

Vierde evaluatie
Wet medisch-wetenschappelijk
onderzoek met mensen en
evaluatie Centrale Commissie
Mensgebonden Onderzoek



In de reeks evaluatie regelgeving zijn de volgende publicaties verschenen:

- 1 Bereidheid tot donatie van sperma bij opheffing van anonimiteitwaarborg
- 2 Evaluatie Wet klachtrecht cliënten zorgsector
- 3 Evaluatie Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
- 4 Evaluatie Wet medezeggenschap cliënten zorginstellingen
- 5 Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek
- 6 Evaluatie Wet op de medische keuringen
- 7 Evaluatie Wet op bijzondere medische verrichtingen
- 8 Evaluatie Kwaliteitszorg zorginstellingen
- 9 Evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 10 Evaluatie Wet bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen
- 11 Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 12 Evaluatie Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
- 13 Onderzoek No-fault compensatiesysteem
- 14 Evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
- 15 Tweede evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 16 Onderzoek WKCZ klachtbehandeling in ziekenhuizen
- 17 Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 18 Evaluatie Wet op de dierproeven
- 19 Evaluatie Wet afbreking zwangerschap
- 20 Evaluatie Embryowet
- 21 Derde evaluatie Wet op de orgaandonatie
- 22 Tweede evaluatie Wet op de medische keuringen
- 23 Evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
- 24 Tweede evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
- 25 Evaluatie Wet foetaal weefsel
- 26 Evaluatie Reclamebesluit geneesmiddelen
- 27 Evaluatie Zorgverzekeringswet en Wet op de Zorgtoeslag
- 28 Evaluatie Wet marktordening gezondheidszorg
- 29 Thematische Wetsevaluatie Wilsonbekwaamheid en vertegenwoordiging
- 30 Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 31 Sterfgevallenonderzoek 2010
- 32 Evaluatie Embryowet en Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting
- 33 Tweede evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
- 34 Thematische Wetsevaluatie Zelfbeschikking in de zorg
- 35 Achtergrondstudies Zelfbeschikking in de zorg
- 36 Evaluatie Regeling centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking in een categorie 2-geval en levensbeëindiging bij pasgeborenen
- 37 Tweede evaluatie Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
- 38 Thematische Wetsevaluatie Bestuursrechtelijk toezicht op de kwaliteit van de zorg
- 39 Thematische Wetsevaluatie Gedwongen zorg
- 40 Derde evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding

Vierde evaluatie

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en evaluatie Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Mr. dr. M. Timmers ¹
Mr. dr. E.H. Hulst ¹
Mr. N.O.M. Woestenburg ²
Dr. K. J. Grit ¹
Prof. mr. dr. A.C. Hendriks ³
Mr. dr. C.A. Bol ¹
Mr. E. Krol ²
Drs. E.H. van Heertum ¹
Mr. T. Floor ²
Drs. J.C.F. van Oijen ¹
Dr. ir. B. Geertsema ²
Mr. M.A. Voskamp ⁴
Mr. dr. M.M. Eijkholt ⁵
S.D. Mollet, LL.M. ⁶
Mr. M.E. Wille ³
Prof. mr. dr. B.C.A. Toebes ^{6,7}
Prof. mr. dr. drs. M.P. Sombroek – van Doorm ³
Dr. M.H. Cossen ⁴
Dr. J. Jans ⁸

- 1 Erasmus School of Health Policy & Management, Erasmus Universiteit Rotterdam
- 2 Pro Facto, Groningen
- 3 Faculteit der Rechtsgeleerdheid, Universiteit Leiden
- 4 Universitair Medisch Centrum, Rotterdam
- 5 Leids Universitair Medisch Centrum
- 6 Faculteit Rechtsgeleerdheid, Rijksuniversiteit Groningen
- 7 Aletta Jacobs School of Public Health, Rijksuniversiteit Groningen
- 8 Tilburg School of Humanities and Digital Sciences, Tilburg University

Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Evaluatie Regelgeving kunt u contact opnemen met het secretariaat via er@zonmw.nl.

ZonMw

Laan van Nieuw Oost Indië 334

Postbus 93245

2509 AE Den Haag

T 070 349 5111

F 070 349 5100

www.zonmw.nl

150/10/2023/Jeugd, ISBN 9789057631665

Opmaak en productiebegeleiding: Piasau, Oirschot

(T 06 5534 7977, info@piasau.nl)

Vormgeving omslag: Katja Hilberg, Rotterdam

(T 06 1735 6488, info@katjahilberg.nl)

Fotografie Dieter Schütte

Druk: Schultenprint, Zoetermeer

(T 079 362 3612, info@schultenprint.nl)



De gebruiker mag het werk kopiëren, verspreiden en doorgeven, dan wel remixen (afgeleide werken maken), onder de volgende voorwaarden: *Naamsvermelding* (de gebruiker dient bij het werk de door de maker of de licentiegever aangegeven naam te vermelden, maar niet zodanig dat de indruk gewekt wordt dat zij daarmee instemmen met uw werk of uw gebruik van het werk), *Niet-commercieel* (de gebruiker mag het werk niet voor commerciële doeleinden gebruiken) en *Gelijk delen* (indien de gebruiker het werk bewerkt kan het daaruit ontstane werk uitsluitend krachtens dezelfde licentie als de onderhavige licentie of een gelijksoortige licentie worden verspreid) *met inachtneming van:* afstandname van rechten (de gebruiker mag afstand doen van een of meerdere van deze voorwaarden met voorafgaande toestemming van de rechthebbende), publiek domein (indien het werk of een van de elementen in het werk zich in het publieke domein onder toepasselijke wetgeving bevinden, dan is die status op geen enkele wijze beïnvloed door de licentie), overige rechten (onder geen beding worden volgende rechten door de licentie-overeenkomst in het gedrang gebracht: (i) het voorgaande laat de wettelijke beperkingen op de intellectuele eigendomsrechten onverlet; (ii) de morele rechten van de auteur en (iii) de rechten van anderen, ofwel op het werk zelf ofwel op de wijze waarop het werk wordt gebruikt, zoals het portretrecht of het recht op privacy). *Let op:* Bij hergebruik of verspreiding dient de gebruiker de licentievooraan van dit werk kenbaar te maken aan derden.

Inhoudsopgave

Woord vooraf	7
Begrippen en afkortingen	9
Samenvatting	13
1 Inleiding	27
1.1 Opzet van het rapport	27
1.2 Aanleiding en context 4e evaluatie WMO en evaluatie CCMO	28
1.3 Doel en vraagstelling van het onderzoek	32
1.4 Onderzoeksbenadering	32
1.5 Aanpak van het onderzoek	35
1.6 Leeswijzer	44
A Vierde evaluatie WMO	45
2 Functioneren WMO en Europese regelgeving	47
2.1 Inleiding	47
2.2 Kerncijfers	48
2.3 Ethisch speelveld	52
2.4 Juridisch speelveld	55
2.5 Reikwijdte van de WMO	68
2.6 Landschap toetsingscommissies en toetsingsprocedures	76
2.7 Handelsvergunning, markttoelating en toetsingsystemen	83
2.8 Decentraal toetsingssysteem in Europees perspectief	101
2.9 Ervaringen met en meningen over de gevolgen van de Europese verordeningen	105
2.10 Analyse en deelconclusie	117
3 Bescherming en participatie van proefpersonen	123
3.1 Inleiding	123
3.2 Positie van proefpersonen en ontwikkelingen sinds de vorige wetsevaluaties	124

3.3	Juridische aspecten wervingsmateriaal, informed consent en proefpersonenverzekering	125
3.4	Ervaringen met en meningen over de positie van proefpersonen en de -verzekering	134
3.5	Analyse en deelconclusie	156
4	Functioneren van de METC's	161
4.1	Inleiding	161
4.2	Kenmerken van het Nederlandse toetsingssysteem	162
4.3	Ontwikkelingen in het functioneren van METC's	163
4.4	Samenstelling en organisatie van de METC's	169
4.5	Taken van de METC in de praktijk	173
4.6	Samenwerking met andere METC's	186
4.7	Analyse en deelconclusie	188
B	Evaluatie CCMO	193
5	Functioneren van de CCMO	195
5.1	Inleiding	195
5.2	Ontstaansgeschiedenis	196
5.3	Taken van de CCMO	198
5.4	Regeling samenstelling en organisatie van de CCMO	217
5.5	Taken van de CCMO in de praktijk	223
5.6	Samenstelling en organisatie van de CCMO in de praktijk	239
5.7	Samenwerking met andere stakeholders	247
5.8	Analyse en deelconclusie	249
C	Toekomstbestendigheid	255
6	Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem	257
6.1	Inleiding	257
6.2	(Toekomstige) ontwikkelingen	258
6.3	Toekomstbestendigheid onderscheid WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek	267
6.4	Toekomstbestendigheid van Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland	277
6.5	Analyse en deelconclusie	284
7	Conclusies en aanbevelingen	287
7.1	Inleiding	287
7.2	WMO en Europese regelgeving	288
7.3	Bescherming van proefpersonen	294
7.4	Diversiteit van onderzoek	299
7.5	Functioneren van de CCMO en de METC's	301
7.6	Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem	314
7.7	Slotbeschouwing	318

Literatuurlijst	321
A Samenstelling Commissie evaluatie regelgeving en Begeleidingscommissie	331
B Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	333
C Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	355
D Onderwerpenlijst algemene interviews	357
E Onderwerpenlijst interviews organisaties perspectief doelgroep deelstudie 2	359
F Vragenlijst toetsingscommissies	361
G Vragenlijst indieners onderzoeksprotocollen	371
H Onderwerpenlijst focusgroepen METC's	379
I Onderwerpenlijst focusgroep CCMO	381
J Onderwerpenlijst focusgroepen indieners	383
K Onderwerpenlijst focusgroepen proefpersonen	387
L Gesprekspartners interviews	389
M Deelnemers focusgroepen	391
N Deelnemers expertmeeting	393
O Schematisch overzicht van belangrijke mensenrechten bepalingen	395
P Overzicht thema's en relevante aanbevelingen voor METC's inclusief eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie	399
Q Franse systeem van toetsing	405
R Aspecten van AI	425

Woord vooraf

Het is inmiddels bijna 60 jaar geleden dat Henry Beecher een geruchtmakend artikel (ook wel 'Beecher's bombshell' genoemd) publiceerde in het New England Journal of Medicine, waarin hij 22 voorbeelden van onethisch onderzoek beschreef, uitgevoerd door goed bekende staande ziekenhuizen in de VS. De studies waren onethisch om allerlei redenen: van gebrekkige of zelfs afwezige informatie aan de proefpersoon tot levensgevaarlijke interventies zonder klinisch voordeel. Beecher weet deze misstanden aan het ontbreken van een helder ethisch en juridisch kader voor wetenschappelijk onderzoek met mensen en, misschien daardoor, aan een gebrek aan 'truly responsible investigators'.

Bijna 6 decennia later zijn we in Nederland toe aan alweer de vierde evaluatie van de Wet op het medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarin de ethische toetsing is geregeld. Medisch-wetenschappelijk onderzoek is in de tussentijd ingrijpend veranderd, en dat zal de komende jaren doorgaan. Om slechts twee voorbeelden te noemen: er is steeds meer data-gebaseerd onderzoek; steeds vaker praten patiënten mee over welk wetenschappelijk onderzoek er wordt gedaan en hoe. Ook de ethische toetsing is onderhevig aan verandering, waarbij vooral het toenemende belang van Europese regelgeving opvalt. Een belangrijke vraag is dus of het in de WMO vastgelegde toetsingssysteem, met daarin een rol voor zowel lokale METCs als een centrale CCMO, voldoende toekomstbestendig is, en wat daarvoor nodig is.

Het voorliggende rapport omvat twee evaluaties: een van de WMO en een van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan. Geen geringe opdracht, waar de onderzoeksgroep zich met grote voortvarendheid en doorzettingsvermogen van heeft gekweten. Het rapport bevat de weerslag van intensief onderzoek met gebruik van diverse methoden. De teneur van het rapport is dat het toetsingssysteem naar behoren functioneert, maar dat op een aantal punten verbeteringen wenselijk zijn. Moge dit evaluatierapport bijdragen aan een toetsingssysteem dat ook in de toekomst goed kan blijven functioneren in het belang van onderzoeksdeelnemers, maar ook van het medisch wetenschappelijk onderzoek.

Dick Willems, voorzitter begeleidingscommissie

Begrippen en afkortingen

Begrippen

Artificiële of kunstmatige intelligentie	Het gebruik van een computer om intelligent gedrag te genereren met minimale menselijke tussenkomst
Biobank	Collectie van lichaamsmaterialen en bijbehorende gegevens, opgeslagen voor (toekomstig) medisch-wetenschappelijk onderzoek
Biobankonderzoek	Onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van in biobanken opgeslagen lichaamsmaterialen
CE-markering	Markering geeft aan dat het product voldoet aan de eisen van de Europese Unie qua veiligheid, gezondheid en milieubescherming
Combinatiestudie	Onderzoek dat onder verschillende verordeningen valt, bijvoorbeeld omdat het over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen gaat
Decentraal toetsingssysteem	Toetsing van onderzoeksprotocollen door een METC (medisch-ethische toetsingscommissie) op regionaal niveau
Hij/zij	Voor de gehele tekst geldt: met hij of zij worden alle genders bedoeld, tenzij dat evident niet het geval is
Informed consent	Geïnformeerde toestemming om aan een wetenschappelijk onderzoek deel te nemen
Industry-sponsored onderzoek	Onderzoek geïnitieerd en betaald door bijvoorbeeld de farmaceutische industrie, andere bedrijven of contractresearch organisaties
Investigator-initiated onderzoek	Onderzoek geïnitieerd door (academische) onderzoekers, bijvoorbeeld promovendi of artsen.
Medisch hulpmiddel (Engels: medical device):	Een instrument, toestel of apparaat, programmatuur (waaronder AI), implantaat, reagens (stof die gebruikt wordt om een andere stof aan te tonen), materiaal of ander artikel dat of die door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor een specifiek medisch doeleinde, waaronder het vaststellen van een aandoening en geneeskundige behandeling
Mensgebonden onderzoek	Onderzoek waarbij proefpersonen betrokken zijn
Multicenteronderzoek	Onderzoek dat binnen meerdere instellingen plaatsvindt
Niet-WMO-plichtig onderzoek	Onderzoek dat niet onder de reikwijdte van de WMO valt
Notificatie	(Aan)melding, op de hoogte stellen van de daartoe bevoegde autoriteit

	(gebruikt in verband met de EU)
Personalized medicine	Geneeskundige behandeling op basis van de specifieke ziektekenmerken van de afzonderlijke patiënt (bijvoorbeeld erfelijke eigenschappen)
Uitvoerder	Persoon die onderzoek uitvoert of verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek op een bepaalde locatie
Verrichter	Persoon, bedrijf, instelling of organisatie die onderzoek initieert, leidt en financiert (om deze reden soms ook geduid als sponsor)
WMO-light	Een lichtere toetsingsprocedure dan thans in de WMO is opgenomen
WMO-plichtig onderzoek	Onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt en bijgevolg op grond van die wet moet worden getoetst

Afkortingen

ACT-EU	Accelerating Clinical Trials in Europa
AI	Artificiële Intelligentie of kunstmatige intelligentie (Artificial Intelligence)
AMvB	Algemene maatregel van bestuur
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP	Autoriteit Persoonsgegevens
Art.	Artikel
ATMPs	Advanced therapy medicinal products
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
AvL	Antoni van Leeuwenhoek
AxMPD	Auxiliary Medicinal Product Dossier
azM/UM	Academisch Ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht
BEBO	Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek
BIG	Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
BISR	Bio statistics and Informatics Shared Resource
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers
BW	Burgerlijk Wetboek
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CE	Conformité Européenne
CEDAW	Convention on the Elimination of Discrimination Against Women
CESCR	Committee on Economic, Social and Cultural Rights
CETS	Council of Europe Treaty Series
COREON	Commissie Regelgeving Onderzoek
CPP	Comités de Protection des Personnes
CRO	Clinical Research Organization
CSP	Code de la Santé Publique
CTCG	Clinical Trial Coordination Group
CTD	Clinical Trial Directive
CTIS	EU Clinical Trial Information System
CTR	Clinical Trials Regulation
DCRF	Dutch Clinical Research Foundation

DGA	Data Governance Act
DGV	Directeur-generaal Volksgezondheid
DORP	Dutch Oncology Research Platform
DSURs	Development Safety Update Report
EDPB	European Data Protection Board
EC	Europese Commissie
EG	Europese Gemeenschap
EHDS	European Health Data Space
EMA	European Medicines Agency
ELSI	Ethical, Legal, Social Implications
ESH	Europees Sociaal Handvest
EU	Europese Unie
EUDAMED	Europese databank voor medische hulpmiddelen
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EVRM	Europees Verdrag inzake de Rechten van de Mens
GCP	Good Clinical Practice
GDPR	General Data Protection Regulation
GGO	Genetisch gemodificeerde organismen
HMA	Head of Medicines Agencies
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
II	Investigator initiated
IIT	Investigator initiated trials
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IRB	Institutional review board
IS	Industry sponsored
Isala	Isala ziekenhuis Zwolle
ISO	International Organization for Standardization
IVBPR	Internationaal Verdrag inzake Burger- en Politieke Rechten
IVD	In-vitrodiagnosticum
IVDR	In Vitro Diagnostics Regulation
IVESCR	Internationaal Verdrag inzake Economische, Sociale en Culturele Rechten
IVRK	Verdrag inzake de Rechten van het Kind
JV	Jaarverslag
KEMO	Kerncommissie ethiek medisch onderzoek
KMO's	Kleine en middelgrote ondernemingen
LDD	Leiden Den Haag Delft
MEC-U	Medical Research Ethics Committees United
METC	Medisch-Ethische Toetsingscommissie
MDR	Medical Devices Regulation
MMC	METC Máxima Medisch Centrum
MvT	Memorie van Toelichting

Nethics	Nationaal Ethiek Overleg Sociale en Gedragswetenschappen
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NKI	Nederlands Kanker Instituut
NV-METC	Nederlandse Vereniging voor Medisch-Ethische Toetsingscommissies
OJ L	Official Journal of the European Union
P&C	Planning en control cyclus
Pb	Publicatieblad
PIF	Proefpersoneninformatie
PMCF	Post-market clinical follow-up
PO	Periodieke overleggen
pSG	Plaatsvervangend secretaris-generaal
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RFI	Requests for Information
RTPO	Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek
RNA	Ribonucleïnezuur
RvE	Raad van Europa
SAE	Serious Adverse Event
SAFE-CT	Software, Actionable Feedback, and Education for CT
saMS	Safety assessing Member State
SAR	Serious Adverse Reaction
SGF	Vereniging Samenwerkende Gezondheidsfondsen
Stcrt	Staatscourant
SOP's	Standard Operating Procedures
Stb.	Staatsblad
STZ	Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TWIC	Trials within Cohorts
UMC	Universitair Medisch Centrum
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UVRM	Universele Verklaring van de Rechten van de Mens
VGO	Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
VN	Verenigde Naties
SDGs	Sustainable Development Goals
VS	Verenigde Staten
VWEU	Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGBO	Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WMA	World Medical Association
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
Woo	Wet open overheid
Wzl	Wet(svoorstel) zeggenschap lichaamsmateriaal
ZBO/zbo	Zelfstandig Bestuursorgaan

Samenvatting

Dit rapport bevat zowel de vierde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (Deel A) als de daarmee samenhangende evaluatie van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) als zelfstandig bestuursorgaan (zbo) (Deel B). Tot slot hebben wij ons uitgelaten over de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem (Deel C).

