaatsvindt de roep voor een scherpe definitie minder urgent maken.

## Kaderwet ZBO's

Eind 2006 is door de Eerste Kamer de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) aangenomen. Al lange tijd is in het parlement discussie over de rol die ZBO's spelen, en de verhouding tot de ministers. ZBO's zijn hiërarchisch niet ondergeschikt aan een minister, maar zijn wel onderdeel van de centrale overheid. De wet of algemene maatregel van bestuur waarbij ZBO's worden ingesteld, geeft het orgaan openbaar gezag. In deze nieuwe wet is een kader gecreëerd waaraan regelingen met betrekking tot ZBO's moeten voldoen. Het doel is om de herkenbaarheid van het overheidsbestuur te vergroten. Door de regelgeving voor ZBO's aan een vast kader te binden wordt meer eenheid gebracht in de wetgeving waarbij de organen worden ingesteld. Die wetgeving kan dan verder worden gesystematiseerd en vereenvoudigd.

De nieuwe kaderwet treedt begin 2007 in werking. Zij is van toepassing op alle ZBO's die daarna worden ingesteld. De regering streeft ernaar om binnen één jaar helder te krijgen welke bestaande ZBO's ook onder de werking van de kaderwet zullen worden gebracht. Waarschijnlijk zal dit niet voor reeds erkende METC's worden gedaan, maar wel voor de CCMO, op een enkel artikel uit de nieuwe wet na.

# ‘De WMO gaat teveel uit van de mondige proefpersoon’

Jaap Berlijn tot 2004 wetgevingsjurist bij het ministerie van Volksgezondheid

Bij het schrijven van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) stond de bescherming van de proefpersoon voorop. De mensen moesten vooral zelf kunnen beslissen of ze mee wilden doen. Maar in hoeverre kunnen (en willen) ze dat ook? Jaap Berlijn, tot 2004 wetgevingsjurist bij het ministerie van Volksgezondheid, heeft zo zijn twijfels.

‘De wmo is begonnen vanuit de behoefte om proefpersonen te beschermen. Het ging allereerst om de integriteit van het lichaam. Hoe bescherm je proefpersonen tegen gevaren? Het recht op zelfbeschikking leefde erg sterk in die tijd. Dat zie je terug in de tekst van de wmo. In de wmo staat dat de proefpersoon vooraf over het onderzoek moet worden geïnformeerd en zelf toestemming moet geven. Daarmee is de wmo duidelijk gebaseerd op de idee van de mondige proefpersoon. Vanuit dat mensbeeld is iedereen in staat een onderzoek op zijn merites te beoordelen, en voor zichzelf een goede afweging te maken in de voor- en nadelen van deelname.

Ik betwijfel echter of het zelf toestemming geven wel altijd leidt tot afdoende bescherming van de proefpersoon. Volgens mij kunnen de meeste proefpersonen niet over een onderzoek oordelen in relatie tot zichzelf. En patiënten al helemaal niet. Als patiënt wil je beter worden, is mijn ervaring, al het andere is daaraan ondergeschikt. Dat je, zeker als patiënt, in deze een verstandige beslissing kunt nemen, dat betwijfel ik. Je hebt wel andere zaken aan je hoofd. De toestemming van de proefpersoon dient zo meer zijn recht op zelfbeschikking dan zijn veiligheid.

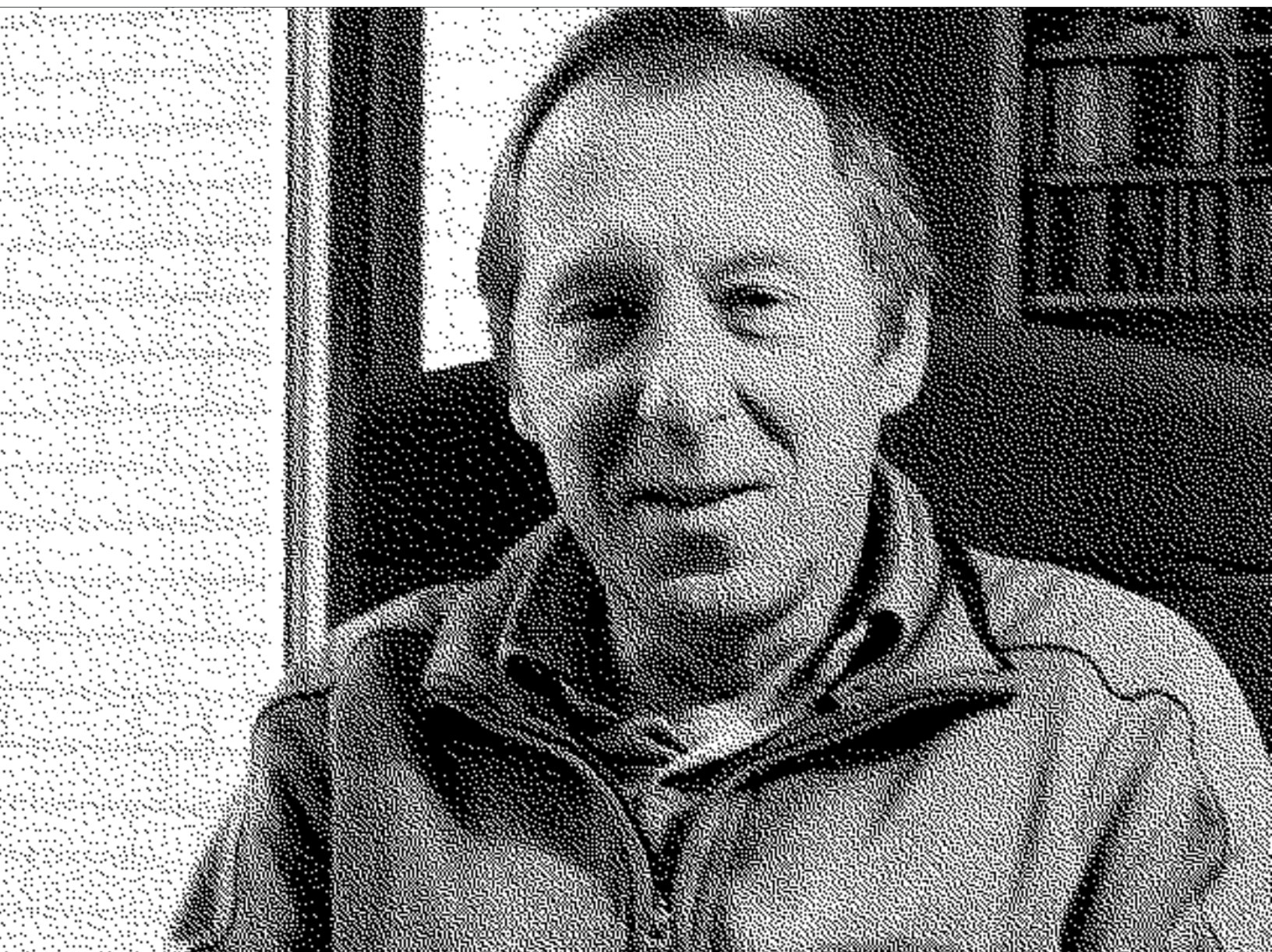
Gelukkig is in de wmo ook gewaarborgd dat onafhankelijke deskundigen een oordeel over het onderzoek uitspreken, vooraf. De wet stelt eisen aan bijvoorbeeld de risico's en belasting, en die deskundigen toetsen of het onderzoek aan die eisen voldoet. Is dat niet het geval, dan mag het onderzoek niet worden uitgevoerd. Met deze constructie is de keuzemogelijkheid van de proefpersoon vooraf al enigszins ingeperkt.

Bij minderjarigen en wilsonbekwamen gaat de wet nog verder. Behalve extra eisen ten aanzien van de belasting en risico's mogen kinderen onder de twaalf jaar en wilsonbekwame volwassenen de keus om mee te doen, niet zelf maken. De verantwoordelijkheid voor die keuze is gelegd bij de ouders of wettelijk vertegenwoordigers.

De wmo vaart dus uiteindelijk niet alleen op het zelfbeschikkingsrecht, gelukkig. Maar wat betreft het geven van toestemming is het duidelijk een kind van zijn tijd. Dat is ook logisch, de totstandkoming van een wet wordt altijd mede bepaald door wat er op dat moment belangrijk gevonden wordt.

Ik acht het ondenkbaar dat er straks onderzoek wordt gedaan zonder de toestemming van de proefpersoon. Dat hoeft van mij ook niet. Maar de tendens nu is de medisch-ethische commissies meer op te tuigen. Er wordt meer ingezet op deskundigheid vooraf, en zo meer op bescherming richting de proefpersoon. Ik ben hier persoonlijk wel blij mee, ik denk dat deze ontwikkeling meer recht doet aan de realiteit.’

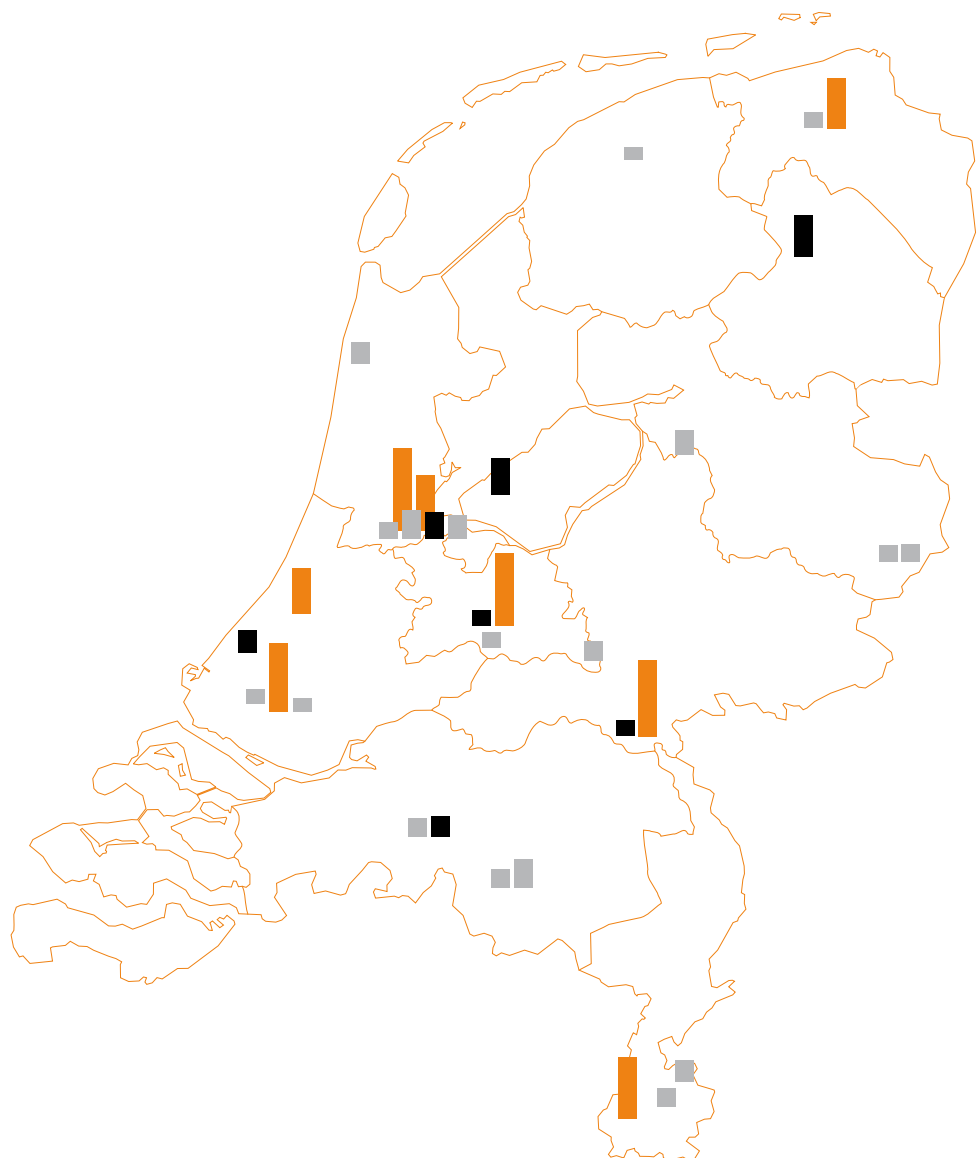




'Als patiënt wil je beter worden, is mijn ervaring, al het andere is daaraan ondergeschikt.'

# Toetsingsstelsysteem

Toetsingscommissies op 31 december 2006



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

Hoogte staven correspondeert met  
aantal oordelen in 2006

## Toetsingscommissies

Voordat een wetenschappelijk onderzoek met mensen in ons land kan starten, moet het onderzoeksdossier goedgekeurd zijn door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Dat is zo bepaald in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo) uit 1999. Uitgangspunt van de wet is een decentrale toetsing door deze toetsingscommissies verspreid over ons land. Met opzet heeft de wetgever bij de totstandkoming van de wmo niet gekozen voor een beoordeling van al het onderzoek door de centrale overheid. Voorkómen moest worden dat de centrale overheid een te grote stempel zou drukken op de medisch-ethische beoordeling van wetenschappelijk onderzoek en een vorm van staatsethiek zou ontstaan.

In dit derde deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's en CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2006 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 58).

### **Twee soorten commissies**

De decentrale toetsing is in ons land in handen van medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zij beoordelen het leeuwendeel van het onderzoek. Voor bepaalde typen onderzoek heeft de wetgever echter gekozen voor een bundeling van de expertise in één commissie. Het gaat daarbij onder andere om de beoordeling van onderzoek waarvoor in ons land schaarse expertise aanwezig is. Te denken valt aan onderzoek op het gebied van genterapie of xenotransplantatie. Of om onderzoek waaraan bijzondere ethische, juridische of maatschappelijke vraagstukken verbonden zijn. Bijvoorbeeld onderzoek met kinderen waar zij zelf geen baat bij kunnen hebben, het zogenaamde niet-therapeutisch interventie-onderzoek. Voor de beoordeling van al deze vormen van onderzoek heeft de wetgever

de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) ingesteld. Zij beoordeelt jaarlijks slechts enkele tientallen onderzoeksdossiers.

