

Jaarverslag 2017

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid



Centrale

Commissie

Mensgebonden

Onderzoek

Jaarverslag 2017

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. Zij doet dit door uitvoering te geven aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet.

Inhoud

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

4	Voorwoord
7	De CCMO op hoofdlijnen
10	De cijfers van 2017
28	Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid
41	Ontwikkelingen in 2017
60	Vooruitblik
63	Commissie
70	Secretariaat
74	Colofon

Voorwoord

In 2017 is de invloed van Europa op het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland geleidelijk toegenomen. In maart heeft de Eerste Kamer ingestemd met de aanpassing van de Nederlandse wet aan de EU-verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Het Europees Parlement nam nieuwe verordeningen aan voor medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica. Al deze wetgeving zal pas in de loop van de komende jaren volledig van toepassing worden, maar ze werpen hun schaduw steeds nadrukkelijker vooruit. Dit geldt nu vooral voor het geneesmiddelenonderzoek. Zoals elders in dit jaarverslag aan de orde wordt gesteld, verandert de verordening voor geneesmiddelenonderzoek de positie en de werkwijze van de CCMO en de lokale erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Maar ook andere betrokken partijen, zoals onderzoekers en opdrachtgevers, zullen zich moeten aanpassen aan deze nieuwe situatie. De intensieve samenwerking die nodig is om alle veranderingen door te voeren, biedt tevens een kans om het wetenschappelijk onderzoek met mensen verder te verbeteren. De komst van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) naar Nederland en de brexit dragen hier verder aan bij. Er kan worden gedacht aan verbetering van de informatie over onderzoek, aan de samenwerking in de geneesmiddelenketen en aan harmonisatie van de toetsing van verschillende typen onderzoek.

De maatschappij heeft gerechtvaardigde belangen bij goed wetenschappelijk onderzoek. Er zijn verschillende manieren waarop onderzoekers de samenleving kunnen informeren over hun studies. De EU-verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek verplicht de openbaarmaking van de opzet van geneesmiddelenonderzoek en uiteindelijk ook van de resultaten, maar soms pas na jaren. De CCMO heeft al eerder een richtlijn uitgevaardigd, waarin staat dat de uitkomsten van alle goedgekeurde studies gepubliceerd zouden moeten worden. Uit recent onderzoek bleek echter dat een groot deel van de medisch-wetenschappelijke studies niet werd afgemaakt of niet werd gepubliceerd. Er zijn ook andere vormen van maatschappelijke verantwoording denkbaar dan publicatie in een peer-reviewed wetenschappelijk tijdschrift, maar de verwachtingen hierover zijn nu vaak onduidelijk. Het is belangrijk dat hierover een bredere discussie plaatsvindt.

Voorwoord

Bij geneesmiddelenonderzoek zijn verschillende overheidsinstanties betrokken, zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.), en Bijwerkingencentrum Lareb. De CCMO werkt steeds nadrukkelijker samen met de 'ketenpartners' aan de optimale stroomlijning van geneesmiddelenonderzoek. De brexit en de komst van de EMA naar Nederland vraagt ook om een sterke lokale geneesmiddelenketen. Maar de verhuizing van honderden gespecialiseerde EMA-medewerkers naar ons land brengt tevens de verplichting met zich mee, om deze nieuwe collega's plaatsen te bieden waar ze zich kunnen scholen en mengen in wetenschappelijke activiteiten.

Toetsing is één van de kernwaarden van verantwoord wetenschappelijk onderzoek. Dit omvat meer dan medisch-wetenschappelijk onderzoek in de zin van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Veel research met mensen is niet medisch, maar stelt deelnemers wel bloot aan testen of interventies. Omgekeerd kunnen zulke 'onderzoekshandelingen' ontbreken bij een medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij deelnemers vooral worden geobserveerd. Onderzoek met afgenomen lichaamsmateriaal valt voor een belangrijk deel ook niet onder de WMO. De CCMO en METC's worden regelmatig benaderd met vragen over dergelijke 'niet-WMO-plichtige' studies. Momenteel is daar geen specifieke wetgeving voor. Het afgelopen jaar hebben de CCMO en de METC's tijdens de publieke consultatie het conceptvoorstel voor de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal vanuit het perspectief van de toetsingspraktijk van commentaar voorzien. Dit wetsvoorstel is een belangrijke stap naar een grotere overeenstemming bij de beoordeling van onderzoek met afgenomen lichaamsmateriaal, dat nu niet onder de WMO valt. Veel niet-medische onderzoeksinstituten hebben zelf commissies opgericht om hun studies te toetsen. De CCMO is in overleg met vertegenwoordigers van deze instanties, om deze toetsing verder te harmoniseren en verbeteren.

Voorwoord

De opzet en harmonisering van ethische toetsing vergt een intensieve samenwerking tussen de onderzoeksinstituten en toetsende en toezichhoudende instanties. Die samenwerking moet zowel de ontwikkeling van doelmatige regels, normen en procedures bevorderen, alsook de implementatie op de werkvloer. Onderzoekers zijn ook lid van toetsende instanties zoals de CCMO, METC's, het CBG, ZonMw en Zorginstituut Nederland, als deel van een breed samengestelde vertegenwoordiging. Medisch-wetenschappelijke specialisten brengen hun vakinhoudelijke expertise in bij de beoordeling van een onderzoeksvoorstel of een product, maar ook bij de weging van regels en normen tijdens de toetsing. Omgekeerd helpen de discussies in de commissies om de normen en uitgangspunten te verspreiden in de onderzoekspraktijk van de experts en hun beroepsgenoten. Dit systeem van gedeelde verantwoordelijkheid is belangrijk voor een proportionele balans tussen zorgvuldigheid en bescherming, en haalbaarheid en vooruitgang. Dit staat of valt met een actieve betrokkenheid van alle leden van de toetsende commissies. De druk op dit systeem neemt toe, door de groeiende complexiteit van regels voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en de steeds grotere vraag naar geharmoniseerde toetsing. Iedereen die hieraan wil bijdragen heeft de steun nodig van de eigen onderzoeksinstituten en de achterban. Toetsing draagt alleen bij aan beter onderzoek als we daar samen voor zorgen. Om dit belangrijke onderwerp op de kaart te zetten, besteedt de CCMO er in dit jaarverslag middels een thema extra aandacht aan. In het thema vindt u niet alleen de visie van de CCMO op dit onderwerp maar ook interviews met enkele hoofdrolspelers uit de onderzoeksketen.

Joop van Gerven
Voorzitter CCMO

De CCMO op hoofdlijnen

Bescherming van proefpersonen

De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. Zij doet dit door uitvoering te geven aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Embryowet.

De CCMO bestaat uit leden en hun plaatsvervangers die de verschillende disciplines vertegenwoordigen zoals vastgelegd in de WMO. Het secretariaat van de CCMO ondersteunt de commissie in haar wettelijke taken.

Toezichthouder erkende METC's

De CCMO is toezichthouder op de 23 erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). De wet stelt eisen aan METC's die onderzoeksprotocollen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen willen beoordelen. De CCMO gaat na of METC's aan die eisen voldoen en kan hen vervolgens erkennen. De CCMO kan aanvullende richtlijnen vaststellen ten aanzien van de werkwijze van erkende METC's. Daarnaast beoordeelt de CCMO de deskundigheid van METC-leden. In 2017 deed de CCMO 128 beoordelingen van kandidaat-METC-leden, waarvan 121 positief. Voor zittende METC-leden deed de CCMO 52 beoordelingen in het kader van hun herbenoeming, waarvan 48 positief. Belanghebbenden kunnen tegen deze besluiten in bezwaar gaan bij de CCMO. In 2017 werd tegen drie negatieve besluiten ten aanzien van METC-leden bezwaar ingediend. Daarvan zijn twee kandidaten alsnog positief beoordeeld, het derde bezwaar is ongegrond verklaard. Daarnaast is in 2017 een beroep ingesteld bij de rechtbank tegen een beslissing op bezwaar van de CCMO. De rechtbank heeft de CCMO op alle punten in het gelijk gesteld. In 2017 zijn tevens vier bezwaren afgehandeld die in 2016 zijn ingediend. Daarvan zijn twee kandidaat-METC-leden alsnog positief beoordeeld, waarvan één voor een beperkte periode (namelijk tot het moment dat de EU-verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek van toepassing wordt). De overige twee bezwaren zijn ongegrond verklaard.

De CCMO op hoofdlijnen

Toetsingscommissie

De CCMO is zelf ook een toetsingscommissie. De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot onderzoeksprotocollen binnen specifieke onderzoeksgebieden zoals vastgesteld in de WMO, de Embryowet en het Besluit Centrale Beoordeling. De CCMO deed in 2017 als toetsingscommissie 52 primaire beoordelingen en 114 beoordelingen van substantiële amendementen. Belanghebbenden kunnen in bezwaar gaan tegen besluiten van de CCMO ten aanzien van de beoordeling van een protocol. In 2017 werd acht keer bezwaar ingediend tegen negatieve besluiten. Daarvan zijn twee dossiers alsnog positief beoordeeld, twee bezwaren zijn door de onderzoekers ingetrokken, de overige vier bezwaren zijn in 2017 nog niet afgehandeld. In 2017 zijn tevens drie bezwaren afgehandeld die in 2016 zijn ingediend. Daarvan is één dossier alsnog positief beoordeeld, de overige twee bezwaren zijn ongegrond verklaard.

Bevoegde instantie

De CCMO fungeert tevens als bevoegde instantie voor het (marginaal) toetsen van geneesmiddelenonderzoek. Als de CCMO als toetsende commissie optreedt, dan voert de minister van VWS de marginale toets uit. Deze taak is door de minister gedelegeerd aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. In 2017 deed de CCMO als bevoegde instantie 536 primaire beoordelingen, 2.331 beoordelingen van substantiële amendementen en 26 herbeoordelingen (door het verlopen van de termijn van een jaar na de initiële beoordeling).

Orgaan voor administratief beroep

De CCMO fungeert als beroepsorgaan in het geval administratief beroep is ingesteld tegen een besluit van een erkende METC. De CCMO behandelde in 2017 acht administratieve beroepszaken. Daarvan is één beroepszaak ongegrond verklaard, één gegrond, één deels gegrond en deels ongegrond, en één niet-ontvankelijk. Drie beroepszaken zijn door de onderzoekers ingetrokken en één beroepszaak is in 2017 nog niet afgehandeld. In 2017 is tevens een beroepszaak afgehandeld die in 2016 was ingediend. Dat beroep is uiteindelijk door de onderzoekers ingetrokken.

De CCMO op hoofdlijnen

Registratie van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

De CCMO houdt een registratie bij van al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat onder de WMO en de Embryowet valt. Deze gegevens stellen de CCMO in staat te signaleren wat er op het gebied van onderzoek met proefpersonen, embryo's en foetussen in Nederland gebeurt. Via haar jaarverslagen doet de CCMO daar verslag van. Sinds eind 2008 worden de kerngegevens van mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland is beoordeeld door een erkende METC of de CCMO in het openbare [CCMO-register](#) geplaatst. Dit jaar rapporteert de CCMO voor de tweede keer het aantal ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) dat in het voorafgaande kalenderjaar (2017) is gemeld conform de eisen van de WMO en het daarvoor ontwikkelde toetsingskader.

Voorlichting

De CCMO heeft als uitvoeringsorgaan een spilfunctie als (inter)nationale vraagbaak over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat (mede) in Nederland wordt uitgevoerd. In 2017 beantwoordde de CCMO 1.120 inhoudelijke vragen per e-mail van onder andere onderzoekers, bedrijven, METC's en studenten. Daarnaast zijn veel vragen telefonisch beantwoord. De website van de CCMO (www.ccmo.nl) kreeg in 2017 113.481 unieke bezoekers (787.643 paginaweergaven). Toetsingonline.nl werd door 21.481 mensen geraadpleegd (129.442 paginaweergaven) en Onderzoekswijs.nl kon rekenen op 5.667 unieke bezoekers (62.813 paginaweergaven).

De cijfers van 2017

1.657 beoordeelde onderzoeksdossiers

In 2017 werden in totaal 1.657 onderzoeksdossiers in Nederland beoordeeld door de erkende METC's en de CCMO. In dit deel van het jaarverslag vindt u cijfers en gegevens over de onderzoeksdossiers in 2017, met diverse uitsplitsingen naar type onderzoek. De eerste vier paragrafen betreffen cijfers over de CCMO, in de overige paragrafen staan de cijfers voor heel Nederland.

De cijfers van 2017

Kerncijfers CCMO

In 2017 heeft de CCMO werkzaamheden uitgevoerd als toetsingscommissie (TC), als toezicht-houder, als bevoegde instantie (BI), als orgaan voor administratief beroep en als (inter)nationale vraagbaak over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat (mede) in Nederland wordt uitgevoerd. Een toelichting op deze cijfers is te vinden in [De CCMO op hoofdlijnen](#).

52 primaire beoordelingen van onderzoeksprotocollen (TC)

8 bezwaren tegen besluiten over onderzoeksprotocollen

114 beoordelingen van substantiële amendementen (TC)

536 primaire beoordelingen (BI)

2.331 beoordelingen van substantiële amendementen (BI)

26 herbeoordelingen (vanwege verlopen 1-jaar-termijn initiële beoordeling) (BI)

128 beoordelingen van kandidaat-METC-leden

52 herbeoordelingen van zittende METC-leden

3 bezwaren tegen besluiten over METC-leden

1 beroep tegen een beslissing op bezwaar van de CCMO

8 administratieve beroepen tegen besluiten van erkende METC's

1.120 vragen per e-mail, een veelvoud daarvan telefonisch

113.481 unieke bezoekers CCMO.nl

21.481 unieke bezoekers ToetsingOnline.nl

5.667 unieke bezoekers Onderzoekswijs.nl

De cijfers van 2017

Type interventies CCMO

Het aantal onderzoeksdossiers dat door de CCMO is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Studies die onder meer dan één type onderzoek geschaard kunnen worden, worden in deze cijfers slechts één keer meegeteld. Er is een lichte stijging te zien in het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers op het gebied van genterapie/GGO en antisense/interferentie-RNA. Dit is een trend die zich sinds enkele jaren doorzet. Het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers voor de overige typen interventies blijft vrij constant ten opzichte van voorgaande jaren.

