

Zelfevaluatie CCMO 2009-2013



Derde rapportage taakvervulling CCMO, periode 2009-2013

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)
Den Haag, december 2014.

Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Voorwoord | 3 |
| Samenvatting..... | 4 |
| Summary | 8 |
| 1 Inleiding | 12 |
| 2 Samenstelling en taken CCMO | 13 |
| 2.1 Inleiding | 13 |
| 2.2 Samenstelling | 13 |
| 2.3 Toetsing | 14 |
| 2.4 Bevoegde instantie | 15 |
| 2.5 Toezicht | 16 |
| 2.6 Rechtsbescherming (administratief beroep) | 17 |
| 2.7 Overige taken | 17 |
| 2.8 Ontwikkelingen in de wetgeving | 17 |
| 3 De CCMO in de praktijk..... | 20 |
| 3.1 Inleiding | 20 |
| 3.2 Samenstelling en werkwijze | 20 |
| 3.3 Toetsing | 23 |
| 3.4 Bevoegde instantie | 25 |
| 3.5 Toezicht | 27 |
| 3.6 Rechtsbescherming (administratief beroep en bezwaar)..... | 34 |
| 3.7 Digitalisering | 35 |
| 4 Wet en praktijk: enkele aandachtspunten | 37 |
| 4.1 Inleiding | 37 |
| 4.2 Evaluatie WMO en Embryowet | 37 |
| 4.3 Wet- en regelgeving | 39 |
| 4.4. De CCMO | 40 |
| 4.5 Toetsing..... | 42 |
| 4.6. Bevoegde instantie | 44 |
| 4.7 Toezicht en scholing..... | 45 |
| 4.8 Europese Verordening geneesmiddelenonderzoek | 45 |
| 4.9 Terugblik en toekomst | 47 |
| Lijst van afkortingen | 49 |

Voorwoord

Deze zelfevaluatie betreft de periode 2009-2013 waarin de CCMO een start heeft gemaakt met de uitwerking van haar standpunten zoals opgenomen in het rapport *Toetsing en toezicht in de toekomst (2009)*.¹ Zij heeft daarin met name het streven uitgesproken naar een kwalitatief hoogwaardig toetsingssysteem. Zoals u in dit rapport kunt lezen, is de CCMO hiermee een eind op weg.

De CCMO heeft een verscheidenheid aan taken die alle tot doel hebben om optimale waarborgen te scheppen voor de bescherming van proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, met inachtneming van het belang van de voortgang van de wetenschap. De wisselwerking tussen de verschillende taken maakt het werk van de commissie zeer boeiend. Wel ervaart zij dat het van belang is om een goede balans te vinden in de uitvoering en verdeling van de diverse taken. Een grotere flexibiliteit ten aanzien van de samenstelling van de CCMO zou meer recht doen aan de diversiteit en het dynamische karakter van haar takenpakket, dat bovendien in toenemende mate internationaal georiënteerd raakt.

Knelpunten die de CCMO ervaart, betreffen de trage aanpassing van noodzakelijke wet- en regelgeving en het krappe budgettaire kader in een tijd waarin de omvang van de werkzaamheden van zowel de CCMO als de erkende METC's steeds verder toeneemt. De CCMO ervaart hierdoor dat ze op een aantal punten nog niet het niveau van werken heeft bereikt dat ze nastreeft.

Hoewel dit rapport reflecteert op de afgelopen vijf jaar, wordt aan het einde stilgestaan bij de komende Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Nederland ambieert een actieve rol als rapporterende lidstaat. De CCMO wil hieraan graag haar bijdrage leveren. Zij meent dat de goede organisatie en de hoge kwaliteit van de medisch-ethische toetsing in ons land maakt dat Nederland hiervoor ook geschikt is.

Jan-Willem Leer
voorzitter CCMO

Den Haag, december 2014

¹ Rapport *Toetsing en toezicht in de toekomst*, Den Haag, juni 2009.

Samenvatting

Vijftien jaar geleden is de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Ter bescherming van de proefpersoon stelt deze wet inhoudelijke en procedurele eisen aan het mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd. De wet voorziet in een decentraal systeem van erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's), met daarnaast een organisatie op centraal niveau, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Deze instanties voeren als zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) hun inhoudelijk beoordelingswerk onafhankelijk van de politiek uit. Elke vijf jaar dient de CCMO aan de minister van VWS een rapport uit te brengen over haar taakvervulling. Dit rapport beslaat de periode 2009-2013 en beantwoordt de volgende hoofdvragen:

- welke taken zijn aan de CCMO opgedragen en hoe is hier in de praktijk uitvoering aan gegeven?
- welke ontwikkelingen deden zich hierbij voor?
- welke aandachtspunten kunnen worden benoemd?

De WMO en de Embryowet dragen aan de CCMO verschillende taken op. Ten eerste is aan haar de toetsing van specifieke, door de wet nader aangeduide, onderzoeksprotocollen voorbehouden. Daarnaast is de commissie belast met de erkenning van de (perifere) medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en houdt zij toezicht op hun werkzaamheden. Op grond van haar registratietaken houdt de CCMO een overzicht bij van al het WMO-plichtige onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Verder is de CCMO, met het oog op de toetsing van geneesmiddelenonderzoek, aangewezen als bevoegde instantie. Ook treedt de CCMO in bepaalde gevallen op als administratief beroepsorgaan (rechtsbescherming). Tot slot is de CCMO op grond van de Regeling Geneesmiddelenwet sinds begin 2013 belast met de beoordeling van nationale niet-interventionele veiligheidsstudies na de toelating van geneesmiddelen.

De CCMO kent vijftien leden met uiteenlopende disciplines en wordt bijgestaan door een deskundig secretariaat. Door variatie in het aanbod van protocollen en andere werkzaamheden is de belasting van de commissieleden ongelijk. Een meer flexibele invulling van de commissie zou het mogelijk maken om sneller te kunnen schakelen in relatie tot de gewenste expertise bij de uitvoering van haar verschillende taken en meer recht doen aan het dynamische karakter van het toetsingswerk. Het secretariaat ondersteunt de commissie, vervult voor onderzoekers en erkende METC's een vraagbaak- en voorlichtingsfunctie en biedt een helpdeskfunctie voor gebruikers van ToetsingOnline. Ook zijn er op secretariaatsniveau veel contacten met ketenpartners en andere instanties. Daarnaast participeren secretariaatsmedewerkers in verschillende overlegstructuren en werkgroepen. Overleg en afstemming met betrokken partijen verhoogt de efficiëntie en de kwaliteit van de dienstverlening aan medisch-wetenschappelijk onderzoekers.

Het aantal protocollen dat de CCMO jaarlijks beoordeelde, liep in de evaluatieperiode uiteen van 30 tot 54. De variatie heeft deels te maken met het feit dat de CCMO sinds 2010 alleen nog vaccinonderzoek met ongeregistreerde vaccins beoordeelt, het achterblijven van het aantal niet-therapeutische interventiestudies met minderjarige en met wilsonbekwame volwassen proefpersonen, en het toenemen van het aantal genterapiestudies. De CCMO vindt centrale toetsing voor de meeste van de aan haar toegekende onderzoeksterreinen gerechtvaardigd. Een uitzondering hierop is onderzoek waarbij middelen die onder de Opiumwet vallen worden voorgeschreven aan personen die daaraan verslaafd zijn. Daarnaast rijst de vraag of de

beoordeling van een groter deel van de vaccinstudies niet ook decentraal zou kunnen plaatsvinden.

Als bevoegde instantie voerde de CCMO in de periode 2009-2013 jaarlijks circa 550 marginale beoordelingen uit en behandelde zij jaarlijks circa 1500 substantiële amendementen.

In 2009 zijn de bevoegde instanties van de Europese lidstaten vanuit de Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) gestart met de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP). Deze procedure houdt een gecoördineerde beoordeling in van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties uit de verschillende lidstaten. Nederland neemt sinds januari 2010 deel aan de VHP. Sindsdien is het aantal VHP-dossiers dat de CCMO jaarlijks ontvangt, toegenomen van 10 in 2010 tot 57 in 2013. Deze toename zal de komende jaren doorzetten. Dit hangt samen met de Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, die naar verwachting medio 2016 van kracht wordt. Hierbij wordt nagenoeg hetzelfde beoordelingsproces gevolgd. De deelname aan de VHP kost zowel het secretariaat als de commissieleden veel tijd. De CCMO vindt het echter belangrijk dat Nederland een actieve rol heeft in de VHP.

De afgelopen vijf jaar heeft de CCMO de lijn zoals ingezet in de toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* (2009) verder uitgewerkt. Continue professionalisering van het decentrale toetsingssysteem is en blijft van groot belang, niet alleen ter waarborging van de verantwoorde voortgang van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland, maar ook van het gerechtvaardigde vertrouwen daarin van proefpersonen, onderzoekers, instellingen, bedrijven, overheid en het grote publiek. In deze toekomstvisie was ook voorzien in versterking en verbetering van toezicht: toezicht vooraf (beoordeling reglementen, deskundigheid en onafhankelijkheid leden et cetera), incidententoezicht en doorlopend toezicht (monitoring kwaliteit & continu verbeterproces).

Aangaande het incidententoezicht kreeg de CCMO in de periode 2009-2013 vijf meldingen die aanleiding gaven tot een toezichtactie bij vijf erkende METC's. Twee erkende METC's zijn op basis daarvan onder verscherpt toezicht geplaatst. Daarnaast verschenen in 2009 de onderzoeksresultaten en het overkoepelende inspectierapport van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit ((N)VWA) en de CCMO over de toetsing en uitvoering van de PROPATRIA-studie. Behalve dat bij de beoordeling en de uitvoering van het onderzoek tekortkomingen werden geconstateerd, gaven de toezichthouders aan dat het tijdig melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij klinisch onderzoek helder in de wet zou moeten komen te staan. Daarnaast zou er bij multicenteronderzoek één centrale regeling moeten komen voor de proefpersonenverzekering. Voor de CCMO was de publicatie van het rapport de aanleiding om te starten met (thematisch) doorlopend toezicht, gericht op reeds door erkende METC's goedgekeurde onderzoeksprotocollen. Doel hiervan is verdere professionalisering van de kwaliteit en efficiëntie van de medisch-ethische toetsing in Nederland. Het inzicht bij de CCMO over de doelmatigheid van doorlopend toezicht is nog beperkt. Gezien de grote politieke en publieke betekenis die aan toezicht wordt toegekend, vooral bij incidenten, zou de CCMO dit meer gestructureerd en intensiever willen aanpakken.

Tussen maart 2006 en juli 2012 was de taak van de CCMO als orgaan voor administratief beroep bij wet beperkt tot besluiten over niet-geneesmiddelenonderzoek. Met de wijziging van de WMO per 1 juli 2012 staat de mogelijkheid van administratief beroep tegen alle besluiten van erkende METC's weer geheel open, inclusief die aangaande geneesmiddelenonderzoek. Sindsdien is het aantal beroepen gestegen van vier in 2012 naar zeven in 2013. Meestal maken partijen gebruik van het recht te worden gehoord. De hoorzitting is een goed middel om uitwisseling en verheldering van

standpunten mogelijk te maken en mogelijke oplossingen te verkennen. Onnodige rechtsgang wordt op deze wijze voorkomen. Op deze manier werkt de CCMO aan kwaliteitsborging en -verbetering aangaande twee van haar kerntaken: die van toetsende commissie en die van instantie voor administratief beroep.

In de verslagperiode heeft de CCMO ook verschillende richtlijnen en handreikingen ontwikkeld om ondersteuning en richting te geven aan het functioneren van de erkende METC's en het harmoniseren van hun werkwijze. Voorbeelden hiervan zijn de richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten (2009), de richtlijn Gebruik webportal ToetsingOnline (2011), gericht op een consequent en uniform gebruik door alle erkende METC's van de webportal, en de gewijzigde richtlijn Externe Toetsing (RET 2012), gericht op het verbeteren van het proces rond de indiening, beoordeling en start van multicenteronderzoek. Eind 2013 heeft de CCMO deze richtlijn geëvalueerd. Uit de evaluatie bleek onder meer dat de richtlijn heeft geleid tot een vereenvoudiging van het proces en lagere administratieve lasten.

Net als in haar vorige rapportage moet de CCMO helaas vaststellen dat de totstandkoming van wet- en regelgeving veelal lang op zich laat wachten. Dit geldt bijvoorbeeld voor de regulering van het gebruik van lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek (Wet zeggenschap lichaamsmateriaal, WZL). Ook de verruiming van mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen dat niet aan henzelf ten goede kan komen, heeft nog niet definitief gestalte gekregen. Tenslotte laat ook de behandeling van het voorstel tot wijziging van de WMO om het melden van ernstige ongewenste voorvallen voor geneesmiddelenonderzoek en overig WMO-plichtig onderzoek gelijk te trekken, lang op zich wachten.

De commissie heeft in de periode 2009-2013 ook veel geïnvesteerd in de contacten met de erkende METC's. Er vindt periodiek overleg plaats met zowel de voorzitters als de secretarissen van de erkende METC's. De CCMO draagt bij aan scholing en voorlichting, geeft presentaties en cursussen aan onderzoekers en medewerkers van erkende METC's en beantwoordt vragen uit het veld. Ook heeft de CCMO de e-learning Onderzoekswijs ontwikkeld om zo efficiënt en effectief mogelijk in de behoefte aan scholing te kunnen voorzien. De CCMO ziet dan ook een koppeling tussen kennisvermeerdering en toezicht: deze gaan hand in hand met opleiding en informatievoorziening.

De complexiteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek neemt nog steeds toe. In dit licht wil de CCMO een actieve rol innemen op het gebied van kennisdeling. Ze is van mening dat ze nog te weinig gebruikmaakt van haar gezaghebbende positie en wil zich zichtbaarder opstellen in het wetenschappelijke debat over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Door het ontwikkelen en uitdragen van een duidelijke visie op medisch-ethische aspecten van relevante ontwikkelingen in de medische wetenschap, wil de CCMO een grotere signalerende en informerende rol spelen. De CCMO vindt dat dit van haar, als centrale commissie, mag worden verwacht. Een dergelijke proactieve houding van de CCMO richting wetenschap heeft eveneens voordelen voor de positie van het Nederlands medisch-wetenschappelijk onderzoek binnen de Europese context.

De CCMO hecht veel waarde aan transparantie. Sinds 2009 maakt zij kerngegevens van onderzoeksprotocollen, samen met het besluit van de erkende METC of de CCMO, automatisch

openbaar via het CCMO-register. In 2009 gaf 78 procent van alle verrichters hier toestemming voor, in de periode 2011-2013 steeg dit getal naar 100 procent. De CCMO is uiteindelijk voorstander van één landelijk openbaar register waarin ook de voortgang en de onderzoeksresultaten zijn opgenomen. Daarbij steunt zij de wens van patiëntenorganisaties om informatie over in Nederland lopende onderzoeken beter toegankelijk te maken, zodat potentiële proefpersonen zelf kunnen zoeken naar studies die mogelijk interessant voor hen zijn. Op dit moment is deze informatie erg versnipperd.

De CCMO is een groot voorstander van verdere digitalisering van het toetsingsproces voor al het WMO-plichtige onderzoek. Digitalisering is van grote waarde voor het efficiënter maken van het toetsingsproces en het verminderen van de administratieve lasten voor onderzoekers en METC's. Ook ziet de CCMO digitalisering als een belangrijke voorwaarde om tot meer transparantie en betere overzichten te komen. De CCMO investeert dan ook al jarenlang in de digitalisering van het toetsingsproces en haar werkprocessen. ToetsingOnline, de webportal voor de indiening, registratie en beoordeling van WMO-plichtig onderzoek, vormt hiervoor een belangrijke basis. Het onderhouden en verbeteren van de performance en de informatieveiligheid vergen echter met regelmaat investeringen. ToetsingOnline is inmiddels een goede basis voor het volledig digitaal indienen van onderzoeksdossiers. Daarnaast maakt de CCMO deel uit van de EU-portal Expert Group, ingesteld voor de ontwikkeling van de Europese portal, die verbonden zal zijn aan de invoering van de Europese Verordening.

De Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik is op 27 mei 2014 gepubliceerd. Deze verordening is ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie te harmoniseren en vereenvoudigen ten einde grensoverschrijdend geneesmiddelenonderzoek te stimuleren. De effectuering ervan zal in principe medio 2016 plaatsvinden. Het ministerie van VWS heeft een werkgroep geformeerd om te onderzoeken welke aanpassingen nodig zijn in het Nederlands toetsingssysteem. Hierin is ook de CCMO vertegenwoordigd. Uitgangspunt is dat met de inwerkingtreding van de verordening het huidige Nederlandse decentrale toetsingssysteem niet onnodig wordt losgelaten. Wel zal een zekere mate van centralisatie nodig zijn om aan de eisen uit de verordening te voldoen. Dit kan gevolgen hebben voor het huidige takenpakket van de CCMO. De CCMO stelt zich proactief op bij het traject voorafgaand aan de inwerkingtreding van de verordening. Het CCMO-secretariaat heeft alle voorbereidingen tot dusver naast de dagelijkse werkzaamheden verricht. Om voldoende toegerust te zijn voor een soepele overgang naar de Europese Verordening, zijn veel investeringen en een forse inzet nodig. De CCMO is er echter van overtuigd dat het Nederlandse decentrale geïntegreerde *peer review* toetsingssysteem een degelijk fundament vormt om deze uitdagingen aan te gaan.

Summary

Fifteen years ago the Medical Research Involving Human Subjects Act (Dutch: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, abbr: WMO) came into force. This legislation governs the protection of research subjects and stipulates the obligations pertaining content and procedures of medical research involving human subjects carried out in the Netherlands. It covers a decentralised system of accredited medical research ethics committees (hereafter referred to by the Dutch abbreviation: METCs), and an organisation which operates on a central level. This central organisation is the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO). These bodies operate as Independent Governmental Bodies (Dutch: Zelfstandige bestuursorganen, abbr: ZBOs) and carry out their reviews independent of the political arena.

Every five years the CCMO is required to publish and submit a report to the Minister of Health, Welfare and Sport documenting its activities. This report covers the period 2009-2013 and answers the following main questions;

- Which tasks are assigned to the CCMO and how have these been executed?
- Which developments arose during the execution of these tasks?
- Are there any points worthy of mentioning?

The WMO and the Embryo Act assign various tasks to the CCMO. Firstly, they state the specific types of research protocols assigned for review by the CCMO. The CCMO also has the task of accrediting the (local) medical research ethics committees (METCs) and oversees their activities. On the grounds of the registration task of the CCMO it also maintains an overview of all research carried out in the Netherlands since December 1st 1999 which falls under the scope of the WMO. Furthermore, the CCMO is the legal competent authority for the review of research with medicinal products. It also acts as administrative appeal body in certain cases (legal protection). And lastly, the CCMO is since the beginning of 2013 responsible for the review of national non-intervention safety studies after authorisation of a medicinal product. It does this on the grounds of the Regulation Medicinal Product Act (Dutch: Regeling Geneesmiddelenwet).

The CCMO has fifteen members of various disciplines and is supported by a professional secretariat. The variation in protocols submitted and other tasks means the workload of the members is unequal. Allowing the committee more flexibility would enable it to switch in relation to the necessary expertise for carrying out its various tasks and would do more justice to the dynamic character of the reviewing process. The secretariat supports the committee, is source of information for investigators and accredited METCs and has a help desk for users of ToetsingOnline. The secretariat also has intense contacts with field partners and other bodies. The secretariat employees also participate in various structural meetings and working groups. Meetings and coordination with involved parties increases the efficiency and quality of the services to medical investigators.

The number of protocols that the CCMO reviewed on an annual basis varied in the evaluation period from 30 to 54. This is partly due to the fact that since 2010 the CCMO only reviews vaccine studies with unregistered vaccines, that the number of non-therapeutic intervention studies with minors and incapacitated adult subjects has fallen, and that the number of gene therapy studies has increased. The CCMO believes that central review of the majority of its assigned fields of

research is justified. An exception is research whereby products which fall under the Opium Act are prescribed to subjects addicted to these products. In addition to this it questions whether the review of a larger portion of vaccine studies could be carried out locally.