Naast de beoordelingstaak heeft de CCMO nog een aantal andere opdrachten van de wetgever gekregen. Zo is zij verantwoordelijk voor het erkennen van de METC's en houdt zij toezicht op de werkzaamheden van deze commissies. Daarnaast beheert de CCMO een register met kerngegevens van al het onderzoek dat sinds eind 1999 in ons land is beoordeeld.

Op 1 maart 2006 kreeg de CCMO, met de invoering van de gewijzigde wmo, een extra wettelijke taak. Bij geneesmiddelenonderzoek dat beoordeeld wordt door de erkende METC's treedt zij sinds die dag op als bevoegde instantie (BI). Als BI voert zij een marginale toets uit. De eindverantwoordelijkheid voor de inhoudelijke beoordeling van het geneesmiddelenonderzoek is onveranderd bij de decentrale erkende METC's gebleven.

Zie voor meer informatie over de CCMO blz 58.

### **Aantal toetsingscommissies**

In totaal telde ons land aan het einde van dit verslagjaar 32 erkende METC's. Dat is er één minder dan in 2005. Nadere analyse van de door de METC van de Maastrichtse Heerlen opgevoerde onderzoeksdossiers, uitgevoerd door de CCMO in 2006, leerde dat een aantal studies ten onrechte als zijnde wmo-waren beoordeeld. Na correctie bleek de METC de afgelopen jaren minder dan het vereiste gemiddelde van tien protocollen per jaar te hebben beoordeeld, waarna de erkenning werd ingetrokken.

In de beginjaren van de wmo gold de '10-protocollen-eis' als een gemiddelde over een periode van drie kalenderjaren. Met de wetswijziging in 2005 werd deze termijn

teruggebracht naar twee kalenderjaren. Om de erkende METC's die de erkenning verkregen vóór deze wetswijziging niet in de problemen te brengen, zal de CCMO de '10-protocollen-eis' tot 1 januari 2008 soepel hanteren. In de praktijk betekent dit dat als een METC over de afgelopen drie kalenderjaren niet onder de tien protocollen per jaar uitkomt, zij de erkenning behoudt, ook als zij de laatste twee kalenderjaren gemiddeld minder dan tien onderzoeksdossiers heeft beoordeeld. Deze situatie doet zich nu voor bij twee METC's. Zowel de METC van het Martini ziekenhuis te Groningen als die van het Revalidatiecentrum Het Roessingh te Enschede komen, gerekend over de laatste twee kalenderjaren, uit op minder dan gemiddeld tien protocollen per jaar (zie tabel blz 42). Hanteren we echter de drie kalenderjaren als periode, dan komen beide commissies ieder juist op gemiddeld tien protocollen per jaar. In beide gevallen zal de CCMO op basis van deze gegevens in 2007 dan ook niet overgaan tot de intrekking van de erkenning. Duidelijk is wel dat beide commissies zich in de gevarenzone bevinden. Eén van de twee commissies heeft aangekondigd de krachten te willen bundelen met een naburige erkende METC. Vanaf 1 januari 2008 zal voor alle erkende METC's de '10-protocollen-eis' gelden over twee kalenderjaren.

In 2006 werden geen nieuwe aanvragen voor erkenning ingediend.

### **Spreiding toetsingscommissies**

Op de kaart (blz 40) staan alle toetsingscommissies inclusief de CCMO. De figuur laat zien dat ons land een goede verspreiding kent van erkende toetsingscommissies. De lengte van de staven in de figuur geven een indruk van het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers per commissie. Binnen de groep van erkende METC's

\* De aantallen van 2006 kunnen voor een aantal METC's nog wijzigen als gevolg van nagezonden oordelen.

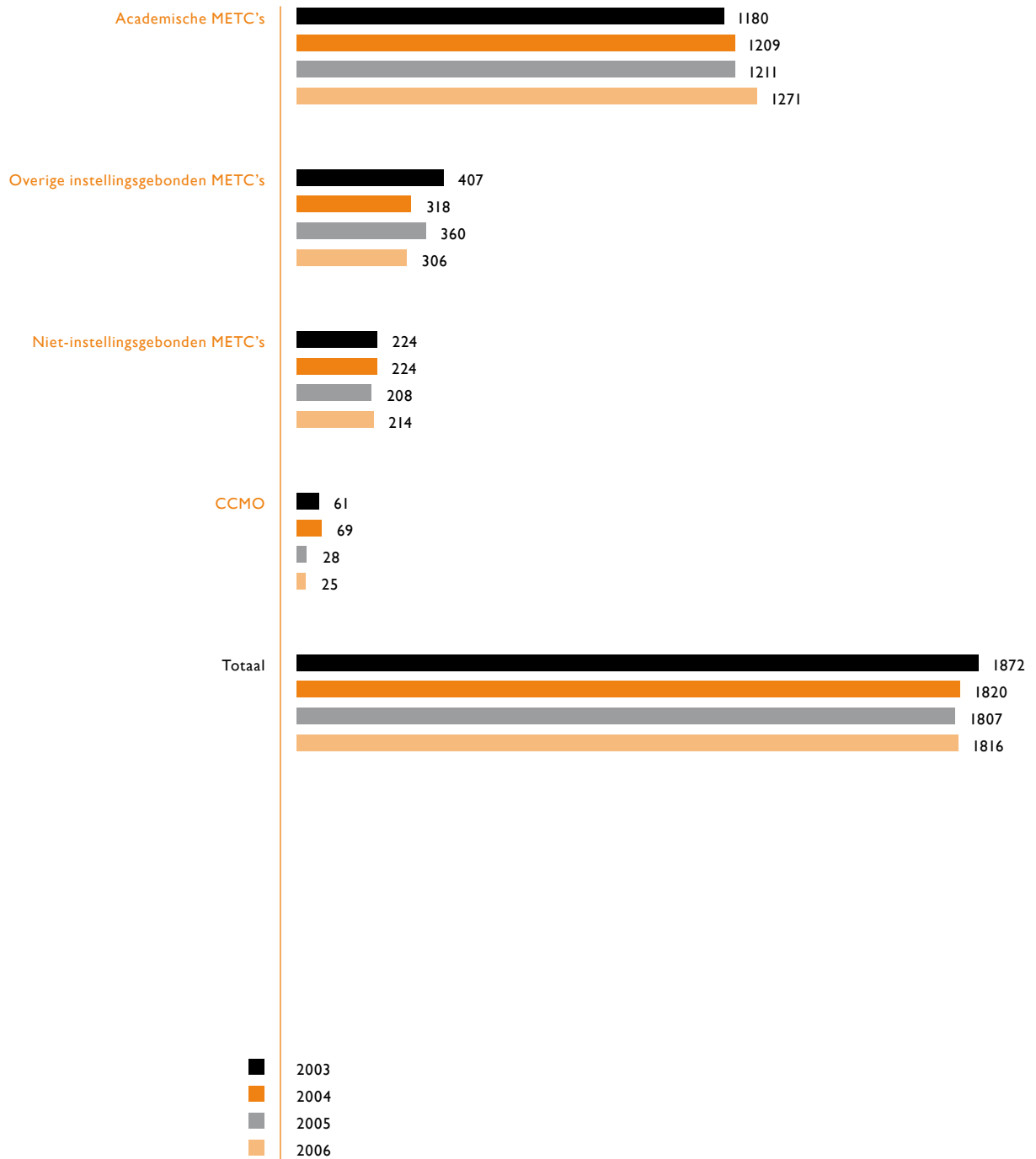
## Aantal oordelen per commissie\*

| Naam van instelling/commissie  | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | gemidd |           | type commissie |
|--|------|------|------|------|--------|-----------|----------------|
|  |      |      |      |      | 2006   | '05 – '06 |                |
| Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  | 177  | 217  | 201  | 217  | 228    | 223       | ■              |
| Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen                         | 156  | 191  | 155  | 187  | 156    | 172       | ■              |
| Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam   | 166  | 148  | 178  | 155  | 179    | 167       | ■              |
| Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht  | 138  | 167  | 172  | 151  | 167    | 159       | ■              |
| Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  | 102  | 108  | 136  | 137  | 160    | 149       | ■              |
| Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht   | 114  | 133  | 149  | 126  | 140    | 133       | ■              |
| Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam  | 106  | 114  | 100  | 131  | 118    | 125       | ■              |
| Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden   | 102  | 104  | 119  | 105  | 123    | 114       | ■              |
| Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo), Assen                               | 61   | 71   | 73   | 70   | 62     | 66        | ■              |
| Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), Almere                               | 78   | 92   | 55   | 56   | 51     | 54        | ■              |
| Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  | 28   | 28   | 36   | 36   | 45     | 41        | ■              |
| Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG), Utrecht | -    | -    | 36   | 33   | 33     | 33        | ■              |
| Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), Nieuwegein                                 | -    | -    | 3    | 20   | 33     | 27        | ■              |
| Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag  | 36   | 61   | 69   | 28   | 25     | 27        | ■              |
| METC Noord-Holland, Alkmaar  | 11   | 11   | 17   | 27   | 23     | 25        | ■              |
| Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam   | 26   | 25   | 27   | 24   | 25     | 25        | ■              |
| Independent Review Board, Amsterdam  | 22   | 20   | 35   | 19   | 29     | 24        | ■              |
| Isala Klinieken, Zwolle  | 20   | 16   | 25   | 25   | 21     | 23        | ■              |
| METC Zuidwest Holland, Delft   | -    | -    | 14   | 21   | 22     | 22        | ■              |
| Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg               | 11   | 14   | 15   | 17   | 22     | 20        | ■              |
| Atrium medisch centrum & Maastrandziekenhuis, Heerlen  | -    | -    | 15   | 21   | 15     | 18        | ■              |
| Wageningen Universiteit, Wageningen  | 16   | 14   | 10   | 22   | 13     | 18        | ■              |
| Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg   | 21   | 10   | 14   | 18   | 16     | 17        | ■              |
| Independent Review Board, Nijmegen   | 11   | 8    | 10   | 13   | 17     | 15        | ■              |
| SRL/iRv, Hoensbroek  | 11   | 13   | 12   | 16   | 13     | 15        | ■              |
| Stichting Slotervaartziekenhuis, Jan van Breemen Instituut en BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam    | 13   | 16   | 26   | 19   | 10     | 15        | ■              |
| Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam  | 14   | 13   | 9    | 16   | 9      | 13        | ■              |
| Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR), Rotterdam                   | -    | -    | -    | 15   | 10     | 13        | ■              |
| Máxima Medisch Centrum, locatie, Veldhoven   | 10   | 7    | 16   | 10   | 14     | 12        | ■              |
| Medisch Spectrum Twente, Enschede  | 17   | 14   | 10   | 16   | 8      | 12        | ■              |
| Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek, Leeuwarden                             | -    | -    | 2    | 8    | 13     | 11        | ■              |
| Martini Ziekenhuis, Groningen  | 7    | 14   | 14   | 10   | 7      | 9         | ■              |
| Revalidatiecentrum Het Roessingh, Enschede   | 10   | 13   | 12   | 11   | 6      | 9         | ■              |

Maastricht Radiotherapeutisch Instituut Limburg te Heerlen: erkenning ingetrokken per 24 mei 2006

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

## Oordelen per type toetsingscommissie



kunnen grofweg drie typen commissies onderscheiden worden: de erkende METC's van de acht universitaire medische centra (UMC's), die van de achttien overige instellingen en ziekenhuizen, en zes METC's die niet verbonden zijn aan een instelling (de zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's). Te zien is dat de erkende METC's van de UMC's het meeste onderzoek beoordelen. In totaal zijn zij in 2006 tezamen goed voor de beoordeling van zeventig procent van al het onderzoek in Nederland (zie grafiek blz 45). Dat is iets meer dan in de voorafgaande jaren. Toen namen deze METC's circa 66 procent van alle beoordelingen voor hun rekening. Het percentage beoordeeld onderzoek door de niet-instellingsgebonden METC's bleef in 2006 ten opzicht van 2005 ongewijzigd op twaalf procent staan. De CCMO beoordeelde slechts één procent van alle onderzoeksdossiers.

### Oordelen per commissie

Het aantal oordelen dat de diverse toetsingscommissies in 2006 gaven staat weergegeven op pagina 42. De commissies zijn gerangschikt naar het aantal oordelen dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren gegeven hebben. Uit het overzicht blijkt dat de METC van het AMC de afgelopen twee jaren de meeste oordelen gaf. Zij kwam op een gemiddeld aantal van 223 oordelen per jaar. Kijken we naar de samenstelling van deze commissie (zie tabel blz 51), dan zien we dat een relatief klein aantal commissieleden verantwoordelijk is voor de beoordeling van dit grote aantal onderzoeksdossiers.