	2017	2016	2015	2014	2013
vaccinatie	4	5	4	6	7
somatische celtherapie	15	13	12	14	8
genterapie/GGO	11	9	4	1	5
antisense/interferentie-RNA	10	8	7	5	3

De cijfers van 2017

Onderzoeksprotocollen door CCMO beoordeeld met positief besluit

De tabel op de volgende pagina biedt een overzicht van de onderzoeksprotocollen die in 2017 door de CCMO beoordeeld zijn met een positief besluit. De protocollen zijn onderverdeeld in categorieën, met per protocol een toelichting op de interventie en de doelgroep. Meer informatie over de studies is terug te vinden door in het [CCMO-register](#) te zoeken op het betreffende dossiernummer.

De cijfers van 2017

Categorie CCMO	dossiernummer	interventie	doelgroep
celtherapie	NL54174.000.15	allogene stamcellen uit vetweefsel (ASC's)	volwassenen met ischemische hartziekte en hartfalen
	NL59038.000.16	mesenchymale stromale cellen	volwassenen met kritieke ischemie van het been
	NL59195.000.16	NiCord®	volwassenen met hematologische maligniteiten
	NL62714.000.17	dendritische cellen beladen met tumorantigenen (DCP-001)	volwassenen met acute myeloïde leukemie
gentherapie/GGO	NL54270.000.16	T-Vec en pembrolizumab	volwassenen met stadium IIIB tot IVM1c melanoom
	NL56825.000.16	anti-CD19 CART	volwassen patiënten eerder behandeld met anti-CD19 CART
	NL56913.000.16	KTE C19	volwassenen met recidief/refractaire acute lymfatische leukemie
	NL56922.000.16	KTE C19	minderjarigen met recidief/refractaire acute lymfatische leukemie
	NL57159.000.17	AIM2CERV	volwassen vrouwen met baarmoederhalskanker
	NL57533.000.16	AAV8.TBG.hLDLR	volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie
	NL58686.000.16	TEG001	volw. met acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom of multipel myeloom
	NL59718.000.17	AUTO2	volwassenen met multipel myeloom
	NL59913.000.16	ART-I02	volwassenen met reumatoïde artritis
antisense oligonucleotide	NL60032.000.16	ISIS814907	volwassenen met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer
	NL60047.000.17	ISIS681257	volwassenen met hyperlipoproteïnemie en cardiovasculaire ziekte
	NL60150.000.17	mongersen (GED-0301)	volwassenen en minderjarigen met actieve ziekte van Crohn
interferentie-RNA	NL57884.000.16	QPI-1002	volwassen ontvangers van een oudere donormier
	NL58243.000.16	ALN G01	volwassenen met primaire hyperoxalurie type 1
	NL59772.000.16	ALN-PCSSC	volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie
	NL60283.000.17	inclisiran	volwassenen met een hoog cardiovasculair risico en verhoogd LDL-C
	NL63081.000.17	inclisiran	volwassenen met heterozygote familiale hypercholesterolemie en verhoogd LDL-C
	NL64290.000.17	inclisiran	volwassenen met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte en verhoogd LDL-C
vaccin	NL56038.000.16	CAD106 en CNP520	volwassenen met verhoogde kans op de ziekte van Alzheimer
	NL56657.000.16	PfSPZ-GA1*	gezonde volwassenen
	NL56995.000.16	RUTI	volwassenen met multidrug-resistente tuberculose
	NL57593.000.16	iHIVARNA-01	volwassenen met een HIV-infectie die antiretrovirale therapie ontvangen
	NL60019.000.17	Pb(PfCS@UIS4)*	gezonde volwassenen
	NL60701.000.17	BM41 en vitamine D3	volwassenen met allergie voor berkenpollen
	geslachtscellen	NL58218.000.16	n.v.t.
minderjarige/wilsonbekwame proefpersonen	NL57715.000.17	aanpassing CPAP	pre-terme neonaten ondersteund door continue positieve luchtdruk (CPAP)
	NL58043.000.16	68Ga-NODAGA-exendin-4	minderjarigen met endogeen hyperinsulinisme
	NL60159.000.17	zit-/statafels	gezonde minderjarigen
	NL62631.000.17	GWP42003-P en stiripentol of valproaat	volwassenen met epilepsie
	NL63398.000.17	venetoclax (ABT-199)	volwassenen en minderjarigen met recidief/refractaire kanker
Embryowet	NL56411.000.17	metformine	zwangere vrouwen met zwangerschapsdiabetes
	NL56661.000.16	aanpassing pH kweekmedium	ingevroren restembryo's
	NL57738.000.16	verwijderen van één eierstok voor cryopreservatie	meisjes met het syndroom van Turner

* tevens GGO

De cijfers van 2017

Onderzoeksprotocollen door CCMO beoordeeld met negatief besluit

Onderstaande tabel biedt een overzicht van de onderzoeksprotocollen die in 2017 door de CCMO beoordeeld zijn met een negatief besluit. De protocollen zijn onderverdeeld in categorieën, met per protocol een toelichting op de interventie en de doelgroep. Meer informatie over de studies is terug te vinden door in het [CCMO-register](#) te zoeken op het betreffende dossiernummer.

Categorie CCMO	dossiernummer	interventie	doelgroep
celtherapie	NL56136.000.16	tumor infiltrerende lymfocyten (TIL), IFN- α , carboplatin+paclitaxel en/of gemcitabine	volwassenen met een recidief epitheliaal ovariumcarcinoom
	NL57337.000.16	rexmyelocel T	volwassenen met diabetes mellitus en kritieke ischemie van de ledematen
	NL59778.000.17	tumor infiltrerende lymfocyten (TIL), nivolumab en IFN- α	volwassenen met gemetastaseerd melanoom
	NL60060.000.16	rexmyelocel T	volwassenen met diabetes mellitus en kritieke ischemie van de ledematen
	NL60493.000.17	stromale vasculaire fractie	volwassenen met pijn door beginnende artritis in het kaakgewricht
	NL61305.000.17	dendritische cellen geladen met tumorcellysaat (PheraLys/MesoPher)	volwassenen met operatief verwijderde alveesklierkanker
	NL61672.000.17	ATIR101	volwassenen met hematologische maligniteit
	NL62105.000.17	dendritische cellen geladen met tumorcellysaat (PheraLys/MesoPher)	volwassenen met maligne pleuraal mesothelioom
	NL62517.000.17	stromale vasculaire fractie	volwassenen met pijn door beginnende artritis in het kaakgewricht
	NL63102.000.17	dendritische cellen geladen met tumorcellysaat (PheraLys/MesoPher)	volwassenen met operatief verwijderde alveesklierkanker
	NL63381.000.17	tumor infiltrerende lymfocyten (TIL), nivolumab en IFN- α	volwassenen met gemetastaseerd melanoom
interferentie-RNA	NL63624.000.17	inclisiran	volwassenen met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte en verhoogd LDL-C
minderjarige/wilsonbekwame proefpersonen	NL60917.000.17	spatiële cognitietraining	gezonde minderjarigen
	NL61286.000.17	vitamine B3	minderjarigen met juveniele idiopathische artritis
	NL61872.000.17	variatie ballonvolume oesofagus katheter en wijziging lichaamshouding	minderjarigen met een indicatie voor beademing met PEEP

De cijfers van 2017

Aantal onderzoeksdossiers in Nederland

Het aantal onderzoeksdossiers dat in 2017 in Nederland is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Het totaal aantal beoordeelde onderzoeksdossiers daalt de laatste jaren. De grootste daling is te zien bij observationeel onderzoek.

	2017	2017	2016	2016	2015	2015	2014	2014	2013	2013
		%		%		%		%		%
totaal	1.657		1.738		1.766		1.828		1.812	
onderzoek met geneesmiddelen	548	33%	586	34%	590	33%	580	32%	574	32%
overig interventieonderzoek	470	28%	482	28%	465	26%	563	31%	504	28%
observationeel onderzoek	639	39%	670	39%	711	40%	685	37%	734	41%
categorie 'onderzoek met geneesmiddelen' onderverdeeld in:										
fase I	123	22%	119	20%	121	21%	132	23%	119	21%
fase II	147	27%	162	28%	195	33%	114	20%	128	22%
fase III	163	30%	168	29%	168	28%	181	31%	175	30%
fase IV	62	11%	55	9%	54	9%	64	11%	59	10%
overig	44	8%	73	12%	43	7%	77	13%	69	12%
nvt	9	2%	9	2%	9	2%	12	2%	24	4%
categorie 'onderzoek met geneesmiddelen' onderverdeeld in:										
industrie	333	61%	350	60%	385	65%	329	57%	335	58%
niet-industrie	215	39%	236	40%	205	35%	251	43%	239	42%

De cijfers van 2017

Aantal proefpersonen in Nederland

Het aantal beoogde proefpersonen in onderzoeksdossiers die in 2017 in Nederland zijn beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Het totaal aantal beoogde proefpersonen daalt de laatste jaren. Dit hangt samen met een daling van het totaal aantal beoordeelde onderzoeksdossiers, met name op het gebied van observationeel onderzoek.

	2017	2017	2016	2016	2015	2015	2014	2014	2013	2013
		%		%		%		%		%
totaal	231.291		266.671		322.183		432.506		318.492	
onderzoek met geneesmiddelen	41.125	18%	32.439	12%	42.507	13%	36.615	9%	40.780	13%
overig interventieonderzoek	62.263	27%	60.447	23%	58.842	18%	94.080	22%	86.340	27%
observationeel onderzoek	127.903	55%	173.785	65%	220.834	69%	301.811	70%	191.372	60%

De cijfers van 2017

Studies in Nederland per doelgroep

Het aantal onderzoeksdoossiers dat in 2017 is beoordeeld, uitgesplitst naar doelgroep.

De meeste studies zijn met wilsbekwame volwassen proefpersonen. Het percentage proefpersonen per doelgroep is ten opzichte van de afgelopen jaren vrij stabiel.

	2017	2017	2016	2016	2015	2015	2014	2014	2013	2013
		%		%		%		%		%
onderzoek met wilsbekwame volwassenen	1.515	91%	1.583	91%	1.633	92%	1.678	92%	1.658	92%
onderzoek met wilsonbekwame volwassenen	70	4%	55	3%	53	3%	75	4%	58	3%
onderzoek met wilsbekwame minderjarigen (12 - 17 jaar)	143	9%	150	9%	147	8%	141	8%	160	9%
onderzoek met wilsonbekwame minderjarigen (12 - 17 jaar)	25	2%	27	2%	23	1%	24	0%	19	1%
onderzoek met minderjarigen (< 12 jaar)	171	10%	176	10%	165	9%	176	10%	194	11%
totaal*	1.924	116%	1.991	115%	2.021	114%	2.094	114%	2.089	115%

Percentage is berekend t.o.v. totaal aantal primaire beoordelingen.

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

De cijfers van 2017

Studies met minderjarigen in Nederland

Het aantal onderzoeksdoossiers met minderjarigen dat in 2017 en 2016 is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Het aantal studies met minderjarige proefpersonen is door de jaren heen redelijk stabiel. De daling van het aantal onderzoeksdoossiers op het gebied van observationeel onderzoek is ook hier zichtbaar.

	2017	2017	2016	2016	2015	2015	2014	2014	2013	2013
		%		%		%		%		%
totaal	216		222		220		213		236	
waarvan										
onderzoek met geneesmiddelen	70	32%	60	27%	59	27%	53	25%	60	25%
overig interventieonderzoek	50	23%	51	23%	31	14%	40	19%	37	16%
observationeel onderzoek	96	44%	111	50%	130	59%	120	56%	138	58%
waarvan (onderzoek met geneesmiddelen per fase)										
fase I	1	1%	2	3%	2	3%	0	0%	1	2%
fase II	24	34%	25	42%	24	41%	15	28%	12	20%
fase III	29	41%	18	30%	22	37%	21	40%	27	45%
fase IV	13	19%	5	8%	8	14%	6	11%	9	15%
overig	3	4%	10	17%	3	5%	10	19%	7	12%
nvt	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	4	7%
waarvan (onderzoek met geneesmiddelen per verrichter)										
industrie	41	59%	29	48%	37	63%	28	53%	29	48%
niet-industrie	29	41%	31	52%	22	37%	25	47%	31	52%

De cijfers van 2017

Type interventies in Nederland

Het aantal onderzoeksdoossiers dat in Nederland is beoordeeld, uitgesplitst naar type onderzoek. Studies die onder meer dan één type onderzoek geschaard kunnen worden, worden in deze cijfers slechts één keer meegeteld. Het aantal onderzoeksdoossiers is voor de meeste typen interventies per jaar vrij stabiel.

	2017	2016	2015	2014	2013
onderzoek met geneesmiddelen	548	586	590	580	574
medische hulpmiddelen	224	219	213	243	199
psychosociale interventies	69	78	68	77	84
operaties	63	67	63	80	69
voeding(sstoffen)	64	68	70	68	73
bewegingstherapie	44	60	27	40	35
radiotherapie	46	39	62	48	50

De cijfers van 2017

Geneesmiddelenonderzoek per fase

Het aantal onderzoeksdossiers voor geneesmiddelenonderzoek dat in Nederland is beoordeeld, uitgesplitst naar de fase van het onderzoek.

