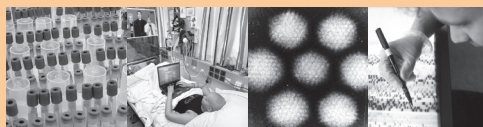


99



04

Onderzoek met proefpersonen 1999-2004

ccmo – centrale commissie mensgebonden onderzoek – jaarverslag 2004

De Centrale Commissie Mensgebonden

Onderzoek (CCMO) waarborgt

de bescherming van proefpersonen

betrokken bij medisch-wetenschappelijk

onderzoek, middels toetsing aan

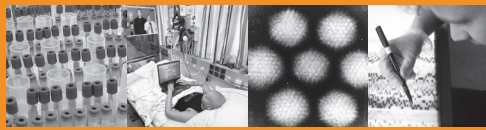
de daarvoor vastgestelde wettelijke

bepalingen en met inachtneming van het

belang van de voortgang van de

medische wetenschap

99



04

Voorwoord —	5
Samenvatting —	6
Summary —	7

Onderzoek in Nederland

Onderzoek in Nederland —	8
Kader: <i>Implementatie EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken</i> —	14
Kader: <i>Richtlijn Externe Toetsing</i> —	14
Kader: <i>Wijziging van de WMO</i> —	15
Minderjarigen en wilsonbekwamen —	18
Kader: <i>Invasief observationeel retour</i> —	21
Schaarse deskundigheid —	24
<i>Getherapie</i> —	24
<i>Xenotransplantatie</i> —	25
<i>Overig (heroïneverslaving)</i> —	25
Geslachtscellen en embryo's —	26
Beroep en bezwaar —	27
Wet openbaarheid van bestuur —	30

Toetsingsstelsel

Toetsingscommissies —	35
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek —	47
<i>Commissie</i> —	49
<i>Adviseurs en secretariaat</i> —	50
<i>Voorlichting</i> —	52
<i>Lezingen en artikelen</i> —	53
Kwaliteitsbeleid —	56
Kader: <i>Evaluatie WMO</i> —	61

Bijlagen

Gebuurde afkortingen —	64
Colofon —	65

Interview

Papier is geduldig — 16

Interview

Regels moeten doel dienen — 22

Interview

Van regelgeving naar regelneming — 32

Interview

Financiën helder in beeld — 38

Interview

Meer doen met de gegevens — 54

Interview

Weet de proefpersoon waar hij aan begint? — 62

Het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland is van internationaal topniveau. Bijna alle Nederlanders hebben veel vertrouwen in de kwaliteit en in de oprechte bedoelingen van onze medisch-wetenschappelijke onderzoekers. Deze twee belangrijke bevindingen haalden in 2004 de voorpagina's van de landelijke dagbladen. Nederlandse onderzoekers zijn integer. Zij publiceren bovengemiddeld vaak in biomedische vakbladen. Hun publicaties worden bovengemiddeld vaak geciteerd. Ze doen goed onderzoek, zonder daarbij het belang van de proefpersoon uit het oog te verliezen. Opzet, onafhankelijke toetsing en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn in ons land in goede handen.

De onbetwistbare voorwaarde voor kwalitatief hoogstaand onderzoek in een voor de proefpersoon veilige omgeving heet regelgeving. Toch is 87 procent van de Nederlandse biomedische onderzoekers het weliswaar met de strekking van veel regels eens, maar vinden zij de uitwerking ervan vaak doorgeschoten. Dat blijkt uit een eind 2004 gepubliceerd onderzoek van TNS NIPO. De helft van de onderzoekers voelt zich in hoge mate persoonlijk belemmerd door de regelgeving, en ruim de helft vindt dat de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (wmo) te veel regels kent.

Wetenschappelijk Nederland zit aldus in een merkwaardige drievoudige spa-gaat: topkwaliteit onderzoek, veel vertrouwen bij het publiek, en toch belemmerende regeldruk. Om hier uit te komen is vertrouwen volgens mij het sleutelwoord. De proefpersoon moet de onderzoeker kunnen vertrouwen, de onafhankelijke toetsingscommissie moet kunnen garanderen dat dit vertrouwen niet beschaamd wordt. Maar ook de instellingsleiding moet leren vertrouwen op het oordeel van de oordelende commissie, ook als deze niet tot de eigen instelling behoort. Alleen zo kan dubbele toetsing van een onderzoeksvoorstel worden voorkomen, en de regeldruk verminderen.

In 2004 zetten de CCMO en de erkende commissies een belangrijke stap op weg naar meer onderling begrip, en dus vertrouwen, met de komst van de secretarissenwerkgroep. Samen ontplooiden zij tal van activiteiten. Doel voor het komend jaar is te komen tot een nog hechter netwerk van CCMO en commissies onderling.

2004 was ook het jaar waarin wij afscheid moesten nemen van professor Willem Erkelens. Willem was als achtereenvolgens lid, vice-voorzitter en voorzitter van grote betekenis voor de CCMO. Hij overleed op 2 maart 2004. Zijn opvolger, professor Jan van der Meer, werd als waarnemend voorzitter in 2003 onvoorbereid in het diepe geworpen, maar wist met verve (en een krachtige schoolslag) te voorkomen dat de CCMO kopje onder ging in het woeste water van het medisch-wetenschappelijk golfslagbad.

Henk Visser, Willem Erkelens en Jan van der Meer hebben de afgelopen vijf jaar, samen met (dat wil ik als nieuwkomer graag één keer kwijt) de voortreffelijke staf en medewerkers van de CCMO én de erkende METC's, een gebouw neergezet dat staat. Velen dragen bij aan de bescherming van de proefpersoon door het consciëntieus toetsen van wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekers moeten hen daarvoor niet alleen erkentelijk zijn, zij dienen die toetsingspet bij toerbeurt ook een tijdlang zelf te dragen. Alleen zo kan het in Europa unieke CCMO-METC-netwerk verder worden opgewaardeerd en uitgebouwd.

Hans Evers
Voorzitter CCMO

Het jaar 2004 stond voor een belangrijk deel in het teken van de intrekking van de erkenning van 33 medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Dit grote aantal intrekkingen was het gevolg van het ontbreken van een overgangstermijn voor de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* en het CCMO-beleid dat iedere METC gemiddeld minimaal tien onderzoeksdossiers per jaar moet beoordelen om de expertise up-to-date te houden.

De intrekking van de erkenningen zelf verliep zonder noemenswaardige problemen. De meeste METC's besloten zelf de erkenning in te leveren en verzorgden netjes de overdracht van de dossiers naar collega-METC's. Slechts twee maal maakte een commissie gebruik van de mogelijkheid om voorafgaand aan de intrekking gehoord te worden. Veel commissies die de erkenning verloren, gaven aan niet te kunnen voldoen aan de steeds zwaardere eisen.

Ondanks de aanzienlijke reductie van het aantal erkende METC's bleek het aandeel onderzoeksdossiers beoordeeld door de METC's van de universitair medische centra, nauwelijks te stijgen. De vrees dat de intrekkingen zouden leiden tot een aanzienlijk verhoging van het werkaanbod voor deze commissies, blijkt niet bewaarheid te worden.

Eind 2004 telde Nederland 34 erkende METC's. Mogelijk dat de komende jaren dit aantal nog iets verder zal afnemen als gevolg van de toenemende eisen.

Het totaal aantal beoordeelde onderzoeksdossiers nam in 2004 iets af ten opzichte van het 'topjaar' 2003, maar was meer dan in de jaren 2001 en 2002. Het totaal aantal dossiers ingediend door de farmaceutische industrie nam iets toe ten opzichte van 2003. Berichten dat de farmaceutische industrie steeds vaker Nederland links laat liggen bij het uitvoeren van klinisch onderzoek, worden dus niet gesteund door deze cijfers.

Op 1 mei trad de *Richtlijn Externe Toetsing* (RET) in werking. Deze richtlijn vervangt de 'oude' multicenterrichtlijn. Ongewijzigd blijft het beleid dat voor multicenteronderzoek slechts één toetsingscommissies een wettelijk oordeel over het onderzoek geeft. De CCMO staat in voor de onafhankelijkheid en deskundigheid van dit ene oordeel. Nieuw is dat de instellingsleiding verantwoordelijk is voor het afgeven van de lokale uitvoerbaarheidverklaring. Het hiervoor laten herbeoordelen van reeds goedgekeurd onderzoek door de 'eigen' commissie is daarmee een keuze van de instellingsleiding.

In het voorjaar van 2004 werd de secretarissenwerkgroep met secretarissen uit de erkende METC's en de CCMO opgericht. Doel van de werkgroep is mede in het kader van het Programma Andere Overheid te komen tot professioneel werkende toetsingscommissies. In het eerste jaar heeft de werkgroep zich gericht op het maken van Standard Operating Procedures (SOP's), een standaardisering van het onderzoeksdossier met een template voor het klinisch protocol en het opstellen van een functioneel ontwerp voor een digitale portal. In korte tijd is op al deze punten grote vooruitgang geboekt. Eind 2004 is gestart met de bouw van de internetportal. Het streven is dat de eerste modules van de portal operationeel zijn wanneer de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* 2001/20/EG in Nederland in werking treedt. Eind 2004 was de discussie over deze richtlijn in de Eerste Kamer nog niet afgerond. Hierdoor is nog onduidelijk wanneer de richtlijn in ons land operationeel zal zijn.

An important aspect in 2004 was the withdrawal of the accreditation of 33 Medical Research Ethics Committees (MRECs). The large number of withdrawals was the result from the lack of a transition period for the *Medical Research Involving Human Subjects Act* and the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) policy compelling every MREC to evaluate an average minimum of 10 research dossiers per year to keep expertise up-to-date. The withdrawal of the accreditations themselves proceeded without any notable problems. Most of the MRECs decided by themselves to hand in the accreditation and ensured that there was a tidy transfer of the dossiers to associate MRECs. There were only two cases where a committee made an appeal prior to the withdrawal. Many committees that lost accreditation expressed that they could not fulfil the increasingly severe requirements.

Despite the considerable reduction in the number of accredited MRECs, the number of research dossiers reviewed by the MRECs of the University Medical Centres hardly increased at all. The fear that the withdrawals would lead to a considerable increase in the workload of these committees did not materialise.

The Netherlands had 34 accredited MRECs at the end of 2004. It is possible that this number will decrease somewhat further in the coming years as a result of the increasing requirements.

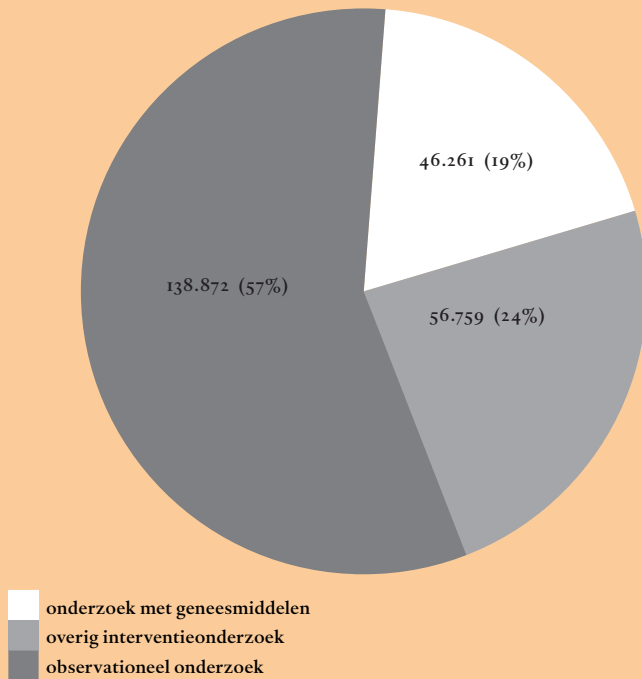
The total number of reviewed research dossiers was somewhat lower in 2004 compared to the 'peak year' of 2003. This number was nonetheless greater than in 2001 and 2002. The total number of dossiers submitted by the pharmaceutical industry increased slightly in comparison to 2003. Suggestions that the pharmaceutical industry is increasingly ignoring the Netherlands for clinical studies are thus not supported by these data.

The *External Review Directive* (RET) went into effect on 1 May. This directive replaces the 'old' multicentre directive. The policy for multicentre research whereby only one MREC can provide a legal judgement about the research remains unchanged. The CCMO guarantees the independence and expertise of that single judgement. What is new is that the institutional management is responsible for issuing the local feasibility declaration. The decision to reassess already approved research by the institution's 'own' committee therefore rests with the institutional management.

The Secretaries' Working Group, with secretaries from the accredited MRECs and the CCMO, was established in the spring of 2004. The goal of the working group is, also within the context of the Other Government Programme, to establish professional operating MRECs. In the first year, the working group focused on establishing Standard Operating Procedures (SOPs), a standardisation of the research dossier with a template for the clinical protocol and establishing a functional design for a digital portal. Great progress has been achieved in all these areas in a short period of time. Work commenced on the construction of the internet portal at the end of 2004. The aim is that the first modules of the portal will be operational when the EU *Clinical Trials Directive* (2001/20/EC) comes into effect in the Netherlands. The discussion about this directive in the Upper House had not yet been concluded at the end of 2004. It is therefore still unclear when the directive will become operational in our country.

Onderzoek in

Totaalonderzoek 2004 Aantal proefpersonen per type onderzoek



Proefpersonen

Dit jaar rapporteert de CCMO voor het eerst over het aantal proefpersonen dat betrokken is bij medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

Voor de 1809 dossiers beoordeeld in 2004 melden de onderzoekers te rekenen op deelname van in totaal bijna een kwart miljoen mensen (241.892). Uitgaande van een gemiddelde looptijd van een studie van anderhalf jaar betekent dit dat jaarlijks circa 360.000 proefpersonen in Nederland actief zijn in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dat is aanzienlijk meer dan aanvankelijk was geschat (zie CCMO-jaarverslag 2002).

Voor al deze mensen is het van groot belang dat het onderzoek waar zij aan deelnemen vooraf zorgvuldig door onafhankelijke deskundigen is bekeken en goedgekeurd. In Nederland is deze taak voorbehouden aan de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) en de Centrale Commissie Mensgebonden onderzoek (CCMO). Zie voor meer informatie over het toetsingssysteem het hoofdstuk Toetsingssysteem (blz 35).

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met

proefpersonen denken veel mensen aan onderzoek met geneesmiddelen. Maar er vindt veel meer onderzoek plaats. Ter illustratie hiervan is het onderzoek uit 2004 verdeeld in drie categorieën: observationeel onderzoek, interventieonderzoek met geneesmiddelen en overig interventieonderzoek. Bij observationeel onderzoek krijgt de proefpersoon geen prikkel toegediend: de onderzoeker probeert diens bestaande situatie alleen maar zo goed mogelijk te beschrijven. Bij interventieonderzoek krijgt de proefpersoon wel een prikkel toegediend en kijkt men naar het effect daarvan. Zo'n prikkel kan een geneesmiddel zijn. Maar het kan ook bestaan uit het testen van een nieuw medisch hulpmiddel (bijvoorbeeld een pacemaker) of een psychosociale interventie (therapie).

Uit de gegevens uit 2004 blijkt dat de meeste proefpersonen betrokken zijn bij observationeel onderzoek (circa 140.000 personen). Bij geneesmiddelenonderzoek gaat het om ruim 46.000, en bij het overige interventieonderzoek om een kleine 57.000 personen.

Ingedeeld naar type onderzoek blijkt ongeveer veertig procent (712) observationeel van aard, 37 procent (673) betreft geneesmiddelenonderzoek en 23 procent bestaat uit overige interventies. Naar verhouding doen dus bijna drie maal zoveel proefpersonen mee aan observationele studies in vergelijking met geneesmiddelenonderzoek.

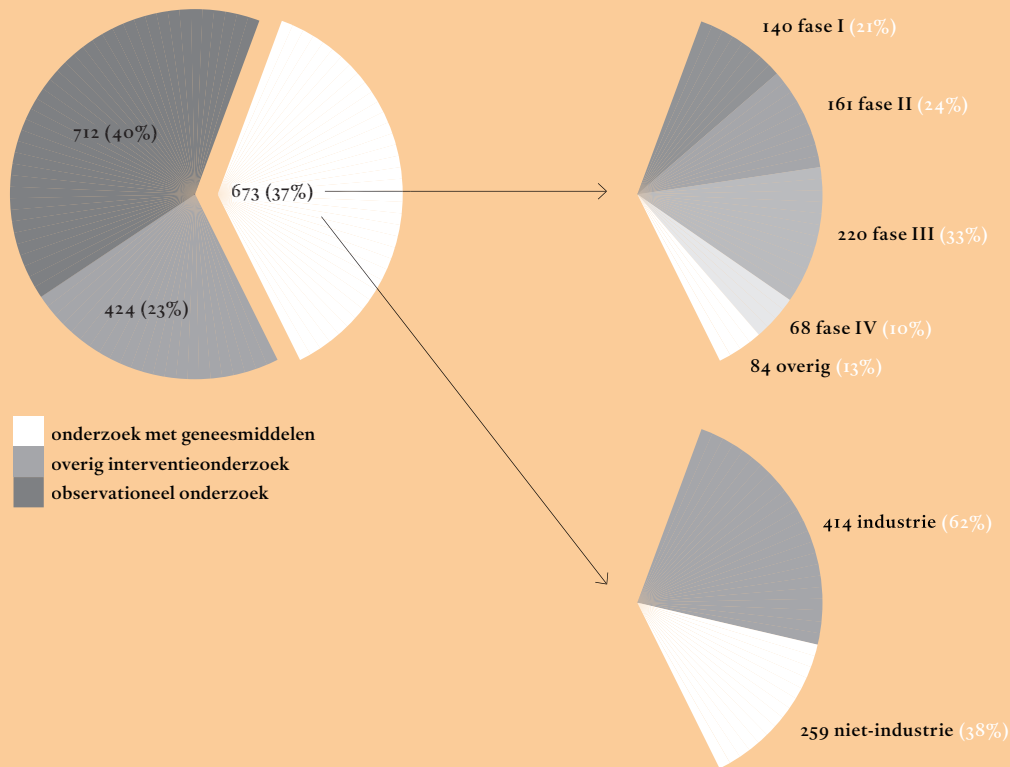
Onderzoek met geneesmiddelen bestaat uit vijf categorieën: fase I t/m IV en de categorie overig. Zie voor een uitleg van de verschillende fasen blz 64. In de categorie overig gaat het vaak om een geneesmiddel dat reeds is geregistreerd.

In 2004 werd, zo bleek, relatief veel fase III-onderzoek beoordeeld (33%). Tien procent van het geneesmiddelenonderzoek had betrekking op fase IV-studies. Circa dertien procent viel in de categorie overig.

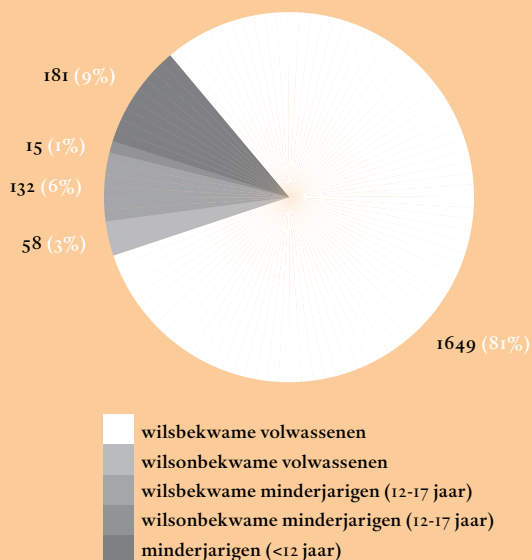
Een proefpersoon moet schriftelijk worden geïnformeerd over het onderzoek en schriftelijk toestemming geven voor deelname. Dat is een belangrijk aspect bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor de proefpersoon die meerderjarig is en zich zelfstandig een oordeel kan vormen over het onderzoek, is deze procedure geen pro-

Nederland

Totaalonderzoek 2004 Type onderzoek



Totaalonderzoek 2004 Aantal studies* per categorie proefpersonen



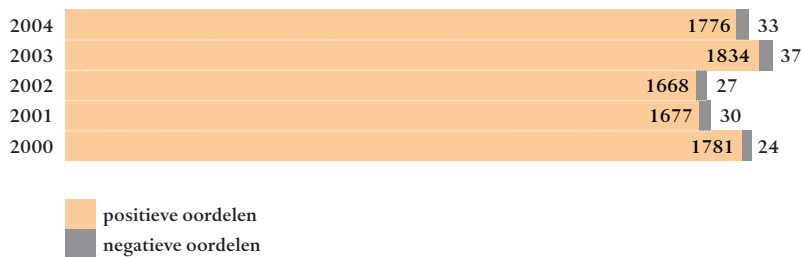
* Voor sommige studies wil men meer dan één categorie proefpersonen gaan werven.

bleem. Maar wat als de proefpersoon deze afwijking niet zelf kan maken? De wetgever heeft voor deze kwetsbare groep mensen een speciale regeling getroffen. Bij onderzoek met kinderen onder de twaalf jaar moeten beide ouders toestemming geven. Bij proefpersonen tussen van twaalf en achttien jaar tekenen zowel de ouders als de jongere zelf. En bij wilsbekwame volwassenen (bijvoorbeeld demente ouderen) tekent de wettelijk vertegenwoordiger voor deelname.

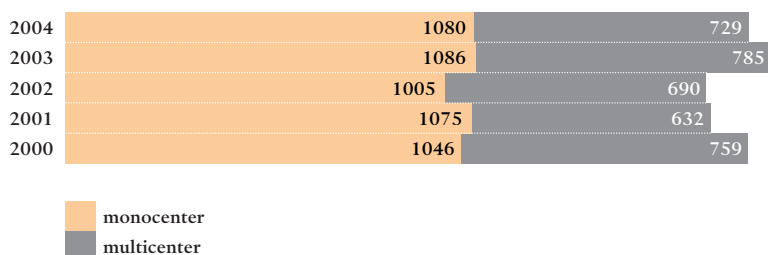
Uit de cijfers van 2004 blijkt dat in de meeste onderzoeks dossiers wilsbekwame volwassen proefpersonen (1649) geworven zullen worden.

Bovengenoemde getallen zijn gebaseerd op aantallen Nederlandse proefpersonen die naar verwachting aan het onderzoek zullen meedoen. Veel onderzoek vindt plaats in internationaal verband. Als de werving van proefpersonen elders sneller verloopt dan in Nederland, kan als gevolg daarvan het aantal Nederlandse proefpersonen dat daadwerkelijk deelneemt, lager uitvallen.

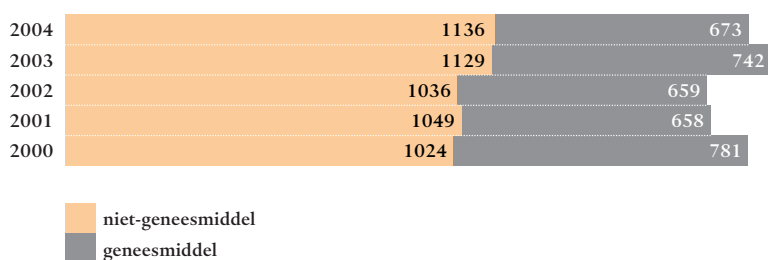
Totaalonderzoek 00 – 04 Positieve/negatieve oordelen



Totaalonderzoek 00 – 04 Mono- en multicenterstudies



Totaalonderzoek 00 – 04 (Niet-)geneesmiddelenstudies



Trends

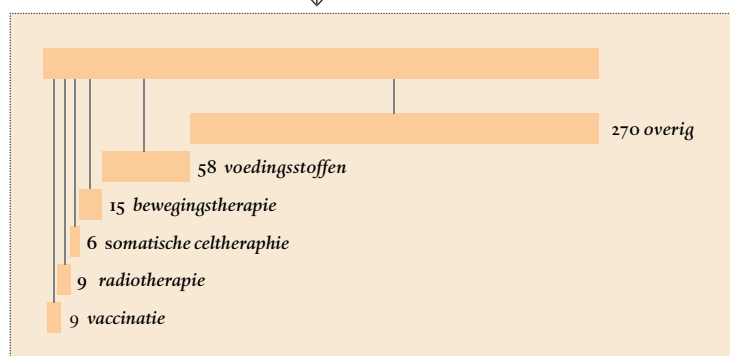
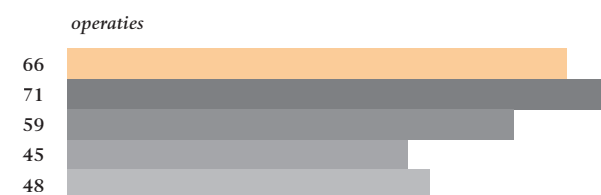
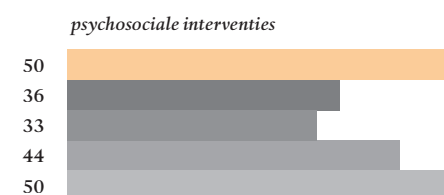
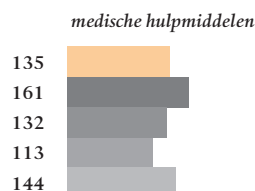
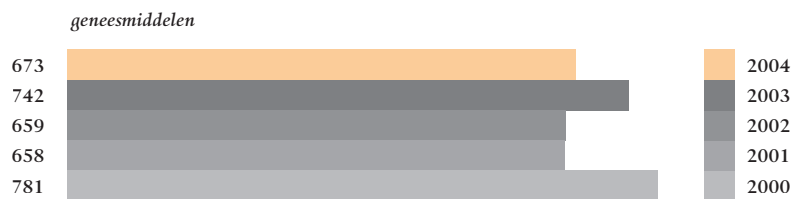
De *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO) trad eind 1999 volledig in werking. In dit deel van het verslag staan alleen de onderzoeksgegevens van de volledige kalenderjaren 2000 - 2004 gepresenteerd.

In 2004 beoordeelden de toetsingscommissies in Nederland 1809 onderzoeksdossiers. Dat zijn er iets minder dan in 2003 (1871), maar meer dan in de ‘magere jaren’ 2001 en 2002. De aantallen uit 2000 kunnen niet zonder meer vergeleken worden met de jaren erna. In dit jaar werd soms hetzelfde onderzoeksdossier meerdere malen beoordeeld door verschillende toetsingscommissies, waardoor er dubbeltellingen zijn ontstaan. Vanaf 1 januari 2001 kreeg ieder onderzoeksdossier door de invoering van de multicenterrichtlijn slechts één wettelijk oordeel.