As competent authority the CCMO carried out around 550 marginal reviews annually in the period 2009-2013 and processed around 1500 substantial amendments per year. In 2009 the competent authorities of the European member states as Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) set up the Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). This procedure entails a coordinated review of multinational research with a medicinal product by competent authorities of the various member states. The Netherlands has taken part in the VHP since January 2010. Since then the number of VHP files that the CCMO receives annually has increased from 10 in 2010 to 57 in 2013. This increase will continue in the years to come. This goes hand in hand with the 'European Regulation regarding clinical trials with medicinal products for human use' which is expected to come into force in 2016. The review process for a VHP file is almost the same as for a regular research file. Participation in the VHP carries a rather heavy workload for the secretariat and the committee members. Despite this, the CCMO considers it important that the Netherlands plays an active role in the VHP.

In the last five years the CCMO has continued on the path set out in the its 'Future Strategy' document (Dutch: Toekomstvisie, '*Toetsing en toezicht in de toekomst*' (2009)). Continuous professionalisation of the decentral reviewing system is and remains a primary goal, not only to safeguard responsible progress in medical research in the Netherlands, but also the trust placed in the system by research subjects, investigators, institutes, companies, the government and the general public. The strategy also documented measures for the strengthening and improvement of oversight: that is prior oversight (review of standing orders, expertise and independence of members et cetera), incident oversight and continuous oversight (monitoring of quality and continuous improvement process).

With regards to incident oversight the CCMO received five reports in the period 2009-2013 which led to an oversight activity being carried out at five accredited METCs. These activities resulted in two of the METCs being placed under heightened oversight. Furthermore, in 2009 the research results and umbrella inspection report of the Dutch Health Care Inspectorate, the Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (Dutch: Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, abbr: (N)VWA) and the CCMO were published on the review and execution of the PROPATRIA study. It was not only concluded that there were shortcomings with regard to the review and execution of the study, but the oversight bodies also conceded that the legislation had to be altered to clearly state the obligation to timely report serious adverse events and reactions which arise during clinical trials. Furthermore, it was concluded that there should be a single central regulation for the subject insurance for multicentre research. The publication of the report gave cause to the CCMO to start (thematic) ongoing oversight, aimed at research protocols already approved by an accredited METC. The primary goal in doing so is the further increase in the quality and efficiency of the medical ethical reviewing process in the Netherlands. The CCMO currently has limited insight into the efficiency of ongoing oversight. Given the political and public importance placed on oversight, especially when it comes to overseeing incidents, the CCMO would like to tackle this more intensively and in a more structured manner.

Between March 2006 and July 2012 the task of the CCMO as administrative appeal body was limited in the legislation to only cover decisions for non medicinal product research. A change in the

WMO as of the 1st of July 2012 made it possible to submit an appeal against all decisions issued by accredited METCs, including those issued for research with a medicinal product. Since then the number of administrative appeals has risen from four in 2012 to seven in 2013. In general parties exercise their right to be heard. The hearing is an effective way of exchanging and clarifying opinions and exploring possible solutions. Unnecessary judicial procedures can be avoided in this manner. By using this method the CCMO ensures quality maintenance and improvement with regards to two of her core tasks: namely that as reviewing committee and body for administrative appeals.

In the period reported the CCMO also developed various directives and support documents for offering support and guidance when it comes to the operations of the accredited METCs and the harmonisation of their activities. Examples of these are the CCMO Directive on the Assessment of Clinical Trial Agreements (Dutch: richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten (2009)), the directive for use of the web portal ToetsingOnline (only available in Dutch) (Dutch: richtlijn Gebruik webportal ToetsingOnline (2011)), aimed at a consistent and uniform use of the portal by all accredited METCs, and the revised CCMO External Review Directive (RET 2012) (Dutch: richtlijn Externe Toetsing), aimed at improving the process of submission, review and start of multicentre research. The CCMO evaluated this directive at the end of 2013. The evaluation showed that the directive has led to a simplification in the process and a reduction in the administrative burden.

Just as in the last report the CCMO once again unfortunately concludes that the development of legislation is in general a lengthy process. This applies for example to the regulation for the use of body tissue in medical research (Dutch: Wet zeggenschap lichaamsmateriaal, abbr: WZL). Also the expansion of possibilities for carrying out medical research with minors and incapacitated adult subjects that are not of benefit to themselves has yet to be finished. Lastly the proposal for the change to the WMO to harmonise the reporting of serious adverse events for research with medicinal products and other research which falls under the scope of the WMO is long overdue.

The committee also invested in its contacts with the accredited METCs in the period 2009-2013. Periodic meetings now take place with both the chairs of the committees and the heads of the secretariats. The CCMO contributes to education and offers information, holds presentations and courses for investigators and employees of accredited METCs, and answers questions from the field. The CCMO also set up the e-learning site 'Onderzoekswijs' to offer an efficient and effective method for education. The CCMO believes there is a link between increase in knowledge and oversight: these go hand in hand with education and gathering of information.

The complexity of medical research is ever increasing. In light of this the CCMO would like to take an active role in the sharing of knowledge. It is of the opinion that not enough use is being made of its position as authoritative body and it wants to be more visible in the scientific debate on medicinal research with human subjects. By developing and propagating a clear vision on the medical ethical aspects of relevant developments in the medical field, the CCMO hopes to play a greater signaling and informing role. The CCMO believes that this is what may be expected of a central committee. Taking such a proactive stand in the field of research has positive consequences for the position of Dutch medical research within the European context.

The CCMO places great value on transparency. Since 2009 it automatically publishes core data from research protocols, together with the decision of the accredited METC or the CCMO, in the

CCMO public trial register. In 2009 78 percent of sponsors gave permission for these data to be published, and in the period 2011-2013 this number rose to 100 percent. The CCMO is ultimately advocate for a single national public register in which the progress and results of studies are also published. It also supports the proposal of patient organisations to make information on ongoing trials in the Netherlands more accessible, so that potential trial subjects can search for studies which may be of possible interest to them. This information is currently rather dispersed.

The CCMO is a great advocate of further digitalisation of the reviewing process for all research that falls under the scope of the WMO. Digitalisation is imperative for making the reviewing process more efficient and for reducing the administrative burden for investigators and METCs. The CCMO also believes digitalisation is primary in achieving more transparency and better overviews. This is why the CCMO has invested for many years in the digitalisation of the reviewing process and its operational procedures. ToetsingOnline, the web portal for the submission, registration and reviewing of WMO research forms an important basis for this. Regular investment in the portal is necessary to maintain and improve the performance and safety. ToetsingOnline is currently a sound basis for the complete digital submission of research files. Furthermore, the CCMO takes part in the EU portal Expert Group, set up for the development of the European portal, which will be linked to the introduction of the European Regulation.

The European Regulation concerning clinical trials with medicinal products for human use was published on the 27th of May 2014. This regulation was set up to harmonise and simplify the approval process for research with medicinal products in the European Union with the aim of stimulating cross border research with medicinal products. It is expected to be implemented in 2016. The Ministry of Health, Welfare and Sport has formed a working group to investigate which changes are necessary to the Dutch reviewing system under the new regulation. The CCMO is represented in this working group. The basic principle is that once the regulation has been implemented the present Dutch decentral system will not be dismantled unless necessary. However, a certain level of centralisation is needed to meet the conditions stated in the regulation. This can have consequences for the present assigned tasks and activities of the CCMO.

The CCMO has taken a proactive stand in the period leading up to the implementation of the regulation. The CCMO secretariat has until now carried out all the preparations for this alongside its daily tasks. Substantial investment and effort is necessary to be able to ensure a smooth transition to the European regulation. Despite this, the CCMO is convinced that the Dutch decentral integrated peer review reviewing system forms a sound foundation to be able to meet these challenges.

1 Inleiding

Iedere vijf jaar rapporteert de CCMO over haar taakvervulling en neemt zij haar functioneren onder de loep. In 2014 vindt deze zelfevaluatie voor de derde maal plaats, nadat eerder is gerapporteerd over de periode 1999-2003 ([Op weg... Eerste rapportage taakvervulling CCMO](#)) en de periode 2004-2008 ([Voorwaarts... Tweede rapportage taakvervulling CCMO](#)).

Deze rapportage vloeit voort uit de verplichting zoals omschreven in artikel 27 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), die de CCMO opdraagt om telkens binnen een periode van vijf jaar een rapport uit te brengen aan de minister van VWS, waarin de taakvervulling van de CCMO aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen.

In dit rapport komen, met betrekking tot de periode 2009-2013, de volgende drie hoofdvragen aan de orde:

- welke taken zijn aan de CCMO opgedragen en hoe is hier in de praktijk uitvoering aan gegeven?
- welke ontwikkelingen deden zich hierbij voor?
- welke aandachtspunten kunnen worden benoemd?

De CCMO heeft als uitgangspunt voor dit rapport een efficiënte en toekomstgerichte aanpak gekozen. Aan de hand van een schriftelijke enquête is aan (plaatsvervangende) leden, enkele oud-leden en stafmedewerkers van het secretariaat gevraagd te reflecteren op het functioneren van de CCMO in de periode 2009-2013. Ook is aan hen gevraagd om wensen, kritische punten en verwachtingen ten aanzien van de nabije toekomst te omschrijven.

Bij het opstellen van dit rapport is tevens bezien in hoeverre de aandachtspunten uit de voorgaande rapportage (2004-2008) nog van kracht zijn en nadere bespreking of uitwerking behoeven. Parallel aan de vorige rapportage heeft de CCMO in 2009 haar visie op de toekomst van het Nederlandse toetsingssysteem uitgesproken. De hierin neergelegde uitgangspunten liggen mede aan deze rapportage ten grondslag. Tenslotte is voor dit rapport gebruikgemaakt van gezichtspunten van veldpartijen die zijn verzameld in het kader van recente jaarverslagen van de CCMO. Deze rapportage kijkt zodoende terug op de afgelopen vijf jaren en geeft eveneens een doorkijk naar de komende periode.

2 Samenstelling en taken CCMO

2.1 Inleiding

De WMO draagt aan de CCMO verschillende taken op. Ten eerste is aan haar de toetsing van specifieke, door de wet nader aangeduide, onderzoeksprotocollen voorbehouden. Daarnaast is de commissie belast met de erkenning van de (perifere) medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en houdt zij toezicht op hun werkzaamheden. Op grond van haar registratietaak houdt de CCMO een overzicht bij van al het WMO-plichtige onderzoek dat sinds 1 december 1999 in Nederland is beoordeeld. Verder is de CCMO, met het oog op de toetsing van geneesmiddelenonderzoek, aangewezen als bevoegde instantie. Ook treedt zij in bepaalde gevallen op als administratief beroepsorgaan (rechtsbescherming). Verder heeft zij taken op grond van de Embryowet, de Algemene wet bestuursrecht en de Wet openbaarheid van bestuur. Tot slot is de CCMO op grond van de Regeling Geneesmiddelenwet sinds begin 2013 belast met de beoordeling van niet-interventionele veiligheidsstudies na toelating die uitsluitend in Nederland plaatsvinden.²

Naast de wettelijke taken, verricht de CCMO werkzaamheden die uit haar wettelijke taken voortvloeien:

- Informatie verschaffen en voorlichting geven;
- Bevorderen van de expertise van commissieleden en secretariaatsmedewerkers;
- Samenwerking en overleg met stakeholders, zowel nationaal als internationaal.

In paragraaf 2.3 tot en met 2.7 wordt dieper ingegaan op de verschillende onderdelen van het takenpakket. In paragraaf 2.8 tenslotte worden de relevante wetswijzigingen in de periode 2009-2013 aangegeven. Eerst komt echter, in paragraaf 2.2, de samenstelling van de CCMO aan de orde.

2.2 Samenstelling

De samenstelling van de CCMO ligt voor een belangrijk deel vast in de wet, en wel in art. 14 WMO. De commissie kent maximaal vijftien leden. Zij dient in elk geval te bestaan uit één of meer artsen, uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de farmacie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, en tenslotte uit een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon. Voor elke discipline dient een plaatsvervangend lid te worden benoemd.³

De zittingsduur is bepaald op (maximaal) vier jaar. Deze termijn kan tweemaal met maximaal vier jaar worden verlengd. De CCMO wijst uit haar midden één of meer vicevoorzitters aan.

Haar werkwijze dient de CCMO vast te leggen in een reglement.⁴

Verder is in artikel 15 van de WMO bepaald dat de CCMO een secretariaat heeft waarvan de ambtenaren door de minister van VWS, gehoord de CCMO, worden benoemd.

² Zie art. 8.8, tweede lid, Regeling Geneesmiddelenwet, Stcrt.2013,3803

³ De [namen van de leden en de plaatsvervangende leden van de CCMO](#) staan op de CCMO-website.

⁴ Het [reglement van de CCMO](#) staat eveneens op de CCMO-website.

2.3 Toetsing

Voordat in Nederland een wetenschappelijk onderzoek met mensen kan starten, moet het onderzoeksdossier zijn goedgekeurd door een onafhankelijke commissie van deskundigen. Uitgangspunt daarbij is dat decentraal, verspreid over het land, erkende METC's de beoordeling voor hun rekening nemen. Slechts voor een beperkt aantal typen onderzoeksdossiers is de CCMO de aangewezen toetsingscommissie. Aan de CCMO dient op grond van artikel 2 WMO het niet-therapeutische interventieonderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen te worden voorgelegd. Daarnaast kan de CCMO op grond van artikel 19 WMO observationeel onderzoek met bedoelde proefpersonen ter toetsing krijgen voorgelegd als een erkende METC de beoordeling van een dergelijk onderzoek aan de CCMO heeft overgedragen of als de CCMO heeft bepaald dat de beoordeling van dergelijk onderzoek door haarzelf geschiedt. Artikel 2 WMO bepaalt verder dat de CCMO de toetsing verricht van onderzoeksprotocollen die in administratief beroep ter beoordeling aan haar zijn voorgelegd (zie hiervoor 2.6). Bij Algemene Maatregel van Bestuur (Besluit Centrale Beoordeling) is een aantal vormen van onderzoek aangewezen waarvan de beoordeling door de CCMO gewenst is, gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten (art. 2 WMO):

- onderzoek naar de ontwikkeling van een vaccin;
- onderzoek op het gebied van gen- en celtherapie;
- onderzoek met geslachtscellen;
- onderzoek met geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten;
- onderzoek op het gebied van RNA-interferentie of met antisense oligonucleotiden;
- onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen (voor dit onderzoek geldt een moratorium);
- onderzoek met middelen die onder de Opiumwet vallen en verstrekt worden in het kader van de behandeling van langdurig verslaafden.

Verder is de CCMO de oordelende instantie op grond van de Embryowet voor:

- onderzoek met geslachtscellen waarbij voor het verkrijgen van deze cellen de proefpersonen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen, bijvoorbeeld het langs chirurgische weg verkrijgen van sperma;
- onderzoek met geslachtscellen waarbij in het kader van een ivf-behandeling embryo's tot stand worden gebracht;
- onderzoek met embryo's die zijn overgebleven na een ivf-behandeling (restembryo's);
- de beoordeling van therapeutisch interventieonderzoek bij foetussen;
- de beoordeling van invasief observationeel onderzoek bij foetussen (gewijzigde Embryowet, sinds september 2013).⁵

Toetsingscriteria

Voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geeft om te beginnen artikel 3 WMO een aantal criteria. Zo dient het onderzoek tot nieuwe medisch-wetenschappelijke inzichten te kunnen leiden, die bovendien niet door minder ingrijpend onderzoek kunnen worden vastgesteld. Verder dient er een evenredige verhouding te bestaan tussen het belang van het onderzoek en de daaraan verbonden bezwaren en risico's. Het onderzoek dient methodologisch deugdelijk te zijn en door deskundige personen te worden uitgevoerd. Nadere eisen stelt de wet

⁵ Staatsblad 2013,306

aan medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen en aan onderzoek met proefpersonen in een afhankelijkheidsrelatie (artikel 4 resp. 5). Artikel 6 (en 11) geeft regels over informatie en toestemming. Artikel 7 regelt de verplichte proefpersonenverzekering, nader uitgewerkt in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Genoemd artikel verplicht daarnaast tot het afsluiten van een aansprakelijkheidsverzekering (dan wel tot het anderszins zorg dragen voor een dekking van de aansprakelijkheid). Artikel 9 strekt er toe dat de proefpersoon zich voor informatie en advies tot een onafhankelijke deskundige kan wenden. Artikel 12 waarborgt de privacy. Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen gelden aanvullende eisen (artikelen 13a-13r WMO).

Nadere beoordeling

Na de primaire beoordeling van het onderzoeksprotocol beoordeelt de CCMO (of de erkende METC) vervolgens diverse documenten die tijdens het onderzoek worden ingediend (wijzigingsvoorstellen/amendementen, rapportages van ernstige ongewenste voorvallen, onverwachte ernstige bijwerkingen, voortgangsverslagen, studierapporten, et cetera).

Termijnen

De toetsing is gebonden aan termijnen. Voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek geldt een termijn van maximaal zestig dagen. Voor geneesmiddelenonderzoek dat betrekking heeft op genterapie, somatische celtherapie of geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, kan de beoordelingstermijn worden verlengd met maximaal dertig dagen (in totaal dus maximaal negentig dagen). Voor al het overige onderzoek geldt de algemene termijn van de Algemene wet bestuursrecht (maximaal 112 dagen).

2.4 Bevoegde instantie

De CCMO heeft niet alleen toetsing en toezicht tot taak, zij is ook aangewezen als bevoegde instantie. Voor geneesmiddelenonderzoek is namelijk voorzien in toetsing door twee instanties. Naast de beoordeling van het protocol door de METC dient de CCMO – of de minister van VWS, indien het de CCMO is die het protocol moet beoordelen – na te gaan of tegen de uitvoering van het geneesmiddelenonderzoek bezwaar bestaat. Een dergelijk bezwaar wordt alleen gemaakt als in de EudraVigilance-databank bijwerkingen van het te onderzoeken geneesmiddel zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon of als er anderszins aanwijzingen zijn die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon (art. 13i-j WMO). Deze laatst genoemde mogelijkheid voor het maken van bezwaar is pas mogelijk sinds de gewijzigde WMO van 1 juli 2012.

Bij een substantiële wijziging van het onderzoeksprotocol, dat door een erkende METC is beoordeeld, dient de bevoegde instantie opnieuw na te gaan of tegen de wijziging bezwaren bestaan (art. 13k). Als bevoegde instantie ontvangt de CCMO melding van de (voortijdige) beëindiging van het onderzoek (art. 13l), vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSARs) (art. 13p), alsmede jaarlijkse veiligheidsrapportages (art. 13q WMO).

Als de CCMO redenen heeft om aan te nemen dat de verrichter of uitvoerder zijn verplichtingen niet langer nakomt, kan de CCMO een gedragslijn vaststellen (art. 13n WMO).

Sinds december 2011 heeft de CCMO, in het kader van het stroomlijnen van processen, de taak van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelenonderzoek (CBG) overgenomen die volgt uit

artikel 13m WMO. Deze taak houdt in de validatie en invoer in de EudraCT-databank van aanvraagformulieren die door indieners van onderzoeksdossiers worden aangeleverd. De EudraCT-databank bevat basale gegevens over alle geneesmiddelenstudies die in een of meerdere Europese lidstaten worden uitgevoerd.⁶

Voor de beoordeling door de bevoegde instantie geldt een termijn van maximaal veertien dagen. Verlenging (met maximaal dertig dagen) is mogelijk voor onderzoeken met gentherapie, somatische celtherapie en geneesmiddelen met genetisch gemodificeerde organismen. Voor de beoordeling van substantiële wijzigingen in het onderzoeksprotocol geldt een termijn van vijftig dagen. Voor onderzoek met xenogene celtherapie geldt de termijn van de Algemene wet bestuursrecht (maximaal 112 dagen).

