



# FORUM

Jaargang 17  
Nummer 1  
Oktober 2013

## In dit nummer

<b>Redactie-adres:</b> NVMETC Ginny Smit Secretaresse Postbus 904 7400 AX Deventer Mobiel: 06 406 234 24 E-mail: <a href="mailto:nvmetc@gmail.com">nvmetc@gmail.com</a> Site: <a href="http://www.nvmetc.nl">www.nvmetc.nl</a>	<b>Van het bestuur</b> ..... 2 Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter bestuur NVMETC
	<b>Eurecnet</b> ..... 3 Mr. Saskia de Weerd, secretaris en jurist bestuur NVMETC
	<b>Najaarsledenvergadering 6 november 2013</b> ..... 5
	<b>De toekomst</b> ..... 5 Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter bestuur NVMETC
	<b>Scholingsdagen NVMETC</b> ..... 6
	<b>Artikel:</b> <b>Resultaten enquête aan de niet erkende commissies</b> ..... 7 Dr. Yvonne Donselaar, penningmeester bestuur NVMETC
	<b>Intervisie</b> ..... 8 Dr. Henk 't Hart, begeleidingscommissie Intervisie
	<b>Artikel:</b> <b>Minder geld voor onderzoek de komende jaren</b> .....10 Drs. Jan Davids, secretaris METC UMCH
	<b>Rogier Bos stelt zich voor</b> ..... 11 Dr. Rogier Bos, algemeen secretaris CCMO
	<b>Artikel:</b> <b>Van idee naar METC; samen vooruit in de wetenschap</b> ....12 Drs. Kelly Ooms, secretaris METC Noord Holland
	<b>Artikel:</b> <b>METC's en geneesmiddelenrials na invoering van de verordening</b> .....14 Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter bestuur NVMETC
	<b>Colofon</b> .....17

Redactie:  
dhr. drs. J. Davids  
mw. dr. Y.E. Donselaar  
mw. drs. K. Ooms

## Van het bestuur

*dr. Frits Lekkerkerker*  
*voorzitter*

Het is weer hoog tijd om u op de hoogte te brengen over de zaken waar het bestuur de afgelopen maanden mee bezig is geweest.

Twee onderwerpen hebben vooral de aandacht gevraagd. In de eerste plaats was er de discussie over het ontwerp Europese Verordening geneesmiddelen onderzoek. Het wordt een Europese wet en die zal de richtlijn gaan vervangen. Dat betekent dat alles wat over geneesmiddelen trials gaat, uit de WMO zal verdwijnen. Daarnaast is in DCTF (Dutch Clinical Trial Federation)-verband gediscussieerd over verbeteringen in de toetsing en uitvoering van klinisch onderzoek in Nederland en in het bijzonder gaat het daarbij om een versnelling van het starten van onderzoek door vermindering van de hobbels voor goedkeuring (METC toetsing, lokale goedkeuring en financiële hobbels).

Zoals u wellicht weet is de toetsing van geneesmiddelen onderzoek in andere Europese landen anders geregeld dan in Nederland. De bevoegde autoriteit goedkeuring geven naast de uitspraak van een ethische commissie. Nederland heeft altijd op het standpunt gestaan dat er maar eenmaal getoetst moet worden en wel door een gedecentraliseerde ethische commissie. Dat standpunt is ook in Brussel verkondigd. De Europese commissie heeft dat eigenlijk in het nieuwe ontwerp verordening ook overgenomen. Dat is aan de ene kant verheugend. Aan de andere kant zijn vele landen in het geweer gekomen en ageren tegen een vermeende afschaffing van de ethische toetsing. Voor zuiver nationaal onderzoek zal er in Nederland niet zoveel veranderen, wel echter voor internationaal multicentre onderzoek. Er is een enkele aanvraag voor alle landen die in de EU meedoen aan de trial. Een land zal de functie hebben van reporting member state en is de schakel tussen de industrie en alle betrokken landen. Natuurlijk kunnen alle landen input leveren maar de procedure waarbij dit plaatsvindt, is gecompliceerd en administratief zeer belastend. Het ministerie heeft een brede discussie gevoerd met de achterban

waarbij ook de NVMETC betrokken was. We hebben hieraan aandacht gegeven tijdens onze eerdere vergaderingen. Een grote zorg is of ethische aspecten bij de beoordeling voldoende aan de orde komen. Zoals gezegd is er bij buitenlandse zusterorganisaties veel onrust ontstaan. De gezamenlijk Europese organisatie van ethische commissies (EUREC) heeft daar ook zijn zorgen over uitgesproken. De NVMETC is het daarmee eens ook al is de situatie nu wat anders dan in sommige andere landen. De opvatting van de EUREC is verwoord in een 'statement' en in een brief die naar VWS is gestuurd.

(zie hiervoor [www.nvmetc.nl](http://www.nvmetc.nl))

Dit statement sluit aan bij zorgen die het Europese parlement heeft geuit. Er is een uitgebreid voorstel voor aanpassing vanuit het Parlement naar de Europese Commissie gegaan. Samen met de CCMO wordt nagedacht hoe Nederland straks actief betrokken kan blijven bij de beoordelingen van internationaal multicentre onderzoek. Inmiddels hebben de lidstaten en het Europees parlement zich uitgesproken over aanpassingen. De Europese Commissie is nu weer aan zet.

In het bestuur zijn deze ontwikkelingen besproken. Het is duidelijk dat er veranderingen aankomen. Ongetwijfeld zal dit van invloed zijn op het goedkeuringsproces van medische hulpmiddelen, maar eigenlijk op het gehele proces van beoordelingen door een METC. Het bestuur hecht er daarom grote waarde aan hierover verder na te denken. In de najaarsbijeenkomst zal dit onderwerp van discussie zijn.

In DCTF verband worden in een drietal werkgroepen de volgende zaken besproken:

- **Proefpersonenverzekering en proefpersoneninformatie**

Wat de verzekering betreft is er langzaam maar zeker toch enige voortgang te bespeuren. Belangrijke zaken zijn de maximale vergoeding per onderzoek, de bewijslast om voor een schade-uitkering in aanmerking te komen (de bewijslast ligt nu nog helemaal bij de proefpersoon) en wie verantwoordelijk is voor het afsluiten van de verzekering.

Wat het laatste betreft gaat het richting een enkele verzekering ook voor multicentre investigator initiated onderzoek. Hierover lijkt overeenstemming bereikt te worden tussen NFU en STZ en betrokken verzekeringsbedrijven. Dat zal de administratieve belasting van METC's sterk verlichten

#### - Opleiding

Dit geldt niet alleen voor de opleiding voor METC leden en secretarissen maar ook die van onderzoekers. Duidelijk is dat NVMETC voor de scholing van METC leden verantwoordelijk blijft. De bijeenkomsten die ook dit jaar worden georganiseerd zullen een vervolg krijgen.

#### - Toetsing

Het doel is het in kaart brengen van vertragende factoren die er zijn voordat een studie daadwerkelijk kan starten en het zoeken naar oplossingen voor deze vertragingen.

De resultaten van de drie werkgroepen zullen tijdens het DCTF congres op 2 oktober worden getoond.

In mei is er een overleg geweest met de CCMO. Dit overleg vindt halfjaarlijks plaats. Belangrijk onderwerp waren de eerder genoemde punten maar ook het nieuwe project in het kader van doorlopend toezicht. Dit keer zal een aantal METC's worden gevraagd twee protocollen in te sturen die betrekking hebben op medische hulpmiddelen. Inmiddels zijn de verzoeken verstuurd. Een jurist bij de CCMO is gestart met een evaluatie van de RET. Dit zal aansluiten op de enquête die door de NVMETC is gedaan over de taak van de lokale commissies bij de RET. Tenslotte is gediscussieerd over de vereisten waaraan METC leden moeten voldoen bij benoeming en herbenoeming en in het bijzonder die bij de benoeming van ethici en proefpersonenvertegenwoordigers. NVMETC heeft nogmaals aandacht gevraagd voor het probleem om ethici en proefpersonenleden aan te trekken die voldoen aan de nieuwe deskundigheidseisen van de CCMO. De CCMO geeft aan dat de deskundigheidseisen er

niet voor niks zijn. De CCMO vindt het nog te vroeg om nu al de nieuwe deskundigheidseisen te wijzigen. De NVMETC vraagt zich af of er niet meer ruimte zit in de beoordeling van de deskundigheidseisen in plaats van deze zo strikt te formuleren. Bijvoorbeeld een advies van de betreffende voorzitter of een onderbouwing waarom de METC van mening is dat het lid voldoet, zou toch van invloed moeten zijn. De CCMO vindt het een interessante gedachte, maar zegt toch eerst te willen wachten op hoe het zich in de praktijk ontwikkeld. De discussie is zeker nog niet afgesloten.