Het aantal afgekeurde onderzoeksdossiers schommelt steeds rond de dertig en ligt daarmee redelijk constant onder de twee procent van het totaal aantal oordelen.

Uit een vergelijking van het aantal beoordeelde mono- en multicenteronderzoeksdossiers blijkt dat met name bij multicenteronderzoek schommelingen optreden, met een maximum van 785 in 2003 en een minimum van 632 in 2001. De gegevens suggereren verder een lichte stijging van het aantal beoordeelde studies waarbij geen geneesmiddelen worden gebruikt. Voor dit type onderzoek was 2004 een ‘topjaar’. Niet eerder werden zoveel dossiers voor dit type onderzoek door de Nederlandse toetsingscommissies beoordeeld. Het totaal aantal beoordeelde geneesmiddelendossiers in 2004 liep ten opzichte van 2003 iets terug. Nadere analyse laat zien dat het aantal geneesmiddelendossier ingediend door de farmaceutische industrie in 2004 iets toeneemt. De afname lijkt daarmee voornamelijk voor rekening te komen voor het geneesmiddelenonderzoek van de (academische) onderzoekers, doch een nadere analyse is vereist voordat harde uitspraken mogelijk zijn.

Totaalonderzoek 00-04 Indeling per type interventie



Een vergelijking tussen de verschillende typen interventies laat zien dat geneesmiddelenonderzoek door de jaren heen steeds de grootste categorie is. Binnen het geneesmiddelenonderzoek laten de verschillende jaren enige schommelingen zien. De cijfers suggereren een lichte afname van het fase IV- en een kleine toename van het overige geneesmiddelenonderzoek. De komende jaren zal duidelijk worden of deze trend zich doorzet of niet.

Transparantie medisch-wetenschappelijk onderzoek

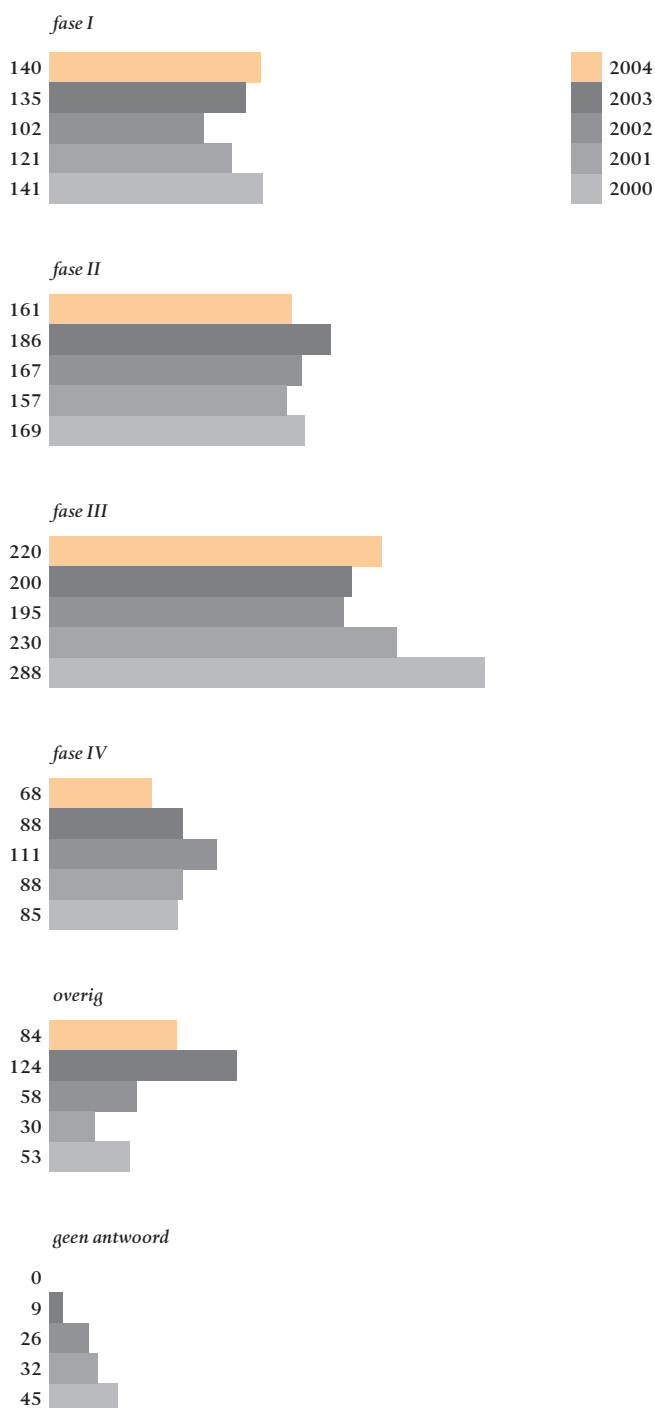
In 2004 klonk de roep om meer transparantie bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen steeds luider, ook in internationaal verband. Aanleiding hiertoe was onder meer het bericht in het voorjaar van 2004 dat het gebruik van antidepressiva bij minderjarigen zou kunnen leiden tot een verhoogde kans op suicidaal gedrag. Gegevens over klinisch onderzoek met deze geneesmiddelen bleken niet altijd te zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften of op andere wijze in de openbaarheid te zijn gebracht.

Najaar 2004 publiceerden de redacties van enkele gezaghebbende biomedische tijdschriften, verenigd in het International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), nieuw beleid. Klinisch onderzoek waarvan de inclusie van proefpersonen start na 1 juli 2005, moet geregistreerd zijn in een openbaar register om in aanmerking te kunnen komen voor publicatie in de aangesloten biomedische tijdschriften. Voor klinisch onderzoek dat reeds is gestart voor die datum geldt een overgangstermijn. Deze studies moeten geregistreerd zijn voor 13 september 2005.

De CCMO is voorstander van meer transparantie rond medisch-wetenschappelijk onderzoek. Veel proefpersonen die participeren in onderzoek doen dat uit altruïstische motieven. Zij moeten er op kunnen vertrouwen dat onderzoekers hen goed informeren en zich inspannen de risico's en belasting van het onderzoek te minimaliseren. Tevens moet de proefpersoon er vanuit kunnen gaan dat hun deelname bijdraagt aan de vermeerdering van kennis waarmee de gezondheidszorg verbeterd kan worden. In maart 2002 gaf de CCMO hiertoe een eerste aanzet met haar Statement publicatiebeleid.

Totaalonderzoek 00 – 04

Geneesmiddelenonderzoek per fase



Hierin stelt de commissie onder andere dat de resultaten van wetenschappelijk onderzoek zonder beperking openbaar gemaakt dienen te worden. De verrichter (sponsor) van de studie mag een publicatie maximaal drie maanden ophouden.

In datzelfde jaar werd het algemeen beoordelings- en registratie (ABR-)formulier in gebruik genomen. Dit formulier moet de onderzoeker invullen voor de beoordeling van zijn onderzoeksdossier. Hij kan daarin aangeven al of niet bezwaar te hebben tegen het openbaar maken van enkele onderzoeksgegevens via de CCMO-website. In eerste instantie betrof het slechts een inventarisatie van de bereidheid. Verrichters en onderzoekers bleken echter weinig enthousiast over deze openbaarmaking. Gemiddeld gaf in 2004 nog geen 42 procent toestemming. Onderverdeeld naar type verrichter bleek de bereidheid het laagst te zijn bij de biotechnologische en farmaceutische industrie (respectievelijk 17 en 12%). De universitaire en overige instellingen scoorden hoger met respectievelijk 53 procent en 52 procent. Maar ook hier geldt dat in bijna de helft van de gevallen geen toestemming is verleend voor de openbaarmaking.

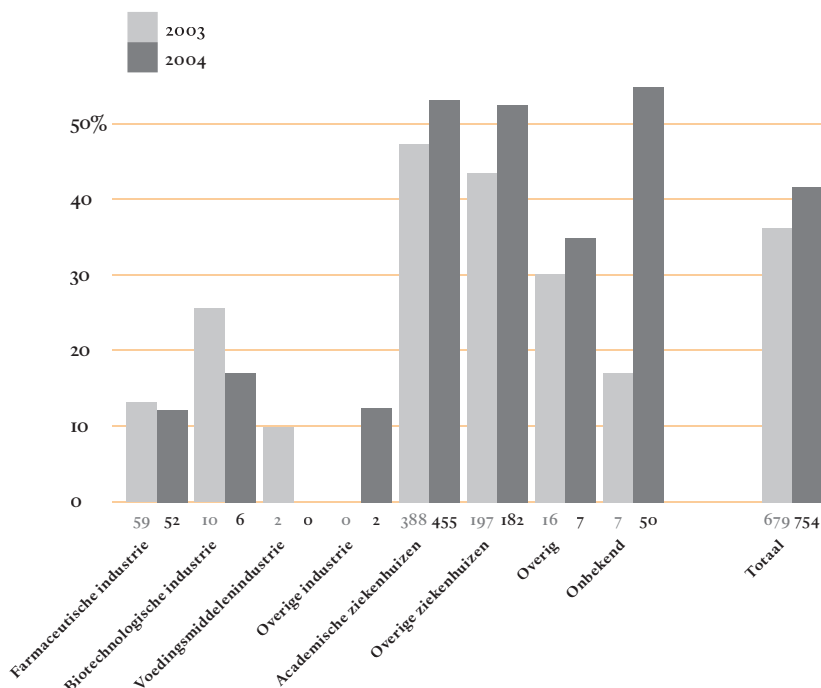
Na twee jaar de bereidheid van verrichters en onderzoekers gepeild te hebben, is de CCMO medio 2004 daadwerkelijk overgegaan tot openbaarmaking van enkele kerngegevens uit het ABR-formulier.

De gegevens worden vooralsnog in een eenvoudig spread sheet op de website getoond. De openbaarmaking blijft op basis van vrijwilligheid. Verrichters en onderzoekers kunnen zelf aangeven of zij bereid zijn de kerngegevens uit het ABR-formulier openbaar te maken via de CCMO-website.

De ontsluiting van onderzoeksgegevens via de CCMO zal worden verbeterd wanneer de internet portal voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek volledig operationeel is (zie ook blz 59). Dan kan de samenleving op een gebruikersvriendelijke wijze kennis nemen van het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland is beoordeeld. De CCMO hoopt en verwacht dat met de gestarte openbaarmaking er meer bekendheid komt voor dit initiatief en de bereidheid van verrichter en onderzoekers om hun gegevens openbaar te maken in 2005 zal toenemen.

De roep om meer transparantie beperkt zich niet tot openbaarmaking van onderzoeksgegevens. Zo willen onderzoekers graag meer zicht hebben op de beoordeling van hun onderzoeksdossier. De CCMO vindt dit een legitieme wens. Via de portal kan daarom straks de indiener het beoordelingsproces van zijn onderzoeksdossier in hoofdlijnen volgen. Ook wil de CCMO in 2005 de samenstelling van alle erkende METC's openbaar maken en zullen richtingbepalende uitspraken van de CCMO in beroep- of bezwaarprocedures in geanonimiseerde vorm op de website worden geplaatst.

Totaalonderzoek 03 – 04 Toestemming openbaarmaking



Implementatie EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken

Op 16 december 2003 werd het voorstel tot wijziging van de WMO waarmee de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* in de Nederlandse wetgeving werd opgenomen, door de Tweede Kamer aangenomen. Het wetsvoorstel werd vervolgens begin 2004 aangeboden aan de Eerste Kamer.

De leden van de Eerste Kamer bleken stevige kritiek op het wetsvoorstel te hebben. Tijdens de plenaire behandeling van 7 december 2004 vroegen zij onder andere aandacht voor de gevolgen van het wetsvoorstel voor het zogenaamde niet-commerciële geneesmiddelenonderzoek. In Nederland wordt een belangrijk deel van het geneesmiddelenonderzoek niet opgezet door de farmaceutische industrie, maar door (academische) onderzoekers. De financiële middelen voor het uitvoeren van dit type onderzoek zijn beperkt. Leden van de Eerste Kamer vreesden dat het zogenaamde investigator initiated geneesmiddelenonderzoek ernstig belemmerd zou worden wanneer zij het wetsvoorstel in de huidige vorm zouden aannemen. Als voorbeeld van een onderzoekersvriendelijke implementatie van de EU-richtlijn refereerden zij aan de Belgische wetgeving (zie het interview op blz 16).

De leden van de Eerste Kamer hadden ook kritiek op de concepthandleiding van de vws-implementatiewerkgroep. In deze werkgroep zitten alle belangrijke stake holders rondom het opzetten, beoordelen of uitvoeren van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Met de handleiding (ook wel Instruction Manual genoemd) wil de vws-werkgroep onderzoekers en bedrijven een handvat bieden voor de uitvoering van de EU-richtlijn in de praktijk.

De plenaire behandeling van 7 december 2004 werd tijdens de eerste termijn op verzoek van de Eerste Kamer geschorst. De staatssecretaris zal in 2005 een wijziging van het wetsvoorstel opstellen. Deze wijziging wordt via een zogenaamde novelle voorgelegd aan zowel de Raad van State als de Tweede en Eerste Kamer. Eind 2004 waren de voorgestelde wijzigingen in het wetsvoorstel nog niet bekend.

Richtlijn Externe Toetsing

Op 1 januari 2001 introduceerde de CCMO met de *Richtlijn toetsingsprocedure multicenter-onderzoek* (multicenterrichtlijn) een procedure voor de beoordeling van multicenteronderzoek in Nederland. Kern van deze richtlijn is dat slechts één oordeel door één erkende METC wordt gegeven voor onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd. Hierdoor werd voorkomen dat conflicterende oordelen over één en hetzelfde onderzoeksdossier gegeven zouden worden. In 2002, volgde de evaluatie en een volledige herziening van de richtlijn.

Op 1 mei 2004, de beoogde implementatiedatum van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* (2001/20/EG), trad de nieuwe *Richtlijn Externe Toetsing* (RET) in werking. De procedures in de RET zijn met name het gevolg van de kortere termijnen die de EU-richtlijn stelt voor het toetsen van geneesmiddelenonderzoek. De communicatielijnen zijn verkort, en de verantwoordelijkheden verduidelijkt. In de RET is de verantwoordelijkheid voor het geven een lokale uitvoerbaarheidverklaring neergelegd bij de instellingsleiding. De directies en Raden van Bestuur van de ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen bepalen zelf welke procedures zij hiervoor in hun instelling hanteren. Ook is de RET gaan gelden voor monocenteronderzoek waarbij de toetsende commissie niet verbonden is aan de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd.

Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

In september 2004 is een wijzigingsvoorstel van de WMO (nummer 29748) aan de Tweede Kamer voorgelegd. Op basis van praktijkervaring en de rapporten van de Gezondheidsraad en de CCMO, meende de minister van VWS dat de WMO op enkele punten eenvoudig kon worden aangepast. Deze wijziging stond verder los van het wijzigingsvoorstel ter implementatie van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* (zie kader blz 14).

De eerste wijziging betrof de noemer waaronder de toetsing van bepaalde onderwerpen van onderzoek bij de CCMO is neergelegd in het *Besluit Centrale Beoordeling*. Naast toetsing op basis van schaarse deskundigheid kan wanneer het voorstel wordt aangenomen voortaan ook de maatschappelijke uitwerking van het onderzoek met zich meebrengen dat centrale toetsing gewenst is.

De tweede belangrijke wijziging was gelegen in de kring van personen die vervangende toestemming kunnen geven bij wilsonbekwame proefpersonen. Zowel de Gezondheidsraad als de CCMO meenden dat deze kring te klein is voor met name oudere wilsonbekwame proefpersonen. Het voorstel voorzag er in voortaan ook de volwassen kinderen of – bij het ontbreken daarvan – de broers of zussen van de proefpersoon vervangende toestemming te laten kunnen geven. De laatste belangrijke wijziging betrof de vraag of de erkende commissies voldoende onderzoeksdossiers hebben beoordeeld in de loop van een bepaalde termijn. Deze termijn was oorspronkelijk ingesteld op drie kalenderjaren, maar de CCMO heeft daarop aangegeven deze termijn te lang te vinden. In het voorstel is de termijn teruggebracht naar twee kalenderjaren.

Verder zijn in het wijzigingsvoorstel enkele meer technische aanpassingen opgenomen. Zo wordt een duidelijke wettelijke basis gecreëerd voor de door de CCMO opgestelde deskundigheidseisen ten aanzien van de leden van een erkende METC. Een erkende METC moet straks ook melding maken van diens eigen opheffing. Tevens wordt de terminologie in de wet aangepast om door een eerdere wijziging ontstane verwarring op te heffen.

Het voorstel is door de Tweede Kamer aangenomen, en staat op de agenda van de Eerste Kamer voor begin 2005.

Papier is geduldig

Hoe gaat België om met onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen? Marc Bogaert, emeritus hoogleraar farmacotherapie en jarenlang voorzitter van de commissie voor ethiek van het Universitair Ziekenhuis te Gent (België), schetst de situatie in zijn land.

‘In België was voor het doen van experimenten met mensen vóór 1 mei 2004 de regelgeving beperkt. We hadden het Europese richtsnoer Good Clinical Practice (GCP) en de Verklaring van Helsinki, dat was het wel zo’n beetje. De Belgische wet zelf maakte weinig woorden vuil aan experimenten met mensen. In 1994 werd elk ziekenhuis verplicht een eigen ethisch comité (zoals dit in België officieel wordt genoemd) in te stellen, dat wel. Dat comité moest adviezen geven over algemeen ethische problemen. Verder kon het protocollen van klinische studies evalueren, maar daarbij ging het enkel om het geven van een – vrijblijvend – advies. De meeste ziekenhuisdirecties eisten overigens wel een gunstig advies. Er waren geen termijnen en bij multicenteronderzoek gaf elk comité voor het eigen ziekenhuis een eigen advies.

Weinig eigen wetgeving

Vergeleken met Nederland had België dus veel minder wetgeving op het gebied van klinisch onderzoek toen in 2001 de Europese Richtlijn Goede Klinische Praktijken het licht zag. Uiterlijk 1 mei 2004 moesten de verschillende lidstaten deze richtlijn vervolgens in hun nationale wetgeving hebben verwerkt. In Nederland is die datum niet gehaald. Julie hadden natuurlijk al de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), sinds 1999. En het is nu eenmaal geen sinecure nieuwe wetgeving in te passen als je de heersende praktijk niet te veel geweld aan wilt doen.

België had het wat dat betreft een stuk makkelijker, daar er nog zeer weinig eigen wetgeving bestond. De Belgische wetgever heeft het dan ook voor elkaar gekregen om, met terugwerkende kracht, per 7 mei 2004 de richtlijn in het Belgische rechtssysteem te hebben vastgelegd. Daarbij



werd gekozen voor het werken met de commissies voor ethiek van de ziekenhuizen (ongeveer 200) en enkele commissies niet verbonden aan een ziekenhuis. Er is dus geen sprake van een centrale commissie, zoals de CCMO.

Theorie

In theorie werkt het in België sinds mei 2004 als volgt. Een experiment kan pas van start na gunstig – dwingend – advies van een ethisch comité. De onderzoeker dient hiertoe een aanvraag in bij de commissie van het betrokken ziekenhuis. Bij een studie buiten een ziekenhuis kan de onderzoeker kiezen tot welke commissie hij zich richt. Bij multicentrische studies gaat de aanvraag naar de commissies van alle deelnemende sites, maar is er één leidende commissie die met het ‘enkel advies’ komt. Deze leidende commissie heeft maximaal twintig dagen om tot een advies aan de andere commissies te komen. Dat advies gaat naar deze niet-leidende commissies, die vervolgens vijf dagen hebben om met hun advies richting de leidende commissie terug te komen. De niet-leidende commissies zijn verplicht na te gaan of de onderzoeker en de onderzoekssite voldoen, en moeten ook

de informatie- en toestemmingsteksten bekijken. Het staat hen vrij, indien ze dit wensen, het protocol ook inhoudelijk te bekijken. De leidende commissie heeft na ontvangst van de adviezen van alle niet-leidende commissies nog maximaal drie dagen om tot haar enkel advies aan de onderzoeker te komen.

Alles bij elkaar opgeteld duurt de hele procedure dus maximaal 28 dagen, ook voor monocentrische studies. Het gaat daarbij steeds om kalenderdagen. Deze termijn mag één keer worden stopgezet voor het stellen van vragen. Voor fase I-studies is de termijn met vijftien dagen overigens nog een stuk korter.

De procedure die ik nu beschreven heb geldt voor alle experimenten met mensen in België. Voor interventionele studies met geneesmiddelen (zoals bedoeld in de EU-Richtlijn Goede Klinische Praktijken) loopt daar nog parallel een procedure bij de Bevoegde Overheid van eveneens 28 dagen in mee. Die kijkt naar het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD). Zij werkt volgens het principe: geen bericht, goed bericht. Heeft de opdrachtgever van de studie na 28 dagen uit die hoek niets vernomen, dan mag hij ervan uitgaan dat er van die kant geen bezwaren bestaan tegen uitvoering van het onderzoek.

Praktijk

Tot zover de theorie. Op papier ziet het er allemaal prachtig uit, dat geef ik direct toe. Vergeleken met Nederland doet België het uitstekend. Maar papier is geduldig. Er is (nog) helemaal geen zicht op hoe het nu daadwerkelijk gaat sinds mei 2004.

Of de commissies zich aan de termijnen houden, is onbekend. De inhoud van hun adviezen is eveneens onbekend. Officieel moeten zij wel elk jaar een rapport opstellen waarin zij verslag doen van hun werkzaamheden. Maar daarvoor is het nu natuurlijk nog te vroeg.

Ook een totaaloverzicht van het toetsingswerk in België ontbreekt. Niemand weet hoeveel studies er per jaar in ons land werden bekeken voorafgaand aan de invoering van de Experimentenwet. En niemand heeft nog enig idee hoeveel dat er nu inmiddels zijn.

Jaarlijks rapport

Het aantal bekeken studies per commissie is voor de betreffende commissies overigens wel van belang. Net als in Nederland moeten zij straks over een minimumaantal studies hebben geadviseerd om de erkenning te kunnen behouden. Dat aantal is vastgesteld op twintig per jaar en de eerste peildatum is 1 januari 2006. Onder andere om de commissies te prikkelen een rapport in te sturen aan de overheid is bepaald dat zij ten dele betaald gaan worden naar rato van het aantal enkele adviezen dat zij als leidende commissie voor klinische proeven hebben gegeven.

Hoe zit het met de financiering? Commerciële sponsors betalen aan de commissie voor ethiek een fee voor de initiële evaluatie van het protocol en voor het bekijken van de amendementen. De grootte van deze fee hangt af van de soort studie (interventioneel of niet-interventioneel, monocentrisch of multicentrisch), en of de commissie het leidend advies moet geven of niet. Naast deze directe betaling aan de commissies loopt er nog een indirecte betaalstroom. Deze bepaalt dat commerciële sponsors voor interventionele studies met geneesmiddelen aan de bevoegde overheid een som moeten storten. Op het einde van elk jaar zal de bevoegde overheid 75 procent van dit geld verdelen onder de commissies voor ethiek naar rato van het aantal geëvalueerde protocollen van klinische studies. De bevoegde overheid zal zich hiervoor baseren op het jaarlijks rapport dat elke commissie aan haar moet toesturen.

Afwachten

Hoe België de nieuwe wet, die op zichzelf niet slecht is, nu in praktijk brengt, is dus nog hoege-naamd onbekend. De signalen die ik ontvang zijn echter gemengd. Er zijn bijvoorbeeld klachten over de zeer korte termijnen, vooral als bij multicentrische studies soms tientallen commissies het protocol moeten bekijken. Er is ook de zorg dat het academisch onderzoek door de nieuwe procedures wordt bemoeilijkt, ook al hoeven niet-commerciële sponsors niet te betalen voor de evaluatie van de protocollen.

Hoe de Experimentenwet in België daadwerkelijk uitpakt, is dus nog even afwachten.'

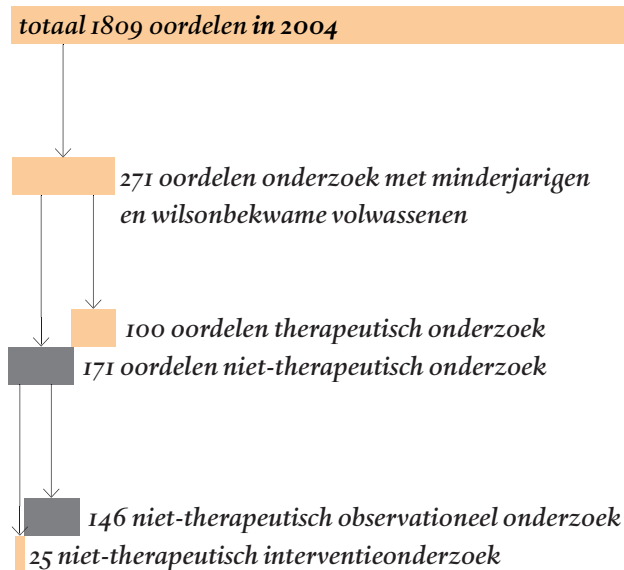
‘Er is (nog) helemaal geen zicht op hoe het nu daadwerkelijk gaat sinds 1 mei 2004’

Onderzoek in Nederland

Minderjarigen en wilsonbekwamen

Totaalonderzoek 2004

Indeling observationeel/interventie-onderzoek



In 2004 beoordeelden METC's en CCMO samen in totaal 271 onderzoeksdossiers waarbij minderjarigen en/of volwassen wilsonbekwame proefpersonen waren betrokken. Vergeleken met eerdere jaren blijft er een stijgende trend: in 2001 betrof het 212 oordelen, in 2002 waren het er 216 en in 2003 steeg het aantal tot 256.

De 271 oordelen betroffen in 100 gevallen therapeutisch (interventie)onderzoek (waarvan één beoordeeld door de CCMO) en in 171 gevallen niet-therapeutisch onderzoek. Bij de niet-therapeutische onderzoeken ging het in 146 gevallen om observationeel onderzoek en 25 keer om niet-therapeutisch interventieonderzoek.