De taak van de CCMO als bevoegde instantie (waarbij zij op grond van artikel 13i-j WMO nagaat of er tegen het onderzoek bezwaren bestaan) heeft de commissie gemandateerd aan de voorzitter en de stafmedewerkers van het secretariaat. De uitvoering vindt vrijwel volledig op secretariaatsniveau plaats.

2.5 Toezicht

De CCMO heeft conform artikel 24 van de WMO de taak om toezicht te houden op de werkzaamheden van de erkende METC's. Zij heeft ook de bevoegdheid gekregen om richtlijnen vast te stellen ten behoeve van de werkzaamheden die de erkende METC's moeten verrichten.

De toezichthoudende taak van de CCMO is in drie categorieën te verdelen:

- toezicht vooraf (beoordeling reglementen, deskundigheid en onafhankelijkheid leden et cetera);
- incidententoezicht (naar aanleiding van ernstige voorvallen, meldingen, signalen, et cetera);
- doorlopend toezicht (monitoring kwaliteit en continu verbeterproces).

Het toezicht vooraf richt zich vooral op zaken met betrekking tot de erkenning van METC's en haar leden. De eisen voor erkenning volgen rechtstreeks uit de artikelen 16 tot en met 18 en 22 van de WMO. Daarnaast zijn de twee CCMO-richtlijnen 'Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's' en 'Organisatie en werkwijze METC's' van toepassing.

Het incidententoezicht richt zich op het functioneren van een erkende METC wanneer er twijfels zijn over de inhoudelijke beoordeling of procedurele werkwijze van een erkende METC. De CCMO heeft, op grond van artikel 22, lid 3 van de WMO, de bevoegdheid om beoordeelde onderzoeksdossiers plus bijbehorende correspondentie en notulen van de vergaderingen op te vragen en de METC-beoordeling te analyseren. De CCMO kan besluiten tot een *site visit* en in het uiterste geval tot intrekking van de METC-erkenning op grond van artikel 25 van de WMO.

Het doel van het doorlopend toezicht is het monitoren van de kwaliteit en uniformiteit van het toetsingsproces door erkende METC's waarbij de bescherming van proefpersonen en de integriteit van de onderzoeksgegevens vooropstaan. Zij doet dit aan de hand van een tweejaarlijks thema. De keuze voor dit thema volgt uit eerdere toezichtacties, signalen uit het veld of andere ontwikkelingen,

⁶ De overdracht van deze taak aan de CCMO en de afspraken hieromtrent zijn schriftelijk vastgelegd middels een brief van het CBG dd 30 januari 2012.

en wordt vastgesteld door de commissie. Aan de hand van dit thema wordt een aantal erkende METC's geselecteerd. Per METC vraagt de CCMO twee beoordeelde onderzoeks dossiers op die binnen dit thema vallen en onderwerpt deze aan een nadere analyse. De resultaten hiervan worden teruggekoppeld aan de desbetreffende METC. Ter afsluiting vindt er een algemene terugkoppeling plaats naar alle erkende METC's, zodat zij lering kunnen trekken uit de bevindingen bij individuele METC's. De CCMO maakt bij haar doorlopend toezicht tevens gebruik van gegevens die zij als toezichthouder op grond van artikel 22 van de WMO tot haar beschikking heeft:

- de (nadere) besluiten van erkende METC's en kerngegevens van beoordeeld onderzoek;
- de meldingen van voortijdig beëindigd onderzoek;
- de jaarverslagen van erkende METC's.

2.6 Rechtsbescherming (administratief beroep)

Wanneer een METC met betrekking tot een onderzoeksprotocol niet tot een positief oordeel komt, kan een belanghebbende daartegen beroep instellen bij de CCMO. In administratief beroep wordt het besluit van de METC herbeoordeeld. Tussen maart 2006 en juli 2012 was deze taak bij wet beperkt tot besluiten over niet-geneesmiddelenonderzoek. Met de wijziging van de WMO per 1 juli 2012 staat de mogelijkheid van administratief beroep tegen alle besluiten van erkende METC's weer geheel open, inclusief die aangaande geneesmiddelenonderzoek.

2.7 Overige taken

Embryowet

Zoals beschreven in paragraaf 2.3 is aan de CCMO de toetsing van wetenschappelijk onderzoek met embryo's, foetussen en geslachtscellen opgedragen. Tot 27 september 2013 nam de CCMO daarnaast kennis van de instellingsprotocollen inzake in-vitrofertilisatie en bracht zij jaarlijks verslag uit aan de minister over de toepassing van de wet, in het bijzonder over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van onderzoek met geslachtscellen en embryo's.

Awb/Wob

Als zelfstandig bestuursorgaan is de CCMO gebonden aan de algemene regels die voor alle overheidsorganen gelden. Zo dient de CCMO bij haar besluitvorming de regels van de Algemene wet bestuursrecht (Awb) in acht te nemen. Ook de regels ten aanzien van administratief beroep en bezwaar zijn te vinden in de Awb. Verder zal de CCMO moeten beslissen over verzoeken om informatie op grond van de Wet openbaarheid van bestuur (Wob).

2.8 Ontwikkelingen in de wetgeving

In de verslagperiode heeft een aantal, voor de taakstelling van de CCMO relevante, wetwijzigingen zijn beslag gekregen, terwijl andere in gang zijn gezet.

Op 1 oktober 2009 is de Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen in werking getreden. Doel van de wet is om ervoor te zorgen dat de overheid binnen de geldende termijnen beslist op een aanvraag. Zowel de CCMO als de erkende METC's zijn als bestuursorgaan aan deze wet gehouden. Op grond van deze wet kan aan de CCMO en de erkende METC's een dwangsom worden opgelegd voor iedere dag dat een beslissing uitblijft. Ook maakt de wet het mogelijk om bij niet tijdig beslissen direct in beroep te gaan bij de bestuursrechter.

Op 1 juli 2011 trad de Aanpassingswet⁷ in werking die de CCMO onder de werking van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen brengt. Een uitzondering is gemaakt voor artikel 22 van de Kaderwet, dat de bevoegdheid van de minister regelt om een besluit van een zelfstandig bestuursorgaan te vernietigen. De vernietigingsbevoegdheid geldt niet voor besluiten die de CCMO neemt ter uitvoering van de WMO en de Embryowet, omdat er bij de CCMO sprake is van taken die onafhankelijk van politieke organen moeten worden uitgevoerd.

Op 1 juli 2011 is de Planningsregeling stamceltransplantatie aangepast. Hierdoor is het aantal centra uitgebreid dat in aanmerking kan komen voor een vergunning voor stamcelonderzoek.

In 2011 is het ministerie van VWS gestart met een preconsultatie van een mogelijk conceptwetsvoorstel Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (WZL). In juni 2012 heeft de minister vervolgens aan de Tweede Kamer bericht dat het aan het volgende kabinet is om keuzes te maken over de wijze waarop door het veld ingebrachte visies in een wetsvoorstel moeten worden vertaald. Ook moest worden bepaald of er überhaupt een WZL nodig is.⁸

Per 1 juli 2012 is door een aanpassing van de Wet op bijzondere medische verrichtingen de vergunningsplicht voor klinisch onderzoek met stamcellen vervallen. In de praktijk betekent dit dat goedkeuring van het onderzoeksdossier door de CCMO en een verklaring van 'geen bezwaar' van de minister van VWS volstaan om een celtherapieonderzoek te mogen uitvoeren.

Per 1 juli 2012 is de WMO op een aantal onderdelen gewijzigd. Relevant voor de CCMO is allereerst het herstel van de mogelijkheid van administratief beroep tegen een door een erkende METC uitgebracht oordeel over een geneesmiddelenonderzoek (zie ook 2.6 en 3.6, Rechtsbescherming, blz. 17 en 34).

De maximale benoemingstermijn van vier jaar voor leden van erkende METC's is gelijkgetrokken met die van de CCMO, waarbij tweemaal herbenoeming kan plaatsvinden. Voordat de eventuele volgende termijn van vier jaar start, dient de CCMO te (her)beoordelen of een lid aan de dan geldende deskundigheidseisen voldoet. De CCMO heeft daarnaast de mogelijkheid gekregen lopend onderzoek, dat is beoordeeld door een erkende METC, op te schorten.

De mogelijkheid van de CCMO om als bevoegde instantie bezwaar te maken tegen geneesmiddelenonderzoek is verruimd. Verder zal in de WMO worden vastgelegd dat de CCMO onderzoeksresultaten openbaar toegankelijk zal maken, tenzij hiertegen bezwaar wordt gemaakt door de verrichter van de studie. Deze bepaling treedt op een later moment in werking, omdat eerst het openbare CCMO-register moet worden aangepast. In de WMO is opgenomen dat de CCMO een bedrag in rekening kan brengen voor de beoordeling van een onderzoeksprotocol. Tot slot is met de wijziging de relatie van (het secretariaat van) de CCMO met de Gezondheidsraad losgekoppeld. Vanaf 1 juli 2012 is de algemeen secretaris van de Gezondheidsraad niet langer hoofd van het secretariaat van de CCMO, maar valt dit beheersmatig rechtstreeks onder de minister van VWS.

Op 27 september 2013 trad de gewijzigde [Embryowet](#) in werking. De CCMO hoeft sindsdien geen protocollen meer te ontvangen van instellingen waar buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's plaatsvinden. Ook is de

⁷ Stb. 2011, 204.

⁸ Kamerstukken II 2011/12, 33 000 XVI, nr. 178

signaleringsstaak van de CCMO om jaarlijks verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen en embryo's vervallen. Onder voorwaarden (als is voldaan aan de toetsingscriteria uit de Embryowet) is ook niet-therapeutisch onderzoek met de foetus toegestaan. Naast onderzoek waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd, beoordeelt de CCMO voortaan ook observationeel onderzoek waarbij de foetus wordt onderworpen aan invasieve handelingen. De beoordeling van niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus is toegewezen aan erkende METC's. Omdat het een terrein van wetenschappelijk onderzoek betreft waarop nog veel nieuwe ontwikkelingen te verwachten zijn, is in de gewijzigde Embryowet de CCMO de bevoegdheid gegeven te bepalen dat bepaalde vormen van dit onderzoek door haarzelf worden beoordeeld.

Op 17 juli 2012 werd een voorstel voor een Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik gepubliceerd.⁹ De Europese Verordening, die in gewijzigde vorm inmiddels is aangenomen, is ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie te harmoniseren en vereenvoudigen. Doel is het stimuleren van grensoverschrijdend geneesmiddelenonderzoek. De bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de gegevens staan centraal.

Reden voor een verordening is dat de verwachte harmonisatie tussen Europese lidstaten na de inwerkingtreding van de richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EC) uitbleef. De administratieve lasten, de kosten en de tijd tussen de aanvraag en de start van een onderzoek namen toe, terwijl het aantal geneesmiddelenstudies in Europa daalde. De verordening is van toepassing op al het klinisch geneesmiddelenonderzoek dat binnen de Europese Unie wordt uitgevoerd. De verordening is rechtstreeks van toepassing in elke lidstaat van de Europese Unie.

Tot slot zijn bij de Tweede Kamer twee wetsvoorstellen aanhangig.

Op 21 december 2012 heeft de minister van VWS een voorstel tot wijziging van de WMO aan de Tweede Kamer gestuurd¹⁰, volgend op de bevindingen van de commissie-Doek, waarin een verruiming van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen wordt voorgesteld.

Op 31 mei 2013 heeft de minister van VWS bij de Tweede Kamer een voorstel ingediend om het melden van ernstige ongewenste voorvallen (*serious adverse events*, SAE's) voor geneesmiddelenonderzoek en overig WMO-plichtig onderzoek gelijk te trekken.¹¹ De verplichting om ernstige ongewenste voorvallen te melden zal als gevolg van de voorgestelde wetswijziging, naast de al geldende meldingsplicht voor geneesmiddelenonderzoek, ook gaan gelden voor al het overige WMO-plichtige onderzoek.

9 Verordening (EU) Nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van de Richtlijn 2001/20/EG, op 27-5-2014 gepubliceerd in Pb EUL 158

10 Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 2

11 Kamerstukken II 2012/13, 33 646 nr. 2

3 De CCMO in de praktijk

3.1 Inleiding

Nadat in het vorige hoofdstuk de wettelijke samenstelling en taken van de CCMO zijn uiteengezet, wordt in dit hoofdstuk een beeld geschetst van de wijze waarop hieraan in de praktijk invulling is gegeven. In de afgelopen jaren is verder gebouwd op hetgeen vanaf 1999 reeds tot stand is gebracht. De commissie heeft in de periode 2009-2013 veel geïnvesteerd in toezicht, digitalisering, transparantie en in de contacten met de erkende METC's, zoals hierna zal worden toegelicht. In dit hoofdstuk is niet gepoogd een uitputtend beeld te geven van het functioneren van de CCMO en haar secretariaat; daarvoor is de praktijk te veel omvattend. Slechts de hoofdpunten worden besproken. Verdere details zijn te vinden in de jaarverslagen van de CCMO en op haar [website](#).

3.2 Samenstelling en werkwijze

Samenstelling

Gedurende de evaluatieperiode kende de bezetting van de CCMO een aantal wisselingen. Wat betreft disciplines is de samenstelling echter onveranderd gebleven. Alle verplichte disciplines zijn in de commissie vertegenwoordigd. Naast de verplichte disciplines is de commissie sinds haar aantreden in 1999 uitgebreid met een fundamenteel wetenschapper.

In de periode 2010-2011 is een extra vast lid voor de discipline farmacie aan de commissie toegevoegd. Dit was noodzakelijk om tegemoet te komen aan de toenemende werkbelasting bij de ziekenhuisapotheker ten aanzien van de beoordeling van productinformatie bij geneesmiddelenonderzoek. De uitbreiding van de discipline farmacie heeft de commissie kunnen doorvoeren door af te zien van de dubbele vertegenwoordiging van de discipline ethiek. De CCMO heeft vanaf de start van haar werkzaamheden in 1999 altijd twee vaste ethici in haar midden gehad om hiermee voor de discussie en besluitvorming een balans te vinden in het bestaan van de verschillende stromingen binnen de ethiek. Gaandeweg bleek echter dat deze balans in de praktijk even goed kon worden bereikt met de aanwezigheid van één vast lid op het gebied van de ethiek.

Voor alle wettelijk verplichte disciplines is steeds voorzien in een plaatsvervanger. De commissie maakt gebruik van twee vicevoorzitters die zij uit haar midden heeft aangewezen. Gedurende de gehele evaluatieperiode (2009-2013) was prof dr GH (Gerard) Koëter, emeritus hoogleraar longziekten aan het UMC Groningen, voorzitter van de CCMO.

Per 31 december 2013 kent de centrale commissie vijftien leden, onder wie de voorzitter.

Adviseurs

De CCMO heeft een brede samenstelling. Mocht ten aanzien van een bepaald onderwerp niettemin specifieke deskundigheid nodig zijn die niet of onvoldoende binnen de commissie voorhanden is, dan roept zij specifieke expertise in van een extern deskundige.

De commissie kent een tiental vaste adviseurs op het gebied van genterapie, xenotransplantatie, immunologie, farmacologie, farmacie, ethiek van het voortplantingsonderzoek en recht.

In de praktijk wordt daarnaast het RIVM om advies gevraagd of specifieke deskundigheid gezocht in de onderzoekswereld. In de verslagperiode moest de CCMO vanwege een specifiek onderzoeksterrein vaker een beroep doen op andere deskundigen dan haar vaste adviseurs. In de praktijk blijkt het vragen van ad hoc advies goed te werken. Tot nu toe verleenden aangezochte deskundigen steeds medewerking aan het verzoek om advies en werd een uitgebreide rapportage

opgesteld. Voorafgaande aan het verzoek om advies vergewist de voorzitter zich ervan dat de betrokkene geen belangen heeft bij het geven van advies. Daarnaast tekent de extern deskundige een geheimhoudingsverklaring.

Werkwijze

De werkwijze van de commissie is sinds de vorige verslagperiode niet wezenlijk veranderd. De werkwijze en procedures van de CCMO zijn nader uitgewerkt en vastgelegd in een reglement dat jaarlijks wordt geëvalueerd, werkinstructies en *Standard Operating Procedures* (SOPs).

Bij de toetsing van de onderzoeksdossiers maakt de commissie gebruik van commentaar van de wetenschappelijk stafmedewerkers van het secretariaat van de CCMO en van schriftelijke adviezen van minimaal twee commissieleden (referenten). Zowel het commentaar als de adviezen van de referenten kennen een vast stramien. De stukken worden voor de vergadering rondgestuurd en vervolgens plenair besproken, waarbij vanuit iedere discipline inbreng wordt geleverd. Voordeel van deze werkwijze is dat elk protocol goed voorbereid ter vergadering komt. De commentaren van het secretariaat bevatten een grondige analyse van het onderzoeksprotocol en relevante kanttekeningen daarbij; tegelijk zijn ze met een zekere neutraliteit opgesteld. De commissieleden bouwen in hun schriftelijke adviezen op de overzichten voort, brengen waar nodig inhoudelijke verdieping en nuances aan, benoemen discussiepunten en doen voorstellen voor te nemen beslissingen. De discussies zijn inhoudelijk van hoog niveau en worden gedetailleerd genoteerd met daarbij een duidelijke besluitenlijst. Ofschoon bij de keuze welke commissieleden als referent optreden en een advies opstellen een zekere spreiding wordt nagestreefd, behoeft het geen betoog dat deskundigheid de doorslaggevende factor is. Het gevolg daarvan is dat sommige commissieleden in tijd meer worden belast dan andere. Met name geldt dit voor de artsen, de klinisch farmacoloog, de ziekenhuisapotheker en de methodoloog.

De uitkomst van de bespreking van een protocol leidt in grote lijnen tot een van de volgende vier besluiten: een positief besluit, een positief besluit af te handelen op het secretariaat met de voorzitter (en referenten), het aanhouden van een besluit waarbij het protocol na ontvangst van de reactie van de indieners op een vraagbrief opnieuw wordt geagendeerd voor de plenaire vergadering, of een negatief besluit.

Onafhankelijkheid

In april 2013 heeft de CCMO het beleid dat zij al hanteerde ten aanzien van openheid in belangen en voorkoming van belangenverstrengeling verder uitgewerkt en gepubliceerd op haar website. Zij heeft hierin duidelijk omschreven hoe de onafhankelijkheid van de commissie is gewaarborgd. De commissieleden verrichten de werkzaamheden voor de CCMO naast hun reguliere functie en leveren daarnaast geregeld hun specifieke expertise aan andere instanties. Een lid heeft daarmee verschillende rollen en contacten. Dit hoeft geen probleem te zijn. Wel dienen mogelijke belangen transparant te zijn. Alle leden tekenen voor aanvang van hun werkzaamheden bij de CCMO een belangenverklaring, waarbij ze opgave doen van hun nevenfuncties. Publicatie van de verklaringen met een regelmatige update van de nevenfuncties op de website van de CCMO maakt de belangen voor iedereen transparant.

Daarnaast wordt per onderwerp dat geagendeerd is voor de commissievergadering nagegaan of sprake is van belangen die mogelijk een belemmering vormen voor deelname aan de besluitvorming. De CCMO heeft in dit verband expliciet gesproken over de situatie waarin het niet deelnemen aan de besluitvorming in verband met een mogelijk belang, ertoe zou leiden dat een bepaalde deskundigheid in de vergadering niet beschikbaar is. Besloten is dat in een dergelijk geval de te volgen procedure in verhouding moet staan tot de ernst van de mogelijke

belangenverstrengeling. In de praktijk betekent dit dat als het belang minder groot wordt ingeschat, in goed gemotiveerde uitzonderingsgevallen en waarin geen externe deskundigheid voorhanden is, wel deelname aan de algemene discussie kan plaatsvinden, maar het betrokken lid de vergadering verlaat voorafgaande aan de besluitvorming. Het vastleggen van deze overwegingen in de notulen van de vergadering staat borg voor een transparant proces.