	2017	2016	2015	2014	2013
fase I	123	119	121	132	119
fase II	147	162	195	114	128
fase III	163	168	168	181	175
fase IV	62	55	54	64	59
overig	44	73	43	77	69
nvt	9	9	9	12	24

De cijfers van 2017

Aandeel multicenterstudies in Nederland

Het aantal onderzoeksdoossiers dat in 2017 en 2016 is beoordeeld, uitgesplitst naar de betrokkenheid van één of meerdere onderzoekscentra. De verhouding van studies die ofwel bij één ofwel bij meerdere onderzoekscentra worden uitgevoerd is door de jaren heen vrij stabiel.

	2017	2016	2015	2014	2013
multicenteronderzoek	734	734	773	756	720
monocenteronderzoek	923	1.004	993	1.072	1.092

De cijfers van 2017

Aantal besluiten per commissie

Het aantal besluiten dat in 2017 per commissie is genomen, gerangschikt naar het aantal besluiten dat zij gemiddeld over de laatste twee kalenderjaren namen.

Naam instelling/commissie	plaats	2017	2016	gemiddeld	type commissie
Academisch Medisch Centrum	Amsterdam	192	207	200	academisch
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen	Nijmegen	166	182	174	academisch
Erasmus Medisch Centrum	Rotterdam	164	176	170	academisch
Universitair Medisch Centrum Groningen	Groningen	129	147	125	academisch
Leids Universitair Medisch Centrum	Leiden	118	146	138	academisch
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek	Assen	135	115	132	niet-instellingsgebonden
Universitair Medisch Centrum Utrecht	Utrecht	112	117	115	academisch
Academisch Ziekenhuis Maastricht / Universiteit Maastricht	Maastricht	103	108	106	academisch
Vrije Universiteit Medisch Centrum	Amsterdam	97	112	105	academisch
Medical research Ethics Committees United	Nieuwegein	77	67	72	instellingsgebonden
Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam	Amsterdam	59	64	62	instellingsgebonden
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	Den Haag	52	41	47	niet-instellingsgebonden
METC Brabant	Den Bosch	44	37	41	niet-instellingsgebonden
METC Zuidwest Holland	Den Haag	35	42	39	instellingsgebonden
METC Twente	Enschede	29	27	28	instellingsgebonden
Wageningen Universiteit	Wageningen	20	28	21	instellingsgebonden
Isala Klinieken	Zwolle	25	16	24	instellingsgebonden
Máxima Medisch Centrum	Veldhoven	18	23	21	instellingsgebonden
METC Slotervaartziekenhuis en Reade	Amsterdam	18	17	18	instellingsgebonden
Toetsingscommissie Wetenschappelijk Onderzoek Rotterdam eo	Rotterdam	17	18	18	instellingsgebonden
METC Noord-Holland	Alkmaar	15	16	16	instellingsgebonden
METC Z (Zuyderland - Zuyd)	Heerlen	13	13	13	instellingsgebonden
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek	Leeuwarden	12	9	11	instellingsgebonden
Institutional Review Board Nijmegen	Wijchen	7	10	9	niet-instellingsgebonden
Totaal		1.657	1.738		

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

De cijfers van 2017

Ernstige ongewenste voorvallen

Als zich een zogeheten ernstig ongewenst voorval voordoet bij een proefpersoon die deelneemt aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek, dient dit geregistreerd en vaak ook gemeld te worden. Dit jaar rapporteert de CCMO voor de tweede keer het aantal ernstige ongewenste voorvallen dat in het voorafgaande kalenderjaar (2017) is gemeld conform de eisen van de WMO en het daarvoor ontwikkelde toetsingskader. De Engelse term voor ernstige ongewenste voorvallen is *serious adverse events*, afgekort tot SAE's.

Wat is een ernstig ongewenst voorval?

Er is sprake van een ernstig ongewenst voorval wanneer bij een deelnemer aan een wetenschappelijk onderzoek een aangeboren afwijking of misvorming optreedt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid ontstaat, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk is, er een levensgevaarlijke situatie optreedt of de proefpersoon overlijdt. Een voorval dat zich zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar dat zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt, moet ook als ernstig ongewenst voorval worden gemeld. Het is hierbij belangrijk om te weten dat het voorval geen verband hoeft te houden met het onderzoek. Een auto-ongeluk tijdens de vakantie van iemand die aan een onderzoek meedoet, en die daarvoor in het ziekenhuis wordt opgenomen, wordt bijvoorbeeld ook als een ernstig ongewenst voorval geteld. De reden hiervoor is een zo breed mogelijk vangnet te hebben, zodat ook onvermoede verbanden worden gezien. Stel dat er in het geval van het voorbeeld veel auto-ongelukken optreden bij een bepaald middel, dan zou het kunnen dat het middel onverwacht slaperigheid veroorzaakt.

De cijfers van 2017

Registratie ernstige ongewenste voorvallen

Het rapporteren van alle ernstige ongewenste voorvallen is dus bedoeld als breed vangnet om zo goed mogelijk vinger aan de pols te houden tijdens het onderzoek. Het effect hiervan is wel dat er heel veel meldingen zijn, waarvan de meeste niets met de behandeling te maken hebben. Naast het genoemde voorbeeld gaat het veel vaker om medische of ziektegerelateerde gebeurtenissen. Te denken valt bijvoorbeeld aan een verlengde ziekenhuisopname vanwege een geïnfecteerd infuus of sterfte in een onderzoek met terminaal zieke patiënten. Ernstige ongewenste voorvallen die wel een verband hebben met de onderzochte behandeling, worden *serious adverse reactions* genoemd (ernstige bijwerkingen). Omdat vaak niet onmiddellijk duidelijk is of een ernstige gebeurtenis ook wordt veroorzaakt door de onderzochte behandeling, moeten alle ernstige ongewenste voorvallen altijd worden geregistreerd door de uitvoerder/verrichter en vervolgens gemeld bij de oordelende commissie (METC of CCMO). In het onderzoeksprotocol kunnen specifieke uitzonderingen worden gemaakt, bijvoorbeeld voor een bepaalde medische gebeurtenis die op voorhand verwacht kan worden, zoals een ziekenhuisopname die al gepland was vóór deelname aan het onderzoek, of die deel uitmaakt van het onderzoek. Deze uitzonderingen moeten van tevoren door de oordelende commissie worden goedgekeurd. Alle andere meldingen van ernstige ongewenste voorvallen worden bekeken door de oordelende commissie, die vervolgens bepaalt of het onderzoek door kan gaan of dat het onderzoek opgeschort of beëindigd moet worden.

Ernstige ongewenste voorvallen in 2017

In 2017 zijn 6.132 ernstige ongewenste voorvallen gemeld. Het betreft voorvallen tijdens onderzoek dat geheel of gedeeltelijk in Nederland plaatsvond, inclusief meldingen bij buitenlandse proefpersonen. Het is niet bekend hoeveel van deze voorvallen betrekking hadden op Nederlandse proefpersonen. Het overgrote deel van de meldingen had geen gevolgen voor de veiligheid van de proefpersonen of de voortgang van het onderzoek. Slechts zes van de meldingen vormden aanleiding om verder na te gaan of het voorval mogelijk gevolgen had voor de deelnemers.

De cijfers van 2017

Drie van deze gevallen betrof dezelfde studie waarin patiënten met een Barret slokdarm (veranderde binnenbekleding van het onderste deel van de slokdarm door reflux) een behandeling ondergingen voor de verwijdering van het Barretslimvlies met een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel. Hiervoor werden drie procedures met elkaar vergeleken. Toen het leek alsof stenoses (vernauwingen in de slokdarm) bij één van deze procedures vaker konden voorkomen, is deze behandelmethode uit voorzorg gesloten. Alle drie de patiënten zijn hersteld.

Een ander voorval betrof een studie naar het effect van de toediening van een monoklonaal antilichaam op de afstoting van het transplantaat bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Het voorval, waarbij een verhoogde amylase-activiteit werd gemeten, leidde tot het aanscherpen van de monitoring op deze bevinding. Na hervatting van de studie hebben zich geen nieuwe ernstige amylase-verhogingen meer voorgedaan.

In twee gevallen heeft het voorval aanleiding gegeven tot de stopzetting van de inclusie van nieuwe patiënten.

Het eerste geval ging om een onderzoek waarbij twee CE-gemarkeerde ongecementeerde knieprothesen met verschillende coating met elkaar werden vergeleken. De reden voor het stopzetten van de inclusie was de noodzaak bij deze patiënt, en later nog een patiënt, voor een hersteloperatie met een gecementeerd component omdat geen stabiele situatie kon worden bewerkstelligd met de ongecementeerde prothese. De patiënten die aan de studie hebben deelgenomen worden nog twee jaar gevolgd om de kwaliteit van zorg te kunnen waarborgen.

De cijfers van 2017

Het andere geval betrof een onderzoek naar stamceltransplantatie (afkomstig uit navelstrengbloed) bij patiënten met epidermolysis bullosa (EB), een groep van erfelijke huidaandoeningen die gekenmerkt wordt door de vorming van pijnlijke blaren en erosies op de huid. Voor EB bestaat nog geen genezende therapie en voor de ernstige vormen geldt dat EB leidt tot ondraaglijk lijden en een zeer lage kwaliteit van leven. Kinderen met ernstige vormen van EB overlijden voor hun derde levensjaar. Een patiënt die deelnam aan deze studie overleed na de behandeling. Dit kwam onverwacht, gezien de conditie van deze patiënt vóór deelname aan de studie. Het Data Safety Monitoring Board (DSMB) concludeerde daardoor dat het overlijden mogelijk gerelateerd was aan de behandeling, dat er dus mogelijk sprake was van onverklaarbare toxiciteit (bloedingen in de slokdarm, een vertraagde maaglediging en ademhalingsproblemen) en dit twijfel opriep over de mogelijke effectiviteit van de behandeling. De studie is daarom onmiddellijk stopgezet en voortijdig beëindigd.

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Dit deel van het jaarverslag gaat over proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid binnen de onderzoeksketen. Hiermee wil de CCMO dit belangrijke thema nadrukkelijk op de kaart zetten. In het eerste stuk zet de CCMO haar visie over dit onderwerp uiteen. Daarnaast vindt u drie interviews met enkele hoofdrolspelers uit de onderzoeksketen waarin het thema vanuit verschillende invalshoeken wordt belicht.

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Onderzoek als doorlopend proces

Medisch-wetenschappelijk onderzoek vormt een keten van processen, die loopt van hypothesevorming en protocolontwikkeling, via organisatie, uitvoering en dataverwerking, naar presentaties en publicaties, en die voor nieuwe diagnostiek of therapie uiteindelijk leidt tot registratie, vergoeding en gebruik in de praktijk. Onderzoeksbevindingen geven aanleiding tot nieuwe hypothesen, die getoetst worden in studies waaruit weer nieuwe inzichten voortkomen. Deze levenscyclus leidt tot een opwaartse spiraal van kennisvermeerdering en in het geval van medisch-wetenschappelijk onderzoek tot betere diagnostische of therapeutische mogelijkheden voor patiënten.

Omdat de levenscyclus van onderzoek complex is, houden verschillende (overheids)instanties zich bezig met de controle van de onderdelen van die cyclus. Subsidiegevers zoals ZonMw en de gezondheidsfondsen beoordelen onderzoeksplannen in het kader van financiële ondersteuning. Medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) beoordelen de uitgewerkte protocollen voor studies met mensen, op de risico's en de belasting in relatie tot de opbrengsten voor de patiënt en de wetenschap. De uitvoering van studies worden gemonitord door de opdrachtgevers en de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.) houdt toezicht op de instellingen. Onderzoek dat leidt tot de registratie van een nieuw geneesmiddel wordt beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). De beslissing over de vergoeding van zo'n nieuwe behandeling ligt in handen van het Zorginstituut Nederland (ZiN). Het RIVM houdt zicht op veiligheidsaspecten van bepaalde onderzoeksproducten. Tijdens onderzoek worden bijwerkingen gerapporteerd aan de CCMO/METC's en na registratie aan Bijwerkingencentrum Lareb. Elk van deze partijen is belast met de proportionele toetsing van een specifiek moment in de levenscyclus van een onderzoek. Op die manier hebben we in Nederland met elkaar een gedeelde verantwoordelijkheid in het toezicht op het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in ons land plaatsvindt.

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

In Nederland staan alle overheidsinstanties die zich met medisch-wetenschappelijk onderzoek bezighouden met elkaar in contact, middels periodiek overleg, gezamenlijke projecten en communicatie over gedeelde problematiek. Er is echter verbetering mogelijk in de continuïteit van het onderzoeksproces. Het komt bijvoorbeeld voor dat een subsidie wordt verstrekt voor een onderzoek, dat op grote bezwaren stuit bij een METC. Dit is soms ook het geval bij studies die in samenspraak met registratieautoriteiten tot stand zijn gekomen. De CCMO streeft de komende jaren naar verdere harmonisatie van de ketenpartijen rondom de levenscyclus van medisch-wetenschappelijke onderzoeksprojecten. Hierbij kan ondermeer worden gedacht aan gezamenlijke participatie in wetenschappelijke adviezen, consensus over relevante eindpunten en efficiënte studiedesigns, evaluatie van veiligheidsgegevens, richtlijnontwikkeling en onderwijs. De komst van de EMA naar ons land biedt voor alle ketenpartners een verdere stimulans om door samenwerking een grotere rol te spelen in de geneesmiddelontwikkeling in Europa.