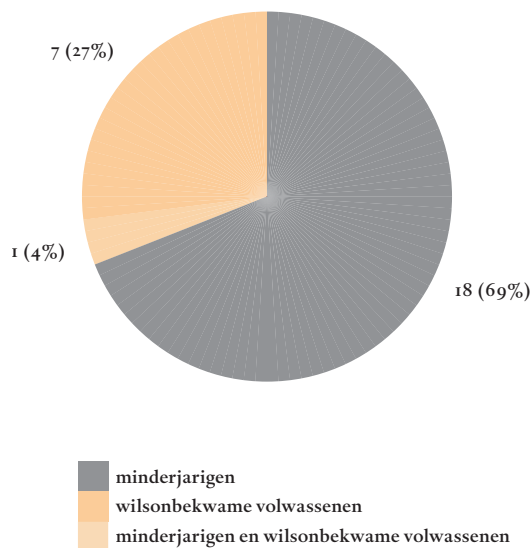
De CCMO heeft bovenstaande aantallen vastgesteld na nadere analyse van de gegevens die zij bij registratie ontvangt.

Therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen wordt door de erkende METC's beoordeeld. Het niet-therapeutisch interventieonderzoek met deze categorie proefpersonen is voorbehouden aan de CCMO.

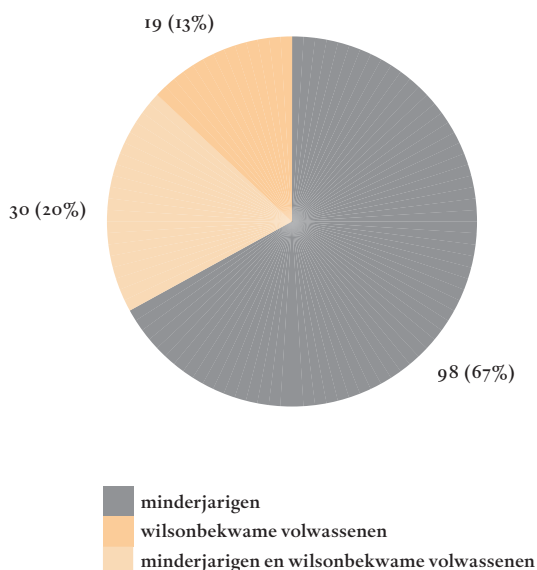
Bij controle bleken de METC's in 2004 105 dossiers te hebben beoordeeld en de CCMO twintig (waarvan één vaccinatiestudie). Op grond van de gegevens die zij bij registratie ontvangt, is de CCMO echter van mening dat bij de door de METC's beoordeelde dossiers in acht gevallen eigenlijk geen sprake was van therapeutisch onderzoek. Bij één van deze studies vond de interventie bij de ouders plaats, in een ander geval betrof het eigenlijk geen medisch-wetenschappelijk onderzoek. Omdat hier ook geen sprake is van niet-therapeutisch interventieonderzoek in de zin van de WMO, zijn deze protocollen toch bij het therapeutisch interventieonderzoek meegeteld.

Bij de overige zes onderzoeksdossiers was naar de mening van de CCMO sprake van niet-therapeutisch interventieonderzoek. Het ging dan bijvoorbeeld om onderzoek naar de farmacokinetiek van een geneesmiddel, een onderzoek waarbij de interventie bestond uit het stoppen met antibiotica, of het vergelijken van twee hemofiltratietechnieken. Deze zes oordelen zijn verder meegerekend als niet-therapeutisch interventieonderzoek.

Totaalonderzoek 2004 Niet-therapeutisch interventieonderzoek



Totaalonderzoek 2004 Niet-therapeutisch observationeel onderzoek



Het meeste observationele onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen wordt door de METC's beoordeeld. In de periode van 1 januari 2002 tot en met 31 december 2004 heeft de CCMO echter het invasieve observationele onderzoek beoordeeld (zie kader blz 21). Als invasief onderzoek wordt beschouwd onderzoek waarbij sprake is van invasieve handelingen (passeren van de huid of slijmvlies met behulp van instrumenten, röntgenstraling of magnetische resonantie, of het inbrengen van een instrument in het lichaam) of van psychische invasiviteit. Een bloedafname geldt alleen als invasief als er speciaal voor het onderzoek geprikt wordt. Een extra buisje bloed bij een reguliere afname ziet de CCMO derhalve niet als invasieve handeling.

De METC's bleken bij controle in het afgelopen verslagjaar 102 dossiers voor observationeel onderzoek te hebben beoordeeld. De CCMO nam 43 dossiers waarbij sprake was van invasief observationeel onderzoek in 2004 (en één niet-invasief observationeel onderzoek), voor haar rekening. Van de 102 oordelen afkomstig van de METC's was de CCMO in 22 gevallen van mening dat toch sprake was van invasiviteit. Meestal ging het om bloedafnames, maar in een enkel geval ook om het toedienen van een stof, een MRI of CT-scan, een biopsie of psychisch invasief onderzoek. De CCMO zal deze METC's om een toelichting vragen.

Bij twee lokaal beoordeelde protocollen was sprake van een combinatie van observationeel en therapeutisch interventieonderzoek.

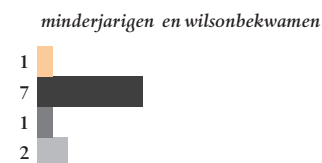
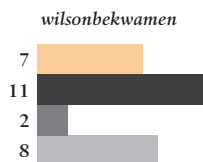
In het ene geval worden kinderen gevolgd tot het eventueel optreden van symptomen en dan behandeld met de onderzoeksmedicatie. Dit onderzoek is meegerekend als therapeutisch interventieonderzoek. Het andere protocol was bij minderjarigen observationeel en bij een aantal meerderjarigen interventieonderzoek. Dit protocol is meegerekend bij de observationele studies.

Bij één van de 271 protocollen is (op grond van de vraagstelling) waarschijnlijk geen sprake van deelname van wilsonbekwame of minderjarige proefpersonen, maar is mogelijk abusievelijk een verkeerd antwoord aangevinkt.

Beide diagrammen op deze pagina laten zien dat verreweg het meeste onderzoek plaats vond bij alleen minderjarige proefpersonen. Een kleiner gedeelte betrof onderzoek met zowel minderjarigen als wilsonbekwame volwassenen, of onderzoek met alleen wilsonbekwame volwassenen.

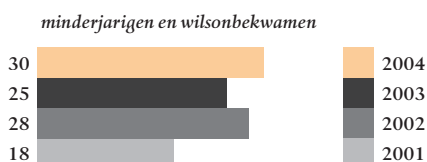
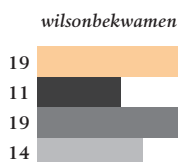
Totaalonderzoek 00–04

Niet-therapeutisch interventieonderzoek



Totaalonderzoek 00–04

Niet-therapeutisch observationeel onderzoek



Van de 1809 oordelen die in het afgelopen jaar gegeven zijn, waren er 33 negatief. Van die 33 kwamen er achttien voor rekening van de CCMO. In alle gevallen ging het om onderzoek met minderjarigen en/of wilsonbekwame volwassenen.

Ook in 2004 heeft de CCMO geen positief beoordeeld niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen gezien waarvan naar haar mening de risico's meer dan verwaarloosbaar waren.

Trends

Hoewel de totale aantallen onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen de afgelopen vier jaar gestaag zijn gestegen, schommelt het aandeel van de verschillende typen onderzoek aanzienlijk.

Het observationele onderzoek lijkt dit jaar wel duidelijk toegenomen ten opzichte van de vorige jaren (98 studies in 2001, tegenover 118 in 2002, 109 in 2003 en 146 in 2004).

Het aantal onderzoeksdossiers voor therapeutisch interventieonderzoek is vanaf 2003 iets toegenomen en het afgelopen jaar redelijk gelijk gebleven (respectievelijk 85 in 2001, 80 in 2002, 106 in 2003 en 100 in 2004).

Groepsgebondenheid

Niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen mag alleen als het onderzoek groepsgebonden is. Groepsgebonden wil zeggen dat het onderzoek alleen maar met deze categorie proefpersonen uitgevoerd kan worden. Hier kunnen inhoudelijke redenen aan ten grondslag liggen, bijvoorbeeld als een bepaalde aandoening alleen op de kinderleeftijd voorkomt. Soms echter kan een onderzoek ook om praktische redenen groepsgebonden zijn, bijvoorbeeld als er zo weinig volwassen proefpersonen zijn dat het onderzoek praktisch gezien niet uitvoerbaar is zonder ook minderjarigen 'mee te nemen'. De onderzoeker moet een dergelijke praktische groepsgebondenheid dan wel goed weten te onderbouwen.

Bij de 108 door de METC's beoordeelde niet-therapeutische onderzoeken was naar de mening van de CCMO in zes gevallen (op grond van de beperkte beschikbare gegevens) twijfel mogelijk aan de groepsgebondenheid. Steeds ging het dan om onderzoeken waarbij zowel minderjarigen als meerderjarigen werden geïncludeerd, of

Invasief observationeel retour per 1 januari 2005

In 2001 sprak het VN-mensenrechtencomité ten aanzien van de WMO haar zorg uit over het feit dat minderjarigen en andere personen die geen toestemming kunnen geven, blijkbaar onderworpen mogen worden aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De minister van Volksgezondheid heeft de Tweede Kamer bij die gelegenheid gemeld dat de WMO als geheel en het systeem van toetsing vooraf in het bijzonder, voldoende waarborgen bieden voor een adequate bescherming van de voornoemde categorie kwetsbare personen. Wel zegde zij toe de CCMO te zullen verzoeken extra aandacht te besteden aan het niet-therapeutisch onderzoek bij deze groep mensen. Naar aanleiding van dit verzoek heeft de CCMO vanaf 1 januari 2002 tijdelijk de beoordeling van invasief observationeel medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen zelf ter hand genomen.

In de periode vanaf 1 januari 2002 tot oktober 2004 heeft de CCMO ruim negentig 'invasieve' protocollen beoordeeld. Zij heeft zich hiermee een goed beeld kunnen vormen van de aard, belasting en risico's van de invasieve handelingen in deze studies. De belasting bestond meestal uit bloedafnames, of lichamelijk of psychisch onderzoek.

De CCMO is op basis van haar bevindingen met de minister van mening dat de WMO en het bestaande toetsingssysteem voldoende waarborgen biedt voor de adequate bescherming van mensen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, maar zelf geen toestemming kunnen geven. De CCMO ziet dan ook geen reden de centrale beoordeling langer in eigen hand te houden. Vanaf 1 januari 2005 zal de beoordeling van invasief observationeel onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen weer door de erkende METC's worden gedaan.

Binnen de CCMO is veel discussie geweest over niet-therapeutisch invasief onderzoek bij kinderen waarbij een MRI deel uitmaakte van de onderzoekshandelingen. De CCMO onderkent de grote waarde van de MRI-techniek bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, maar vraagt zich wel af in hoeverre een MRI binnen het criterium van minimale belasting valt. In het bijzonder denkt zij daarbij aan jonge kinderen, vanwege het 'enge' karakter van het apparaat, de herrie en de problemen met stilliggen. Uiteindelijk heeft zij voor zichzelf een toetsingskader opgesteld voor de beoordeling van niet-therapeutisch MRI-onderzoek, die ook naar de erkende METC's is gestuurd. De CCMO hoopt hiermee één lijn te kunnen trekken voor wat betreft het toestaan van MRI-onderzoek bij kinderen. Het toetsingskader is hiertoe een eerste aanzet. De CCMO zal op termijn, samen met de ervaringen van de erkende METC's in de beoordeling van dergelijk onderzoek, bezien in hoeverre het toetsingskader aanpassing behoeft.

zowel wilsonbekwame als wilsbekwame patiënten, zonder dat duidelijk was waarom men niet alleen met wilsbekwame volwassenen kon volstaan. De CCMO zal de betreffende METC's om een toelichting vragen.

Bij de door de CCMO negatief beoordeelde protocollen speelde in vijf gevallen een gebrek aan groepsgebondenheid een rol.

Ernstige ongewenste voorvallen

De CCMO heeft in 2004 veertien meldingen van ernstige ongewenste voorvallen ontvangen die gerelateerd waren aan door haar beoordeelde protocollen met minderjarigen of wilsonbekwamen. Dit is nog geen tien procent van het aantal meldingen van 2003. De veertien meldingen waren afkomstig uit zeven verschillende studies. Bij geen enkele melding was sprake van een gebeurtenis zoals bedoeld in artikel 10 van de WMO. In twee gevallen heeft de CCMO naar aanleiding van de melding nadere informatie opgevraagd. Geen van de voorvallen leidde tot een nader oordeel.

Regels moeten doel dienen

Paul van der Maas is lid van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum en voorzitter van een Werkgroep OnderzoeksGeneesmiddelen van de Universitair Medische centra, de WOGMU. De werkgroep moet ervoor zorgen dat het geneesmiddelenonderzoek aan de universitair medische centra straks in lijn is met de eisen van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken*.

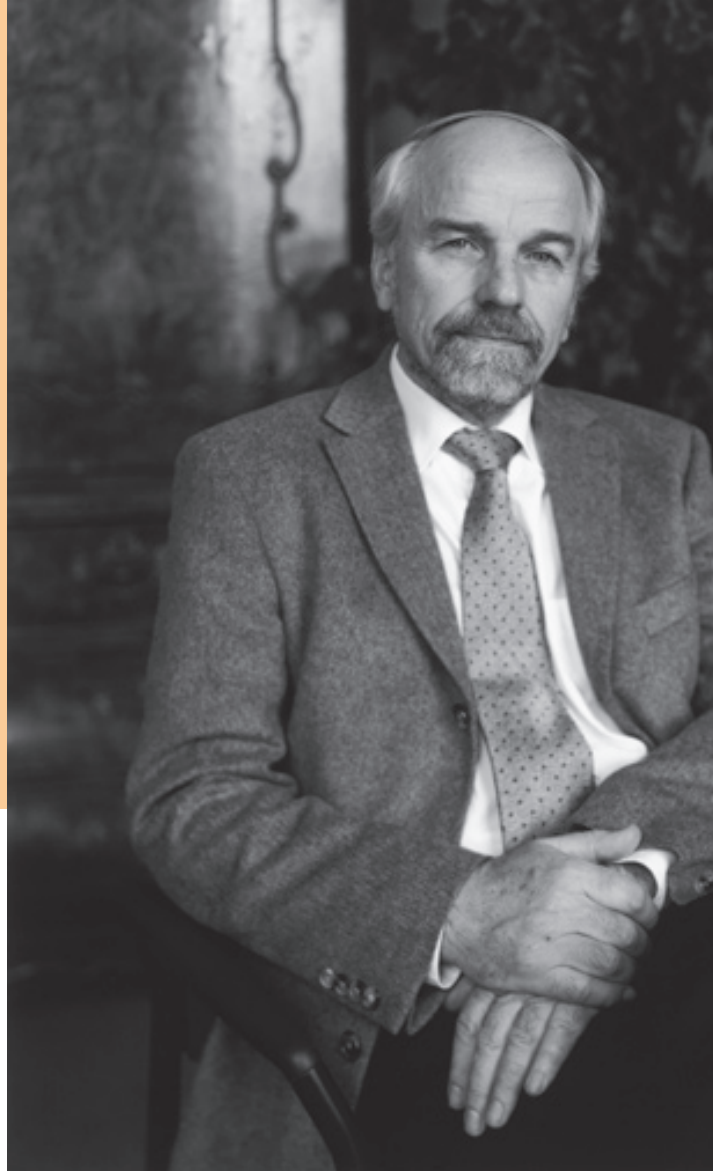
‘De medische centra van de acht universiteiten in Nederland (UMC’s) doen veel patiëntenonderzoek. Dat is meestal wel bekend. Maar wat veel mensen niet weten is dat diezelfde UMC’s ook de helft van het geneesmiddelenonderzoek in Nederland voor hun rekening nemen. In ongeveer de helft van die gevallen gaat het om klinisch onderzoek met geregistreerde medicijnen. Er wordt gekeken naar nieuwe combinaties of doseringen, of naar nieuwe indicaties. Meestal nemen de eigen onderzoekers hier het initiatief. Ook bij dit soort onderzoek zijn veel patiënten betrokken.

De nieuwe Europese geneesmiddelenrichtlijn heeft dus niet alleen gevolgen voor de farmaceutische industrie, maar evenzeer voor de UMC’s. Toch lijken de makers van de richtlijn daar maar weinig rekening mee te hebben gehouden.

Investigator initiated trials

Als we de richtlijn heel letterlijk zouden opvatten, zouden bijna alle klinische onderzoeken met geneesmiddelen in UMC’s vrijwel onmogelijk worden. Dat heeft vooral te maken met de nieuwe eisen voor apothekers en laboratoria. Deze eisen zijn geënt op de werkwijze van de farmaceutische industrie. Maar zij werken nou eenmaal volgens andere principes dan UMC’s. Fabrikanten bijvoorbeeld zijn berekend op grote producties voor heel grote populaties van een beperkt aantal routinegeneesmiddelen. Dat is natuurlijk een heel andere situatie dan wanneer je op kleine schaal heel verschillende geneesmiddelen voor één of voor meerdere klinische studies wilt produceren.

Hetzelfde geldt voor de laboratoria waarin de noodzakelijke bepalingen voor klinisch onderzoek



gebeuren. Ook daar komt de richtlijn met allerlei eisen die geen recht doen aan het karakter van een onderzoekslab in een UMC. Voor dergelijke laboratoria is het bijvoorbeeld helemaal niet efficiënt om voor alles zeer gedetailleerde en gestandaardiseerde procedures op te stellen als je snel een nieuw idee wilt onderzoeken. Toch moeten ze wel zo gaan werken, willen ze straks nog klinisch geneesmiddelenonderzoek mogen doen.

De EU-richtlijn lijkt, kortom, niet gemaakt voor deze, in goed Engels genoemde, investigator initiated trials. En dat blijkt een groot probleem.

Afweging

Veel regelgeving op het gebied van geneesmiddelenonderzoek gaat over de veiligheid van deelnemers aan onderzoek enerzijds (inclusief privacy) en betrouwbaarheid van de onderzoeksgegevens zelf anderzijds. Aan de basis van al deze regels staat echter het doen van onderzoek. Dat moeten we goed voor ogen houden als we gaan kijken hoe de regels toe te passen. Regels zijn slechts een middel, geen doel op zich.

Ik ben zelf indertijd als lid van de commissie Meijers betrokken geweest bij de voorbereiding van de

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, de WMO. Het doen van klinisch onderzoek bij wilsonbekwamen leek toen een bijna onoverkomelijk struikelblok te worden. Uiteindelijk hebben we een soort ordening weten te ontwerpen die het mogelijk maakte toch onderzoek met wilsonbekwamen te doen, onder heel strikt gespecificeerde condities.

Het was prettig om te merken dat ouder- en patiëntenverenigingen in discussies over wet- en regelgeving voor onderzoek steeds de positie innemen van 'wil je alstublieft ervoor zorgen dat het onderzoek dat voor ons van belang is, door kan gaan'. Want daar gaat het toch uiteindelijk om. Je mag het onderzoek niet onmogelijk maken. Dat maakt dat we steeds op zoek moeten naar creatieve oplossingen voor lastige dilemma's. Ik denk dat we bij het geneesmiddelenonderzoek eenzelfde pragmatische insteek moeten kiezen.

Volksgezondheid

De richtlijn zorgt in sommige opzichten zeker voor een betere bescherming van de proefpersoon. Het dwingend rapporteren van ongewenste of onverwachte nevenwerkingen bij een studie binnen de Europese Unie zorgt voor een waterdicht systeem. Dat is in het belang van de individuele proefpersoon, maar ook van het onderzoek zelf. Tijdig signaleren, zodat je wanneer nodig de klinische studie kunt stopzetten. Dat is belangrijk. Ook het uitgebreid toetsen vooraf van wat een mogelijk risico is, zorgt voor betere veiligheidsgaranties voor de proefpersoon.

Voor de onderzoeker komt daar de betrouwbaarheid van de resultaten nog bij. Je wilt natuurlijk wel onderzoeksresultaten die ook echt ergens op slaan. Ook daar is het van belang dat je een totaalbeeld krijgt van onverwachte informatie en ongewenste effecten. En dat de uitkomsten bijvoorbeeld betrouwbaar zijn geschat.

Uiteindelijk dient het onderzoek niet zozeer de deelnemers of de onderzoeker, maar de volksgezondheid.

Doelmatigheid staat voorop

Onze aandacht gaat vooral uit naar de doelmatigheid van de inzet van de onderzoeksmiddelen, veelal gemeenschapsgeld. Hoeveel bruikbare conclusies kun je krijgen voor je euro? En dat heeft direct te maken met de kwaliteit van het hele systeem.

Ik verwacht dat het eisen van kwaliteitsgaranties zoals gesteld in de EU-richtlijn, bijvoorbeeld zal betekenen dat niet alle ziekenhuisapotheken meer kunnen deelnemen aan klinische geneesmiddelenstudies. Er gaat een patroon ontstaan van regionale concentraties, van samenwerkingsverbanden tussen universitair medische centra en overige ziekenhuizen.

Hetzelfde geldt voor onderzoekslaboratoria. Je moet goed kijken welke laboratoria je accrediteert om voor dit soort klinische studies materiaal te mogen leveren.

Voor klinische onderzoekers ligt het voor de hand om in de toekomst om een papiertje te vragen waaruit blijkt dat een onderzoeker over voldoende kennis beschikt om het onderzoek met proefpersonen adequaat te kunnen uitvoeren. Op dit moment gebeurt dat nog niet. Bij de huidige competitie om onderzoeksgeld wordt vooraf al zoveel vastgelegd dat er ook geen hele gekke dingen meer kunnen gebeuren. Maar je zou als klinische onderzoeker eigenlijk een certificaat moeten kunnen overleggen. Dat vind ik heel redelijk.

Gezamenlijk

Het is niet zo dat het nu een rommeltje is en we dringend orde op zaken moeten stellen. De bestaande onderzoekspraktijk is behoorlijk goed op orde. Toch is het heel begrijpelijk dat er steeds strengere eisen aan documentatie worden gesteld en kwaliteitsgaranties worden gevraagd. Maar het kost tijd om dat allemaal door te voeren. Het gaat over buitengewoon arbeidsintensieve en vaak heel dure grappen. De opleiding van klinische onderzoekers kost geld. Het op GMP-niveau brengen van een apotheek kost verschrikkelijk veel geld, én energie. Er is een grens aan wat je kunt doen binnen een zeker tijdsbestek.

We zitten in Nederland bij de bescherming van proefpersonen op een behoorlijk niveau. We willen onszelf best nog strengere eisen opleggen, maar het moet wel redelijk en uitvoerbaar zijn. Ik denk dat je vanuit dat perspectief ook goed contact moet houden met vooral de Inspectie voor de Gezondheidszorg, om te laten zien dat je met zo'n proces gezamenlijk bezig bent. We hebben in Nederland hoogwaardig klinisch onderzoek dat internationaal sterk in de belangstelling staat. Dat moeten we met z'n allen in stand houden.'

'Er is een grens aan wat je kunt doen binnen een zeker tijdsbestek'

Onderzoek in Nederland

Schaarse deskundigheid

Gentherapie

De CCMO beoordeelt al het klinisch onderzoek dat tot doel heeft het erfelijk materiaal van menselijke lichaamscellen te wijzigen.

In 2004 zijn geen nieuwe gentherapiestudies voor beoordeling bij de CCMO ingediend. Wel vond tweemaal een gentherapievooroverleg plaats. In één geval betrof dit een tweede gesprek met onderzoekers over hetzelfde onderzoek. Bij beide vooroverleggen waren op verzoek van de onderzoekers afgezien van de CCMO geen andere overheidsinstanties aanwezig.

Eén gentherapiestudie ontving een positief oordeel. Deze studie was eind 2003 bij de CCMO ingediend. Het onderzoek betrof een fase I-vaccinatie studie naar de behandeling van prostaatkanker.

Ernstige ongewenste voorvallen

In totaal zijn in 2004 ontving de CCMO negen meldingen van ernstige ongewenste voorvallen, behorend bij vijf van door haar beoordeelde onderzoeks dossiers op het gebied van gentherapie. In één geval ging het om een follow-up report behorend bij de studie die in 2003 'on hold' was gezet vanwege het optreden van ernstige bijwerkingen. Bij geen van de acht overige meldingen was sprake van een gebeurtenis zoals bedoeld in artikel 10 lid 1 van de WMO (noemenswaardig ongunstiger verloop van het onderzoek). In enkele gevallen heeft de CCMO naar aanleiding van de melding nadere informatie opgevraagd. Geen van de voorvallen heeft geleid tot een nader oordeel.

Loket Gentherapie

Naar aanleiding van de CCMO bijeenkomst Wet- en regelgeving gentherapie die eind 2003 gehouden werd (zie CCMO-jaarverslag 2003) is begin 2004 onder leiding van het ministerie van VWS de werkgroep Stroomlijning Gentherapie van start gegaan. De werkgroep bestond uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie (NVGT) en alle overheidsinstanties die betrokken kunnen zijn bij de beoordeling van gentherapieonderzoek, te weten de CCMO, de COGEM, de IGZ, het RIVM en het ministerie van VROM. Doel van de werkgroep was (gegeven de geldende wet- en regelgeving) te komen tot een gezamenlijke werkwijze, waarbij de verschillende beoordelingsprocedures beter op elkaar worden afgestemd en eventuele overlap wordt voorkomen. De inspanningen van de werkgroep hebben geleid tot de oprichting van het Loket Gentherapie, dat dient als een één-loket systeem voor alle betrokken instanties. VWS heeft dit loket ondergebracht bij Bureau GGO, dat onderdeel is van het ministerie van VROM. De werkgroep heeft verder geleid tot een gezamenlijk aanvraagformulier voor de beoordeling van klinisch onderzoek met genterapeutica. De nieuwe procedure is beschreven in de Leidraad voor de onderzoeker bij de beoordeling van klinisch onderzoek met genterapeutica door officiële instanties. Zowel de leidraad als het

aanvraagformulier zijn te downloaden vanaf de website van Bureau GGO (www.bioveiligheid.nl).

Ondanks de komst van het Loket zijn de wettelijke taken en verantwoordelijkheden van de betrokken overheidsinstanties ongewijzigd gebleven. De CCMO is voorstander van een aanpassing van de wet- en regelgeving zodat één overheidsorganisatie eindverantwoordelijk wordt voor de beoordeling van klinisch genterapieonderzoek.