Vergelijken we per commissie het aantal oordelen in 2006 met dat van 2005, dan zien we bij twee METC's in het verslagjaar een duidelijke afname. Bij de METC van het Medisch Spectrum Twente te Enschede halveert het aantal oordelen van zestien in 2005 naar acht in 2006. Bij de METC van het OLVG te Amsterdam vinden we een vergelijk-

bare afname. Daar gaat het aantal van zestien oordelen in 2005 naar negen in 2006. De oorzaak van de daling van het aantal oordelen bij de METC van het Medisch Spectrum Twente moet gezocht worden in het ingrijpen van de CCMO bij deze commissie in het voorjaar van 2006. Naar de mening van de CCMO waren de interne processen en de afbakening van verantwoordelijkheden in deze commissie onduidelijk. In een aantal gevallen schoot ook de inhoudelijke beoordeling tekort. De Twentse commissie kreeg van de CCMO de opdracht de interne processen en verantwoordelijkheden duidelijk te definiëren en vast te leggen in Standard Operating Procedures (SOP's) en mandaatbesluiten. Totdat deze zaken geregeld waren, nam de commissie op advies van de CCMO geen nieuwe onderzoeksdossiers in behandeling. Eind 2006 ontving de CCMO de laatste nieuwe SOP's en mandaatbesluiten en werd het sein voor deze commissie weer op groen gezet. Van de METC van het OLVG kreeg de CCMO eind 2006 het bericht dat zij overwegen de krachten te bundelen met een naburige erkende METC.

### Oordelen per type commissie

Zoals hierboven beschreven, zijn er drie typen erkende METC's te onderscheiden. De acht academische METC's, de achttien van de overige instellingen en ziekenhuizen, en de zes niet-instellingsgebonden METC's. Het percentage oordelen per type METC bleef in 2006 ongeveer gelijk. Nadere analyse leert dat drie niet-instellingsgebonden METC's, (de BeBo te Assen, de STEG te Almere en de IRB Amsterdam) het merendeel (62%) van het fase I-onderzoek beoordelen (zie diagram blz 47). Gezamenlijk namen de niet-instellingsgebonden METC's circa 26 procent van al het geneesmiddelenonderzoek voor hun rekening. Vijf METC's beoordeelden in 2006 in het geheel geen geneesmiddelenonderzoek (zie grafiek blz 47). Elf METC's beoordeelden

slechts tussen de één en tien geneesmiddelenprotocollen. De overige vijftien METC's beoordeelden in 2006 tien of meer geneesmiddelenprotocollen.

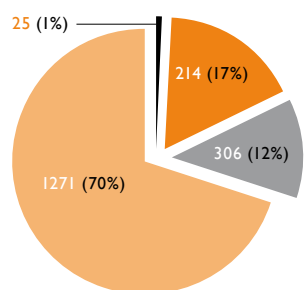
### Leden METC's

In 2006 ontving de CCMO 140 verzoeken om goedkeuring van beoogde commissieleden. In achttien gevallen was de CCMO van mening dat de deskundigheid van de kandidaat onvoldoende was om zitting te nemen in een erkende METC.

In september 2006 schreef de CCMO aan alle METC's dat zij geen aanvullende criteria zal opstellen voor de geschiktheid van de overige, niet wettelijk verplichte leden. Naar de mening van de CCMO is het een taak van de METC zelf om te bepalen of het betreffende lid een zinvolle bijdrage kan leveren aan de beoordeling van onderzoeksdossiers in de commissie. Wel wil de CCMO ook van de 'overige' leden een cv en een opgave van de belangen en (neven)functies ontvangen, alsmede een geheimhoudingsverklaring. Tevens is de CCMO van mening dat het aantal overige leden in een commissie niet zo groot mag zijn dat de inbreng van de wettelijke disciplines overvleugeld dreigt te raken. Het is een taak van de voorzitter van iedere METC om dit voor zijn eigen commissie te bewaken.

De komst van de gewijzigde WMO per 1 maart 2006 bracht verder een belangrijke wijziging van de samenstelling voor veel METC's. Wanneer de commissie geneesmiddelenonderzoek beoordeelt, dient zij vanaf die datum te beschikken over een door de CCMO goedgekeurde klinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker. Deze disciplines dienen aanwezig te zijn in de commissievergadering bij de bespreking van geneesmiddelenonderzoek. Beide disciplines kunnen verenigd zijn in één commissielid.

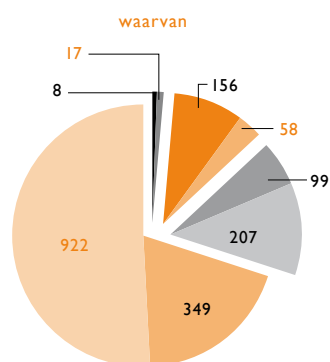
## Oordelen per type toetsingscommissie 2006



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

totaal 1816 oordelen

waarvan



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

totaal 616 oordelen geneesmiddelenonderzoek

totaal 1200 oordelen niet-geneesmiddelenonderzoek

Eind 2006 beschikten 28 erkende METC's over een goedgekeurde klinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker. De overige vier commissies zijn sinds 1 maart 2006 niet meer bevoegd om geneesmiddelenonderzoek te beoordelen. Drie van deze vier commissies beoordeelden ook in 2005 geen geneesmiddelenonderzoek. Het betreft de METC van de Wageningen Universiteit, het revalidatiecentrum Het Roessingh te Enschede en de METC van de Stichting Revalidatie Limburg (SRL) te Hoensbroek. Zij beoordelen andere typen onderzoek (onderzoek met voedingsmiddelen respectievelijk onderzoek op het gebied van revalidatie). De METC TWOR te Rotterdam was eind 2006 als enige commissie nog op zoek naar een geschikte klinisch farmacoloog. Bij zeventien METC's vinden we een bundeling van expertise en zijn de klinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker verenigd in één persoon.

### **Aanpassing criteria proefpersonenlid**

In januari 2006 heeft de CCMO bij de METC's aangekondigd dat zij de eisen voor het proefpersonenlid gaat herzien. De CCMO heeft in de loop der jaren een beter inzicht gekregen in de positie en het functioneren van het proefpersonenlid binnen een METC en de daarbij behorende kwalificaties. Daarnaast wordt ook in het evaluatierapport ten aanzien van de WMO geadviseerd om de achtergrond en de inbreng van het proefpersonenlid nader te definiëren.

De CCMO heeft de METC's door middel van de voorankondiging op hoofdpunten op de hoogte gesteld van de aankomende nieuwe criteria voor het proefpersonenlid. Zij verlangt van het proefpersonenlid net als van elk ander METC-lid dat deze in staat is tot een onafhankelijke beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek, maar verwacht van dit lid in het bijzonder dat

deze met de nodige afstand van de (medische) professionals binnen de METC en de instelling waarvan deze (eventueel) deel uitmaakt, het individuele belang van de proefpersoon bewaakt.

De CCMO heeft de METC's laten weten dat zij in ieder geval van belang acht dat een proefpersonenlid:

- a) niet actief betrokken is bij de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek
- b) zelf niet beroepsmatig actief is in de zorgsector, noch op het terrein van een van de in de WMO verplicht gestelde disciplines
- c) niet optreedt als vertegenwoordiger van een patiëntenbelangenorganisatie, en
- d) niet werkzaam is (al dan niet in loondienst) in de instelling waarbinnen het proefpersonenlid in de METC participeert. De CCMO heeft naar aanleiding van de voorankondiging een enkele reactie vanuit de METC's ontvangen, waarmee zo mogelijk rekening wordt gehouden bij het vaststellen van de definitieve criteria.

Het streven om de publicatie van de aangepaste eisen voor het proefpersonenlid begin 2006 in een nieuwe Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden op te nemen, is niet bereikt. Gaandeweg bleken ook de eisen van andere WMO-disciplines nadere verduidelijking nodig te hebben, waarbij tevens is gewacht op het advies van de PIF-werkgroep en de mogelijke uitwerking hiervan op het profiel van het proefpersonenlid. Inmiddels wordt inwerkingtreding van een aangepaste CCMO-richtlijn in het voorjaar van 2007 verwacht.

### **Afgewezen METC-leden**

De CCMO heeft in 2006 in negentien gevallen een negatief besluit genomen over de deskundigheid en/of de geschiktheid van een METC-lid. Het ging om afwijzingen bij vier wettelijke disciplines (vijf artsen,

zes ethici, drie proefpersonenleden, één klinisch farmacoloog en vier ziekenhuisapothekers). In vier gevallen is tegen dit afwijzend besluit door de METC bezwaar aangetekend.

In één van deze bezwaren stelde de CCMO de METC in het gelijk. Het betrof een ziekenhuisapotheker die niet beschikte over aantoonbare ervaring op grond van publicaties en/of dissertatie. In bezwaar werd deze formele afwijzingsgrond door de CCMO gehandhaafd. Aangezien er in dit geval echter sprake bleek te zijn van een zeer ruime en specifieke ervaring op het gebied van de productsamenstelling bij geneesmiddelenonderzoek, besloot de CCMO dat hiermee het gemis aan medisch-wetenschappelijke ervaring voldoende kon worden gecompenseerd.

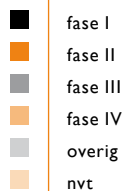
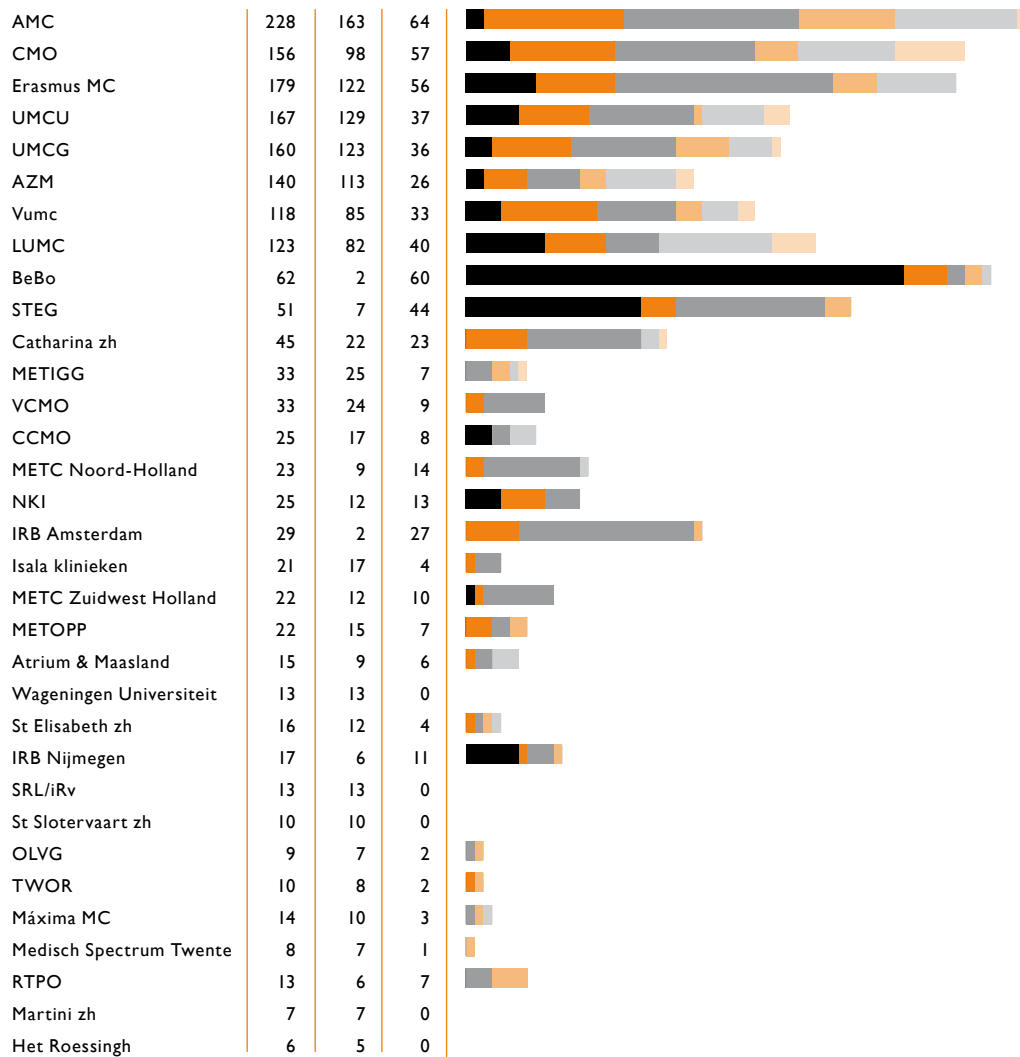
Ook het tweede bezwaar betrof een ziekenhuisapotheker die niet beschikte over publicaties en/of dissertatie, maar daarnaast evenmin aantoonbare ervaring had met de farmaceutisch inhoudelijke aspecten van geneesmiddelenonderzoek. Beide afwijzingsgronden werden in bezwaar gehandhaafd. De aangevoerde ruime praktische ervaring als ziekenhuisapotheker en de aard en omvang van de ondersteunende rol bij de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek, vond de CCMO in dit geval onvoldoende om het gemis aan de vereiste ervaring te kunnen compenseren.

Het derde bezwaar betrof een klinisch farmacoloog. Ook hier was het gebrek aan aantoonbare wetenschappelijke ervaring de afwijzingsgrond. De aangevoerde betrokkenheid bij en ondersteuning van onderzoeksactiviteiten, kon de CCMO niet van het tegendeel overtuigen. Hiermee bleef het gemis aan eigen onderzoekservaring bestaan.