Aansluitend aan deze samenvatting is een schematisch overzicht beschikbaar van alle aanbevelingen. Hoofdstuk 7 bevat een totaaloverzicht van alle conclusies en aanbevelingen van beide wetsevaluaties.

Aanleiding en doel van de evaluaties

De vierde evaluatie WMO

Sinds zijn inwerkingtreding (1999) is de WMO driemaal geëvalueerd (2004, 2012, 2018) en meest recentelijk gewijzigd in 2022. De WMO stelt inhoudelijke en procedurele eisen aan het mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd. Onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO (WMO-plichtig onderzoek) mag enkel worden uitgevoerd als voorafgaande aan de uitvoering van het onderzoek een positief oordeel is gekregen van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de beoogde proefpersoon, of diens wettelijk vertegenwoordiger, geïnformeerde toestemming heeft verleend voor deelname aan het onderzoek.

Naast aandacht voor het algemeen functioneren van de wet, richt deze evaluatie zich ook op het analyseren van de toekomstbestendigheid van de wet.

Kaderwet zbo-evaluatie CCMO

Dit is de eerste Kaderwet zbo-evaluatie van het functioneren van de CCMO op grond van de Kaderwet. Het functioneren van de CCMO is tot op heden geëvalueerd door het uitvoeren van zelfevaluaties (2003, 2008, 2014 en 2022).

In de Kaderwet evaluatie wordt de doeltreffendheid en doelmatigheid van het functioneren van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan beoordeeld. Daarbij is eveneens aandacht voor hoe door stakeholders wordt gedacht over de taakuitvoering door de CCMO.

Centrale onderzoeksvragen van de evaluaties

De vierde evaluatie WMO	Bereikt de WMO zijn doelstellingen, namelijk het beschermen van proefpersonen terwijl tegelijkertijd de voortgang van medische wetenschap niet onnodig wordt belemmerd? Is het huidige toetsingssysteem toekomstbestendig, gelet op de doelstellingen van de wet en de Europese ontwikkelingen en is er aanleiding om de wet aan te passen?
Kaderwet zbo-evaluatie CCMO	In hoeverre heeft de CCMO in de periode 2017-2022 haar (wettelijke) taken doeltreffend en doelmatig uitgevoerd, hoe wordt door stakeholders gedacht over de taakuitvoering van de CCMO en in hoeverre is het wenselijk om de taakuitoefening als zelfstandig bestuursorgaan op deze manier vorm te geven, mede gezien de implementatie van Europese verordeningen?

Opzet van het rapport

Deel A van het rapport schetst het functioneren van de WMO sinds de derde wetsevaluatie. Belangrijke ontwikkelingen sinds 2017 zijn het van kracht worden van vier Europese verordeningen die in meer of mindere maten diep ingrijpen op de WMO te weten de AVG (bescherming persoonsgegevens), de CTR (klinisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij proefpersonen), de MDR (medische hulpmiddelen) en de IVDR (medische laboratoriumtests). Delen van de WMO zijn door deze drie laatstgenoemde Europese verordeningen vervangen.

Deel B schetst een beeld van de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO. Daartoe zijn de taken, de samenstelling en de organisatie van de CCMO onder de loep genomen.

In Deel C zijn de bevindingen van de delen A en B samengebracht in het licht van de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem. Daarin is naast genoemde Europeesrechtelijke ontwikkelingen aandacht besteed aan het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek, de voorbereiding op ingrijpende en snelle (toekomstige) technologische ontwikkelingen als kunstmatig (of artificiële) intelligentie (AI) en het bevorderen van diversiteit van onderzoek.

Onderzoekbenadering en onderzoeksmethoden

De onderzoekbenadering van dit rapport heeft een thematisch aanpak.

Naast de algemene werking is de evaluatie van de WMO toegespitst op vier thema's met elk bijbehorende onderzoeksvragen. Deze vier thema's luiden als volgt:

- Thema 1: WMO en Europese regelgeving
- Thema 2: De bescherming en participatie van proefpersonen
- Thema 3: Het functioneren van de CCMO en METC's
- Thema 4: De toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

Wij hebben diverse vormen van onderzoeksmethoden aangewend. Er vond onderzoek plaats naar onder meer beleidsstukken en literatuuronderzoek. Verder hebben we interviews, vragenlijstonderzoek onder leden van toetsingscommissies en indieners van onderzoeksprotocollen en focusgroepen uitgevoerd. De gesprekken en focusgroepen vonden onder meer plaats met voorzitters en secretarissen van de METC's, medewerkers bij de CCMO, de IGJ, indieners van onderzoeksprotocollen en proefpersonen. Wij hebben diverse onderzoeksmethoden gehanteerd vanuit juridische, sociaalwetenschappelijke en beleidswetenschappelijke disciplines.

Bevindingen

Hierna volgt per thema een overzicht van kernbevindingen.

Thema 1: WMO en Europese regelgeving

Het onderzoek naar de WMO en Europese regelgeving heeft zich toegespitst op belangrijke wijzigingen betreffende het systeem en de toepassing van de wet.

Impact van de Europese verordeningen op (de reikwijdte van) de WMO

Het van kracht worden van de CTR, de MDR en de IVDR heeft gezorgd voor een toename aan complexiteit in de afbakeningsvraag betreffende het toepasselijk wettelijk kader in medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dat de WMO niet (meer) op zichzelf staat blijkt enerzijds al uit het ethisch en juridisch speelveld waarin de WMO zich bevindt. Anderzijds heeft de wetgever – om aan de vereisten uit de CTR, de MDR en de IVDR te voldoen – de tekst van de WMO dusdanig aangepast dat direct naar de Europese verordeningen wordt verwezen en bepaalde artikelen van de WMO buiten toepassing zijn verklaard. Het gevolg hiervan is dat stakeholders (onderzoekers, leden van de METC, leden van de CCMO) niet alleen kennis nodig hebben van de inhoud van de WMO, maar ook van de inhoud van de CTR, de MDR en de IVDR. Het is belangrijk dat hier voldoende training en scholingsmogelijkheden voor beschikbaar zijn. Dat deze kennis noodzakelijk is blijkt uit het feit dat meer dan de helft van de onderzoeks dossiers getoetst wordt aan de Europese verordeningen (in 2022: 45% CTR; 15% MDR/IVDR). Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat respondenten vinden dat over het algemeen sprake is van voldoende kennis van de verordeningen binnen de eigen toetsingscommissie en dat duidelijk is wanneer welk toetsingskader toegepast moet worden.

Om te bepalen welk wettelijk systeem en het daarin vastgelegd toetsingssysteem van toepassing is op het medisch-wetenschappelijk onderzoek moet de WMO bekeken worden in samenhang met de

CTR, de MDR en de IVDR. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen – dat valt onder de reikwijdte van de betreffende Europese verordeningen – worden getoetst onder het systeem van die Europese verordening.

Sinds de vorige (derde) wetsevaluatie is ook de AVG van toepassing verklaard. De AVG heeft als doel natuurlijke persoon te beschermen bij de verwerking van persoonsgegevens. De AVG heeft op zichzelf geen invloed op de reikwijdte (discussie) van de WMO, maar brengt wel andere vragen met zich mee. Zoals de vraag naar verenigbaarheid tussen de AVG met de CTR, de MDR en de IVDR betreffende het hergebruik van persoonsgegevens verkregen uit medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zo zal in nader onderzoek moeten worden uitgezocht of de rechten die de proefpersoon toekomt vanuit mensenrechtelijk perspectief nog wel voldoende worden gewaarborgd.

Impact van de Europese verordeningen op het systeem van toetsing

Het van kracht worden van de CTR, MDR en IVDR heeft de afbakening van de juiste toetsingsprocedure en toepasselijke toetsingskaders voor de praktijk wel complexer gemaakt. Uit het empirisch onderzoek blijkt dat deze complexiteit van verschillende toetsingskaders zorgt voor een substantiële lastenverzwaring voor zowel toetsingscommissies als indieners van onderzoeksprotocollen. Voor toetsingscommissies ontstaat onder meer een grotere werkdruk door meer administratieve lasten en kortere doorlooptijden en het blijkt lastiger om voldoende expertise te organiseren voor het toetsen. Voor indieners en dan met name investigator-initiated onderzoek geldt dat er op onderzoekers een grotere druk ligt doordat zij moeten uitzoeken welke procedures gevolgd moeten worden en daarbij weinig ondersteuning ervaren vanuit hun onderzoeksinstelling.

Waar WMO-plichtig onderzoek gereguleerd is door verschillende (Europese) wettelijke kaders, met de bijbehorende implementatie problematiek, zoals een administratieve lastenverzwaring van dien, is niet-WMO-plichtig onderzoek overgelaten aan tal van ‘niet-WMO-commissies’. Die laatste toetsen via een variëteit aan zelfregulering opgesteld door veldpartijen. Om de regeldruk in gezondheidsonderzoek te verminderen en tegelijkertijd een goede toetsing voor zowel WMO-plichtig als niet-WMO-plichtig onderzoek te borgen, heeft het Ministerie van VWS het programma Regeldruk in onderzoek gestart (2021). Hieruit is een ‘toetsingskader niet-WMO-plichtig-onderzoek’ ontwikkeld. Zoals al op te maken is uit de naamgeving van dat document gaat het hier enkel nog om een kader, de exacte uitwerking ontbreekt op dit moment nog, maar veldpartijen staan klaar om hier invulling aan te gaan geven.

Thema 2: Bescherming en participatie van proefpersonen

Het onderzoek naar de bescherming en participatie van proefpersonen heeft zich toegespitst op het onderzoeken van het wervingsmateriaal, het informed consent en de proefpersonenverzekering. Daarnaast is gekeken naar de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek en is de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen onderzocht, net als medisch-wetenschappelijk onderzoek met irreversibele ingrepen en participatie.

Wervingsmateriaal en informed consent

Wervingsmateriaal hoeft niet alomvattend te zijn, maar dient alle essentialia te bevatten betreffende het onderzoek op neutrale, begrijpelijke en eerlijke wijze. De (regels omtrent) informed consent mogen niet worden doorkruist door misleidende informatie, oneigenlijke beïnvloeding of dwang tijdens de fase van de werving. Zodoende dient ook bijzondere zorgvuldigheid te worden betracht bij de werving van kinderen en wilsonbekwame personen alsmede voor irreversibel onderzoek.

Uit het empirisch onderzoek bleek het belang van toegankelijk wervingsmateriaal en de behoefte om de toegankelijkheid te vergroten. Duidelijk is dat de balans tussen toegankelijkheid, begrijpelijkheid en volledigheid van de informatie nog niet gevonden is. Betreffende het verkrijgen van informed consent, blijkt dat proefpersonen moeite blijven houden met informatie opgenomen in de PIF's. Dat lijkt met name te komen doordat het PIF naast/tegelijk met de functie van informatievoorziening een juridisch document is. Bij het vragen van informed consent aan proefpersonen moet niet alleen het PIF centraal staan maar het hele proces van de informed consent procedure. Eén van de kernaanbevelingen uit deze evaluatie gaat over het verduidelijken van de informed-consent procedure en het wervingsmateriaal.

Proefpersonenverzekering

Over de mate waarin de proefpersonenverzekering de noodzakelijke bescherming biedt aan proefpersonen met klachten of die schade ondervinden blijft twijfel bestaan. Er zijn nauwelijks klachten, claims en casuïstiek. Informatie over de proefpersonenverzekering in de PIF is te complex en bestaat uit veel uitsluitingsgronden, wat de vraag oproept of het in de praktijk mogelijk is om een succesvolle claim in te dienen. De toegang tot de proefpersonenverzekering kan worden vereenvoudigd door één aanspreekpunt in te stellen voor proefpersonen die klachten hebben of schade ondervinden door deelname aan een (medisch-)wetenschappelijk onderzoek. Dit verhoogt de kans op het krijgen van inzicht op het aantal klachten, claims en casuïstiek.

De hoeveelheid uitsluitingsgronden die in de proefpersonenverzekering zijn opgenomen maakt het lastig om überhaupt een beroep te doen op de verzekering. Daarnaast maakt de toename van complexiteit van andere vormen van onderzoek en de toenemende rol van de proefpersoon in het medisch-wetenschappelijk onderzoek (omdat meer van de behandeling/onderzoek thuis plaatsvindt) dat de aansprakelijkheidsdiscussie binnen de verzekering toeneemt. Dat is inherent aan een schadeverzekering, omdat daarbij de aansprakelijkheid moet worden vastgesteld. Wij menen op basis van het juridisch en empirisch onderzoek dat moet worden gekeken naar een andere vorm van verzekering die proefpersonen en hun eventuele nageslacht bij deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek meer bescherming en zekerheid biedt.

Participatie en de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen

De WMO besteedt geen expliciete aandacht aan de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO gaat evenmin expliciet in op het meepraten en geïnformeerd worden over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen. Beide gevallen van participatie zijn inmiddels wel in de praktijk opgenomen als aandachtspunten.

De bescherming van proefpersonen blijft een lastige aangelegenheid onder de WMO, ook vanuit mensenrechtelijk oogpunt. De deelname van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt beknot omdat zij zelf geen geïnformeerde toestemming voor deelname kunnen geven. Dit dilemma kan deels worden ondervangen door deze groepen personen maximaal te laten meepraten in de besluitvorming over deelname. Ook anderszins moeten kinderen en wilsonbekwame personen maximaal deel kunnen nemen aan het ontwerpen en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zeker als dit gevolgen voor hen kan hebben. Dit lijkt bovenal te vragen om een passende opstelling door de uitvoerders van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Thema 3: Functioneren van de CCMO en de METC's

Dit thema onderzoekt het toetsingssysteem, met bijzondere aandacht voor – de doeltreffendheid en doelmatigheid van – het functioneren van de CCMO als zbo. Om het hoofddoel van de WMO te bereiken is voorafgaande toetsing van onderzoeksprotocollen een belangrijke waarborg. Deze taak is opgedragen aan de METC's en in een aantal specifiek omschreven gevallen aan de CCMO. Daarnaast heeft de wetgever aan de CCMO een aantal andere taken, waaronder de erkenning van en het toezicht op de METC's; het fungeren als administratief beroepsinstantie; en voorlichting en ondersteuning opgedragen, waarmee zij een centrale rol speelt in het bewaken en bevorderen van het adequaat functioneren van het toetsingssysteem.

Functioneren van de CCMO

Uit deze evaluatie blijkt dat de CCMO haar toetsende taken adequaat en naar tevredenheid van relevante stakeholders uitvoert. Tegelijkertijd laat deze evaluatie zien dat ruimte bestaat om de doeltreffendheid en doelmatigheid van het functioneren van de CCMO bij de uitvoering van andere taken te verbeteren. Hierbij richt de kritiek zich met name op de wijze waarop de CCMO via verschillende instrumenten – (verticaal) toezicht, de behandeling van beroepschriften, het bieden van ondersteuning en het uitvaardigen van richtlijnen – kansen laat liggen om bij te dragen aan de kwaliteitsverbetering en uniformering en harmonisatie van de werkzaamheden van METC's. Dit gaat ten koste van het geheel doeltreffend en doelmatig functioneren van de CCMO.

Sinds de oprichting van de CCMO in 1999 heeft zij steeds meer nieuwe taken gekregen, onder andere als gevolg van de inwerkingtreding van de CTR, IVDR en MDR, en bestaande taken, zoals de (centrale) beoordeling van protocollen zijn uitgebreid. De huidige inrichting kenmerkt zich door een sterke mate van afhankelijkheid, waarbij in het verleden gemaakte keuzes/uitgangspunten telkens leidend zijn gebleven bij het bieden van een antwoord op nieuwe vragen en uitdagingen, maar niet tot een fundamentele herbezinning op het systeem hebben geleid.

Het houden van (verticaal) toezicht verdraagt zich slecht met de behoefte en noodzaak aan (horizontale) samenwerkings- en afstemmingsrelaties tussen de CCMO en de METC's. Het empirisch

onderzoek laat daarnaast zien dat het toezicht ‘achteraf’ in de praktijk nauwelijks plaatsvindt. Het toezicht richt zich (nog) niet op het onafhankelijk functioneren van de METC’s. Toezicht ‘vooraf’ vindt met name plaats door de erkenning van METC’s. Het (onafhankelijk) functioneren van METC’s in termen van expertise en capaciteit na erkenning wordt nauwelijks beoordeeld.