Begin 2012 is op initiatief van onder andere de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) de Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevoerd. De CCMO heeft de doelstellingen van deze code onderschreven.

Samen met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), heeft de CCMO in 2013 tevens een nadere toelichting op de KNAW-code opgesteld. Hierin is de specifieke aard van deze organisaties in het licht van de code nader uiteengezet. Bovendien hebben de genoemde organisaties met elkaar gemeen dat zij een wettelijk publieke taak vervullen, waardoor zij onafhankelijke en integere besluitvorming extra dienen te waarborgen.

Secretariaat

De commissie heeft, zoals bepaald in artikel 15 van de WMO, een secretariaat. De ambtenaren van dit ondersteunende secretariaat zijn in dienst van het ministerie van VWS en nemen de commissie veel werk uit handen. De secretariaatsmedewerkers verlenen onder meer ondersteuning aan de commissie, zodat efficiënt kan worden vergaderd. Sommige taken zijn door de commissie geheel gemandateerd aan de voorzitter en het secretariaat, zoals die van de bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek op grond van artikel 13i en 13j WMO (zie ook 2.4, blz. 15).

Voor onderzoekers en de erkende METC's vervult het secretariaat daarnaast een vraagbaak- en voorlichtingsfunctie en wordt ondersteuning bij het gebruik van de webportal ToetsingOnline geboden. Ook bestaan op secretariaatsniveau veel contacten met ketenpartners en andere instanties. Daarnaast participeren secretariaatsmedewerkers in verschillende overlegstructuren en werkgroepen, zowel op nationaal niveau als in Europees verband. Deze vormen van overleg en afstemming met betrokken partijen verhogen de efficiëntie en de kwaliteit van de dienstverlening aan medisch-wetenschappelijk onderzoekers.

De laatste jaren is in toenemende mate gewerkt aan Europese samenwerking. Dit vraagt een grote inzet van met name de secretariaatsmedewerkers. Mede door de start van een gezamenlijke Europese voorbeoordeling met de bevoegde instanties uit de Europese lidstaten (VHP) in 2010 en de Europese Verordening voor geneesmiddelenonderzoek, raakt de CCMO meer internationaal georiënteerd (zie ook 3.4, Bevoegde instantie, blz. 25)

De omvang van het secretariaat is in de verslagperiode toegenomen van 11,8 fte op 1 januari 2009 tot 15,9 fte (19 medewerkers) op 31 december 2013. De personeelsuitbreiding op het secretariaat van de CCMO in de verslagperiode hangt samen met een nadere uitwerking van haar takenpakket. Aanleiding was onder meer een nadere analyse en uitwerking van de CCMO-taken in de toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* (CCMO, 2009). Deze voorziet onder meer in versterking en verbetering van de toezichttaken (zie ook Toezicht, 2.5 blz. 16).

Met de wijziging van de WMO in juli 2012 is het secretariaat van de CCMO formeel losgekoppeld van de Gezondheidsraad. Tot de genoemde datum was de secretaris van de Gezondheidsraad formeel als hoofd van het CCMO-secretariaat benoemd, al waren in de praktijk de meeste taken

gemandateerd aan de algemeen secretaris van de CCMO. De wettelijke verankering van de relatie tussen de CCMO en de Gezondheidsraad hing samen met het feit dat de inhoudelijke voorloper van de CCMO, de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek, deel uitmaakte van de Gezondheidsraad.

Sinds juli 2012 is de algemeen secretaris van de CCMO hoofd van het secretariaat en valt dit beheersmatig rechtstreeks onder de minister van VWS.

3.3 Toetsing

Aantallen beoordeelde protocollen

Het aantal protocollen dat de CCMO jaarlijks beoordeelt, loopt nogal uiteen; in de evaluatieperiode (2009 tot en met 2013) van 30 tot 54 (zie tabel 1). De lagere aantallen dossiers in 2010 en daarna hebben deels te maken met het feit dat de CCMO vanaf toen alleen nog vaccinonderzoek met ongeregistreerde vaccins beoordeelt. Reden hiervoor was dat de CCMO het niet langer nodig achtte om een ruime uitleg te geven aan de toewijzing van wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin op grond van het Besluit Centrale Beoordeling.¹²

Verder is een daling te zien in het aantal niet-therapeutische interventiestudies met minderjarige en met wilsonbekwame volwassen proefpersonen. Of deze daling te maken heeft met de strikte voorwaarden in de WMO voor dergelijk onderzoek is niet onderzocht, maar valt niet uit te sluiten. Daarentegen is in 2012 een stijging te zien van het aantal genterapiestudies. In datzelfde jaar werd ook de eerste genterapiebehandeling in de Europese Unie geregistreerd. Na jaren van nauwelijks enige ontwikkeling op dit gebied, lijkt er weer een toename te zijn die ook in 2013 stand hield.

Tabel 1. Door de CCMO beoordeeld onderzoek (primaire besluiten) naar onderwerp (sommige onderzoeken zijn in meerdere categorieën ondergebracht) en door de CCMO beoordeelde substantiële amendementen

| Primaire besluiten | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Totaal | 54 | 47 | 47 | 45 | 30 |
| Minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen | 23 | 11 | 13 | 14 | 7 |
| Genterapie/GGO | 1 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| Xenotransplantatie | - | - | - | - | - |
| Heroïneonderzoek | - | 1 | - | - | - |
| Onderzoek op het gebied van RNA-interferentieonderzoek of met antisense oligonucleotiden | 2 | 5 | 4 | 1 | 3 |
| Embryo- en geslachtscelonderzoek | 9 | 8 | 3 | 6 | 3 |
| Vaccinonderzoek | 17 | 9 | 14 | 5 | 5 |
| Celtherapie | 8 | 12 | 12 | 15 | 8 |
| Substantiële amendementen | 130 | 116 | 102 | 102 | 96 |

Reikwijdte

De problematiek van de reikwijdte van de WMO vraagt nog steeds de aandacht. Dit betreft zowel de vraag wanneer sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek, als de vraag wanneer

¹² Besluit van 3 januari 2006, Stb 2006,39. Zie tevens [CCMO-jaarverslag 2009](#): 'Geregistreerde vaccins naar METC's'.

sprake is van het opleggen van gedragsregels en/of handelingen bij proefpersonen. Dit was ook een bevinding die volgde uit de tweede evaluatie van de WMO.¹³ De CCMO heeft weliswaar in 2005 een definitie opgesteld voor medisch-wetenschappelijk onderzoek om hiermee tot een verdere afbakening te komen van het begrip 'medisch', maar in de praktijk blijft er een grijs gebied bestaan. Inmiddels vindt er veel humaan onderzoek plaats op het snijvlak tussen biomedische en andere disciplines, niet alleen op het gebied van de gedrags- en andere sociale wetenschappen, maar ook bijvoorbeeld in de economische en geesteswetenschappen.

In 2010 is de CCMO in overleg gegaan met de Decanen Sociale Wetenschappen (DSW). Binnen de faculteiten van de sociale wetenschappen bestaan toetsingscommissies die psychologisch onderzoek beoordelen, de zogenaamde gedragswetenschappelijke ethische toetsingscommissies (GETC's). De gesprekken met de decanen hebben geleid tot duidelijke afspraken binnen dit onderzoeksveld. Samenwerking en afstemming tussen GETC's, erkende METC's en de CCMO kan er zo toe leiden dat de toetsingsprocedures met elkaar in overeenstemming zijn, en dat er in geval van onderzoek in het grijze gebied tot een werkzame verdeling kan worden gekomen.

De CCMO zal aandacht blijven besteden aan het inventariseren van situaties waarbij de reikwijdte van de WMO als problematisch wordt ervaren voor de bevoegdheid tot beoordeling van studies.

Onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen

Reeds in 2006 deed de CCMO in haar jaarverslag een oproep om te onderzoeken of de criteria van 'verwaarloosbaar risico' en 'minimale bezwaren' bij bepaalde typen van niet-therapeutisch interventieonderzoek konden worden verruimd om mogelijke stagnering in de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen in Nederland te voorkomen. Mede naar aanleiding van dit signaal werd in 2007 een onafhankelijke commissie onder leiding van professor JE Doek ingesteld om de minister te adviseren over deze problematiek. In het rapport van de commissie-Doek¹⁴ dat in december 2009 is gepubliceerd, wordt een aantal voorstellen gedaan om de belemmeringen in de WMO ten aanzien van onderzoek met kinderen op te heffen. Op 30 maart 2011 volgde het standpunt van de minister over het advies commissie-Doek. Daarin geeft zij aan de WMO op een aantal punten te willen wijzigen. Op 21 december 2012 heeft de minister van VWS een nieuw voorstel tot wijziging van de WMO aan de Tweede Kamer gestuurd.¹⁵ Met het wetsvoorstel beoogt de minister de bovengrens te verruimen tot 'bezwaren of risico's die ten hoogste in geringe mate meer dan minimaal zijn'. De CCMO heeft hier, in opdracht van het ministerie van VWS, en in afstemming met de NVMETC een toetsingskader voor opgesteld om de grenzen te bewaken van 'ten hoogste in geringe mate meer dan minimale risico's en bezwaren'. Eind 2013 was de gewijzigde WMO nog niet van kracht.¹⁶

De CCMO is op grond van de WMO bevoegd om interventieonderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen te beoordelen dat niet aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen, het zogeheten niet-therapeutische interventieonderzoek. De vraag wanneer een onderzoek al dan niet goede kan komen aan de proefpersoon is niet altijd eenvoudig te beantwoorden. De CCMO had in beginsel al het fase-I-geneesmiddelenonderzoek, waarin primair de farmacologie en de veiligheid van een nieuw geneesmiddel of nieuwe behandeling worden onderzocht, als niet-therapeutisch beschouwd. Dit geldt zeker voor fase-I-onderzoek bij

¹³ Rapport *Tweede evaluatie WMO*, ZonMw, maart 2012

¹⁴ Het rapport van de commissie-Doek vindt u [hier](#).

¹⁵ Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 2

¹⁶ Middels brief van 12 juni 2014 (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12) heeft de minister laten weten dat de eerder voorgestelde wijziging van de WMO op dit punt zal komen te vervallen en dat zij de bepalingen in lijn zal brengen met de tekst uit de Europese Verordening nr 536/2014, die op 27 mei 2014 is gepubliceerd in het Staatsblad van de Europese Unie.

gezonde vrijwilligers, maar bij patiënten kan deze afweging anders uitvallen. Steeds vaker worden fase-I/II-studies gecombineerd, waarbij het onderzoeken van de werkzaamheid ook een belangrijk doel is. In 2013 paste de CCMO op dit punt haar notitie over therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek¹⁷ aan. De CCMO geeft hierin een aantal overwegingen die van belang zijn om de vraag te kunnen beantwoorden wanneer bij vroegefasegeneesmiddelenonderzoek kan worden gesteld dat het onderzoek 'mede ten goede kan komen aan de betrokken proefpersoon'. Deze notitie is een handreiking voor zowel de onderzoeker als de oordelende erkende METC. Uiteindelijk is het de oordelende toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) die hier, na bestudering van het volledige onderzoeksdossier, een besluit over neemt.

3.4 Bevoegde instantie

Aantal beoordeelde protocollen

De taak als bevoegde instantie (BI) is een uitvloeisel van de Europese richtlijn EG 2001/20 voor geneesmiddelenonderzoek, die een toetsing door twee instanties voorschrijft: geneesmiddelenonderzoek mag alleen worden uitgevoerd wanneer de ethische commissie een positief oordeel heeft uitgebracht en de bevoegde instantie geen gemotiveerde bezwaren heeft gemaakt. Ten aanzien van geneesmiddelenonderzoek waarbij de CCMO zelf de toetsende instantie is, treedt het ministerie van VWS als bevoegde instantie op.

In het kader van de BI-taak wordt slechts een marginale toetsing uitgevoerd, de inhoudelijke toetsing wordt volledig door de erkende METC uitgevoerd. Deze marginale toetsing behelst het raadplegen van de EudraVigilance-databank (op onverwachte, ernstige bijwerkingen). Relevante informatie voor de beoordeling van het onderzoek door de erkende METC wordt met de desbetreffende erkende METC gedeeld, omdat deze geen toegang hebben tot de EudraVigilance-databank. Voor geregistreerde geneesmiddelen en substantiële amendementen wordt geen marginale toets uitgevoerd omdat de inhoudelijke beoordeling daarvan volledig door de erkende METC gebeurt en het zoeken in de EudraVigilance-databank geen toegevoegde waarde heeft. Het aantal geneesmiddelenonderzoeken waarvoor de CCMO een verklaring van geen bezwaar heeft afgegeven, is de in de periode 2009-2013 vrij constant gebleven (zie tabel 2).

Tabel 2. Door de CCMO als bevoegde instantie ontvangen geneesmiddelenonderzoeken

| jaar | aantal |
|------|--------|
| 2009 | 596 |
| 2010 | 527 |
| 2011 | 497 |
| 2012 | 508 |
| 2013 | 564 |

Uit tabel 3 blijkt dat het aantal door de CCMO ontvangen substantiële amendementen een veelvoud is van het aantal ontvangen geneesmiddelenonderzoeken. Voor al deze amendementen wordt een verklaring van geen bezwaar afgegeven zonder inhoudelijke toets. De werkbelasting voor het secretariaat van de CCMO om al deze documenten administratief te verwerken is echter groot. Dit geldt ook voor het valideren en invoeren van gegevens in de EudraCT-databank, een taak die van het CBG is overgenomen. Dit heeft echter wel tot een efficiëntere procedure geleid,

¹⁷ [CCMO-notitie Therapeutisch vs niet-therapeutisch](#), versie oktober 2013.

zowel aan de kant van de onderzoeker die nu met één instantie minder te maken heeft, als aan de kant van de bevoegde instantie, die nu één schakel minder kent in het toetsingsproces.

Tabel 3. Door de CCMO als bevoegde instantie ontvangen amendementen

| Jaar | aantal |
|------|--------|
| 2009 | 1407 |
| 2010 | 1362 |
| 2011 | 1429 |
| 2012 | 1404 |
| 2013 | 1528 |

Duidelijk is dat de BI-taak een aanzienlijke werkbelasting oplevert voor het secretariaat van de CCMO, maar weinig toevoegt aan de bescherming van de proefpersoon, nu de inhoudelijke toetsing van het onderzoeksdossier als geheel aan de erkende METC is. Daarbij is ook van belang dat voor de beoordeling maar weinig tijd is, namelijk (met enkele uitzonderingen) maximaal veertien dagen. Om deze redenen heeft de CCMO aan de BI-taak een meer coördinerende uitvoering gegeven. Met het overnemen van de validatie- en invoeringswerkzaamheden van het CBG en de uitbreiding van de toets met de mogelijkheid bezwaar te maken als er onaanvaardbare risico's dreigen voor proefpersonen, is het takenpakket wel vollediger geworden. Met de komst van de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP), een eerste aanzet tot Europese samenwerking tussen de bevoegde instanties van de Europese Unie bij de beoordeling van internationaal geneesmiddelenonderzoek, heeft deze coördinerende rol steeds meer vorm gekregen.

Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP)

In 2009 zijn de bevoegde instanties van de Europese lidstaten vanuit de Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) gestart met de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP). Deze procedure houdt een gecoördineerde beoordeling in van internationaal geneesmiddelenonderzoek door bevoegde instanties uit de verschillende lidstaten. Het doel is om voorafgaand aan de nationale indiening van het onderzoeksdossier eventuele tekortkomingen (*grounds for non-acceptance*, GNA's) te benoemen die zouden kunnen leiden tot afwijzing van het onderzoek. Eén van de betrokken bevoegde instanties vervult de taak van rapporterend lidstaat en stelt een beoordelingsrapport op, de anderen kunnen dat becommentariëren en aanvullen. De VHP gaat vooraf aan de officiële indiening van het gehele onderzoeksdossier bij de oordelende erkende METC en de bevoegde instantie. De procedure wordt in de uitvoering onder meer gekenmerkt door een strakke planning en relatief korte doorlooptijden. Nederland neemt sinds januari 2010 deel aan de VHP. Sindsdien is het aantal VHP-dossiers dat de CCMO jaarlijks ontvangt fors toegenomen, van 14 dossiers in 2010 tot 57 dossiers in 2013 (zie tabel 4).

Tabel 4. Door de CCMO ontvangen VHP-dossiers

| | ontvangen VHP-dossiers |
|-------------|------------------------|
| 2010 | 14 |
| 2011 | 40 |
| 2012 | 40 |
| 2013 | 57 |

De beoordeling vond in eerste instantie plaats op basis van adviezen van twee commissieleden. Sinds 2011 nemen af en toe ook individuele leden van erkende METC's deel aan de beoordeling van VHP-dossiers. In februari 2012 paste de CCMO haar werkwijze voor de VHP aan. Afgesproken is dat zij alleen een volledige beoordeling verzorgt, als het een dossier betreft dat ook door de CCMO als toetsende commissie moet worden beoordeeld. Indien mogelijk probeert de CCMO voor deze dossiers de taak van rapporterende lidstaat op zich te nemen. Voor de andere VHP-dossiers voert de CCMO slechts de marginale toets van de bevoegde instantie uit. Voor deze dossiers wordt de uiteindelijke uitspraak van de VHP samen met het beoordelingsrapport naar de erkende METC gestuurd die het onderzoek zal beoordelen. In 2012 beoordeelde de CCMO twee dossiers inhoudelijk in het kader van de VHP, in 2013 waren dat er vijf. Zij is eenmaal rapporterend lidstaat geweest. Hoewel het de intentie van de CCMO is om rapporterend lidstaat te zijn van ten minste vijf VHP-dossiers per jaar, ontbreekt het haar aan de middelen om actiever deel te nemen. In juli 2013 is de CCMO gestart met het betrekken van de erkende METC's bij de VHP-beoordeling. Telkens is in die fase voor een bijdrage aan de VHP de erkende METC benaderd die het onderzoeksdossier ook nationaal zou gaan beoordelen. Elf van de 25 erkende METC's wilden hier in principe aan deelnemen. Bij deelname verzamelt de CCMO de door een erkende METC geconstateerde tekortkomingen (*grounds for non-acceptance*, GNA's) in het onderzoeksdossier en stuurt die door naar de VHP-coördinator. Twaalfmaal heeft de CCMO een VHP-dossier kunnen aanbieden aan een erkende METC, waarvan er vier ook daadwerkelijk door een erkende METC zijn beoordeeld. Knelpunt is dat het de erkende METC's aan de middelen ontbreekt om een actieve rol in de VHP te vervullen. Deze lage score maakt dat Nederland in Europa vooralsnog een bescheiden rol speelt, maar belangrijker nog dat decentraal onvoldoende ervaring wordt opgedaan met de geharmoniseerde Europese beoordeling van multinationale geneesmiddelenstudies.

3.5 Toezicht

Toezicht vooraf: erkende METC's en haar leden

Een belangrijk onderdeel van het toezicht is het afgeven en intrekken van de erkenning van METC's. Om erkend te worden, dient een commissie aan bepaalde eisen te voldoen, onder meer dat (gemeten over twee jaar) gemiddeld minimaal tien protocollen per jaar worden beoordeeld (tienprotocolleneis). Dit minimum wordt uit kwaliteitsoverwegingen gesteld en dient te waarborgen dat de ervaring van de commissies op peil blijft. Tussen eind 2009 en eind 2013 daalde het aantal erkende METC's van 30 naar 25 (zie tabel 5, blz. 28).

De CCMO beoordeelt ook de gegevens van de nieuwe leden van de METC's. De Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's is tweemaal gewijzigd na de inwerkintreding in 2007. De eerste aanpassing was op 9 december 2010. De belangrijkste wijziging was de nadere invulling van de algemeen geldende eis van de onafhankelijke positie van een (plaatsvervangend) METC-lid. Dit heeft ook gevolgen gehad voor zittende METC-leden. De CCMO vond het niet langer wenselijk dat een medewerker van het secretariaat van een erkende METC (bijvoorbeeld een ambtelijk secretaris) ook als (plaatsvervangend) lid zitting kon nemen in de commissie waarvoor hij/zij al werkt. Daardoor kan de onafhankelijke positie als (plaatsvervangend) lid in het geding komen. Een andere wijziging komt voort uit de toenemende complexiteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek en houdt derhalve een verzwaring in van de kennis- en ervaringseis (met uitzondering voor de jurist en het proefpersonenlid). Verder is er nadere uitleg gegeven aan de

al bestaande eis dat een (kandidaat) proefpersonenlid niet mag optreden als vertegenwoordiger van een patiënten(belangen)organisatie.