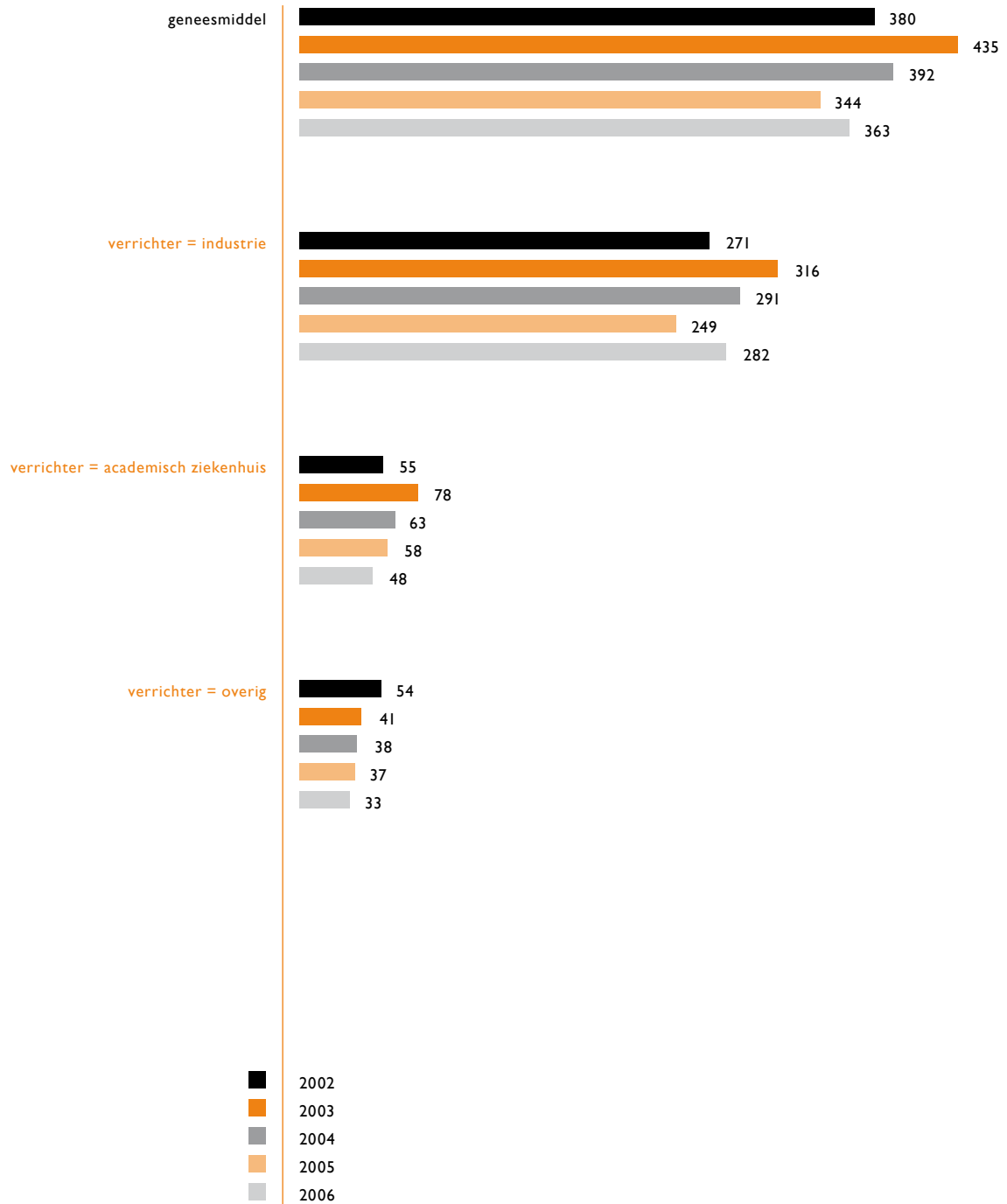


totaal 2006  
niet-geneesmiddel  
geneesmiddel

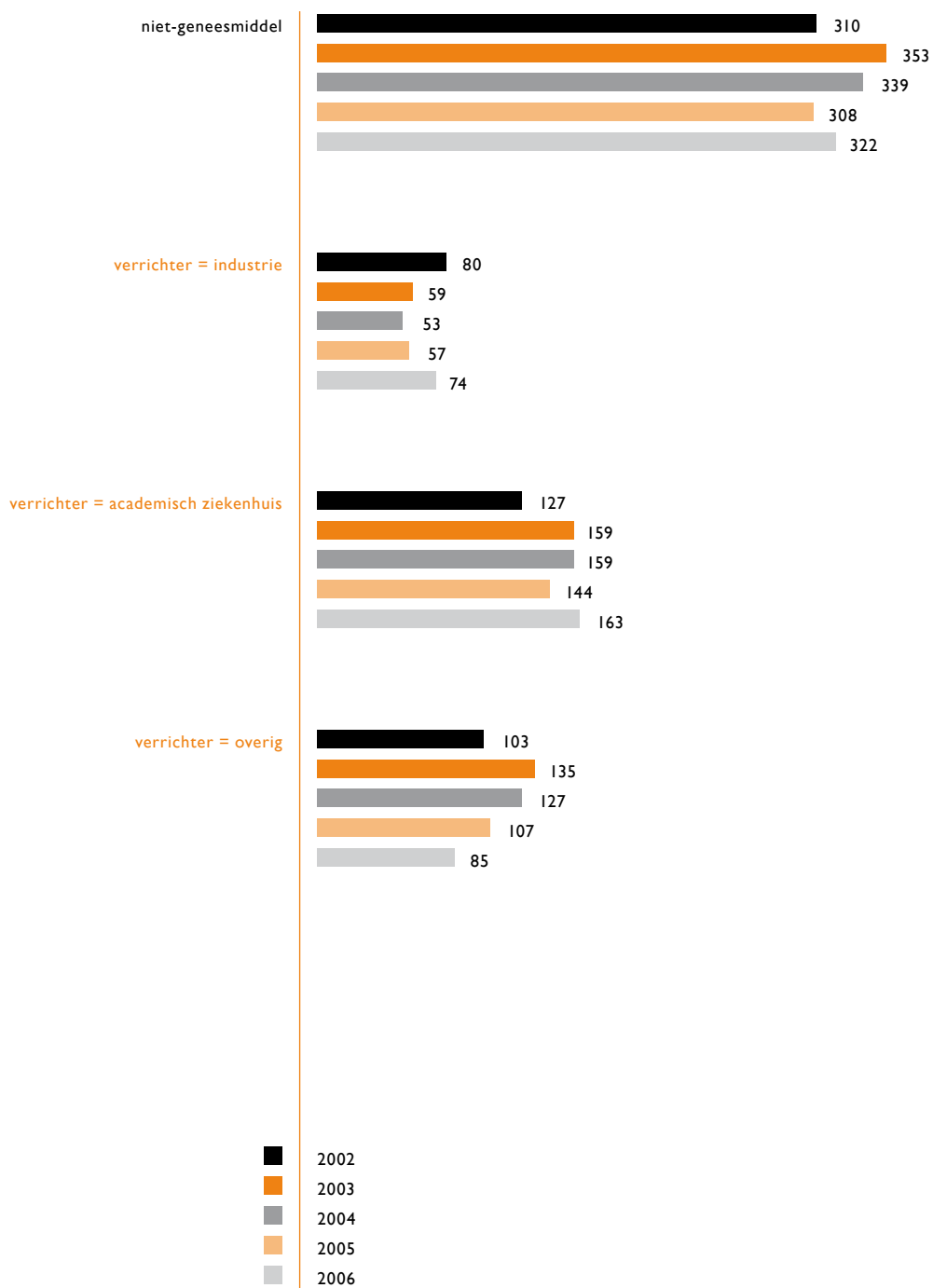
### Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



## Multicenteronderzoek geneesmiddel



## Multicenteronderzoek niet-geneesmiddel



In het vierde bezwaar, over een ethicus, stond de aantoonbare kennis van en/of ervaring met de medische ethiek centraal. De CCMO heeft in haar beslissing nog eens verduidelijkt dat deze kennis of ervaring op basis van objectieve, toetsbare criteria moet kunnen blijken. Het ligt daarbij voor de hand dat die kennis/ervaring in de eerste plaats wordt vastgesteld aan de hand van een dissertatie en/of wetenschappelijke publicaties. Dat dit niet expliciet in de eisen naar voren komt, heeft te maken met de instroom van ethici vanuit diverse geledingen bij de aanvang van de WMO op grond waarvan de mogelijkheid is opengehouden om de kennis/ervaring op andere wijze te kunnen aantonen. Het moet echter in alle gevallen wel gaan om meetbare gegevens in het cv. Werkzaam zijn binnen een promotieproject in combinatie met het doceren van medische ethiek, achtte de CCMO, bij gebrek aan wetenschappelijke publicaties, hiertoe onvoldoende.

### **SOP's**

Het professioneel opereren van een toetsingscommissie vereist onder andere het op een transparante wijze vastleggen van werkwijze en werkprocessen van de commissie en haar secretariaat in een operationeel kwaliteitssysteem. De CCMO heeft daarom alle erkende METC's gevraagd vóór 1 juli 2006 een overzicht van al hun SOP's, samen met een kopie van iedere operationele SOP en van het reglement (indien van toepassing), naar de CCMO te sturen. Van de 32 METC's hebben 29 METC's hieraan inmiddels gehoor gegeven. Twee METC's hebben uitstel gekregen. Eén vanwege vergaande fusieplannen en de andere vanwege onzekerheid over het voortbestaan van de METC. Eén METC had ook aan het eind van dit verslagjaar, na herhaald verzoek, de SOP's nog niet gestuurd. Het secretariaat van de CCMO heeft in 2006 de SOP's van vier METC's bekeken. Bij één METC heeft dit geleid tot het opnieuw vastleggen en beschrijven

van de werkwijze en werkprocessen van deze commissie in overeenstemming met de huidige wet- en regelgeving.

Van de overige METC's zal de beoordeling van de SOP's in 2007 ter hand worden genomen.

### **Steekproef METC-oordelen**

Jaarlijks bekijkt de CCMO de oordelen van de erkende commissies. Zij doet dit middels een steekproef onder alle geregistreerde oordelen. Zo houdt de CCMO zicht op de kwaliteit van de uitwerking van de beoordeling door de erkende commissies. De steekproef die hiertoe in 2006 is gedaan betrof de oordelen van het jaar daarvoor. In totaal heeft de CCMO 36 van de 1779 METC-oordelen bekeken. Omdat de oordelen willekeurig uit de database zijn gehaald, zijn daarmee zeventien van de toen nog 33 erkende METC's meegenomen. De resultaten waren in hoofdlijnen vergelijkbaar met die van het voorgaande jaar. Op de verschillende onderdelen in de steekproef bleken de meeste oordelen adequaat. Ook werden de oordelen vrijwel allemaal binnen de daarvoor geldende termijn gegeven. Opvallend was wel dat uitschieters in de beoordelingstermijnen steeds bij de METC's van de universitaire centra werden gezien. Omdat niet alle METC's in de steekproef zijn meegenomen, is de opzet daarvan voor het lopende jaar gewijzigd.

### **Modernisering visitaties erkende METC's**

In het afgelopen verslagjaar sprak de CCMO tweemaal met de visitatie begeleidingscommissie (BeCo) van de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). Onderwerp van gesprek was de visitatie van de erkende METC's. Tijdens het eerste gesprek tussen BeCo en CCMO in mei deed de BeCo in hoofdlijnen verslag van de bevindingen van de visitaties in de eerste vijf jaar. Een groot aantal

bevindingen passeerde de revue. Eén van de onderwerpen die besproken werden, was de attendance van de wettelijk verplichte disciplines bij de METC-vergaderingen. Bij de visitaties bleek dat niet altijd alle wettelijk verplichte disciplines lijfelijk aanwezig zijn bij de plenaire commissievergaderingen. De CCMO meldde dat zij te weinig inhoudelijke informatie ontvangt over de uitgevoerde METC-visitaties. De BeCo benadrukte te hechten aan het vertrouwelijke karakter van de onderlinge visitaties. Tijdens het gesprek in oktober lag de nadruk op de modernisering van de METC-visitaties. De BeCo meldde daarbij onder andere dat het moeilijk is om visitatoren te vinden. Afsproken werd het visitatiesysteem te laten evalueren door een onafhankelijke instantie. Eind 2006 gaven BeCo en CCMO samen het kwaliteitsinstituut CBO de opdracht om een onderzoek uit te voeren naar het functioneren van het visitatiesysteem. Het CBO-rapport wordt begin 2007 verwacht.