De uitvoering van deze toezichthoudende taak is dan ook niet doeltreffend te noemen en verdraagt zich slecht met de behoefte en noodzaak aan samenwerking en afstemming met de METC’s. De CCMO kan beter vanuit haar regiefunctie sturing blijven geven aan de METC’s, zoals het erkennen van METC’s en commissieleden, de ondersteuning en harmonisatie van toetsingscommissies en het uitvaardigen van richtlijnen. Hieruit volgt dan ook een van de kernaanbevelingen betreffende het functioneren van de CCMO om het toezicht op de werkzaamheden van de METC’s (art. 24 lid 1 eerste zin WMO) te laten vervallen en meer nadruk te leggen op de regiefunctie van de CCMO.

Uit artikel 28 lid 1 WMO volgt dat de IGJ toezicht houdt op het naleven van de WMO. Daarbij past ook het toezien op het functioneren van het toetsingssysteem (de CCMO en METC’s). Op deze wijze kan de IGJ ook beter toezicht houden op de naleving van de wet. Hierbij dient ook aandacht te zijn hoe de IGJ toezicht houdt op de CCMO, naast en in aanvulling op de rollen van VWS als opdrachtgever voor en eigenaar van de CCMO.

Los van de vraag welk orgaan toezicht dient te houden op de werkzaamheden van de METC’s, is van belang dat dit toezicht systematischer dan nu het geval is wordt opgezet en zich ook richt op het functioneren van het toetsingssysteem in de praktijk.

De CCMO is een centrale speler binnen het veld van medisch-wetenschappelijk onderzoek en heeft zich in samenwerking met andere stakeholders weten in te spelen op nieuwe ontwikkelingen. De CCMO is voldoende toegerust om de aan haar opgedragen taken (uitgezonderd het toezicht) uit te voeren. De in de evaluatie geformuleerde aanbevelingen moeten gezien worden als bijdragen aan het verder verbeteren van de doeltreffendheid en doelmatigheid van de CCMO en daarmee aan de versterking van het toetsingssysteem.

Functioneren van de METC’s

Het Nederlandse toetsingssysteem kent een decentrale inrichting met perifere METC’s. De meeste METC’s zijn van oudsher verbonden aan instellingen en een groot deel van de METC-leden zijn werkzaam in deze instelling(en). Bij instellingsgebonden METC’s is het bureau veelal ingebed binnen de organisatie van een instelling en is het bestuur (mede)verantwoordelijk voor het organiseren van voldoende expertise en capaciteit. In de praktijk heeft het bestuur geen enkele bemoeienis met de inhoudelijke beoordeling van de protocollen.

Nederland is niet uniek als het gaat om decentralisatie van toetsing, maar andere landen – zover we hebben kunnen nagaan – kennen geen toetsingscommissies die verbonden zijn aan instellingen. De integrale beoordeling van medische en ethische aspecten lijkt een uniek kenmerk van Nederland. Deze integrale beoordeling wordt als positief ervaren en zou meer onder de aandacht mogen worden gebracht binnen Europa. Een sterk punt aan het Nederlandse systeem is dat door de geïntegreerde beoordelingen bij METC’s er geen problemen ontstaan bij combinatiestudies (onderzoek dat onder

verschillende verordeningen valt, bijvoorbeeld omdat het over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen gaat). Het hebben van een decentraal toetsingssysteem is onder de CTR, MDR en IVDR toegestaan. Toch heeft de EU enkele jaren geleden in een auditrapport negatief geoordeeld over de onafhankelijkheid van de Nederlandse METC's. Op dit moment zijn de meeste METC's sterk afhankelijk van financiering door de aangesloten instellingen en ontvangen zij voor geen vergoeding voor de beoordeling van alle protocollen. Uit oogpunt van financiële onafhankelijkheid zijn rechtstreekse bijdragen door de instellingen niet wenselijk. Daarnaast is in het belang van de bescherming van de proefpersoon en de onafhankelijke beoordeling van een onderzoeksprotocol in Europees verband, – een schijn van – afhankelijkheid niet wenselijk. In het belang van de versterking van de onafhankelijkheid zijn in deze evaluatie meerdere aanbevelingen gedaan, onder andere over het versterken van het toezicht; het maken van een samenhangend plan voor het toekomstbestendig maken van het toetsingssysteem; en de financiële onafhankelijkheid.

In de afgelopen decennia hebben de perifere toetsingscommissies (mede door fusering) een enorme slag gemaakt in termen van professionalisering en kwaliteitsverbetering. Toch blijkt uit deze evaluatie dat een verdere professionalisering van de toetsingscommissies wenselijk is, doordat door diverse factoren de opgave voor METC's om voldoende expertise en capaciteit te organiseren groter is geworden zoals de komst van nieuwe EU-verordeningen. Daarnaast moeten METC's steeds meer inspanningen verrichten om voldoende leden te werven en behouden, vanwege de invoering van een maximale zittingstermijn, de strengere deskundigheidseisen, de toenemende druk op het primaire werk (kliniek, onderzoek e.d.) en de gebrekkige waardering (tijd, vergoeding, accreditatiepunten) voor het commissiewerk.

Verdere samenwerking en harmonisatie tussen de toetsingscommissies is wenselijk voor het verder versterken van het toetsingssysteem. Dat geldt ook voor de samenwerking tussen de perifere toetsingscommissies en de CCMO. De CCMO kan daarbij nog meer de expertise die aanwezig is bij de METC's benutten, zowel op landelijk als Europees niveau.

Thema 4: Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

In de vorige wetsevaluatie werd al de zorg uitgesproken over de toekomstbestendigheid van de WMO en het daarin neergelegde toetsingssysteem. De derde evaluatie schetste het beeld dat het systeem zich steeds moeilijker laat aanpassen aan de ontwikkelingen en werpt de vraag op hoe lang ad hoc oplossingen nog voldoende adequaat zijn. In deze vierde evaluatie komt naar voren dat de opgave om in te spelen op nieuwe ontwikkelingen (vanuit de EU, het medisch-wetenschappelijk onderzoek en de bescherming van proefpersonen) alleen maar groter is geworden.

Reikwijdte WMO

De discussie over de reikwijdte van de WMO blijft voortduren en voor het niet-WMO-plichtig onderzoek dreigt een toetsingssysteem te ontstaan met veel variatie in de uitvoering. Uit deze evaluatie blijkt dat veldpartijen meerdere initiatieven hebben genomen tot zelfregulering, waaronder: de COREON 'gedragscode gezondheidsonderzoek' en 'het toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek' van de Werkgroep toetsingskader van het VWS-

programma Regeldruk Onderzoek. In het kader van de toekomstbestendigheid van de WMO is een structurele lange termijn oplossing in plaats van ad hoc oplossingen wenselijk. Het efficiënt kunnen inspelen op de vele en snelle nieuwe ontwikkelingen is belangrijk om verantwoord (medisch-)wetenschappelijk onderzoek uit te kunnen blijven voeren. Om een variatie aan veldinitiatieven te verminderen is verankering van dergelijke initiatieven en initiatiefnemers in wetgeving wenselijk. Zelfregulering door veldpartijen is – zeker op korte termijn – onvermijdelijk en noodzakelijk. Bij het structureel vastleggen in wetgeving is het wenselijk om veldpartijen te betrekken bij deze ontwikkeling.

Duidelijkheid in regelgeving komt ook de toegankelijkheid en diversiteit van onderzoek ten goede. Het indienen van onderzoeksprotocollen bij METC's kan in de praktijk plaatsvinden door onder meer farmaceutische bedrijven, andere bedrijven en contractresearch organisaties; deze organisaties zijn over het algemeen goed geëquipeerd om aan veranderingen in procedures tegemoet te komen. Dat geldt in veel mindere mate voor onderzoekers of onderzoeksteams vanuit universitair medische centra, algemene ziekenhuizen of andere instellingen die onderzoek uitvoeren, zoals promovendi die in het kader van hun proefschrift een onderwerp uitdiepen of behandelaren die op basis van praktijkervaring een bepaalde behandeling verder willen brengen. Uit het empirisch onderzoek dat in het kader van deze evaluatie is uitgevoerd, blijkt dat voor deze groep de (nieuwe) eisen en regels maken dat zij een grotere druk ervaren, vanwege bijvoorbeeld onzekerheid over welke procedures gevolgd moeten worden en aan welke eisen ze binnen die procedure moeten voldoen. Uit de voorbeelden is op te maken dat de druk op investigator-initiated onderzoek verder is vergroot, onder meer doordat zij over het algemeen minder ondersteuning krijgen vanuit hun instelling dan bijvoorbeeld onderzoekers bij industry-sponsored onderzoek.

Het toetsingssysteem

Door de nieuwe Europese verordeningen is het toetsingssysteem alleen maar complexer geworden, waarbij Nederland extra (coördinatie)werk moet verzetten vanwege het gefragmenteerde toetsingslandschap. Daarnaast neemt de druk vanuit de EU toe om de onafhankelijkheid van de instellingsgebonden toetsingscommissies meer te borgen. Verder is de opgave om voldoende expertise en capaciteit te organiseren voor zowel de METC's en de CCMO steeds groter geworden. Tot op heden is getracht om met ad hoc aanpassingen in de WMO en het toetsingssysteem in te spelen op nieuwe opgaven en uitdagingen. Deze manier van werken lijkt op meerdere punten de kwetsbaarheid van het toetsingssysteem eerder te bevestigen en soms te versterken dan dat het leidt tot een structurele versterking van het toetsingssysteem. In deze vierde wetsevaluatie wordt daarom de conclusie getrokken dat een meer grondige herziening van de WMO en het toetsingssysteem nodig is. Het gaat om het opstellen van een toetsingssysteem, dat gericht is op een evenwichtige balans tussen de belangen van de proefpersonen en de samenleving. Dit is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van de minister van VWS, de CCMO en de METC's.

Bij de herziening van de WMO en het systeem is belangrijk om deze proportioneel aan te passen, dat wil zeggen, niet meer dan nodig is en met behoud van de krachtige pijlers van het Nederlandse toetsingssysteem. Deze pijlers worden gevormd door de omvangrijke groep van experts (commissieleden met functies buiten het commissiewerk en bureaumedewerkers met steeds meer

expertise), de lokale inbedding (transfer van kennis en ervaringen tussen toetsingscommissies en de onderzoekswereld), de onafhankelijke en potentieel krachtige positie van de CCMO en de integrale beoordeling (samenbrengen van medisch-wetenschappelijke en ethische afwegingen). Aandachtspunten bij het opstellen van een samenhangend plan zijn de verbreding van de reikwijdte van de WMO, het opnieuw bezien van het takenpakket van de CCMO, het versterken van de governance van het toetsingssysteem, de versterking van de onafhankelijkheid van de METC's, het borgen van de expertise en capaciteit van toetsingscommissies en blijvend aandacht vragen binnen de EU voor sterke punten in het Nederlandse systeem.

Slotbeschouwing

Deze evaluatie laat zien dat het systeem van de WMO inclusief het toetsingssysteem – mede door het van kracht worden van verschillende Europese verordeningen – aan complexiteit is toegenomen. Ook het uitvoeren van een evaluatie van de WMO is hierdoor aan complexiteit toegenomen. Doordat er niet één wet is die van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, is het wenselijk geen eigenstandige wetsevaluatie uit te laten voeren, maar een evaluatie rondom het thema waar meerdere wetten in worden betrokken. Met het vooruitzicht dat de EU – in het kader van de harmonisatie van regelgeving – zich naar alle waarschijnlijkheid meer zal gaan bemoeien met de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zal hier ook bij de uitvraag van de volgende evaluatie rekening mee moeten worden gehouden.

Aanbevelingen

Het overzicht hieronder geeft de 21 aanbevelingen van de twee evaluaties weer. Aanbeveling 8 t/m 14 betreft de Kaderwet zbo-evaluatie CCMO. De overige aanbevelingen betreft de vierde evaluatie WMO. Aanbeveling 18 t/m 21 betreft de toekomstbestendigheid van de WMO en het systeem van toetsing.

Vierde evaluatie WMO

- Aanbeveling 1 Aan de CCMO – Zorg in samenspraak met de NVMETC, de NFU en de NVZ voor voldoende aanbod aan training en scholingsmogelijkheden voor onderzoekers, leden van de METC's en leden van de CCMO, betreffende de samenloop van de WMO met de verschillende Europese verordeningen en de inhoud van de Europese verordeningen.
- Aanbeveling 2 Aan de minister van VWS – Neem initiatieven en blijf ondersteuning bieden aan anderen naar de verbetering van wervingsmateriaal en adequate informed consent-procedures, specifiek met het oog op het spanningsveld tussen volledigheid en helderheid van proefpersoneninformatie. Dit omvat ook ondersteuning om afgeronde initiatieven voor informed consent up to date te houden, zoals die voor minderjarigen.

- Aanbeveling 3 Aan de minister van VWS – Zorg voor één aanspreekpunt voor proefpersonen die klachten of schade ondervinden door deelname aan (medisch-)wetenschappelijk onderzoek.
- Aanbeveling 4 Aan de minister van VWS – Zoek een alternatief voor de huidige proefpersonenverzekering. Wij denken aan een verzekeringsvorm, zoals een ‘no-fault’-compensatiesysteem, dat de meeste bescherming en zekerheid biedt voor proefpersonen en hun eventuele nageslacht bij deelname aan verschillende typen van medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- Aanbeveling 5 Aan de wetgever en verrichters van onderzoek – Besteed in de WMO expliciet aandacht aan de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek en aan het informeren en laten meepraten van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen bij de besluitvorming over deelname aan onderzoek. Daarbij is het belangrijk om afstemming binnen de EU te zoeken, om te voorkomen dat de Nederlandse eisen te veel afwijken van wat elders gebeurt.
- Aanbeveling 6 Aan de wetgever – Vervang de term ‘proefpersoon’ in de WMO door de term ‘onderzoeksdeelnemer’.
- Aanbeveling 7 Aan de NFU, de NVZ en de instellingen – Ontwikkel een inhoudelijke visie op investigator-initiated onderzoek en breng samen met UMC’s en andere onderzoeksinstellingen in kaart wat de ondersteuningsbehoefte van onderzoekers is en hoe investigator-initiated onderzoek beter kan worden gefaciliteerd. Tref maatregelen in de instellingen om de ondersteuning van onderzoekers te verbeteren.
- Aanbeveling 15 Aan de minister van VWS – Zorg voor gedegen financiering van METC’s waarbij de onafhankelijkheid van de commissies gewaarborgd wordt.
- Aanbeveling 16 Aan de CCMO – Gebruik het instrument richtlijn om bij te dragen aan de noodzakelijke verdere uniformering en kwaliteitsverbetering van de werkzaamheden van de METC’s.
- Aanbeveling 17 Aan de CCMO of nieuwe toezichthouder – Onderzoek de wijze waarop de CCMO en elke METC (in samenhang met andere toezichthouders) toeziet op de uitvoering van onderzoeksprotocollen en formuleer aanbevelingen of richtlijnen voor de manier waarop dit toezicht kan worden versterkt.

Kaderwet zbo-evaluatie CCMO

- Aanbeveling 8 Aan de minister van VWS – Schrap de waarnemersrol van VWS bij CCMO-vergaderingen (art. 14 lid 3 WMO) en zorg ervoor dat via de bestuurlijke overleggen relevante ontwikkelingen worden besproken en informatie-uitwisseling plaatsvindt.

- Aanbeveling 9 Aan de wetgever – Wijzig artikel 24 van de WMO door de passage ‘houdt toezicht op de werkzaamheden van de commissies’ te laten vervallen en meer nadruk te leggen op de regiefunctie van de CCMO.
- Aanbeveling 10 Aan de toezichthouder – Werk een visie uit op het toezicht op het functioneren van het toetsingssysteem, beschrijf de belangrijkste risico’s (in termen van gebrekkige kwaliteit (onvoldoende expertise en capaciteit), bedreiging van de integrale medisch ethische beoordeling, onvoldoende borging van onafhankelijkheid en te weinig uniformiteit), waarop het toezicht zich dient te richten en de wijze waarop aan deze risico’s aandacht wordt besteed.
Aan de minister van VWS – Zorg voor passende personele en juridische middelen om het toezicht vorm te geven.
- Aanbeveling 11 Aan de CCMO en de minister van VWS (eigenaar) – Stel een nieuw Organisatie- en Formatieplan op, waarin de benodigde structurele formatie en daarmee reguliere bijdrage van VWS opnieuw wordt beoordeeld. Voorzie de CCMO van een passende, reguliere bijdrage.
- Aanbeveling 12 Aan de minister van VWS – Beoordeel of de huidige categorieën onderzoek nog steeds centraal moeten worden beoordeeld of door (al dan niet gespecialiseerde) METC’s kunnen worden beoordeeld.
- Aanbeveling 13 Aan de wetgever en de minister van VWS – Pas art. 14 lid 2 en art. 16 lid 2 WMO aan in die zin aan dat de verplichte disciplines bij AMvB worden aangewezen. Beoordeel of de CCMO versterkt moet worden door de introductie van expertise op het vlak van de niet-toetsende CCMO-taken en van nieuwe technologische ontwikkelingen en AI. Dit laatste geldt tevens voor de METC’s.
- Aanbeveling 14 Aan de CCMO – Maak de beslissing op administratief beroepschriften – met inachtneming van de Woo – (geanonimiseerd) openbaar en bespreek casuïstiek waar relevant in het voorzitters- en/of secretarissenoverleg.

Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

- Aanbeveling 18 Aan het ministerie van VWS en de wetgever – Maak de WMO toekomstbestendig, door de reikwijdte van de WMO te verbreden; een proportionele toetsing in acht te nemen; en rekening te houden met (bestaande) initiatieven van veldpartijen.
- Aanbeveling 19 Aan het ministerie van VWS – Verricht voor het inrichten van een systeem van proportionele toetsing in Nederland nader onderzoek naar een (risico) classificatiesysteem van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals ingericht in andere EU-landen waaronder het Franse systeem.