Het intervisie project gaat nu een tweede fase in. METC's zijn uitgenodigd intervisitoren aan te melden. Deze aanmelding begint nu duidelijk te lopen zodat volgend jaar het vervolgtraject kan gaan starten.

Ik ontmoet u graag binnenkort in den lijve op de komende najaarsvergadering van de vereniging.

-----

## Eurecnet

*mr. Saskia de Weerd*  
*Secretaris en jurist Bestuur NVMETC*

“We have nothing but our brains to sell”, was een uitspraak van één van de Eurecnet leden uit Ierland die naast me zat tijdens de lunch van Eurecnet in Brussel. Dit was zijn verklaring voor de training van artsen in Saoedi Arabië door Europeanen (in dit geval Ieren). Dit zette mij aan het denken en dit is illustratief voor Eurecnet. Dat Medische Ethische Toetsings Commissies (METC's) in Europa elkaar ontmoeten, van elkaar leren en op nieuwe ideeën brengen.

### Doel Eurecnet

Eurecnet is een vertegenwoordiging van nationale verenigingen van toetsingscommissies<sup>1</sup> in Europa. Doel van EURECNET is om een onafhankelijk netwerk van METC's in

<sup>1</sup> Waaronder de NVMETC in Nederland

Europa te bevorderen en op te bouwen, dat in staat is om regelmatig informatie en kennis uit te wisselen en METC's een onafhankelijke stem te geven binnen Europa. Dit netwerk biedt een infrastructuur waardoor het bewustzijn van specifieke praktijken van diverse METC's en daarmee het kennisniveau van METC's in Europa kan worden versterkt. Hierdoor wordt de samenhang van oordelen en inzichten ondersteund en kunnen nieuwe uitdagingen worden gevonden voor opkomende ethische kwesties. Ik vertegenwoordig de NVMETC in Eurecnet zoals ik al eerder in Forum berichtte. Het Eurecnet project wordt gefinancierd door de Europese Commissie en zij onderschrijven het belang van dit netwerk.

### **Najaarsbijeenkomst Brussel**

De leden van Eurecnet ontmoeten elkaar gemiddeld twee keer per jaar. Dit najaar vond een bijeenkomst plaats in Brussel. Naast een ruime vertegenwoordiging van Europese METC's of hun verenigingen, is er in de regel ook een lid van de Europese Commissie aanwezig.

Hoog op de agenda stond de nieuwe EU Verordening voor geneesmiddelenonderzoek. We hebben als Eurecnet een gezamenlijk standpunt ingenomen en ons "Eurecnet statement" naar het Europees parlement en de nationale overhe(i)d[en] gestuurd. Het statement is opgenomen bij dit artikel in Forum en verkondigt een algemeen standpunt over de nieuwe Verordening en het ingediende amendement. Daarbij zijn ook verbeterpunten aangedragen. De volgende stap is om met tekstvoorstellen te komen voor het Europees Parlement, dat graag op Europees niveau suggesties voor verbetering ontvangt. Hiervoor is een werkgroep ingesteld.

### **Europees Portaal**

Verder is gesproken over het instellen van een Europees Portaal. Deze databank wordt door de Europese Commissie opgezet en beheerd als centraal punt voor de indiening van gegevens en informatie over klinische studies. Hierbij zijn diverse problemen te voorzien. METC's krijgen geen toegang tot dit portaal, net als bij de Eurdra Vigilance Database. De redenen hier-

voor zijn de technische complexiteit, de financiering en de vertrouwelijkheid. Dit laatste is moeilijk te garanderen indien alle METC's en hun leden toegang zouden krijgen. Er zou ook onvoldoende budget zijn om het portaal gebruiksvriendelijk te maken of aan te laten sluiten op bestaande systemen, zoals ToL in Nederland.

### **Nationale systemen**

Een vast agendapunt is de presentatie door enkele leden van het toetsingssysteem in hun land. Deze keer werd het Franse systeem toegelicht. Opvallend zijn de verschillen binnen Europa, zoals vaak blijkt uit een presentatie en de vragen die hierover gesteld worden. Steeds valt mij op dat we in Nederland heel ver zijn en een kwalitatief hoogwaardig toetsingssysteem hebben.

### **Communicatiestructuur op Europees niveau**

Nu METC's geen toegang krijgen tot de Europese Portal, is het van belang om te bezien op welke wijze METC's binnen Europa kunnen communiceren. Het idee is om te kijken of dit via de Eurecnet website plaats kan vinden. Hier zou informatie uitgewisseld kunnen worden over specifieke trials, wat de overwegingen zijn geweest voor een negatief besluit en informatieoverdracht in geval van vergelijkbare problemen waar METC's tegenaan lopen. Samen met de leden uit Duitsland, België en Oostenrijk, maak ik deel uit van een werkgroep die hiervoor is ingesteld.

### **Harmonisatie toetsing**

Een ander agendapunt betrof de aspecten die mogelijk geharmoniseerd kunnen worden binnen Europa. Daarbij is gesproken over bezwaar en beroep, aanwezigheid van onderzoekers in METC vergadering voorafgaand aan de beoordeling, de fysieke aanwezigheid van METC leden en toetsingscriteria voor METC's en wellicht Standard Operating Procedures voor REC's.

Al met al genoeg stof tot nadenken, waarbij we niet zozeer "sell our brains", maar "share our thoughts and learn from each other". Wordt vervolgd.

## Najaarsledenvergadering

woensdag 6 november 2013

13.30-16.30 uur

### Vergadercentrum Herensociëteit "De Vereeniging" te Utrecht

Hiermee informeren wij u over de najaarsledenvergadering van de NVMETC op woensdag 6 november aanstaande, waarbij de volgende thema's aan de orde komen:

- **De toekomst van de METC's: mede naar aanleiding van de nieuwe verordening.** Update van de discussie van de afgelopen maanden in Nederland en in Europees verband.
- **Hoe zullen geaccrediteerde en lokale commissies functioneren over 10 jaar ?**  
De vraag is waar gaan we naar toe. Het bestuur van de NVMETC heeft vier sprekers uitgenodigd om hun visie over de toekomst te geven: een overheidsfunctionaris, een ethicus, een onderzoeker en een voorzitter van een lokale METC. Zij zullen hun visie geven in een korte inleiding waarna een plenaire discussie zal plaatsvinden.

Op de agenda is nog ruimte voor het aandragen van onderwerpen. Mocht u suggesties hebben, vernemen we ze graag van u via onze email [nvmetc@gmail.com](mailto:nvmetc@gmail.com)

De vergadering vindt plaats in Herensociëteit 'De Vereeniging', Mariaplaats 14 te Utrecht. De vergaderzaal bevindt zich op de eerste verdieping. 'De Vereeniging' is op 5 tot 10 minuten loopafstand van het station Utrecht Centraal.

Ontvangst is vanaf 13.00 uur. De vergadering start om 13.30 uur. Het definitieve programma volgt.