Tabel 5. Aantal erkende METC's in de periode 2009-2013

| | aantal METC's einde jaar | reden afname |
|-------------|-----------------------------|---|
| 2009 | 30 | - geen afname vergeleken met 2008 |
| 2010 | 27 | - twee intrekkingen erkenning METC's vanwege niet halen tienprotocolleneis - een intrekking erkenning METC vanwege niet voldoen aan wettelijk verplichtingen geconstateerd bij uitgebreide toezichtactie |
| 2011 | 27 | - geen afname vergeleken met 2010 |
| 2012 | 25 | - een METC stopt vanwege tekort aan financiële middelen in combinatie met strengere eisen aan het toetsingsproces - een intrekking erkenning METC vanwege niet halen tienprotocolleneis |
| 2013 | 25 | - geen intrekkingen |

Een tweede aanpassing van de Richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-) leden METC's volgde op 1 juli 2012. Deze aanpassing was voornamelijk gericht op de zwaarte, de relevantie en het aantal recente publicaties vermeld in het curriculum vitae van de kandidaat-leden bij de disciplines arts, methodoloog, ethicus, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Daarnaast heeft de CCMO de eis voor jurist-leden, namelijk dat deze aantoonbaar kennis dienen te hebben van het gezondheidsrecht, nader gespecificeerd. Deze aantoonbare kennis betreft in het bijzonder kennis over de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Tenslotte heeft de CCMO aan de algemene eis van onafhankelijkheid, geldend voor ieder METC-lid, voor het proefpersonenlid een specifiekere inhoud gegeven.

Voor leden van erkende METC's is daarnaast, met de gewijzigde WMO van 1 juli 2012, een maximale benoemingstermijn van vier jaar geïntroduceerd - gelijk aan die voor leden van de CCMO - waarbij tweemaal herbenoeming kan plaatsvinden. Voordat de eventuele volgende termijn van vier jaar start, dient de CCMO te beoordelen of een lid aan de dan geldende deskundigheidseisen voldoet.

Incidententoezicht

De CCMO doet ieder jaar verslag van haar activiteiten in het kader van incidententoezicht. In de periode 2009-2013 heeft zij vijf meldingen gehad die aanleiding gaven tot het starten van zogenaamd *for cause* toezicht bij vijf erkende METC's. Drie erkende METC's hebben op grond hiervan hun werkwijze moeten aanpassen. Twee erkende METC's, STEG en METiGG, werden onder verscherpt toezicht van de CCMO geplaatst. Dit leidde bij de STEG echter niet tot een verbetering van de inhoudelijke beoordeling en werkwijze, zodat de CCMO in 2010 besloot de erkenning van deze METC in te trekken. De METiGG werd gevraagd een verbeterplan op te stellen en te werken aan noodzakelijke verbeterpunten. De interne organisatie en de werkwijze werden aangepast, waarop de CCMO de tijdelijke stillegging van de METiGG heeft opgeheven. Eind 2011 meldde de METiGG echter dat zij haar activiteiten zou afbouwen in verband met een tekort aan financiële middelen in combinatie met de strengere eisen die aan het toetsingsproces werden gesteld. De CCMO heeft in 2012, op verzoek van de METiGG, haar erkenning ingetrokken.

In 2009 werden de resultaten bekend van het onderzoek dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (VWA) en de CCMO naar de toetsing en uitvoering van de PROPATRIA-studie. Dit onderzoek was ingesteld naar aanleiding van berichtgeving in 2008 dat er meer patiënten waren overleden in de groep die een experimenteel probioticamengsel hadden gekregen als onderdeel van een onderzoek naar de behandeling van acute pancreatitis, dan in de placebogroep. Op 17 december 2009 werd [het overkoepelende rapport van de drie toezichthouders](#) gepresenteerd. Tegelijkertijd verscheen [rapport van de CCMO zelf](#) over de toetsing van de PROPATRIA-studie door de erkende METC van het UMC Utrecht. In het overkoepelende rapport constateerden de toezichthouders diverse tekortkomingen. Vastgesteld werd dat de raad van bestuur van het UMC Utrecht als opdrachtgever van het onderzoek de studie niet op adequate wijze had opgezet en vastgelegd in een deugdelijk onderzoeksprotocol. De oordelende METC toetste het onderzoeksprotocol vervolgens te weinig kritisch. Ook bij de uitvoering van de klinische studie werden diverse tekortkomingen geconstateerd.

Om lessen te trekken uit deze bevindingen, is een aantal algemene aanbevelingen gedaan voor opdrachtgevers/raden van bestuur van onderzoeksinstellingen, oordelende erkende METC's en producenten van onderzoeksmiddelen. Naar de mening van de toezichthouders behoefde ook de wetgeving op een aantal punten aanpassing. Zo gaven zij aan dat het tijdig melden van ernstige ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij klinisch onderzoek (ook bij niet-geneesmiddelenonderzoek) helder in de wet zou moeten komen te staan. Deze wetswijziging was eind 2013 nog niet gerealiseerd, hoewel het wetsvoorstel al enige tijd daarvoor was ingediend. Vooruitlopend op deze wetswijziging nam de CCMO meteen al in 2009 het eerste deel van de zogenaamde bijwerkingenmodule van ToetsingOnline in gebruik, waarin onderzoekers op laagdrempelige en eenvoudige wijze ernstige bijwerkingen en ongewenste voorvallen digitaal kunnen melden.

Daarnaast zou er bij multicenteronderzoek één centrale regeling moeten komen voor de proefpersonenverzekering. De huidige procedure is te bureaucratisch en foutgevoelig. Om situaties zoals bij de PROPATRIA-studie te voorkomen - waarbij niet alle proefpersonen van alle deelnemende centra verzekerd bleken te zijn - hebben de drie toezichthouders (CCMO, IGZ en VWA) het ministerie van VWS aanbevolen om een wetsvoorstel te ontwerpen voor een centrale regeling waarmee schade aan de proefpersoon kan worden vergoed. In haar jaarverslag over 2010 werkte de CCMO enkele mogelijkheden hiertoe uit.¹⁸ Uit de tweede evaluatie van de WMO, die in 2012 verscheen, volgde eveneens dat het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen als te beperkt wordt ervaren. Inmiddels is in een werkgroep van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF) gekeken naar oplossingen. Met de betrokken veldpartijen zijn nadere afspraken gemaakt om tot verbetering van de dekking te komen, vooruitlopend op een aanpassing van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

De publicatie van het rapport over de PROPATRIA-studie resulteerde in een oproep tot meer toezicht. De CCMO besteedde tot die tijd veel aandacht aan het toezicht 'aan de voorkant' van de toetsing (het toezicht vooraf) en noodgedwongen relatief weinig aan het toezicht 'aan de achterkant' (de toetsing door de METC zelf). Reden voor de CCMO om in 2009 te starten met een nieuwe toezichtmethodiek die zich vooral richt op de inhoudelijke analyse van onderzoeksprotocollen die reeds door een erkende METC zijn goedgekeurd. Met deze aanpak beoogt de CCMO een verdere toename van de kwaliteit en efficiëntie van de toetsing te

¹⁸ 'Schadeverzekering of compensatiefonds voor Nederlandse proefpersonen?', zie [CCMO-jaarverslag 2010](#), blz. 38-39

bewerkstelligen. Deze vorm van toezicht betreft het doorlopend toezicht. De CCMO heeft hiervoor in 2010 één fte uitbreiding gekregen, mede naar aanleiding van haar rapport *Toetsing en Toezicht in de toekomst*, dat zij juni 2009 presenteerde.

Doorlopend toezicht

Het karakter van doorlopend toezicht is anders dan dat van het incidententoezicht. Bij incidententoezicht wordt hoofdzakelijk een *rule-based approach* gehanteerd, terwijl bij doorlopend toezicht vooral een *principle-based approach* wordt gevolgd. Het doorlopend toezicht is dan ook vooral gericht op de relevante uitgangspunten van medisch-ethische toetsing, het zichtbaar maken van tekortkomingen en het stimuleren van zelfreflectie bij erkende METC's. Het richt zich minder op het vastleggen en handhaven van regels.

Bij doorlopend toezicht wordt onder meer de probleemgerichte benadering gehanteerd. Uitgangspunt hierbij is het benoemen en definiëren van belangrijke thema's of aandachtsgebieden. Naast de analyse van het aandachtsgebied, het uitvoeren van interventies en het monitoren van het effect, is de communicatie over de bevindingen aan alle erkende METC's een belangrijk onderdeel. Op deze wijze kan niet alleen de onderzochte METC, maar kunnen alle erkende METC's lering trekken uit de bevindingen. Doel van het doorlopend toezicht is de verdere verbetering van de kwaliteit van de inhoudelijke toetsing en de onderliggende werkprocessen van de erkende METC's.

Het is mogelijk dat tijdens het doorlopend toezicht ernstige tekortkomingen worden geconstateerd bij een erkende METC. De CCMO zal de betrokken commissie dan laten weten dat een *for cause*-traject wordt gestart, dit conform het incidententoezicht.

Met de komst van het doorlopend toezicht door de CCMO heeft de NVMETC zich beraden op haar eigen visitatiesysteem. De voorzitters van de erkende METC's gaven aan geen twee systemen (doorlopend toezicht door de CCMO en een visitatiesysteem van de NVMETC) die elkaar grotendeels overlappen, naast elkaar te willen. De NVMETC heeft naar aanleiding hiervan in 2010 besloten niet langer te streven naar een doorstart van haar 'oude' visitatiesysteem. In 2011 is zij gestart met een nieuwe vorm van visitatie: intervisie, een *peer-to-peer* reviewsysteem om de kwaliteit van het besluitvormingsproces in commissievergaderingen te verbeteren. Het intervisieteam van de NVMETC heeft eind 2013 ook een commissievergadering van de CCMO bijgewoond. De CCMO en de NVMETC hebben op regelmatige basis overleg om elkaar te informeren over hun kwaliteitsbevorderende trajecten en om die waar nodig op elkaar af te stemmen. Duidelijke afbakening van onderlinge verantwoordelijkheden is daarbij het uitgangspunt.

In 2011 is de eerste doorlopende toezichtactie van de CCMO gestart met als aandachtsgebied de beoordeling van veiligheidsinformatie door de METC bij *investigator-initiated* interventie-geneesmiddelenonderzoek. Hiervoor vroeg de CCMO bij acht erkende METC's, per METC steeds twee onderzoeksdossiers plus de notulen van de vergaderingen op waarin het dossier werd besproken, de bijbehorende SOP's en eventuele mandaten van de commissie. De analyse hiervan bestond uit een inhoudelijk en een procedureel deel. Per onderdeel is een aantal noodzakelijke en wenselijke verbeterpunten genoemd, uitgaande van de geldende wet- en regelgeving en de huidige *best practices* op het gebied van medisch-ethische toetsing.

De uitkomst was overwegend positief: nergens bleek de veiligheid van proefpersonen of de integriteit van de onderzoeksgegevens in het geding. Bij één METC had een commissielid ook een adviesfunctie voor onderzoekers in de instelling. Deze twee functies achtte de CCMO niet verenigbaar. Vier van de acht geselecteerde erkende METC's moesten hun werkwijze voor de beoordeling van productinformatie aanpassen. Bij alle betrokken METC's was de wijze van

verslaglegging een verbeterpunt. Veelal ontbraken in de verslagen van de commissievergadering de overwegingen die een rol speelden bij een bepaald besluit. Vanuit de noodzakelijke verbeterpunten zijn twee indicatoren vastgesteld die aan alle erkende METC's zijn meegegeven: de klinisch-farmacologische beoordeling van (onderzoeks)producten en de wijze van verslaglegging. Deze dienen als basis voor toekomstig doorlopend toezicht.

De tweede doorlopende toezichtactie startte in 2013 met de beoordeling van onderzoek met medische hulpmiddelen als aandachtsgebied. Centraal in de analyse door de CCMO stond de beoordeling van de productinformatie en de kwaliteit van de proefpersoneninformatie. Voor deze toezichtactie zijn zeven erkende METC's geselecteerd. Per METC zijn wederom twee onderzoeksdossiers plus bijbehorende documentatie opgevraagd. De toezichtactie was eind 2013 nog niet afgerond.

Richtlijnen en andere handreikingen

In de verslagperiode heeft de CCMO verschillende richtlijnen en handreikingen tot stand gebracht. Hiermee wordt ondersteuning en richting gegeven aan het functioneren van de erkende METC's en wordt hun werkwijze geharmoniseerd. Ook voor het (preventieve en doorlopende) toezicht zijn zij uiteraard van belang. De CCMO-richtlijn Deskundigheideisen WMO(leden) METC's is tweemaal aangepast, in 2010 en in 2012 (zie blz. 27 en 28).

In 2009 trad de richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten in werking. Deze richtlijn beoogt het bewaken van het belang van openbaarmaking van de onderzoeksresultaten en het voorkomen van voortijdige beëindiging van onderzoek om niet-medisch-wetenschappelijke redenen. Dit kan immers tot gevolg hebben dat tot dan toe geïnccludeerde proefpersonen voor niets hebben deelgenomen aan klinisch onderzoek. De richtlijn is geëvalueerd in 2010, waarin naar voren kwam dat de richtlijn in algemene zin een positief effect had op de beoordeling en harmonisatie op bovenstaande punten, maar op een paar punten verduidelijking behoefde. Op 1 november 2011 trad de herziene richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten in werking.

Eveneens op 1 november 2011 trad de richtlijn Gebruik webportal ToetsingOnline in werking. Het belang van deze richtlijn is gelegen in een consequent gebruik door alle erkende METC's van de verschillende toepassingsmogelijkheden die de portal biedt, teneinde daarmee een uniforme en voor de indiener inzichtelijke (registratie van de) beoordeling door erkende METC's te kunnen bewerkstelligen.

Op 1 maart 2012 trad de gewijzigde richtlijn Externe Toetsing (RET2012) in werking. Een nieuwe richtlijn was noodzakelijk vanwege de geconstateerde problematiek bij de indiening, beoordeling en start van multicenteronderzoek. Dit volgde zowel uit de knelpuntenanalyse rond multicenteronderzoek die de CCMO in 2010 uitvoerde als uit de tweede evaluatie van de WMO in 2012 (zie 4.2, blz. 37). De analyse van de CCMO liet zien dat vier aspecten een belangrijke rol speelden en vertraging opleverden in het gehele proces: de proefpersonenverzekering, de rol van de raden van bestuur van deelnemende instellingen bij het afgeven van de lokale uitvoerbaarheidsverklaring, de proefpersoneninformatie en de scholing van klinisch onderzoekers. De CCMO besloot daarop het project Stroomlijning multicenteronderzoek te starten, dat na overleg met diverse veldpartijen leidde tot een aanpassing van de CCMO-richtlijn Externe Toetsing (RET 2012). Met de komst hiervan is de lokale uitvoerbaarheidsverklaring geschrapt en is het proces van het verkrijgen van goedkeuring voor het uitvoeren van multicenteronderzoek in drie stappen opgedeeld. Stap 1 is het verkrijgen van een getekende onderzoeksverklaring voor het

onderzoeksdossier. Het afdelingshoofd of de zorggroepmanager van het deelnemende centrum tekent deze verklaring. Stap 2 is de METC-beoordeling van het onderzoeksdossier; stap 3 is het verlenen van toestemming door de raad van bestuur voor de start van het goedgekeurde onderzoek in het eigen centrum. Door het proces op te knippen in drie duidelijk omschreven stappen, waarbij de derde stap buiten het WMO-traject valt, wordt ook helder waar eventuele vertraging optreedt. Daardoor is het proces beter te sturen door de indiener en houdt hij of zij de regie over het eigen onderzoeksdossier.

Eind 2012 onderschreven alle raden van bestuur van de Nederlandse UMC's en de STZ-ziekenhuizen de RET2012 door het ondertekenen van de instellingsverklaring. Dit betekent dat zij het besluit van de oordelende erkende METC respecteren en dat er binnen hun instelling geen dubbele toetsing van het onderzoeksdossier plaatsvindt. Met het onderschrijven van de instellingsverklaring hebben de raden van bestuur namelijk bekrachtigd dat het onderzoeksdossier inclusief de proefpersoneninformatie in hun instelling niet opnieuw wordt beoordeeld door de eigen lokale toetsingscommissie.

Eind 2013 evalueerde de CCMO de RET 2012. Hieruit bleek dat bij multicenteronderzoek meer centra in de eerste beoordelingsronde werden goedgekeurd sinds de CCMO de nieuwe richtlijn introduceerde. De RET 2012 heeft geleid tot vereenvoudiging van het proces en lagere administratieve lasten. Wel duurt het soms nog steeds lang voordat onderzoek na goedkeuring door een METC daadwerkelijk van start gaat. Factoren die daarbij een rol spelen, kunnen variëren van contractonderhandelingen tot besluitvormingsprocedures binnen instellingen. Hoewel het niet in haar macht ligt om dergelijke interne factoren nader te bepalen, zal de CCMO de ontwikkelingen rond de toetsing van multicenteronderzoek blijven volgen en bij aanhoudende problemen hiervoor zo mogelijk een oplossing aandragen.

De problematiek van de proefpersonenverzekering en de proefpersoneninformatie werden ondergebracht bij werkgroepen van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF).¹⁹

Behalve met richtlijnen, die (in beginsel) bindend zijn, ondersteunt de CCMO de toetsingspraktijk ook anderszins. In 2010 zijn modelbesluiten voor de erkende METC's opgesteld. Verder heeft het RIVM in samenwerking met de CCMO in 2011 een model ontwikkeld voor de productinformatie van een medisch hulpmiddel voor onderzoek, het *Investigational Medical Device Dossier* (IMDD). De CCMO heeft daarnaast een aantal bestaande modellen en notities geactualiseerd, zoals het model onderzoekscontract, het model onderzoeksprotocol en de notitie over niet-therapeutisch onderzoek. Alle richtlijnen en andere handreikingen voor de praktijk zijn te vinden op de website van de CCMO.

Structureel overleg toetsingscommissies

Het voorzittersoverleg en de secretarissenwerkgroep zijn twee vormen van structureel overleg tussen alle erkende toetsingscommissies, inclusief de CCMO. Zij dragen bij aan netwerkvorming. Het voorzittersoverleg is in 2005 van start gegaan en vindt sindsdien tweemaal per jaar plaats. Doel van het overleg, waarbij alle voorzitters van de erkende METC's en de CCMO zijn betrokken, is de bespreking van ontwikkelingen in en knelpunten bij de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Een jaar eerder, in 2004, is de secretarissenwerkgroep opgericht. Deze werkgroep bestaat uit de secretarissen van de erkende METC's en de CCMO, en komt drie- tot viermaal per jaar bijeen. Doel van het overleg is om gezamenlijk te werken aan de verdere professionalisering van de

¹⁹ Het masterplan staat op de [website van de DCTF](#).

secretariële ondersteuning van de commissies. Het gaat daarbij om de oplossing van praktische vragen, niet om het te voeren beleid. Binnen dit kader fungeert ook een gebruikersgroep voor de verdere ontwikkeling van webportal ToetsingOnline.