Samenwerking en vertegenwoordiging

Een geharmoniseerde betrokkenheid van de overheidsinstellingen bij het verloop van medisch-wetenschappelijk onderzoek vergt een nauwe samenwerking met de partijen die verantwoordelijk zijn voor de uitvoering. Dit bevordert namelijk de kwaliteit van onderzoek en de belangen van de proefpersonen en de samenleving, waarvoor de CCMO en de METCs zich krachtig inzetten. Bovendien zien de CCMO en de METC's de meeste studies voorbij komen – in elk geval elke medisch-wetenschappelijke studie waaraan proefpersonen actief deelnemen. Subsidiegevers en registratieautoriteiten zien de studies vooral vooraf als voorgenomen plannen, of achteraf als vaststaande rapporten. METC's beoordelen studies in groot detail. De gedetailleerde medisch-ethische beoordeling die vooraf gaat aan de uitvoering, biedt de mogelijkheid om de studie zo nodig bij te sturen, in het licht van de doelgerichtheid van het onderzoeks- of ontwikkelingsprogramma. Uiteraard zijn de sponsors, onderzoekers en instellingen zelf primair

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

verantwoordelijk voor hun onderzoeksplannen. Vragen van meer strategische aard over onderzoeksprogramma's zullen vooral in overleg besproken moeten worden. Zulk strategisch overleg met sponsors en onderzoekers vindt nu al regelmatig plaats, als onderdeel van het beoordelingsproces van een ingediend protocol of om de achtergronden van een onderzoeklijn beter te begrijpen. Momenteel worden de andere partners in de geneesmiddelenketen niet bij dit overleg betrokken, maar dit zou zinvolle aanpassingen mogelijk kunnen maken en het begrip voor een studieontwerp kunnen vergroten. In het overleg met de onderzoekers is het belangrijk dat de leden van CCMO en METC's spreken in het belang van de studiedeelnemers en dat ze zelf gezaghebbende onderzoekers of behandelaren zijn binnen hun eigen discipline of instelling. Dit kan de dialoog met de onderzoekers bevorderen, maar het is ook van belang dat er een zekere scheiding wordt aangebracht tussen dit meer 'intercollegiale' toezicht op de wetenschappelijke ontwikkeling en de formele toetsende functie van de CCMO en METC's. Er moet tevens voorkomen worden dat commissieleden op de stoel van de onderzoekers gaan zitten, en belangenverstrengeling is ook een groter punt van aandacht als de betrokkenheid toeneemt. Daar zullen nog werkbare procedures voor ontwikkeld moeten worden.

Die wisselwerking tussen onderzoekers en commissieleden werkt overigens twee kanten op. METC's kunnen beter naar protocollen kijken als ze de context van een studie in het onderzoeksprogramma beter begrijpen. Hieronder valt ook een beter begrip van richtlijnen en procedures van andere instanties, zoals registratieautoriteiten. Ook bij normontwikkeling en opstellen van notities is samenwerking essentieel. Het blijft dus voor alle partijen van groot belang dat gezaghebbende onderzoekers actief deelnemen aan de commissies en colleges die toezicht houden op de onderzoeksketen, van ideeënvorming tot publicatie of registratie. De CCMO zal de komende jaren nog actiever met onderzoekers, instellingen en andere ketenpartijen gaan werken aan de ontwikkeling van richtlijnen, opleidingen en systemen voor onderzoek met mensen. Aan al deze ambities ligt de overtuiging ten grondslag dat onderzoek met mensen in Nederland verder kan verbeteren, als controlerende en uitvoerende partijen nog constructiever gaan samenwerken rondom onderzoeksprocessen.

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Interview Henk Smid - directeur ZonMw

‘Vertrouwen in wetenschap bepaalt toekomstbestendigheid huidige toetsingssysteem’

ZonMw financiert in Nederland gezondheidsonderzoek met subsidies vanuit de rijksoverheid. Henk Smid is sinds 2001 directeur van ZonMw. ‘ZonMw maakt alle vormen van gezondheidsonderzoek mogelijk. Van fundamenteel onderzoek om ziektemechanismes te ontrafelen, tot het in de praktijk toepassen van de verkregen wetenschappelijke inzichten. Een onderzoek dat mooie resultaten heeft opgeleverd kan op die manier vanuit ZonMw een vervolg krijgen, zodat de resultaten sneller bij patiënten terechtkomen. Zo volgt ZonMw het natuurlijke en dynamische proces van onderzoek.’ Om veelbelovende experimentele bevindingen uit het laboratorium door te vertalen naar de mens stimuleert ZonMw ook translationeel onderzoek. ‘Het doorvertalen van laboratorium naar ziekenhuisbed middels first-in-man-studies is een van de speerpunten van ons beleid. De enige beperking daarbij is dat onze financiële middelen begrensd zijn. Wij kunnen niet elk translationeel onderzoek subsidiëren.’

Voorstellen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen moeten onder andere voldoen aan de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Dergelijke voorstellen moeten daarom vooraf getoetst worden door een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of de CCMO. Zonder positief oordeel kan zo’n onderzoek niet starten. ‘Soms blijkt tijdens de medisch-ethische toetsing dat ingrijpende wijzigingen van een voorstel noodzakelijk zijn. In zulke gevallen controleren wij vervolgens of het voorstel dan nog steeds aan de subsidievoorwaarden voldoet. Maar vrijwel altijd verbetert de medisch-ethische toetsing de kwaliteit van studies waar proefpersonen aan deelnemen.’

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Een van de subsidievoorwaarden van ZonMw is dat de resultaten van onderzoek altijd gepubliceerd moeten worden. 'Ook in het geval van negatieve resultaten. Voor onderzoekers is het soms lastig om zulke resultaten gepubliceerd te krijgen in een wetenschappelijk tijdschrift. Maar ik ben optimistisch dat we dat probleem kunnen oplossen met open science, waarbij informatie over onderzoek zo snel mogelijk beschikbaar komt. Mocht blijken dat dit onvoldoende is, dan kan ZonMw samen met de CCMO bekijken hoe dit verbeterd kan worden.'

ZonMw werkt met tal van partijen samen om relevante onderzoeksthema's te agenderen. Hij ziet mogelijkheden om ook de CCMO daarbij te betrekken. 'Als de CCMO in de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek ongewenste hiaten signaleert, dan is ZonMw daarvoor een gesprekspartner. In dat geval zijn er twee wegen die we kunnen bewandelen. Als zo'n thema past binnen een al bestaand subsidieprogramma van ZonMw, kunnen we in een volgende subsidieronde daar extra prioriteit aan geven. Maar als er geen budget voor is zullen we gezamenlijk onze wensen bij financiers bekend moeten maken.'

METC's en de CCMO hebben grote behoefte aan deskundigen met actuele onderzoekservaring.

Voor sommige disciplines – ethici, klinisch farmacologen en ziekenhuisapothekers – blijkt het moeilijk om onderzoek gesubsidieerd te krijgen dat relevant is voor hun rol in de toetsingscommissie. 'Voor de klinisch farmacologen en de ziekenhuisapothekers heeft ZonMw een groot subsidieprogramma met tientallen onderzoeksprojecten genaamd Goed Gebruik Geneesmiddelen. Dat heeft de afgelopen jaren een grote impuls gegeven aan de onderzoeksdeskundigheid. Ik denk dat we daarin echt een inhaalslag hebben gemaakt. De CCMO en de METC's moeten dat effect de komende jaren gaan merken.'

Voor de ethici ligt dat anders. 'Daarvoor hebben we een mooi maar klein subsidieprogramma. Binnen de ethiek mag wel wat meer onderzoek gebeuren wil je de toekomstige generatie ethici op kunnen leiden. Dit is nou een goed voorbeeld van iets waarbij ZonMw en de CCMO gezamenlijk tegen de financiers kunnen zeggen dat hiervoor meer geld beschikbaar moet komen. Daarnaast is het een intern vraagstuk voor de

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

bestuurders van de universitaire medische centra (UMC's). Zij bepalen welke onderzoeksgroepen ze binnen hun UMC stimuleren. De Gezondheidsraad heeft bijvoorbeeld geadviseerd dat de UMC's meer maatschappelijk relevant onderzoek zouden moeten doen dan nu het geval is.'

De commissieleden die onderzoeksvorstellen beoordelen doen dat meestal naast hun reguliere baan. 'We vragen ontzettend veel van hen. En we zitten maar in een klein land. Daardoor staat het toetsingssysteem onder druk. Voor de beoordeling van fundamenteel en translationeel onderzoek maakt ZonMw veel gebruik van internationale referenten. Maar naarmate een onderzoeksvorstel meer praktijkgericht wordt moet je verstand hebben van het Nederlandse zorgstelsel, waardoor het reservoir van deskundigheid dan kleiner is. In dat geval ontstaat een spanningsveld tussen enerzijds de deskundigheid en anderzijds de onafhankelijkheid van de referenten. Die spagaat ervaren we hier elke dag.'

Smid denkt dat vertrouwen in de wetenschap van de samenleving, beleidsmakers en politici essentieel is voor de toekomstbestendigheid van het huidige toetsingssysteem. 'Ik heb het gevoel dat het de laatste jaren doorgesloten is naar wantrouwen. Wetenschappers zouden onder één hoedje spelen, ze geven geen duidelijke antwoorden op vragen. Dat is logisch, want wetenschap is complex. Maar dat betekent ook dat we nog meer werk moeten maken van communicatie over wetenschap, om uit te leggen hoe moeilijk wetenschap is. En dat wetenschappers zelden met korte antwoorden kunnen komen omdat het altijd een genuanceerd verhaal is. Vertrouwen in de integriteit van de wetenschap mag best wat toenemen. Want dat bepaalt uiteindelijk ook de toekomstbestendigheid van de manier waarop onderzoeksvorstellen worden getoetst.'

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Interview Koos Brouwers - Voorzitter METC Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO)

‘Europese wetgeving geneesmiddelenonderzoek zal concurrentiepositie Nederland versterken’

De medisch-ethische toetsingscommissie (METC) van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO) beoordeelde in 2017 zo'n 150 geneesmiddelenstudies. Dat is ongeveer een kwart van het totale aantal geneesmiddelenstudies in Nederland. De METC BEBO is een van de erkende METC's die te maken krijgt met nieuwe Europese wetgeving zoals vastgelegd in de EU-verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Daarmee wordt de wet- en regelgeving binnen de Europese Unie (EU) geharmoniseerd. Koos Brouwers is sinds 2009 voorzitter van de METC BEBO. ‘Europa is nu nog een lappendeken voor wat betreft de wet- en regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek,’ zegt Koos Brouwers, sinds 2009 voorzitter van de METC BEBO. ‘De verordening zal de concurrentiepositie van de EU en dus ook Nederland versterken ten opzichte van landen als de Verenigde Staten en Japan.’

Brouwers plaatst daar wel een kanttekening bij. ‘Met de verordening wordt de beoordeling van geneesmiddelenstudies meteen groots aangepakt. Straks moet elke geneesmiddelenstudie volgens de nieuwe manier worden getoetst. Maar fase-I-studies bijvoorbeeld vinden vaak maar in één land plaats, dus ik had het beter gevonden als de verordening zich in eerste instantie zou richten op internationaal geneesmiddelenonderzoek. Daar wordt op dit moment nog tijd en geld verspild omdat dergelijk onderzoek in elk land afzonderlijk getoetst moet worden. Maar een onderzoeker die alleen een kleinschalig geneesmiddelenonderzoek in één land wil doen zit niet te wachten op deze complexe wet- en regelgeving.’

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Op dit moment doen twaalf erkende METC's en de CCMO mee aan een pilot om te oefenen met de nieuwe Europese regels voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Zodra de verordening van toepassing is – naar verwachting in 2019 – zullen de overige erkende METC's geen geneesmiddelenstudies meer beoordelen. Brouwers vindt dat een goede ontwikkeling. 'Je zult enige ervaring moeten hebben om kwalitatief hoogwaardig en binnen de vastgestelde strakke tijdslijnen te kunnen toetsen. Bovendien wordt de toetsingsprocedure voor multinationale geneesmiddelenstudies ingewikkelder omdat de beoordeling met meerdere Europese landen moet worden afgestemd.'

Brouwers signaleert dat sommige expertise slechts in beperkte mate aanwezig is bij de METC's. Hij noemt de beoordeling van het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Dat gaat over de kwaliteit, productie en controle van het onderzoeksgeneesmiddel en alle gegevens over de klinische en niet-klinische studies met het middel. 'Op dit moment zijn er verschillen tussen de METC's in de kwaliteit van de beoordeling van het preklinische deel van het IMPD, vooral bij first-in-man-studies. Op dat punt is een professionaliseringsslag bij de METC's nodig.' In landen als Duitsland en Frankrijk wordt het IMPD beoordeeld door de registratieautoriteit, wat in Nederland het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heet. 'De expertise is er dus wel, maar die is niet altijd in de volle breedte aanwezig bij de ziekenhuisapotheker in de METC. Een duale beoordeling door de ziekenhuisapotheker en bijvoorbeeld het CBG van de IMPD's die nog niet eerder beoordeeld zijn, kan de kwaliteit van de toetsing verhogen. Anderzijds heeft Nederland veel expertise in huis voor de beoordeling van de opzet, de methodologie en de klinische invalshoek van onderzoek. Dat is ook heel belangrijk, want een onderzoek met proefpersonen dat niet goed in elkaar zit is niet ethisch verantwoord om uit te voeren.'

Verder vindt Brouwers dat er een zekere vrijblijvendheid in het toetsingssysteem zit. 'Leden van de METC's kunnen niet altijd bij elke vergadering aanwezig zijn. Dat kun je oplossen door meer leden aan te stellen. Maar hoe meer leden je hebt, hoe minder ervaren ze zijn in het toetsen van onderzoek.' Daarnaast vindt Brouwers dat de METC's die straks geneesmiddelenstudies blijven beoordelen, een evenredig aantal

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

studies van het totaal moeten beoordelen. ‘Dat kan bijvoorbeeld door contractueel vast te leggen hoeveel geneesmiddelenstudies de verschillende METC’s jaarlijks moeten beoordelen. Als we willen dat de komst van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) naar Nederland ertoe leidt dat er meer geneesmiddelenonderzoek in ons land wordt gedaan, dan moet onze onderzoeksinfrastructuur perfect op orde zijn.’