### **Steekproef agenda's en notulen**

Naar aanleiding van haar overleg met de begeleidingscommissie (BeCo) van de NVMETC en vier visitaties van erkende METC's, besloot de CCMO na de zomer tot het houden van een steekproef agenda's en notulen. Aan alle erkende METC's werden de agenda's en goedgekeurde notulen opgevraagd van drie opeenvolgende commissievergaderingen. In haar brief kondigde de CCMO aan onder andere te zullen letten op de aanwezigheid van de wettelijke disciplines bij de plenaire commissievergaderingen. Een voorlopige analyse werd besproken tijdens het voorzittersoverleg in november. Eind 2006 ontvingen alle METC's een eerste totaaloverzicht van de aanwezigheid van de wettelijke disciplines in 118 plenaire METC-vergaderingen. Uit het voorlopige overzicht blijkt dat deze disciplines niet altijd alle

## Ledensamenstelling per commissie

| naam van instelling   | plaats       | gem. aantal oordelen 2005-2006 | kamers | leden | WMO | arts | ethicus | methodoloog | jurist | proefpersoonlid | klinisch farmacoloog | ziekenhuisapotheker | opmerkingen   |
|---|--------------|--------------------------------|--------|-------|-----|------|---------|-------------|--------|-----------------|----------------------|---------------------|---|
| Academisch Medisch Centrum  | Amsterdam    | 223                            | 1      | 15    | 14  | 7    | 1       | 2           | 1      | 1               | 1                    | 1                   |   |
| Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO)                          | Nijmegen     | 172                            | 2      | 28    | 23  | 11   | 3       | 1           | 3      | 2               | 2                    | 3                   | 2 leden zijn zowel arts als klin farm   |
| Erasmus Medisch Centrum   | Rotterdam    | 167                            | 2      | 34    | 29  | 12   | 4       | 2           | 3      | 2               | 3                    | 4                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Universitair Medisch Centrum Utrecht  | Utrecht      | 159                            | 3      | 49    | 35  | 17   | 3       | 6           | 3      | 4               | 2                    | 2                   | 2 leden zijn zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Universitair Medisch Centrum Groningen  | Groningen    | 149                            | 1      | 27    | 18  | 8    | 2       | 2           | 2      | 3               | 1                    | 2                   | 1 lid is zowel arts als klin farm   |
| Academisch Ziekenhuis Maastricht  | Maastricht   | 133                            | 2      | 24    | 19  | 5    | 4       | 3           | 3      | 3               | 2                    | 1                   | 1 lid is zowel jurist al proefpersonenlid /<br>1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm |
| Vrije Universiteit Medisch Centrum  | Amsterdam    | 125                            | 1      | 20    | 17  | 7    | 2       | 2           | 2      | 2               | 2                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Leids Universitair Medisch  | Leiden       | 114                            | 1      | 18    | 15  | 7    | 2       | 1           | 2      | 1               | 2                    | 2                   | 2 leden zijn zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo)                             | Assen        | 66                             | 2      | 28    | 21  | 7    | 2       | 3           | 3      | 2               | 3                    | 4                   | 3 leden zijn zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG)                              | Duivendrecht | 54                             | 1      | 17    | 13  | 1    | 2       | 2           | 3      | 2               | 3                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Catharina Ziekenhuis  | Eindhoven    | 41                             | 1      | 19    | 16  | 7    | 2       | 2           | 2      | 2               | 2                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm /<br>1 lid is zowel arts als klin farm         |
| Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG) | Utrecht      | 33                             | 2      | 21    | 13  | 3    | 1       | 3           | 2      | 3               | 1                    | 2                   | 1 lid is zowel arts als klin farm /<br>1 lid is zowel arts als methodoloog            |
| Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO)                                    | Nieuwegein   | 27                             | 1      | 21    | 19  | 8    | 1       | 2           | 2      | 2               | 2                    | 2                   |   |
| Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)                                      | Den Haag     | 27                             | 1      |       |     |      |         |             |        |                 |                      |                     |   |
| METC Noord-Holland  | Alkmaar      | 25                             | 1      | 13    | 11  | 4    | 1       | 1           | 2      | 2               | 1                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Nederlands Kanker Instituut   | Amsterdam    | 25                             | 1      | 26    | 19  | 9    | 1       | 3           | 2      | 2               | 1                    | 2                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Independent Review Board  | Amsterdam    | 24                             | 1      | 15    | 15  | 4    | 2       | 2           | 2      | 2               | 1                    | 2                   |   |
| Isala Klinieken   | Zwolle       | 23                             | 1      | 18    | 17  | 6    | 2       | 2           | 2      | 2               | 1                    | 2                   |   |
| Regionale METC Zuidwest Holland   | Delft        | 22                             | 1      | 19    | 17  | 6    | 3       | 2           | 2      | 2               | 2                    | 3                   | 2 leden zowel zkhaphoth als klin farm /<br>1 lid zowel zkhaphoth als methodoloog      |
| Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP)               | Tilburg      | 20                             | 1      | 11    | 11  | 2    | 2       | 1           | 2      | 2               | 1                    | 1                   |   |
| Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis   | Heerlen      | 18                             | 1      | 15    | 13  | 4    | 1       | 3           | 1      | 2               | 2                    | 2                   | 1 lid is zowel zkh als klin farm /<br>1 lid is zowel arts als klin farm               |
| Wageningen Universiteit   | Wageningen   | 18                             | 1      | 12    | 8   | 3    | 1       | 1           | 2      | 1               | 0                    | 0                   |   |
| Sint Elisabeth Ziekenhuis   | Tilburg      | 17                             | 1      | 18    | 15  | 2    | 2       | 2           | 2      | 2               | 1                    | 2                   |   |
| Independent Review Board  | Nijmegen     | 15                             | 1      | 8     | 8   | 3    | 1       | 1           | 1      | 1               | 1                    | 1                   | 1 lid is zowel arts als klin farm   |
| SRL/iRv   | Hoensbroek   | 15                             | 1      | 12    | 9   | 3    | 1       | 2           | 1      | 2               | 0                    | 0                   |   |
| Stichting Slotervaartziekenhuis   | Amsterdam    | 15                             | 1      | 11    | 10  | 4    | 1       | 1           | 1      | 1               | 1                    | 2                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Onze Lieve Vrouwe Gasthuis  | Amsterdam    | 13                             | 1      | 10    | 8   | 3    | 1       | 1           | 1      | 1               | 1                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo (TWOR)                     | Rotterdam    | 13                             | 1      | 12    | 7   | 2    | 1       | 1           | 2      | 1               | 0                    | 1                   | 1 lid is zowel ethicus als jurist   |
| Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven   | Veldhoven    | 12                             | 1      | 17    | 14  | 6    | 1       | 1           | 2      | 2               | 2                    | 2                   | 2 leden zijn zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Medisch Spectrum Twente   | Enschede     | 12                             | 1      | 14    | 14  | 4    | 1       | 2           | 2      | 4               | 1                    | 1                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als methodoloog  |
| Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)                         | Leeuwarden   | 11                             | 1      | 15    | 13  | 5    | 1       | 2           | 1      | 1               | 2                    | 2                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Martini Ziekenhuis  | Groningen    | 9                              | 1      | 12    | 9   | 3    | 1       | 1           | 1      | 1               | 1                    | 2                   | 1 lid is zowel zkhaphoth als klin farm  |
| Revalidatiecentrum Het Roessingh  | Enschede     | 9                              | 1      | 7     | 6   | 2    | 1       | 1           | 1      | 1               | 0                    | 0                   |   |
| Totaal  |              |                                | 40     | 586   | 476 | 175  | 54      | 61          | 61     | 61              | 45                   | 53                  |   |

aanwezig zijn. De attendance lijkt vooral een probleem te zijn bij de ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen. Begin 2007 zal de CCMO de METC's waarbij het ontbreken van één of meer disciplines bij plenaire commissievergaderingen is geconstateerd, benaderen met het verzoek te reageren op de voorlopige bevindingen van de CCMO. Vervolgens zal de CCMO een totaaloverzicht opstellen van de attendance van de wettelijke disciplines. Waar nodig zal de CCMO aanvullende maatregelen nemen om de aanwezigheid van alle wettelijke disciplines bij de plenaire METC-vergaderingen te waarborgen.

### **Beoordeling onderzoekscontracten door de CCMO**

Bij de beoordelingen van onderzoeksprotocollen is de CCMO de afgelopen jaren een aantal maal geconfronteerd met onacceptabele voorwaarden van de opdrachtgever ten aanzien van de publicatievrijheid voor de onderzoeker en ten aanzien van een voortijdige beëindiging van het onderzoek. Soms blijkt de opdrachtgever een vetorecht op te eisen bij de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens die verkregen worden uit het onderzoek. De CCMO vindt een dergelijk vetorecht onacceptabel. Het is niet in overeenstemming met het publicatiebeleid zoals de CCMO in 2002 heeft verwoord (zie CCMO-website CCMO-statement publicatiebeleid). Tevens vindt de CCMO een voortijdige beëindiging van het onderzoek door de opdrachtgever om louter commerciële redenen onaanvaardbaar. Wanneer dergelijke voorwaarden in het onderzoeksprotocol zijn opgenomen, verlangt de CCMO aanpassing van de betreffende passages.

Soms worden de voorwaarden over het publicatiebeleid en de voortijdige beëindiging (nader) gedefinieerd in het onderzoekscontract dat de opdrachtgever sluit met de deelnemende centra en onderzoekers. Deze contracten worden tot op heden niet

standaard beoordeeld door alle toetsingscommissies. Tijdens het Algemene Overleg van 30 augustus 2006 zegde de minister van vws de Tweede Kamer toe dat het onderzoekscontract onderdeel wordt van het te beoordelen onderzoeks dossier. Om de praktische uitvoering van deze toezegging handen en voeten te kunnen geven, heeft de CCMO eind 2006 besloten eerst een pilot te starten. Vanaf 1 januari 2007 vormt het onderzoekscontract onderdeel van het onderzoeks dossier dat bij de CCMO ter beoordeling wordt ingediend. De CCMO zal met name letten op de onderdelen publicatiebeleid en voortijdige beëindiging. Na een half jaar zal de pilot worden geëvalueerd. Wanneer deze beoordeling van de onderzoekscontracten nuttig en haalbaar blijkt te zijn, zal deze beoordeling vast onderdeel worden van de METC-toets.

## Voorzittersoverleg

In 2006 werd tweemaal een overleg met de voorzitters van de erkende METC's gehouden. Het eerste overleg vond plaats op 8 juni 2006. Inclusief de voorzitter van de CCMO waren twintig voorzitters aanwezig. Er werden drie onderwerpen besproken. De eerste presentatie betrof het Britse TGN1412-onderzoek dat in maart 2006 bijna zes gezonde vrijwilligers fataal werd. Centraal stond de vraag wat gedaan kan worden om dergelijke situaties in de toekomst te voorkomen. Eén belangrijke constatering is dat de opdrachtgever eindverantwoordelijk is en blijft voor de opzet en uitvoering van het onderzoek. Daarnaast heeft in ons land de toetsende METC de wettelijke plicht het onderzoeksdossier zorgvuldig te beoordelen. Kenter en Cohen presenteerden in *The Lancet* een voorstel voor een gestructureerde aanpak voor een risico-analyse bij de beoordeling van het onderzoeksdossier. Dit voorstel kwam tijdens het voorzitters-overleg uitvoerig ter sprake (zie ook blz 10).

In de tweede presentatie werd aandacht gegeven aan de reikwijdte van het begrip geneesmiddelen-onderzoek. Door de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken gelden aanvullende eisen voor geneesmiddelenonderzoek. Maar valt al het onderzoek waarbij een geneesmiddel gebruikt wordt per definitie onder het begrip geneesmiddelenonderzoek? Een van de redenen waarom deze discussie veel aandacht krijgt in het veld, is het feit dat onderzoekers extra bureaucratie vrezen wanneer hun onderzoek gezien wordt als geneesmiddelen-onderzoek. Ten onrechte menen zij dat altijd een volledig Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) moet worden ingediend (zie ook blz 37).

Tijdens de derde presentatie gaf een medewerker van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een overzicht van de bevindingen van de inspecties bij de METC's en de CCMO die in 2003 waren uitgevoerd. Tijdens de inspecties is de nadruk gelegd op de procedures en de vastlegging van taken en verantwoordelijkheden. IGZ classificeert haar bevindingen aan de hand van een systeem dat internationaal gebruikt wordt bij de inspecties van bijvoorbeeld de farmaceutische industrie. Aansluitend hield een tweede IGZ-medewerker een verhaal over bevolkings-onderzoek. De afbakening bevolkingsonderzoek en WMO-onderzoek blijkt in de praktijk niet eenvoudig.

Aansluitend aan het voorzittersoverleg gaf de Amerikaanse onderzoeker Rick Deyo een presentatie over zijn boek *Hope or Hype*, over nodig en onnodig onderzoek en doelmatig gebruik van overheidsmiddelen in de gezondheidszorg.

Het tweede overleg werd gehouden op 22 november 2006. Inclusief de CCMO waren ditmaal 21 toetsingscommissies vertegenwoordigd. De eerste presentatie werd verzorgd door de voorzitter van de visitatie begeleidingcommissie (BeCo) van de Nederlandse Vereniging van METC's. Hij bracht verslag uit over de bevindingen van vijf jaar METC-visitaties. Volgens de BeCo leveren over het algemeen de erkende METC's goed werk. Het visiteren van METC's is echter arbeidsintensief en het blijkt moeilijk te zijn om voldoende visitatoren te vinden. In de tweede voordacht werd ingegaan op de beoordeling van extensiestudies door de METC's. Het belang van een kritische Data Safety Monitoring Board (DSMB) werd benadrukt. Het spreekt voor zich dat de METC alert moet zijn op de relevantie van de vraagstelling, ter voorkoming van studies met promotionele redenen, de zogenaamde seeding trials.

Ten slotte kwam de beoordeling van multicenteronderzoek aan de orde. De discussie spitte zich toe op de beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid. De meerderheid van de aanwezigen was het er over eens dat alleen de oordelende METC de inhoudelijke beoordeling uitvoert, zoals ook is vastgelegd in de wet. De METC's van de deelnemende centra zouden niet opnieuw een inhoudelijke toets moeten uitvoeren.

Tevens werd gesproken over de criteria die METC's in de praktijk gebruiken bij de beoordeling van bevolkingsonderzoek.

Aan het eind van het overleg werden de eerste resultaten van de steekproef Agenda's en notulen gepresenteerd (zie blz 51).

## Secretarissenwerkgroep

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

In 2006 is de werkgroep viermaal bijeen geweest. Belangrijkste onderwerpen waren de ontwikkeling van de internetportal ToetsingOnline, het verder beschrijven en vastleggen van de werkprocessen middels Standard Operating Procedures en de implementatie van de EU-richtlijn. Daarnaast is aandacht besteed aan de bevindingen van de visitaties van de NVMETC en de inspecties van IGZ, voor zover deze van belang waren voor de werkzaamheden van de secretarissen.

Aan de secretarissenwerkgroep namen afgelopen verslagjaar 42 secretarissen van dertig toetsingscommissies deel.

### **Standaard onderzoeksdossier**

Het aantal documenten dat bij een METC moet worden ingediend is door de implementatie van de EU-richtlijn toegenomen. Sommige van deze documenten zijn nieuw, andere zijn uitgebreid met nieuwe informatie. Om te zorgen voor een uniforme indiening van het onderzoeksdossier heeft de secretarissenwerkgroep een standaard onderzoeksdossier opgesteld. Het standaard onderzoeksdossier bestaat uit een overzichtlijst van documenten (met toelichting) en bijbehorende scheidingsbladen. Doel van dit dossier is tweeledig. De onderzoeker kan snel zien welke documenten er bij de toetsende commissie moeten worden ingediend. Daarnaast kan het secretariaat van de toetsende commissie het dossier snel checken op volledigheid. Het resultaat is sinds medio 2006 te vinden op de website van de CCMO.