CCMO-enquête genterapie

Met de oprichting van het Loket Genterapie is een einde gekomen aan een periode waarin de CCMO de organisatie en afhandeling van het vooroverleg zelf voor haar rekening nam. Om een indruk te krijgen of een en ander aan de verwachtingen heeft voldaan, heeft de CCMO een enquête verstuurd aan alle indieners van genterapieonderzoek. Hierin waren zowel vragen opgenomen over het nut en de organisatie van het vooroverleg, als ook over de beoordeling van het uiteindelijke protocol zelf. De resultaten geven tot dusverre een redelijk positieve waardering te zien ten aanzien van het vooroverleg en de beoordeling van het protocol. Verder blijkt dat vrijwel alle onderzoekers geen tot weinig ervaring hebben met het opstellen van een klinisch genterapiedossier. Mogelijk kan voor hen het standaard klinisch protocol dat de secretarissenwerkgroep heeft opgesteld (zie deel Toetsingssysteem) een nuttig hulpmiddel zijn voor het opstellen van toekomstige onderzoeksdossiers. De respons op de enquête was eind 2004 nog te laag om definitieve conclusies te trekken.

Xenotransplantatie

Onderzoek op het gebied van xenotransplantatie met levende dierlijke bestanddelen moet getoetst door de CCMO. Voor dergelijk onderzoek geldt in Nederland een wettelijk verbod (moratorium). Sinds 25 april 2003 behoeft xenotransplantatieonderzoek met dode dierlijke bestanddelen een oordeel van een erkende METC.

In 2004 ontvingen zowel de CCMO als de METC's geen nieuwe onderzoeksvoorstellen op het gebied van xenotransplantatie.

Overig (heroïneverslaving)

De CCMO beoordeelt onderzoek met middelen die vallen onder de Opiumwet, zoals is vastgelegd in het *Besluit Centrale Beoordeling*.

In 2004 heeft de CCMO de beoordeling van een in 2003 ingediende studie naar illegale activiteiten van chronische, therapieresistente heroïneverslaafden afgerond. In 2004 ontving de CCMO één nieuw onderzoeksvoorstel waarbij er sprake was van heroïneverstrekking op medisch voorschrift. Het betrof een onderzoek naar genetische factoren bij opiaatafhankelijkheid. Beide studies ontvingen een positief oordeel.

Geslachtscellen en embryo's

De beoordeling van onderzoek met geslachtscellen waarbij geen embryo's ontstaan en rest-embryo's, ligt bij de CCMO. In 2004 heeft zij drie protocollen beoordeeld die betrekking hadden op onderzoek met geslachtscellen of embryo's.

Het eerste protocol is eind 2002 ingediend. Het betrof een onderzoek naar het genereren van humane embryonale stamcellijnen ten behoeve van het opzetten van een centrale humane embryonale stamcelbank. De inhoudelijke beoordeling van dit protocol was eind 2003 afgerond, begin 2004 werd het lokale advies van de Raad van Bestuur ontvangen en is het oordeel gegeven.

Het tweede protocol, een onderzoek naar pre-implantatie genetische screening, is ook eind 2002 ontvangen. Reeds in februari 2003 was de inhoudelijke beoordeling afgerond en is advies inzake de lokale uitvoerbaarheid gevraagd aan de Raad van Bestuur. Dit advies is in april 2004 ontvangen, waarna de beoordeling is afgerond.

Het derde protocol werd oorspronkelijk medio 2003 ingediend als amendement op een reeds door de CCMO beoordeeld onderzoek. Gezien de geheel nieuwe vraagstelling heeft de CCMO de indiener gevraagd een apart protocol in te dienen. Dit protocol is in februari 2004 ontvangen. Het betrof een observationeel onderzoek naar de invloed van de preconceptionele foliumzuurstatus op de fertilisatie en de zwangerschapsgeschiedenis. In juni is de inhoudelijke beoordeling afgerond en is lokaal advies aangevraagd aan de Raad van Bestuur. Dit advies werd in augustus 2004 ontvangen, waarna de beoordeling is afgerond. In juli 2004 is een vierde protocol ontvangen, waarvan de beoordeling eind 2004 nog gaande was.

Nieuwe ontwikkelingen

Volgens artikel 4 lid 1 van de Embryowet heeft de CCMO de wettelijke taak verslag uit te brengen over nieuwe ontwikkelingen betreffende handelingen met geslachtscellen en embryo's. In overleg met de staatssecretaris is gekozen voor een bescheiden rapportage op basis van onderzoeksdossiers beoordeeld door de commissie.

Eind 2003 gaf de CCMO voor het eerst toestemming voor het genereren van embryonale stamcellijnen uit rest-embryo's. Rest-embryo's zijn embryo's die zijn overgebleven na een in-vitrofertilisatie (IVF-) behandeling. Wanneer voor deze rest-embryo's geen bestemming meer is, worden ze normaliter vernietigd. Sinds de komst van de Embryowet in 2002 is het mogelijk om deze rest-embryo's te doneren voor wetenschappelijk onderzoek naar embryonale stamcellen. Dit kan pas wanneer het onderzoeksvoorstel is goedgekeurd door de CCMO en de ouders goed zijn ingelicht over het onderzoek en toestemming hebben gegeven.

Embryonale stamcellen staan internationaal zeer in de belangstelling omdat deze cellen in het laboratorium oneindig kunnen blijven delen en zich (in theorie) kunnen ontwikkelen tot alle verschillende celtypen van het menselijke lichaam. Wetenschappers hebben hoge verwachtingen van deze cellen. Wellicht wordt het in de (verre) toekomst mogelijk om met behulp van deze cellen patiënten te behandelen voor ziekten zoals diabetes, de ziekte van Parkinson en hartfalen. Er is veel discussie over onderzoek met embryonale stamcellen omdat bij dit onderzoek de rest-embryo's teloor gaan.

De CCMO-toestemming uit 2003 betrof een onderzoeksvoorstel van onderzoekers uit het Hubrecht laboratorium, het UMC Utrecht en het ErasmusMC Rotterdam. Deze onderzoekers bleken het afgelopen jaar in staat te zijn om een embryonale stamcellijn te genereren. Hiermee is het voor het eerst gelukt een embryonale stamcellijn te genereren uitgaande van rest-embryo's uit Nederlandse klinieken.

Beroep en bezwaar

De CCMO is officieel beroepsorgaan bij oordelen die zijn gegeven in het kader van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, de WMO. Dit houdt in dat belanghebbenden bij de CCMO in beroep kunnen gaan tegen een oordeel van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Daarnaast kan tegen een oordeel van de centrale commissie zelf bezwaar worden aangetekend. In beide gevallen hebben belanghebbenden hiervoor de tijd tot zes weken nadat het oordeel is gegeven.

Beroep

In 2004 heeft de CCMO acht beroepschriften ontvangen: zes van opdrachtgevers van het onderzoek en twee van onderzoekers. Eén beroepschrift verklaarde zij gegrond, vijf ongegrond. Twee beroepschriften waren op 31 december 2004 nog in behandeling.

Drie beroepszaken betroffen de extensie op een reeds goedgekeurd onderzoek. Het eerste betrof een onderzoek waarbij de toetsende commissie had geoordeeld dat het onethisch was om patiënten, die in het onderzoek een placebo hadden ontvangen, in een open label extensiefase het middel te verstrekken. De CCMO heeft daarop geoordeeld dat dit niet op voorhand onethisch is. In het onderhavige geval was het in overeenstemming met een deugdelijk gekozen wetenschappelijke opzet, en gezien de reeds bekende informatie omtrent risico's van het te onderzoeken geneesmiddel moest het ook verder acceptabel worden geacht. De CCMO heeft het beroep gegrond verklaard, en alsnog een positief oordeel gegeven. Bij het tweede beroep zouden patiënten die in het eerste deel van het onderzoek een placebo hadden gekregen, in de extensie het geneesmiddel ontvangen. Hier was echter geen goede wetenschappelijke basis voor aangegeven, zodat het geen toegevoegde waarde had voor de conclusies die uit het onderzoek konden worden getrokken, zodat de afwijzing ervan door de CCMO is bekrachtigd. Het derde beroep over de afwijzing van een extensiefase was op 31 december 2004 nog in behandeling.

Twee beroepen betroffen de risico's en belasting van de proefpersonen. In het eerste beroep daarover was het protocol door een toetsingscommissie afgewezen omdat het in het onderzoek te gebruiken geregistreerde geneesmiddel onaanvaardbare risico's kent voor de proefpersonen, in verhouding tot het belang van het onderzoek. De commissie meende dat de afweging van het gebruik van het middel bij patiënten anders is, omdat daar risico's en belasting van het gebruik worden gewogen tegen de te verwachten voordelen voor de individuele patiënt. De CCMO heeft het beroep afgewezen. Dit was ook het geval bij het volgende beroep, waarbij de risico's en belasting van een nieuwe behandelmethode te zwaar voor de proefpersonen werden geacht, nu die geen baat hebben bij de toepassing van de nieuwe methode.

De CCMO heeft daarnaast het oordeel van een toetsingscommissie bekrachtigd waarin een onderzoek naar een nieuw hulpmiddel werd afgewezen op de opzet. Deze maakte het niet mogelijk wetenschappelijk deugdelijke conclusies te trekken die een nieuw inzicht zouden verschaffen.

In de laatste van de ongegrond verklaarde beroepen ging het om de vraag of door de METC terecht was besloten om geen ontheffing te verlenen van de verzekeringsplicht in een onderzoek met een vrij verkrijgbaar (vitamine)preparaat. De CCMO stelde de METC in het gelijk met de overweging dat risico's verbonden aan het gebruik van het middel niet kunnen worden uitgesloten. De vrije verkrijgbaarheid van het middel achtte de CCMO in dit specifieke geval juist een reden temeer om alert te zijn ten aanzien van de zuiverheid van het product.

Twee beroepszaken waren op 31 december 2004 nog in behandeling. Eén daarvan richt zich tegen de eerder genoemde afwijzing van een extensie. De andere betreft de stillegging van een positief beoordeeld onderzoek, nadat er uit nagekomen informatie twijfel is ontstaan over de deugdelijkheid van de opzet danwel uitvoering van het onderzoek. Omdat ook de Inspectie voor de Gezondheidszorg onderzoek doet naar de uitvoering van het onderzoek, is in overleg de behandeling van het beroep uitgesteld totdat de inspectie haar onderzoek heeft afgerond.

Bezwaar

De CCMO ontving in 2004 twaalf bezwaarschriften. Vijf daarvan richtten zich tegen negatieve oordelen van de CCMO over een onderzoeksdossier, zeven bezwaren richtten zich tegen besluiten waarin nieuw toetredende leden van METC's niet voldoende deskundig werden geacht.

Van de eerste categorie bezwaren verklaarde de CCMO er één ongegrond en twee deels gegrond, deels ongegrond. Een bezwaar werd tijdens de behandeling ingetrokken en één was op 31 december 2004 nog in behandeling.

Van de tweede categorie verklaarde de CCMO drie bezwaren ongegrond, drie gegrond en één bezwaar deels gegrond, deels ongegrond.

Het door de CCMO ongegrond verklaarde bezwaar was gericht tegen het oordeel van de CCMO dat het onderzoeksprotocol te onduidelijk was, en er sprake was van te grote risico's en een te zware belasting voor de proefpersonen. Ook in bezwaar kwam de CCMO tot diezelfde conclusie. Twee bezwaren zijn deels gegrond verklaard. Bij het eerste ging het om de afwijzing van de plaats waar het onderzoek zou worden uitgevoerd en de onderzoekers. In bezwaar heeft appellant de CCMO ervan overtuigd dat deze geschikt waren voor het voorgenomen onderzoek. De overige bezwaren tegen het onderzoeksprotocol, met name dat het onderzoek te weinig nieuwe informatie zou opleveren, bleven echter bestaan, zodat niet alsnog een positief oordeel is gegeven. Het tweede protocol werd in bezwaar deels aangepast, zodat de bezwaren van de CCMO ten aanzien van de belasting voor de proefpersonen kwamen te vervallen. Omdat de risico's echter nog steeds te hoog werden geacht, is het negatieve oordeel in bezwaar niet herzien.

Eén bezwaar, dat zich richtte tegen het oordeel van de CCMO dat het protocol te onduidelijk was, en te grote risico's en belasting kende, is na de hoorzitting ingetrokken. Het laatste bezwaar tegen een oordeel van de CCMO was op 31 december 2004 nog in behandeling.

In de categorie bezwaren gericht tegen besluiten over deskundigheid van METC-leden stelde de CCMO de METC in drie gevallen alsnog in het gelijk. In één van deze bezwaren oordeelde de CCMO aanvankelijk negatief over de toetreding van een ethicus wegens het ontbreken van aantoonbare kennis en/of ervaring met medische ethiek. Als theoloog en geestelijk verzorger in een zorginstelling beschikt iemand niet automatisch over die kennis van de medische ethiek, waarover een WMO-deskundig ethicus voor een goede uitoefening van zijn/haar werkzaamheden in een erkende METC dient te beschikken. Het gaat daarbij in het bijzonder om wetenschappelijke kennis van de medische ethiek verkregen door bijvoorbeeld (zelf)studie van de relevante wetenschappelijke literatuur en/of blijvend uit wetenschappelijke publicaties op dit gebied, aldus de CCMO. In bezwaar en na een nadere toelichting op de hoorzitting achtte de CCMO deze kennis nog steeds niet aanwezig, maar bleek wel sprake van zodanig specifieke ervaring en achtergrond (waaronder oprichting en 10-jarig voorzitterschap van de commissie medische ethiek) dat op grond hiervan tot voldoende WMO-deskundigheid werd besloten.

In de twee overige gegrondverklaringen achtte de CCMO een juristlid op grond van nader verkregen informatie alsnog voldoende deskundig op gezondheidsrechtelijk terrein. Van een lid klinisch farmacoloog werd op de hoorzitting duidelijk dat de betrokkene ondanks het niet voldoen aan de formele criteria over zeer specifieke kennis en ervaring en over betrokkenheid bij klinisch onderzoek beschikte.

In het geval van twee toe te treden ziekenhuisapothekers bleef de CCMO bij haar standpunt dat er geen sprake was van voldoende medisch-wetenschappelijke ervaring. In één van de bezwaren oordeelde de CCMO voorts dat op basis van werkzaamheden verricht in de opleidingsperiode tot ziekenhuisapotheker, niet kan worden gesproken van ervaring als praktiserend ziekenhuisapotheker.

De derde ongegrondverklaring betrof de toetreding van een zogeheten proefpersoonlid. De CCMO oordeelde dat op grond van de werkzaamheden bij een Trial Coördinatie Centrum sprake was van zodanig nauwe betrokkenheid bij de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek, dat hiermee niet kan worden voldaan aan de voor een proefpersoonlid ten opzichte van medisch-wetenschappelijk onderzoek vereiste distantie.

Onderzoek in Nederland

Wet openbaarheid van bestuur

De CCMO en de erkende METC's zijn zelfstandige bestuursorganen. Dit betekent dat de toetsingscommissies in hun werk te maken kunnen krijgen met zogeheten WOB-verzoeken. Een WOB-verzoek is een verzoek om informatie over een bestuurlijke aangelegenheid op grond van de *Wet openbaarheid van bestuur* (WOB). De besluitvorming rond een onderzoeksdossier is een goed voorbeeld van een dergelijke bestuursaangelegenheid.

In 2004 zijn geen nieuwe WOB-verzoeken bij de CCMO binnengekomen. Wel heeft de CCMO in 2004 twee WOB-verzoeken afgehandeld die in december 2003 bij de CCMO waren ingediend.

Het eerste verzoek was afkomstig van een farmaceutisch bedrijf dat wilde weten in welke instellingen in Nederland geneesmiddelenonderzoek op het gebied van depressies en/of angststoornissen wordt uitgevoerd. Na onderzoek in haar database heeft de CCMO deze informatie – bestaande uit zes namen van instellingen – aan de verzoeker (telefonisch) verstrekt. Het tweede verzoek was afkomstig van een student die in samenwerking met een collectebusfonds informatie wilde over een bepaald type lopend onderzoek verricht in opdracht van de farmaceutische industrie. Onderzoek in de CCMO-database aan de hand van de opgegeven trefwoorden leverde één studie op. Onder vermelding van de naam van de opdrachtgever heeft de CCMO de verzoeker geadviseerd rechtstreeks met de opdrachtgever contact op te nemen.

De CCMO houdt geen registratie bij van WOB-verzoeken die door de METC's zijn ontvangen.

Van regelgeving naar regelneming

Jan-Willem Coebergh is voorzitter van de Federatie Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV), een koepelorganisatie van 33 wetenschappelijke verenigingen. Hoe gaat de FMWV om met nieuwe regelgeving?

‘Regelgeving, de naam zegt het al, gaat over regels die de overheid ons geeft. Het is aan ons als burgers en als professionals om deze regels – in dank – te aanvaarden. Dat gaat alleen niet altijd even gemakkelijk. Zeker niet als we niet betrokken worden bij de totstandkoming en we het onderliggende probleem nauwelijks zien. Allereerst is het de vraag in hoeverre je in staat bent je aan die nieuwe regels aan te passen, in hoeverre je bereid bent afscheid te nemen van de oude en vertrouwde zelfregulering. Daar gaat vaak een heel proces aan vooraf, van een Diepe Hekel hebben aan de nieuwe regels via negeren en mopperen, tot uiteindelijk acceptatie. Vergelijk het maar met een soort rouwproces.

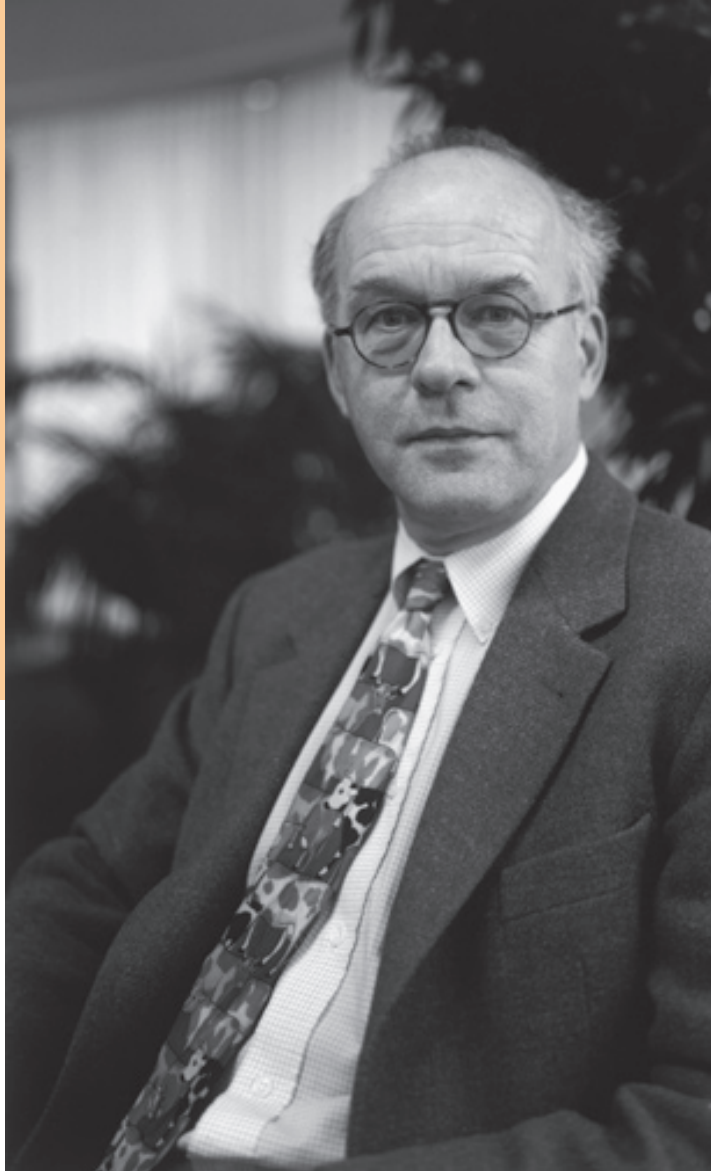
Toch kunnen we niet alle weerstand tegen nieuwe regels aan dit proces toeschrijven. Veel regels zijn simpelweg nog niet genoeg gepolijst om er in de praktijk mee te kunnen werken. Dan is aanpassing op zijn plaats. En soms zijn regels gewoonweg in het nadeel van de ontvanger.

Vandaar dat wij als FMWV steeds meer energie stoppen in het proces van regelneming. Dat is een interactief proces waarbij we het proces van regelgeving proberen te beïnvloeden. We doen dat op allerlei manieren, via lobbyen maar ook via protesteren. Met als doel tot werkzame regels te komen, waar de burger beter van wordt.

Regelneming kun je leren

De FMWV heeft wat betreft regelneming een heel leerproces doorgemaakt. Bij de eerste gedragscode voor onderzoek met gezondheidsgegevens (1994) bleef onze bijdrage nog beperkt tot de verspreiding van de Code Goed Gedrag onder haar leden.

Vanaf 1999 is er gewerkt aan de Code Goed Gebruik. Voor nader gebruik van lichaamsmateriaal zat er wetgeving aan te komen waarvan wij het idee hadden dat die onnodig restrictief zou zijn.



De FMWV heeft toen zelf het initiatief genomen en een commissie samengesteld van allerlei mensen uit de meest betrokken verenigingen om aan een eigen code te werken. De uiteindelijke Code Goed Gebruik bestaat sinds voorjaar 2002 en wordt breed gedragen door het veld. Wij verwachten dat de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal de code uiteindelijk zal legaliseren.

Naar het zich laat aanzien komt er nu een Europese Code Goed Gebruik aan. Ook daar bemoeien wij ons mee. Het valt ons op dat er in Brussel vertegenwoordigers namens Nederland zitten die standpunten hebben die wij strijdig vinden met wat wij voor de voortgang van het wetenschappelijk onderzoek wenselijk achten. We hebben de commissie die daarover gaat daarom zelf benaderd en onze standpunten naar voren gebracht, onder andere door de Code Goed Gebruik (op eigen kosten) in het Engels te laten vertalen. We hebben het er druk mee, maar regelneming is dan ook, ik zei het al, een interactief proces.

Implementatie EU-richtlijn

En toen kwam de implementatie van de EU-richtlijn Goede Klinische Praktijken. Deze richtlijn

is in 2001 aangenomen door de Europese Commissie en moest uiterlijk 1 mei 2004 in de nationale wetgeving van de EU-lidstaten zijn verwerkt. Doel van de richtlijn is om de nationale wetgeving op het gebied van klinisch geneesmiddelenonderzoek te harmoniseren. Het ministerie van Volksgezondheid kwam met een werkgroep om, uitgaande van het wetsvoorstel, te kijken naar de praktische consequenties van de nieuwe regels. Ik ben gaan participeren in die werkgroep om de stem van de klinische onderzoekers te laten horen. Bij de achterban hebben we tegelijkertijd een soort schaduwgroepje gevormd van mensen die mij voorbeelden van knelpunten konden aanreiken. Die signalen speelde ik door aan de werkgroep. Maar natuurlijk kwamen die ook langs andere wegen boven water.

We hebben zo aandacht gevraagd voor de bijzondere rol van klinisch onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen en de gewenste vergoeding daarvan uit de normale zorguitgaven. Dat is goed opgepikt. Evenals het feit dat we steeds meer geld en energie kwijt zijn aan de diverse beoordelingen door de verschillende overheidsinstanties.

Hoe de uiteindelijke wettekst eruit gaat zien, is natuurlijk aan het parlement. We hebben daarom in een brief aan de Tweede Kamer onze zorgen geuit over de dreigende overlap van diverse nationale instanties, die allemaal geld willen zien om de mensen aan hun loket te kunnen helpen. Dit hebben we herhaald in een brief aan de Eerste Kamer. Op een aantal punten zijn er tegemoetkomingen geweest. Zo is de tariefstelling voor de toets van de Bevoegde Instantie geschrapt. Dat is winst. Misschien zou dat ook zonder ons gebeurd zijn, maar we hebben een bijdrage geleverd en er veel van geleerd voor in de toekomst.

De Eerste Kamer had veel kritiek op de praktische handleiding voor het veld waar de werkgroep in 2004 mee is gekomen. Dat betreurt ik. Met de handleiding heeft de werkgroep juist geprobeerd de nieuwe regels praktisch uit te werken en de dreigende overlap weg te snijden. De nieuwe EU-regels waren daarbij voor haar uitgangspunt, die waren gewoon een feit. Sommige Eerste Kamerleden hebben tegen de verkeerde boom geblaft. Met als gevolg dat klinische onderzoekers in Nederland nog steeds niet weten waar ze aan toe zijn: de implementatie is opnieuw uitgesteld.

Oprukkende regelgeving

We zien overal dat de regelgeving oprukt en de regelneming daarbij achterblijft. Ik vind dat er bij uitvaardiging van nieuwe regels een behoorlijke dialoog mogelijk moet zijn naar het hoe en waarom van die regels. Er zijn vaak allerlei pleidooien om tot meer en soms ook minder regels te komen. Ook vanuit de onderzoekers, en dat zijn wel eens lichtzinnige pleidooien. Maar het is nu echt genoeg geweest. Onze mensen raken murw van steeds meer regelgeving. Ze raken ook het spoor bijster. Uit het onlangs op ons verzoek gehouden NIPO-onderzoek (Is er toekomst tussen de regels?) blijkt dat we ons in het verleden sneller hebben neergelegd bij nieuwe regels die maar een beperkt deel van ons raakten en die relatief ingewikkeld zijn (gentechologie).

Onderzoekers lijken relatief eenvoudig uit elkaar te spelen en worden zo een makkelijke prooi voor regelgeving. Daarom moeten we ons breed organiseren. Er zal nog veel strijd moeten worden geleverd. Het proces van regelneming gaat nu eenmaal niet zonder slag of stoot.

Bloeisector

Er is een enorme diepte-investering geweest in Nederland op het gebied van onderzoek en onderwijs in de periode 1950-1980. Dat rendement is nu positief: de huidige arbeidsmarkt van biomedische onderzoekers heeft de biomedische industrie veel te bieden. Ook de volksgezondheid vaart er wel bij. Zo bezien is het raar dat de overheid deze bloeisector aan zo'n enorme regeldruk blootstelt. Het is eigenlijk dom. Wegens gebrek aan carrièreperspectief haken tegenwoordig steeds meer jonge mensen af. Al met al staat de sector inmiddels behoorlijk onder druk.