Onderzoek met proefpersonen moet aan strenge wet- en regelgeving voldoen zoals vastgelegd in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). ‘In de wet- en regelgeving ligt het accent vooral op het onderzoekscontract, de verzekeringen en de informatie voor de proefpersonen. Dat zie je dus ook terug in de medisch-ethische beoordeling. Maar het richtsnoer voor goede klinische praktijken (ICH-GCP) bijvoorbeeld is minstens zo belangrijk. Daarom vind ik het ook zo van belang dat de METC-leden zich verplicht laten bijscholen over de veranderingen in relevante wet- en regelgeving.’

Brouwers heeft een paar suggesties voor de informatie voor de proefpersonen. ‘De CCMO heeft erg zijn best gedaan om daar een standaardmodel voor te maken. Maar dat model leent zich niet altijd voor elke fase van geneesmiddelenonderzoek, dus soms moet een onderzoeker er noodgedwongen van afwijken. Tijdens de METC-vergaderingen gaat veel tijd op aan de beoordeling van dergelijke teksten. Dat staat in schril contrast met hoe weinig proefpersonen in de praktijk soms van een onderzoek hebben begrepen. Zorg er dus voor dat je het eenvoudig maakt. Wat mij betreft moeten de proefpersonen weten waar het onderzoek over gaat, wat het mogelijk kan opleveren, wat de belasting is, en welke risico’s ze lopen door er aan deel te nemen. Daar gaat het uiteindelijk om. Als je dat op één pagina zet met grote letters en pictogrammen, dan kunnen de proefpersonen dat veel makkelijker tot zich nemen. En de rest van de informatie over het onderzoek, zoals over de verzekering, kan wat mij betreft in een bijlage. Nu is de proefpersoneninformatie gemiddeld 21 pagina’s lang. Het feit dat iemand dat gelezen heeft wil nog niet zeggen dat hij of zij het ook heeft begrepen. Daar ligt een grote uitdaging.’

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

Interview Ton de Boer - Voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

‘Gezamenlijk wetenschappelijk advies is een wezenlijke sprong voorwaarts’

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) bepaalt of geneesmiddelen op de Nederlandse markt mogen komen. Daartoe beoordeelt het CBG de kwaliteit, effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen. Onderzoekers en bedrijven met vragen over de ontwikkeling van een nieuw medicijn kunnen op eigen initiatief wetenschappelijk advies vragen bij het CBG. Het CBG geeft zo'n 250 wetenschappelijke adviezen per jaar. Waar nodig werkt het CBG dan nauw samen met de CCMO. In december 2017 sloten het CBG en de CCMO een samenwerkingsovereenkomst, onder andere om structureel samen op te trekken bij het geven van wetenschappelijk advies. Met als ultiem doel een snellere beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor patiënten.

‘Die overeenkomst is eigenlijk het sluitstuk van een traject waarin we steeds vaker contact met elkaar zochten over de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen’, zegt Ton de Boer, sinds augustus 2017 voorzitter van het CBG. ‘Soms gaat zo'n ontwikkelvraag ook over de wetenschappelijke kwaliteit en ethische aspecten van een studie, zoals de opzet van een onderzoek met proefpersonen. Het CBG kan daarbij een advies geven waarvan de CCMO misschien denkt: is dat nou wel zo'n goed idee. Dan is het goed om onze inzichten over en weer te kunnen delen.’

‘Studies waarbij een deel van de proefpersonen een placebo krijgt zijn bij uitstek geschikt om de werkzaamheid van een geneesmiddel aan te tonen. Dat is voor een registratieautoriteit als het CBG belangrijke

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

informatie om te beoordelen of een geneesmiddel kan worden toegelaten tot de markt. Daar staat tegenover dat het onethisch is als je een deel van de proefpersonen een placebo geeft en hen daarmee een bewezen effectieve behandeling onthoudt. Maar je wilt voorkomen dat het CBG en de CCMO tegenstrijdige adviezen geven en dus is het dan noodzakelijk om het advies met elkaar af te stemmen. Het is voor het CBG bijvoorbeeld belangrijk om zo veel mogelijk te weten over een geneesmiddel, want bij ons geldt: hoe meer hoe beter. Maar de CCMO bekijkt welke belasting voor de proefpersonen acceptabel is en vraagt dan: zijn al die metingen wel nodig en kan het niet wat minder. Er kunnen dus verschillen in inzicht bestaan, en dan is het goed om te bekijken hoe je daar in het advies een oplossing voor kunt bedenken. Ik denk dat die manier van samenwerken een wezenlijke sprong voorwaarts is.'

De Boer is jarenlang plaatsvervangend lid klinisch farmacoloog van de CCMO geweest. 'Toen ik bij de CCMO geneesmiddelenstudies beoordeelde leek het mij soms helemaal niet logisch om bepaalde studies uit te voeren. Dan dacht ik: deze studie gaat tot niks leiden, je zou een andere studie moeten doen. Maar zonder het complete ontwikkeltraject te kennen heb je in feite een gebrekkige kijk op het geheel en snap je soms niet dat een bepaalde studie de volgende stap is om tot een nieuw geneesmiddel te komen. Die informatie is vaak wel beschikbaar bij het CBG. Dus ook om die reden is het nuttig om meer met elkaar mee te kijken bij het geven van wetenschappelijk advies.' Voor academische onderzoekers hanteert het CBG, in samenwerking met de Hartstichting en ZonMw, een gereduceerd tarief voor adviesaanvragen. 'Voor de CCMO kan het ook interessant zijn bij onderzoekergeïnitieerd onderzoek via wetenschappelijk advies de kwaliteit van onderzoeksvorstellen te verbeteren. Verder heeft het CBG natuurlijk veel kennis en menskracht in huis om de kwaliteit van geneesmiddelen te beoordelen, dus daar zou de CCMO in de beoordeling van onderzoeksdossiers mogelijk gebruik van kunnen maken. Ik denk dat we ook daarin in de toekomst moeten gaan samenwerken.'

Zowel bij de CCMO als bij het CBG doen respectievelijk de commissie en de collegeleden het beoordelingswerk. Dit doen zij naast hun reguliere baan als wetenschapper en/of specialist. 'Er staat een passende

Proportionele toetsing en gedeelde verantwoordelijkheid

vergoeding tegenover de substantiële hoeveelheid werk dat zij verrichten. Toen ik voorzitter werd heb ik mijn baan aan de universiteit voor drie van de vijf dagen per week opgezegd, zodat ik genoeg tijd heb om mijn werk voor het CBG naar behoren te kunnen doen. Daarnaast is het natuurlijk een hele eer als je wordt gevraagd voor relevante instituten met autoriteit zoals het CBG en de CCMO.

De Boer ziet geen bedreigingen voor de toekomstbestendigheid van deze manier van het betrekken van deskundigen bij het beoordelingswerk. Wel is belangenverstremming een belangrijk aandachtspunt. Leden met een belangenverstremming mogen niet betrokken zijn bij de beoordeling. 'Het CBG gaat daar zeer zorgvuldig mee om. Alle leden moeten jaarlijks een uitgebreide verklaring actualiseren. Bij sommige vakgebieden hebben leden regelmatig een belangenverstremming. Daarom is het goed om voor belangrijke expertisegebieden meerdere leden te hebben. We merken wel dat het lastig is om een huisarts te vinden met voldoende verstand van geneesmiddelenonderzoek. Daarbij vissen we gewoon in een kleine vijver. Verder lukt het ons goed om de benodigde kennis en expertise in huis te halen.'

In november 2017 werd bekend dat het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) vanwege de brexit in 2019 naar Amsterdam verhuist. 'Dat vinden we bij het CBG natuurlijk prachtig. We hebben er ook veel werk ingestoken. Het zal denk ik een enorme schwing geven aan iedereen in Nederland die betrokken is bij geneesmiddelenonderzoek.' Met de implementatie van de EU-verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek in 2019 vindt De Boer dat de EMA een voorbeeldfunctie kan hebben voor de ethische commissies. 'Als het ergens goed gaat in Europa, dan is het bij de EMA. Ze hanteren goede tijdslijnen, zijn betrouwbaar, en transparant waar het kan. De EMA heeft het werk goed verdeeld over de verschillende Europese landen voor het beoordelen van de dossiers voor nieuwe geneesmiddelen. Ik denk dat de ethische commissies veel kunnen leren door te kijken naar hoe de EMA de registratie en bewaking van geneesmiddelen in Europa heeft georganiseerd. Het zal straks blijken dat de werkwijze van de CCMO en het CBG in Europese netwerken steeds meer op elkaar gaan lijken.'

Ontwikkelingen in 2017

Dit deel van het jaarverslag gaat over de belangrijkste (inter)nationale ontwikkelingen in 2017 op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Na een interim-periode kreeg de CCMO in 2017 weer een vaste voorzitter. Europese wetgeving betreffende klinisch onderzoek met geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica, en de verruiming van nationale wetgeving hebben (toekomstige) gevolgen voor de CCMO. Wetgeving voor de zeggenschap over lichaamsmateriaal in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek is in voorbereiding. Ook vindt u in dit deel een overzicht van de activiteiten met partijen uit het veld waarmee de CCMO samenwerkt. De CCMO heeft diverse toezichtsacties gedaan op de werkzaamheden van de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Tot slot vindt u een overzicht van andere noemenswaardige gebeurtenissen in 2017.

Ontwikkelingen in 2017

Nieuwe voorzitter: Joop van Gerven

Op 15 juni 2017 trad prof. dr. JMA (Joop) van Gerven aan als nieuwe voorzitter van de CCMO. Hij is benoemd voor een periode van vier jaar. Van Gerven was sinds 15 juni 2016 voorzitter ad interim van de CCMO en is sinds 2011 als klinisch farmacoloog lid van de CCMO.

‘Belangrijke rol CCMO verder versterken’

‘Tijdens mijn periode als voorzitter ad interim heb ik veel ideeën opgedaan waar ik met de CCMO verder aan wil werken,’ zegt Van Gerven. ‘Er gebeurt veel in de wereld van het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Niet alleen in Nederland, maar ook in Europa en daarbuiten. Wetenschappelijke ontwikkelingen komen in een stroomversnelling en de wet- en regelgeving voor mensgebonden onderzoek wordt grondig herzien. Het is essentieel dat patiënten en onderzoekers hierbij aangesloten blijven en dat we zo goed mogelijk gebruikmaken van de mogelijkheden die deze veranderingen met zich mee kunnen brengen. Nederland heeft een gerenommeerde positie in het klinisch onderzoek. De kunst is om de veranderingen te gebruiken om deze positie verder uit te bouwen. Daarvoor is samenwerking met de andere partijen essentieel. Ik ben heel blij dat ik het vertrouwen en de kans heb gekregen om hier verder aan te werken. Ik ben met veel plezier en toewijding de uitdaging aangegaan om de belangrijke rol die de CCMO in deze ontwikkelingen speelt de komende jaren verder te versterken.’

CV Joop van Gerven

Joop van Gerven (1958) studeerde Geneeskunde aan de Universiteit Utrecht, waar hij in 1984 zijn artsendiploma haalde. In 1990 promoveerde hij aan de Universiteit Leiden op een proefschrift over een geneesmiddelenonderzoek bij diabetes mellitus. Zijn opleiding neurologie volgde hij aan wat nu het Erasmus MC Rotterdam heet. Sinds 1994 is hij als neuroloog verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). In dat jaar werd hij als director CNS research aangesteld bij het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden. In 1997 werd hij formeel gecertificeerd als klinisch farmacoloog. Sinds 2004 is hij tevens hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie aan de Universiteit Leiden. Van Gerven blijft verbonden aan het CHDR en het LUMC.

Ontwikkelingen in 2017

Implementatie EU-verordening

klinisch geneesmiddelenonderzoek

Ook in 2017 heeft de CCMO belangrijke stappen gezet in de voorbereidingen voor de implementatie van nieuwe wetgeving in de Europese Unie (EU) voor de toetsing van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Deze wetgeving is vastgelegd in een verordening met als doel het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de EU te harmoniseren en te versnellen, zodat nieuwe geneesmiddelen sneller op de markt kunnen komen waardoor patiënten er eerder van kunnen profiteren. Om dit te realiseren wordt de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle EU-lidstaten.

Reorganisatie secretariaat CCMO

Door de verordening krijgt (het secretariaat van) de CCMO belangrijke nieuwe coördinerende en ondersteunende taken. In voorbereiding op de implementatie van de verordening is het secretariaat van de CCMO per 1 juli 2017 gereorganiseerd. Het secretariaat van de CCMO ondersteunt de commissie in haar wettelijke taken en bestaat nu uit drie teams: het Bureau CCMO, het Landelijk Bureau en het team Bedrijfsvoering. Bij de beoordeling van geneesmiddelenstudies zal het nieuw opgerichte Landelijk Bureau de centrale commissie en, indien Nederland rapporteur is, 12 erkende METC's ondersteunen. Het Bureau CCMO ondersteunt de centrale commissie in haar overige taken en levert geen ondersteuning aan de beoordeling door METC's. Het team Bedrijfsvoering ondersteunt de werkzaamheden van de centrale commissie, het Landelijk Bureau en het Bureau CCMO.

Pilot voor verordening

Naast de CCMO draaien sinds januari 2017 ook 12 erkende METC's mee in de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP) met de bevoegde instanties van andere lidstaten bij de beoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek. Het Landelijk Bureau van de CCMO draagt hierbij zorg voor de ondersteuning.