# ‘Elk onderzoek zijn eigen baas’

Adam Cohen directeur van het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden

Adam Cohen is directeur van het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden, waar onderzoek met vrijwilligers wordt uitgevoerd. In 2006 verscheen mede van zijn hand een artikel in *The Lancet*, over het TGNI412-experiment in Groot-Brittannië waarbij in april zes jonge mannen bijna het leven lieten. Wat ging er mis?

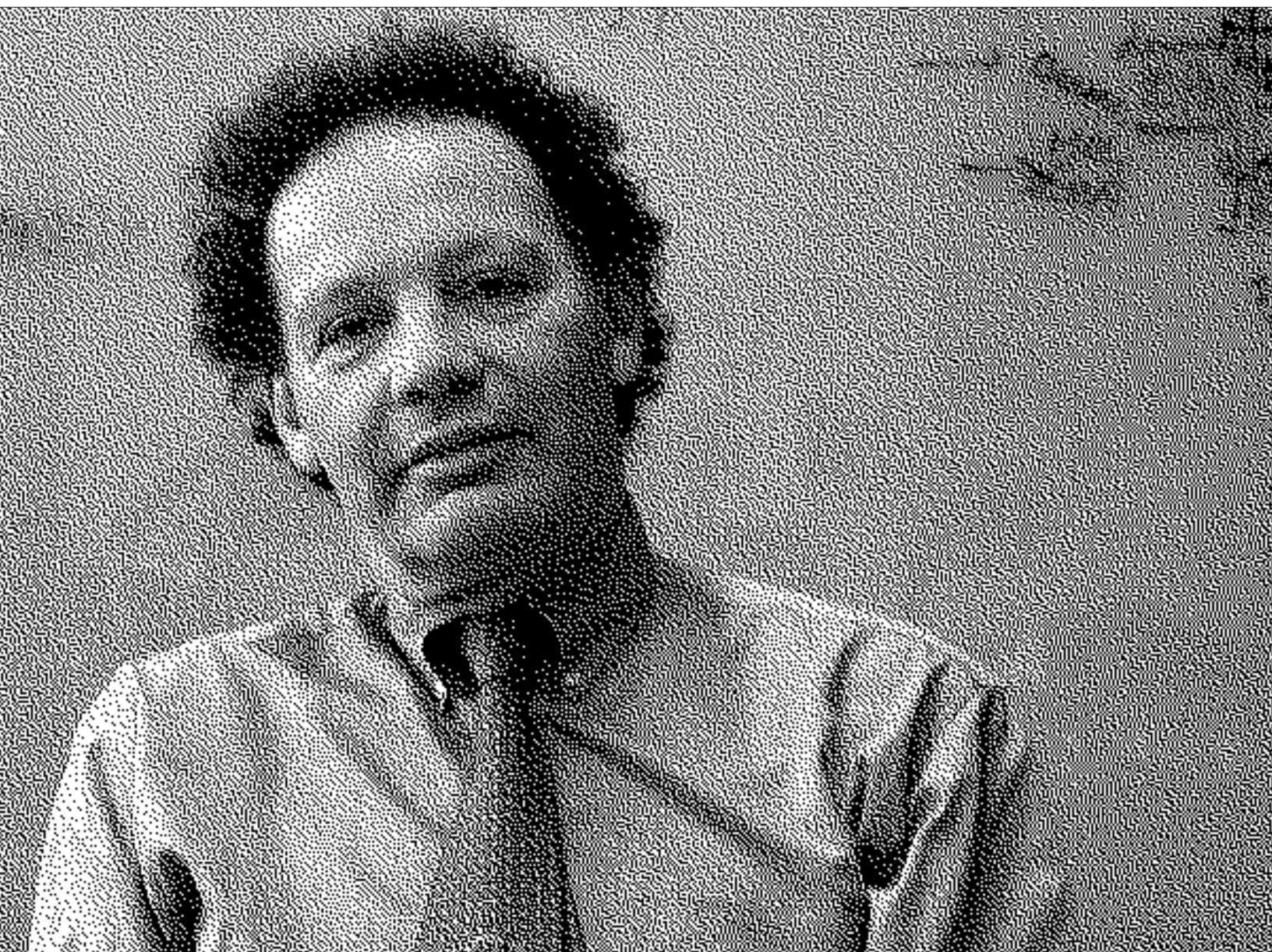
‘Bij de ontwikkeling van een geneesmiddel spelen altijd meerdere belangen een rol. Mensen doen hun onderzoek niet alleen om gegevens te verzamelen, ze willen als bedrijf ook groeien. Investeerders vinden het doel (een ziekte behandelen) misschien best aantrekkelijk, maar ze hebben natuurlijk ook als doel er geld aan te verdienen. Je kunt dat niet goed vinden, het is wel de realiteit. Zo was het ook met het kleine Duitse biotech bedrijf TeGenero.

Gelukkig zijn er regels waar zo'n bedrijf aan moet voldoen, om de proefpersoon te beschermen. Helaas stonden in dit geval de instanties die het onderzoek aan die regels moesten toetsen, ook onder druk. Die hadden namelijk beloofd dat ze fase I-trials binnen drie weken zouden beoordelen, ook met als doel het commerciële onderzoek binnen Engeland te houden. Door dit belangenconflict hebben ze mogelijk niet goed genoeg naar de trial gekeken. In Groot-Brittannië liggen, in tegenstelling tot bij ons, de ethische en wetenschappelijke toetsing bij twee verschillende instanties. De communicatieproblemen die daardoor ontstonden hebben ook aan het probleem bijgedragen. Zo was de informatie aan de proefpersonen over de potentiële risico's niet goed afgestemd op wat er al wetenschappelijk bekend was. De proefpersonen wisten daardoor niet welke risico's ze liepen.

Vliegtuigen hebben een piloot, en geen commissie. Schepen hebben niet voor niets een kapitein. Iemand moet eindverantwoordelijk zijn. In Groot-Brittannië waren meerdere instanties bij het TGNI412-onderzoek betrokken. Het proces was perfect geregeld, alle kruisjes stonden op de juiste plek, en toch ging het fout. Dat laat zien dat een laatste blik erop ontbroken heeft. Er waren teveel mensen bij betrokken, niemand had het overzicht. Het project miste een baas. Het is, denk ik, essentieel om bij onderzoek één persoon eindverantwoordelijk te maken.

Bij onderzoek zijn proces en inhoud onlosmakelijk met elkaar verbonden. Helaas kunnen die twee elkaar soms behoorlijk in de weg staan. Ik ken genoeg onderzoekers die zich dagelijks door alle huidige wet- en regelgeving proberen heen te worstelen: radeloos zijn ze. Dat gaat ten koste van de inhoud, én van het overzicht.

Maar wetten en regels hebben ook voordelen. Ik zei vroeger altijd: de bestuurders van wetenschappelijke instituten houden zich waarschijnlijk meer bezig met hun keuken dan met hun klinische research. Eenvoudig omdat er allemaal wetgeving is om ervoor te zorgen dat mensen bijvoorbeeld geen voedselvergiftiging krijgen. De komst van de wmo en de Europese geneesmiddelenrichtlijn heeft de research ook bij het bestuur van de instellingen gebracht. Dat moet steeds meer leiden tot het ontwikkelen van infrastructuur die de onderzoeker helpt bij het proces. Zodat die zich, hopelijk, weer meer aan de inhoud kan gaan wijden.’



'De proefpersonen wisten  
niet welke risico's ze liepen.'

## Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de WMO. De CCMO is een Zelfstandig bestuursorgaan (ZBO) en heeft een onafhankelijk secretariaat:

‘Van hiërarchische ondergeschiktheid aan de minister is geen sprake. De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden bij koninklijk besluit benoemd en de commissie beschikt over een onafhankelijk secretariaat, terwijl de minister – zoals de raad [Raad van State, red] terecht constateert – geen invloed heeft op de individuele beslissingen van de commissie.’

De commissie is op 6 april 1999 geïnstalleerd.

### Taken

De CCMO heeft de volgende wettelijke taken:

- toezichthouder erkende METC's.  
De CCMO is belast met het erkennen van en toezicht houden op de werkzaamheden van de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Zie hiervoor blz 41.
- beroepsinstantie. De CCMO fungeert als beroepsorgaan voor bezwaar cq beroep tegen door haarzelf (bezwaar) of door een erkende METC (beroep) afgegeven oordelen. Met de invoering van de gewijzigde WMO per 1 maart 2006 treedt zij niet meer op als beroepsorgaan bij oordelen die door de erkende METC's zijn afgegeven over geneesmiddelenonderzoek dat vanaf 1 maart 2006 is ingediend. Wanneer de indiener het niet eens is met het oordeel van de erkende METC over een geneesmiddelenonderzoek, kan hij bij de oordelende METC bezwaar aantekenen. Zie voor meer informatie over beroepen/ bezwaren tegen negatieve oordelen blz 18, en voor bezwaren tegen afgewezen METC-leden blz 46.

- registratie onderzoek. De CCMO houdt een overzicht bij van al het onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld.
- toetsingscommissie (TC). De toetsings-taak van de CCMO beperkt zich tot specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgelegd in de WMO en de Embryowet. Zie voor meer informatie hierover deel 1 van het verslag: centraal beoordeeld onderzoek (blz 24).
- bevoegde instantie (BI). De CCMO fungeert sinds 1 maart 2006 bij geneesmiddelenonderzoek als bevoegde instantie.
- signaleringstaak. De CCMO rapporteert jaarlijkse over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtcellen en embryo's. Zie hiervoor blz 22.

Per 1 maart 2006 heeft de CCMO een nieuwe taak gekregen als bevoegde instantie (BI). Deze taak is het gevolg van de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) in de Nederlandse wet. In de richtlijn staat dat 'de opdrachtgever met een klinische proef met geneesmiddelen niet mag aanvangen dan wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht en de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat geen gemotiveerde bezwaren heeft gemaakt.'

Deze zogenaamde duale toetsing van geneesmiddelenonderzoek is voor de bevoegde instantie in Nederland beperkt tot een marginale toetsing omdat men in Nederland van mening is dat de inhoudelijke toetsing van dergelijk onderzoek niet opgesplitst kan worden. De lokale METC voert de gehele inhoudelijke toetsing uit van het onderzoek. De marginale toetsing door de BI in Nederland betreft alleen het deel van de beoordeling dat de METC niet kan uitvoeren en bestaat uit:

- het controleren van de Clinical Trial module van de EudraVigilance-databank op onverwachte, ernstige bijwerkingen.
- het controleren van de Eudract-databank op inspectiegegevens.

Het controleren van de EudraVigilance-databank voor onderzoek met geregistreerde middelen vindt overigens alleen plaats na advies van een ervaren ziekenhuisapotheker uit de CCMO. In het geval van een amendement raadpleegt de BI de databanken indien de wijzigingen van invloed zijn op de controle van de EudraVigilance- en Eudract-databanken. Indien er op basis van deze marginale toetsing nieuwe gegevens zijn, worden deze teruggedraaid naar de indiener en naar de oordelende METC. De laatste kan deze gegevens vervolgens meenemen in haar beoordeling. De BI kan ook vragen stellen aan de indiener naar aanleiding van gegevens uit de databanken.

Alle besluiten betreffende geneesmiddelenonderzoek worden verwerkt in de Eudract-database. Vanuit deze database ontvangt de BI berichten van geneesmiddelenonderzoek dat in een ander EU-land is afgewezen of stopgezet. Mocht het hierbij gaan om onderzoek dat in Nederland ook is ingediend, dan wordt deze informatie doorgestuurd naar de oordelende METC.

In 2006 (vanaf 1 maart 2006) heeft de CCMO als BI 383 onderzoeksdoossiers beoordeeld. Over negen onderzoeksdoossiers zijn vragen gesteld naar aanleiding van gegevens uit de EudraVigilance databank. Bij vijftien onderzoeksdoossiers is de indiener en de oordelende METC geïnformeerd over bevindingen uit de EudraVigilance databank. Uiteindelijk is er voor alle onderzoeksdoossiers een 'geen bezwaar' uitgestuurd.

De CCMO heeft tweehonderd amendementen beoordeeld van onderzoeksdoossiers ingediend na 1 maart 2006. Er waren 471

amendementen ingediend vóór die datum. Deze vielen allemaal onder de overgangsregeling, wat betekent dat het onderzoek behalve in Nederland ook plaatsvond in ten minste één ander EU-land waar de EU-richtlijn al was geïmplementeerd. Voor de amendementen was er in geen enkel geval reden voor bezwaar van de BI. Bij negen onderzoeksdoSSIERS is naar aanleiding van een bericht uit de EudRACT databank de oordelende METC geïnformeerd over een negatieve beoordeling of het stopzetten van een geneesmiddelenstudie elders in de EU.

Het zoeken in de EudraVigilance-database bleek overigens geen sinecure. De termijn om bezwaren te vinden is kort, slechts veertien dagen. De database, die door de EMEA wordt beheerd, is slecht toegankelijk en incompleet. Ook zijn er de nodige technische problemen geweest waardoor de database moeilijk te benaderen was. De CCMO heeft haar bevindingen bij het ministerie en de Europese autoriteiten kenbaar gemaakt, en aangegeven dat deze beperkingen belemmeringen vormen om de taken van de bevoegde instantie naar behoren uit te voeren. Wanneer de CCMO optreedt als toetsingscommissie, voert het ministerie van VWS de BI-taak uit. In totaal ontving VWS dertien onderzoeksdoSSIERS. In alle gevallen gaf het ministerie een verklaring van geen bezwaar.