-----

## De toekomst

*dr. Frits Lekkerkerker,  
voorzitter NVMETC*

### Hoe zullen geaccrediteerde en lokale commissies functioneren over 10 jaar ?

De NVMETC wil in de najaarsvergadering graag de toekomst van METC's in Nederland aan de orde stellen. In de afgelopen jaren zijn een aantal scenario's informeel besproken:

- verdere centralisatie van het ethische beoordelingsproces
- of toch de huidige situatie handhaven waarbij mogelijk verdere concentratie zal plaatsvinden.

Momenteel zijn METC's betrekkelijk kleine organisaties met een geringe vaste staf. De kwetsbaarheid van METC's is groot, zelfs in de academisch setting. In toenemende mate worden er, vooral ook in Europees verband meer regels ingesteld, waardoor de administratieve belasting sterk is toegenomen.

De toekomst is onzeker door een aantal hierna te noemen ontwikkelingen. Er is een toenemende druk van de industrie en vanuit de onderzoekers om het goedkeuringsproces te versnellen.

De positie en taak van lokale commissie is onzeker. Lokale commissies worden steeds minder betrokken bij de uitvoering van trials in hun instelling. In vele instellingen is de beoordeling al terug gebracht tot een bureau beoordeling. Hier en daar blijven lokale commissie betrokken bij het adviseren over de lokale uitvoerbaarheid van een multicentre studie in hun instelling en geven daarbij advies aan de Raad van Bestuur of aan degene die de onderzoeksverklaring afgeeft. De vraag is in hoeverre lokale ethische aspecten nog bij de uitvoering van een studie moeten worden betrokken. Ligt hier een ethische taak?

Van oorsprong is in Nederland de beoordeling van geplande trials decentraal geregeld waarbij een zeer groot aantal METC's werden ingeschakeld. Iedere instelling vroeg aan zijn eigen

ethische commissie goedkeuring van een trial. Ook nu nog worden monocenter studies vrijwel altijd beoordeeld door de METC gelieerd aan die instelling. Geleidelijk is de ethische beoordeling van multicenter studies gecentraliseerd; er is nog maar één enkele METC die een trial beoordeelt. Lokale ethische commissies beoordelen uitsluitend of de studie in de betreffende instelling kan worden uitgevoerd waarbij geen wijzigingen in protocol of proefpersonen informatie (PIF) meer kunnen worden aangebracht. De nieuwe verordening van geneesmiddelen trials leidt ongetwijfeld naar een verdere internationale centralisatie van de beoordeling.

#### **Er zijn verschillende scenario's.**

- De huidige situatie blijft gehandhaafd, slechts een beperkt aantal METC's geven een ethische beoordeling over trials. Lokale commissie geven advies op verzoek van de Raad van Bestuur van de instelling over de lokale uitvoerbaarheid.
- De huidige situatie blijft gehandhaafd, slechts een beperkt aantal METC's geven een ethische beoordeling over trials. Beoordeling van lokale uitvoerbaarheid wordt belegd bij een 'bureau beoordeling' Lokale ethische goedkeuring is niet meer nodig.
- Er vindt een verder concentratie van de METC's plaats waarbij er nauwelijks zicht is op de lokale uitvoerbaarheid van studies. Dit scenario komt overeen met dat voor toekomstige multicenter geneesmiddelen studies wanneer de concept Europese Verordening in werking treedt. Beoordeling vindt dan plaats ver van de instellingen waar het onderzoek wordt uitgevoerd. De vraag is of dan nog wel of een lokale beoordeling nodig is. Zo ja, dan kan dat mogelijk een verzwarende van de taken van deze lokale commissies tot gevolg hebben tenzij de Raden van Bestuur compleet vertrouwen op de eerste oordeel over de lokale uitvoerbaarheid (inclusief lokale deskundigheid) van de primair toetsende commissie.
- Er is slechts een enkele centrale commissie in Nederland (of een zeer beperkt aantal) die besluit over de trial. Het oordeel over de

lokale uitvoerbaarheid wordt overgelaten aan de Raad van Bestuur van de betreffende instelling.

Het kan worden verwacht dat bij een meer centralistische beoordeling de nadruk meer ligt op trial ontwerp en PIF. De vraag of de studie lokaal ook uitvoerbaar is wordt overgelaten aan het oordeel van de Raad van Bestuur.

De vraag is waar gaan we naar toe. Het bestuur van de NVMETC wil drie sprekers uitnodigen om hun visie over de toekomst af te geven: een overheidsfunctionaris (op persoonlijke titel), een ethicus en een voorzitter van een lokale METC. Het voorstel is om ieder van hen te vragen een korte inleiding te geven op hun visie (15-20 minuten) waarna een plenaire discussie kan plaatsvinden.

-----

## **Scholingsdagen**

### **twee regionale scholingsdagen op 25 oktober en 1 november 2013**

De NVMETC organiseert twee regionale scholingsdagen voor METC-leden. Een praktische scholing van 1 dag met de opzet om richtlijnen aan te reiken en te discussiëren over veel voorkomende vragen in het werk van de METC's. Bovendien de kans om je collega's van andere METC's te ontmoeten, ervaringen te delen en van gedachten te wisselen betreffende mogelijke verschillen in aanpak.

#### **De scholingsdagen vinden plaats op:**

- 25 oktober in Eindhoven (Catharina Ziekenhuis)
- 1 november in Utrecht (UMCU)

De volgende onderwerpen worden in de ochtend ingeleid in een plenaire setting:

- Methodologie van klinisch onderzoek
- WMO en niet-WMO

- Nieuwe Europese verordening voor klinisch onderzoek geneesmiddelen

Na de lunch gaan we verder in werkgroepen waar belangrijke thema's worden besproken aan de hand van casussen. Aan de orde komen o.a. WMO vs niet-WMO, proefpersooninformatie, noodprocedures, kwetsbare groepen, risk-benefit analyse, diversiteit van belangen in klinisch onderzoek. Het is de bedoeling deze casussen van te voren te bestuderen, zodat er optimale ruimte is voor discussie.

Nieuwe en meer ervaren METC-leden zijn welkom; ook secretarissen van METC's zijn van harte uitgenodigd de scholingsbijeenkomsten bij te wonen.

De kosten bedragen € 75,- p.p. We hebben een beperkt aantal plaatsen, dus meld je spoedig aan.

Aanmelden kan via [nvmetc@gmail.com](mailto:nvmetc@gmail.com), liefst op korte termijn i.v.m. de te plannen catering. Bij de aanmelding ontvangen we graag de volgende gegevens: naam, functie, en de instelling waar je werkt.

Na het volgen van deze scholing ontvangt iedere deelnemer een certificaat van deelname.

## Resumé

### Twee Scholingsdagen NVMETC

Voor :

- METC leden en secretarissen van leden van de NVMETC
- METC leden en secretarissen van niet NVMETC leden
- Overige geïnteresseerden

Wanneer : 25 oktober en 1 november 2013; van 10.00 - 16.30 uur

Waar : Respectievelijk in Eindhoven en Utrecht

Kosten : € 75,- p.p. als de betreffende METC lid is van de NVMETC, € 150 p.p. voor overigen

**Reserveer nu in je agenda! En meld je spoedig aan!**

Het definitieve programma volgt.

-----

## Artikel

*dr. Yvonne Donselaar*

*bestuurslid NVMETC, penningmeester*

### Resultaten enquête aan de niet erkende commissies

In de eerste maanden van dit jaar heeft het bestuur gemeend een enquête te moeten houden om te inventariseren wat de niet erkende commissies van de NVMETC verwachten nu er in het werkveld zoveel verandert door de gewijzigde Richtlijn Externe Toetsing en er geen adviezen meer hoeven te worden gegeven aan Raden van Bestuur en directies over de lokale uitvoerbaarheid.

Ons bereikten geluiden van het opdoeken van niet erkende commissies of vervanging van commissies door een wetenschapsbureau of iets dergelijks. Daarnaast zijn er opzeggingen geweest en fusies van instellingen waardoor het moeilijk is een juist beeld te hebben van welke niet erkende commissies er op dit moment nog zijn. Het bestuur vindt het heel belangrijk dat er binnen alle ziekenhuizen waar klinisch wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan voldoende deskundigheid aanwezig is op dit gebied om enerzijds een stimulerend onderzoeksklimaat te creëren binnen deze ziekenhuizen en anderzijds waarborgen te hebben voor een zorgvuldige uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek. De niet erkende commissies en hun secretariaten kunnen in dit verband een belangrijke rol spelen.