- Aanbeveling 20 Aan de minister van VWS, de CCMO en METC's – Maak een samenhangend plan voor het toekomstbestendig maken van het toetsingssysteem, dat gericht is op een evenwichtige balans tussen de belangen van de proefpersonen en de samenleving. Besteed bij het opstellen van het plan aandacht aan de volgende punten: de verbreding van de reikwijdte van de WMO, het opnieuw bezien van het takenpakket van de CCMO, het versterken van de governance van het toetsingssysteem, de versterking van de onafhankelijkheid van de METC's, het borgen van de expertise en capaciteit van toetsingscommissies en blijvend aandacht vragen binnen de EU voor sterke punten in het Nederlandse systeem.
- Aanbeveling 21 Aan het ministerie van VWS – Laat vanwege de samenhang met andere wetgeving over vijf jaar een thematische wetsevaluatie uitvoeren naar medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin meerdere wetten (en verordeningen) worden betrokken, in plaats van een eigenstandige wetsevaluatie van de WMO.

1

Inleiding

Dit rapport betreft de uitkomsten van twee evaluaties. Enerzijds gaat het om de vierde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (zie art. 37 lid 1 WMO).¹ Anderzijds gaat het om de evaluatie van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) zoals bedoeld in de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (art. 37 lid 2 WMO jo art. 39 lid 1 Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (de Kaderwet)). De inhoud van deze twee evaluaties is dusdanig verweven, dat beide evaluaties in één rapport zijn ondergebracht.

1.1 Opzet van het rapport

Het rapport begint met een inleidend hoofdstuk. In dit hoofdstuk wordt de aanleiding, de context en het doel van de vierde evaluatie WMO en Kaderwet zbo-evaluatie CCMO geschetst (par. 1.2 en 1.3). Daarna worden de twee hoofdvragen uiteengezet en wordt aangegeven dat het rapport een thematische benadering kent. Onder elk thema hangen specifieke onderzoeksvragen (par. 1.4). Gevolgd door de uiteenzetting van de aanpak van het onderzoek (par. 1.5). Dit hoofdstuk sluit af met een leeswijzer (par 1.6).

Het rapport bestaat uit drie delen. Waarbij de eerste twee delen gericht zijn op de twee ‘afzonderlijke’ evaluaties. In het laatste deel wordt de verwevenheid van de evaluaties zichtbaar.

Deel A

In dit deel van het rapport staat de evaluatie van de WMO centraal. Het rapport schetst de status quo van de WMO sinds de derde wetsevaluatie. Het rapport volgt een thematische benadering. Eerst wordt beschreven wat het speelveld is van de WMO, de ontwikkelingen sinds de vorige evaluatie en het rapport beantwoordt de vraag hoe de WMO over het algemeen functioneert. Daarbij richt het rapport zich op de WMO en de relevante Europese regelgeving. Sinds de vorige evaluatie zijn meerdere Europese Verordeningen van toepassing verklaard. Gekeken wordt welke invloed deze regelgeving heeft op de werking van de WMO (hoofdstuk 2). Vervolgens staat de bescherming van de proefpersoon centraal. Gekeken wordt naar de positie van proefpersonen bij deelname aan

¹ Tekst van de WMO zie bijlage B.

wetenschappelijk onderzoek. Door de jaren heen is een tendens ontstaan van enkel de (juridische) bescherming van proefpersonen naar participatie van proefpersonen. Ook wordt gekeken hoe wordt omgegaan met wervingsmateriaal en de verzekering van proefpersonen (hoofdstuk 3). Daarna wordt het functioneren van de METC's bekeken. Wat zijn de implicaties voor het functioneren van de METC's door de inwerkingtreding van de EU Verordeningen en is het huidige toetsysteem houdbaar (hoofdstuk 4). Het functioneren van de CCMO volgt in deel B.

Deel B

In dit deel van het rapport staat de Kaderwet zbo-evaluatie centraal.

Het rapport schetst een beeld van de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO. Daarvoor worden de taken, de samenstelling en de organisatie van de CCMO onder de loep genomen. Daarbij is eveneens aandacht voor hoe door stakeholders wordt gedacht over de taakuitvoering door de CCMO (hoofdstuk 5).

Deel C

Het laatste deel gaat in op toekomstbestendigheid van de WMO, in het bijzonder het systeem van toetsing en de mate waarin de WMO aansluit bij Europese ontwikkelingen en toekomstige ontwikkelingen. Hier komen deel A en deel B van dit rapport samen en analyseren we de toekomstbestendigheid van de wet en het toetsingssysteem. Daarnaast wordt gekeken naar een aantal voorbeeld veranderingen, zoals de snel groeiende technologische ontwikkelingen van artificiële intelligentie (hoofdstuk 6). Het rapport sluit af met conclusies en aanbevelingen (hoofdstuk 7).

1.2 Aanleiding en context 4e evaluatie WMO en evaluatie CCMO

De vierde evaluatie WMO

Sinds zijn inwerkingtreding (1999) is de WMO driemaal geëvalueerd en meest recentelijk gewijzigd in 2022.² Deze wet stelt inhoudelijke en procedurele eisen aan het mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd met als doel de deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek – in de wet aangeduid als ‘proefpersoon’ (art. 1 lid 1 onder c WMO) – te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren.^{3, 4} Onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO (WMO-plichtig onderzoek) mag enkel worden uitgevoerd als

2 Stb. 2022, 99.

3 Stukart 2012, p.15.

4 *“Bij de ontwikkeling van nieuwe medische technieken, preventie- of behandelmethoden spelen dikwijls diverse, zeer uiteenlopende belangen een rol, zoals wetenschappelijke, financieel-economische, maatschappelijke en persoonlijke. De afhankelijkheid waarvan bij proefpersonen in veel gevallen sprake is, brengt bovendien een zekere kwetsbaarheid met zich.”*, zie: Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p 2.

voorafgaande aan de uitvoering van het onderzoek een positief oordeel is gekregen van een erkende Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de beoogde proefpersoon, of diens wettelijk vertegenwoordiger, geïnformeerde toestemming heeft verleend voor deelname aan het onderzoek (art. 6 lid 1 WMO).⁵

Deze evaluatie sluit aan bij de drie vorige wetsevaluaties (2004, 2012, 2018). Naast aandacht voor het algemeen functioneren van de wet, richt deze evaluatie zich op het analyseren van de toekomstbestendigheid van de wet.

Algemeen functioneren van de wet

Sinds de derde wetsevaluatie zijn vier Europese verordeningen – Algemene verordening gegevensbescherming (AVG/GDPR),⁶ Clinical Trials Regulation (CTR),⁷ Medical Device Regulation (MDR)⁸ en In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)⁹ – van toepassing verklaard.¹⁰ De laatste drie Europese verordeningen zijn rechtstreeks van invloed op de WMO.¹¹ Gekeken wordt naar de relatie tussen de WMO en deze relevante Europese verordeningen. Mede in het licht van deze Europese verordeningen wordt gekeken naar de status van de bescherming van proefpersonen, het functioneren van de toetsingscommissies en de reikwijdte van de WMO. Ter inspiratie wordt gekeken naar het aangepaste toetsingssysteem van mede EU-lidstaat Frankrijk. Frankrijk staat in tegenstelling tot Nederland bekend als en centralistisch georganiseerd onderzoeksland, maar heeft te maken met dezelfde Europese verordeningen.¹²

5 De WMO voorziet in art. 6 lid 4 in een uitzondering op deze vooraf gegeven toestemming, voor zover het onderzoek wordt uitgevoerd in noodsituaties.

6 Verordening (EU) 2017/679.

7 Verordening (EU) 536/2014.

8 Verordening (EU) 2017/745.

9 Verordening (EU) 2017/746.

10 “De EU-wetgever mag een onderscheid maken tussen de datum van inwerkingtreding en de datum van toepassing van de door hem vastgestelde regeling. De regeling treedt dan wel al in werking, maar de daadwerkelijke toepassing op particulieren wordt dan uitgesteld tot een latere datum. Die aanpak biedt de lidstaten of de instellingen van de EU de mogelijkheid om te zorgen voor de noodzakelijke uitvoeringsregels of toepassingsformaliteiten.”; zie: ecer.minbuza.nl; Verordening (EU) 2017/679 (AVG) inwerkingtreding 17 mei 2016 en van toepassing 25 mei 2018; Verordening (EU) 536/2014 (CTR) inwerkingtreding 16 april 2014 en van toepassing 31 januari 2022; Verordening (EU) 2017/745 (MDR) inwerkingtreding 26 mei 2017 en van toepassing 26 mei 2021; Verordening (EU) 2017/746 (IVDR) inwerkingtreding 26 mei 2017 van toepassing 26 mei 2022.

11 *Kamerstukken II* 2015/16, 34 429, nr. 3, p. 3; *Kamerstukken II* 2018/19, 35 043, nr. 3, p. 1.

12 In Frankrijk werd in 2016 het systeem van wetenschappelijke toetsing aangepast. Het ging onder meer om het takenpakket en bevoegdheden van regionale medisch-wetenschappelijke toetsingscommissies, waarbij volledig centrale toetsing werd losgelaten en de classificatie van soorten van medisch-wetenschappelijk onderzoek in relatie tot vigerende regelgeving. Dit is relevant voor het in Nederland bestaande vraagstuk of bepaald onderzoek nu wel of niet onder het regime van de WMO valt, alsook ingeval tot WMO-plichtig onderzoek wordt geconcludeerd er criteria zijn voor vrijstelling van de proefpersonenverzekering.

Toekomstbestendigheid

De derde wetsevaluatie constateerde 'dat veranderingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals een toename van onderzoek met gegevens en lichaamsmateriaal en de ontwikkelingen op het terrein van de EU-regelgeving (...), reden tot zorg geven over de toekomstbestendigheid van de wet en het daarin neergelegde toetsingsstelsel'.¹³

De toekomstbestendigheid van de wet en het stelsel van toetsing is dan ook een belangrijk onderwerp van deze wetsevaluatie. Om de toekomstbestendigheid te analyseren wordt enerzijds gebruik gemaakt van de status quo van het algemeen functioneren van de wet, anderzijds benoemen we een aantal ontwikkelingen, zoals de groeiende technologische ontwikkelingen van artificiële intelligentie (AI, in het Engels Artificial Intelligence, in Nederland ook geduid als kunstmatige intelligentie), om een voorbeeld te geven waar de wet en het stelsel van toetsing mee te maken kunnen krijgen.

Kaderwet zbo-evaluatie CCMO

Dit is de eerste Kaderwet zbo-evaluatie van het functioneren van de CCMO op grond van de Kaderwet. De CCMO is in 1999 opgericht. Op 2 november 2006 is de Kaderwet van toepassing verklaard op de CCMO. De Kaderwet strekt ertoe het toezicht- en sturingsinstrumentarium ter waarborging van de democratische controle op het functioneren van zelfstandige bestuursorganen te verbeteren en te harmoniseren. Het functioneren van de CCMO is tot op heden geëvalueerd door het uitvoeren van zelfevaluaties (2003, 2008, 2014 en 2022).

In de Kaderwet evaluatie wordt de doelmatigheid en doeltreffendheid van het functioneren van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan beoordeeld. Daarbij is eveneens aandacht voor de relatie met stakeholders.

Context van de evaluaties

De huidige situatie laat zien dat medisch-wetenschappelijk onderzoek qua belang, omvang, impact en complexiteit fors toeneemt. De medische wetenschap heeft een enorme vlucht genomen. Er zijn spectaculaire ontwikkelingen van kennis en technologie, die soms diep ingrijpen in ons leven en in onze privacy en in bepaalde gevallen vraagstukken opwerpen omtrent menselijke waardigheid. Dit heeft mede geleid tot een gemiddelde stijging van de levensverwachting met 10 jaar sinds 1950.¹⁴ De eisen die we stellen aan de levenskwaliteit nemen eveneens toe.¹⁵ Daarnaast wordt de druk om onderzoek te kunnen doen met personen die wilsonbekwaam zijn en kinderen steeds groter. Zo is – reeds in de derde wetsevaluatie – erkend dat onderzoek met kinderen noodzakelijk is, omdat niet elk resultaat dat bij volwassenen wordt gevonden gelijkwaardig is op kinderen.¹⁶

13 Ploem 2018, p. 27-28, 210.

14 Levensverwachting; geslacht, leeftijd | opendata.cbs.nl.

15 Bloom 2004, p.10-15.

16 Zwaan 2016.

Tegelijkertijd worden aan onderzoek (bij kinderen en wilsonbekwamen) naast de voor iedereen geldende mensenrechten ook specifieke eisen gesteld. Zie bijvoorbeeld het VN Kinderrechtenverdrag waarin extra specifieke kinderrechten zijn opgenomen.

Tendensen en EU-regelingen

Andere tendensen zijn de sterke internationalisering van onderzoek met omvangrijke *multicenter trials* en een forse toename van toepassing van informatica en robotisering in onderzoeken. Het was in 2019 nog nauwelijks de realiteit dat proefpersonen en patiënten in zijn algemeenheid via intelligente wearables, zoals horloges met apps, hun hartslag, bloeddruk en andere waarden continu aan de arts of onderzoekers doorgaven, maar de coronacrisis heeft hier gezorgd voor een doorbraak.

Ook de EU initieert regelingen, passend bij de beoogde harmonisatie van regelgeving, die gevolgen hebben voor onder meer de reikwijdte van de WMO. Het gaat om meerdere relevante regelingen op gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek.¹⁷ Een vraag die dan rijst is of de integrale beoordeling van ethische en medisch-wetenschappelijke aspecten van onderzoek zoals Nederland die kent houdbaar zijn, of moet net als bij veel andere EU-landen gewerkt worden met een separate beoordeling van beide aspecten.¹⁸

Al deze ontwikkelingen leiden ertoe dat de toetsingscommissies steeds meer passende kennis in huis moeten hebben om onderzoeken te beoordelen op alle relevante aspecten, binnen de context van EU-normen. De snelheid van ontwikkelingen vergt tevens van toetsingscommissies dat zij tijdig en flexibel hun expertise daarop kunnen aanpassen. Ook is bekend dat er bij diverse onderzoeken enorme belangen en geldbedragen zijn gemoeid. Tegelijkertijd dreigen kleine onderzoeksteams, die niet op een heel netwerk van experts en ondersteuners kunnen terugvallen en die vanwege interesse en beroepservaring iets willen uitzoeken, te verdwalen in de wirwar van eisen en regels. Daarnaast gelden de eisen die voortvloeien uit de WMO enkel voor wat heet 'WMO-plichtig' onderzoek. Al het onderzoek dat daarbuiten valt, wordt niet getoetst aan dit bestuursrechtelijke wettelijk kader door een erkende METC, maar doorgaans aan zoveel mogelijk analoog geformuleerde privaatrechtelijke regels. Zo wordt dit 'niet-WMO-plichtig' onderzoek soms getoetst door (lokale) instellings-toetsingscommissies, zoals een Ethical review board, niet-WMO commissie of biobank commissie. Dergelijk onderzoek wordt dan niet altijd inhoudelijk getoetst of niet op eenzelfde intensieve en integrale wijze als de WMO vereist. Denk hierbij onder meer aan de samenstelling van de toetsingscommissie en de eisen die in de WMO aan medisch-wetenschappelijk onderzoek worden gesteld, waaronder bescherming van de proefpersoon.

De uitdaging

De uitdaging voor de toekomst ligt erin enerzijds de WMO in de pas te laten lopen met de huidige (internationale) ontwikkelingen. Anderzijds om de toekomstbestendigheid van de WMO te

17 Verordening (EU) 2017/679; Verordening (EU) 536/2014; Verordening (EU) 2017/745; Verordening (EU) 2017/746; Verordening (EU) 2022/868.

18 European Network of Research Ethics Committees | eurecnet.org.

waarborgen, met uniforme toetsingsnormen door voldoende toegeruste toetsingscommissies die hun werk op gelijke wijze uitvoeren en waar onderzoeksethiek deel van uitmaakt.

1.3 Doel en vraagstelling van het onderzoek

Het doel van deze evaluaties is de algemene werking en effectiviteit van de WMO in de praktijk te evalueren alsmede de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO.

De centrale onderzoeksvraag van de evaluatie van de WMO luidt als volgt:

Bereikt de wet zijn doelstellingen, namelijk het beschermen van proefpersonen terwijl tegelijkertijd de voortgang van medische wetenschap niet onnodig wordt belemmerd? Is het huidige toetsingssysteem toekomstbestendig, gelet op de doelstellingen van de wet en de Europese ontwikkelingen en is er aanleiding om de wet aan te passen?

De centrale onderzoeksvraag van de evaluatie van de CCMO luidt als volgt:

In hoeverre heeft de CCMO in de periode 2017-2022 haar (wettelijke) taken doeltreffend en doelmatig uitgevoerd, hoe wordt door stakeholders gedacht over de taakuitvoering van de CCMO en in hoeverre is het wenselijk om de taakuitoefening als zelfstandig bestuursorgaan op deze manier vorm te geven, mede gezien de implementatie van Europese verordeningen?

Behalve de algemene werking van de WMO wordt binnen de WMO-evaluatie een aantal aandachtspunten meer diepgaand onderzocht. Deze zijn:

- 1 de doorwerking van de Europese verordeningen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, betreffende het wettelijk stelsel van de WMO.
- 2 de proefpersonenverzekering en de informatie aan de proefpersoon.
- 3 het functioneren van de CCMO en de METC's in het nieuwe systeem.
- 4 de toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO.

1.4 Onderzoeksbenadering

De evaluatie van de WMO is naast de algemene werking toegespitst op vier thema's passende bij de voorgaande aandachtspunten.