Ontwikkelingen in 2017

De VHP vertoont grote procedurele overeenkomsten met die van de verordening, maar de VHP heeft geen formele status. Door ervaring op te doen met de procedures van de VHP zijn het Landelijk Bureau en de METC's straks goed voorbereid op het uitvoeren van de nieuwe regels onder de verordening geneesmiddelenonderzoek. In deze pilot voor de verordening zijn in 2017 42 onderzoeksdossiers ontvangen, voor zes daarvan heeft Nederland de rol van rapporteur op zich genomen. Niet alle 12 erkende METC's hebben tot nu toe evenveel aanbod gehad in de VHP-procedure. Daarom is er in de pilot voor de verordening een tweede oefenmogelijkheid opgezet met nationaal ingediende onderzoeksdossiers. Dit deel van de pilot start op 1 januari 2018.

Wijziging WMO en Geneesmiddelenwet

Op 21 maart 2017 heeft de Eerste Kamer ingestemd met het wetsvoorstel voor wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de Geneesmiddelenwet in verband met de verordening. Het huidige toetsingssysteem voor geneesmiddelenonderzoek kent in Nederland een duale toetsing door enerzijds de toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) en anderzijds de bevoegde instantie (CCMO of minister van VWS). Door de verordening verdwijnt deze verdeling en de marginale toetsing door de bevoegde instantie. Onder de verordening is Nederland als lidstaat verantwoordelijk voor het besluit over een geneesmiddelenonderzoek. Nederland laat de besluitvorming over aan de CCMO of de erkende METC die bevoegd is om het onderzoek te beoordelen. Het wetsvoorstel gaat uit van een decentraal systeem, waarbij toetsing van geneesmiddelenstudies, net zoals nu, grotendeels door de METC's wordt gedaan. De bevoegde instantie zal daar niet langer een rol in hebben.

Informatievoorziening

De Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) is verantwoordelijk voor het tijdig informeren en betrekken van alle partijen die met klinisch geneesmiddelenonderzoek te maken hebben over de komende veranderingen. De DCRF werkt hierbij nauw samen met de CCMO. Vertegenwoordigers van de DCRF en de CCMO hebben in 2017 met diverse partijen bijeenkomsten georganiseerd om hen te informeren over de

Ontwikkelingen in 2017

nieuwe wetgeving. De CCMO heeft in 2017 een online handleiding voor onderzoekers (instruction manual) afgerond waarin de praktische uitwerking van de verordening staat beschreven. De DCRF werkt met een ontwikkelaar aan een online training (e-learning) waarmee alle betrokken partijen zich tijdig kunnen voorbereiden op de nieuwe wetgeving.

Clinical Trial Facilitation Group

De CCMO neemt deel aan de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG), waarin de bevoegde instanties uit de EU-lidstaten zijn vertegenwoordigd. Belangrijke onderwerpen die in 2017 in de CTFG werden besproken zijn de werkverdeling voor de veiligheidsbeoordeling van geneesmiddelen, de 'reference safety information' en nieuwe trialdesigns. Er zijn een aantal Europese trainingen georganiseerd voor beoordelaars van de bevoegde instanties over first-in-man studies, de beoordeling van kwaliteitsgegevens en de veiligheidsbeoordeling. Verder is er een start gemaakt met het opstellen van best-practiceregels voor de toekomstige samenwerking tussen de lidstaten in een multinationale deel-I-beoordeling. Daarnaast zijn er ervaringen uitgewisseld over de implementatie van de verordening en over de verschillende pilots voor de verordening in verschillende lidstaten.

Expert Group on Clinical Trials

De Europese Commissie heeft een expertgroep ingesteld met vertegenwoordigers uit alle EU-lidstaten op het gebied van toetsing en toezicht betreffende geneesmiddelenonderzoek dat onder de reikwijdte van de verordening valt. De CCMO en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.) vertegenwoordigen Nederland. De expertgroep werkt samen met de Europese Commissie aan documenten met aanbevelingen en een Q&A-document met een nadere uitleg op artikelen uit de verordening. In 2017 zijn aanbevelingen gepubliceerd over risicogestuurde benadering bij geneesmiddelenonderzoek, de samenvatting met onderzoeksresultaten voor de leek, ethische overwegingen bij geneesmiddelenonderzoek met minderjarige proefpersonen, en de auxiliary geneesmiddelen. Deze zijn gepubliceerd in [Eudralex Volume 10](#) en worden gelijktijdig met de verordening van toepassing.

Ontwikkelingen in 2017

Overige onderwerpen die op de agenda stonden zijn de ontwikkeling van het webportaal en de database, de procedure voor de overgangperiode, de GCP-richtlijn over inspectieprocedures, de samenstelling van onderzoeksdossier deel II, het toezicht op de lidstaten, de wisselwerking tussen de beoordeling van onderzoek en overige regelgeving (GMO-vergunning, persoonsgegevens, lichaamsmateriaal) en de stand van zaken rondom de implementatie van de verordening in de lidstaten. De expertgroep is in 2017 zesmaal bijeen geweest. Tevens heeft tweemaal aansluitend een workshop plaatsgevonden voor de uitwisseling van ervaringen en best practices tussen de lidstaten aangaande de ethische aspecten in de beoordeling van het onderzoek.

Uitstel naar 2019

Zodra de verordening van toepassing is moeten alle klinische geneesmiddelenstudies in de EU worden ingediend in een Europees webportaal. De CCMO is bezig haar ICT-systemen aan te passen zodat ze aansluiten op het webportaal en zodat de CCMO haar nieuwe taken kan uitvoeren. Op 16 juni 2017 heeft het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) laten weten dat de ontwikkeling van de software voor het webportaal vertraging heeft opgelopen. Dat betekent dat de verordening is uitgesteld van oktober 2018 naar 2019. De exacte datum is op het moment van schrijven nog niet bekend.

Ontwikkelingen in 2017

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen

Per 1 maart 2017 is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) gewijzigd voor wat betreft de mogelijkheden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen.

Verruiming toetsingscriteria

Onder de gewijzigde WMO is onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen dat henzelf niet ten goede kan komen (zogenoemd niet-therapeutisch onderzoek) voortaan in principe toegestaan als de risico's en belasting minimaal zijn in vergelijking met de standaardbehandeling voor de aandoening van de proefpersoon. Voorheen moesten de risico's en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek in het algemeen minimaal zijn, dus niet in vergelijking met de standaardbehandeling. Sinds de wetswijziging heeft de CCMO één studie positief beoordeeld die onder de oude wetgeving waarschijnlijk zou zijn afgewezen. Het ging om een studie met minderjarige patiënten waarbij de risico's en de belasting voor de proefpersonen minimaal waren in vergelijking met de standaardbehandeling.

De toetsingscriteria voor therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen zijn ongewijzigd gebleven. Verder is onder de nieuwe wetgeving de leeftijdsgrens voor het zelfstandig geven van toestemming voor deelname aan onderzoek verlaagd van achttien naar zestien jaar. In verband daarmee zijn ook de regels voor vergoeding aan zestien- en zeventienjarige proefpersonen aangepast. Verder dient in METC's die onderzoek met minderjarige proefpersonen toetsen sinds 1 maart 2017 een kinderarts vertegenwoordigd te zijn.

Ontwikkelingen in 2017

Toetsingskader

Om de overgang van de oude naar de nieuwe wetgeving soepel te laten verlopen heeft de CCMO begin 2017 een [overgangprocedure](#) vastgesteld. Naar aanleiding van de gewijzigde WMO hebben de NVMETC en de CCMO een [toetsingskader](#) opgesteld voor de beoordeling van onderzoek met minderjarige proefpersonen. Hierin zijn ook de nieuwe criteria voor de beoordeling van niet-therapeutisch onderzoek nader uitgewerkt. Daarnaast zijn het DCRF-model voor het [proefpersoneninformatieformulier](#) (PIF), de CCMO-notitie [Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek](#) en het CCMO-statement [Vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers](#) herzien naar aanleiding van de gewijzigde WMO.

Ontwikkelingen in 2017

Publieke consultatie

Wet zeggenschap lichaamsmateriaal

Op 24 april 2017 begon de publieke consultatie voor het conceptvoorstel voor een Wet zeggenschap lichaamsmateriaal. Het conceptvoorstel bevat een algemeen kader voor het afnemen, bewaren, verstrekken, gebruiken en vernietigen van menselijk materiaal voor andere doeleinden dan actuele diagnostiek of geneeskundige behandeling van de donor. Dit kader is van toepassing waar bijzondere wetten over lichaamsmateriaal niet (langer) van toepassing zijn.

Bevoegde commissie

In het conceptvoorstel staat dat lichaamsmateriaal alleen mag worden afgenomen indien een ‘bevoegde commissie’ positief heeft geoordeeld over een voorstel voor afname. Naar verwachting zal deze taak worden ondergebracht bij de CCMO en de erkende METC’s. De procedures voor toetsing zullen nader moeten worden uitgewerkt. Minister van VWS Hugo de Jonge heeft eind 2017 aan de Tweede Kamer laten weten zich te beraden over hoe hij verder gaat met de reacties die zijn binnengekomen op de publieke consultatie.

Gezamenlijke reactie CCMO en METC’s

De CCMO en de METC’s hebben op 23 juni 2017 een gezamenlijke reactie op het conceptvoorstel gegeven aan het ministerie van VWS. De CCMO en de METC’s onderschrijven de wenselijkheid van de beoogde verheldering van de zeggenschapsrechten van mensen over van hen afgenomen lichaamsmateriaal, maar stellen kanttekeningen bij de toereikendheid van het wetsvoorstel. Er zouden nadere eisen moeten worden gesteld aan degenen die afgenomen lichaamsmateriaal beheren, met name op het gebied van kwaliteit, deskundigheid en continuïteit. De CCMO en de METC’s vinden het onwenselijk dat het conceptvoorstel niet voorziet in een gedetailleerde wettelijke regeling over het al dan niet informeren van betrokkenen over ‘nieuwe bevindingen’ met klinische of therapeutische relevantie die bij toekomstig gebruik voor wetenschappelijk onderzoek van hun lichaamsmateriaal kunnen ontstaan. Verder merken de CCMO en de

Ontwikkelingen in 2017

METC's op dat in het conceptvoorstel niets is bepaald over de afname van lichaamsmateriaal bij multicenteronderzoek en bij internationaal onderzoek. De wet zou bovendien ook duidelijkheid moeten bieden over situaties waarbij persoonsgegevens worden bewaard in combinatie met het afgenomen lichaamsmateriaal. Ten slotte zijn de CCMO en de METC's van mening dat de mogelijkheid om onder strikte voorwaarden afgenomen lichaamsmateriaal te gebruiken voor justitiële doeleinden niet in deze wet thuishoort.

Ontwikkelingen in 2017

Samenwerking

De CCMO werkt met diverse partijen aan het borgen en verhogen van de kwaliteit, de efficiëntie, de transparantie en – waar nodig – verdere harmonisering van de medisch-ethische toetsing.

Voorzittersoverleg

De voorzitters van de erkende METC's en de CCMO komen halfjaarlijks bijeen tijdens het CCMO-voorzittersoverleg. Het doel van dit overleg is het bespreken van ontwikkelingen, knelpunten en ethische dilemma's rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In 2017 hebben de voorzitters van de METC's en de CCMO vooral met elkaar gesproken over de implicaties van ontwikkelingen op het gebied van wet- en regelgeving, zoals het concept voor een Wet zeggenschap lichaamsmateriaal, de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), en de verordeningen voor klinisch geneesmiddelenonderzoek, medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica.

Secretarissenwerkgroep

De secretarissenwerkgroep bestaat uit de secretarissen van de erkende METC's en de CCMO. Het doel van deze werkgroep is te komen tot generieke oplossingen voor praktische knelpunten op de secretariaten, het uitwisselen van ervaring en expertise, en verdere harmonisatie en professionalisering van de secretariaten van de erkende METC's en de CCMO. In 2017 is de secretarissenwerkgroep niet bijeen geweest. Wel heeft de CCMO op 31 mei 2017 een bijdrage geleverd aan het secretarissenoverleg van de Nederlandse Vereniging van Medisch-ethische Toetsingscommissies (NVMETC). Besproken is de transfer van gegevens naar landen met een lager beschermingsniveau dan in Nederland. Daarnaast hebben twee bijeenkomsten plaatsgevonden met de secretarissen van de METC's die meedoen met de pilot voor de verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek. Het doel van deze bijeenkomsten was het bespreken van de procedures, het uitwisselen van ervaringen en nadere persoonlijke kennismaking.

Ontwikkelingen in 2017

NVMETC

Samen met de NVMETC draagt de CCMO bij aan het in stand houden en bevorderen van de goede praktijk van het beoordelen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO vindt het belangrijk dat kwaliteitsverbetering vooral tot stand komt door aandacht voor opleiding, scholing en duidelijke procedures.

De CCMO draagt daarom bij aan het programma van de scholingsdagen van de NVMETC. Daarnaast vindt twee keer per jaar bestuurlijk overleg met de NVMETC plaats.

CBG

Op 4 december 2017 hebben de CCMO en het CBG een samenwerkingsovereenkomst gesloten. De CCMO en het CBG hebben ieder hun eigen wettelijke taken en verantwoordelijkheden die in bepaalde gevallen in elkaars verlengde liggen. Door werkafspraken vast te leggen in een samenwerkingsovereenkomst streven de CCMO en het CBG ernaar dat het functioneren van de geneesmiddelenketen verder wordt versterkt. In de overeenkomst is onder meer afgesproken dat de CCMO en het CBG hun inbreng in internationale organen met elkaar afstemmen en dat ze de opgedane informatie aan elkaar terugkoppelen indien daar aanleiding toe is. Beide partijen hebben ook afgesproken dat ze samenwerken bij het op ad-hocbasis geven van wetenschappelijk advies bij ontwikkelvragen van onderzoekers en bedrijven, zodat er meer begrip en inzicht komt in elkaars afwegingen bij besluitvorming. Tevens hebben de CCMO en het CBG afgesproken om een regulier bestuurlijk overleg en een regulier werkoverleg in te stellen. Ook is besloten dat beide partijen samenwerken in de beoordeling van bijwerkingen die voortkomen uit klinische onderzoeken.