Scholing

In haar toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* uit 2009 schreef de CCMO (op blz. 27) het volgende: 'De CCMO ziet scholing van de METC-leden en medewerkers als een van de speerpunten voor kwaliteitsverbetering van de inhoudelijke toetsing en betere dienstverlening.' Naar de mening van de CCMO horen toezicht en training hand in hand te gaan. Wanneer bij een toezichtactie wordt geconstateerd dat voor een bepaald aspect van de toetsing bij de METC of het secretariaat onvoldoende kennis aanwezig is, kan scholing daar gericht op inspelen. Vanuit het toezicht kan vervolgens worden vastgesteld of de nieuw verworven kennis in de praktijk wordt gebruikt. De CCMO heeft echter geen formatie om gericht scholing te kunnen organiseren. Waar mogelijk participeert de CCMO wel in scholing en voorlichting. Sinds 2011 participeert de CCMO in de jaarlijkse NVMETC-scholingsdagen voor leden van METC's. Ook droeg de CCMO bij aan BROK- cursussen in een paar UMC's en GCP-cursussen van STZ-ziekenhuizen. Daarnaast heeft de CCMO in 2012 de website [Onderzoekwijs](#) gelanceerd, een thematisch opgezette e-learning waar onderzoekers kennis kunnen vergaren over regels en procedures die gelden bij de indiening en uitvoering van klinisch onderzoek. Jaarlijks geeft de CCMO een overzicht van haar presentaties in haar jaarverslag. In 2013 is vanuit het DCTF Masterplan de werkgroep Scholing en Kennisdelen gestart, waaraan de CCMO deelneemt.

Transparantie

De CCMO streeft naar meer transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit is voor alle betrokkenen van groot belang, niet in de laatste plaats voor de deelnemende proefpersonen. Daarbij gaat het enerzijds om openheid ter zake van het onderzoek zelf dat in Nederland wordt uitgevoerd, anderzijds om openheid ter zake van het toetsingssysteem. Sinds eind 2009 maakt zij kerngegevens uit het ABR-formulier samen met het besluit van de erkende METC of CCMO automatisch openbaar via het openbare CCMO-register. Opname in dit register vindt plaats nadat de beoordeling door de toetsingscommissie is afgerond en is geregistreerd in ToetsingOnline. Uitzondering hierop vormen de ABR-kerngegevens van fase-I-studies met gezonde vrijwilligers. Openbaarmaking van deze gegevens vindt niet direct plaats nadat het besluit van de oordelende METC is geregistreerd, maar zes maanden daarna. In 2009 gaf 78 procent van alle verrichters toestemming voor openbaarmaking in het CCMO-register. Dit percentage is gestegen tot 100 procent in de periode 2011-2013.

Wat betreft de transparantie van het toetsingssysteem zelf, is vooral webportal ToetsingOnline van belang. Langs deze weg kunnen alle betrokkenen zich op de hoogte stellen van de (voortgang van de) beoordeling van de onderzoeksdossiers.

Op de website van de CCMO kan iedereen de samenstelling van de CCMO en de erkende METC's vinden, alsmede hun reglementen, klachtenregelingen, beoordelingstarieven en jaarverslagen. Daarnaast maakt de CCMO de belangen en (neven)functies van haar eigen (plaatsvervangende) leden openbaar. Deze zijn alle te vinden op de website van de CCMO en worden jaarlijks geactualiseerd.

3.6 Rechtsbescherming (administratief beroep en bezwaar)

Bezwaar en administratief beroep zijn beide bestuurlijke voorprocedures waarin een besluit van een bestuursorgaan opnieuw wordt getoetst.

Bij de totstandkoming van de WMO is specifiek voor het administratief beroep bij de CCMO gekozen om daarmee de eenheid in de decentrale besluitvorming op dit specifieke medisch-ethische gebied te bevorderen. De besluiten van de CCMO zelf zijn vatbaar voor bezwaar.

De functie van beide procedures is nagenoeg gelijk: het voorkomen van onnodige beroepen bij de rechter, rechtsbescherming en verhoging van de kwaliteit van de besluitvorming. Met andere woorden, in deze fase wordt een appèl gedaan op het vermogen om er samen uit te komen.

Tijdens beide procedures worden meningsverschillen op basis van inhoudelijke argumenten door deskundigen besproken. Voor zowel de farmaceutische industrie als de Nederlandse Vereniging van METC's is dit dan ook de reden geweest om destijds bij het ministerie van VWS te pleiten voor het herstel van de administratieve beroepstaak bij de CCMO voor geneesmiddelenonderzoek.

Met de terugkeer van de volledige administratief beroepstaak bij de CCMO met ingang van juli 2012, is sindsdien een stijging te zien van het aantal beroepen. Ging het in 2012 om totaal vier ingediende beroepen, in 2013 is zevenmaal administratief beroep aangetekend, waarbij het in vier gevallen ging om geneesmiddelenonderzoek.

Tabel 6. Bij de CCMO aangetekend administratief beroep en ingediende bezwaarschriften

| jaar | administratief beroep | bezwaar |
|------|-----------------------|---------|
| 2009 | 3 | 5 |
| 2010 | 2 | 6 |
| 2011 | 3 | 13 |
| 2012 | 4 | 4 |
| 2013 | 7 | 4 |

De logistiek rond de behandeling van een administratief beroeps of bezwaar is voor de CCMO en haar secretariaat arbeidsintensief. In de meeste gevallen maken partijen gebruik van het recht om te worden gehoord en wordt zodoende een hoorzitting belegd. De insteek tijdens de hoorzitting is in beide procedures primair gericht op overleg en het bereiken van een oplossing. Zoveel mogelijk wordt geprobeerd overeenstemming te bereiken, zeker bij de behandeling van een administratief beroep waar de CCMO enigszins de rol van geschillenbeslechter vervult. Na een gegrond beroep dient de betreffende METC het nieuwe vervangende besluit van de CCMO en de verdere behandeling en controle op het protocol immers (weer) over te nemen.

De CCMO heeft onlangs het verloop van de administratief beroepen sinds haar oprichting in 1999 in kaart gebracht. Vanaf 1999 namen de erkende METC's in totaal 457 negatieve besluiten. In verband hiermee zijn 44 administratieve beroepen bij de CCMO ingediend. Van deze beroepen was het merendeel (30, te weten 68%) ongegrond. Methodologische aspecten vormden daarbij relatief vaak een afwijzingsgrond voor de CCMO. Aan de erkende METC's is als aandachtspunt meegegeven hun besluiten uitgebreid te motiveren omdat hiermee in bepaalde gevallen een administratief beroep en/of een gegrondverklaring van het beroep kan worden voorkomen.

Het aantal bezwaren dat bij de CCMO wordt ingediend is vrij constant, zij het dat het aantal bezwaren in 2011 opmerkelijk kan worden genoemd. De CCMO heeft hier geen verklaring voor. Bij

de ingediende bezwaren tegen een negatief primair of nader besluit van de CCMO valt op dat de onderzoekers relatief vaak nieuwe feiten en omstandigheden na het primaire besluit en/of een nadere (overtuigende) onderbouwing tijdens de hoorzitting aanvoeren. Ook wordt een ingediend bezwaar regelmatig ingetrokken omdat een gesprek met de CCMO bij de onderzoeksgroep/de verrichter tot andere inzichten heeft geleid.

De hoorzitting vormt een belangrijk aspect van de bezwaar- en beroepsprocedure. Tijdens een hoorzitting wordt namelijk duidelijk wat de kern van het geschil betreft. Het is daarmee een goed middel om voor alle partijen uitwisseling en verheldering van standpunten mogelijk te maken en mogelijke oplossingen te verkennen. Onnodige rechtsgang wordt op deze wijze voorkomen. Op deze manier werkt de CCMO aan kwaliteitsborging en -verbetering aangaande twee van haar kerntaken: die van toetsende commissie en die van instantie voor administratief beroep.

De gevolgde aanpak en procedures vergen veel ondersteuning en planning, maar leveren tegelijkertijd veel nuttige feedback op uit het veld over complexe zaken rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. De procedure in administratief beroep verschaft de CCMO daarnaast veel inzicht in het toetsingsproces en de besluitvorming van erkende METC's en de daarbij optredende dilemma's.

Bij diverse partijen blijkt veel waardering te bestaan voor de taak van de CCMO als instantie voor bezwaar en administratief beroep. In het 15-jarige bestaan van de CCMO is het nog niet voorgekomen dat een partij na een uitspraak van de CCMO in bezwaar of beroep hiertegen beroep instelde bij de bestuursrechter.

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 1700 besluiten genomen over protocollen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. In minder dan 5 procent daarvan is het besluit negatief. In minder dan 20 procent daarvan stellen indieners hiertegen administratief beroep in of komen zij hiertegen in bezwaar.

Ondanks dat de commissie tevreden is met de wijze waarop invulling wordt gegeven aan de procedure in bezwaar of administratief beroep, werkt de CCMO momenteel aan verdere verbetering van de procedure voor de behandeling van beroepen en bezwaren. Uitgangspunt is de doorlooptijd van een bezwaar of administratief beroep verder te verkorten. Het plannen van een datum voor een hoorzitting waarbij alle partijen aanwezig kunnen zijn, kost in de praktijk vaak veel tijd. Met name in de beroepsprocedure, waarbij meerdere partijen zijn betrokken, zorgt dit regelmatig voor vertragingen in de procedure en overschrijding van de beslistermijn. De CCMO beraadt zich op een werkwijze die deze vertraging kan voorkomen.

Ook bezint de CCMO zich op de intensiteit van de *beleidsmatige* toetsing in administratief beroep, waarover in de jurisprudentie en literatuur verschillende inzichten bestaan. Tot slot wenst de CCMO met het oog op het bevorderen van eenheid in de decentrale besluitvorming, haar besluiten in administratief beroep in bredere zin te delen met alle erkende METC's.

3.7 Digitalisering

Eén van de aanbevelingen uit de tweede evaluatie van de WMO was de oproep aan de CCMO om kritisch te bekijken of vereenvoudiging van de documentatie en administratie van geneesmiddelenonderzoek mogelijk is. De CCMO is een groot voorstander van verdere digitalisering van het toetsingsproces voor al het WMO-plichtige onderzoek. Zij is van mening dat digitalisering van grote waarde is voor het efficiënter maken van het toetsingsproces en het verminderen van de administratieve lasten voor onderzoekers en METC's. Ook ziet zij digitalisering

als een belangrijke voorwaarde om tot meer transparantie te komen. De CCMO investeert dan ook al jarenlang in de digitalisering van het toetsingsproces en haar eigen werkprocessen. De webportal ToetsingOnline voor de indiening, registratie en beoordeling van WMO-plichtig onderzoek vormt hiervoor een belangrijke basis. Het aantal geregistreerde gebruikers is gestegen van ruim 6.000 begin 2009 naar bijna 15.000 eind 2013.

Eind 2012 heeft de CCMO besloten om de bouw van grote modules in ToetsingOnline tijdelijk stop te zetten. Enerzijds had de CCMO de keuze gemaakt om ToetsingOnline een audit te laten ondergaan om ervan verzekerd te zijn dat alle gegevens binnen de applicatie veilig zijn opgeslagen. Anderzijds om te kunnen voldoen aan de richtlijnen die zijn uitgezet voor de Rijksoverheid met betrekking tot automatiseringssystemen en software. Dit vergt veel tijd en met regelmaat financiële investeringen voor onder meer het ontwikkelen en uitvoeren van nieuwe releases en het (laten) uitvoeren van audits.

In 2013 heeft ToetsingOnline als resultaat van de audit een aantal aanpassingen ondergaan. Deze aanpassingen betroffen een aantal beveiligingsverbeteringen en een verhuizing naar een beter beveiligde serveromgeving. Dit resulteerde onder meer in een betere performance van het systeem. Hiermee is de basis gelegd voor de verdere ontwikkeling van ToetsingOnline, zoals het volledig digitaal indienen van het onderzoeksdossier in ToetsingOnline.

De CCMO is daarnaast sinds 2013 een van de leden van de EU-portal Expert Group, ingesteld door de European Medicines Agency (EMA) en de Europese Commissie, voor de ontwikkeling van de EU-portal en EU-database op grond van de Europese Verordening voor geneesmiddelenonderzoek (zie blz. 45). In toekomstige ontwikkelingen van ToetsingOnline zal de CCMO rekening houden met een mogelijke koppeling met deze systemen.

4 Wet en praktijk: enkele aandachtspunten

4.1 Inleiding

In het tweede hoofdstuk zijn de samenstelling en taken van de CCMO beschreven, zoals deze wettelijk zijn vastgelegd. Vervolgens is in hoofdstuk 3 beschreven op welke wijze daaraan in de periode 2009-2013 in de praktijk vorm is gegeven. In belangrijke mate is voortgebouwd op hetgeen in de periode daarvoor reeds tot stand is gebracht. Tegelijk heeft zich wel een aantal veranderingen voorgedaan. Naar aanleiding van onder meer een nadere analyse en uitwerking van de CCMO-taken in de toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* (2009), is in de verslagperiode voorzien in versterking en verbetering van de toezichttaken. Daarnaast heeft de CCMO verder ingezet op de twee belangrijke pijlers onder het decentrale toetsingssysteem, te weten coördinatie en harmonisatie. Gewerkt is aan een verdere professionalisering van de toetsing, ruimere ondersteuning van de erkende METC's, grotere transparantie van het toetsingssysteem en het wetenschappelijk onderzoek en digitalisering.

In dit hoofdstuk wil de commissie een aantal aandachtspunten benoemen die zij signaleert bij de uitoefening van haar wettelijke taken. Waar mogelijk doet zij ook voorstellen voor verandering en/of verbetering. Aan het eind van dit hoofdstuk wordt terugblikkend de balans opgemaakt en vooruitgekeken. Die vooruitblik is noodzakelijk in het licht van de komende Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Hieronder wordt echter eerst stilgestaan bij de in de verslagperiode uitgevoerde evaluaties van de voor de commissie twee meest relevante wetten, de WMO en de Embryowet.

4.2 Evaluatie WMO en Embryowet

In het voorjaar van 2012 is de wettelijk verplichte evaluatie van de WMO gepubliceerd. Net als in het eerste evaluatierapport was de belangrijkste conclusie van dit onderzoek dat de WMO in het algemeen goed functioneert. Het onderzoek mondt uit in aanbevelingen aan verschillende partijen, waarvan een aantal relevant is voor de uitvoeringspraktijk van de CCMO. Een aantal punten had voor het verschijnen van het evaluatierapport overigens al de aandacht van de CCMO en specifieke activiteiten waren daarop al gericht. De aanbevelingen van de onderzoekers, betrekking hebbend op de onzekerheid over de reikwijdte van de WMO, de administratieve lasten van het toetsingsproces, de behoefte aan scholing voor de erkende METC's, de informatie over de verzekering voor proefpersonen op de CCMO-website en vereenvoudiging van de documentatie en administratie van geneesmiddelenonderzoek, worden door de CCMO ondersteund.

Rond de reikwijdte van de WMO besteedt de CCMO al veel aandacht aan het inventariseren van studies waarbij de reikwijdte als problematisch wordt ervaren. Zo heeft de CCMO de afgelopen jaren bijvoorbeeld vruchtbaar overleg gevoerd met de Decanen Sociale Wetenschappen (DSW). Deze gesprekken werpen hun vruchten af en leidden tot afspraken binnen dit onderzoeksveld. Een dergelijke thematische aanpak verdient volgens de CCMO de voorkeur boven de aanbeveling uit de tweede evaluatie van de WMO waarbij aan de hand van alle ingediende onderzoeksprotocollen data worden verzameld die vervolgens ook moeten worden geanalyseerd en beoordeeld. Een dergelijke aanpak is arbeidsintensief en kostbaar.

De CCMO blijft kritisch waar het administratieve lasten betreft en onderneemt actie bij signalen uit

het veld over specifieke knelpunten. Een recent voorbeeld is de nieuwe Richtlijn Externe Toetsing 2012 waar de CCMO in de verslagperiode veel energie in heeft gestoken (zie 3.5, blz. 31). Ook de gesignaleerde behoefte aan scholing voor erkende METC's en hun secretariaten vindt de CCMO van groot belang. Binnen de grenzen van haar capaciteit besteedt de CCMO aandacht aan informatievoorziening, geeft zij presentaties en cursussen aan onderzoekers en medewerkers van erkende METC's en beantwoordt zij vragen van onderzoekers en leden van toetsingscommissies. Tevens heeft de CCMO de e-learning Onderzoekswijs ontwikkeld om zo efficiënt en effectief mogelijk in de behoefte aan scholing te kunnen voorzien. Specifiek voor de erkende toetsingscommissies organiseert de CCMO driemaal per jaar een secretarissenwerkgroep en tweemaal per jaar een voorzittersoverleg. De CCMO wil in de komende jaren (nog) meer investeren in de begeleiding en ondersteuning van de METC's. Uitgangspunt is te allen tijde dat dit op een zo efficiënt mogelijke wijze leidt tot een verhoging van de kwaliteit van de medisch-ethische toetsing en het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. De CCMO is het eens met de schrijvers van het rapport dat de website van de CCMO ook informatie over de proefpersonenverzekering moet bevatten die nadrukkelijk tot hen is gericht. Zij heeft deze informatie aan haar website toegevoegd. De CCMO zal deze informatie verder aanpassen nadat het nieuwe Verzekeringsbesluit wordt aangenomen.

Verder is ook de vereenvoudiging van de documentatie en administratie van geneesmiddelenonderzoek voor de CCMO een punt van aandacht. Zij is voorstander van verdere digitalisering van het toetsingsproces (zie 3.7, blz. 35). Dit zal zorgen voor een afname van de administratieve lasten bij zowel onderzoekers als toetsingscommissies. Daarnaast is de CCMO van oordeel dat het goed is om de vereiste documentatie, in het bijzonder de formulieren, onder de loep te nemen. Het ligt daarbij in de rede ook te bezien wat de consequenties zullen zijn van de Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De aanbeveling uit het evaluatierapport dat erkende METC's een onderzoeksprotocol van onvoldoende kwaliteit sneller moeten afwijzen, wordt niet door de CCMO gesteund. Het direct afwijzen van een onderzoeksprotocol - in plaats van het aanmoedigen tot verbetering - draagt niet per definitie bij aan een efficiënter toetsingsproces. Het sneller afwijzen van onderzoeksprotocollen zal eerder leiden tot een toename van het aantal bezwaarschriften en administratieve beroepen (zie ook 3.6, blz. 34). Dat maakt het toetsingsproces niet efficiënter. De CCMO is alleen voorstander van het direct afwijzen van een onderzoeksprotocol indien wordt ingeschat dat het niet binnen een redelijke termijn te repareren is. Voorkomen moet worden dat een toetsingscommissie 'mede-eigenaar' van het protocol wordt. Initiatieven om onderzoekers beter te scholen in het opzetten en uitvoeren van klinisch wetenschappelijk onderzoek (zoals de e-learning Onderzoekswijs) kunnen bijdragen aan de verbetering van onderzoeksprotocollen.

Het rapport van de evaluatie van de Embryowet verscheen in november 2012. Zoals ook bij de eerste evaluatie in 2006 is geconstateerd, wordt de belangrijkste doelstelling van de wetgever gerealiseerd. In het rapport worden echter ook knelpunten genoemd, waarvan een deel al bij de eerste evaluatie in beeld kwam. De in het eerste rapport gestelde vragen over het verbod op geslachtskeuze om niet-medische redenen hebben hun geldigheid nog niet verloren. Verder vormt het verbod op het doen ontstaan van embryo's volgens de rapporteurs een belemmering voor belangrijk wetenschappelijk onderzoek. Met name het belang van preklinisch embryo-onderzoek als onderdeel van de verantwoorde introductie van nieuwe voortplantingstechnieken zou aanleiding moeten zijn dit verbod op te heffen. Ook is er volgens het evaluatierapport reden om opnieuw te kijken naar de termijn waarbinnen embryo's in vitro voor onderzoeksdoeleinden mogen worden

doorgekweekt. De vraag rijst verder of de definities van de begrippen 'geslachtscellen' en 'embryo' wel adequaat zijn. Een ruimere definitie van de term 'embryo' wordt aanbevolen, zodat ook niet-levensvatbare embryo's onder de reikwijdte van de wet worden gebracht.