Inmiddels zijn de resultaten gepresenteerd op het secretarissenoverleg van de NVMETC en zijn enkele resultaten toegelicht tijdens de voorjaarsvergadering. Met het verslag van het secretarissenoverleg is ook een excelsheet met de geanonimiseerde resultaten en de powerpointpresentatie aan alle leden verstuurd. Ook de CCMO heeft aangegeven geïnteresseerd te zijn in de resultaten. Deze zullen in anonieme vorm ter beschikking worden gesteld. 18 commissies hebben de enquête geheel of gedeeltelijk ingevuld waarvan één aangaf dat de commissie zelf inmiddels opgeheven is. Voor een andere instelling geldt dat zij de ondersteuning

van wetenschappelijk onderzoek samen met twee andere instellingen zijn gaan regelen.

Verreweg de meeste niet erkende commissies (14) bestaan uit 5 leden of meer. Daar zijn altijd één of meer artsen bij, heel vaak verpleegkundigen of trial nurses, ook veelvuldig een apotheker maar niet vaak een ethicus. Ook juristen zijn slecht vertegenwoordigd. De meest genoemde taak is het adviseren van de Raad van Bestuur/directie met betrekking tot de lokale uitvoerbaarheid van onderzoek.

Soms heeft dat vooral te maken met het niet WMO onderzoek in de instelling, maar dikwijls toch ook met WMO onderzoek. In een enkel geval zijn ze betrokken bij het afgeven van de onderzoeksverklaringen. De ondersteuners van deze commissies zorgen er doorgaans daarnaast voor dat er in huis een overzicht is van al het wetenschappelijk onderzoek dat daar plaatsvindt. Goedkeuringen van Raden van Bestuur en directies worden vaak door de secretarissen / secretaresses van deze commissie opgesteld.

Het zijn de protocollen en de informatie voor de proefpersonen die in de meeste commissies aan de orde komen. Voor WMO studies beperkt zich dat in beginsel tot de lokale aspecten. Allemaal geven ze aan op de hoogte te zijn van de nieuwe richtlijn voor externe toetsing. Niet alle commissies hebben hun werkwijze diensten-gevolge gewijzigd of mogelijk ook niet hoeven aan te passen.

Verder brengen veel commissies voor hun inspanningen een bedrag in rekening met name aan commerciële bedrijven variërend van 100 tot 1200 Euro. Eén commissie gaf aan nog steeds het oude tarief van 1500 Euro te vragen maar te overwegen dit bedrag op korte termijn te verlagen. De commissies zijn zelden tot nooit betrokken bij het afsluiten van de WMO verzekering evenmin als hun ondersteuners. Zij kunnen wel een rol hebben bij de controle van deze verzekering.

Wat betreft de verwachtingen ten aanzien van scoren bron van informatie en belangenbehartiging bij de CCMO het hoogst en vervolgens vertegenwoordiging bij VWS en

afstemming in het veld. Opvallend is dat vertegenwoordiging bij de Dutch Clinical Trial Foundation [DCTF] minder hoog scoort. Dit zien wij eerder als blijk van onbekendheid met de rol van de DCTF dan als een signaal dat het bestuur de vertegenwoordiging van de vereniging in de werkgroepen van de DCTF minder serieus zou moeten nemen. Mogelijk moet er meer bekendheid worden gegeven aan wat zich daar afspeelt aangezien de impact voor het veld straks groot kan zijn.

'Forum NVMETC' mag zich in een redelijke belangstelling verheugen maar kan niet rekenen op veel bijdragen van de geënuqueterden, noch in artikelvorm noch als redactielid.

Wat de scholing betreft zijn de reacties behoorlijk positief als het gaat om het verzorgen van de scholing maar als er gevraagd wordt onderwerpen te noemen die aldaar aan de orde zouden moeten komen, is er weinig overeenkomstig te vinden in de genoemde onderwerpen. De organisatoren van de scholing zullen moeten varen op eigen kompas.

De eindconclusie is dat het bestuur zich gesteund voelt in de huidige koers en hoopt ook voor de niet erkende commissies interessant te blijven om op deze wijze een *trait d'union* te kunnen zijn tussen het gehele veld en de beleidsmakers.

## ----- Intervisie

*dr. Henk 't Hart*

*Namens Begeleidingscommissie Intervisie*

### Van Visitatie naar Intervisie

#### Historie

In 2001 is de NVMETC gestart met het visiteren van de door de CCMO erkende METC's als instrument voor de kwaliteitsbewaking en bevordering van het werk door METC. Onder de regie van een Begeleidings Commissie zijn in de daaropvolgende jaren alle METC's bezocht door een Visitatie Commissie. De visitatie werd uitgevoerd aan de hand van een protocol, wat



opgesteld was naar analogie van de visitatie van de medisch specialistische opleidingen in de ziekenhuizen. Op grond van de conclusies van de visitatie, eventueel doorgevoerde adviezen en aanpassingen in de werkwijze van de METC werd door het bestuur van de NVMETC, gehoord het advies van de visitatiecommissie, de betreffende METC geaccrediteerd.

In de loop van de tijd is door de CCMO nadere invulling gegeven aan haar toezichthoudende taak op het werk van de erkende METC's. In de uitvoering van die taak ontstond geleidelijk een grote mate van 'overlap' met het werk van de visitatiecommissie. Deze overlap werd versterkt toen de CCMO structureel en doorlopend thematisch het werk van de METC's ging evalueren. De Begeleidings Commissie heeft mede daarom medio 2010 aan het bestuur van de NVMETC voorgesteld om over te gaan van Visitatie naar Intervisie.

Na een pilot eind 2010 waarbij drie METC's werden bezocht door een Intervisie Team, bestaande uit twee leden van een andere METC als inhoudsdeskundigen en van een lid deskundig op het gebied van Intervisie. Na deze (geslaagde) pilot is besloten deze uit te breiden naar het bezoeken van alle erkende METC's. Voor deze pilot is door het ministerie van VWS een ondersteuning in financiële zin toegekend.

### Stand van zaken 2013

Op dit moment zijn bijna alle METC's door een Intervisie Team bezocht. In het najaar volgen nog de laatste drie METC's en de METC van CCMO. Het uitgebreide verslag van de pilot is aan alle METC's toegestuurd en is te verkrijgen bij het secretariaat van de NVMETC.

De feitelijke invulling van de Intervisie is als volgt. Het Intervisie Team ontvangt, onder geheimhouding, ter voorbereiding van de vergadering alle documenten en te behandelen onderzoeksvoorstellen voor de vergadering, alsmede 2 jaarverslagen van de METC. Voorafgaande aan de formele vergadering wordt door het Intervisie Team gesproken met het Dagelijks Bestuur en Ambtelijk Secretariaat van de METC. Vervolgens vindt de vergadering

conform de lokale gebruiken plaats. Na afloop van de vergadering vindt een gestructureerde Intervisie plaats door de leden van het bezoekende team met alle leden van de METC die aan de vergadering hebben deelgenomen. In dit intervisie gesprek wordt eerst bij alle aanwezigen geïnventariseerd wat er goed gegaan is, wat er beter zou kunnen en wat er als bijzonder is opgemerkt. Vervolgens worden een of meerdere van deze punten diepgaander besproken waarbij alle aanwezigen suggesties en aanbevelingen kunnen doen, gevolgd door een afsluitende conclusie en een mogelijk actieplan. Niet alle punten zullen kunnen worden besproken. Het is aan de METC zelf om te bepalen wat en wanneer de overblijvende punten op een soortgelijke manier door de METC intern zullen worden behandeld.