Deze vier thema's met bijbehorende onderzoeksvragen luiden als volgt:

Thema 1: WMO en Europese regelgeving

Bij dit onderzoek staat de relatie tussen de WMO en relevante Europese regelgeving centraal, waaronder de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), Clinical Trials Regulation (CTR), Medical Devices Regulation (MDR) en de In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR). Daarnaast kijken we naar mensenrechtenverdragen, zoals het Europees Verdrag inzake de Rechten van de Mens (EVRM) en

het Kinderrechtenverdrag (IVRK). In dit onderzoek staat zowel het wettelijk stelsel van de WMO, als de inrichting van het Nederlandse toetsingsysteem (de CCMO en de METC's) centraal.

Onderzoeksvragen:

- 1.1 Wat voor gevolgen hebben recente Europese verordeningen voor de WMO, het systeem en de reikwijdte van deze wet?
- 1.2 Is het bestaande onderscheid tussen wel en niet WMO-plichtig onderzoek handhaafbaar?
- 1.3 Is de scheiding tussen het systeem van toetsing van geneesmiddelenonderzoek en van het verkrijgen van een handelsvergunning voor geneesmiddelen in overeenstemming met de Europese normen? Hetzelfde geldt voor het systeem van toetsing van onderzoek met medische hulpmiddelen en de markttoelating van medische hulpmiddelen.
- 1.4 Sluit het Nederlandse decentrale systeem van toetsing (inclusief de integrale beoordeling) voldoende aan op de verantwoordelijkheden en taken die Nederland heeft op basis van de Europese verordeningen?
- 1.5 Zijn de Nederlandse beleidsactoren (VWS en de toezichthouders) en de CCMO in staat om de uitzonderingspositie die het Nederlandse systeem inneemt, voldoende in Europese gremia onder de aandacht te brengen?

Thema 2: De bescherming en participatie van proefpersonen

Centraal in deze tweede deelstudie staat de bescherming en participatie van proefpersonen. Deze bescherming en participatie vinden plaats via de normering van het wervingsmateriaal, eisen aan het informed consent en de verplichte proefpersonenverzekering. Daarbij is de bescherming en participatie van wilsonbekwame en minderjarige proefpersonen een belangrijk aspect, ook in het licht van de mensenrechtelijke kaders.

Onderzoeksvragen:

- 2.1 Wat voor eisen dienen te worden gesteld aan wervingsmateriaal voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- 2.2 Is de situatie voor het naleven van het vereiste van informed consent verbeterd sinds de derde evaluatie? Is de informatie die proefpersonen ontvangen – zowel schriftelijk als mondeling – adequaat en is hierop voldoende toezicht door de METC's en de CCMO? Is er voldoende tijd voor een weloverwogen beslissing? Voldoet het verkrijgen van informed consent anderszins aan de mensenrechtelijke eisen?
- 2.3 Is de positie van proefpersonen en in het bijzonder wilsonbekwame proefpersonen en kinderen en patiënten die geïncludeerd worden in onderzoek waarin sprake is van spoedsituaties in overeenstemming met de mensenrechten?
- 2.4 Beschermt de wettelijke regeling rond de proefpersonenverzekering de proefpersoon nog adequaat, mede in het licht van nieuwe technologische ontwikkelingen?
- 2.5 Eist een onderzoek met vanwege het medisch-wetenschappelijk onderzoek toegepaste irreversibele ingrepen een ander regime dan onderzoek waarbij de gevolgen kunnen worden teruggedraaid?

Thema 3: Het functioneren van de CCMO en METC's

Nederland heeft een decentraal systeem van toetsing en toetsingscommissies worden vooral gefinancierd op basis van toetsingstarieven en algemene bijdragen van instellingen en minder door publieke middelen. Belangrijkste aandachtspunten in dit onderzoek zijn of METC's en de CCMO voldoende toegerust zijn voor hun taken, de samenwerking tussen de verschillende toetsende en toezichthoudende organen en wat de financieringswijze betekent voor positie van de METC's en de uitvoerbaarheid door de CCMO. Bij dit onderzoek bestaat sterke overlap met de Kaderwet evaluatie van de CCMO, waarin gekeken wordt naar de doelmatigheid en doeltreffendheid van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan en de vraag wordt beantwoord in hoeverre het wenselijk is om de taakuitoefening op deze manier vorm te geven, mede gezien de implementatie van de Europese verordeningen.

Onderzoeksvragen:

- 3.1 In hoeverre is de taakuitvoering van de CCMO doeltreffend en doelmatig en hoe wordt hierover gedacht door stakeholders?
- 3.2 Wat zijn de gevolgen van de nieuwe bevoegdheden/taken van de CCMO (extra ondersteuning richting METC's en samenwerking met het CBG en de IGJ)? Is de CCMO voldoende toegerust om voorgenoemde taken te kunnen verrichten en sturing te geven aan de relatief talrijke METC's?
- 3.3 Op welke wijze worden de CCMO en METC's gefinancierd? Hoe werkt de financiering van de toetsingscommissies in andere EU-lidstaten en hoe verhoudt zich dit tot de onafhankelijkheid en de capaciteitsplanning van de METC's?
- 3.4 Is de expertise van iedere METC ten aanzien van geavanceerd onderzoek voldoende gegarandeerd?
- 3.5 Zijn de METC's voldoende toegerust op/voor hun toezichthoudende taak bij lopend onderzoek?

Thema 4: De toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

In dit vierde en laatste onderzoek staat de toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO centraal. In het bijzonder kijken we naar het systeem van toetsing en de reikwijdte van de WMO. Met aandacht voor (nieuwe) ontwikkelingen en technieken (zoals artificiële intelligentie (AI), personalised medicine, geneeskunde gericht op persoonlijke (erfelijke) eigenschappen van de patiënt. Aansluitend wordt gekeken naar de toekomstbestendigheid van Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland.

Onderzoeksvragen:

- 4.1 Is het onderscheid in beoordelingskaders tussen niet-WMO-plichtig onderzoek en WMO-plichtig onderzoek nog werkbaar en aanvaardbaar gezien toekomstige ontwikkelingen?
- 4.2 Is er (in de toekomst) voldoende ruimte voor diversiteit van onderzoek zoals het opzetten en uitvoeren van investigator initiated onderzoek?
- 4.3 In hoeverre zijn de WMO en het toetsingssysteem voldoende voorbereid op recente en toekomstige ontwikkelingen?

1.5 Aanpak van het onderzoek

Overeenkomstig andere wetsevaluaties gaat het bij deze evaluaties om een wets- en beleidsevaluatie. Dergelijk onderzoek bestaat uit (een combinatie van) juridisch/ethisch en empirisch onderzoek. De gehanteerde onderzoeksmethoden sluiten daarop aan. Centraal staat de algemene werking van de wet en de doeltreffendheid hiervan. Daarnaast evalueren we de doeltreffendheid en doelmatigheid van het functioneren van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan (zbo). Bij de uitvoering van deze vierde WMO evaluatie bouwen we voort op de drie eerdere evaluaties (2004, 2012, 2018) en aanpalend onderzoek, relevante wetgeving en rechtspraak. Wat betreft het functioneren van de CCMO gaat het om de eerste zbo-evaluatie. De CCMO heeft wel een viertal zelfevaluaties gedaan (2003, 2008, 2014 en 2022); deze worden meegenomen in deze evaluatie.

De wetsevaluatie en de zbo-evaluatie hebben we uitgevoerd in een kort tijdsbestek waarbinnen we een groot aantal onderzoeksmethoden gebruiken. Uitgangspunt bij de evaluatie is een zo breed mogelijk beeld te scheppen, waarbij alle partijen hun ervaringen en opvattingen naar voren hebben kunnen brengen. Daarbij maken we zoveel mogelijk gebruik van bestaand materiaal. Het is de bedoeling zoveel mogelijk een actuele stand van zaken te schetsen. Daarbij focussen we ons bij de wetsevaluatie op de vier hiervoor genoemde thema's:

- 1 Doorwerking van Europese regels op de WMO
- 2 De bescherming en participatie van proefpersonen
- 3 Het functioneren van de CCMO en METC's in het nieuwe systeem
- 4 De toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO

In het kort werden de twee evaluaties uitgevoerd in drie fasen:

- De eerste fase (oktober '22 – januari '23) was de inventarisatiefase. Tijdens de inventarisatiefase werd een tweetal expertmeetings georganiseerd, literatuuronderzoek verricht, gesprekken gevoerd met beleidsactoren en stakeholders, een beleidsreconstructie van de CCMO gemaakt en jaarverslagen van de METC's en CCMO bestudeerd.
- In de tweede fase (februari '23 – juni '23) werden de vier thema's nader onderzocht middels literatuuronderzoek en empirisch onderzoek. Bij het empirisch onderzoek ging het om bestudering van documenten, vragenlijstonderzoek, verdiepende interviews en focusgroepen.
- In de derde en afrondende fase (juli '23 – september '23) hebben we alle bevindingen van het juridisch en het empirisch onderzoek in samenhang gezien en op basis daarvan conclusies en aanbevelingen geformuleerd.

Hieronder worden de gebruikte onderzoeksmethoden nader uiteengezet.

1.5.1 Juridisch/ethisch onderzoek

Literatuuronderzoek

Allereerst is er ten aanzien van de vier thema's literatuuronderzoek verricht om goed zicht te krijgen op de inhoud en de uitvoeringspraktijk van de wet, de ontwikkelingen sinds de vorige wetsevaluatie, de relevante ethische discussies en de toekomstige ontwikkelingen. Tot de bestudeerde documenten behoren de relevante nationale en Europese wet- en regelgeving, parlementaire documenten, jurisprudentie, (inter)nationale wetenschappelijke publicaties, eerdere evaluatierapporten, verslagen en rapporten van de CCMO en de inspectie (IGJ) en documenten van andere organisaties.

1.5.2 Empirisch onderzoek

Het empirisch onderzoek bestaat uit documentenstudie, interviews, vragenlijstonderzoek en focusgroepen. Deze onderzoeksmethoden zijn gebruikt voor beide evaluaties. Voor de zbo-evaluatie van de CCMO hebben we een uitgebreide beleidsreconstructie (sinds het ontstaan van de CCMO) gemaakt, op basis van documentenstudie en vijf interviews met medewerkers van de CCMO. De veronderstellingen uit de beleidsreconstructie zijn vervolgens vergeleken met de praktijk, om een oordeel te geven over de doelmatigheid en doeltreffendheid van het functioneren van de CCMO als zbo.

We beogen niet een representatief en uitputtend beeld te schetsen van de opvattingen van de verschillende bij de uitvoering van de wet betrokken stakeholders of van de praktijk van toetsing en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek in ons land.

Naast de sociaalwetenschappelijke benadering van het ophalen van ervaringen en ideeën over wat beter kan, wordt ook een beleidswetenschappelijke of governance benadering gehanteerd. In het laatste wordt in het bijzonder gekeken naar het functioneren van het systeem, zoals de organisatie van voldoende expertise en capaciteit om alle taken uit te voeren, het functioneren van gremia en de werking van de regiefunctie van de CCMO om gezamenlijk zich voor te bereiden op nieuwe ontwikkelingen en het bevorderen van harmonisatie tussen toetsingscommissies en het voldoende faciliteren en ondersteunen van studiedeelnemers/patiënten zodat ook hun stem wordt gehoord in het ontwerp en uitvoeren van medisch onderzoek.

Beleidsreconstructie CCMO als zbo

Bij een evaluatie van een zelfstandig bestuursorgaan (zbo) staat de vraag centraal of het zbo doeltreffend en doelmatig functioneert. Om goed inzicht te krijgen in de beoogde doelen van de CCMO hebben we een beleidsreconstructie uitgevoerd; hierbij gaat het om het achterhalen van de uitgangspunten van de wetgever die aanleiding gaven tot oprichting van de CCMO (als zbo). Hierbij gaat ook aandacht uit naar de ratio van de aan de CCMO opgedragen taken en de manier waarop deze organisatie is ingericht. Relevant zijn verder de ontwikkelingen in wet- en regelgeving sinds de oprichting. De beleidsreconstructie beoogt hier inzicht in te geven, door documenten uit de

parlementaire geschiedenis, eerdere evaluaties, zelfevaluaties en jaarverslagen van de CCMO te bestuderen.

De beleidsreconstructie vormt ook het evaluatiekader voor het functioneren in de praktijk, dat we in kaart brengen door bestudering van de zelfevaluaties en jaarverslagen; interviews met CCMO-leden en -medewerkers en andere stakeholders; de vragenlijst; en focusgroepen. Op deze manier hebben we bekeken of de CCMO functioneert zoals beoogd.

Documentenstudie

Onderzoek jaarverslagen METC's

Elke METC brengt jaarlijks voor 1 april verslag uit van haar werkzaamheden in het voorafgaande jaar. Om meer zicht te krijgen op de werkwijze en werkzaamheden van de commissies zijn van de METC's de jaarverslagen van de periode 2018-2021 bestudeerd. Een groot deel van deze jaarverslagen was online beschikbaar. Verslagen die niet beschikbaar waren, hebben we opgevraagd bij de METC waar het om ging; dat leverde niet altijd meteen resultaat op. In de analyse hebben we drie aandachtsgebieden verder uitgewerkt: de ontwikkelingen in het functioneren van METC's, de variatie in taakuitoefening en de toenemende opgave voor METC's door nieuwe Europese verordeningen.

Literatuur- en documentstudie perspectief van proefpersonen

Voor een breder beeld van het perspectief van (mogelijke) proefpersonen en als voorbereiding op de focusgroepen hebben we een beperkte literatuur- en documentenstudie gedaan. Het doel was te achterhalen wat er al bekend is over de ervaringen, wensen en behoeften van (mogelijke) proefpersonen over wervingsmateriaal, informed consent en participatie. De bestudeerde documenten staan in de literatuurlijst. We bouwden hierbij voort op de literatuurstudie die in de eerste WMO-evaluatie is gedaan en de bevindingen uit de eerste drie evaluaties. Ook hebben we gesproken met vijf organisaties die zich bezighouden met deze onderwerpen (bijvoorbeeld ondersteuning bij het verbeteren van proefpersoneninformatie en participatie): Kindermedicijn, de Nederlandse Vereniging Kinderkanker, Patiëntenfederatie Nederland, Pharos en PGOsupport. Deze interviews hebben we gebruikt om te overleggen over de werving van deelnemers, maar ook over wat volgens hen al bekend is over de ervaringen van proefpersonen. Via hen hebben we ook literatuur en documenten verzameld.

Vragenlijstonderzoek

Inleiding

Om een globaal beeld te krijgen van 1) het algemene functioneren van de wet en 2) de ervaringen en problemen ten aanzien van de bijzondere thema's van deze wetsevaluatie hebben we drie groepen respondenten bevroegd met behulp van een internetenquête. Het gaat hierbij om:

- leden en secretarissen van de erkende METC's;
- leden en secretarissen van de CCMO;
- indieners van onderzoeksprotocollen en opdrachtgevers van onderzoek.

In de vragenlijsten zijn we ingegaan op de vier deelonderwerpen van deze evaluatie, met dien verstande dat de vragen over bepaalde onderwerpen zijn afgestemd op de betreffende respondentengroep. Er is voor zover mogelijk en nuttig (in het kader van de onderwerpen die nadrukkelijk aandacht krijgen bij deze derde evaluatie) aangesloten bij de vragenlijsten van de derde evaluatie van de WMO, zodat we op bepaalde punten een vergelijking kunnen maken met de situatie in 2018. Aanvullend zijn vragen gesteld over nieuwe onderwerpen, zoals de gevolgen van Europese verordeningen voor het toetsingsproces. De vragenlijst voor leden en secretarissen van METC's en CCMO is besproken in de onderzoeksgroep en daarna voorgelegd aan de begeleidingscommissie. De adviezen en opmerkingen van de onderzoeksgroep en de begeleidingscommissie hebben tot bijstelling en aanvulling van de vragenlijst geleid. Daarna hebben we de vragenlijst voor indieners en opdrachtgevers gemaakt. Deze vragenlijst lijkt qua inhoud op de andere vragenlijst, waardoor opmerkingen en focus die was aangebracht bij de METC-/CCMO-vragenlijst hierin ook kon worden meegenomen. Beide vragenlijsten zijn daarna ter informatie voorgelegd aan de onderzoeksgroep en begeleidingscommissie. De vragenlijsten zijn in bijlagen F en G opgenomen.

Benadering en respons

CCMO

De CCMO bestaat uit 30 leden (exclusief secretarissen). Vanwege de kleine omvang van de groep was een respons van vrijwel alle leden nodig om betrouwbare resultaten te krijgen. De respons bij de derde evaluatie van de WMO was – na eenmaal een herinnering te sturen – 72%. We hebben ook in deze evaluatie weer alle leden en secretarissen benaderd. Zij zijn door de CCMO uitgenodigd om de vragenlijst in te vullen; we konden niet rechtstreeks e-mailadressen van de leden en secretarissen ontvangen. Vanwege tegenvallende respons is nog een keer via het secretariaat opgeroepen om de vragenlijst in te vullen. Dit heeft uiteindelijk slechts tot een respons van 18 geleid. Hierdoor moeten we bij de analyse van de resultaten vanuit CCMO-respondenten rekening houden met een foutmarge van 15%¹⁹, wat noopt tot voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten.

METC's

De METC's hebben in totaal 562 leden.²⁰ Bij het bepalen van de steekproefgrootte hebben we gerekend met een foutmarge van 5% en een betrouwbaarheidsniveau van 95%. Daaruit is naar voren gekomen dat we circa 229 reacties nodig hebben voor betrouwbare resultaten. Gezien het

19 Voorbeeld: als 70 procent van de respondenten het eens is met een stelling, kan het werkelijke percentage in de gehele populatie tussen de 55 en 85 procent liggen.

20 De ledenlijst op de website van de CCMO was uitgangspunt voor de telling.

responspercentage bij de derde evaluatie van de WMO (40%) is geen steekproef getrokken maar zijn alle leden (via de secretariaten) benaderd.