In hun aanbevelingen richten de rapporteurs zich op de wetgever, instellingen en beroepsgroep. Om die reden heeft de CCMO geen aanleiding gezien zich expliciet over de aanbevelingen uit te spreken. In de zomer van 2013 heeft de minister van VWS op de conclusies en aanbevelingen van het rapport gereageerd.

4.3 Wet- en regelgeving

Net als in haar vorige rapportage moet de CCMO vaststellen dat de totstandkoming van wet- en regelgeving in de regel lang op zich laat wachten. Dit geldt bijvoorbeeld voor de regulering van het gebruik van lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, meer in het bijzonder ook de problematiek van de biobanken. Gedurende een zeer lange periode wordt al gewacht op een passende regeling van deze kwestie. Enig concreet uitzicht hierop wordt nog niet geboden. De CCMO onderstreept hier nog eens nadrukkelijk het belang van een passende regeling voor het verzamelen, bewaren en gebruiken van lichaamsmateriaal, en de toetsing ervan in het kader van voorgenomen onderzoek. In de visie van de CCMO dient een dergelijke regeling een passend beschermingsniveau voor donoren/proefpersonen te bieden en voldoende ruimte te laten voor wetenschappelijke ontwikkelingen.

Ook de verruiming van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen dat niet aan henzelf ten goede kan komen, laat inmiddels lange tijd op zich wachten. Volgend op de oproep van de CCMO in 2006 tot het voeren van een discussie hieromtrent en de daarop volgende bevindingen van de commissie-Doek eind 2009, is een (aangepast) wetsvoorstel tot verruiming in december 2012 naar de Tweede Kamer gestuurd. De plenaire behandeling van het voorstel heeft tot op heden nog niet plaatsgevonden. De CCMO heeft begrip voor de nodige omzichtigheid en zorgvuldigheid waarmee het wetsvoorstel sinds de indiening is omgeven, maar zij betreurt met het oog op het belang van de voortgang van het medisch-wetenschappelijk onderzoek op dit terrein desalniettemin de lange weg die het voorstel inmiddels heeft afgelegd.

Verder laat ook de behandeling van het voorstel tot wijziging van de WMO om het melden van ernstige ongewenste voorvallen (*serious adverse events*, SAE's) voor geneesmiddelenonderzoek en overig WMO-plichtig onderzoek gelijk te trekken, lang op zich wachten.

Aanleiding voor deze wijziging was het rapport dat de CCMO, IGZ en VWA in december 2009 uitbrachten over de PROPATRIA-studie. Hierin werd onder meer geconstateerd dat voor niet-geneesmiddelenonderzoek de melding van ernstige ongewenste voorvallen niet duidelijk in de wet is verankerd. De Raad van State heeft in haar advies de strekking van het wetsvoorstel onderschreven.²⁰ Een concept van het wetsvoorstel is voorgelegd aan de CCMO, erkende METC's en de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC). Allen vinden de wijzigingen duidelijk en onderschrijven de noodzaak ervan.

De CCMO is voornemens om samen met de NVMETC een leidraad op te stellen voor het melden en beoordelen van ernstige ongewenste voorvallen nadat het voorstel in de WMO is opgenomen. Plenaire bespreking van het voorstel in de Tweede Kamer heeft echter nog niet plaatsgevonden.

²⁰ Kamerstukken II 2012/13, 33 646 nr. 4

In haar jaarverslag van 2010 heeft de CCMO, mede naar aanleiding van de bevindingen in het PROPATRIA-rapport, gepleit voor een andere (centrale) aanpak van de proefpersonenverzekering. Ook in het tweede evaluatierapport van de WMO uit 2012 zijn diverse knelpunten benoemd rond de verzekering voor proefpersonen, met name gericht op de daarin geregelde dekking. De minister van VWS heeft toegezegd breed te zullen onderzoeken wat de mogelijkheden zijn. In een werkgroep opgezet door de Dutch Clinical Trial Foundation is gekeken naar oplossingen. Aan het einde van de verslagperiode werd duidelijk dat het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zal worden aangepast. De mogelijkheden van een centrale regeling van de proefpersonenverzekering zullen verder worden verkend. Een nieuwe, aangepaste, regeling voor de proefpersonenverzekering is hiermee nog niet voorhanden. In 2012 heeft de CCMO aan de minister gevraagd te willen bezien in hoeverre er in bijzondere omstandigheden mogelijkheden kunnen zijn tot het elektronisch verlenen van toestemming voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. In een administratief beroepsprocedure waarin de CCMO de vraag kreeg of digitale toestemming voldoet aan de eisen uit de WMO, hield zij vast aan de stringent in de WMO neergelegde eis van schriftelijke toestemming. De waarborg dat degene die instemt ook daadwerkelijk de informatie krijgt gepresenteerd en heeft begrepen, wordt vooralsnog bij het elektronisch verlenen van toestemming onvoldoende geacht. Desalniettemin ziet de CCMO dat deze eis in de praktijk in specifieke gevallen praktische problemen met zich kan meebrengen. Gesprekken tussen VWS en de CCMO hebben helaas nog niet tot een oplossing geleid.

Naar het oordeel van de CCMO is in het algemeen meer vaart nodig bij het tot stand brengen en aanpassen van wet- en regelgeving. Soms moet jaren worden gewacht op het wegnemen van nodeloze belemmeringen voor onderzoek. Een voorbeeld hiervan was het mogelijk maken van risicoloos foetaal onderzoek, waarop de Embryowet na lange tijd in september 2013 is aangepast.

4.4. De CCMO

Samenstelling

De samenstelling van de CCMO is bij wet geregeld. Bepaald is dat zij tien met namen genoemde disciplines telt, terwijl het maximum aantal leden is gesteld op vijftien. Dat een maximum is gesteld aan het aantal leden, is op zichzelf juist. Dat het op vijftien is gesteld, is betrekkelijk willekeurig. Vanuit de commissie is de wens geuit tot een evenwichtiger verdeling van werkzaamheden te komen. In dit verband is van belang dat de werkzaamheden van de commissieleden en haar plaatsvervangers zich niet beperken tot de beoordeling van onderzoeksprotocollen en maandelijkse plenaire vergaderingen. Ook buiten de plenaire vergaderingen om worden de (plaatsvervangend) leden in toenemende mate ingezet ten behoeve van - onder andere - de toezichthoudende taak van de CCMO en bij de behandeling van bezwaar en administratief beroep. Daarnaast wordt extra inzet van de leden verlangd in het kader van de deelname van de CCMO als bevoegde instantie aan de Vrijwillige Harmonisatie Procedure (VHP, zie Bevoegde instantie 4.6, blz. 44).

Het aanbod van protocollen en andere werkzaamheden is in de praktijk variabel en in de tijd aan verandering onderhevig. Dit resulteert in een ongelijke belasting van de verschillende disciplines (in casu leden). Conform het CCMO-reglement hebben plaatsvervangende leden toegang tot de CCMO-vergaderingen, ook als zij niet als plaatsvervanger zijn opgeroepen. Van deze mogelijkheid wordt gebruikgemaakt, maar dit draagt onvoldoende bij aan de gewenste evenwichtiger verdeling. Een uitbreiding van het aantal leden dan wel een flexibeler invulling van (de aanwezigheid van)

disciplines bij de plenaire vergadering is wenselijk, zonder dat afbreuk wordt gedaan aan de werkbaarheid van de commissie. Ook met het oog op het dynamische karakter van de toetsingstaak is het van belang dat er flexibiliteit is ten aanzien van de samenstelling van de CCMO. Enerzijds scheidt dit ruimte voor het opnemen van nieuwe disciplines in de commissie, anderzijds ontstaat er zo meer ruimte voor dubbelbezettingen. Zo heeft de commissie behoefte aan uitbreiding van het aantal artsen afkomstig uit een brede medische discipline. Een meer flexibele invulling van de (aanwezigheid van) disciplines bij de plenaire vergadering, maakt wel een wijziging van de WMO noodzakelijk.

Secretariaat

Het goed functioneren van de CCMO en een efficiënt verloop van de vergaderingen vereisen een goede voorbereiding door het secretariaat. Verhoudingsgewijs neemt het voorbereiden en beoordelen van onderzoeksprotocollen veel tijd in beslag. Ook voor beleidsmatige zaken is het zwaartepunt bij het secretariaat komen te liggen. Tevens vervult het secretariaat een steeds belangrijker rol bij de ondersteuning van de (secretariaten van de) erkende METC's en het onderzoeksveld. Daarnaast vraagt de taak als bevoegde instantie veel aandacht en nemen de contacten in het kader van de Europese samenwerking toe. Als gevolg van een en ander wordt de werkdruk op het secretariaat als bijzonder hoog ervaren.

Net als de commissie kent het secretariaat een multidisciplinaire samenstelling. Als gevolg van de uitvoering van de taak van bevoegde instantie en de deelname aan de VHP, maar ook ter ondersteuning van de commissie bij de toetsing van onderzoeksprotocollen, is er op het secretariaat in toenemende mate behoefte aan een medewerker vanuit de discipline farmacie.

Relatie met het ministerie van VWS

De CCMO opereert als zelfstandig bestuursorgaan binnen de kaders die door de wet en de minister van VWS worden gesteld. In een aantal opzichten is de CCMO dus afhankelijk van de wetgevende en beleidsmatige initiatieven van het departement. Door het verbreken van de wettelijke verankering in de Gezondheidsraad in juli 2012, is het contact met het ministerie directer en zijn de lijnen helderder. Met de directies Publieke Gezondheid/Ethiek (PG/E) en Geneesmiddelen en Medische Technologie (GMT) vindt gelijktijdig periodiek overleg plaats. De lijnen binnen het ministerie zijn verkort en de samenwerking is constructief en prettig. Ook de deelname van de CCMO - als een van de overheidspartijen - aan de geneesmiddelenketen ervaart zij als positief. In 2013 liet het ministerie door bureau Significant de mogelijkheden onderzoeken tot de vorming van een centrale organisatie voor de registratie en kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Uit het rapport blijkt onder meer dat de ketenpartijen van mening zijn dat de scheiding tussen beleidsmatige, uitvoerende en toezichttaken binnen de keten goed is vastgelegd. Ook is binnen de taakgebieden sprake van een goede scheiding van verantwoordelijkheden. Op een enkel aspect na, zijn de verantwoordelijkheidsgebieden helder en overlappen ze elkaar niet. Op het niveau van de voorzitters verloopt de samenwerking tussen de ketenpartijen goed. De CCMO kan zich in deze analyse vinden. De kracht van het huidige systeem is immers dat de CCMO onafhankelijk opereert van de registratie (CBG). Ditzelfde geldt voor de onafhankelijke positie van de CCMO ten opzichte van erkende METC's. Samenvoeging van deze ZBO's in één publiekrechtelijke ZBO ligt zodoende niet voor de hand. Bovendien geldt dat het takenpakket van zowel de CCMO als de erkende METC's breder is dan de geneesmiddelenketen.

Tarieven voor beoordeling

De CCMO is voor de financiering volledig afhankelijk van het departement. Deze financiering is de

laatste jaren ontoereikend geweest om de ambities van de CCMO waar te maken. Sinds juli 2012 heeft zij net als de erkende METC's de mogelijkheid een tarief in rekening te brengen voor de beoordeling van onderzoeksprotocollen. Zij is daar geen voorstander van. Anders dan de erkende METC's, is de CCMO niet alleen een toetsingscommissie; zij houdt daarnaast toezicht en treedt op als beroepsinstantie. Het is onwenselijk, en ook ongebruikelijk, dat een toezichthouder voor haar inkomsten (mede) afhankelijk wordt van belanghebbenden. Daar komt bij dat slechts bij een beperkt aantal protocollen het in rekening brengen van een substantieel tarief aan de orde kan komen, te weten de door de industrie geïnitieerde protocollen. Met de daaruit voortvloeiende inkomsten zou slechts een klein deel van de totale begroting kunnen worden gedekt. Bovendien zou dit leiden tot vertragingen en hogere administratieve lasten.

4.5 Toetsing

Centrale of decentrale toetsing

In de afgelopen periode is er geen verandering geweest in het aantal onderzoeksterreinen waarvoor de CCMO bevoegd is op grond van de WMO en het Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB). De CCMO is van mening dat toetsing door de CCMO alleen is aangewezen als daarvoor een goede reden bestaat. Centrale toetsing wordt minder noodzakelijk als een therapie gangbaar wordt of wanneer de grenzen van wat wel en niet toelaatbaar is in een bepaald vakgebied duidelijk kunnen worden gedefinieerd. De CCMO vindt voorts nog, gelet op haar positie en deskundigheid, dat centrale toetsing voor de meeste van de aan haar toegekende onderzoeksterreinen terecht is. Een uitzondering hierop is de aanwijzing op grond van artikel 1, lid c van wetenschappelijk onderzoek waarbij middelen waarop artikel 2 of artikel 3 van de Opiumwet van toepassing is, in farmaceutische vorm worden voorgeschreven aan personen die aan die middelen zijn verslaafd, in het kader van de behandeling van de verslaving aan die middelen. Onderzoek op dit terrein is in 1996 gestart met de oprichting van de Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden (CCBH). Vanuit overheidswege werd het noodzakelijk geacht dat alle activiteiten op dit terrein werden gebundeld. Ook de toetsing van onderzoeksprotocollen op dit terrein diende centraal plaats te vinden. Dit werd in eerste instantie gedaan door de toenmalige Kerncommissie Medische Ethiek en is bij de inwerkingtreding van de WMO aan de CCMO overgedragen. Inmiddels zijn de onderzoeksprojecten afgerond, bestaat de CCBH niet meer, en is de CCMO van mening dat de aanwijzing voor centrale toetsing kan komen te vervallen.

Ook rijst de vraag of het beoordelen van studies gericht op de ontwikkeling van een vaccin nog op het terrein van de CCMO ligt of inmiddels ook decentraal door de erkende METC's kan worden beoordeeld. Dit omdat de bijzondere omstandigheid waardoor dit type onderzoek aan de CCMO is toebedeeld, niet langer relevant is. Bij onderzoek naar vaccins is een klinisch voordeel in de vorm van een therapeutisch effect veelal niet direct te meten. Dit leidde in het verleden tot veel discussie over het al dan niet therapeutische karakter van onderzoek als dit bij minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen zou plaatsvinden. Door al het onderzoek met vaccins aan de CCMO toe te wijzen, wilde de overheid bewerkstelligen dat aan deze onduidelijkheid en de bijkomende vertraging in het beoordelingsproces een einde kwam. Als blijkt dat de grens voor wel of niet therapeutisch onderzoek met vaccins na jarenlange ervaring met de toetsingspraktijk duidelijker is, valt te overwegen om het vaccinonderzoek decentraal te laten toetsen. De CCMO heeft in 2009 wel al besloten om niet langer meer onderzoeksprotocollen met geregistreerde vaccins zelf te beoordelen door een minder ruime uitleg te geven aan 'studies gericht op de ontwikkeling van een vaccin'. Uiteraard blijft de beoordeling van al het niet-therapeutisch

interventieonderzoek naar vaccins bij minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen op grond van de WMO artikel 2, lid 2, onder b wel voorbehouden aan de CCMO. De CCMO ziet daarnaast een maatschappelijke grond voor de centrale toetsing van onderzoek naar vaccins bij een uitbraak van een epidemie, zoals in het verleden bij de Aziatische vogelgriep H5N1, Q-koorts of, recent, bij het ebolavirus.

Transparantie

Transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek is en blijft voor de CCMO een belangrijk aandachtspunt. Transparantie is een belangrijke waarborg voor de onafhankelijkheid van het toetsingssysteem, en daarmee ook voor de kwaliteit van de toetsing en het publieke vertrouwen daarin. De samenleving vraagt om meer inzicht in onderzoek dat bij mensen wordt uitgevoerd. Toch komen belangrijke uitkomsten van klinische studies niet altijd in de openbaarheid. De afgelopen jaren is gelukkig een ontwikkeling gaande waarbij de politiek de eerste stappen heeft gezet naar verplichting tot openbaarmaking van onderzoeksresultaten. Bij de laatste wijziging van de WMO is in deze wet opgenomen dat de CCMO onderzoeksresultaten zal opnemen in het openbare CCMO-register, tenzij daartegen door de verrichter bezwaar is gemaakt. Zodra het CCMO-register hierop is aangepast, wordt dit een toetsingsgrond bij de beoordeling van WMO-plichtig onderzoek. Door de tijdelijke stop in de ontwikkeling van ToetsingOnline, die als indieningsportal dient voor het CCMO-register (zie 3.7 Digitalisering, blz. 35), was de module voor het uploaden van onderzoeksresultaten eind 2013 nog niet gereed. Gezien het grote belang hiervan, zal dit in de revisie van ToetsingOnline worden meegenomen.

Meer transparantie is van belang voor alle betrokkenen en draagt bij aan het vertrouwen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarbij zijn patiënten in toenemende mate geïnteresseerd in onderzoek naar 'hun' ziekte en gaan zij soms ook gericht op zoek naar klinische studies.

Redacteuren van medische tijdschriften verlangen op hun beurt van onderzoekers openheid over (voorgenomen) studies. De hoop is dat hiermee eveneens medische fraude wordt voorkomen en dat vergelijkbaar, mogelijk risicovol of overbodig onderzoek wordt vermeden. Ook voor de industrie kan meer transparantie over onderzoek met mensen voordelig zijn. Als uit eerdere klinische studies blijkt dat een bepaalde interventie, hulpmiddel of geneesmiddel niet het gewenste effect heeft, zijn verdere investeringen daarin mogelijk minder nuttig. Mensen en middelen kunnen dan beter worden ingezet voor andere producten of toepassingen die wel veelbelovend zijn.

De CCMO is voorstander van één landelijk openbaar register waarin niet alleen de kerngegevens van het onderzoek staan, maar waarin ook de oordelen van de commissies, de voortgang en de onderzoeksresultaten openbaar zijn. Graag ziet zij ook dat inzichtelijk wordt gemaakt wat de wijzigingen zijn van het onderzoek zoals initieel ingediend en na afronding ervan. Verder steunt zij de wens van verschillende patiëntenorganisaties om de informatie over lopende onderzoeken in Nederland beter toegankelijk te maken, zodat potentiële proefpersonen zelf kunnen zoeken naar studies die mogelijk voor hen interessant zijn. Op dit moment is dit in Nederland erg versnipperd.

Tegengaan onnodige bureaucratie

In de praktijk wordt de indiening en beoordeling van onderzoeksdossiers nog steeds als een te grote administratieve last ervaren. Dit geldt zowel voor de indiener als voor de toetsende commissie. Onnodige bureaucratie dient vanzelfsprekend te worden tegengegaan. De CCMO wil dit punt nog voortvarender aanpakken dan de afgelopen jaren. Zij wil zich blijven inspannen om de administratieve processen te stroomlijnen en erkende METC's te stimuleren administratieve handelingen te digitaliseren. Zij zal knelpunten in het toetsingsproces in kaart blijven brengen en neemt waar mogelijk het initiatief tot oplossingen. Eén van de oplossingen die zij ziet, is de digitale

indiening van het onderzoeksdossier in webportal ToetsingOnline.

4.6. Bevoegde instantie

De CCMO streeft naar een verschuiving van een marginaal toetsende naar een meer coördinerende bevoegde instantie (BI). Deze rol is al ingezet door bij de toetsing alleen dat te doen wat een erkende METC niet kan, namelijk het zoeken in de EudraVigilance-database. Indien informatie daaruit relevant is voor de beoordeling van het onderzoeksdossier, wordt die naar de betreffende erkende METC doorgestuurd. Dit doet de CCMO ook voor *alerts* die zij vanuit de EudraCT-databank krijgt toegestuurd. De taken die de CCMO heeft overgenomen van het CBG sluiten ook goed aan bij haar coördinerende rol.