### Werkwijze

De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in Standard Operating Procedures (SOP's) en een handboek secretariaat. Veel tijd is besteed aan het aanpassen en uitbreiden van de bestaande SOP's in verband met de komst van de gewijzigde WMO per 1 maart 2006. Daarnaast heeft de CCMO haar nieuwe werkzaamheden als bevoegde instantie (BI) beschreven. De praktische uitvoering van de BI-taak heeft gaandeweg meer vorm

gekregen en is na een half jaar geëvalueerd. Deze evaluatie heeft geleid tot een aanpassing van de BI-werkzaamheden en de bijbehorende SOP. Een volgende evaluatie zal medio 2007 plaatsvinden.

Een belangrijke uitbreiding van de werkwijze van de CCMO zowel als toetsingscommissie als als bevoegde instantie is het vastleggen van het beoordelingsproces in ToetsingOnline.

Het secretariaat van de CCMO heeft het afgelopen verslagjaar veel werk verzet. Veel tijd ging op aan de invoering van de gewijzigde WMO op 1 maart 2006. Het aantal vragen verdubbelde, het aantal websitebezoekers nam toe met meer dan veertig procent. Ook de komst van de internetportal ToetsingOnline zorgde voor veel extra werk.

### Termijnen

Bij het toetsen van onderzoek zijn de toetsingscommissies gebonden aan termijnen. Voor onderzoek met geneesmiddelen gelden andere termijnen dan voor het overige WMO-onderzoek. Tevens moet geneesmiddelenonderzoek worden ingediend bij de bevoegde instantie, waar voor de beoordeling weer andere termijnen gelden.

Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) geldt een termijn van maximaal zestig dagen. Een uitzondering hierop is geneesmiddelenonderzoek dat betrekking heeft op gentherapie, somatische celtherapie of geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten.

Voor dit type onderzoek kan de termijn met dertig dagen verlengd worden, waardoor een maximale beoordelingstermijn van negentig dagen geldt. Gaat het onderzoek over geneesmiddelen voor xenogene celtherapie dan is in de WMO geen termijn vastgelegd en wordt

de Awb-termijn gevolgd. Die is in dit geval maximaal 112 dagen. Deze termijn geldt ook voor al het overige WMO-onderzoek.

Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek door de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS) geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Ook door de bevoegde instantie kan de termijn met maximaal dertig dagen worden verlengd voor onderzoeken met gentherapie, somatische celtherapie en GGO's. Voor onderzoek met xenogene celtherapie geldt weer de termijn van maximaal 112 dagen.

## Commissie

### Leden

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Prof dr ID de Beaufort         | <i>ethicus</i><br>hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam   |
| Prof dr JH Beijnen             | <i>ziekenhuisapotheker</i><br>hoogleraar analytische geneesmiddelentoxicologie, Universiteit Utrecht   |
| Prof dr LM Bouter              | <i>methodoloog</i><br>hoogleraar epidemiologie, VUmc Amsterdam   |
| Prof dr AF Cohen               | <i>vice-voorzitter en farmacoloog</i><br>hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden  |
| Prof dr JLH Evers              | <i>voorzitter en embryodeskundige</i><br>hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universiteit Maastricht                                       |
| Prof dr CMA Frederiks          | <i>verplegingswetenschapper</i><br>emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen                                  |
| Prof dr mr JKM Gevers          | <i>vice-voorzitter en jurist</i><br>hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam  |
| Prof dr CCE Koning             | <i>arts (lid t/m 31 december)</i><br>hoogleraar radiotherapie, AMC Amsterdam   |
| Prof dr E van Leeuwen          | <i>ethicus</i><br>hoogleraar filosofie en medische ethiek, VUmc Amsterdam  |
| Prof dr MM Levi                | <i>arts</i><br>hoogleraar interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam   |
| Prof dr BA Oostra              | <i>fundamenteel wetenschapper</i><br>hoogleraar moleculaire genetica, ErasmusMC Rotterdam  |
| Prof dr J Passchier            | <i>medisch psycholoog</i><br>hoogleraar medische psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam   |
| Prof dr PJJ Sauer              | <i>arts</i><br>hoogleraar algemene kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen  |
| Drs M Vos-van Gortel           | <i>proefpersoonlid</i><br>voormalig lid Raad van State   |
| <b>Plaatsvervangende leden</b> |  |
| Prof dr A de Boer              | <i>farmacoloog</i><br>hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht   |
| Dr GJJW Bours                  | <i>verplegingswetenschapper</i><br>verplegingswetenschapper, Universiteit Maastricht   |
| Prof dr DDM Braat              | <i>embryodeskundige</i><br>hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen                         |
| Prof mr JCJ Dute               | <i>jurist</i><br>hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus Universiteit Rotterdam   |
| Prof dr JDF Habbema            | <i>methodoloog</i><br>hoogleraar medische besliskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam  |
| Prof dr JCJM de Haes           | <i>medisch psycholoog</i><br>hoogleraar medische psychologie, AMC Amsterdam  |
| Mr SJE Horstink-von Meyenfeldt | <i>proefpersoonlid (plaatsvervangend lid vanaf 1 juni)</i><br>lid Raad van State   |
| Prof dr C Mummery              | <i>fundamenteel wetenschapper (plaatsvervangend lid vanaf 1 juni)</i><br>hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart, Universiteit Utrecht |
| Prof dr JPJ Slaets             | <i>arts (plaatsvervangend lid t/m 31 december)</i><br>hoogleraar geriatrie, Rijksuniversiteit Groningen                                      |
| Prof dr P Vermeij              | <i>ziekenhuisapotheker</i><br>hoogleraar klinische farmacie, LUMC  |

Prof dr GMWR de Wert

*ethicus*

hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek,  
Universiteit Maastricht

#### Waarnemer namens het ministerie van VWS

Drs RM den Hartog-van Ter Tholen

directie Innovatie, Beroepen en Ethiek,  
afdeling ethiek

#### Adviseurs

##### Adviseurs genterapie

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie,  
Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr CH Bangma

hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

##### Adviseurs xenotransplantatie

Prof dr FHJ Claas

hoogleraar immunogenetica van transplantatie,  
LUMC

Prof dr FG Grosveld

hoogleraar moleculaire celbiologie,  
Erasmus Universiteit Rotterdam

Prof dr ADME Osterhaus

hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam / ErasmusMC

##### Adviseur immunologie

Prof dr CJM Melief

hoogleraar immunohepatologie, LUMC

##### Juridisch adviseur

Prof mr GRJ de Groot

bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht,  
Vrije Universiteit Amsterdam

#### Secretariaat

Dr ir MDM (Monique) Al

secretaris medische zaken

Drs DL (Ineke) van den Boom

stafmedewerker communicatie

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

secretaris medische zaken (in dienst per 1 augustus)

S (Seher) Hazinedar

secretaresse

MS (Maria) Hendro

medewerker managementondersteuning (in dienst per 1 september)

Dr MJH (Marcel) Kenter

algemeen secretaris

CJ (Carla) Mellema

coördinator BMO

Dr MA (Margreet) Pols

secretaris medische zaken (in dienst t/m 14 maart)

Drs CAA (Chantal) Steegers

medewerker managementondersteuning (in dienst van 1 maart t/m 30 september)

Mr RJ (Jim) Terwiel

secretaris juridische zaken

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

secretaris juridische zaken

M (Maaike) van Veen

secretaresse (in dienst van 1 april t/m 31 december)

Dr ir T (Trinette) van Vliet

secretaris medische zaken (in dienst per 16 november)

Dr PJM (Paula) Vossebeld

secretaris medische zaken (in dienst per 1 april)

Dr Y (Yvonne) van de Wal

secretaris medische zaken (in dienst t/m 31 augustus)

## Presentaties CCMO 2006

| titel presentatie  | naam bijeenkomst  | organisator      | plaats     | datum        | spreker    |
|--|---|------------------|------------|--------------|------------|
| Electronic reporting of SUSARs to Competent Authorities & Ethics Committees  | EudraVigilance Working Group  | EMEA             | Londen     | 17 januari   | MJH Kenter |
| Indiening van een onderzoeksdossier met portal ToetsingOnline in 10 stappen  | Algemene ledenvergadering   | NVRV             | Utrecht    | 26 januari   | MJH Kenter |
| Een volledig onderzoeksdossier en start van het geneesmiddelenonderzoek in 10 stappen – de nieuwe WMO per 1 maart 2006 | Voorlichtingsbijeenkomst wijzigingen WMO  | UMCG             | Groningen  | 2 maart      | MJH Kenter |
| Webportal ToetsingOnline per 1 maart 2006  | Voorlichtingsbijeenkomst wijzigingen WMO  | UMCG             | Groningen  | 2 maart      | MJH Kenter |
| De nieuwe WMO: procedurele en praktische aspecten voor geneesmiddelenonderzoek   | Voorlichtingsbijeenkomst LUMC   | LUMC             | Leiden     | 9 maart      | MDM AI     |
| Wet- en regelgeving bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige proefpersonen                              | Trials met kinderen   | LPSV Aesculapius | Leiden     | 13 maart     | MJH Kenter |
| ToetsingOnline – een volledig onderzoeksdossier in 10 stappen  | Bijeenkomst METiGG  | METC METiGG      | Utrecht    | 21 maart     | MJH Kenter |
| ToetsingOnline – een volledig onderzoeksdossier in 10 stappen  | Voorlichtingsbijeenkomst nieuwe EU-richtlijn  | METC MST         | Enschede   | 4 april      | MJH Kenter |
| Bijwerkingen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen  | Voorlichtingsbijeenkomst nieuwe EU-richtlijn  | METC MST         | Enschede   | 4 april      | MJH Kenter |
| WMO en CCMO  | ICH-GCP cursus  | Strik            | Wageningen | 4 april      | MDM AI     |
| Medical research with human subjects in the Netherlands & the role of medical Research Ethics Committees               | Guide Course: Good Clinical Practice: GCP and GLP   | Jonkman          | Groningen  | 16 mei       | MJH Kenter |
| The review of stem cell research in the Netherlands  | 13th PIC/S Experts circle on human blood and tissue   | IGZ              | Utrecht    | 22 september | MJH Kenter |
| Juridische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek   | Geneesmiddelen & de Farmakolom  | PBO/NautaDutilh  | Amsterdam  | 26 september | RJ Terwiel |
| De TeGenero casus in het perspectief van de nieuwe Nederlandse regelgeving   | EU CTD, moving mountains in the polder  | FIGON/NVFG       | Lunteren   | 27 september | MJH Kenter |
| Beoordeling van klinisch onderzoek: belemmering van innovatie of noodzakelijke kritische blik?                         | The good, the bad and the industry – Dilemma's in innovatief cardiovasculaire zorg en onderzoek | Pfizer           | Amsterdam  | 30 september | MJH Kenter |
| Beoordeling geneesmiddelenonderzoek in Nederland en de EU  | Cursus registratiemodule STRIA  | STRIA            | Amersfoort | 5 oktober    | MJH Kenter |



| titel presentatie   | naam bijeenkomst                                  | organisator            | plaats     | datum       | spreker         |
|---|---|------------------------|------------|-------------|-----------------|
| Webportal ReviewOnline for the public disclosure of medical research and the role of Research Ethics Committees     | Prospective trial register. How to proceed        | DCC, NTR and EMGO      | Amsterdam  | 10 oktober  | MJH Kenter      |
| Risicoanalyse voor geneesmiddelenonderzoek – Lering trekken uit de TeGenero TGN1412 trial met gezonde vrijwilligers | Gezondheidsraad Colloquium                        | Gezondheidsraad        | Den Haag   | 17 oktober  | MJH Kenter      |
| Webportal ReviewOnline for the public disclosure of medical research ad the role of research ethics committees      | Prospective trial registration: how to proceed?   | Dutch Cochrane Centre  | Amsterdam  | 19 oktober  | MJH Kenter      |
| Invloed van de farmaceutische industrie op onderzoek – over de grenzen en de rol van de overheid                    | Farmaceutische industrie: lusten of lasten?       | Groene Hart Ziekenhuis | Gouda      | 14 oktober  | MJH Kenter      |
| WMO en CCMO   | ICH-GCP cursus                                    | Strik                  | Wageningen | 8 november  | MDM AI          |
| Implementatie en ervaringen EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken   | Experiences with new law and safety issues        | ACRP                   | Zeist      | 15 november | MJH Kenter      |
| Hoe te komen tot leesbare informatie voor de proefpersoon?  | Experiences with new law and safety issues        | ACRP                   | Zeist      | 15 november | DL van den Boom |
| Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek: onnodige belemmering van innovatie of noodzakelijke kritische blik? | Voorplantings-geneeskunde: kind van de wetgeving? | KLEM/NVVC/Min VWS      | Zwolle     | 17 november | MJH Kenter      |
| Infrastructuur van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de rol van de CCMO en de erkende METC's                    | Bestuursvergadering FMWV                          | FMWV                   | Utrecht    | 20 november | MJH Kenter      |
| Risico's human onderzoek: lessen uit Engels drama   | GIC-cursusdag                                     | Margreeth Vroom        | Amersfoort | 19 december | MJH Kenter      |

## Publicaties CCMO 2006

| auteur               | titel publicatie  | vakblad                        |
|----------------------|---|--------------------------------|
| MJH Kenter, AF Cohen | Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412 | The Lancet 2006; 368:1387-1391 |

## Transparantie toetsingssysteem

De CCMO hecht grote waarde aan transparantie bij het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in ons land met mensen, inclusief humane embryo's en geslachtscellen, wordt uitgevoerd. Deze transparantie geldt zowel voor het onderzoek zelf als voor het beoordelingsproces. Proefpersonen moeten er op kunnen vertrouwen dat het onderzoek op de juiste wijze wordt opgezet en uitgevoerd. Ook moeten zij er van uit kunnen gaan dat de inhoudelijke beoordeling van onderzoeksdossiers op zorgvuldige wijze door onafhankelijke en deskundige toetsingscommissies wordt uitgevoerd. Elders in dit jaarverslag vindt u een overzicht van de bereidheid van opdrachtgevers om mee te werken aan de openbaarmaking van enkele kerngegevens uit het onderzoeksdossier voorafgaande aan de start van het onderzoek (zie blz 28). In deze paragraaf wordt ingegaan op de transparantie van het toetsingssysteem.