Omdat de CCMO en de NVMETC niet beschikken over alle e-mailadressen van de leden en secretarissen van de METC's, hebben we de secretariaten van alle METC's benaderd met het verzoek om deze mailadressen. In de meeste gevallen hebben de secretariaten hun ledenbestand gemailld om toestemming voor het verstrekken van de e-mailadressen; de mailadressen van leden die toestemming hebben geven zijn naar ons opgestuurd, of de leden hebben ons zelf benaderd om hun mailadres door te geven. Vier METC's hebben aangegeven de vragenlijst via het secretariaat door te sturen en drie METC's hebben de leden gevraagd om hun mailadres zelf naar ons op te sturen.

Ook zijn respondenten geïnformeerd over onze vragenlijst via de NVMETC, bij bijeenkomsten en met een online oproep. Uiteindelijk hebben 140 respondenten vanuit METC's de vragenlijst ingevuld. Bij deze groep moet rekening worden gehouden met een foutmarge van 7%.

Indieners

We hebben ervoor gekozen om indieners van onderzoeksprotocollen uit 2022 te benaderen. In dat jaar zijn er circa 1500 onderzoeksprotocollen beoordeeld. Bij het bepalen van een steekproefgrootte hebben we gerekend met een foutmarge van 5% en een betrouwbaarheidsniveau van 95%. Daaruit komt naar voren dat we circa 300 reacties nodig hebben voor betrouwbare resultaten. Vanwege tegenvallende respons bij de vorige evaluatie,²¹ hebben we besloten geen steekproef te trekken maar alle indieners te benaderen. We hebben dan een responspercentage van 20% nodig. Hiervoor zijn alle personen benaderd die in 2022 in het systeem ToetsingOnline actief waren (in totaal 4500), omdat niet kon worden achterhaald wie ook daadwerkelijk een voorstel had ingediend. De respondenten zijn benaderd via het secretariaat van de CCMO; we konden niet rechtstreeks e-mailadressen ontvangen. De vragenlijst is in het Engels vertaald, zodat ook anderstaligen de vragenlijst konden invullen. We hebben één herinneringsmail via dezelfde kanalen gestuurd.

Uiteindelijk hebben 598 respondenten de vragenlijst ingevuld, waarvan 434 hoofdzakelijk protocollen indienen voor investigator-initiated onderzoek, 100 voor industry-sponsored onderzoek, en het bij 64 respondenten om wisselend onderzoek ging. Daarmee ligt het responspercentage tussen 13% (op 4500 actieve gebruikers van het systeem) en 40% (op 1500 ingediende protocollen). Bij de groep van indieners moet rekening worden gehouden met een foutmarge van 3-4%.

Analyse

De gegevens uit de vragenlijsten zijn geanalyseerd met behulp van het statistisch analyseprogramma SPSS en Microsoft Excel. Voor de analyse gebruiken we gangbare beschrijvende statistieken, zoals frequentieverdelingen, gemiddelden en standaardafwijkingen. Waar mogelijk is de vergelijking met de enquêteresultaten van de derde evaluatie gemaakt. Bij de analyse van de respons is gekeken of er

21 Destijds zijn twee maal 600 indieners benaderd. De respons was 15%.

voldoende spreiding is wat betreft soorten onderzoek en type toetsingscommissie waarmee respondenten meestal te maken hebben. Resultaten zijn in principe geanalyseerd voor de hele populatie, tenzij op specifieke vragen een verondersteld verschil kon optreden tussen groepen: in die gevallen zijn verschillen geanalyseerd.

In de vragenlijst is op verschillende plekken open vragen gesteld, zodat we met behulp van de informatie uit de enquêtes ook kwalitatieve informatie konden ophalen. In een aantal gevallen is deze input gebruikt bij de interpretatie van de kwantitatieve resultaten.

Focusgroepen

Inleiding

We hebben zeven focusgroepen georganiseerd. Het gaat hierbij om de volgende groepen:

- 1 Secretarissen van zes METC's; jurist-lid van één METC
- 2 Voorzitters of vice-voorzitters van zes METC's
- 3 Senior-leden CCMO
- 4 Indieners van protocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisaties
- 5 Indieners van protocollen – medewerkers en (individuele) onderzoekers in de zorgsector (de zogenoemde *investigator-initiated trials*)
- 6 Gezonde proefpersonen
- 7 Patiënt-proefpersonen

Elke bijeenkomst duurde ongeveer anderhalf uur en per bijeenkomst is gestreefd naar ongeveer 6-8 deelnemers. Vier focusgroepen hebben online plaatsgevonden. De bijeenkomst met senior-leden van de CCMO heeft fysiek plaatsgevonden en datzelfde geldt voor de twee bijeenkomsten voor proefpersonen. De deelnemers aan de focusgroepen voor proefpersonen hebben een reiskostenvergoeding en een cadeaubon van € 50 ontvangen. De onderwerpenlijsten voor de focusgroepen staan in bijlagen H t/m K.

Focusgroepen METC's, CCMO en indieners protocollen

In deze focusgroepen hebben we op basis van de resultaten uit de juridische analyse, het vragenlijstonderzoek en de verdiepende interviews een aantal onderwerpen voorgelegd aan de deelnemers. Bij de METC's lag de focus vooral op de rol van METC's, de invulling die zij daaraan geven en de gevolgen van veranderingen in het toetsingssysteem voor METC's. Bij de indieners ging het erom inzicht te krijgen in de ervaringen met het indienen van onderzoeksprotocollen en de beoordeling door METC's. Bij de focusgroep met de CCMO ging het om een reflectie op de doelmatigheid en doeltreffendheid van het functioneren van de CCMO. Ook zijn enkele andere thema's uit de evaluatie hier voorgelegd.

Bij het uitnodigen van secretarissen en voorzitters van METC's is rekening gehouden met grootte van de instelling(en) waarvoor onderzoek wordt beoordeeld en de regio waar deze zijn gevestigd. Bij de selectie van deelnemers is rekening gehouden met ervaring (geen respondenten met weinig ervaring in een METC) en met spreiding over type instelling waaraan de METC is verbonden en met grootte van de METC.

Focusgroepen met proefpersonen

In de focusgroep met gezonde proefpersonen en de focusgroep met patiënt-proefpersonen zijn we ingegaan op drie onderwerpen: wervingsmateriaal, informed consent en participatie. Die eerste twee onderwerpen omdat ze rechtstreeks corresponderen met onderzoeksvragen van thema 3 van deze evaluatie; participatie omdat onder meer uit gesprekken met en documenten van de CCMO blijkt dat de actieve betrokkenheid van de doelgroep van medisch-wetenschappelijk onderzoek de laatste jaren steeds belangrijker wordt. Bij zowel wervingsmateriaal als informed consent ging het om de vraag welke informatie proefpersonen willen ontvangen en op welke manier, of de informatie die zij hebben ontvangen voldoet aan die behoefte en of zij met die informatie een goede keuze hebben kunnen maken over aanmelding voor en uiteindelijk meedoen aan het onderzoek. Bij participatie ging het om de invloed die (mogelijke) proefpersonen/de doelgroep kan/kunnen hebben op medisch-wetenschappelijk onderzoek (van ideeën voor onderzoek tot het onderzoeksprotocol tot de uitvoering), de behoeften op dit punt en de ervaringen hiermee.

De gezonde proefpersonen zijn geworven met een online oproep via Link2Trials (link2trials.com; proefpersonen.nl), een onafhankelijk platform voor werving van deelnemers voor medisch-wetenschappelijk en ander onderzoek. Voor de werving van de patiënt-proefpersonen hebben we gebruik gemaakt van Ikzoekeenpatiënt.nl van Patiëntenfederatie Nederland, die voor ons een selectie heeft gemaakt uit de meer dan 20.000 deelnemers aan het Zorgpanel van de Patiëntenfederatie. Ons belangrijkste criterium voor beide focusgroepen was dat de deelnemers sinds 2020 hebben meegedaan aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, zodat zij uit ervaring als proefpersoon konden spreken. Daarna hebben we uit de aanmeldingen (61 van patiënten, 18 van gezonde proefpersonen op het selectiemoment) per groep acht mensen geselecteerd op een zo evenwichtig mogelijke spreiding wat betreft:

- (bij patiënten) ziekte/aandoening;
- ervaring met medisch-wetenschappelijk onderzoek (één keer of vaker meegedaan);
- gender;
- leeftijd;
- regio;
- opleiding;
- culturele achtergrond.

Aan de focusgroep met gezonde proefpersonen hebben uiteindelijk vijf mensen meegedaan;²² aan die met patiënten zeven.

Deze focusgroepen zijn om meerdere redenen niet representatief. Allereerst vanwege het zeer kleine aantal deelnemers vergeleken met het totaal aantal proefpersonen in Nederland, laat staan alle inwoners van Nederland. Ook blijkt uit onderzoek dat deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek geen afspiegeling zijn van de samenleving; bijvoorbeeld mensen met een migratieachtergrond en praktisch opgeleiden, zijn ondervertegenwoordigd (zie verder hoofdstuk 4). Door de eis te stellen dat mensen hebben meegedaan aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, hebben we dus niet alle perspectieven meegenomen. Ook de manier van werven sluit mensen uit; door te werven via het Zorgpanel van de Patiëntenfederatie en Link2Trials konden we alleen mensen bereiken die bij die platforms zijn aangesloten. Bijvoorbeeld Pharos, het expertisecentrum gezondheidsverschillen, wijst erop dat bepaalde doelgroepen niet/minder deelnemen aan dit soort platforms en patiënten-/belangenorganisaties. Verder kan er zelfselectie-*bias* zijn: mensen moesten zichzelf aanmelden voor de focusgroepen en zijn daardoor waarschijnlijk niet representatief voor alle (mogelijke) proefpersonen. Met de bevindingen uit deze focusgroepen moet daarom voorzichtig worden omgegaan; deze kunnen niet worden doorgetrokken naar alle (mogelijke) proefpersonen.

Analyse focusgroepen

Van de focusgroepen zijn geluidsopnames gemaakt en is een uitgebreid schriftelijk verslag (geen transcript) opgesteld. In het verslag zijn individuele meningen onderscheiden van groepsconsensus. De verslagen zijn handmatig gecodeerd op basis van de onderzoeksonderwerpen.

Er is zowel gebruik gemaakt van inductief redeneren als van deductief redeneren. Over sommige onderwerpen, zoals de gevolgen die Europese verordeningen hebben voor het functioneren van de toetsingscommissies, zijn nog geen theorieën bekend en is gebruik gemaakt van inductieve redenering. Over andere onderwerpen, zoals de leesbaarheid van de PIF voor proefpersonen, was al wel informatie beschikbaar en is gebruik gemaakt van deductieve redenering.

Interviews met sleutelorganisaties en -figuren

Expertmeetings en oriënterende interviews

In de oriëntatiefase van het onderzoek hebben we twee expertmeetings en tien verkennende gesprekken gehouden met 21 personen. Alle gesprekspartners waren organisaties en personen die binnen de toetsing en uitvoering van het mensgebonden onderzoek een sleutelrol vervullen. Het gaat om vertegenwoordigers van toetsingscommissies, vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, de toezichthouder, het ministerie van VWS, onderzoekers en koepel- en belangenorganisaties. De

22 Daarnaast hebben we één gezonde proefpersoon telefonisch geïnterviewd, die niet bij de focusgroep kon zijn, maar wel graag zijn ervaringen met vooral de proefpersonenverzekering wilde delen. Zijn verhaal hebben we verwerkt in paragraaf 3.4.4 over de proefpersonenverzekering.

gesprekspartners en deelnemers aan de expertmeetings zijn zo gekozen dat zij elk vanuit een eigen expertise en/of perspectief nadere informatie konden geven over de thema's en onderwerpen van deze wetsevaluatie. Ze staan in bijlagen L en N.

Tijdens de oriënterende gesprekken zijn we ingegaan op de vier thema's van de deelstudies van deze wetsevaluatie. Voor elk gesprek hanteerden we een specifieke itemlijst die een nadere uitwerking vormde van de lijst van onderwerpen binnen de vier thema's (zie bijlage D). De itemlijst is ter informatie en eventuele voorbereiding van tevoren naar de gesprekspartners gestuurd. De gesprekken hadden een semigestructureerd karakter; tijdens de gesprekken hielden we ruimte voor eigen inbreng van de gesprekspartners, om ook onverwachte inzichten mee te kunnen nemen in het onderzoek.

Verdiepende interviews

In de tweede fase van de evaluatie hebben we 23 verdiepende gesprekken gevoerd. De gesprekspartners staan in bijlage L. Een aantal hiervan hebben we gehouden voor een specifiek onderzoeksthema. Voor de beoordeling van de doeltreffendheid en doelmatigheid van het functioneren van de CCMO is gesproken met de (senior) adviseur kwaliteit en bedrijfsvoering, het hoofd bedrijfsvoering, adviseur toezicht, een jurist die betrokken is bij bezwaar en administratief beroep, de directeur en de voorzitter van de CCMO. In een deel van deze gesprekken is ook ingegaan op het functioneren van de METC's en met de laatste twee ook op de andere deelthema's van de evaluatie. Daarnaast zijn met vier METC's verdiepende gesprekken gehouden (met de secretaris van de METC). Het doel van deze gesprekken is om meer inzicht te krijgen in de organisatie, de werkwijzen, de financiering en het borgen van voldoende deskundigheid van de METC, de effecten van Europese verordeningen, de samenwerking met andere organen (o.a. CCMO, CBG en andere toetsingscommissies), het toezicht door de CCMO en de toekomstbestendigheid van het toetsingssysteem.

Daarnaast hebben we, zoals bij de beschrijving van de focusgroepen al aan bod kwam, vijf interviews gehouden voor thema 3: de bescherming en participatie van proefpersonen. Ter voorbereiding op de focusgroepen met proefpersonen en om meer informatie over wervingsmateriaal, informed consent en participatie te verzamelen spraken we met Kindermedicijn, de Nederlandse Vereniging Kinderkanker, Patiëntenfederatie Nederland, Pharos en PGOsupport. Over de proefpersonenverzekering hebben we gesproken met twee verzekeraars die deze verzekering aanbieden.

Analyse interviews

Van de gesprekken hebben we geluidsopnames en een uitgebreid schriftelijk verslag (geen transcript) gemaakt. Dit verslag hebben we ter controle voorgelegd aan de gesprekspartners. De verslagen hebben we handmatig gecodeerd op de eerder genoemde thema's en daarbinnen onderscheiden onderwerpen, zodat we in de analysefase op een doelmatige manier verschillende standpunten over bepaalde onderwerpen konden verzamelen. Na de verslaglegging hebben we de geluidsopnames verwijderd.

Expertmeeting

De concept conclusies en aanbevelingen en het hoofdstuk over de toekomstbestendigheid zijn besproken tijdens een expertmeeting met deskundigen, om zo onze bevindingen te toetsen aan de hen bekende theorie en praktijk. De deelnemers staan genoemd in bijlage N.

1.6 Leeswijzer

Dit rapport betreft de uitkomsten van twee evaluaties. De inhoud van deze twee evaluaties is dusdanig verweven, dat beide evaluaties in één rapport zijn ondergebracht. Mocht u geïnteresseerd zijn in de uitkomsten van deze twee evaluaties dan adviseren wij u de samenvatting en hoofdstuk 7 te lezen. Bent u geïnteresseerd in de uitkomsten van de Kaderwet zbo-evaluatie CCMO, dan adviseren wij u hoofdstuk 5 tot en met 7 van dit rapport te lezen. Bent u geïnteresseerd in de vierde evaluatie WMO dan adviseren wij u zowel deel A als deel C van dit rapport te lezen.

A

Vierde evaluatie WMO

2

Functioneren WMO en Europese regelgeving

2.1 Inleiding

In de context van deze vierde evaluatie van de WMO wordt, net als in de vorige drie wetsevaluaties, stilgestaan bij het algemeen functioneren van het systeem van de WMO als zodanig. Sinds de laatste evaluatie zijn zowel op nationaal niveau, als op Europees niveau belangrijke wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op het systeem en de toepassing van de wet. Vooral de van toepassing verklaring van de Clinical Trials Regulation (CTR), de Medical Device Regulation (MDR) en de In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR), laten zien dat het systeem van de WMO onder steeds grotere invloed komt te staan van Europese regelgeving.²³

Worden de doelen nog gehaald die de wetgever voor ogen had bij het tot stand brengen van de WMO? De doelstelling van de WMO is tweeledig. Ten eerste staat het belang van het individu centraal. De proefpersoon dient beschermd te worden tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bij de van oorsprong klassieke beschermingsbenadering komt de laatste jaren steeds meer aandacht voor proefpersonenparticipatie. De CCMO onderschrijft het belang van proefpersonenparticipatie in klinisch onderzoek.²⁴ Ten tweede staat het maatschappelijk belang centraal. Het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is noodzakelijk voor de vooruitgang van de medische wetenschap. Dit kan de gezondheid en kwaliteit van leven van de bevolking bevorderen, door het ontwikkelen van behandelingen om ziekten te genezen. De WMO heeft daarom ook tot doel de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek mogelijk te maken. Beide doelen moeten met elkaar in evenwicht zijn.

Onderzoeksvragen

Om het algemeen functioneren van de WMO te kunnen beoordelen is het belangrijk de kaders van de WMO te schetsen. In deze WMO evaluatie hebben we de volgende vragen gesteld, waarbij we ons hebben laten leiden door de doelstellingen van de wet, de achterliggende mensenrechtelijke en

23 Verordening (EU) 2017/679 inwerkingtreding 17 mei 2016 en van toepassing 25 mei 2018; Verordening (EU) 536/2014 inwerkingtreding 16 april 2014 en van toepassing 31 januari 2022; Verordening (EU) 2017/745 inwerkingtreding 26 mei 2017 en van toepassing 26 mei 2021; Verordening (EU) 2017/746 inwerkingtreding 26 mei 2017 van toepassing 26 mei 2022.

24 Programma Patiëntenparticipatie | ccmo.nl.

ethische normen en de uitkomsten uit de vorige evaluaties. Specifiek bouwt dit hoofdstuk voort op aanbevelingen 2, 3, 4, 5 en 8 uit de derde wetsevaluatie.

In dit hoofdstuk staan dan ook de volgende vragen centraal.