Met de komst van de VHP, een gecoördineerde voorbeoordeling van multinationalaal geneesmiddelenonderzoek met de bevoegde instanties van de betrokken lidstaten, ziet de CCMO ook een coördinerende rol in het betrekken van erkende METC's bij deze procedure. Het aantal VHP-dossiers dat bij de CCMO wordt ingediend, neemt ieder jaar toe (zie VHP, blz. 26). Naar verwachting zal deze toename de komende jaren doorzetten, mede omdat als de Europese Verordening van kracht wordt, bij multinationalaal geneesmiddelenonderzoek een nagenoeg identiek beoordelingsproces zal worden gevolgd. Naast het feit dat de VHP tot versnelde goedkeuring door de bevoegde instanties in de deelnemende landen kan leiden, is het ook een uitstekende manier om ervaring op te doen met een gezamenlijke beoordeling door de Europese lidstaten. Omdat in Nederland de inhoudelijke beoordeling door de erkende METC's (en voor bepaalde typen onderzoek door de CCMO) wordt gedaan, is betrokkenheid van deze commissies zeer gewenst. Verder heeft de CCMO de ambitie om voor een substantieel aantal van de bij haar ingediende VHP-dossiers rapporterend lidstaat te zijn. Als rapporterend lidstaat is de CCMO verantwoordelijk voor het opstellen van het Engelstalige beoordelingsrapport, het verwerken van bevindingen van de overige betrokken lidstaten en de communicatie met de indiener. Dit is een niet te onderschatten taak die door daartoe gekwalificeerde wetenschappelijk stafmedewerkers moet worden uitgevoerd. De commissieleden beoordelen het onderzoeksdossier en geven advies. De uitkomst hiervan wordt door de wetenschappelijk stafmedewerker van het secretariaat verwerkt in het beoordelingsrapport.

De CCMO participeert in de VHP als bevoegde instantie en toetst in eerste instantie alleen marginaal. Gezien de toekomst van gezamenlijke Europese beoordeling heeft de CCMO echter in 2012 besloten om voor de geneesmiddelenstudies waarvoor zij de oordelende commissie is, te kiezen voor een volledige inhoudelijke toets in de VHP. Verder wilde zij voor vijf van de door haar beoordeelde geneesmiddelenstudies rapporterend lidstaat zijn. De CCMO heeft moeten constateren dat zij, gegeven de middelen en de huidige toetsingspraktijk, niet in de VHP kan participeren op de door haar gewenste wijze. In 2013 heeft de CCMO geprobeerd de erkende METC's bij de VHP te betrekken. Zij heeft echter moeten concluderen dat ook voor hen geldt dat zij zich niet actief kunnen inzetten omdat de middelen (financieel en personeel) hiervoor ontbreken. De ontvangst, beoordeling, rapportage en communicatie met andere lidstaten ten behoeve van de VHP kosten zowel het secretariaat als de commissieleden van de CCMO veel tijd. De werkzaamheden worden, hoewel dit met enige regelmaat tot een zeer hoge werkdruk leidt, binnen de huidige formatie van secretariaat en het huidige aantal commissieleden uitgevoerd.

De CCMO vindt het belangrijk dat Nederland een actieve rol heeft in de VHP. Deze keuze heeft zij gemaakt vanwege het zwaarwegend belang hiervan voor de positie van Nederland in het kader van de Europese Verordening. Een actieve rol is evenwel sterk afhankelijk van de beschikbare mensen

en middelen bij zowel de CCMO als de ondersteunende secretariaten van de erkende METC's. Daar wringt nu de schoen.

4.7 Toezicht en scholing

De CCMO heeft als taak toezicht te houden op het functioneren van de erkende METC's. Zij heeft daartoe verschillende middelen tot haar beschikking. De huidige drie vormen van toezicht - toezicht vooraf, incidententoezicht en doorlopend toezicht - zijn aanvullend en maken deel uit van een pakket aan kwaliteitsbevorderende maatregelen en initiatieven. Het faciliteren en ondersteunen van erkende METC's vanuit haar centrale positie is een wijze van kwaliteitsborging waar ook de CCMO grote waarde aan hecht. De secretarissenwerkgroep, het voorzittersoverleg, CCMO-richtlijnen, handreikingen middels notities en de standaardisering van het onderzoeksdossier (met modeldocumenten), de CCMO-website, voorlichting en het beantwoorden vragen dragen alle bij aan verdere harmonisatie en professionalisering van het medisch-ethische toetsingsproces. Het verder ontwikkelen van instrumenten ziet de CCMO als een van haar taken die voortvloeien uit haar toezichthoudende activiteiten. Zij wil de komende jaren deze taak continueren en uitbouwen.

De CCMO ziet een duidelijke koppeling tussen toezicht en kennisvermeerdering. Toezicht en kwaliteitsverbetering gaan hand in hand met opleiding en informatievoorziening. De kennis die de CCMO uit haar toezichtacties haalt, kan worden gebruikt om aandachtspunten te formuleren voor opleiding en informatievoorziening. Vanuit het toezicht kan vervolgens worden vastgesteld hoe de nieuw verworven kennis in de praktijk wordt toegepast. Hierdoor krijgt de CCMO ook inzicht in de effecten van haar toezichtacties. De CCMO ziet het ook als haar taak om te onderzoeken of de uitvoering die aan de verschillende toezichthoudende taken wordt gegeven, ook leiden tot een kwaliteitsverbetering in de werkwijze van de erkende METC's. Het ontbreekt de CCMO vooralsnog aan de middelen om dit te nader te onderzoeken en verdere invulling te geven aan haar toezichthoudende taak, al dan niet in combinatie met scholing en informatievoorziening.

De CCMO is van mening dat met de huidige beschikbare menskracht en middelen op goede wijze invulling wordt gegeven aan haar rol als toezichthouder, maar ook dat haar capaciteit op dit terrein zeer beperkt is. Gezien haar wettelijke taak van toezichthouder en de grote politieke en publieke betekenis die hieraan wordt toegekend, vooral bij incidenten, zou dit meer gestructureerd en intensiever moeten worden aangepakt. Daarbij moet ook het effect van de toezichtacties op de kwaliteit van de inhoudelijke toetsing worden meegenomen. Een constructieve wisselwerking tussen toezicht en kennisvermeerdering moet hierbij niet worden uitgesloten. De capaciteit voor een dergelijke intensievere aanpak is hiervoor, zowel in de commissie als op het secretariaat, echter ontoereikend.

4.8 Europese Verordening geneesmiddelenonderzoek

Ofschoon deze rapportage vooral is bedoeld om terug te kijken op de taakinfilling van de CCMO in de periode 2009-2013, kan het niet anders dan dat er ook een blik op de toekomst wordt gericht. Deze toekomst wordt, voor het geneesmiddelenonderzoek, in belangrijke mate bepaald door de inwerkingtreding van de nieuwe Europese Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (zoals gepubliceerd op 27 mei 2014) en de intrekking van Richtlijn 2001/20EG (Clinical Trials Regulation No 536/2014). De effectuering van de Europese Verordening vindt naar verwachting medio 2016 plaats. Het ministerie van VWS heeft een

werkgroep geformeerd om te onderzoeken welke aanpassingen in het Nederlandse toetsingssysteem nodig zijn om de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek volgens de Europese Verordening uit te voeren. Hierin zijn de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de CCMO en het ministerie van VWS vertegenwoordigd. In de opdracht aan de werkgroep is een aantal uitgangspunten geformuleerd:

- Nederland ambieert een actieve rol als rapporterend lidstaat, wat betekent dat de beoordeling snel, efficiënt en kwalitatief goed moet plaatsvinden;
- Een derde van al het WMO-plichtige onderzoek dat door de erkende METC's wordt beoordeeld, is geneesmiddelenonderzoek. Voor het overige onderzoek (circa 1200 onderzoeksdossiers) blijft de WMO van kracht.
- De huidige geïntegreerde toets van wetenschap en ethiek door een en dezelfde commissie wordt zoveel mogelijk behouden;
- Het huidige Nederlandse decentrale toetsingssysteem wordt niet onnodig losgelaten, maar een bepaalde mate van centralisatie zal nodig zijn om aan de eisen van de verordening te kunnen voldoen en het gewenste ambitieniveau te bereiken.

Na de invoering van de EU-richtlijn is de beoogde harmonisatie tussen de lidstaten uitgebleven, het aantal studies in Europa gedaald en zijn de administratieve lasten en kosten onevenredig toegenomen. De Europese Verordening is ontworpen om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de Europese Unie te harmoniseren en te vereenvoudigen. Doel is het stimuleren van grensoverschrijdend geneesmiddelenonderzoek. Overigens is de verordening ook van toepassing op nationaal geneesmiddelenonderzoek. Een van de meest ingrijpende veranderingen is het beoordelingsproces van multinationalaal onderzoek: dit moet eenvoudiger, sneller en geharmoniseerd. Hier ligt de uitdaging voor iedere lidstaat. Hoe kan het toetsingssysteem zodanig worden ingericht, dat wordt voldaan aan de beoogde harmonisatie tussen de lidstaten en tevens efficiënte en kwalitatief hoogwaardige beoordeling plaatsvindt? De bescherming van de proefpersoon en de integriteit van de data staan hierbij voorop.

Centraal in de Europese Verordening staat de EU-portal waar alle onderzoeksdossiers worden ingediend, gevalideerd en geregistreerd. Ook het hele beoordelingsproces en alle zaken die na goedkeuring van een studie moeten worden ingediend, verloopt via deze portal. De ontwikkeling van deze centrale Europese portal en de daarbij behorende EU-database - waarin een groot deel van alle informatie uit de EU-portal zal worden openbaargemaakt - is cruciaal voor het slagen van het beoogde doel. De CCMO vindt het van groot belang voor het onderzoeksklimaat in Nederland dat alle stakeholders (onderzoekers, opdrachtgevers, raden van bestuur en/of directies van instellingen waar onderzoek plaatsvindt, CRO's, erkende METC's, CCMO, et cetera) er klaar voor zijn als de Europese Verordening in werking treedt. Voorwaarde voor inwerkingtreding van de verordening is dat zes maanden daarvoor een goed functionerende Europese portal en database zijn ontwikkeld.

Het is duidelijk dat de toetsingspraktijk naar aanleiding van de Europese Verordening zal veranderen. Dit kan gevolgen hebben voor het huidige takenpakket van de CCMO. De CCMO wil zich proactief opstellen bij het implementatietraject voorafgaande aan de inwerkingtreding van de Europese Verordening. Alle voorbereidingen tot nu toe verricht de CCMO naast haar dagelijkse werkzaamheden. Om voldoende toegerust te zijn om de overgang naar de Europese Verordening soepel te laten verlopen, moet er fors worden geïnvesteerd, zowel in het om- en bijscholen van het

secretariaat, maar ook in de informatieverstrekking naar de commissie en het veld. De CCMO is een groot voorstander om conform de implementatie van de Europese richtlijn 2001/20/EG een werkgroep²¹ in te stellen waarin de veldpartijen zijn vertegenwoordigd, om zo samen een handreiking voor het veld op te stellen.

4.9 Terugblik en toekomst

Op verzoek van staatssecretaris Bussemaker presenteerde de CCMO voorjaar 2009 de toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst*. Hierin schetste de CCMO op basis van tien jaar toetsing- en toezichtervaring de ontwikkelingen in het mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek. Uitgangspunt van de toekomstvisie is een excellent decentraal toetsingssysteem met goede waarborgen voor proefpersonen en optimale dienstverlening door de CCMO en erkende METC's aan wetenschappelijke onderzoekers en de industrie. Transparantie, hoogwaardige beoordelingen en optimale dienstverlening zijn daarbij kernbegrippen. De afgelopen vijf jaar heeft de CCMO de lijn, zoals ingezet in haar toekomstvisie, verder uitgewerkt. Continue professionalisering van het decentrale toetsingssysteem is en blijft van groot belang, niet alleen ter waarborging van de bescherming van proefpersonen en verantwoorde voortgang van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland en in internationaal verband, maar ook van het gerechtvaardigde vertrouwen daarin van proefpersonen, onderzoekers, instellingen, bedrijven, overheid en het grote publiek.

In de periode 2009-2013 is allereerst gewerkt aan een kwalitatief hoogwaardige beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Kwaliteit komt uiteraard primair tot uitdrukking in deskundige en evenwichtige oordeelsvorming, maar betreft ook aspecten als transparantie van de besluitvorming, toegankelijkheid van de procedure, besluitvorming binnen de gestelde termijnen en minimale bureaucratie. Die kwaliteit betreft in de eerste plaats de toetsing die de CCMO zelf verricht. Bij de commissie, maar ook bij het secretariaat, is een brede deskundigheid aanwezig. De beoordelingsprocedure, die zich in de praktijk goed heeft uitgekristalliseerd en een wisselwerking is tussen commissie en secretariaat, heeft haar meerwaarde bewezen. Ook de beroeps- en bezwaarprocedure draagt bij aan een gewogen proces waarin mogelijke verschillen van inzicht in goede harmonie met elkaar worden bediscussieerd en besproken.

Minstens zo belangrijk is de kwaliteit van de toetsing door de erkende METC's. Door middel van het uitbouwen van haar toezichthoudende taak, in het bijzonder van het doorlopende toezicht, heeft de CCMO een impuls aan de kwaliteit van de beoordeling kunnen geven. De eigen inzet en deskundigheid van de erkende METC's was hierbij overigens onmisbaar. Toezicht gaat echter hand in hand met goede ondersteuning. De CCMO hecht grote waarde aan het ondersteunen en faciliteren van de erkende METC's. De afgelopen periode is, ook samen met de erkende METC's, hard gewerkt aan constructieve overlegstructuren als het voorzittersoverleg en de secretarissenwerkgroep en zijn door de CCMO hulpmiddelen bij het toetsingsproces aangereikt in de vorm van voorlichting, notities, richtlijnen en modeldocumenten. Er is gewerkt aan de digitalisering van het toetsingsproces en geïnvesteerd in webportal ToetsingOnline. Al deze instrumenten dragen bij aan verdere harmonisatie en professionalisering van het medisch-ethische toetsingsproces. In de komende jaren zal op deze weg worden voortgegaan.

²¹ In verband met de implementatie van de European Clinical Trial Directive 2001/20/EC heeft een werkgroep van het ministerie van VWS (*The Working party for implementation of Directive 2001/20/EC*) in 2005 een *instruction manual* uitgebracht met een beschrijving van de praktische gang van zaken rond geneesmiddelenonderzoek in Nederland.

Dat de toetsing van onderzoeksdossiers professioneel en kwalitatief duidelijk is vooruitgegaan, betekent niet dat het niet nog beter zou kunnen. De komende jaren ziet de CCMO het als haar taak om de professionalisering van het toetsingsproces verder uit te bouwen. In haar taak als toezichthouder zou ze willen bezien wat de effecten zijn van haar toezichtacties op de kwaliteit van de inhoudelijke toetsing. Vooralsnog ontbreekt daarvoor de helaas de capaciteit in zowel de commissie als op het secretariaat.

Onmisbaar bij een goede uitoefening van de toezichthoudende taak is scholing. Hoewel niet behorend tot de formele taken van de CCMO, doet zij op het gebied van scholing en kennisdeling wat in haar bereik ligt. Zij is voorstander van een koppeling tussen toezicht en kennisvermeerdering. De complexiteit van medisch-wetenschappelijk onderzoek neemt nog steeds toe. In dit licht wil de CCMO een actieve rol innemen op het gebied van kennisdeling. Zij beraadt zich op dit moment op haar mogelijkheden op het gebied van scholing.

Verder is de CCMO van mening dat ze nog te weinig gebruik maakt van de gezaghebbende positie die ze in de loop der tijd heeft verworven. De CCMO zou zich zichtbaarder willen opstellen in het wetenschappelijke debat over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Door het ontwikkelen en proactief uitdragen van een duidelijke visie op medisch-ethische aspecten van relevante ontwikkelingen in de medische wetenschap, wil de CCMO een grotere signalerende en informerende rol vervullen. Voorbeeld hiervan is de deelname aan wetenschappelijke debatten over de ontwikkeling van nieuwe medische technieken of producten, bijvoorbeeld celtherapie, therapeutische vaccins of genterapie. Hoewel dit geen formele taken zijn die volgen uit de WMO of de Embryowet, is de CCMO van mening dat dit wel van haar, als centrale commissie, mag worden verwacht. Vanzelfsprekend is de profilering van de CCMO naar de buitenwereld geen doel op zich, maar door het investeren in structurele kennisontwikkeling en -uitwisseling en het anticiperen op (internationale) ontwikkelingen kan het hoge niveau van medisch-ethische toetsing in Nederland en de gezaghebbende rol van de CCMO behouden blijven. Dit is zeker ook van belang binnen de nieuwe Europese verhoudingen in de nabije toekomst door de komst van de Europese Verordening. Een proactieve houding van de CCMO richting wetenschap heeft eveneens voordelen voor de positie van het Nederlands medisch-wetenschappelijk onderzoek binnen de Europese context.

De CCMO ziet een grote uitdaging in de gevolgen voor het Nederlandse toetsingssysteem van de inwerkingtreding van de Europese Verordening (vermoedelijk in 2016). Hoe is het toetsingssysteem zodanig in te richten dat wordt voldaan aan de beoogde harmonisatie tussen de lidstaten en tevens waarborgen worden gecreëerd voor het blijven bestaan van efficiënte en kwalitatief hoogwaardige beoordeling met een optimale bescherming van proefpersonen? Een goede voorbereiding hierop is van groot belang, met name door de betrokkenheid van een groot aantal stakeholders.

De CCMO stelt zich actief op bij het implementatietraject voorafgaand aan de inwerkingtreding. Zij heeft het afgelopen jaar dan ook veel tijd gestoken in de voorbereiding en verkenning van een systeem dat tegemoetkomt aan de eisen van de Europese Verordening, zonder het uitgangspunt van het Nederlandse decentrale systeem te verlaten. Daarbij moet niet uit het oog worden verloren dat het nieuwe toetsingssysteem alleen van toepassing is op de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek en niet op het overige onderzoek dat in Nederland wordt beoordeeld. De overgang vereist van alle partijen een forse inzet en veel investeringen. De CCMO is er echter van overtuigd dat het Nederlandse decentrale geïntegreerde *peer review* toetsingssysteem een degelijk fundament vormt om deze uitdagingen samen met de erkende METC's aan te gaan.

Lijst van afkortingen

| | |
|----------------|---|
| ABR-formulier | Algemeen formulier voor beoordeling en registratie |
| AMvB | Algemene Maatregel van Bestuur |
| Awb | Algemene wet bestuursrecht |
| BCB | Besluit Centrale Beoordeling |
| BI | Bevoegde instantie |
| CBG | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen |
| CBO | Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg |
| CCBH | Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden |
| CCMO | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek |
| CTFG | Clinical Trials Facilitation Group |
| DCTF | Dutch Clinical Trial Foundation |
| EMA | European Medicines Agency |
| EU | Europese Unie |
| EudraCT | European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials |
| EudraVigilance | European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GGO | Genetisch gemodificeerde organismen |
| GNA | grounds for non-acceptance |
| IGZ | Inspectie voor de Gezondheidszorg |
| ivf | In-vitrofertilisatie |
| KNAW | Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen |
| METC | Medisch-ethische toetsingscommissie |
| NVMETC | Nederlandse Vereniging van medisch-ethische toetsingscommissies |
| RET | Richtlijn Externe Toetsing |
| RIVM | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu |
| SAE | Ongewenst ernstig voorval |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| STZ | Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen |
| SUSAR | Onverwachte ernstige bijwerking |
| TC | toetsingscommissie |
| UMC | universitair medisch centrum |
| VHP | Vrijwillige Harmonisatie Procedure |
| (N)VWA | (Nederlandse) Voedsel- en Warenautoriteit |
| VWS | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport |
| WMO | Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen |
| Wob | Wet openbaarheid van bestuur |
| WZL | Wet zeggenschap lichaamsmateriaal |
| ZBO | Zelfstandig bestuursorgaan |

CCMO
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
Central committee on research involving human subjects

Postbus 16302, 2500 BH Den Haag
Rijnstraat 50, 2515 XP Den Haag
Telefoon + 31 (0)70 340 6700
ccmo@ccmo.nl
www.ccmo.nl

Colofon
Samenstelling, redactie en opmaak: staf CCMO

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