De CCMO houdt toezicht op de werkzaamheden van de erkende METC's en bewaakt de kwaliteit en de onafhankelijke positie van deze commissies. In 2005 plaatste zij de beoordelingstarieven en de samenstelling van de erkende METC's op haar website. In 2006 ging de CCMO een stap verder. Van alle zogenaamde niet-instellingsgebonden METC's werd ook de samenstelling van de stichtingsbesturen op de website geplaatst.

In 2006 speelde een discussie rond de positionering van het secretariaat van een instellingsgebonden METC. De instelling werkte aan het opzetten van een BV, waarin al het klinisch onderzoek ondergebracht werd. De instelling wilde tevens het secretariaat van haar METC bij deze BV onderbrengen. De medewerkers van het secretariaat zouden in dienst treden bij deze BV. De CCMO keurde deze opzet af. Zij meende dat hiermee de schijn van belangenverstrengeling zou kunnen ontstaan. De CCMO ziet de secreta-

riaten als het kloppend hart van de toetsingscommissies en acht een dienstverband van de secretariaatsmedewerkers bij de BV van een clinical trial unit ongewenst. Na enige briefwisseling vond eind 2006 bij de CCMO een gesprek plaats met de instellingsleiding, een vertegenwoordiger van de BV en enkele leden van de betreffende METC. De CCMO wees daarbij op de voortdurende aandacht vanuit de samenleving en politiek op de positionering van de erkende METC's. Zij kondigde aan beleid te zullen ontwikkelen waarmee de positionering van de secretariaten nader gedefinieerd zou worden. De instelling zegde toe te zullen zorgen voor een oplossing waarin tegemoet gekomen wordt aan de opvattingen van de CCMO.

Een toename van de doorzichtigheid van de beoordeling van onderzoeksdossiers door de erkende METC's en de CCMO, was een belangrijk aandachtspunt in het verslagjaar. Begin 2006 werd de webportal ToetsingOnline in gebruik genomen (zie kader blz 65).

Transparantie rond de werkwijze en de kwaliteit van de erkende METC speelde ook een rol bij de gesprekken die de CCMO in 2006 voerde met de visitatie begeleidingscommissie (BeCo) van de Nederlandse Vereniging van METC's. Een van de discussiepunten betrof de gegevens die de CCMO van de BeCo ontvangt van de uitgevoerde visitaties. De CCMO is van mening dat zij te weinig inhoudelijke informatie ontvangt over de bevindingen van de visitaties. De BeCo onderstreepte in de gesprekken het vertrouwelijke karakter van de visitatierapporten. Eind 2006 besloten de BeCo en de CCMO gezamenlijk om een onafhankelijke evaluatie van het visitatiesysteem te laten uitvoeren door het kwaliteitsinstituut CBO (zie blz 50).

## Internetportal ToetsingOnline

Doel van de portal ToetsingOnline is te zorgen voor online indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hierdoor kunnen indieners het gehele beoordelingsproces via internet volgen.

Via ToetsingOnline kunnen gebruikers het nieuwe digitale ABR-formulier aanmaken. Hierdoor ontstaat een digitaal dossier waar, naast de indiener zelf, alleen de door de indiener geselecteerde toetsingscommissie en, bij geneesmiddelenonderzoek, de bevoegde instantie toegang tot hebben. De toetsingscommissie en de bevoegde instantie kunnen binnen het dossier het beoordelingsproces, inclusief een termijnbewaking, registreren. Hiermee is voor het eerst door de indiener het beoordelingsproces online te volgen.

Na voorbereidende werkzaamheden in 2004 en 2005 was op 7 februari 2006 de portal een feit. Vanaf dat moment konden de eerste indieners zich registreren. Tot 1 maart, de invoeringsdatum van de gewijzigde WMO, registreerden zich 380 gebruikers. Daarna steeg het aantal gebruikers gestaag. Eind 2006 hadden zich ruim 2400 gebruikers geregistreerd.

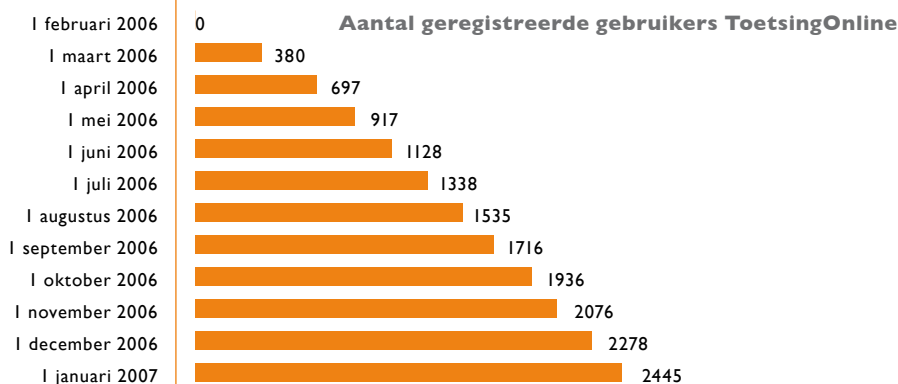
Medio maart begon de CCMO als eerste toetsingscommissie en als bevoegde instantie met het registreren van haar beoordelingen in ToetsingOnline. Aansluitend begon een eerste groep van vijf METC's met het registreren van de eigen beoordelingen in ToetsingOnline. Na een succesvolle start hebben zich steeds meer METC's bij de groep gebruikers aangesloten. Eind 2006 hadden 23 toetsingscommissies en beide bevoegde instanties toegang tot ToetsingOnline. Samen hebben zij ruim zevenhonderd (702) beoordelingen geregistreerd, waarvan 642 primaire beoordelingen. Eind 2006 waren 226 beoordelingen nog niet afgerond. Beide bevoegde instanties hebben samen 635 beoordelingen geregistreerd, waarvan 406 primaire beoordelingen.

Na deze succesvolle invoering is de CCMO verder gegaan met de ontwikkeling van ToetsingOnline. In 2006 zijn er een aantal noodzakelijke aanpassingen gedaan en is tevens een aanvang gemaakt met verdere uitbreiding en verbetering van de huidige twee modules.

Daarnaast is begonnen met de ontwikkeling van een nieuwe module waarmee in de toekomst bijwerkingen digitaal gemeld kunnen worden. Bij de ontwikkeling van onder andere het nieuwe SUSAR-meldformulier is uitgegaan van het huidige E2B-meldformulier voor de Europese EudraVigilance database. De module is in samenspraak met het Lareb ontwikkeld. Indieners kunnen in de toekomst bijwerkingen eenvoudig elektronisch melden bij de toetsingscommissie en, bij geneesmiddelenonderzoek, de bevoegde instantie. Door deze gestandaardiseerde digitale melding zal de beoordeling van bijwerkingen efficiënter en sneller kunnen plaatsvinden, waarmee de veiligheid van de proefpersoon nog beter bewaakt kan worden.

Deze nieuwe functionaliteit zal naar verwachting medio 2007 beschikbaar zijn. Daarnaast hoopt de CCMO in 2007 de bouw van de openbaarmakingsmodule te kunnen afronden, waarmee de openbaarmaking van het onderzoek voor onderzoekers vereenvoudigd wordt. Meer informatie zal geplaatst worden op de website van de CCMO.

In 2006 is er driemaal een voorlichting/instructiebijeenkomst georganiseerd voor METC's. Indieners werden geïnformeerd via de website van de CCMO waarop een handleiding en een instructiefilm te downloaden is. Het secretariaat van de CCMO fungeert sinds de invoering van ToetsingOnline als helpdesk voor gebruikers. Van deze service is, zowel telefonisch als per e-mail, in 2006 veel gebruik gemaakt.



# ‘De administratieve afhandeling moet efficiënter’

**Janneke Meulenberg** verantwoordelijk voor de ontwikkeling van genterapie producten bij het biotech bedrijf Amsterdam Molecular Therapeutics BV (AMT)

Onderzoek met genterapeutica wordt centraal getoetst, door de CCMO. Die beoordeelt de risico's voor de proefpersoon. Daarnaast kijkt de COGEM of het genetisch gemodificeerde organisme gevaar oplevert voor het milieu. Dergelijke procedures kosten veel tijd, en dus geld. Volgens Janneke Meulenberg, verantwoordelijk voor de ontwikkeling van genterapie producten bij het biotech bedrijf Amsterdam Molecular Therapeutics BV (AMT), kan het proces wel wat efficiënter.

‘Wij zijn bezig met een genterapieproduct ter behandeling van lipoproteïne lipase (LPL) deficiëntie. Mensen die lijden aan LPL deficiëntie missen het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van bepaalde vetten (triglyceriden) in het bloed. Een gezond persoon breekt snel na het eten triglyceriden af, maar deze mensen hopen het op. Hierdoor slibben de kleine haarvaten dicht. Dat levert ernstige buikpijnen op. Eén van de grootste risico's is de kans op acute alveesklierontsteking, die in dertig tot veertig procent van de gevallen dodelijk afloopt. Er is geen afdoende behandeling. Het enige wat deze mensen kunnen doen is zich aan een streng, vetvrij dieet houden, hun leven lang.

De ziekte komt weinig voor, één op de 500.000 mensen in Nederland lijdt eraan. Afgezien van het feit dat het om een gecompliceerde ziekte gaat, is de ontwikkeling van medicijnen voor zeldzame ziekten (zogenaamde weesziekten) financieel weinig aantrekkelijk. Sinds enige tijd gelden er voor de ontwikkeling van dergelijke geneesmiddelen speciale overheidsregels, waardoor je bijvoorbeeld kosteloos wetenschappelijk advies kunt krijgen. Er wordt ook geen grote fase II-studie verwacht. Dat kan ook niet, dan zouden er geen patiënten meer beschikbaar zijn voor een vergelijkende studie. Dat betekent natuurlijk wel dat we, als ons middel eenmaal op de markt is, de bijwerkingen goed moeten blijven volgen.

In augustus 2005 zijn we onze eerste klinische studie met dit product gestart. Begin dat jaar hebben we het onderzoeksvoorstel ingediend bij het Loket Genterapie. Het was voor ons de eerste keer dat we dat traject doorliepen. Hoewel we er met tevredenheid op terugkijken, zet ik wel vraagtekens bij de voordelen van dat centrale loket. Je moet alles aanleveren als één pakket, maar dat wordt vervolgens weer gesplitst. Er was één centraal formulier, maar dat bestond uit verschillende delen, en de ene helft ging naar de CCMO, en de andere naar de Cogem. Dat hadden we ook zelf kunnen doen. Op de procedure zelf heb ik weinig aan te merken. Het duurde echter uiteindelijk wel acht maanden voordat het onderzoeksvoorstel was goedgekeurd. Dat kan sneller. In Canada, waar AMT een volgende klinische studie zal uitvoeren, duurt die procedure slechts één maand. Een reden waarom het in Nederland langer duurt is de responstijd. We hebben er steeds hard aan gewerkt om de vragen binnen de gestelde termijn te beantwoorden, maar de CCMO bijvoorbeeld vergadert maar eens in de maand. Daarnaast correspondeert zij via de reguliere post, terwijl in de huidige tijd van e-mail ook dit efficiënter kan.

Als de administratieve handelingen sneller waren gegaan, dan had ons dat minstens twee maanden gescheeld. Ik vind dat daar meer aandacht voor moet komen.’



'Het duurde uiteindelijk acht maanden voordat het onderzoeksvorstel was goedgekeurd.'

## Gebruikte afkortingen

|               |  |
|---------------|--|
| ABR-formulier | Algemeen Beoordelings- en Registratieformulier                             |
| AWB           | Algemene wet bestuursrecht   |
| BCB           | Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen |
| BI            | bevoegde instantie   |
| CBG           | Commissie ter Beoordeling van Geneesmiddelen                               |
| CCMO          | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek                                  |
| ICMJE         | International Committee of Medical Journal Editors                         |
| IGZ           | Inspectie voor de Gezondheidszorg  |
| IMPD          | Investigational Medicinal Product Dossier                                  |
| IVF           | in vitrofertilisatie   |
| METC          | Medisch-Ethische ToetsingsCommissie  |
| SOP           | Standard Operating Procedure   |
| SUSAR         | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction                              |
| TC            | toetsingscommissie   |
| VWS           | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport                           |
| WMO           | Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen                          |
| 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 evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.
- Fase II: Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik.
- Fase III: Bevestigend therapeutisch: testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn.
- Fase IV: Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Het zijn onderzoeken die niet nodig zijn voor registratiedoelinden, maar die belangrijk zijn voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

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

## **CCMO**

centrale commissie mensgebonden onderzoek  
central committee on research involving human subjects

|          |  |
|----------|--|
| Post     | Postbus 16302, 2500 BH Den Haag                |
| Bezoek   | Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag             |
| Telefoon | + 31 (0)70 340 6700                            |
| Fax      | + 31 (0)70 340 6737                            |
| E-mail   | <a href="mailto:ccmo@ccmo.nl">ccmo@ccmo.nl</a> |
| Internet | <a href="http://www.ccmo.nl">www.ccmo.nl</a>   |

## **Colofon**

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

April 2007, oplage 600 exemplaren