Onlangs gaven burgers in een tegelijk uitgevoerde publieksenquête van het NIPO aan groot vertrouwen te hebben in de biomedische wetenschappers. Ze vinden, simpel gezegd, dat die niet teveel in de weg moeten worden gelegd. Dat vind ik tekenend. In feite bleek uit die enquête dat de meningen van publiek en onderzoekers niet ver uit elkaar liggen. Kennelijk is er een spraakmakende groep, uiteraard met de beste bedoelingen, regels aan het opstellen die niet echt in lijn liggen met wat het publiek wil. Dat moet nu maar eens ophouden.'

'We zien overal dat de regelgeving oprukt en de regelneming daarbij achterblijft'

Toetsings

Toetsingscommissies

stelsysteem

op 31 december 2004

- academische commissies
- niet-instellingsgebonden commissies
- overige instellingsgebonden commissies
- grootte geeft gemiddeld aantal oordelen over de jaren 2002 t/m 2004



Toetsingscommissies

Aantal oordelen per commissie

Naam van instelling	2000	2001	2002	2003	2004	gem.*
Academisch Medisch Centrum, <i>Medisch Ethische Commissie</i> , Amsterdam	186	171	177	217	201	198
Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen (CMO), Nijmegen	163	152	156	191	155	167
Erasmus Medisch Centrum, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Rotterdam	208	168	166	148	177	164
Universitair Medisch Centrum Utrecht, <i>Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen</i> , Utrecht	180	149	138	164	170	157
Academisch Ziekenhuis Maastricht, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Maastricht	116	135	114	132	149	132
Academisch Ziekenhuis Groningen, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Groningen	97	89	102	107	132	114
Leids Universitair Medisch Centrum, <i>Commissie Medische Ethiek</i> , Leiden	117	111	102	104	119	108
Vrije Universiteit Medisch Centrum, <i>Subcommissie voor de Ethiek</i> , Amsterdam	106	123	106	113	100	106
Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen (STEG), <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Duivendrecht	74	66	78	92	55	75
Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (BeBo), <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Assen	61	65	61	71	73	68
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), Den Haag	47	35	36	61	69	55
Catharina Ziekenhuis, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Eindhoven	29	26	28	28	36	31
Nederlands Kanker Instituut, <i>Protocol Toetsingscommissie</i> , Amsterdam	27	17	26	25	26	26
Independent Review Board, Amsterdam	15	19	22	20	34	25
Isala Klinieken, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Zwolle	16	10	20	16	25	20
Stichting Slotervaartziekenhuis, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Amsterdam	14	13	13	16	26	18
Sint Antonius Ziekenhuis, <i>Commissie TME</i> , Nieuwegein	13	19	16	25	8	16

- academische commissie
- niet-instellingsgebonden commissie
- overige instellingsgebonden commissie

* Gemiddeld aantal oordelen over de jaren 2002 t/m 2004

Nieuwe erkenningen in 2004:

- 1 Erkend per 2 maart 2004; fusie tussen Trimbos-instituut, Toetsingscommissie pwo en Toetsingscommissie Zuid-Nederland.
- 2 Erkend per 29 maart 2004; fusie tussen Bronovo Ziekenhuis, Medisch Centrum Haaglanden, Leyenburg ziekenhuis en Reinier de Graaf Groep.
- 3 Erkend per 15 juli 2004; fusie tussen Medisch Centrum Leeuwarden en Tjongerschans Ziekenhuis.
- 4 Erkend per 30 augustus 2004; fusie tussen Diakonessenhuis Utrecht, Meander Medisch Centrum en St Antonius Ziekenhuis.

Ingetrokken erkenningen in 2004:

- Atrium Medisch Centrum, Heerlen.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Orbis medisch en zorgconcern, Sittard.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.

- Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Spaarne Ziekenhuis, Heemstede.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Epilepsiecentrum Stichting Kempenhaeghe, Heeze.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- TNO, Leiden. Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Het Oogziekenhuis Rotterdam, Rotterdam.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Twenteborg Ziekenhuis, Almelo.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Amphia Ziekenhuis, Breda.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Centraal Militair Hospitaal, Utrecht.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Stichting Antroposofisch Medisch Onderzoek (SAMO), Driebergen.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.

<i>Naam van instelling</i>	2000	2001	2002	2003	2004	gem.*
● Sint Elisabeth Ziekenhuis, <i>Medische Ethische ToetsingsCommissie</i> , Tilburg	8	8	21	10	14	15
● Medisch Spectrum Twente, <i>Medisch-Ethische Toetsingscommissie</i> , Enschede	19	19	17	14	9	13
● Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen (METOPP), Tilburg	11	10	11	14	15	13
● Wageningen Universiteit, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Wageningen	10	10	16	14	9	13
● Maastrro Clinic-Radiotherapeutisch Instituut Limburg, <i>Medisch Ethische Commissie</i> , Heerlen	3	3	5	25	9	13
● METC Noord-Holland, Alkmaar	-	4	11	11	17	13
● SRL iRV, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Hoensbroek	19	10	11	13	12	12
● Revalidatiecentrum Het Roessingh, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Enschede	16	10	10	13	12	12
● Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, <i>Medisch Ethische Commissie</i> , Amsterdam	9	5	14	13	8	12
● Martini Ziekenhuis, <i>Medisch Ethische Commissie</i> , Groningen	13	9	7	14	14	12
● Máxima Medisch Centrum, locatie Veldhoven, <i>Medisch Ethische Commissie</i> , Veldhoven	3	14	10	7	16	11
● Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Rotterdam	8	14	4	14	11	10
● Institutional Review Board, Nijmegen	13	5	11	8	10	10
● Atrium medisch centrum & Maaslandziekenhuis, <i>Medisch Ethische Toetsingscommissie</i> , Heerlen	-	-	-	0	9	
● Medisch Ethische Toetsingscommissie Instellingen Geestelijke Gezondheidszorg (METIGG) ¹ , Utrecht	-	-	-	-	36	
● Regionale METC Zuidwest Holland ² , Delft	-	-	-	-	14	
● Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO) ³ , Leeuwarden	-	-	-	-	2	
● Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) ⁴ , Nieuwegein	-	-	-	-	3	

- Streekziekenhuis Midden-Twente, Hengelo.
Erkenning METC ingetrokken per 1 januari 2004.
- Mentrum, Amsterdam.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- Schepers Ziekenhuis Emmen, Emmen.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- Stichting Kennemer Gasthuis, Haarlem.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- Stichting Epilepsie Instelling Nederland (SEIN), Heemstede.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch.
Erkenning METC ingetrokken per 12 februari 2004.
- TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.
Erkenning METC ingetrokken per 19 februari 2004.
- Trimbos-instituut, Utrecht.
Erkenning METC ingetrokken per 27 april 2004.¹
- Toetsingscommissie PWO, Arnhem.
Erkenning METC ingetrokken per 27 april 2004.¹
- Toetsingscommissie Zuid-Nederland, Eindhoven.
Erkenning METC ingetrokken per 27 april 2004.¹
- Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag.
Erkenning METC ingetrokken per 1 mei 2004.²
- Bronovo Ziekenhuis, Den Haag.
Erkenning METC ingetrokken per 1 mei 2004.²
- Reinier de Graaf Groep, Delft.
Erkenning METC ingetrokken per 1 mei 2004.²
- Stichting METAC, Amsterdam.
Erkenning METC ingetrokken per 11 mei 2004
- Leyenburg Ziekenhuis, Den Haag.
Erkenning METC ingetrokken per 13 mei 2004.²
- Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden.
Erkenning METC ingetrokken per 15 juli 2004.³
- Tjongerschans Ziekenhuis, Heerenveen.
Erkenning METC ingetrokken per 15 juli 2004.³
- Diakonessenhuis Utrecht, Utrecht.
Erkenning METC ingetrokken per 1 mei 2004.⁴
- Meander Medisch Centrum, Amersfoort.
Erkenning METC ingetrokken per 1 mei 2004.⁴

Financiën helder in beeld

Antoinette van Groenestijn is secretaris van de medisch-ethische toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. In het afgelopen jaar besteedde 'haar' METC speciale aandacht aan de invloed van financiële belangen op het onderzoek.

'Om onderzoek te kunnen doen moet vaak geld binnengehaald worden van externe geldschieters. En dus spelen financiële belangen bij veel onderzoeken een rol. In sommige gevallen dreigt het gevaar van belangenverstremgeling. Daarmee bedoel ik dat financiële belangen de beslissingen van onderzoekers gaan beïnvloeden. De METC's moeten onderzoek onder meer beoordelen op financiële aspecten. Het ontbreekt echter aan inhoudelijke toetsingscriteria.

Vertrouwen

Het is nodig om extra alert te zijn bij onderzoek waarbij grote financiële belangen in het spel zijn, want die kunnen op gespannen voet staan met de belangen van proefpersonen of de kwaliteit van de wetenschap. Potentiële proefpersonen moeten erop kunnen vertrouwen dat ze met hun deelname aan onderzoek bijdragen aan het vinden van nieuwe toepassingen in de geneeskunde. Ze helpen mee omdat het goed is voor het onderzoek en natuurlijk niet om de portemonnee van de onderzoeker te spekken.

Ook de wetenschappers zelf zijn gebaat bij maximale onafhankelijkheid. Financiële belangenverstremgeling kan mensen ertoe brengen om geldschieters te willen behagen. Dit kan op grove, maar ook op subtiele wijze negatief van invloed zijn op de wetenschappelijke kwaliteit van onderzoek.

Verschijningsvormen

Financiële afspraken die gemaakt zijn bij een onderzoek kunnen afhankelijkheid van geld-



schieters veroorzaken. Een voorbeeld van risicovolle afspraken is de bonus voor snelle inclusie van proefpersonen. Soms worden financiële beloningen gegeven als proefpersonen langer aan een studie meedoen en ook dat kan de motieven van onderzoekers onzuiver maken. Daarnaast kunnen grote bedragen onderzoekers verleiden om mee te doen aan onderzoek dat kwalitatief dubieus is. De belangen van een individuele onderzoeker kunnen op meer subtiele wijze verstremgeld raken als door een onderzoeker bijvoorbeeld jarenlang geld is verdiend met het adviseren van een farmaceutisch bedrijf.

Transparantie

Het toetsen van belangenverstremgeling bij wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen is een taak van METC's. Mijn commissie is vooral geïnteresseerd in de relaties tussen onderzoekers en de farmaceutische industrie. We zetten daarbij in op het helder krijgen van de geldstromen. Met andere woorden: hoeveel geld gaat waar naartoe? De transparantie die we daarmee bewerkstelligen vinden we erg belangrijk. Het is een absolute voorwaarde om tot een goede toetsing te komen.

Het kost vaak enige moeite om de financiën goed in beeld te krijgen. Passages over vergoedingen in een protocol roepen soms vragen op. Vooral als het om grote bedragen gaat, vragen we aan de onderzoekers om een begroting of om de contracten met de industrie. Dat wordt helaas soms als een motie van wantrouwen ervaren, waardoor we niet altijd volledige medewerking krijgen. We zien het echter als onze taak om de mogelijke invloed van financiële belangen boven tafel te krijgen. Daarom vragen we dóór. Aan de onderzoekers proberen we duidelijk te maken dat het redelijk is om te verwachten dat ze verantwoording afleggen op dit punt.

Transparantie is een eerste stap, de beoordeling van de toelaatbaarheid moet dan nog komen. Voor het toetsen van financiële afspraken bestaan geen eenduidige criteria in de bestaande wet- en regelgeving. De METC moet per onderzoeksprotocol een afweging maken. Het nadeel daarvan is dat er verschillen in beoordeling kunnen ontstaan. Dat is onrechtvaardig en daarom hebben we in het afgelopen jaar verder nagedacht over inhoudelijke en procedurele criteria voor onze toetsing.

Maatregelen

Begin 2004 is de METC in een bijzondere vergadering bijeengekomen om te praten over financiële belangenverstremgeling. Daar is vastgesteld dat persoonlijk financieel gewin uit den boze is. Men vond het wel toelaatbaar dat de onderzoeksgroep/divisie of de eigen instelling binnen redelijke proporties financieel profiteert. Wat daarbij redelijk is, moet per protocol worden bekeken. Maar daarmee is de kous niet af. De Raad van Bestuur van het UMC Utrecht heeft enkele weken na onze bijeenkomst een interne conferentie gehouden over wetenschappelijke integriteit. De uitgangspunten die bij beide bijeenkomsten zijn geformuleerd, worden nu uitgewerkt tot een eigen code op het gebied van wetenschappelijke integriteit.

Vooruitlopend op richtlijnen over financiële belangenverstremgeling zijn er nu al praktische veranderingen geweest. Het UMC Utrecht kent een divisiestructuur. Het management van elke divisie is bevoegd contracten te sluiten met de farmaceutische industrie. Op het moment dat onderzoek bij de METC terechtkomt, zijn de contracten soms al getekend en staan de afspraken vast. Een paar

maanden geleden is in een bevoegdhedenregeling vastgelegd dat dergelijke afspraken niet door één persoon kunnen worden gemaakt. Van het drie- of vierkoppig managementteam moeten altijd twee mensen hun handtekening onder de contracten zetten. De gedachte is dat met deze regeling dubbele zorgvuldigheid wordt bewerkstelligd in de beoordeling van contracten met de industrie. Niet één, maar twee mensen nemen verantwoordelijkheid voor de overeenkomst. Ik verwacht dat dit ook bijdraagt aan de transparantie die voor de METC belangrijk is.

Plannen

Naast de ontwikkeling van een code voor wetenschappelijke integriteit willen we nog op andere manieren de toetsing van financiële aspecten verbeteren. Bijvoorbeeld door het aanscherpen van de vragen die standaard bij elk protocol gesteld worden. Het algemeen beoordelings- en registratieformulier (ABR-formulier) bevat vragen over financiële belangen. Deze vragen heeft de CCMO in mei – mede op ons verzoek – uitgebreid. We vinden echter dat ze nog niet optimaal zijn. De CCMO werkt nu nog aan een aanpassing van het ABR-formulier. Afhankelijk van het resultaat gaan we in ons eigen addendum bij het ABR-formulier wijzigingen aanbrengen. Het doel is om de noodzakelijke transparantie zo efficiënt mogelijk te verkrijgen.

Een ander onderwerp dat we gaan oppakken is de informatie aan proefpersonen. Moeten potentiële deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek weten welke financiële belangen ermee gemoeid zijn? Of is dergelijke informatie alleen een onnodige belasting van proefpersonen? Deze vragen staan in elk geval op de agenda van de commissie in 2005. En er zullen er in de loop van het jaar ongetwijfeld nog bij komen.'

*'We zetten in op het helder krijgen van de geldstromen.
Transparantie is een voorwaarde voor goede toetsing'*

Toetsingsstelsel

Toetsingscommissies

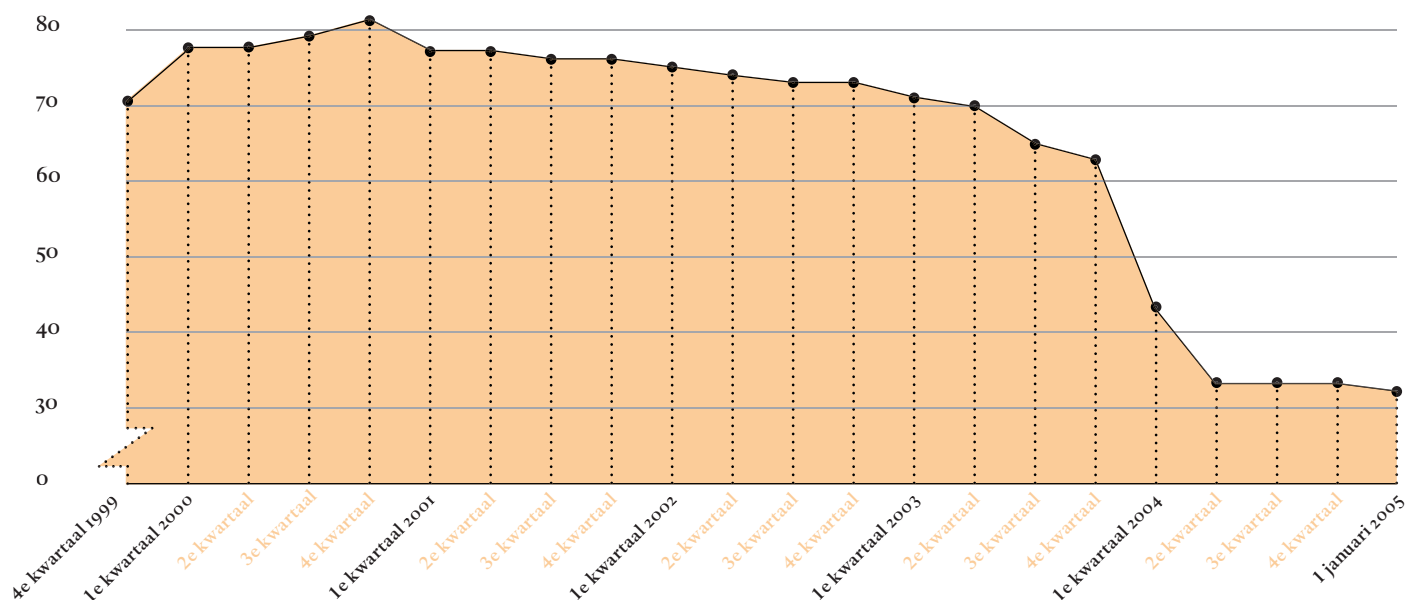
Doel van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO) is het bieden van bescherming aan proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. De WMO stelt hiertoe regels waaraan onderzoek moet voldoen. Zo moeten proefpersonen schriftelijk worden geïnformeerd over het onderzoek. Ook moeten zij schriftelijk hun toestemming geven voor deelname aan het onderzoek. Een ander belangrijk aspect is de speciale proefpersonenverzekering die moet zijn afgesloten.

De toetsing zelf is toegewezen aan twee soorten commissies: de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) of de centrale commissie, de CCMO. In de praktijk toetsen de METC's het meeste onderzoek. De CCMO is daarnaast belast met de erkenning van de METC's en ziet toe op hun werkzaamheden. Haar toetsingstaak beperkt zich tot specifieke toetsingsgebieden. Zie hiervoor het eerste deel van dit verslag: *Onderzoek in Nederland* (blz 8).

In dit tweede deel van het jaarverslag zijn voor alle toetsingscommissies, METC's én CCMO, de meest relevante gebeurtenissen uit 2004 bij elkaar gezet. Aan de CCMO is daarnaast een apart subhoofdstuk gewijd (zie blz 47). Het kwaliteitsbeleid van de toetsingscommissies staat beschreven vanaf blz 56.

Toetsingsstelsel 99 – 04

Aantal erkende METC's van 1999 t/m 1 januari 2005



Erkenningen

In het vierde kwartaal van 2003 telde Nederland 63 METC's (zie de grafiek op de vorige pagina). Begin 2004 was dat aantal afgenomen tot 44, eind 2004 stond de teller op 34. Veel METC's verloren hun erkenning doordat zij in de periode 2001-2003, gemiddeld genomen, minder dan tien onderzoeksdossiers per jaar hadden beoordeeld. Deze eis geldt steeds voor een periode van drie kalenderjaren en ging in op 1 januari 2001. Achterliggende reden is dat een toetsingcommissie over een minimale hoeveelheid beoordelingswerk moet beschikken om de noodzakelijke expertise up-to-date te houden.

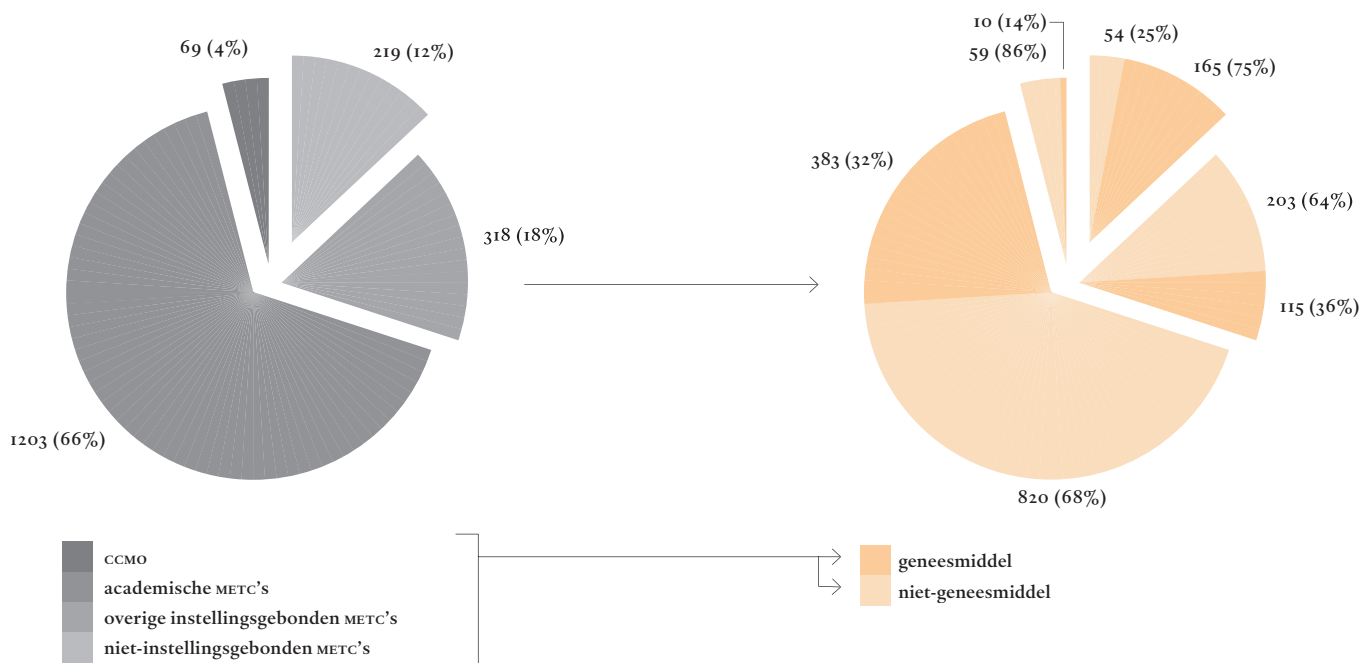
Op 1 januari 2004 heeft de CCMO voor het eerst de balans opgemaakt. Alle METC's die in de periode 2001-2003 in totaal minder dan dertig onderzoeksdossiers hadden beoordeeld, verloren hun erkenning. Tien van hen gaven zelf in de loop van 2003 de erkenning op omdat zij voorzagen de dertig dossiers niet te zullen gaan halen. Twee commissies maakten van de mogelijkheid gebruik in een hoorzitting aan te geven waarom zij minder dan dertig dossiers hadden beoordeeld en hoe ze dachten dat aantal structureel op tien of meer te kunnen krijgen. Een van hen had goede argumenten waarom zij net onder de grens vielen en kreeg een jaar respijt.

In hetzelfde jaar ontstonden uit fusies tussen verschillende commissies, die meestal elk op zich te weinig werk hadden om de erkenning te behouden, vier nieuwe commissies.

Voor een METC zitten aan het verlies van de erkenning de nodige consequenties. Zeker als het gaat om commissies die net onder de tien dossiers per jaar zitten. Soms is de beoordeling van al die dossiers wel afgerond, maar is het onderzoek zelf nog niet gestart. Wat vaker voorkomt is dat het onderzoek nog loopt: veel studies hebben een looptijd van een paar jaar. Voor al dat zogenaamd lopend onderzoek is het zaak als commissie voor een goede overdracht te zorgen. De commissie blijft immers verantwoordelijk voor haar positieve oordeel, ook bij wijzigingen in het oorspronkelijke onderzoeksdossier.