De resultaten van deze vorm van Intervisie zijn in drie hoofdpunten samen te vatten:

1. Een bezoek van een Intervisie Team is een stimulans voor de METC om Intervisie daadwerkelijk uit te voeren. Het is de bedoeling dat de METC het instrument van intervisie zelf regelmatig gaat inzetten, omdat intervisie een doorlopende proces is.
2. De METC profiteert van de inbreng van de leden van het Intervisie Team en de leden van het Intervisie Team nemen de opgedane ervaring mee naar de eigen METC. METC's krijgen zo inzicht in elkaars wijze van werken en van de wijze waarop de kwaliteit van het werk wordt geborgd. Het motto is: 'Door en voor de METC'.
3. Intervisie op locatie is een noodzakelijke aanvulling op en complementair aan het doorlopend thematisch toezicht door de CCMO.

### Hoe nu verder?

De NVMETC heeft in de najaarsvergadering 2012 besloten Intervisie als instrument voor kwaliteit voort te zetten. Alle METC's zullen regelmatig (tenminste een keer in de twee jaar) worden bezocht door een Intervisie Team. Dit wordt vanaf nu samengesteld alleen uit leden van erkende METC's. Van iedere METC zullen twee leden, ieder tenminste een keer per twee

jaar deel uit maken van een Intervisie Team en zo een intervisie doen bij een andere METC. De Begeleidingscommissie Intervisie is belast met de coördinatie en organisatie van de bezoeken.

Alle METC's ontvangen in de komende weken het verzoek om twee leden af te vaardigen voor deelname. Voorafgaande aan de najaarsvergadering van de NVMETC in november 2013 wordt een bijeenkomst belegd voor alle afgevaardigde leden voor training en instructie.

-----

## Artikel

*drs. Jan Davids*  
*secrétaires METC UMC Groningen*

### Aanzienlijk minder geld voor onderzoek de komende jaren.

Dit voorjaar verscheen het rapport Totale Onderzoek Financiering 2011-2017 van het Rathenau Instituut<sup>2</sup>. In dit rapport staan de cijfers betreffende de Research & Development uitgaven (R&D-uitgaven) van de verschillende ministeries, waarbij rekening is gehouden met het begrotingsjaar 2013.

#### Belangrijkste uitkomst

De belangrijkste uitkomst van dit rapport is, dat de overheid in 2017 bijna € 700 miljoen minder uitgeeft voor R&D dan in 2011. Werd in 2011 nog € 5,0 miljard uitgegeven aan onderzoek, in 2017 zal dit € 4,3 miljard zijn ofwel een daling van 14%. Hierbij zijn de maatregelen uit het regeerakkoord van 2012 en de tussentijdse bezuinigtaakstelling, waarmee het kabinet zich gedurende haar regeerperiode geconfronteerd ziet, nog niet meegenomen.

Behalve deze absolute daling van de R&D-uitgaven neemt het percentage van het bruto

binnenlands product (BBP) dat voor R&D beschikbaar wordt gesteld ook af van 0,83% in 2011 naar 0,68% in 2017.

#### Verskil tussen ministeries

Niet alle ministeries worden in gelijke mate getroffen door de opgelegde bezuinigingen. De ministeries van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), die voor het medisch wetenschappelijk onderzoek het belangrijkste zijn, krijgen respectievelijk € 30 miljoen en € 90 miljoen euro minder in 2017 dan dat ze in 2011 kregen. Voor VWS betekent dit een achteruitgang van bijna 40%!

Weliswaar staat in het regeerakkoord van 2010 dat er vanaf 2014 geld beschikbaar komt voor intensivering van fundamenteel onderzoek, oplopend tot € 75 miljoen in 2017 en vervolgens € 150 miljoen structureel, maar € 25 miljoen hiervan moet door een 'herprioritering' binnen OCW beschikbaar komen. Dat betekent doorgaans dat er geen extra geld voor onderzoek bijkomt, maar dat binnen het bestaande budget een andere bestemming moet worden bedacht.

De onderzoeksuitgaven in de sector hoger onderwijs (ministerie OCW) vormt de grootste component binnen de onderzoeksuitgaven van de overheid. Zo gaat, ondanks een bezuiniging van € 30 miljoen in 2017, van het beschikbaar budget van € 4,3 miljard in dat jaar € 3,3 miljard naar OCW. Van dit bedrag worden namelijk de onderzoeksuitgaven voor universiteiten, universitaire medische centra (UMC's) en hogeschoolen betaald. Vanuit dat perspectief is een bezuiniging van bijna 10% fors te noemen.

#### Transparantie en verantwoording.

Los van het feit dat er minder overheidsgeld beschikbaar komt voor onderzoek, moeten de UMC's zich ook steeds meer verantwoorden voor de onderzoeksprestaties, die voor het verkregen geld worden geleverd. Het is uiteraard terecht dat de overheid kan laten zien waaraan het hun toevertrouwde belastinggeld wordt besteed en welke inspanningen daarvoor worden geleverd. Maar in de dagelijkse praktijk van

<sup>2</sup> Het Rathenau Instituut stimuleert de publieke en politieke meningsvorming over wetenschap en technologie. Daartoe doet het o.a. onderzoek naar de organisatie en ontwikkeling van het wetenschapssysteem.

een academische specialist is goede patiëntenzorg, kennisoverdracht en het geven van onderwijs en het doen van medisch wetenschappelijk onderzoek vaak onlosmakelijk met elkaar verweven, waarbij vooral voor het wetenschappelijk onderzoek geldt dat het vaak een kwestie van lange adem en stug volhouden is afgewisseld met (meestal kortstondige) perioden van geniale invallen.

Vanuit de METc's is bekend dat het doen van medisch wetenschappelijk onderzoek vaak een kwestie van vallen en opstaan is en dat de tijdsplanning (en bijbehorende begroting) regelmatig moet worden bijgesteld. Het is belangrijk dat met deze dagelijkse werkelijkheid rekening wordt gehouden bij het beschikbaar stellen van onderzoeksmiddelen vanuit de overheid, om te voorkomen dat de begroting straks op orde is, maar er vanuit wetenschappelijk oogpunt alleen maar verlies is geleden.

-----

## Rogier Bos stelt zich voor

*dr. Rogier Bos,  
algemeen secretaris CCMO*

### Achtergrond

Dr Rogier Bos (1960) studeerde Biologie aan de Rijksuniversiteit Leiden. Hij promoveerde daar in 1992 bij de faculteit Geneeskunde op een onderwerp binnen de toegepaste immunobiologie (bispecifieke monoklonale antilichamen).

Daarna werkte Bos enkele jaren bij TNO in Leiden aan in-vitrodiagnostiek voor hart- en vaatziekten. In 1997 stapte hij over naar het Leidse biotechbedrijf Pharming, alwaar hij meewerkte aan de ontwikkeling van transgeen geproduceerde recombinant eiwitgeneesmiddelen.

Van 2001 tot 2011 werkte Bos voor het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) bij de eenheid Biologische geneesmiddelen en medische technologie (BMT), vanaf 2005 als hoofd. In 2011 stapte hij over naar het College ter Beoordeling van Genees-

middelen (CBG-MEB) als afdelingshoofd en, namens het college, als coördinator Wetenschappelijk Advies.

Sinds januari 2013 is Bos algemeen secretaris bij de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO houdt toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen.



### Kennismaking met de METc's

In januari van dit jaar begon ik als de nieuwe algemeen secretaris van de CCMO. En ik kon meteen aan de bak in het Haagsche, want veel lopende zaken vroegen direct mijn aandacht.

De geplande upgrade van Toetsing Online, om maar iets te noemen. En natuurlijk ging er veel tijd zitten om het hele systeem in meer detail te leren kennen. Want ik kende de CCMO en de METc's wel vanuit mijn eigen verleden, maar dat was altijd meer van de zijlijn. Nu sta ik, bijna letterlijk, midden in het (politieke) speelveld.