IGJ i.o.

De CCMO overlegt regelmatig met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.), omdat zowel de CCMO als de IGJ i.o. belast zijn met het toezicht op de naleving van de WMO. De CCMO houdt toezicht op de METC's terwijl de IGJ i.o. belast is met het toezicht op de naleving van hetgeen is bepaald in de WMO en op de uitvoering van de door de METC's beoordeelde medisch-wetenschappelijke studies. In 2018 zullen de CCMO en de IGJ i.o. een samenwerkingsovereenkomst tekenen waarmee voor het veld

Ontwikkelingen in 2017

transparant wordt dat de CCMO en de IGJ i.o. informatie met elkaar uitwisselen voor het toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het uitgangspunt van de overeenkomst is dat beide partijen zich inspannen om elkaar zoveel mogelijk te ondersteunen in situaties waarin samenwerking de effectiviteit van het toezicht en de handhaving door een of beide organisaties versterkt.

Paul Janssen Futurelab

De CCMO en het [Paul Janssen Futurelab](#) hebben op 26 juni 2017 een samenwerkingsovereenkomst ondertekend voor de ontwikkeling van een vernieuwde [online cursus over klinisch onderzoek](#).

De Engelstalige cursus laat klinisch onderzoekers en bedrijven uit binnen- en buitenland en (kandidaat-) leden van toetsingscommissies op een inspirerende wijze kennis nemen van de geldende wet- en regelgeving en procedures rondom klinisch onderzoek in Nederland. Het [eerste thema](#) in de cursus biedt een introductie in het Nederlandse toetsingssysteem voor klinisch onderzoek. De komende tijd zullen stapsgewijs ook de overige thema's van de website Onderzoekswijs.nl omgezet worden naar Engelstalige thema's die zullen verschijnen op de website van het Paul Janssen Futurelab. De vernieuwde thema's zijn geactualiseerd, meer gericht op kennisoverdracht en hebben een nieuwe look gekregen. De online cursus kan kosteloos worden geraadpleegd zonder gebruikersnaam en wachtwoord. Zodra alle thema's zijn omgezet zal Onderzoekswijs.nl ophouden te bestaan.

Harmonisatie GGO-autorisatie

In 2017 is door de Europese Commissie de werkgroep 'Ad-hoc Working Group on the interplay between the GMO legislation and the legislation on medicinal products' opgericht. Deze werkgroep identificeert knelpunten in het samenspel tussen de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (GGO) en de verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek in geval van klinische studies met genterapeutica. Het belangrijkste doel is harmonisatie van de procedures voor GGO-autorisatie. De CCMO participeert samen met andere ketenpartners (VWS, ministerie IenW, CBG, RIVM) in deze werkgroep.

Ontwikkelingen in 2017

Toezicht

De CCMO houdt toezicht op de werkzaamheden van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). In 2017 heeft de CCMO, naast de (her)beoordeling van de leden van de erkende METC's, de volgende toezichtsacties gedaan.

Verslaglegging METC-vergaderingen

In 2017 heeft de CCMO haar derde doorlopend toezichtactie afgerond. Het aandachtsgebied was de verslaglegging van de METC-vergadering. De CCMO heeft bij negen erkende METC's (BEBO, METC Brabant, CME Leiden, METC Maxima Medisch Centrum, METC Noord-Holland, RTPO Leeuwarden, METC Slotervaart-ziekenhuis en Reade, METC Wageningen Universiteit en METC Zuidwest Holland) twee onderzoeksdossiers plus de bijbehorende SOP's en mandaten opgevraagd. Het betrof tien studies met één of meerdere geneesmiddelen waarvan enkele in combinatie met een psychologische interventie en/of bewegings-therapie, twee observationele studies waarvan één in combinatie met invasieve metingen, twee studies met één of meerdere medische hulpmiddelen, twee studies met een operatie en twee studies met een voedingsproduct. Uit de analyse van de CCMO volgde dat bij geen van de door haar geconstateerde bevindingen de veiligheid van de proefpersonen of de integriteit van de onderzoeksgegevens in het geding was.

Bij vijf van de negen METC's werden verbeterpunten geconstateerd ten aanzien van de verslaglegging.

In deze verslagen ontbraken veelal de overwegingen die een rol hebben gespeeld bij de totstandkoming van een bepaald besluit over een onderzoeksdossier. Ook kon niet in alle gevallen uit de verslaglegging worden afgeleid dat belangenverstremgeling een vast agendapunt was op de vergadering.

Daarnaast bleek niet altijd duidelijk uit de verslaglegging welke leden aan- of afwezig waren bij (een deel van) de vergadering. Een groot aantal METC's werkt met schriftelijke adviezen van de commissie-leden. Bij twee commissies waren deze schriftelijke adviezen van wisselende kwaliteit. Bij één METC was de procedure voor het mandateren van besluitvorming aan de voorzitter niet transparant. Een andere METC vergaderde regelmatig telefonisch waarbij geen aanvullende maatregelen waren genomen om tot een

Ontwikkelingen in 2017

goede uitwisseling van informatie en argumenten tussen alle commissieleden te komen. Dit gaat ten koste van een zorgvuldige wijze van besluitvorming. Alle negen METC's zijn geïnformeerd over de noodzakelijke en wenselijke verbeterpunten voor hun eigen METC. Een overkoepelende rapportage met de bevindingen is naar alle erkende METC's gestuurd.

Onderzoek met cryoballoonkatheter

De CCMO heeft op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.) bekeken of een onderzoek naar de cryoballoonkatheter bij boezemfibrilleren onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt. De reden voor dit verzoek was de berichtgeving in NRC in 2016 en de vragen van de Tweede Kamer aan de minister van VWS. Op grond van de beschikbare informatie kwam de CCMO tot de conclusie dat zij niet heeft kunnen vaststellen dat het onderzoek WMO-plichtig was. De IGJ i.o. heeft die conclusie van de CCMO overgenomen. In het [definitieve rapport](#) van de IGJ i.o. over de toepassing van de cryoballoonkatheter in het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam in de periode 2005-2007 concludeert de IGJ i.o. dat het Erasmus MC de cryoballoonkatheter heeft toegepast binnen het behandelprotocol.

Off-labelbehandeling

De CCMO heeft op verzoek van de IGJ i.o. bekeken of de off-labelbehandeling van drie patiënten beschreven in het artikel *Treatment with penicillin G and hydrocortisone reduces ALS-associated symptoms: a case series of three patients* onder de reikwijdte van de WMO valt. Op grond van de documentatie die de CCMO van de IGJ i.o. heeft ontvangen was de CCMO van mening dat hetgeen in de drie casereports is beschreven geen medisch-wetenschappelijk onderzoek betreft dat onder de reikwijdte van de WMO valt. De IGJ i.o. heeft dit advies overgenomen. Op de website van de IGJ i.o. is een [informatiepagina](#) beschikbaar over het voorschrijven van de combinatietherapie penicilline G en hydrocortison bij de ziekte ALS.

Ontwikkelingen in 2017

Belasting en risico's tijdens transport in het kader van onderzoek

De CCMO ontving in 2017 een melding van een arts van wie een patiënt werd beschouwd als een potentiële proefpersoon voor deelname aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. De melder uitte zijn zorgen over de uitvoering/logistiek van het betreffende onderzoek, met name over het risico van transport van de patiënten dat zijns inziens vooraf geborgd had kunnen zijn door de deelnemende centra te laten randomiseren, dan wel door strakke afspraken te maken met de interventiecentra. De CCMO heeft de oordelende METC in de gelegenheid gesteld haar visie ten aanzien van deze melding te geven en een aantal vragen gesteld. Mede aan de hand van de reactie van de METC, die op haar beurt contact heeft opgenomen met de hoofdonderzoeker, heeft de CCMO geconcludeerd dat de gang van zaken betreffende het transport het gevolg moet zijn geweest van het niet naleven van gemaakte afspraken of onvoldoende bekendheid met de afspraken in de betrokken instellingen. De door de melder gesignaleerde risico's zijn onder de aandacht gebracht van de hoofdonderzoeker. Met de METC vindt hierover overleg plaats dat in 2017 nog niet is afgerond. De melding maakt duidelijk dat ook de logistiek van een studie een bijzondere belasting en/of risico's met zich mee kan brengen, die ook in de beoordeling van het onderzoeksprotocol door de METC moet worden betrokken. Dit aspect zal de CCMO onder de aandacht brengen van alle erkende METC's.

Waarborging deskundigheid uitvoering onderzoek

De CCMO ontving in 2017 een melding van de hoofdonderzoeker van twee positief beoordeelde studies die, nadat ze zich uit beide studies had teruggetrokken, van mening was dat de oordelende METC de verleende goedkeuring zou moeten opschorten dan wel intrekken omdat een deskundige uitvoering van de studies niet langer gegarandeerd was. De centrale vraag voor de CCMO als toezichthouder was of de METC op het moment dat haar ter kennis kwam dat de hoofdonderzoeker niet (meer) bij de uitvoering van beide studies was betrokken, zich er voldoende van heeft vergewist dat beide studies desondanks doorgang konden vinden. Nadat de CCMO bij de betreffende METC nadere informatie over het verloop van de studies had opgevraagd, heeft zij kunnen concluderen dat de METC er voldoende op heeft toegezien dat de deskundigheid bij de uitvoering van beide studies, na het terugtrekken van de hoofdonderzoeker, nog steeds was gewaarborgd, waarbij zij tevens de positie van de deelnemende proefpersonen op adequate wijze heeft betrokken.

Ontwikkelingen in 2017

Verdere ontwikkelingen in 2017

In 2017 vonden nog meer noemenswaardige ontwikkelingen plaats. Deze worden hieronder toegelicht.

Implementatie EU-verordeningen medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica

Op 5 april 2017 heeft het Europees Parlement [een verordening voor medische hulpmiddelen en een verordening voor in-vitrodiagnostica](#) aangenomen. De nieuwe regels worden van toepassing op respectievelijk 26 mei 2020 en op 26 mei 2022. Door deze verordeningen verandert het systeem van registratie, onderzoek en postmarketing surveillance op het gebied van medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica. Na implementatie van de verordeningen moet de effectiviteit van medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica beter worden onderbouwd, wat moet leiden tot een betere borging van de veiligheid en het stimuleren van innovatie. Daarnaast zullen medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica aan strengere eisen moeten voldoen, waaronder een grotere hoeveelheid klinisch bewijs, om in aanmerking te komen voor markttoelating. De verordeningen zullen ook invloed hebben op de wijze waarop klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica aangemeld en beoordeeld moet worden. Daarbij zal de CCMO in Nederland als bevoegde autoriteit voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica fungeren. Het ministerie van VWS, de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.), het RIVM en de CCMO werken aan een implementatieplan voor Nederland. Om de betrokken partijen op weg te helpen heeft het ministerie van VWS in december 2017 een [handreiking](#) ontwikkeld in samenwerking met de IGJ i.o. en het RIVM. In de handreiking staan de belangrijkste wijzigingen die de nieuwe regels met zich meebrengen.

Regerakkoord kabinet-Rutte III

In het regeerakkoord voor het kabinet-Rutte III zijn afspraken gemaakt over medisch-ethische onderwerpen. Het vorige kabinet had aangekondigd het huidige verbod in de Embryowet op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoek naar bepaalde klinische toepassingen aan te willen passen. Uit het regeerakkoord blijkt dat het nieuwe kabinet voornemens is de Embryowet op dit punt niet te

Ontwikkelingen in 2017

wijzigen waardoor het huidige verbod in stand blijft. Dat betekent dat het in Nederland alleen mogelijk blijft om, onder strikte voorwaarden en met toestemming van het donorpaar, onderzoek te doen met embryo's die zijn overgebleven na een ivf-traject ('restembryo's'). Om de risico's op een aantal ernstige erfelijke aandoeningen – die alleen bij jongens of meisjes voorkomen – te beperken, is in het regeerakkoord afgesproken dat het in dergelijke situaties mogelijk wordt om het geslacht van het embryo te kiezen. Hiertoe zal op termijn de Embryowet worden aangepast. Voorstellen voor onderzoek met embryo's worden door de CCMO beoordeeld. De CCMO toetst dan onder andere of het tot stand brengen van embryo's noodzakelijk is om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Op basis van de gemaakte afspraken in het regeerakkoord treden er geen veranderingen op in de taken van de CCMO.

Rechtszaak METC Twente tegen CCMO

De rechtbank Overijssel te Zwolle heeft op 9 november 2017 [uitspraak](#) gedaan naar aanleiding van het beroep van de METC Twente tegen een beslissing op bezwaar van de CCMO. De rechtbank heeft de CCMO op alle punten in het gelijk gesteld. In het bezwaar had de CCMO negatief geoordeeld over de herbenoeming van een ethicuslid van de METC Twente. Daarop was de METC Twente bij de rechtbank in beroep gegaan. De rechtbank concludeerde dat de voorwaarden voor een ethicus [in de richtlijn van de CCMO](#) niet onredelijk zijn. Met de CCMO is de rechtbank van oordeel dat het enkele feit dat een lid reeds gedurende een langere of kortere periode deel uitmaakt van een METC, niet betekent dat hij zonder meer geschikt is om deze functie te blijven vervullen.