Toetsingssysteem 2004

Oordelen per type toetsingscommissie

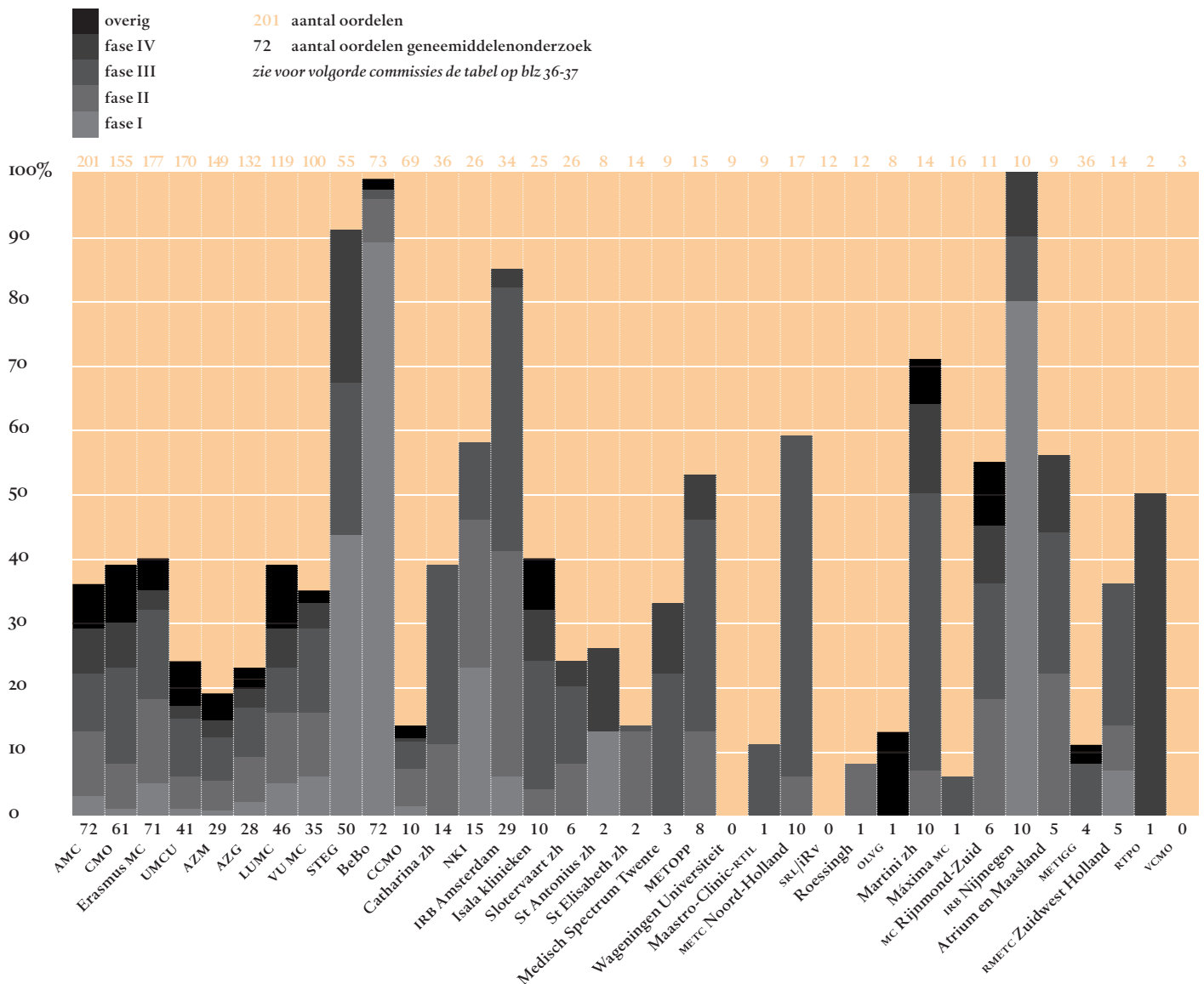


Uiteindelijk is het verlies van een toch aanzienlijk deel van de erkende commissies in relatief korte tijd zonder noemenswaardige problemen verlopen. Dit is in de allereerste plaats te danken aan de betrokken commissies zelf. Zij regelde de overdracht van de ongeveer honderd lopende onderzoeken, in goed overleg met de onderzoekers en de collega-METC's. De METC's die de erkenning behielden, namen hierbij hun verantwoordelijkheid. De CCMO trad gedurende het hele proces actief op als voorlichter, facilitator en bemiddelaar. Voor de METC's ging er eind 2003 een algemene voorlichtingsbijeenkomst aan vooraf, gevolgd door maatwerk per commissie. In 2004 volgde een brief met nadere informatie over het opslaan en bewaren van documenten. De procedure die de CCMO hanteerde bij het intrekken van de erkenningen, was voor iedereen te volgen via haar website. Op diezelfde site hield zij de lijst met erkende METC's steeds up-to-date, zodat ook onderzoekers wisten waar ze aan toe waren.

De kaart op blz 35 laat zien dat alle toetsingscommissies (inclusief de CCMO) ook in 2004 garant stonden voor een goede spreiding van het WMO-toetsingswerk in Nederland.

Toetsingsstelsel 2004

Aandeel geneesmiddelenonderzoek per toetsingscommissie



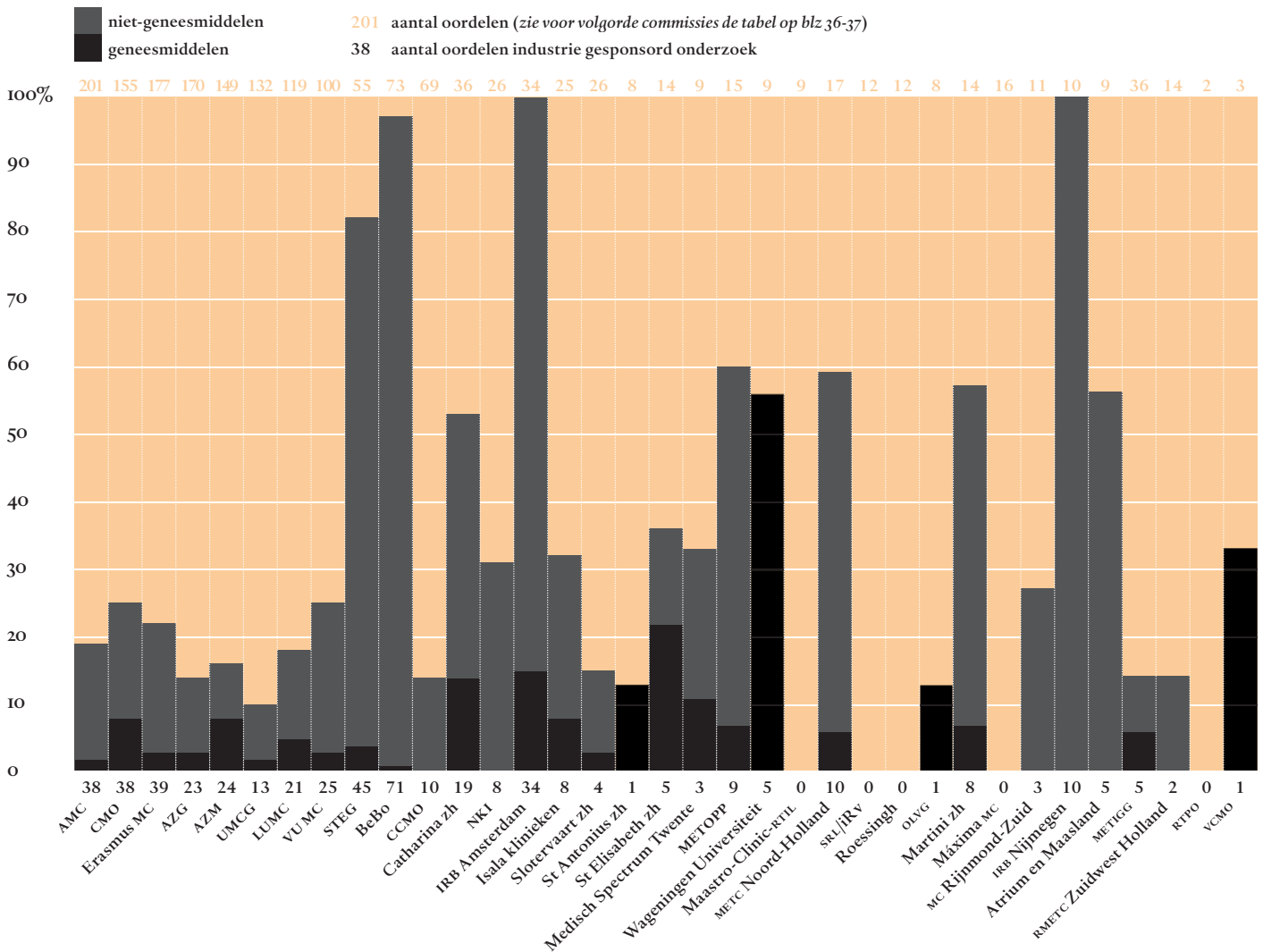
Tabel

In de tabel op blz 36-37 staat voor 2004 het aantal oordelen per toetsingscommissie weergegeven. De toetsingscommissies, inclusief de CCMO, zijn gerangschikt naar het gemiddelde aantal oordelen dat zij behaalden in de periode 2002-2004. De commissie met het hoogst behaalde gemiddelde (198) staat bovenaan, degene met het laagste gemiddelde (10) onderaan. De lijst wordt afgesloten met een vijftal nieuwe erkende commissies, alle voortgekomen uit fusies.

Wat opvalt is het grote aantal commissies (34) dat in de loop van 2004 de erkenning heeft verloren. Zij zaten in de periode 2001-2003 onder de dertig onderzoeksdossiers en voldeden daarmee niet meer aan de zogenaamde tien dossiers eis (zie hiervoor onder Erkenningen). Twaalf van hen zijn inmiddels opgegaan in een nieuwe erkende commissie. Wat verder opvalt is dat de commissies van de universitair medische centra onveranderd de eerste acht plaatsen op de lijst bezetten. Zij maken bijna een kwart (23%) uit van het totale aantal toetsingscommissies eind 2004 (35, inclusief de CCMO), maar nemen 67 procent van alle in 2004 beoordeelde onderzoeksdossiers voor hun rekening. Dat aandeel was eerder 65 procent. Ondanks de teruggang in het aantal erkende METC's is dus het aandeel van de METC's uit de universitair medische centra nauwelijks toegenomen.

Toetsingssysteem 2004

Aandeel industrie gesponsord onderzoek per toetsingscommissie



Onderzoek beoordeeld per toetsingscommissie

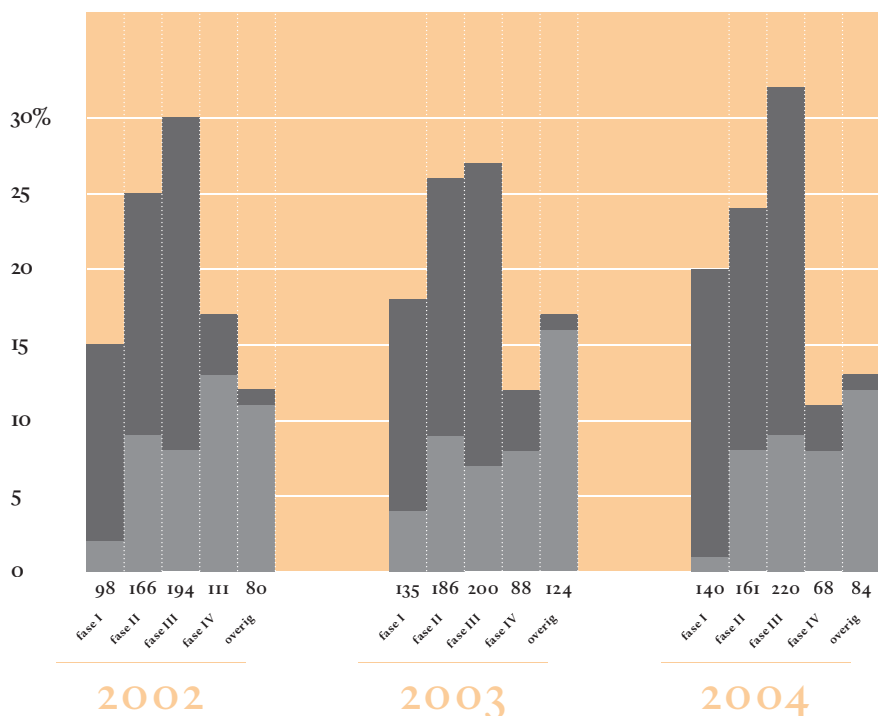
Net als in 2003 heeft de CCMO ook dit jaar gekeken naar de soorten onderzoek die elke toetsingscommissie afzonderlijk in 2004 heeft beoordeeld. De verschillen tussen commissies onderling in het aandeel geneesmiddelenonderzoek blijft onverminderd groot (zie de grafiek op blz 42). Sommige van hen beoordelen (bijna) uitsluitend geneesmiddelenonderzoek, andere op dat gebied (bijna) niets. Voor de meeste toetsingscommissies echter, inclusief de CCMO, maakt het beoordelen geneesmiddelenonderzoek in meer of mindere mate deel uit van hun gewone werk. Het overzicht laat zien dat 17 erkende METC's plus de CCMO in 2004 10 of meer geneesmiddelen dossiers hebben beoordeeld. Deze gegevens zijn vooral interessant in het licht van de komst van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken*. Het voorstel tot wijziging van de WMO als gevolg van deze richtlijn voorziet in een uitbreiding van de samenstelling van de METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen, met een ziekenhuisapotheker en een klinisch farmacoloog. Op basis van de huidige gegevens zouden dus bijna alle METC's tot een dergelijke uitbreiding van hun ledenbestand moeten overgaan. Veel van hen (19) gingen daar in 2004 inderdaad al toe over: zij trokken zowel een ziekenhuisapotheker als een klinisch farmacoloog aan die door de CCMO werden goedgekeurd. Vier METC's hadden eind 2004 één van beide disciplines aangetrokken, tien commissies waren (nog) niet uitgebreid. In totaal werden er in het afgelopen verslagjaar, inclusief plaatsvervangers, 34 ziekenhuisapothekers en 31 klinisch farmacologen door de CCMO goedgekeurd. De CCMO beschikte zelf al langer over beide disciplines.

Overigens had de EU-richtlijn uiterlijk 1 mei 2004 in alle lidstaten in de nati-

Toetsingssysteem 02 – 04

Geneesmiddelenonderzoek

■ industrie
■ niet-industrie



onale wetgeving moeten zijn geïmplementeerd. Dat is in Nederland niet gelukt: eind 2004 was het wijzigingsvoorstel van de WMO nog in behandeling in de Eerste Kamer (zie verder het kader op blz 14 in het hoofdstuk Onderzoek in Nederland).

Nieuw in de grafiek is de verdere opdeling van het geneesmiddelenonderzoek in verschillende fasen. In fase I wordt, kort gezegd, een nieuw geneesmiddel voor het eerst in de mens getest, in fase II kijkt men naar de eventuele werkzaamheid. Fase III richt zich op de bruikbaarheid en effectiviteit van het middel, en fase IV op de registratie van het middel. Bij de categorie overig bestuderen de onderzoekers bijvoorbeeld een geregistreerd geneesmiddel voor andere indicaties of onderzoekt men nieuwe combinaties van medicijnen.

Ook het type geneesmiddelenonderzoek waar commissies naar kijken, vertoont grote verschillen. Zo beoordelen de METC's BeBo en STEG samen circa 64 procent van al het fase I-onderzoek in Nederland. Terwijl dit onderzoek vrijwel niet wordt beoordeeld in de METC's die verbonden zijn aan de algemene ziekenhuizen.

De grafiek op blz 43 toont het aandeel industrie gesponsord onderzoek per toetsingscommissie in 2004. De zes niet-instellingsgebonden toetsingscommissies blijken verhoudingsgewijs het meeste industrieel geïnitieerd onderzoek voor hun rekening te nemen. Samen zijn zij (STEG, BeBo, CCMO, IRB, METOPP en METIGG) goed voor 36 procent van alle beoordelingen op dit gebied. De commissies van de universitair medische centra en de overige instellingsgebonden METC's zijn goed voor respectievelijk 45 en negentien procent. Deze percentages zijn ongeveer gelijk aan die van 2003. Dit zegt iets over de inkomsten van de verschillende commissies.

De meeste METC's hanteren een tarief van een- tot tweeduizend euro voor de beoordeling van onderzoeksdossiers van de industrie. Dit betekent dat commissies die relatief veel commercieel onderzoek beoordelen, over een ruimer budget kunnen beschikken dan zij die relatief weinig industriedossiers beoordelen. Dat kan gebruikt worden voor een vergoeding van de commissieleden, het volgen van cursussen en de inrichting van een professioneel secretariaat. De METC's berekenen meestal geen kosten voor toetsingswerk uit de eigen instelling. Met als gevolg dat de instellingsgebonden METC's die weinig onderzoeksdossiers van de industrie beoordelen, voor hun budget volledig afhankelijk zijn van de eigen instelling.

Overigens vraagt de CCMO geen vergoeding voor haar toetsingswerk.

De grafiek op blz 44 maakt duidelijk dat onderzoeksdossiers ingediend door de industrie niet per se geneesmiddelenonderzoek betreft. Circa zeventien procent van het industriële onderzoek wordt niet ingediend door de farmaceutische industrie.

Werkwijze en organisatie

Op 1 januari 2004 trad de CCMO-Richtlijn *Werkwijze en Organisatie METC's* in werking. De komst ervan was al in maart 2003 aangekondigd. Doel van deze richtlijn is een nieuwe stap te zetten op de weg naar verdere professionalisering van de erkende METC's. Voor hen betekende dit een aanpassing van hun reglement en het opstellen van een klachtenregeling als bijlage bij het reglement. De CCMO kwam voor beide documenten met een model dat de commissies als voorbeeld konden gebruiken.

In mei 2004 voerde het secretariaat van de CCMO een eerste inhoudelijke

screening uit. Die leidde voor de meeste METC's tot nadere aanpassingen van het reglement. Vervolgens zijn de reglementen aan de CCMO ter accordering voorgelegd. Veruit de meeste reglementen waren eind 2004 goedgekeurd. Van vijf commissies is de CCMO nog in afwachting van de laatste aangepaste versie.

Leden

Met ingang van 1 september 2004 kwam de CCMO met een wijziging van haar beleid ten aanzien van de beoordeling van nieuwe METC-leden. Tot die tijd beoordeelde de CCMO alleen de gegevens van METC-leden die een van de vijf wettelijke discipline vertegenwoordigen (arts, jurist, methodoloog, ethicus en proefpersonenlid) en ter voorbereiding van de implementatie van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* de deskundigheid van de ziekenhuisapothekers en klinisch farmacoloog.

Vanaf 1 september beoordeelt de CCMO ook de gegevens van METC-leden die geen verplichte WMO-discipline vertegenwoordigen. Voor de voordracht van deze leden is een apart mutatieformulier METC-overige leden (geen wettelijke discipline) ontwikkeld, naast de zeven reeds bestaande formulieren. Bij de beoordeling van de niet-WMO-disciplines kijkt de CCMO vooral naar de algemene eis van onafhankelijkheid die voor elk METC-lid geldt.

Wat verder veranderde is het aantal documenten dat de METC voortaan aan de CCMO moet opsturen bij voordracht van een nieuw lid. Dit aantal werd uitgebreid. Naast het mutatieformulier en het cv (met publicatielijst) van het nieuwe lid, moet vanaf 1 september ook een ingevuld en ondertekend formulier Opgave belangen en (neven)functies en een ondertekende geheimhoudingsverklaring mee worden ingestuurd. Het cv moet verder zijn ondertekend en gedateerd. De CCMO ging tot deze uitbreiding over om eventuele belangenverstrengeling bij de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek zoveel mogelijk te voorkomen.

Om diezelfde reden kondigde de CCMO in juni aan een eenmalige actualisering van de ledenbestanden van alle erkende METC's uit te gaan voeren. Daarin zouden dan ook de leden die geen wettelijke discipline vertegenwoordigen, worden meegenomen.

Als eerste werden in augustus 2004 de niet-instellingsgebonden METC's benaderd, gevolgd door de METC's van de universitair medische centra in september. In november volgden de overige commissies. Elke commissie kreeg ter verificatie een overzicht toegestuurd van haar ledenbestand voor zover bekend bij de CCMO. Verder werd van alle thans zittende (plaatsvervangende) leden om een getekend en gedateerd cv gevraagd, alsmede om retourzending van het ondertekende en ingevulde formulier over belangen en (neven)functies, en de geheimhoudingsverklaring.

De CCMO beoordeelt de belangen en (neven)functies niet in detail. Zij vindt dat de ondertekening van een geheimhoudingsverklaring en de openbaarmaking van belangen en (neven)functies de onafhankelijke positie van een METC-lid voldoende waarborgt. Voorwaarde is wel dat de voorzitter van de METC de onafhankelijke positie van de leden blijft bewaken en de belangen en (neven)functies van alle leden jaarlijks actualiseert.

De actualisering van de METC-ledenbestanden was eind 2004 nog in volle gang. De CCMO zal elke METC apart van haar bevindingen op de hoogte stellen. Zonder bezwaar van de kant van de leden zal de CCMO vervolgens per commissie het ledenbestand op de CCMO-website gaan vermelden. De (plaatsvervangende) leden van de CCMO staan al een aantal jaren op de site. Deze gegevens zullen worden uitgebreid.

Toetsingsstelsel

Centrale Commissie

Mensgebonden Onderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, de WMO. Zij heeft tot taak de medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) in Nederland te erkennen en houdt toezicht op hun werkzaamheden. Tevens kan zij aanvullende, wettelijk bindende richtlijnen vaststellen voor de werkwijze van de METC's.

De toetsingstaak van de CCMO beperkt zich tot specifieke toetsingsgebieden. Deze staan uitgelegd in het hoofdstuk Onderzoek in Nederland (blz 8).

Bij verschil van mening over een door een METC beoordeeld onderzoeksdossier, fungeert de CCMO als beroepsorgaan. Tegen besluiten van de CCMO (dossierbeoordelingen en erkenningsbesluiten) kunnen belanghebbenden bezwaar aantekenen bij de CCMO. De CCMO houdt verder bij welk medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland is getoetst (registratie).

Via haar jaarverslag informeert zij de bewindslieden van vws, het beroepsveld en overige geïnteresseerden over haar werkzaamheden.

De CCMO is geïnstalleerd op 6 april 1999.

Leden

Op 2 maart 2004 overleed, na een kort ziekbed, de voorzitter van de CCMO, prof dr DW (Willem) Erkelens. Prof dr J (Jan) van der Meer nam sinds 1 oktober 2003 zijn taken waar. Op 1 november 2004, na op verzoek een maand langer te zijn aangebleven, trad Van der Meer terug. De voorzittershamer werd overgenomen door prof dr JLH (Hans) Evers, hoogleraar obstetrie en gynaecologie aan de Universiteit Maastricht en als embryodeskundige aan de CCMO verbonden.

Bij de plaatsvervangende leden was er een wisseling van de wacht bij het proefpersonenlid.

Werkwijze

De CCMO heeft in 2004 haar werkwijze en procedures nader uitgewerkt en vastgelegd in Standard Operating Procedures (SOP's) en een handboek secretariaat. De SOP's werden in mei operationeel.

Gemiddeld had de CCMO in 2004 93 dagen nodig om tot een beslissing te komen bij de beoordeling van een onderzoeksdossier. Daarmee blijft de CCMO binnen de termijnen die zij hanteert op basis van de *Algemene wet bestuursrecht* (twee maal acht weken). Onderscheidt moet gemaakt worden tussen de onderzoeksdossiers ingediend vóór en na 1 mei 2004. Bij de onderzoeksdossiers ingediend voor 1 mei 2004 ging relatief veel tijd 'verloren' door de aanvraag voor de lokale uitvoerbaarheid bij de instellingen. Bij de onderzoeksdossiers ingediend na 1 mei 2004, is deze lokale uitvoerbaarheidsverklaring direct bij de indiening aan het onderzoeksdossier toegevoegd. Laten we de termijn voor de lokale uitvoerbaarheidsverklaringen van voor 1 mei buiten beschouwing, dan komt de CCMO uit op een gemiddelde beoordelingstermijn van 64 dagen.

Eerste rapportage

De CCMO is wettelijk verplicht elke vier jaar over haar functioneren aan de minister van vws te rapporteren. In 2004 verscheen daartoe het rapport *Op weg... eerste rapportage taakvervulling CCMO periode 1999-2003*.

De CCMO concludeert als uitvoerder dat in de eerste vier jaar van de wmo veel is bereikt. Zo is er in relatief korte tijd een goed gecontroleerd en transparant systeem voor de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek opgezet. Tegelijkertijd heeft de CCMO studies met minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen extra gecontroleerd. Haar conclusie is dat de toetsing voor deelname van deze kwetsbare groep, waaraan de wmo extra eisen stelt, zorgvuldig verloopt.

Tegelijkertijd komt de CCMO tot de conclusie dat er nog veel te doen is. Enerzijds wordt het medisch onderzoek ingewikkelder, anderzijds stellen het publiek en de politiek steeds hogere eisen aan de bescherming van proefpersonen. De komende jaren zullen wat de CCMO betreft dan ook in het teken staan van verdere professionalisering van de beoordeling.

In haar rapport noemt de CCMO ook een aantal voorstellen voor wijzigingen in de wmo. Zo vindt zij de mogelijkheden voor vervangende toestemming te beperkt. Personen met bijvoorbeeld dementie zijn hierdoor praktisch uitgesloten van deelname aan onderzoek. De CCMO heeft voorgesteld ook de meerderjarige kinderen, broers of zussen van deze personen in voorkomende gevallen toestemmingsbevoegdheid te geven.

Een voor de METC's belangrijke voorstel is om de erkenning van een METC al na 'een aaneengesloten periode van twee jaren' in te mogen trekken, mocht deze niet genoeg onderzoeksdossier hebben beoordeeld. Nu kan de CCMO hier pas toe overgaan na 'drie kalenderjaren'.

Het rapport is eind mei 2004 door de staatssecretaris van vws aan de Eerste en Tweede Kamer aangeboden. Een aantal van de voorstellen is eind 2004 door de minister van vws meegenomen in zijn wijzigingsvoorstel wmo. Zie hiervoor het kader *Wijziging wmo* (blz 15).