Wat ik mij van het begin had voorgenomen - en dat advies kreeg ik ook mee vanuit mijn omgeving - was om ook bij alle METC's langs te gaan om te praten vooral te luisteren. Dat bleek een goed advies. In de eerste maanden heb ik dan ook heel veel treinkilometers gemaakt voor mijn rondreis langs alle METC's. Dat daarbij mijn topografische kennis van Nederland weer flink werd bijgespijkerd was een onverwachte bonus.

Wat als eerste opviel was de enorme gastvrijheid waarmee ik overal werd ontvangen. Daarbij mag ik, zonder de anderen tekort te willen doen, Leeuwarden niet onvernoemd laten, alwaar ik werd ontvangen met en sùkebolle en dûmkes (voor bij de koffie). Wat weer ongepland aanleiding gaf om een paar geweldige (jeugd)herinneringen over het zeilen in Friesland op te halen. Dit illustreert ook de informele sfeer die ik daar en elders aantrof. Voor mij ook prettig om zo, in kleine kring, kennis met elkaar te maken. Dat praat toch anders dan in een groot plenair overleg.

Natuurlijk stonden we niet alleen stil bij persoonlijke zaken, maar konden we beelden uitwisselen over hoe er werd gedacht over het functioneren van het medisch-ethisch toetsingssysteem en de rol die de CCMO en de METC's beiden hierin (moeten) spelen. Maar ook concrete zorgpunten kwamen aan de orde. Bijvoorbeeld de zorgen over adequate bemensing van de commissies. Daar staat druk op, niet in de laatste plaats door de aangescherpte deskundigheidseisen. Ook externe oorzaken zoals financiën en werkdruk werden besproken.

En vaak ook een kijkje naar de toekomst, mede als gevolg van de eerste contouren van de Europese verordening voor onderzoek met geneesmiddelen die steeds zichtbaarder worden. Hoe en wanneer dat allemaal uitpakt is op dit moment nog ongewis, maar ik vond en vind het belangrijk dat we er over in gesprek kwamen; en blijven. Voor mij was deze eerste reeks in ieder geval een succes en ik zeg hier wat ik eerder heb gezegd: voor herhaling vatbaar.

-----

## Artikel

*drs. Kelly Ooms  
secretaris METC Noord Holland*

### **Van idee naar METC; samen vooruit in de wetenschap**

#### **Symposium METC Noord-Holland, vrijdag 19 april 2013**

Vrijdagmiddag 19 april 2013 heeft de Stichting Toetsing Medisch Wetenschappelijk onderzoek met mensen Noord-Holland een middagsymposium georganiseerd voor onderzoekers en andere geïnteresseerden. Vanuit verschillende invalshoeken hebben sprekers tijdens deze middag interessante onderwerpen besproken om het publiek te informeren, maar ook om met elkaar eventuele knelpunten te bespreken en te bediscussiëren.

De middag werd geopend door de heer dr. Gavin ten Tusscher, kinderarts en voorzitter van de METC Noord-Holland, met een korte presentatie over de Stichting METC Noord-Holland. De heer Adam Cohen vervolgde de middag met een indrukwekkend verhaal over hoe de principes van zelfstandigheid /onafhankelijkheid, goed hulpverlenerschap en billijkheid in de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek tot stand zijn gekomen.

Het 3-luik 'De proefpersoon centraal' werd gevormd door de heer Jantinus Kloese, relatiemanager van Centramed, mevrouw mr. Janine Aalders, rechter en mevrouw Pauline Evers, beleidsmedewerker geneesmiddelen, wetenschappelijk onderzoek Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties. De heer Kloese lichtte enkele begrippen uit de polisvoorwaarden van de proefpersonenverzekering toe. Tevens werd de dekking en uitsluitingen van de verzekering omschreven. Op dit moment zorgt de proefpersonenverzekering voor veel onduidelijkheid. Er loopt een onderzoek naar de revisie van een aantal aspecten van de proefpersonenverzekering. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Vereniging Samenwerkende Topklinische

opleidingsziekenhuizen (STZ), de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en Nefarma. De volgende onderwerpen staan op de lijst voor een mogelijke revisie: de verzekerde bedragen, het schrappen van artikel 6 lid 1 van het Besluit verplichte verzekering (maximum schadevergoeding per proefpersoon), het schrappen van artikel 5 lid 2 onder a, c, en d van het Besluit verplichte verzekering (uitsluitingen) en de bewijslastverdeling. Tevens dient de wijziging in de Europese regelgeving doorgevoerd te worden. Mevrouw Janine Aalders sloot met een casus uit de rechtspraak goed aan op het verhaal van de heer Kloese. De casus had betrekking op het verhalen van geleden schade door de proefpersoon. De casus was als volgt: patiënte van 46 jaar met de diagnose borstkanker. Behandeling bestond uit een borstbesparende operatie en ter voorkoming van recidief een nabehandeling met bestraling al dan niet gecombineerd met een chemokuur. De betreffende patiënte kwam in aanmerking voor deelname aan een wetenschappelijk onderzoek ter voorkoming van een 'onnodige' chemokuur. Op basis van een gen-expressietest werd er gekeken naar bepaalde genen met een voorspellende waarde voor de kans op uitzaaiingen.

In het onderzoek werd dit afgezet tegen de conservatieve klinische inschatting. Op basis hiervan werd al dan niet besloten tot een chemokuur. De patiënte in de casus kreeg op basis van de gen-expressietest een chemokuur. Later bleek dat het reagens was vervuild, hierdoor waren de uitslagen 5% te hoog. Na correctie bleek de patiënte in het kader van het onderzoek 'onnodig' een chemo te hebben gehad. Vanwege de onduidelijkheid wie verantwoordelijk was voor de geleden schade is er in eerste instantie verzocht om dit in een deelgeschil vast te stellen. Het betreffende ziekenhuis claimde niet aansprakelijk te zijn; er was geen fout gemaakt in de behandeling en fouten bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek vallen onder de proefpersonenverzekering. Wanneer het ziekenhuis in dit geval wel aansprakelijk zou zijn, zou er geen onderzoek meer kunnen worden uitgevoerd in de betreffende instelling, de zogenaamde precedentwerking. De verzekeraar nam het volgende standpunt in: de schade zou ook zijn ontstaan

als de patiënte niet had deelgenomen aan het onderzoek. De chemokuur had wellicht ook onderdeel van de behandeling kunnen zijn. Het is niet de bedoeling dat de verzekeraar de aansprakelijkheid overneemt die normaal bij de behandelaar ligt. Kortom, onduidelijk wie er door de patiënte aangesproken kan worden voor het verhalen van de geleden schade. De rechter heeft geen uitspraak gedaan in de betreffende zaak en heeft de partijen verzocht om gezamenlijk tot een oplossing te komen, dat voor alle partijen aanvaardbaar is. De casus was aanleiding tot discussie in het publiek betreffende de verantwoordelijkheid van de verrichter in wetenschappelijk onderzoek. Helaas heeft de discussie niet tot een heldere conclusie geleid en omwille van de tijd is de discussie gestaakt. Wellicht is dit een onderwerp dat in andere werkgroepen of bijeenkomsten nog eens aangehaald kan worden? Mevrouw Pauline Evers sloot het 3-luik af met een heldere presentatie over de diverse rollen van de patiënt c.q. proefpersoon in wetenschappelijk onderzoek. Zij adviseert patiënten te betrekken bij de opzet van de studie. Zie de patiënt als ervaringsdeskundige en vraag bijvoorbeeld individuele patiënten het voorstel door te lezen. Zij attendeerde iedereen op het belang van een goede voorlichting en een duidelijke proefpersoneninformatie. Tevens is het verspreiden van de resultaten noodzakelijk, dit verhoogt namelijk de kans op implementatie.