Daarnaast oordeelt de rechtbank dat een gebrek aan wetenschappelijke ervaring bij het ethicuslid niet kan worden gecompenseerd door wetenschappelijke expertise van de overige METC-leden. Elk METC-lid levert immers een bijdrage op zijn eigen terrein aan de beoordeling van onderzoeksprotocollen. Aldus kwam de rechtbank tot het oordeel dat de METC Twente geen bijzondere omstandigheden heeft aangevoerd die voor de CCMO aanleiding hadden moeten zijn om af te wijken van haar beleid.

Ontwikkelingen in 2017

Wob-verzoeken

De CCMO heeft in 2017 één verzoek ontvangen op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob). Het verzoek was afkomstig van AvroTros en Trouw en had betrekking op openbaarmaking van documenten ten aanzien van een aantal medische hulpmiddelen. Het verzoek had zowel betrekking op documenten van de IGJ i.o. als op dossiers betreffende klinische onderzoeken – waaronder protocollen, toestemmingsformulieren, en notulen en besluiten van METC's. Na een uitvoerige inventarisatie bleek dat een aantal gevraagde onderzoeksdossiers zich bij een viertal METC's bevond. Het verzoek is aan de betreffende METC's doorgestuurd waarbij coördinatie vanuit het bureau van de CCMO heeft plaatsgevonden.

Vooruitblik

Veranderingen op komst

Ook de komende jaren krijgt de medisch-ethische toetsing te maken met ingrijpende veranderingen. Door Europese wetgeving zal de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek niet langer een nationale aangelegenheid zijn maar een gezamenlijke verantwoordelijkheid van alle lidstaten van de Europese Unie (EU). Ook voor onderzoek met medische hulpmiddelen zijn veranderingen op komst. De CCMO speelt een coördinerende rol in de voorbereiding en implementatie van deze wijzigingen. In 2018 wordt een nieuw landelijk register opgericht voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een model-PIF speciaal voor kinderen is ontwikkeling. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) wordt momenteel voor de derde keer geëvalueerd. Tot slot zal in 2018 nieuwe privacywetgeving van toepassing worden in de EU.

Geneesmiddelenonderzoek

De verdere voorbereidingen voor de implementatie van de verordening voor klinisch geneesmiddelenonderzoek zullen ook in 2018 een grote inspanning van de CCMO en de METC's vragen. De te verwachten ontwikkelingen op dit gebied zijn nader beschreven in het stuk over de stand van zaken rondom dit onderwerp op [pagina 43](#).

Medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica

Ook de verordeningen voor medische hulpmiddelen en in-vitrodiagnostica vragen de komende jaren inzet van de CCMO. Meer informatie over de aanstaande veranderingen is te vinden op [pagina 57](#).

Landelijk register

In 2018 gaan het [Nederlands Trial Register](#) (NTR) en het [CCMO-register](#) op in een nieuw landelijk openbaar register voor actuele informatie over alle Nederlandse medisch-wetenschappelijke studies. De CCMO werkt hiervoor samen met het Julius Centrum van het UMC Utrecht. Voor registratie in het register maakt het niet uit of een studie wel of niet WMO-plichtig is – dus of een studie vooraf een medisch-ethische toets moet ondergaan. Patiënten en onderzoekers kunnen in het register op een gebruiksvriendelijke manier relevante

Vooruitblik

informatie vinden over ophanden zijnde, lopende en afgeronde medisch-wetenschappelijke studies die (deels) in Nederland worden uitgevoerd. De Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) heeft de wensen en behoeftes van patiënten qua inhoud en niveau in kaart gebracht zodat de informatie in het register daar zo goed mogelijk op aansluit. Het nieuwe register zal door de CCMO worden beheerd en als Primary Registry door de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) worden erkend.

Model-PIF voor kinderen

Een goede PIF voor volwassenen maken is al niet eenvoudig, een goede PIF voor kinderen vormt een extra uitdaging. Er is daarom veel vraag naar een model-PIF speciaal voor kinderen. De werkgroep PIF van de DCRF zal hier in 2018 mee aan de slag gaan. Het doel is dat alle proefpersonen die betrokken zijn bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, ongeacht hun leeftijd, duidelijke en begrijpelijke informatie krijgen over het onderzoek. Kinderen zullen nauw worden betrokken bij de ontwikkeling van deze model-PIF. Er komt zowel informatie voor proefpersonen in de leeftijd van 12 tot 16 jaar als voor jongere kinderen. Begrijpelijke schriftelijke uitleg en verhelderend beeldmateriaal zijn belangrijk voor de begeleiding van proefpersoon en ouders bij de beslissing over deelname, maar ze vormen hier slechts een onderdeel van. Het is belangrijk dat ook aan andere aspecten van de procedure voor *informed consent* bij kinderen aandacht wordt besteed. Het proces wordt aangestuurd door dr. Ronella Grootens. Zij deed promotieonderzoek naar de rol van kinderen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. In het jaarverslag 2016 van de CCMO stond een [interview](#) met haar over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen.

Evaluatie WMO

Op dit moment wordt in opdracht van ZonMw de derde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) uitgevoerd. Daarin wordt de algemene werking van de WMO globaal onderzocht, maar ook specifieke thema's zoals de informed consent-procedure en het toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het evaluatierapport wordt voor de zomer van 2018 aan het ministerie van VWS aangeboden.

Vooruitblik

Gegevensbescherming

De Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) zal vanaf 25 mei 2018 in werking treden.

De nieuwe vereisten uit de AVG zullen ook gelden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij persoonsgegevens worden verwerkt. Het gaat dan met name om de ruime definitie van ‘persoonsgegevens’ die ook gecodeerde en gepseudonimiseerde gegevens omvat, en om de aangescherpte eisen voor het verkrijgen van toestemming voor de verwerking van persoonsgegevens. De beveiliging van persoonsgegevens blijft in de AVG een belangrijk aandachtspunt. De werkgroep PIF van de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) zal naar aanleiding van de AVG begin 2018 de benodigde wijzigingen doorvoeren in de model-PIF.

Commissie

Leden

Prof dr M (Michaël) Boele van Hensbroek

kinderarts (per 1 februari 2017, tot 1 april 2017 plaatsvervangend lid)

hoogleraar global child health, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Prof dr ir JHLM (Hans) van Bokhoven

fundamenteel wetenschapper

hoogleraar moleculaire neurogenetica, Radboudumc Nijmegen

Prof dr JJM (Hans) van Delden

ethicus

hoogleraar medische ethiek, Universiteit Utrecht

Prof dr J (Johan) Denollet

gedragwetenschapper

hoogleraar medische psychologie, Universiteit van Tilburg

Prof dr mr JCJ (Jos) Dute

jurist

hoogleraar gezondheidsrecht, Radboud Universiteit Nijmegen

Prof dr JHF (Fred) Falkenburg

arts, vicevoorzitter

hoogleraar hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Commissie

Prof dr AL (Anneke) Francke

verplegingswetenschapper (tot 1 juni 2017)

bijzonder hoogleraar verpleging en verzorging in de laatste levensfase,
EMGO+/VU medisch centrum, Amsterdam en NIVEL, Utrecht

Prof dr JMA (Joop) van Gerven

klinisch farmacoloog, voorzitter (tot 15 juni 2017 voorzitter ad interim)

research director CNS, Centre for Human Drug Research, Leiden,
hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie, Universiteit Leiden

Prof dr R (Ronald) de Groot

kinderarts (tot 1 april 2017)

emeritus hoogleraar pediatrie, Radboudumc Nijmegen

Mr SJE (Liesbeth) Horstink – von Meyenfeldt

proefpersonenlid

lid Commissie van Toezicht betreffende de Inlichtingen-Veiligheidsdiensten (CTIVD)

lid afdeling Bestuursrechtspraak, Raad van State

Dr WG (Erwin) Ista

verplegingswetenschapper (per 1 september 2017)

verplegingswetenschapper, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Commissie

Prof dr CGM (Cees) Kallenberg

arts (tot 1 maart 2017)

hoogleraar klinische immunologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof dr CAJ (Catherijne) Knibbe

ziekenhuisapotheker, vicevoorzitter

ziekenhuisapotheker, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein,

bijzonder hoogleraar grondslagen van de individuele farmacotherapie, Universiteit Leiden

Dr JA (Jolande) Land

embryodeskundige

universitair hoofddocent, afdeling Genetica en Celbiologie, Universiteit Maastricht

(tot 1 oktober 2017 hoogleraar voortplantingsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen)

Prof dr JJB (Jan) van Lanschot

arts (tot 1 maart 2017 plaatsvervangend lid)

hoogleraar heilkunde, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Dr B (Bastiaan) Nuijen

ziekenhuisapotheker

ziekenhuisapotheker, MC Slotervaart / Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis – Nederlands Kanker Instituut,

Amsterdam

Prof dr GAPJM (Gerard) Rongen

klinisch farmacoloog (tot 15 juni 2017 plaatsvervangend lid)

hoogleraar transitioneel cardiovasculair onderzoek, Radboudumc Nijmegen

Commissie

Prof dr FR (Frits) Rosendaal

methodoloog

hoogleraar klinische epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Commissie

Plaatsvervangende leden

Mr dr JHHM (Jo) Dorscheidt

jurist

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

Prof dr M (Mariët) Hagedoorn

gedragwetenschapper

hoogleraar gezondheidspsychologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof dr JGW (Jos) Kosterink

ziekenhuisapotheker

hoogleraar ziekenhuisfarmacie/klinische farmacie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Prof dr MG (Mihai) Netea

arts (per 1 maar 2017)

hoogleraar experimentele geneeskunde, Radboudumc Nijmegen

Prof dr S (Sjoerd) Repping

embryodeskundige

hoogleraar humane voortplantingsbiologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Prof dr MHN (Maartje) Schermer

ethicus

bijzonder hoogleraar filosofie van de geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Commissie

Prof dr D (Dick) Tibboel

kinderarts (per 1 april 2017)

hoogleraar research intensive care op kinderleeftijd, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Prof dr H (Hester) Vermeulen

verplegingswetenschapper

hoogleraar verplegingswetenschap, Radboudumc Nijmegen

Prof dr ir HCW (Riekie) de Vet

methodoloog

hoogleraar klinimetrie, VU medisch centrum Amsterdam

AM (Margo) Vliegenthart

proefpersonenlid

zelfstandig ondernemer

Mr HCRM (Henri) de Wijkerslooth de Weerdesteijn

proefpersonenlid (per 1 juli 2017)

waarnemend burgemeester van Cranendonck

Commissie

Waarnemer namens het ministerie van VWS

Dr HF (Harrie) Storms

beleidsmedewerker (tot 1 februari 2017)

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Financieel Beleid en Ethiek, ministerie van VWS

Mr RJ (Jim) Terwiel

beleidsmedewerker (van 1 februari 2017 tot 1 augustus 2017)

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Financieel Beleid en Ethiek, ministerie van VWS

Drs S (Sytske) de Jong

beleidsmedewerker (per 1 augustus 2017)

Directie Publieke Gezondheid, afdeling Financieel Beleid en Ethiek, ministerie van VWS

Secretariaat

Drs ECM (Lies) Admiraal

wetenschappelijk medewerker Landelijk Bureau

Dr ir MDM (Monique) Al

teamcoördinator Landelijk Bureau (tot 1 juli 2017 senior wetenschappelijk stafmedewerker)

TJ (Tom) Arends, MSc

stafmedewerker communicatie

Dr CTM (Cecile) Brekelmans

wetenschappelijk stafmedewerker Bureau CCMO

CC (Cristina) Enacache

medewerker frontoffice

Dr C (Cees) de Heer

algemeen secretaris/directeur

Dr L (Layla) de Jonge

wetenschappelijk stafmedewerker Bureau CCMO (per 1 maart 2017)

R (Rishie) Jurawan

medewerker frontoffice

Secretariaat

E (Eveline) Kooij, LMM MA

medewerker juridische zaken Bureau CCMO

MK (Monika) Krystoporska

senior medewerker IV

AS (Lea) Latumahina

medewerker managementondersteuning (per 1 oktober 2017)

MHT (Mira) van der Linden-Galura

officemanager (tot 1 juli 2017 medewerker managementondersteuning)

Dr MC (Marjanka) Luijterink

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau

Mr LF (Loes) Markenstein

juridisch stafmedewerker Bureau CCMO

Dr CM (Cynthia) Nijenhuis

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau (tot 1 januari 2018)

R (Rabia) Ramdjanbeg

medewerker administratie (tot 21 december 2017)

Secretariaat

Drs SWA (Simone) Scherpenisse

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau (per 1 mei 2017)

Dr F (Frank) Schuring

senior medewerker IV

SN (Shoma) Sharma

medewerker managementondersteuning (van 18 april tot 18 september 2017)

Drs SJ (Satu) Siiskonen

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau (per 15 februari 2017)

Dr JI (Joanna) Udo de Haes

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau

Dr KRJ (Kaate) Vanmolkot

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau

Mr EM (Isabelle) van Veldhuizen-Polman

teamcoördinator Bureau CCMO (tot 1 juli 2017 senior juridisch stafmedewerker)

MB (Miranda) Vermeulen

senior adviseur IV/ICT

Secretariaat

Dr PJM (Paula) Vossebeld

wetenschappelijk stafmedewerker Landelijk Bureau

B (Brahim) al Wahabi

adviseur kwaliteit en bedrijfsvoering (per 1 april 2017)

KS (Kirsty) Wilson, BSc

adviseur bedrijfsvoering en kwaliteit (tot 1 februari 2017)

Colofon

CCMO

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Central Committee on Research Involving Human Subjects

Postadres: Postbus 16302, 2500 BH Den Haag

Bezoekadres: Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag

Telefoon: 070 340 6700

E-mail: ccmo@ccmo.nl

Internet: www.ccmo.nl

Tekst en data: Secretariaat CCMO

Redactie en interviews: Tom Arends

Vormgeving: Grafisch ontwerp bureau Neo & Co, Velp

Publicatie: maart 2018