- 1 Wat zijn de gevolgen van de inwerkingtreding van de CTR, MDR, IVDR en AVG voor het systeem en de reikwijdte van de WMO?
- 2 Is het bestaande onderscheid tussen wel en niet WMO-plichtig onderzoek handhaafbaar?
- 3 Is de scheiding tussen het systeem van toetsing van geneesmiddelenonderzoek en van het verkrijgen van een handelsvergunning voor geneesmiddelen in overeenstemming met de Europese normen? Hetzelfde geldt voor het systeem van toetsing van onderzoek met medische hulpmiddelen en de markttoelating van medische hulpmiddelen.
- 4 Sluit het Nederlandse decentrale systeem van toetsing voldoende aan op de verantwoordelijkheden en taken die Nederland heeft gekregen vanuit de Europese verordeningen?
- 5 Zijn de Nederlandse beleidsactoren (VWS en de toezichthouders) en de CCMO in staat de uitzonderingspositie die het Nederlandse systeem vormt, voldoende in Europese gremia onder de aandacht te brengen?

Opbouw hoofdstuk

Om de kaders van de wet te schetsen wordt op verschillende momenten in dit hoofdstuk aanvullende achtergrondinformatie gegeven. De opbouw van dit hoofdstuk is als volgt. Allereerst wordt een aantal kerncijfers besproken (par. 2.2). Daarna wordt het ethisch speelveld van de WMO in kaart gebracht (par. 2.3), alsook het juridisch speelveld van de WMO (par 2.4). Gevolgd door de reikwijdte van de WMO (par 2.5) en de uiteenzetting van het landschap van toetsingscommissies en toetsingsprocedures (par 2.6). Vervolgens wordt in het kader van het onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen ingegaan op de handelsvergunning, markttoelating en het toetsingssysteem (par. 2.7). Daarna is aandacht voor het decentrale toetsingssysteem in Europees perspectief (2.8) en de ervaringen met en meningen over de gevolgen van de Europese verordeningen (par. 2.9). Dit hoofdstuk sluit af met een analyse en deelconclusie (par. 2.10).

2.2 Kerncijfers

Kerncijfers geven een beeld van het onderzoeksveld van de WMO. De kerncijfers en figuren betreffende de kerncijfers die wij hier presenteren zijn afkomstig van meerdere jaarverslagen van de CCMO.²⁵ De cijfers en figuren geven een beeld van de getoetste studies sinds de vorige wetsevaluatie.

²⁵ CCMO 2018; CCMO 2019; CCMO 2022.

Tabel 2.1 Totaal aantal onderzoeksdoossiers²⁶

Jaartal	2018	2019	2020	2021	2022
Totaal aantal onderzoeksdoossiers in Nederland	1600	1560	1549	1544	1277

Tabel 2.2 Aantal onderzoeksdoossiers per Europese verordening²⁷

Totaal aantal onderzoeksdoossiers in Nederland	1277
CTR	574
MDR	192
IVDR	8
Overig WMO-plichtig onderzoek	494

Totaal aantal studies

Tabel 2.1 geeft een overzicht van het totaal aantal studies die getoetst zijn in Nederlands sinds de vorige wetsevaluatie. Te zien is dat het aantal studies door de jaren heen is afgenomen. Vooral in de overgang van 2021 naar 2022 zien we een forse terugloop in het aantal studies. Volgens de CCMO komt deze daling 'met name door een afname in het aantal observationele studies en overige interventiestudies'.²⁸ Dit zou te verklaren kunnen zijn door een toename van biobanken onderzoek dat reeds getoetst wordt door niet-WMO commissies. Echter exacte cijfers hiervan zijn door de CCMO wel opgevraagd maar nog niet openbaar toegankelijk. In 2022 zijn 1277 onderzoeksdoossiers beoordeeld door de CCMO en/of METC.

Onderverdeling

De 1277 onderzoeksdoossiers zijn in tabel 2.2 nader uitgesplitst, per verordening. Sinds de laatste wetsevaluatie zijn de Clinical Trials Regulation (CTR), Medical Devices Regulation (MDR) en In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) van toepassing geworden.²⁹ De uitsplitsing in deze verordeningen schetst al een genuanceerder beeld van het onderzoeksveld van de WMO en laat zien dat een steeds groter deel van de toetsing onder de verordeningen plaatsvindt. De Europese verordeningen uit de tabel worden in dit hoofdstuk nader uitgewerkt.

Naast deze uitsplitsing per verordening deelt de CCMO – in haar jaarverslagen – de onderzoeksdoossiers in Nederland ook in per categorie: geneesmiddelenonderzoek, overig

²⁶ Cijfers afkomstig uit Jaarverslagen CCMO, CCMO 2018; CCMO 2019; CCMO 2022.

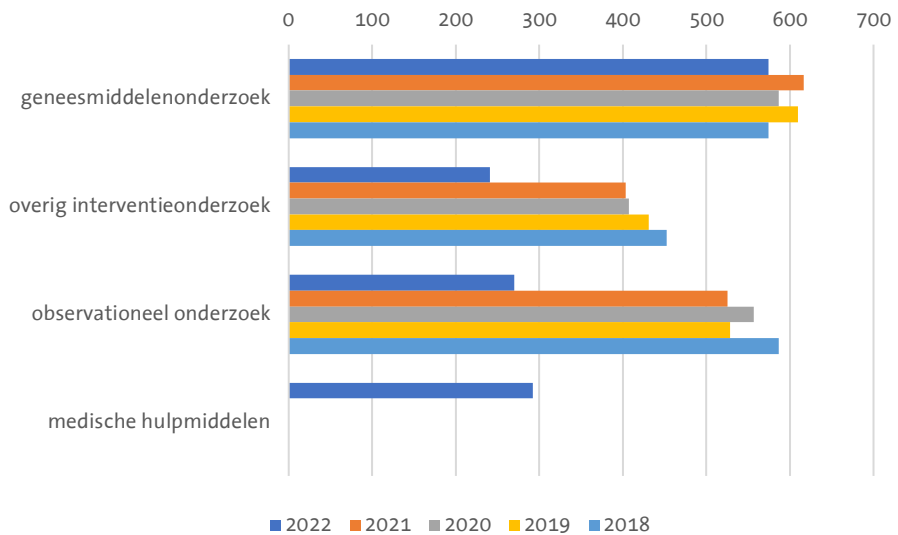
²⁷ Cijfers afkomstig uit Jaarverslag CCMO, CCMO 2022.

²⁸ CCMO 2022, p. 29.

²⁹ Verordening (EU) 2017/679 van toepassing 25 mei 2018; Verordening (EU) 536/2014 van toepassing 31 januari 2022; Verordening (EU) 2017/745 van toepassing 26 mei 2021; Verordening (EU) 2017/746 van toepassing 26 mei 2022.

interventieonderzoek, observationeel onderzoek, medische hulpmiddelen.³⁰ Figuur 2.3 geeft een overzicht van het aantal beoordeelde onderzoeksdossiers verdeeld over deze vier categorieën. Te zien is dat bijna de helft van de studies een geneesmiddelenonderzoek omvat, waarvan ongeveer 75% door de industrie wordt geïnitieerd.³¹ Het aantal observationele onderzoeken loopt vooral in 2022 flink terug. In datzelfde jaar wordt de categorie medische hulpmiddelen voor het eerst als losse categorie opgenomen in het CCMO-jaarverslag.

Figuur 2.3 Aantal onderzoeksdossiers in Nederland per categorie.³²

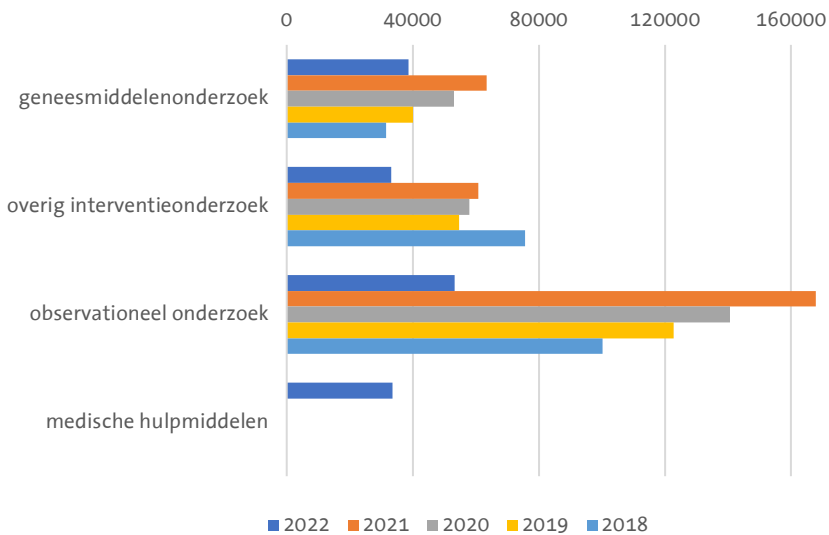


30 De CCMO heeft op haar website per jaarverslag ook tabellen beschikbaar met de exacte aantallen | ccmo.nl.

31 CCMO 2022, p. 40.

32 Figuur afkomstig uit CCMO Jaarverslag 2022, CCMO 2022.

Figuur 2.4 Aantal studiedeelnemers in Nederland per categorie.³³



Figuur 2.4 geeft het aantal studiedeelnemers per categorie weer.³⁴ Uit figuur 2.3 blijkt dat de meeste onderzoeken die uitgevoerd worden vallen in de categorie ‘geneesmiddelenonderzoeken’. Uit de cijfers van figuur 2.4 blijkt dat door de jaren heen de meeste studiedeelnemers werden geïncludeerd in de categorie ‘observationele studies’. Het aantal respondenten dat aan een studie deelneemt, is dus mede afhankelijk van het soort studie dat wordt uitgevoerd. Dit zou een beeld kunnen scheppen dat observationeel onderzoek minder ingrijpend is voor de deelnemer dan geneesmiddelenonderzoeken, waardoor het gemakkelijker is een grotere groep te includeren, echter uit literatuur blijkt dat observationeel onderzoek niet per definitie minder ingrijpend is dan interventieonderzoek.³⁵

De CCMO-jaarverslagen laten ook een onderverdeling van het aantal studies per doelgroep zien (zie figuur 2.5).³⁶ Te zien is dat veruit het meeste onderzoek wordt verricht bij wilsbekwame volwassenen. Het minste onderzoek wordt verricht bij wilsonbekwame minderjarigen tussen de 12 en 17 jaar. In 2022 zijn aan het overzicht ook de zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven toegevoegd. Gelijk aan de wilsonbekwame minderjarigen in de leeftijdscategorie 12-17 jaar, wordt met deze groep studiedeelnemers relatief weinig onderzoek verricht.

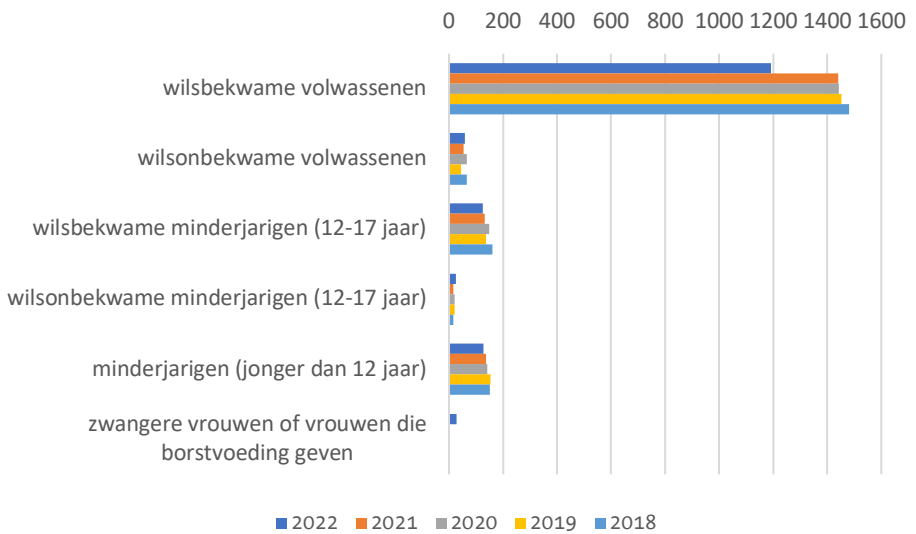
³³ Figuur afkomstig uit CCMO Jaarverslag 2022, CCMO 2022.

³⁴ De CCMO heeft op haar website per jaarverslag ook tabellen beschikbaar met de exacte aantallen | ccmo.nl.

³⁵ *Kamerstukken II 2013/14, 33509, nr. 9, p. 28-29.*

³⁶ De CCMO heeft op haar website per jaarverslag ook tabellen beschikbaar met de exacte aantallen | ccmo.nl.

Figuur 2.5 Aantal studies per doelgroep.³⁷



2.3 Ethisch speelveld

Het ethisch speelveld geeft een beeld welke ethische kaders en beginselen ten grondslag liggen aan het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze worden gevormd in antwoord op vragen als: Wat maakt goed onderzoek, wat maakt goed handelen in onderzoek, wat maakt het handelen van onderzoekers goed of acceptabel? Ze komen voort uit verschillende ideeën en theorieën over hoe deze vragen moeten worden beantwoord.

Ethische kaders en beginselen die bepalen of onderzoek goed/ acceptabel is omvatten verschillende aspecten van onderzoek. Ze worden voorgesteld in internationale documenten, in de literatuur, en zijn terug te vinden in stukken van onze eigen instituten en politici.^{38,39} Zo is de bescherming van proefpersonen een belangrijk overkoepelend principe, dat wil zeggen de bescherming van mensen die meedoen aan medische experimenten en in onderzoek. Dit beginsel is terug te vinden in de meeste referentiekaders met voorwaarden van goed onderzoek. Andere ethische beginselen zijn meer gericht op specifieke componenten van onderzoek. Zo zijn er de 7 beginselen van ethisch verantwoord klinisch onderzoek, zoals uitgedrukt door Emmanuel en Emmanuel. Deze stellen dat klinisch onderzoek acceptabel kan zijn als het voldoet aan de volgende voorwaarden: waardevol (1), wetenschappelijk & methodologisch valide (2), gebaseerd op eerlijke selectie van proefpersonen (3) acceptabele nut-risico verhouding (4), onafhankelijk getoetst (5), gebaseerd is op informed consent

³⁷ Figuur afkomstig uit CCMO Jaarverslag 2022, CCMO 2022.

³⁸ *Kamerstukken II 2002/23, 28894, nr. 3.*

³⁹ White 2020.

(6) en waarin privacy, monitoring en de mogelijkheid tot terugtrekking zijn gewaarborgd (7).⁴⁰ Weer andere beginselen zijn die van transparantie, objectiviteit en integriteit. Deze zijn beschreven door onderzoeksethicus David Resnik,⁴¹ en bijvoorbeeld terug te vinden in richtsnoeren van de IMCJE.^{42,43}

Een zeer belangrijk ethisch kader voor onderzoek is neergelegd in de Verklaring van Helsinki (1964, en nadien telkens geactualiseerd). De Verklaring van Helsinki (hierna: DOH) is opgesteld naar aanleiding van de Tweede Wereldoorlog. Zij is een gedragscode die ethische overwegingen codificeert, zoals de voorwaarden voor goed onderzoek. De DOH stelt het primaat vast van de belangen van gezondheid, zelfbeschikking en privacy van proefpersonen, ook ter overweging van artsen en andere deelnemers in onderzoek.⁴⁴ Deze beginselen en andere beginselen in de DOH verwoord vormen een leidraad voor de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.^{45,46}

Naast de belangen van proefpersonen, bevat de DOH bijvoorbeeld ideeën over wie er bij onderzoek betrokken moet worden en hoe artsen en anderen moeten handelen om ethisch verantwoord onderzoek te doen.

“Groups that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.” Of “The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to the concerned research ethics committee before the study begins.”

De DOH is opgesteld als een “statement of ethical principles” door de World Medical Association, maar zij wordt als norm geduid door de CCMO en als leidend document in verschillende Europese juridische richtlijnen en verordeningen. Het primaat van de DOH blijkt bijvoorbeeld uit de Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) van de International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Deze verwijst naar de ethische beginselen uit de DOH. De DOH is eveneens een formeel deel van de KNMG Gedragscode voor artsen en daarmee onderdeel van de professionele standaard.⁴⁷

40 Emanuel 2000.

41 Resnik 2020.

42 Clinical Trials | icmje.org.

43 De ICME richtsnoeren, allereerst gericht op redacteurs van tijdschriften en daardoor richtinggevend voor Principal Investigators, waren aanvankelijk op basis van vrijwillige rapportage, zoals via databases van clinicaltrials.gov. Thans zijn dit verplichte rapportage via databases zoals via het EU Clinical Trials Register (geneesmiddelen). Zie bijv. ook de doorwerking van deze richtsnoeren/normen in richtlijnen van de CCMO, zoals de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten.

44 CTG. Den Haag 25 juli 2017, ECLI:NL:TGZCTG:2017:217.

45 CTG. Den Haag 25 juli 2017, ECLI:NL:TGZCTG:2017:217.

46 CCMO heeft een richtsnoerdocument opgesteld doordat de DOH al lang niet meer is herzien.

47 CTG. Den Haag 25 juli 2017, ECLI:NL:TGZCTG:2017:217.

Ethische beginselen en kaders

De voorgenoemde ethische beginselen en kaders spelen op verschillende manieren een rol. Zij bestaan naast wetgeving. Bijvoorbeeld omdat medisch ethische toetsing van onderzoek een centraal punt vormt in de WMO. Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) moeten zich steeds bezighouden met ethische vragen en beginselen zoals hierboven uiteengezet in de uitoefening van hun taak. Daarnaast zijn beginselen en kaders ook relevant wanneer wetenschappelijke vooruitgang vooroploopt op de democratisch vormgegeven wetgeving. Dan is de hoop dat onderzoek en onderzoekers enige ethische maatstaven in acht nemen; ethische beginselen gaan dan vooraf aan wetgeving over onderzoek.