De heer prof. dr. Paul Savelkoul, hoofd van de afdeling medische microbiologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) en hoogleraar medische microbiologie aan het MUMC en het VUmc, hield een bevlogen verhaal met als titel 'Van proef naar product'. Zijn presentatie zal vooral de onderzoekers met een ondernemersgeest hebben aangesproken. Zijn duidelijke visie: de patiënt is het beste geholpen als vanaf de eerste succesvolle proef gepatenteerd wordt, de voortgang bewaakt wordt, alle voorwaarden meteen gevolgd worden en het product precies past in lijn met de klinische praktijk. Dus weet wat er op de markt komt. Is er een gouden standaard? Betrek klinici zo snel mogelijk bij de resultaten. En werk vooruit, niet zijwaarts!

De middag werd afgesloten met een presentatie door de heer dr. Erik Vermeulen, chirurg en METC-lid. De heer Vermeulen heeft in een korte tijd een heldere weergave gegeven van enkele belangrijke aspecten bij de indiening en beoordeling van wetenschappelijk onderzoek. Een goede omgang met de procedures en regelgeving is essentieel voor het doen van 'goed' onderzoek.

De METC Noord-Holland kijkt terug op een leerzame middag en dankt hierbij nogmaals alle sprekers.

-----

## Artikel

*dr. Frits Lekkerkerker,  
voorzitter NVMETC*

### METC's en geneesmiddelen trials na invoering van de verordening

#### Een verkenning

De invoering van de nieuwe verordening geneesmiddelen trials leidt tot veel veranderingen in het werk van METC's. Op dit moment beoordelen bijna alle METC's geneesmiddelenonderzoek. Sommige METC's hebben aangegeven voortaan af te zien van de beoordeling van fase 1 studies, behoudens bioequivalentie studies met bestaande geneesmiddelen. Over het algemeen is de expertise in de meeste METC's voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek voldoende aanwezig. De belasting is zeer wisselend afhankelijk van de complexiteit van de trialopzet en of het geneesmiddel een nieuwe chemische stof (z.g. NewChemicalEntity afgekort: NCE) is. Is het geneesmiddel een NCE of een biological dan vereist de beoordeling van de IMPD en de IB specifieke deskundigheid in de commissie. Deze deskundigheid wordt geboden door de ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog of een andere geregistreerde deskundige. Met betrekking tot nieuwe biologicals is niet in elke METC de deskundigheid aanwezig die nodig is voor de beoordeling van het IMPD. Momenteel zijn er weinig problemen gesignaleerd, in de

praktijk is de situatie al zo dat trials met een NCE maar door een beperkt aantal METC's worden beoordeeld.

Uitgangspunt bij de invoering van de nieuwe verordening blijft een hoogwaardige ethische beoordeling van het onderzoek. In Nederland wordt de beoordeling door één enkele instantie gedaan. In vrijwel alle andere landen wordt de beoordeling deels gedaan door de bevoegde autoriteit, deels door een ethische commissie waarbij de grenzen tussen wat de bevoegde autoriteit beoordeelt en wat de ethische commissie niet scherp te trekken zijn. Uitgangspunt in Nederland blijft een hoogwaardige beoordeling door een decentrale medisch ethische toetsingscommissie erkend door de centrale autoriteit (CCMO).

De vraag kan uiteraard worden gesteld of de decentrale toetsing nog een plaats heeft bij de totstandkoming van de nieuwe Europese verordening. Punten van aandacht zijn kwaliteit en het al of niet beschikbaar zijn van professioneel (al of niet gesalarieerde) beoordelaren /referenten. De beoordeling van het protocol levert eigenlijk weinig problemen op. Wat betreft de kwaliteit van de beoordelaren is vrijwel altijd de expertise in huis aanwezig en soms wordt -indien nodig- extra expertise ingehuurd. Voor geneesmiddelenonderzoek geldt echter wel dat wanneer het gaat om een NCE, de beoordeling van de IMPD en IB (met preklinische gegevens) tijdrovend is. Bij de "small molecules" is voldoende expertise en zijn er geen problemen met de IMPD-IB beoordeling. Nu er steeds meer biologicals zijn vraagt dit om een nieuw soort expertise. Er is momenteel reeds een tendens bespeurbaar dat slechts enkele METC's de NCE's beoordelen. De vraag is of de beoordeling van de IMPD en IB bij een First In Men studie (FIM) met extra waarborgen voor kwaliteit voorzien moet worden voor de beoordeling van nieuwe biologicals. De keus is of het instellen van een kwaliteitscertificaat voor ziekenhuisapothekers/beoordelaars in METC's voor IMPDs of het inhuren van deskundigheid van buiten voor dat onderdeel van het beoordelingsproces. Centralisatie is een andere optie. Deze optie vereist meer communicatie en hoge kosten en

oprekken van de tijdslijnen gaat ten kosten van de concurrentiepositie van fase I onderzoek ten opzichte van met name UK en België. Beide landen kennen zeer korte deadlines voor het aanleveren (7 dagen!).<sup>3</sup> De overige studies waar in een eerder stadium het IB en IMPD al is beoordeeld, geven geen aanleiding voor aanvullende eisen en/of maatregelen. De expertise behoort in de beoordelende METC's aanwezig te zijn en behoort tot de core-business. Overigens kan men wel de vraag stellen of de beoordeling van fase I onderzoek niet voorbehouden moet zijn aan enkele Medisch Ethische Commissies in verband met de vereiste extra expertise. Overig geneesmiddelenonderzoek vanaf fase 2 moet in principe door elke METC beoordeeld kunnen worden.<sup>4</sup>

De nieuwe verordening wijzigt het beoordelingsproces op een paar belangrijke punten. Voorop staan de kwaliteit van de beoordeling, de inzichtelijkheid van het beoordelingsproces (zeker bij international multicentre onderzoek) en snelheid waarmee de beoordelingen gegeven worden. Deze wordt nu aan nog strakkere tijdslijnen gebonden.

Als we over de consequenties gaan praten is het goed een onderscheid te maken tussen:

- Nieuwe voorzieningen zoals het in te stellen centrale portal voor indiening
- Korte tijdslijnen voor beoordeling
- Nationale monocentre studies
- Nationale multicentre studies
- Internationals multicentre onderzoeken
- Geregistreerde geneesmiddelen
- NCE in fase I (FIM) en biologicals in fase I FIM
- Bekende geneesmiddelen met een nieuwe indicatie

<sup>3</sup> De factor beoordelingstijd speelt een zeer belangrijke rol. In België en UK is men al bezig om de tijd voor indienen/beoordelen te bekorten tot 7 dagen, d.w.z. dat binnen die tijd een oordeel over IM/IMPD beschikbaar moet zijn. Nederland verliest de concurrentie indien men ruimere tijdslimieten gaat hanteren t.o.v. UK of België.

<sup>4</sup> NB soms moet fase 2 met NCE uitgevoerd worden indien dit bij gezonde vrijwilligers niet verantwoord is.

### Centrale portal voor indiening

De indiening gaat via één enkele portal in de Europese Unie. Als gevolg van de gedecentraliseerde toetsing in Nederland kan toegang tot deze portal problemen veroorzaken bij de decentrale METC's. Onduidelijk is hoe het verder moet met het ABR. Dit is immers een typisch Nederlands document waar waarschijnlijk geen plaats voor is binnen de portal. De vraag is verder hoe deze portal zich verhoudt met de CCMO portal Toetsing on Line (ToL). Immers de bedoeling van de portal is de indiening te vergemakkelijken en er kunnen waarschijnlijk geen additionele nationale eisen worden gesteld.

### Korte tijdslijnen

De maximale beoordelingstijd is kort en korter dan de huidige 60 dagen die in Nederland gelden. De nieuwe verordening zal een kortere tijd voor de beoordeling vereisen maar veel korter is dat niet. Een probleem zou wel kunnen zijn dat nationale onderzoekers niet meer in de zeer beperkte tijd die hiervoor staat kunnen antwoorden. De bottle-neck zal meer zitten bij 'investigator initiated' onderzoek en hun onderzoekers dan bij de commissies. 'Professionele CRO's zullen over het algemeen korte responsetermijnen toejuichen en ook na kunnen komen. In Nederland is nu geen beperking gesteld aan de tijd voor antwoorden hoewel enkele METC's een termijn van twee maanden aanhouden. Dit is totaal anders dan de "enkele" dagen die in de verordening staan.