Commissie

Prof dr ID de Beaufort	<i>Leden</i> <i>ethicus</i> hoogleraar medische ethiek, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr JH Beijnen	<i>ziekenhuisapotheker</i> hoogleraar analytische geneesmiddelentoxicologie, Universiteit Utrecht
Prof dr AJM Berns	<i>moleculair geneticus</i> bijzonder hoogleraar experimentele genetica van erfelijke aandoeningen, Universiteit van Amsterdam
Prof dr LM Bouter	<i>methodoloog</i> hoogleraar epidemiologie, vumc Amsterdam
Prof dr AF Cohen	<i>vice-voorzitter en klinisch farmacoloog</i> hoogleraar klinische farmacologie, Universiteit Leiden
Prof dr DW Erkelens	<i>voorzitter en arts (voorzitter tot 2 maart)</i> emeritus hoogleraar interne geneeskunde, UMC Utrecht
Prof dr JLH Evers	<i>voorzitter en embryodeskundige (voorzitter vanaf 1 november)</i> hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universiteit Maastricht
Prof dr CMA Frederiks	<i>verplegingswetenschapper</i> emeritus hoogleraar verplegingswetenschap, Radboud Universiteit Nijmegen
Prof dr mr JKM Gevers	<i>vice-voorzitter en jurist</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit van Amsterdam
Prof dr CCE Koning	<i>arts</i> hoogleraar radiotherapie, AMC Amsterdam
Prof dr E van Leeuwen	<i>ethicus</i> hoogleraar filosofie en medische ethiek, vumc Amsterdam
Prof dr J van der Meer	<i>waarnemend voorzitter en arts (waarnemend voorzitter tot 1 november)</i> emeritus hoogleraar algemene inwendige geneeskunde, vumc Amsterdam
Prof dr J Passchier	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr PJJ Sauer	<i>arts</i> hoogleraar algemene kindergeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen
Drs M Vos-van Gortel	<i>proefpersonenlid</i> voormalig lid Raad van State
<hr/>	
Prof dr T van Achterberg	<i>Plaatsvervangende leden</i> <i>verplegingswetenschapper</i> hoogleraar verplegingswetenschap, UMC St Radboud, Nijmegen
Prof dr A de Boer	<i>klinisch farmacoloog</i> hoogleraar farmacotherapie, Universiteit Utrecht
Prof dr DDM Braat	<i>embryodeskundige</i> hoogleraar obstetrie, gynaecologie en voortplantingsgeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen
Prof dr AJ van der Eb	<i>moleculair geneticus</i> emeritus hoogleraar moleculaire carcinogenese, LUMC
Prof dr JDF Habbema	<i>methodoloog</i> hoogleraar medische besliskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr JCJM de Haes	<i>gedragwetenschapper</i> hoogleraar medische psychologie, AMC Amsterdam
Drs JHW Kits Nieuwenkamp-Storm van 's Gravesande	<i>proefpersonenlid (plaatsvervangend lid tot 1 april)</i> voormalig hoofd afdeling medische ethiek, ministerie van vws

Prof dr JPJ Slaets	<i>arts</i> hoogleraar geriatrie, Rijksuniversiteit Groningen
Prof dr A Tibben	<i>gedragwetenschapper (plaatsvervangend lid tot 1 april)</i> bijzonder hoogleraar erfelijke degeneratieve aandoeningen, LUMC / Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr P Vermeij	<i>ziekenhuisapotheker</i> hoogleraar klinische farmacie, LUMC
Prof dr GMWR de Wert	<i>ethicus</i> hoogleraar ethiek van de voortplantingsgeneeskunde en erfelijkheidsonderzoek, Universiteit Maastricht
Prof dr mr FCB van Wijnen	<i>jurist</i> hoogleraar gezondheidsrecht, Universiteit Maastricht
<hr/>	
Drs RM den Hartog-van Ter Tholen	<i>Waarnemer namens het ministerie van vws</i> directie Innovatie, Beroepen en Ethiek, afdeling ethiek

Adviseurs en secretariaat

<hr/>	
	<i>Adviseurs genterapie</i>
Prof dr FG Grosveld	hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr CH Bangma	hoogleraar urologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
<hr/>	
	<i>Adviseurs xenotransplantatie</i>
Prof dr FHJ Claas	hoogleraar immunogenetica van transplantatie, LUMC
Prof dr FG Grosveld	hoogleraar moleculaire celbiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
Prof dr ADME Osterhaus	hoogleraar virologie, Erasmus Universiteit Rotterdam / ErasmusMC
<hr/>	
	<i>Adviseurs in-vitrofertilisatie</i>
Dr MHEC Pieters	afdelingsmanager klinische pathologie, Atrium Medisch Centrum, Heerlen
Prof dr ER te Velde	hoogleraar menselijke vruchtbaarheid, UMC Utrecht
<hr/>	
	<i>Adviseurs embryonaal stamcelonderzoek</i>
Prof dr C Mummery	hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart, Universiteit Utrecht (adviseur per 1 januari)
Prof dr SW de Laat	hoogleraar experimentele embryologie, Universiteit Utrecht (adviseur tot 1 oktober)
<hr/>	
	<i>Adviseur immunologie</i>
Prof dr CJM Melief	hoogleraar immunohepatologie, LUMC
<hr/>	
	<i>Juridisch adviseur</i>
Prof mr GRJ de Groot	bijzonder hoogleraar zorgverzekeringsrecht, Vrije Universiteit Amsterdam
<hr/>	
	<i>Secretariaat</i>
Dr ir MDM Al	secretaris medische zaken
Drs DL van den Boom	stafmedewerker communicatie
Drs L de Graaf	secretaris medische zaken (in dienst per 1 september)
S Hazinedar	secretaresse
K Helfrich-Mooij	secretaresse
Dr MJH Kenter	algemeen secretaris
CJ Mellema	coördinator BMO
Dr MA Pols	secretaris medische zaken
Mr RJ Terwiel	secretaris juridische zaken
Mr EM van Veldhuizen-Polman	secretaris juridische zaken
Drs LJ Verhoeve	medewerker managementondersteuning
Dr Y van de Wal	secretaris medische zaken

Waarover spraken zij?

Over informatie, toestemming en ethiek

‘Toestemming op grond van informatie is een ethische hoeksteen van het mensgebonden onderzoek. Zelfs in bijzonder benarde omstandigheden, zoals bij een acuut hartinfarct, kan eigenlijk niet voorbij worden gegaan aan het toestemmingsvereiste bij een experimentele behandeling. De toetsingscommissies besteden er vaak veel tijd aan om uit te zoeken hoe in dergelijke omstandigheden toch nog toestemming kan worden gegeven. Voorbeelden waarbij de rijder in de ambulance de brief aan de patiënt voorleest, zodat die bij aankomst in het ziekenhuis direct ja of nee kan zeggen, liggen sommige van hen nog vers in het geheugen.

Pruisen – Als beginsel bij mensgebonden onderzoek is de eis om toestemming te vragen op basis van informatie al meer dan honderd jaar oud. In de Duitse deelstaat Pruisen werd het in 1900 verplicht gesteld, na enkele voorvallen waarbij patiënten hun beklag hadden gedaan bij de rechter. Achter de erkenning van het beginsel schuilt dan ook de erkenning dat je als patiënt rechten hebt en als volwaardige burger moet worden benaderd voor onderzoek.

Waterputten – Informed consent is niet meer weg te denken uit het moderne wetenschappelijke onderzoek. Toch kent het beginsel nog altijd problemen. Enkele jaren geleden werd in Azië op een eiland een trial uitgevoerd met een anti-malaria medicijn. De eilandbewoners waren de proefpersonen, maar zij zouden het middel nooit zelf kunnen aanschaffen vanwege de hoge kosten. Het voorstel van de kant van de onderzoekers was om het eiland te voorzien van schone waterputten in ruil voor een collectief consent. Het eilandbestuur stemde hiermee in. Voldeed deze procedure aan het beginsel? Op een ethiekconferentie in de Verenigde Staten waren de meningen verdeeld.

Schadeclaims – Ook in onze hoogopgeleide en rijke westerse samenlevingen stuit het beginsel op problemen. Ditmaal niet omdat wij het beginsel niet kunnen toepassen. Juist het tegendeel is het geval. Het recht op informatie en op individuele keuzevrijheid zijn zo hecht verankerd in wet- en regelgeving dat daar juist nieuwe problemen uit lijken voort te komen. Informatieverschaffing is een wettelijke verplichting en het niet vermelden van bepaalde zaken kan leiden tot schadeclaims. De aandeelhouders van de fabrikanten van Vioxx en Seroxat weten er alles van. Uitvoerige informatiebrieven en schriftelijke toestemmingspapieren zijn het automatische gevolg van deze praktijk. Een Amerikaanse collega-ethicus die de recente geschiedenis van de gedragsgenetica momenteel onderzoekt, weet er ook alles van. Voordat hij de belangrijkste wetenschappers op dat terrein mocht interviewen, moest hij hen van de Amerikaanse overheid eerst allemaal schriftelijk op de hoogte stellen en hun consent vragen, zodat zijn boek geen claims voor de subsidiegever zou kunnen opleveren.

Lucifers – Waar gaat die ontwikkeling naar toe? Is er nog wel iets te herkennen van de oorspronkelijk emancipatoire ethische dimensie van het beginsel? Wanneer ik de paginalange brieven lees die op keurige wijze uitvoerige informatie over een onderzoek geven om op die manier de proefpersoon in staat te stellen zelf te kiezen, dan twijfel ik daar wel eens aan. Die twijfel bekruipt me des te meer wanneer ik de informatielawines bezie die me in het dagelijks leven zelf overvallen.

Als voorbeeld noem ik de aanschaf van een nieuwe mobiele telefoon waar ik laatst toe overging. Bij mensen boven de veertig wordt die aanschaf sowieso vaak al vooraf bepaald door een kind in de puberleef-tijd. Wanneer je dan het lef hebt om te vragen waarom toestel A meer geschikt is dan toestel B, dan bezwijk je alsnog onder de licht verwijtende blik waarachter ook enig afschuw gloort. Dat snap jij toch niet, vertrouw er nu maar op dat dit voor jou de beste keuze is! Thuisgekomen wilde ik als ethicus met een wetenschappelijke vooropleiding toch wel weten wat er nu

allemaal in dat apparaatje schuilt dat me weemoedig deed denken aan een Zweeds doosje lucifers. Opgewekt pakte ik de handleiding die me volledig zou informeren. Ruim honderd pagina's bevatte het werkje dat gesteld was in moderne doe-taal. Tien pagina's waren bovendien gewijd aan aanvullende informatie. Na de eerste beginselen tot me te hebben genomen over hoe het apparaat in te schakelen, de accu op te laden en gewoon iemand te bellen, begon de ellende. Een schier eindeloze hoeveelheid begrippen, verbonden met knoppen, sjablonen en combinaties van toetsen, deed me na enige tijd wanhopig afvragen: waarom moet ik dat weten? Gevarendriehoeken en uitroeptekens maakten me vervolgens attent op allerlei mogelijke (financiële) gevaren die zouden kunnen optreden bij normaal gebruik van de telefoonfunctie zelf, de camera, de video-opname-instellingen, internetgebruik, Wap en e-mail, bluetooth, ir-verbindingen en allerlei andere zaken die me deden terugverlangen naar dat doosje lucifers.

Hoeveel informatie moet je tot je nemen, voordat je gewoon kunt bellen om informatie uit te wisselen?

Golven – De mobiele telefonie heeft evenwel een belangrijke emancipatoire werking. De oude ideeën van de 'global village' lijken erin te worden belichaamd. Jong en oud, arm en rijk, overal ter wereld gebruiken mensen mobieltjes met het gevoel deel uit te maken van die hele grote samenleving. Zij hebben die informatie van de handleiding daar niet zo bij nodig, maar gaan gewoon aan de slag. Pas als er iets misgaat of wanneer hun intuïtie niet klopt, dan pas is de geschreven informatie nodig om verhaal te halen bij de dealer. Zal dat ook de toekomst worden van de informatiebrief bij mensgebonden onderzoek? Zal 'informed choice' worden verondersteld totdat er iets misgaat? Is er dan nog wel plaats voor werkelijk kiezen of drijven wij mee op de golven van de informatiemaatschappij, ons tevreden stellend met de gedachte dat wij toch wel serieus genomen zijn in de informatie, die ons eigenlijk boven de pet gaat?'

Evert van Leeuwen, ethicus CCMO

Voorlichting

De voorlichting van de CCMO aan het veld stond in 2004 voor een groot deel in het teken van de komst van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* (2001/20/EG) in de Nederlandse wetgeving. Deze stond gepland vóór 1 mei 2004, maar was aan het einde van het verslagjaar nog steeds niet geëffectueerd.

Naast een speciale bijeenkomst over dit onderwerp op 13 januari (verzorgd door vws) werd – alle op verzoek – wederom een groot aantal lezingen gegeven in binnen- en buitenland. Ook de meeste voordrachten stonden in het teken van de komst van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* en uitleg over het systeem van medisch-ethische toetsing. Er verschenen verder twee artikelen van de CCMO over gentherapie.

Over deze en vele andere onderwerpen heeft de staf van het secretariaat een kleine vijfhonderd (488) vragen beantwoord. Veruit de meeste daarvan kwamen binnen via de e-mail (479). Het gros daarvan werd binnen één tot drie werkdagen beantwoord.

De meeste vragen waren afkomstig van onderzoekers en de farmaceutische industrie.

Daarnaast kwam de CCMO in 2004 met een compleet vernieuwde en uitgebreide website.

Nieuwe website

In 2003 werd de website van de CCMO tweede op de shortlist van zelfstandige bestuursorganen bij de jaarlijkse kwaliteitsmonitor van overheidswebsites. Vooral op het gebied van de informatieverstrekking scoorde de website goed. Datzelfde informatieaanbod was voor de commissie desondanks reden om in 2004 een compleet nieuwe site op te zetten. De oude site begon meer en meer uit haar jasje te groeien, waardoor de informatie steeds lastiger te vinden bleek. De CCMO wilde bovendien ook de proefpersoon als doelgroep gaan bedienen. Wat verder meespeelde was het streven om overheidswebsites beter toegankelijk te maken voor haar burgers, dus ook voor ouderen en (visueel) gehandicapten. Dit maakte technische aanpassingen noodzakelijk. Op 30 september 2004 ging de vernieuwde en uitgebreide website, na een korte gebruikersevaluatie, de lucht in.

In totaal is de site (oud en nieuw) het afgelopen jaar ongeveer 35.000 maal bezocht. Het aantal bezoekers nam daarmee ten opzichte van het jaar ervoor met meer dan de helft toe. Op werkdagen bezochten gemiddeld 121 mensen per dag de site, met een piek van 219 bezoekers op 1 oktober 2004. Het aantal leden van de e-mailinglijst nam in diezelfde periode toe met ruim twintig procent, tot 1239 eind 2004. Het aantal digitale nieuwsberichten (14) bleef gelijk.

Lezingen & artikelen

Dossier voor aanvang studie
Informatiebijeenkomst WMO wijziging
vws werkgroep Implementatie,
Utrecht, 13 januari

Towards more professional ethics
committees in the EU *Clinical*
Trials Directive – implementation,
harmonisation and the final documents
IIR Life Sciences, Londen, 20 januari

De rol van de ziekenhuisapotheker
in de medisch-ethische
toetsingscommissie
Organisatie van Klinisch
Geneesmiddelen Onderzoek (KGO) en de
ziekenhuisapotheek
PUOZ, Zoetermeer, 22 januari

Ethical approval
EU Clinical Trial Directive Briefing
Management Forum Ltd, Londen,
27 januari

The experience of the Netherlands in
Developing an Ethical Review System
An informal discussion on best national
practices for ethical review
Belgian Royal Academies of Medicine
and the European Forum for Good
Clinical Practice (EFGCP), Brussel,
10 februari

Transposing the CTD into Dutch law:
perspective of the CCMO
Clinical Trial Supply 2004
Vision in Business, Barcelona,
17 februari

The CT-directive in Europe –
implementation in the Netherlands
The changing environment of early drug
development in Europe
ICR/ABPI joint meeting, Londen,
24 februari

Implementation of the Clinical Trial
Directive into Dutch law: perspective
of the CCMO
EU clinical trial directive
IBC global conferences, Life Sciences
division, München, 24 februari

Ethical reviews of clinical trials with
minors and incapacitated subjects in
the Netherlands
EuroMeeting Expanding Horizons
– Hopes and Challenges
Drug Information Association (DIA),
Praag, 11 maart

The Dutch system of ethical review
Ethical aspects of clinical research
Vienna School of Clinical Research,
Wenen, 15 maart

Ondersteuning van de METC's door de
CCMO
METC-bijeenkomst EU-richtlijn
CCMO, Den Haag, 25 maart

Regulatory aspects on the review of
gene therapy trials in the Netherlands
Clinical Gene Therapy in 2004
Eurogenethy and Paul-Ehrlich
Institute Langen / Frankfurt,
16 april

De rol van de competent authority
EU clinical trial directive: wat brengt het
ons?
DARQA, Zeist, 21 april

Standard Operating Procedures voor
METC's
Bijeenkomst secretarissen werkgroep
CCMO, Utrecht, 27 april

Workshop CTD van kracht: en nu?
Nefarma collegedag
Nefarma/CBG, Amersfoort, 18 mei

Beoordeling van embryo-onderzoek
door de CCMO
Jan Veltkamp symposium
Panacee, Leiden, 27 mei

Wet- en regelgeving bij
geneesmiddelenonderzoek en
de positie van de farmaceutische
industrie
Vernieuwde Nefarma clinical trial
database
Nefarma, Zoetermeer, 11 juni

De implementatie van de EU-richtlijn
GCP in de WMO *Bijeenkomst Nationaal*
Borstkanker Overleg Nederland
(NABON)
NABON, Utrecht, 29 juni

Establishing a controlled system of
ethical review in the Netherlands
ACRP 7th Annual European Conference
& Exposition
ACRP, Brussel, 16 september

The Dutch review system and the
implementation of the EU CTD in the
Netherlands
QTC seminar: solutions for evolving
guidelines
Pharma BioResearch, Breda,
28 september

De rol van de ziekenhuisapotheker
in de medisch-ethische
toetsingscommissie
Organisatie van Klinisch
Geneesmiddelen Onderzoek (KGO) en de
ziekenhuisapotheek
PUOZ, Zoetermeer, 30 september

De medisch-ethische beoordeling van
klinische wetenschappelijk onderzoek.
Te veel van het goede?
Impact of the European Clinical trial
Directive on Dutch Clinical Research
NVFG, Lunteren, 7 oktober

Implementation of the CTD in the
Netherlands
EU Clinical Trial Directive
IBC global conferences, Life Sciences
division, Londen, 12 oktober

Gevolgen invoering EU-richtlijn in NL
De trail van een trial
IKST, Almelo, 9 november

WMO en CCMO
ICH-GCP cursus
A Strik, Wageningen, 10 november

Good news for gene therapy
AJM Berns
NEJM 350(16); 1679-1680

Geneesmiddelen
Danhof M, IJzerman AP, Cohen AF,
Kenter MJH en Sitsen JMA.
In: *Farmacologie*, blz 11-57, Eds JMA
Sitsen, JFM Smits, P Smits, AF Cohen
en LM van Bortel, Elsevier, 3e druk
2004

Meer doen met de gegevens

Jan van der Meer was waarnemend voorzitter van de CCMO van 1 oktober 2003 tot 1 november 2004. Hij verving Willem Erkelens, die op 2 maart 2004 overleed. Op 1 november 2004 trad Hans Evers aan als nieuwe voorzitter.

Ik had al enige ervaring als lid van de medisch-ethische adviesraad van Sanquin. Wat dat betreft was het werkterrein van de CCMO niet helemaal nieuw voor me. Ook het beoordelen van protocollen en het vergaderen waren niet echt nieuw. Nieuw en boeiend was voor mij de samenwerking met deze multidisciplinair samengestelde commissie en haar secretariaat.

Ik was het afgelopen jaar een dag in de week in Den Haag. Mijn aanstelling was voor maximaal een jaar. Daardoor had het voor mij ook niet veel zin om uitgebreide plannen voor de toekomst van de CCMO te maken. Er zou toch geen tijd zijn voor de follow-up. Mijn taak was vooral om de zaak lopend te houden tot het aantreden van een nieuwe voorzitter, en dat was mogelijk dankzij de inzet van alle betrokkenen.

Emoties

Het was mooi geweest als we klaar waren geweest met een aantal zaken. Ik had bijvoorbeeld graag de implementatie van de EU-Richtlijn Goede Klinische Praktijken afgerond gezien. Die richtlijn had op 1 mei 2004 in Nederland ingevoerd moeten zijn. Dat is niet gelukt [eind 2004 is de implementatie in de Eerste Kamer opnieuw uitgesteld, IvdB]. Dat is bijzonder jammer, ook gezien het vele voorbereidende werk van de werkgroep onder leiding van een van onze vice-voorzitters, Adam Cohen.

Ik heb gemerkt dat de hele voorbereiding nogal wat emoties opriep en veel tijd kostte. De implementatie heeft uiteindelijk op zowel onderzoekers als toetsingscommissies een behoorlijke druk gelegd het afgelopen jaar.

Handtekening


Wat mij erg is opgevallen is de slechte kwaliteit van sommige protocollen van de universitair medische



centra (UMC's). Aio's sturen soms onderzoeksvorstellen in waar hun baas duidelijk weinig bemoeienis mee heeft gehad. Vooral methodologisch zaten ze soms slecht in elkaar. De protocollen moesten dan twee, drie keer heen en weer en werden uiteindelijk wel beter, maar het is natuurlijk niet de taak van een medisch-ethische toetsingcommissie om jonge onderzoekers op te leiden. De interne controle op de protocollen in de UMC's moet echt beter. Ik vind dat onder een voorstel (ook) de handtekening van de onderzoeksleider moet staan. Of van een ervaren methodoloog. Dan mag je aannemen dat hij of zij zich er meer verantwoordelijk voor voelt. Als er een publicatie van komt, dan is iedereen er wel als de kippen bij om als auteur vermeld te worden. Ik denk dat mensen die op de lijst van auteurs staan vanaf het begin moeten meewerken aan de kwaliteit van het protocol. Die taak is het laatste jaar voor een deel door de CCMO vervuld. En die wordt niet als auteur vermeld.

Verzamelen en analyseren

Ik denk dat het goed zou zijn als de CCMO meer tijd krijgt voor discussie en meningsvorming over nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde, en



dat het toetsingswerk meer door de METC's wordt gedaan. Het is wel goed dat de CCMO ook protocollen blijft toetsen. Anders raak je los van de materie. Maar door de vele protocollen is er tijdens de vergaderingen nauwelijks tijd om te reflecteren en te kijken naar andere zaken. In dat licht bezien vind ik het ook verstandig dat de CCMO de beoordeling van observationeel invasief onderzoek met wilsonbekwamen per 1 januari 2005 gaat teruggeven aan de METC's.

De CCMO zou ook meer gegevens kunnen gaan verzamelen en analyseren. Hoeveel publicaties komen er nu daadwerkelijk uit de studies voort? Welke projectleiders in het land publiceren niet over onderzoek dat wel door een METC is goedgekeurd? Worden de patiënten en proefpersonen op een juiste wijze op de hoogte gebracht van de uitkomsten van het onderzoek waaraan ze hebben meegewerkt?

Professioneel

De CCMO kan, dankzij een professioneel werkend secretariaat, de bespreking van protocollen voor een vergadering goed voorbereiden. Dat is een groot verschil met de beperkte ondersteuning waarmee de METC's doorgaans moeten werken. Veel commissieleden doen het werk in hun vrije tijd. De professionalisering van veel METC's blijft, mede hierdoor, teveel achter.

Om daar iets aan te doen zou je grotere eenheden moeten hebben, grotere commissies. Ondersteund door een professioneel apparaat. Ik denk aan een opdeling in regio's, met de academische centra in de hoofdrol.

De trend is al dat medisch onderwijs, specialistenopleiding en patiëntenzorg in regionaal verband plaatsvinden, met het UMC als spil.

Sommige METC's hebben nu al grote aantallen protocollen te verstouwen. Dat geldt vooral bij de academische centra: de commissies daar toetsen tweederde van al het klinisch onderzoek in Nederland. Die aantallen zullen in de toekomst alleen maar toenemen. De METC's moeten dat dan wel aankunnen. Een grote universitaire METC zou met leden uit de hele regio in verschillende kamers kunnen werken, ondersteund door een goed toegerust secretariaat. De kosten die deze uitbreiding met zich meebrengt moeten ook – in elk geval voor een deel – door de UMC's betaald worden: zij hebben

in toenemende mate belang bij regionale samenwerking om hun kerntaken te vervullen.

Industrie

Er zijn commissies die alleen maar voor de industrie werken. Ik ben daar geen voorstander van. Ik zeg niet dat de toetsing niet goed is, maar ze kunnen de schijn tegen krijgen. Als daar ooit iets gebeurt wat niet door de beugel kan, dan zul je zien dat er vanuit de maatschappij en de politiek een enorme tegenwind komt omdat het lijkt dat het onderzoek is goedgekeurd door de industrie zelf. Dat lijkt me onwenselijk. Om die schijn te vermijden zouden deze METC's de andere kant op kunnen gaan en juist heel streng gaan toetsen. Misschien wel strenger dan een andere METC zou zijn. Dat lijkt me evenmin een gezonde situatie.

De industrie mag natuurlijk zelf bepalen welke commissie zij kiest voor het toetsen van haar onderzoek. Maar zij zou er zelf beter aan doen, denk ik, om naar commissies te gaan die niet alleen voor de industrie werken. Natuurlijk moeten ze dan wel de garantie krijgen dat ze net zo snel en net zo goed bediend worden als nu door 'hun' METC. Waarmee we weer terug zijn bij de noodzaak van een professioneel uitgeruste METC.

Uitbouwen contacten

Toen Erkelens mij belde om voor hem waar te nemen, was het beeld dat ik had van de CCMO betrekkelijk vaag. Ik wist van het bestaan van de CCMO af, kende een aantal mensen. De CCMO had de naam bureaucratisch te zijn. Dat bleek enorm mee te vallen. Het was plezierig werk met een goede groep sterk bij het onderwerp betrokken mensen, commissieleden en secretariaat.

De communicatie tussen de CCMO en de METC's blijft nog wel een aandachtspunt, vind ik. Je hebt toch een flink aantal METC's, en die intensief bij het beleid betrekken kost tijd en energie. In de drukte wil dat er dan nog wel eens bij inschieten. Toch denk ik dat het belangrijk is de METC's meer bij de voorbereiding van belangrijke zaken te betrekken. De secretarissenwerkgroep die afgelopen jaar is opgericht, met daarin de secretarissen van de erkende METC's en de CCMO, zie ik als een positieve ontwikkeling. Ik hoop dat de CCMO de tijd vindt die nodig is om deze contacten verder uit te bouwen.'

'Ik vind dat onder een voorstel (ook) de handtekening van de onderzoeksleider moet staan'

De erkende METC's en de CCMO werken gezamenlijk hard aan verder verbeteren van de kwaliteit van hun werk. De steeds hogere eisen die de samenleving en wetgever stelt aan medisch-wetenschappelijk onderzoek maken dat ook nodig. De CCMO wil daarbij graag een ondersteunende en faciliterende rol spelen.

Achtereenvolgens komen hier aan bod: de drie steekproeven naar de beoordeling van bepaalde (delen van) onderzoeksdossiers; de oprichting van een secretarissenwerkgroep; de cursussen voor de binnenkort nieuw verplichte leden van METC's die geneesmiddelenonderzoek beoordelen (ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog); en de nieuwe versie van het ABR-formulier van 1 mei 2004.

Tot slot komt de evaluatie van de WMO aan bod, die eind 2004 werd afgerond.

Steekproef 1: *fase I-oncologieonderzoek*

Een groot deel van de kankerpatiënten die aan fase I-studies deelnemen, is zich niet bewust van het feit dat dergelijk onderzoek geen therapeutisch doel dient. Dit bleek in 2003 uit Amerikaans onderzoek.

Voor de CCMO was deze bevinding eind 2003 / begin 2004 aanleiding om de informed consent procedure bij fase I-oncologieonderzoek in Nederland te gaan analyseren. Doel was zo een beter beeld te krijgen van de wijze waarop patiënten in ons land worden geïnformeerd over deelname aan dergelijk onderzoek. Begin 2003 zijn bij de betrokken METC's alle toetsingsbescheiden opgevraagd van fase I-oncologieonderzoeksdossiers waarover zij vanaf 1 januari 2001 een WMO-oordeel hadden gegeven. Uiteindelijk zijn van in totaal 41 studies de patiëntenbrieven bekeken.

Op grond van deze analyse kwam de CCMO tot de conclusie dat de kwaliteit van de patiënteninformatie bij fase I-oncologieonderzoeksdossiers over het algemeen goed is. Vrijwel alle informatiebrieven waren duidelijk over de vrijwilligheid van deelname en het zonder nadelige gevolgen kunnen terugtrekken uit de studie. Ook bevatten de brieven in de meeste gevallen voldoende informatie over de speciale proefpersonenverzekering die in Nederland geldt en werd voldoende aandacht besteed aan het feit dat de patiënten ingelicht zullen worden indien er nieuwe informatie beschikbaar komt die hun besluit tot deelname zou kunnen beïnvloeden (ongunstig verloop). Ook over vertrouwelijkheid van gegevens werden de patiënten meestal voldoende geïnformeerd.

In een aantal gevallen waren de brieven onvolledig of bevatten zij niet helemaal de juiste informatie. Zo meldden een aantal informatiebrieven niet duidelijk dat van het geneesmiddel geen therapeutisch effect kon worden verwacht. Sommige brieven wekten de suggestie dat de behandeling effectief zou kunnen zijn voor de betrokkene. Andere tekortkomin-

gen betroffen het niet noemen van andere behandelingsmogelijkheden en het ontbreken van een volledige opsomming van de belasting en risico's voor de patiënt. In vrijwel geen enkele brief gingen de onderzoekers in op de mogelijke consequenties van voortijdige beëindiging van de studie. In sommige gevallen ontbrak de toelichting over de functie van de onafhankelijke arts.

De METC's zijn begin 2004 per brief op de hoogte gesteld van de bevindingen.

Steekproef 2: proefpersonenverzekering

Door een ongelukkig toeval bleek in 2004 dat er bij een eerder, door een erkende METC goedgekeurd onderzoek, geen deugdelijke proefpersonenverzekering aanwezig was. Deze METC onderzocht daarop op verzoek van de CCMO de door haar beoordeelde onderzoeks dossiers en vond nog een vergelijkbaar geval. De CCMO besloot daarop een gerichte steekproef te houden onder alle door de erkende commissies alsook door haarzelf goedgekeurde studies.

Uiteindelijk heeft de CCMO 85 certificaten ten aanzien van 97 verschillende dossiers nader bekeken. Gekeken is naar de verzekering van buitenlandse opdrachtgevers, van wie in 2003 maar één onderzoek in Nederland is beoordeeld. De gedachte hierbij was dat deze verrichters mogelijk niet altijd goed op de hoogte zouden zijn van de specifieke proefpersonenverzekering die in Nederland geldt. In vier nieuwe gevallen bleek geen correcte verzekering te zijn afgesloten. Verder bevatte veel van de door verzekeraars of verzekeringsmakelaars verstrekte certificaten onduidelijkheden.

De CCMO heeft de betreffende commissies van de vier genoemde studies ingelicht, opdat alsnog voor een deugdelijke verzekering kon worden zorggedragen. Daarnaast heeft zij actie ondernomen om de beoordeling van de verzekering bij de erkende METC's te faciliteren. Begin 2005 krijgen de METC's een overzicht van criteria waaraan de verzekering moet voldoen. Daarnaast zal de CCMO, in overleg met de verzekeraars en de erkende METC's, een model-verzekeringscertificaat ontwikkelen om de beoordeling verregaand te vereenvoudigen.

Steekproef 3: somatische celtherapie en GGO's

Het meeste klinisch onderzoek met genetische gemodificeerde organismen (GGO's) valt onder de noemer gentherapie en wordt beoordeeld door de CCMO. Uitgangspunt daarbij is dat het onderzoek tot doel heeft het erfelijk materiaal van de proefpersoon zelf te wijzigen. Dat geldt niet voor studies met genetisch gemodificeerde bacteriën die een bepaald eiwit produceren zonder daarbij te zorgen voor wijzigingen in het erfelijk materiaal van de proefpersoon. De beoordeling van dit type onderzoek ligt bij de erkende METC's. Hetzelfde geldt voor onderzoek op het gebied van de somatische celtherapie: ook daarvan ligt de beoordeling bij de METC's. Bij onderzoek op het gebied van somatische celtherapie worden de (eigen) lichaamscellen na bewerking in het laboratorium terug ingebracht in het lichaam van de patiënt.

De CCMO wilde graag een beter inzicht krijgen in de beoordeling van

zowel klinisch onderzoek met GGO's als somatische celtherapie door de METC's. Zij vroeg hiertoe eind 2004 alle erkende METC's om de relevante onderzoeksdoSSIERS uit 2003 en 2004 op dit gebied op te sturen. Uiteindelijk heeft zij twintig doSSIERS ontvangen, afkomstig van vijf verschillende commissies. Onder deze twintig doSSIERS bevonden zich geen klinische studies met GGO's. Drie doSSIERS bleken geen verband te houden met somatische celtherapie. Bij deze studies vond geen bewerking van somatische cellen buiten het lichaam plaats. De bespreking van de overige zeventien doSSIERS waren eind 2004 nog niet afgerond.

De METC's zullen in een brief van de bevindingen op de hoogte worden gesteld.

In haar brief aan de METC's vroeg de CCMO tevens of zij een centrale beoordeling van dit type onderzoek wellicht wenselijk achtten. Dit laatste zou volgens haar namelijk goed aansluiten bij de systematiek van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* en de huidige Nederlandse toetsingspraktijk – waarbij al een centrale beoordeling geldt voor onderzoek op het gebied van gentherapie en xenotransplantatie. Ook gezien de afstemming met andere overheidsinstanties in verband met de eventuele vrijgifteprocedure (BIF) door IGZ/RIVM en de VROM-milieuvergunning op grond van Besluit GGO, ligt een centrale beoordeling van beide typen onderzoek procedureel voor de hand.

De CCMO had eind 2004 op deze vraag (nog) geen reacties ontvangen.

Secretarissenwerkgroep

In het voorjaar van 2004 is een werkgroep opgericht bestaande uit secretarissen van erkende toetsingscommissies en de CCMO: de secretarissenwerkgroep WMO-toetsingscommissies. Doel van de werkgroep is gezamenlijk te werken aan verdere professionalisering van de secretariaten van deze commissies. De nadruk ligt op de praktische uitvoering van taken. De werkgroep zal zich niet bezighouden met beleid.

Met dit initiatief willen de toetsingscommissies een bijdrage leveren aan het actieprogramma tot modernisering van de Nederlandse overheid, ook wel Programma Andere Overheid genoemd. Doelstelling van dit programma is te komen tot een efficiënte en transparante overheid die hoogwaardige prestaties levert.

De werkgroep heeft in 2004 drie onderwerpen ter hand genomen:

- 1 beschrijven en vastleggen van de werkprocessen binnen de secretariaten middels Standard Operating Procedures (SOP's);
- 2 standaardiseren onderzoeksdoSSIERS en template klinisch protocol;
- 3 maken van een functioneel ontwerp voor een internet portal voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch wetenschappelijk onderzoek.

De secretarissenwerkgroep is in 2004 vier maal bijeen geweest. Na de tweede bijeenkomst werd besloten twee projectgroepen op te zetten, de projectgroep SOP's en de projectgroep Software. De projectgroep SOP's kwam in 2004 een maal bijeen. Tijdens deze vergadering werd nader ingegaan op het opzetten van een kwaliteitssysteem voor de eigen toetsingscommissie. Afgesproken werd dat alle toetsingcommissies eind 2004 hun kwaliteitssysteem gedefinieerd zouden hebben in een zogenaamde basis-SOP en een overzichtlijst zouden maken van de (nog) te ontwikkelen eigen SOP's. De twee bijeenkomsten van de projectgroep

Software stonden in het teken van het opstellen van een functioneel ontwerp voor een internet portal voor de indiening, beoordeling, registratie en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In december resulteerde dit in een opdracht voor het bouwen van de eerste module van de portal door IBM (zie verder).

In december 2004 is het functioneren van de werkgroep door de leden geëvalueerd. De conclusie was dat de werkgroep als inspirerend en nuttig wordt ervaren en dat continuering gewenst is. De werkgroep blijft daarom in ieder geval tot medio 2005 doorgaan met haar werkzaamheden, waarna opnieuw bekeken zal worden of het zinvol is om door te gaan. Binnen de werkgroep zijn inmiddels een aantal regionale werkgroepen gevormd die aan de verdere afronding en operationalisering van de SOP's voor hun eigen commissie werken.

Aan de werkgroep namen afgelopen verslagjaar 34 secretarissen van 27 WMO-toetsingscommissies deel.

Internet portal

In het voorjaar van de 2004 ging de secretarissenwerkgroep van start (zie hierboven). Eén van de opdrachten van de werkgroep was het maken van een functioneel ontwerp voor een internet portal voor de (a) indiening, (b) beoordeling, (c) registratie en (d) openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In september 2004 was het ontwerp gereed. Uitgangspunt daarbij was de modulaire aanpak: de portal zal stapsgewijze worden gebouwd. Het functioneel ontwerp schetst de contouren van de gehele portal. Per module zal de secretarissenwerkgroep de details nader uitwerken alvorens de opdracht tot bouw gegeven zal worden.

Er komen drie modules. De eerste module betreft de indiening/quarantaine module. Hiermee kunnen indieners van onderzoeksdossiers het ABR-formulier online invullen en opslaan. Het ABR-formulier wordt daarbij waar mogelijk gesynchroniseerd met het Eudract-formulier. Na het invullen van het ABR-formulier volgt een automatische controle op de juistheid en compleetheid. De indiener kan vervolgens kiezen voor de oordelende toetsingscommissie en krijgt informatie over de geldende beoordelingstermijn en (bij geneesmiddelenonderzoek) de juiste Bevoegde Instantie (CCMO of VWS). In een later stadium volgen in deze module nog modellen voor de aanbestedingsbrieven.

De tweede module betreft de monitoringsmodule. De toetsingscommissies kunnen hier de beoordelingstermijnen en status van de beoordeling via de portal bijhouden. De indiener kan via internet deze gegevens van zijn eigen dossier inzien en zo het beoordelingsproces van zijn aanvraag blijven volgen. De monitoringsmodule vormt daarmee een brug tussen de indiener en de oordelende toetsingscommissie.

De tweede module biedt de oordelende toetsingscommissie en Bevoegde Instantie ook de mogelijkheid om de ABR-gegevens van onderzoeksdossiers in te zien en rapportages voor de jaarverslagen te genereren. Er komen tevens modellen op voor standaardbrieven en besluiten. Indien gewenst kunnen oordelende toetsingscommissies voorts nader advies vragen aan de deskundigen verbonden aan het experts netwerk (zie ook blz 60).

De derde (openbaarmakings)module ten slotte, moet de samenleving meer inzicht geven in het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat

beoordeeld wordt door de Nederlandse toetsingscommissies. Dit moet de transparantie rond medisch-wetenschappelijk vergroten. Om diezelfde reden zal de CCMO in 2005 contact zoeken met de redacteurs van vooraanstaande biomedisch tijdschriften. Onderzocht zal worden in hoeverre de openbaarmaking van de onderzoeksgegevens via de portal voldoet aan de voorwaarden voor het publiceren in deze tijdschriften. (zie ook blz 11).

Eind 2004 is IBM gestart met de bouw van de eerste module. Het streven is dat de indiening/quarantaine- en de monitoringsmodule beide operationeel zijn bij de invoering van de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken*. In de toekomst moet de portal de volledige elektronische indiening van het onderzoeksdossier mogelijk maken.

IMPD-stuurgroep

In 2003 heeft de CCMO de IMPD-stuurgroep opgericht waarin verschillende veldpartijen vertegenwoordigd waren. De stuurgroep kreeg drie opdrachten mee: 1) het definiëren van deskundigheidseisen voor de ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen die lid worden van de erkende METC's, 2) het opzetten van bijscholingscursussen voor deze disciplines, en 3) het opzetten van een netwerk van experts op het gebied van de farmacie en klinische farmacologie.

De deskundigheidseisen werden door de CCMO overgenomen en vormden in 2004 een belangrijk handvat bij de goedkeuring van de door de METC's voorgedragen nieuwe leden.

Dankzij een eenmalige subsidie van VWS konden in korte tijd bovendien twee (gratis) bijscholingscursussen worden gerealiseerd. In april volgden 25 mensen de driedaagse cursus voor klinisch farmacologen. Docenten uit de onderzoekswereld, de CCMO en met name het RIVM presenteerden de laatste inzichten op het gebied van de klinische farmacologie. Er was speciale aandacht voor de beoordeling van biotechnologische geneesmiddelen. In mei bezochten 34 cursisten de tweedaagse cursus voor ziekenhuisapothekers. Bij de evaluatie gaven de cursisten voor beide cursussen een ruime zeven en kwamen ze met zinvolle suggesties voor de verdere ontwikkeling van de bijscholingscursussen.

Een verzoek om beide cursussen op te nemen in het pakket van de Nationale Opleidingstraject Medisch Ethische Toetsing (NOMET) werd door de NOMET-organisatie niet gehonoreerd. De NOMET vond de doelgroep te klein.

In het najaar werden beide cursussen opnieuw aangeboden, ditmaal door het RIVM. Nu waren er wel kosten verbonden aan de inschrijving. Wegens gebrek aan belangstelling werden beide cursussen afgelast. De oorzaak voor de geringe belangstelling is nog niet duidelijk. Mogelijk speelden de inschrijfkosten en de voortdurende onduidelijkheid over de invoering van de EU richtlijn *Goede Klinische Praktijken* hierbij een rol. De CCMO onderzoekt de mogelijkheden om in 2005 opnieuw beide cursussen aan te bieden.

Het expert netwerk gaat deel uitmaken van de portal voor de indiening, beoordeling en openbaarmaking van medisch-wetenschappelijk onderzoek, ter facilitering van de METC's (zie voor de portal blz 59).

De IMPD-stuurgroep is in mei 2004 opgeheven.

ABR-formulier

In mei 2004 kwam de CCMO met een nieuwe versie van het algemeen beoordelings- en registratieformulier (ABR-formulier). In deze nieuwe versie moet de verrichter van een onderzoek aangeven of hij bezwaar heeft tegen het openbaar maken van bepaalde gegevens uit het ABR-formulier. Bij geen bezwaar volgt openbaarmaking via de website van de CCMO (zie het hoofdstuk Onderzoek in Nederland). De overige wijzigingen waren vooral tekstueel en technisch van aard.

De invoering van de nieuwe versie van het ABR-formulier kende geen overgangstermijn. Dit leidde tot onduidelijkheid bij sommige METC's: hoe streng moesten ze zijn? Voor de invoering van een volgende nieuwe versie van het ABR-formulier zal de CCMO daarom meer tijd inruimen, zodat onderzoekers tijdig over het nieuwe formulier kunnen beschikken.

Evaluatie WMO

In de zomer van 2003 is begonnen met de evaluatie van de wet door onderzoekers van de Universiteit Maastricht, het NIVEL en de universiteiten van Leuven en Rotterdam. In het rapport, dat in december 2004 is verschenen, is een analyse van de wet gemaakt. Toetsingscommissies en onderzoekers zijn uitgebreid gehoord over de opzet, toetsing en uitvoering van de wet.

De algehele slotsom is dat de WMO goed functioneert. De bescherming van de proefpersoon, die in de wet centraal staat – waarbij de vooruitgang van de medische wetenschap niet onnodig moet worden belemmerd – lijkt met de komst van de WMO te zijn verbeterd, of is ten minste gelijk gebleven. Er is meer aandacht gekomen voor de kwaliteit van de toetsing, en de toetsing zelf is transparanter geworden. Ten aanzien van de CCMO wordt opgemerkt dat deze zich heeft ontwikkeld tot een professionele organisatie die de kwaliteit hoog in het vaandel heeft staan.

Het rapport noemt ook een aantal punten voor mogelijke verandering of verbetering. De reikwijdte van de wet is niet duidelijk afgebakend. De patiënteninformatie en toestemmingsprocedure spelen binnen de toetsing een belangrijke rol, die verbetering behoeft. De onderzoekers menen voorts dat de CCMO de METC's meer zou kunnen betrekken bij het te voeren beleid. Verder behoeft de afstemming tussen de taken van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de CCMO onderling verduidelijking. Het rapport signaleert dat het toetsingswerk voor de individuele METC-leden een grote werkbelasting met zich meebrengt. De CCMO is van mening dat de erkende METC's dienen te beschikken over professionele secretariaten zodat de leden veel werk uit handen genomen kan worden. De steeds zwaardere eisen die de samenleving en wetgever stellen aan de beoordeling van medisch-wetenschappelijke onderzoek, vereisen een professionele aanpak.

Zie ook het interview op blz 62.

Weet de proefpersoon waar hij aan begint?

Eind 2004 is de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO) voor het eerst geëvalueerd. Jos Dute, werkzaam bij de sectie Gezondheidsrecht van het iBMG, ErasmusMC Rotterdam, leidde het onderzoek.

‘De nieuwe Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) functioneert, in grote lijnen, naar behoren. Dat is toch wel de belangrijkste conclusie van onze evaluatie. De medisch-ethische toetsingscommissies (METC’s) en de centrale commissie, de CCMO, beoordelen onderzoeksprotocollen binnen het kader van de wet met grote zorgvuldigheid. Toch zien we ook veel verbeterpunten.

Klokstop

Een belangrijk punt betreft de termijnen. Vooral onderzoekers vinden dat de beoordelingsprocedure vaak te lang duurt. Zij stellen dat slechts in 42 procent van de gevallen de termijn wordt gehaald. De toetsingscommissies komen zelf uit op zo’n tachtig procent.

De wet geeft voor de beoordeling een termijn van in beginsel acht weken, met de mogelijkheid van verlenging. Deze termijn wordt echter stilgezet als door de METC vragen aan de indiener van het protocol worden gesteld, de zogenaamde klokstop. Vanuit juridisch oogpunt klopt die tachtig procent dus wel. Maar onderzoekers beleven dit anders: zij gaan uit van de totale termijn, en die beslaat gemiddeld vijftien weken. En dat is toch een behoorlijk lange periode. Al die tijd kan het onderzoek niet van start. Onderzoekers kunnen natuurlijk tijd winnen door een goed en compleet protocol in te dienen en de vragen van de commissie snel te beantwoorden. Maar, ook al is tachtig procent dus binnen de wettelijke termijn, nog altijd twintig procent van de gevallen neemt meer tijd in beslag. Ook aan die kant kan het dus beter.

De toetsingscommissies zouden meer oog moeten hebben voor de totale termijn. Door bijvoorbeeld contact op te nemen met de onderzoeker als die niet vlot op vragen reageert. Misschien zijn bepaalde dingen niet duidelijk? De



commissies zouden wat klantvriendelijker te werk kunnen gaan. Dit vereist echter wel dat de commissies ondersteund worden door een professioneel secretariaat.

Doelgroep

Een ander, heel belangrijk punt is de patiënteninformatie. Deze moet ervoor zorgen dat de patiënt weet waar het onderzoek over gaat en een juiste beslissing kan nemen over deelname. De toetsingscommissies nemen deze informatie, terecht, uiterst serieus. Er wordt grondig naar gekeken en er gaan eigenlijk altijd wel opmerkingen over richting de onderzoekers.

Hoe de patiënteninformatie overkomt op de proefpersoon zelf, wordt echter nergens systematisch onderzocht. Volgens ons ten onrechte: uit eigen (en ander) onderzoek blijkt dat de patiënteninformatie vaak moeilijk is. Het is nu vaak maar hopen dat de informatie duidelijk is voor de proefpersoon terwijl er voldoende signalen zijn dat dit niet het geval is. Terwijl dit van directe invloed is op de beslissingsmogelijkheden van de proefpersoon. Volgens ons moeten proefpersonen zelf bij het opstellen van de informatie over een onderzoek betrokken worden. Hoe komt de informatie over, wat vinden zij belangrijk om te weten en wat niet? Laat een paar patiënten uit de doelgroep de informatie lezen en vraag hen of ze het onderzoek in eigen woorden kunnen uitleggen.

Het is belangrijk dat de commissies, de CCMO voorop, dit punt onderkennen en er werk van gaan maken.

Tweerichtingsverkeer

De WMO voorzag in de oprichting van de CCMO als centrale commissie. Reden voor ons ook haar functioneren in de evaluatie te betrekken.

De METC's zijn erg te spreken over de voorlichtende taak van de CCMO. Dat is een belangrijke constatering, want het gaat om ingewikkelde materie en het is goed als er dan een centraal orgaan is waar je als commissie met je vragen terecht kunt. Waar de CCMO minder goed op scoort, vanuit het perspectief van de toetsingscommissies, is de betrokkenheid bij het beleid.

Het moet geen eenrichtingsverkeer zijn van CCMO naar METC. De CCMO zou ook actief moeten luisteren naar wat er leeft in het veld en daar ook wat mee moeten doen. Momenteel wordt het beleid als top down ervaren, het zou wat meer tweerichtingsverkeer moeten zijn. Dat zou ook meer recht doen aan de status van de METC's als professionele organisatie.

In ons rapport geven we echter ook aan dat de CCMO zich in de eerste jaren in het veld heeft moeten nestelen. De CCMO moest het gezag opbouwen dat bij een dergelijke commissie hoort. Dat je, in de startfase, dan wat meer top down te werk gaat, ligt voor de hand. Nu de organisatie er staat, is er meer ruimte voor een bottom up benadering. De CCMO zou de METC's en onderzoekers vaker bij haar beleid kunnen betrekken.

Mammoetwet

Voor bepaalde vormen van onderzoek (onder andere gedragswetenschappelijk onderzoek en enquêtes) bestaat er bij commissies en onderzoekers verwarring over de reikwijdte van de WMO. Een hele scherpe grens is niet te trekken. Er zullen altijd twijfelgevallen blijven, welke omschrijving van de reikwijdte je ook kiest. De CCMO kan hierin helpen door aan te geven welke typen onderzoek wel en niet onder de wet vallen.

Verder zijn er bepaalde typen onderzoek waar wel proefpersonen bij betrokken zijn maar die niet onder de wet vallen, enkel en alleen omdat het niet om medisch-wetenschappelijk onderzoek gaat. De vraag is of dit juist is. Moeten deze proefpersonen niet ook beschermd worden? Wij zijn geneigd te zeggen van wel, ook voor die proefpersonen moet er een beschermingsregime zijn.

Of die typen onderzoek dan ook onder de WMO geschoven moeten worden, is weer een heel andere vraag. Er zit op een gegeven moment een grens aan wat je in een bepaalde wet kwijt kunt. Neem bijvoorbeeld interviewonderzoek. Dat valt in de regel niet onder de werking van de wet, behalve als de interviews heel indringend zijn. Maar valt een dergelijk onderzoek eenmaal onder de wet, dan zijn ook opeens alle wettelijke normen van toepassing. Eigenlijk is de wet dan te

zwaar. We moeten dus uitkijken om alles onder de WMO te schuiven, terwijl niet alle normen uit de wet op dergelijk onderzoek zijn toegesneden. Op die manier kan het onderzoek onnodig worden belemmerd.

We komen er niet onderuit om voor verschillende vormen van onderzoek verschillende normen te hanteren. En er is ook niets op tegen dit in verschillende wetten te regelen. We moeten niet streven naar een mammoetwet waarin al het wetenschappelijk onderzoek wordt ondergebracht. Wel moeten die afzonderlijke wetten goed op elkaar zijn afgestemd.

Onderzoeksland

Tot slot. De onderzoekers melden een verslechtering van het onderzoeksklimaat. De bureaucratie zou door de komst van de WMO aanzienlijk zijn toegenomen, evenals de kosten. Met als gevolg dat het onderzoek Nederland zou verlaten. Een duidelijke verslechtering van het onderzoeksklimaat hebben wij echter niet kunnen vaststellen. Het blijkt ook niet uit de cijfers uit de CCMO-jaarverslagen. Het is heel moeilijk om vast te stellen wat de kosten van de toetsing precies voor invloed hebben op de mate waarin onderzoek kan plaatsvinden. De bureaucratie en de kosten zijn daar maar één aspect van. Subsidiegevers en onderzoekers zullen er (meer) rekening mee moeten houden dat toetsing tijd en geld kost.

Of je onderzoek gaat doen in Nederland is van veel verschillende factoren afhankelijk. Nederland is een prima onderzoeksland. In Nederland zijn goede registratiesystemen en er is een uitstekend stelsel van gezondheidszorg. Dat levert goede condities op voor het doen van onderzoek en is in belangrijke mate bepalend voor het feit of onderzoek wel of niet in Nederland wordt uitgevoerd.

Aan de andere kant, het is zeker belangrijk om te weten in hoeverre een al dan niet als slecht ervaren onderzoeksklimaat wordt ondersteund door feiten. Maar hoe het ook zij, als het op die manier wordt beleefd, is dat wel een signaal dat we serieus moeten nemen. Commissies en CCMO moeten buitengewoon scherp blijven om de bureaucratische lasten zo beperkt mogelijk te houden.'

Evaluatierapporten zijn te bestellen via:
www.zonmw.nl

'...hopen dat de informatie duidelijk is voor de proefpersoon...'

Awb	Algemene wet bestuursrecht
BCB	Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
METC	Medisch-Ethische ToetsingsCommissie
NOMET	Nationaal Opleidingstraject Medisch-Ethische Toetsing
VROM	Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke ordening en Milieubeheer
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
WOB	Wet openbaarheid van bestuur

Geneesmiddelenonderzoek:

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

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

Tekst en data	leden en secretariaat CCMO
(Eind)redactie	Ineke van den Boom (CCMO)
Engelse vertaling	Wilkens CS, Leiderdorp
Ontwerp	Hennipman + Schalken, Utrecht
Fotografie	Cuny Janssen, Utrecht (interviews)
	Hollandse Hoogte (omslag)
Druk	Calff & Meischke, Amsterdam

April 2005, oplage 600 exemplaren

Colofon



CCMO

centrale commissie mensgebonden onderzoek

central committee on research involving human subjects

post Postbus 16302, 2500 BH Den Haag

bezoek Parnassusplein 5, 2511 VX Den Haag

tel + 31 (0)70 340 6700

fax + 31 (0)70 340 6737

e-mail ccmo@ccmo.nl

website www.ccmo.nl