### Nationale monocentre studies en Nationale multicentre studies

In de huidige situatie wordt daar geen onderscheid tussen gemaakt. Het is ook niet te verwachten dat dit onderscheid in de toekomst enige hinder zal opleveren. Voor deze trials die uitsluitend in Nederland worden gedaan, verandert er dus vrijwel niets behalve dat de beoordelingstijd en tijd voor antwoord korter zijn. Dat heeft vooral gevolgen voor de onderzoekers zelf die in zeer korte tijd moeten antwoorden. Concluderend kan worden gesteld dat in geval van multicentre onderzoek dat alleen in Nederland wordt uitgevoerd, er eigenlijk niets verandert. De andere METC's

beoordelen hoogstens de lokale uitvoerbaarheid. Het extra werk voor de andere centra wordt ook nu al gedaan.

### **Internationals multicentre onderzoeken**

In deze situatie is een land "Reporting Member State" (RMS), de andere landen (CMS, Concerned Member State) leveren hun opmerkingen bij de RMS in. De RMS is het aanspreekpunt voor de onderzoeker. De RMS zal de bulk van de beoordelingen doen met aanvullingen door andere landen. Op dit moment is niet duidelijk of de RMS een concept rapport zal gaan maken dat de andere landen kunnen aanvullen. In de huidige VHP is dat wel het geval. Het lijkt niet waarschijnlijk dat er veel zal veranderen. Er zal veel gevraagd worden van de RMS. Afzien van RMS-schap is voor Nederland geen optie. Nederland is een van de zes landen die in de EU de kar voor geneesmiddelen beoordeling trekken en dat zou voor de medisch ethische beoordeling ook zo moeten zijn.

Voor multicentre multinationaal onderzoek zal de RMS dus veel coördinerend werk moeten doen. Dat is een grote administratieve belasting vanwege de uitwisseling van alle nationale commentaren. Het beoordelingswerk moet in korte tijd worden gedaan met voortdurend communicatie met andere landen naar aanleiding van hun vragen en van de antwoorden van de aanvrager van het onderzoek. Dit geldt zeker voor de tweede ronde wanneer veel communicatie gedurende twee weken zal plaatsvinden en de beoordeling binnen die tijd moet worden afgerond. In principe is het een enorme belasting van het secretariaat. Maar ook de beoordelaars moeten paraat staan. Indien Nederland geen RMS maar alleen CMS is, dan is de belasting veel geringer maar voor de beoordelaren geldt ook hier constante paraatheid in de laatste tien dagen van de beoordeling.

Door de internationale beoordeling zullen er aan de beoordelingsrapporten andere eisen worden gesteld. Er zal volgens een strak regime (templates) moeten worden gewerkt. Nederlandse rapporten zullen in het Engels moeten

worden opgesteld en zullen waarschijnlijk uitgebreider moeten zijn.

Dit zal zeker leiden tot een grotere belasting voor de beoordelaren van de diverse delen van het onderzoekprotocol, het IMPD en de IB.

Deze extra belasting voor multinationaal multicentre onderzoek is voor vele METC's niet op te brengen. Concentratie zal dus moeten plaatsvinden mede om de volgende redenen:

- Nederland wil volledig blijven meespelen in de internationale discussie zowel als RMS als niet-RMS (CMS).
- Betere mogelijkheden om adequate administratieve ondersteuning te leveren
- Permanente beschikbaarheid van beoordelaren/referenten vanwege de bijna continue discussie, in het bijzonder gedurende de tweede ronde van de beoordeling

### **Bekende geneesmiddelen, NCE en bekende geneesmiddelen met een nieuwe indicatie**

De belasting en kwaliteit garantie zit hem in het bijzonder bij trials met NCE in de vorm van biologicals. De vraag kan gesteld worden of deze problemen gelden voor alle nationale geneesmiddelen trials. Zou het niet beter zijn om alle geneesmiddel trials meer gecentraliseerd te beoordelen? De enige geldende reden zou een voldoende kwaliteit van de beoordeling kunnen zijn. Voor geregistreerde geneesmiddelen is dat geen probleem en voor NCE en in het bijzonder voor biologicals mogelijk wel.

### **Samengevat:**

- Trial beoordeling voor geregistreerde geneesmiddelen kan decentraal worden uitgevoerd door de nu erkende METC's.
- Trial beoordeling voor geneesmiddelstudies met NCE's zullen in fase I decentraal beoordeeld kunnen worden door tenminste twee daarvoor door de CCMO aangewezen METC's met ervaring op dit gebied
- Trial beoordeling van nieuwe biologicals op onderdeel IMPD en IB zal alleen kunnen worden uitgevoerd door METC's met een daarvoor door CCMO deskundig verklaar-



de ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog of andere deskundige of door inhuren van (erkende) deskundigheid op dit gebied.

Voor invoer van voorstellen tot wijziging is overleg met de organisatie van Fase I onderzoek in Nederland, de ACRON, gewenst vanwege het economisch potentieel van fase I onderzoek en de internationale concurrentie positie van Nederland. Om erkenning voor de beoordeling van fase I (en evt. fase 2 onderzoek?) met een NCE te verkrijgen zou een METC minimum van 12 beoordelingen per jaar van NCE en biologicals nodig zijn. Vermeden moet worden dat de beoordeling van bepaalde NCE die al eerder in andere trials zijn beoordeeld, weer helemaal opnieuw gedaan moet worden. In principe moet dit in het IMPD en IB beschreven moeten zijn. Deze informatie hoort ook in het EuraCT vermeld te worden. Hier moet aandacht aan worden gegeven. Ook moeten wetenschappelijke adviezen die zijn gegeven van regulatoire instantie (o.a. EMA of FDA) ook in de documentatie worden opgenomen.

Discussiepunten voor nader overleg zijn

- De Europese portal en de relatie tussen de Europese portal en ToL (ABR)
- Geen verandering wanneer er oordelen worden gevraagd over studies met geregistreerde geneesmiddelen
- Concentratie van de beoordeling van fase 1 (evt. fase 2?) onderzoek tot tenminste 2 door de CCMO erkende perifere METC's met ervaring op dit gebied
- Vrijwillige beperking en verdere professionalisering van het aantal METC's die betrokken worden bij multinationalaal onderzoek vanwege de hoge administratieve belasting, de beschikbaarheid van de beoordelaren en secretariële ondersteuning vanwege de korte tijdlijnen.

De mate van concentratie en/of centralisatie van bepaalde METC activiteiten blijft derhalve een punt van discussie. Bij de invoering van de nieuwe geneesmiddelen verordening zal die discussie intensief gevoerd moeten worden. Bij deze discussie moet worden bedacht dat bij de start van de huidige organisatie structuur

bewust is gekozen voor een beoordeling door één enkele perifere ethische commissie met een beperkte rol voor een centrale bevoegde autoriteit, de CCMO in tegenstelling met de situatie in andere landen. Er zijn duidelijke verschillen in kosten tussen deze beide vormen van beoordeling, waarbij de tot nu toe door Nederland gekozen structuur relatief weinig kosten voor de overheid met zich meebrengt.

-----

#### Colofon

Het nieuwsblad van de NVMETC, METCforum, verschijnt twee tot drie keer per jaar. Het blad wordt toegezonden aan de leden. Het nieuwsblad wordt ook op de website gepubliceerd. Zie hiervoor [www.nvmetc.nl](http://www.nvmetc.nl). Ingezonden artikelen of brieven verwoorden de visie van de auteur. De redactie houdt zich het recht voor ingezonden artikelen of brieven te redigeren, in te korten of niet te publiceren.

Het bestuur van de NVMETC:

- Dhr. dr. F. Lekkerkerker, vzt
- Mw. dr. Y. Donselaar
- Mw. mr. S. de Weerd-Hamer
- Mw. dr. M. Roovers
- Dhr. dr. K. Hoekman
- Dhr. mr. P. van der Ven