Ethische beginselen in de WMO

In het wettelijk kader van de WMO zien we veel van de genoemde beginselen en belangen terug, zoals die over onafhankelijke toetsing en informed consent. Daarnaast zien we in de WMO het primaat van twee andere belangen. Enerzijds beoogt de wet het beschermen van proefpersonen tegen de risico's en bezwaren van wetenschappelijk onderzoek, anderzijds beoogt de wet de vooruitgang van de medische wetenschap niet nodeloos te belemmeren. Het wettelijk kader lijkt te stoeien op afwegingen tussen risico's, belasting, nut en baten in de belangen van proefpersonen, onderzoekers, hulpverleners, en de samenleving. De WMO tracht juridische kaders te schetsen in afweging van verschillende ethische belangen en om antwoorden te formuleren op bovenstaande vragen zoals wat maakt goed onderzoek, en hoe moeten wij de onafhankelijke beoordelingscommissie inrichten.⁴⁸ De wet wordt aangepast als ideeën over de ethische voorwaarden, de belangen van proefpersonen en vooruitgang van onderzoek verschuiven. Bijvoorbeeld, aan de aanpassing van mogelijkheden tot onderzoek bij minderjarigen leek zo een verschuiving van inzichten over waarden ten grondslag te liggen. Zie hiervoor ook het rapport van de commissie Doek.⁴⁹

Verschuiving van ethische normen sinds de vorige wetsevaluatie

Waar de vorige wetsevaluatie nog uitging van artikel 3 WMO als bron voor de belangrijkste ethische normen waaraan ieder WMO-onderzoek moet voldoen, is in de huidige WMO artikel 3 niet meer van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en op medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.⁵⁰ Voor geneesmiddelenonderzoek zijn deze normen te vinden in (art. 3 jo.) artikel 28 CTR, voor in-vitro diagnostica in artikel 58 IVDR en voor MDR-onderzoek in artikel 62 MDR.⁵¹ Ondanks dat het inhoudelijke toetsingskader nu voornamelijk wordt bepaald door de verordeningen (zie nadere uitwerking in par. 3.4), regelt de WMO nog wel de

48 Jacobs 2018; Beaufort 2022, p.7.

49 Doek 2009.

50 Art. 1 lid 4 WMO.

51 Voor onderzoek dat valt onder art. 82 MDR, geldt dat lidstaten aanvullende nationale eisen kunnen stellen. De Nederlandse wetgever heeft bepaald dat art. 3 lid 1 onder b, c, e, j, g, h, l WMO van toepassing is op art. 82 MDR onderzoek.

verplichtingen rondom aansprakelijkheid en verzekering voor geneesmiddelen- en medische hulpmiddelenstudies. Daarnaast ziet de WMO toe op de taken van en eisen aan de CCMO en de METC's en op de bevoegdheden voor toezicht en handhaving.

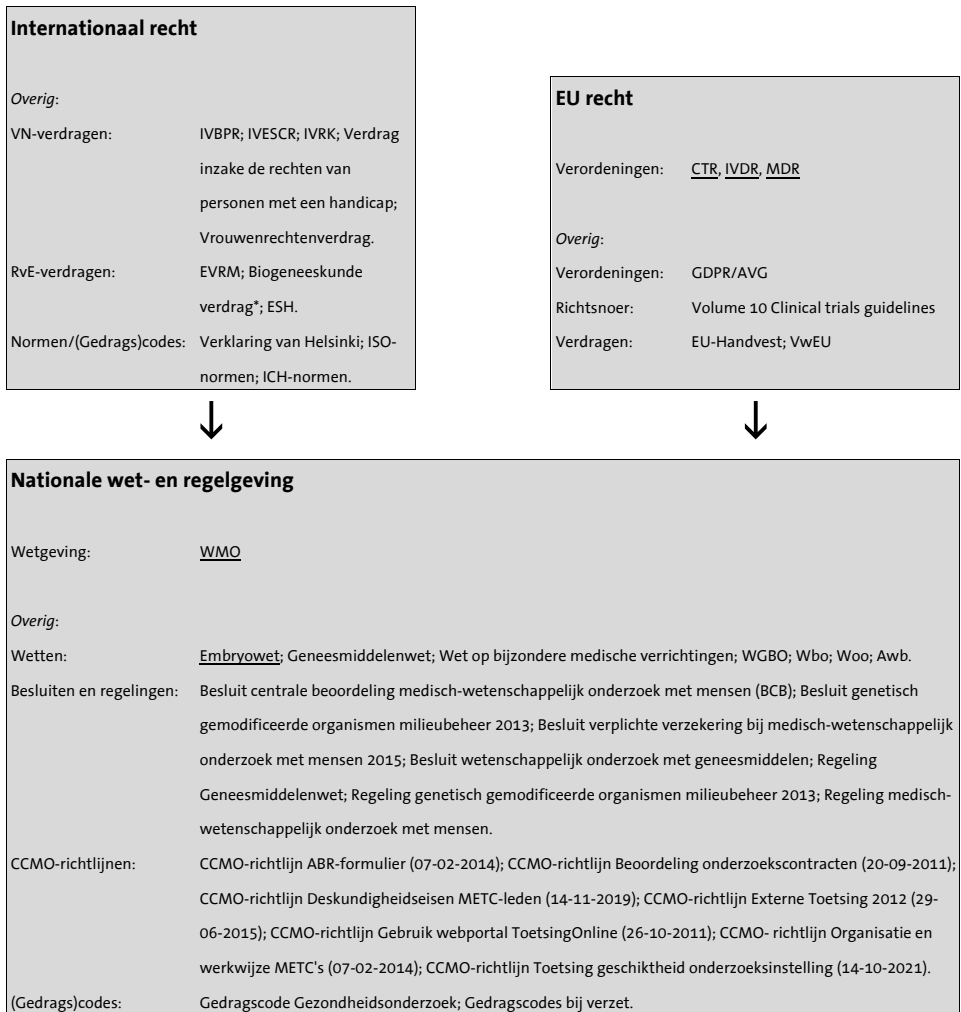
2.4 Juridisch speelveld

Het juridisch speelveld schetst een beeld van de complexiteit aan juridische wet- en regelgeving waartoe de WMO zich verhoudt. Figuur 2.6 heeft als doel een beeld te scheppen van deze complexiteit, maar is niet uitputtend. De voornaamste regels voor toetsing van de toelaatbaarheid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn: de WMO, de Embryowet, de Wet op het bevolkingsonderzoek, de CTR, de MDR en de IVDR.

Verschillende rechtsordes

Daarnaast heeft het juridisch speelveld van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te maken met de invloed van verschillende rechtsordes op de wettelijke regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Figuur 2.6 geeft schematisch verschillende rechtsordes weer: het internationale recht, het recht van de Europese Unie en het nationale (Nederlands) recht. Onder het internationale recht scharen wij ook internationale en regionale mensenrechten. Internationaal recht en EU recht schrijven beide, en los van elkaar, bindende normen voor die ofwel in het nationale recht geïmplementeerd moeten worden, ofwel automatisch doorwerken in het nationale recht. Ter illustratie: de CTR, IVDR en MDR zijn Europese Verordeningen die rechtstreeks doorwerken in het Nederlands recht. Deze wetgeving hoeft niet te worden omgezet naar nationaal recht.

Figuur 2.6 Niet uitputtend overzicht van wet- en regelgeving voor toetsing van de toelaatbaarheid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen



* Dit verdrag heeft Nederland ondertekend, maar niet geratificeerd.

** Overig = Andere (aanvullende) regelingen die (ook) van toepassing (kunnen) zijn op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

*** De onderstreepte wetten zijn volgens de CCMO de voornaamste wetten voor medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Internationaal recht

Linksboven in figuur 2.6 bevinden zich internationale en regionale mensenrechtenverdragen als hoger recht, die standaarden voor verdragslanden, landen die lid zijn van een verdrag, voorschrijven. In de categorie van juridisch bindende verdragen kan onderscheid worden gemaakt tussen de VN-verdragen en de Raad van Europa-verdragen (RvE). Daarnaast zijn er nog verschillende internationale normen en (gedrags)codes zoals ISO-normen, zijnde een internationaal erkende norm voor

kwaliteitssystemen. Deze normen zijn in principe niet bindend, maar juridisch worden ze beschouwd als de regels van de kunst of de goede praktijk. In afwijking hierop zijn ISO-normen juridisch wel bindend indien in andere regelgeving (bijvoorbeeld een Europese verordening) rechtstreeks naar de ISO-normen wordt verwezen. Het mensenrechtelijk kader wordt in (par 2.4.1) nader uitgewerkt.

EU recht

Het blokje rechtsboven in figuur 2.6 duidt de invloed van het recht van de Europese Unie (EU) op de Nederlandse wetgeving over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen aan. De lidstaten hebben een deel van hun soevereiniteit overgedragen aan de EU. De Europese wetgever beoogt in bepaalde beleidsgebieden de wetgeving van de lidstaten te harmoniseren. Op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek met personen is dit het geval. Recent zijn de CTR, MDR en IVDR in werking getreden.⁵² Deze verordeningen zijn direct van invloed op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De inhoud van de CTR, MDR en IVDR worden – afhankelijk van het onderwerp – nader uiteengezet.

Nationale wet- en regelgeving

Onderin figuur 2.6 staat het nationale (Nederlandse) recht, waaronder de WMO, zijnde de wet die in deze wetsevaluatie wordt geëvalueerd. Parallel aan de WMO staan andere nationale wetten zoals de Embryowet, de Geneesmiddelenwet, de WGBO en de Wet op het bevolkingsonderzoek. Deze andere wetten dienen primair een ander doel, maar kunnen ook van toepassing zijn op het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze wetten kunnen zowel aanvullend van toepassing zijn, als van toepassing zijn indien het onderzoek niet valt onder de WMO, CTR, MDR of IVDR. Voor het functioneren van de CCMO en de METC's als bestuursorganen zijn ook parallel aan de WMO de Algemene wet bestuursrecht (Awb) en de Wet open overheid (Woo) relevant. Naast deze wetgeving zijn er nog besluiten, regelingen, richtlijnen en beginselen die nadere uitleg geven aan de normen uit de wet, zoals bijvoorbeeld algemene beginselen van behoorlijk bestuur. Daarnaast worden vanuit het onderzoeksveld ook (gedrags)codes opgesteld. Dit zijn niet bindende onderlinge afspraken en normen, maar juridisch worden ze beschouwd als de regels van de goede praktijk.

2.4.1 Mensenrechtelijk kader

Mensenrechten en andere normen gericht op de bescherming van de waardigheid van het individu zijn vastgelegd in verscheidene documenten, verklaringen en verdragen. Belangrijke, niet-bindende, documenten zijn de Universele Verklaring van de Rechten van de Mens (UVRM) en de Duurzame Ontwikkelingsdoelstellingen van de Verenigde Naties (VN-SDGs). Op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek is de Verklaring van Helsinki een belangrijk document.⁵³ Deze verklaring is dus geen verdrag, maar dit document werkt op verschillende manieren door in de (internationale)

52 Verordening (EU) 536/2014 van toepassing 31 januari 2022; Verordening (EU) 2017/745 van toepassing 26 mei 2021; Verordening (EU) 2017/746 van toepassing 26 mei 2022.

53 WMA Declaration of Helsinki-ethical principles for medical research involving human subjects.

rechtsorde, bijvoorbeeld via verwijzingen naar deze verklaring in de considerans van de CTR, MDR en IVDR.

Bindende grond- en mensenrechten zijn vastgelegd in nationale grondwetten en in internationale en regionale mensenrechtenverdragen. Nederland is partij bij de meeste mensenrechtenverdragen van de Verenigde Naties (VN), het mensenrechtenregime van de Europese Unie (EU) en de voornaamste mensenrechtenverdragen van de Raad van Europa.⁵⁴ Deze verdragen bevatten verplichtingen voor de Staat om de rechten van individuen te garanderen en te beschermen.

De WMO heeft als doel “het beschermen van de proefpersoon tegen de risico’s en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren”.⁵⁵ Dit tweeledige doel is ook duidelijk waar te nemen in internationale en Europese mensenrechtenverdragen. Aan de ene kant zijn er vele bepalingen in internationale en Europese mensenrechtenverdragen die de proefpersoon beschermen, zoals het recht op privacy (gegevensbescherming), fysieke en mentale integriteit, geïnformeerde toestemming, het recht om vrij te zijn van niet-consensuele medische experimenten en het verbod op marteling (zie: bescherming van proefpersonen).⁵⁶ Aan de andere kant zijn er mensenrechtelijke bepalingen die het recht garanderen om te profiteren van wetenschappelijke vooruitgang (zie: het bevorderen van onderzoek).

Bescherming van proefpersonen

Vanuit een internationaal en Europees mensenrechten perspectief is er een absoluut verbod op marteling en het onderworpen worden van niet-consensuele medische en wetenschappelijke experimenten.⁵⁷ Dit betekent dat niet-consensuele medische en wetenschappelijke experimenten op geen enkele manier en onder geen enkele omstandigheden geoorloofd zijn. Het uitvoeren hiervan leidt dan automatisch tot een schending van internationale en regionale mensenrechten.

Geïnformeerde toestemming

Geïnformeerde toestemming speelt hierin onlosmakelijk een cruciale rol en verschillende rechten benadrukken dit. Artikel 5 van het Verdrag inzake de Bescherming van de Rechten van de Mens en Biogeneeskunde schrijft voor dat interventies alleen mogen worden uitgevoerd nadat een persoon vrij

54 Zie bijlage O voor een schematisch overzicht van belangrijke mensenrechten bepalingen. Belangrijke verdragen onder het VN-systeem zijn: het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke Rechten (IVBPR); het Internationaal Verdrag inzake Economische, Sociale en Culturele Rechten (IVESCR); Verdrag inzake de rechten van het kind (IVRK); Verdrag inzake de rechten van mensen met een beperking (VN-verdrag Handicap). Belangrijke verdragen onder het regime van de Europese Unie zijn: het Handvest van de Grondrechten van de EU; Belangrijke verdragen onder het systeem van de Raad van Europa zijn: het Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens (EVRM); het Europees Sociaal Handvest (ESH); Het niet door Nederland geratificeerde Biogeneeskunde verdrag (Oviedo convention CETS 164); zie ook: [Mensenrechten Nederland | rijksoverheid.nl](https://www.mensenrechten.nl).

55 Dute & Heringa 2013, p. 362.

56 Zie onder andere art. 3 en 8 EVRM; art. 12 IVESC; Art. 15 en 25 IVBPR.

57 Zie art. 7 IVBPR; art. 15 VN-verdrag Handicap; art. 3 EVRM.

zijn of haar geïnformeerde toestemming heeft gegeven ('informed consent').⁵⁸ Het recht op gezondheid, specifiek zoals vastgelegd in het Verdrag inzake de uitbanning van alle vormen van discriminatie van vrouwen erkent ook het recht van de vrouw om "volledig geïnformeerd, door goed opgeleid personeel, te worden van hun opties als ze toestemming voor [...] onderzoek".⁵⁹ Bij het inlichten van proefpersonen kan dan gedacht worden aan onder andere "de verwachte voordelen, potentiële nadelige effecten van voorgestelde ingrepen en de beschikbare alternatieven".⁶⁰ Ook in de jurisprudentie van het Europese Hof voor de Rechten van de Mens is vastgelegd dat een patiënt uitdrukkelijke, vrije en geïnformeerde toestemming moet geven, behalve als sprake is van een noodsituatie waarin medische behandeling niet kan worden uitgesteld en toestemming van de patiënt niet kan worden verkregen.⁶¹

Ook de interpretatie van het recht op gezondheid onder het VN-Verdrag Handicap geeft een uitgebreide uitleg over de mensenrechten-standaard van geïnformeerde toestemming voor mensen met een handicap. Het rapport van de Speciale Rapporteur inzake de Rechten van Mensen met een Handicap noemt dat opgelegde niet-consensuele onderzoeken en experimenten bij mensen met een handicap goedgekeurd kunnen worden onder andere onder de Oviedo Conventie en door verschillende VN-verdragsorganen.⁶² Deze praktijk staat op gespannen voet met de standaarden van het VN-Verdrag handicap dat namelijk "elke vorm van dwang op de basis van daadwerkelijke of waar te nemen handicaps verbiedt, zelfs als bijkomende factoren of criteria gebruikt worden om dit te rechtvaardigen".⁶³ Alleen in uiterste gevallen, waar het onmogelijk is dat een persoon met een handicap zijn of haar geïnformeerde toestemming geeft, kan er worden teruggevallen op "de beste interpretatie van wil en voorkeur".⁶⁴ In de context van de gezondheidszorg leidt de behandeling van een patiënt met een handicap zonder geïnformeerde toestemming automatisch tot een schending van zijn of haar rechten.⁶⁵ Het is dan logisch dat deze lijn van redenering doorgetrokken wordt naar de context van medisch-wetenschappelijk onderzoek en/of experimenten.

Bescherming van persoonsgegevens

Daarnaast vragen ook meerdere mensenrechten, waaronder het recht op gezondheid, om de bescherming van persoonsgegevens.⁶⁶ In de Europese setting zijn vooral artikel 8 van het Europees Verdrag van de Rechten van de Mens (EVRM), dat het recht op eerbiediging van privé-, familie- en gezinsleven verankert, en artikel 7 en artikel 8 van het Europees Handvest van de Grondrechten van de Europese Unie (Europees Handvest) van belang. Respectievelijk schrijven deze bepalingen het recht

58 Art. 5 Oviedo convention CETS 164.

59 CEDAW 1999, §20.

60 CEDAW 1999, §20.

61 EHRM 20 september 2022, ECLI:CE:ECHR:2022:0920JUD004339913.

62 UN General Assembly 2018, §14.

63 UN General Assembly 2018, §14.

64 UN General Assembly 2018, §15.

65 UN General Assembly 2018, §39.

66 CESCR 2000, §3.

op de eerbiediging van het privéleven en van het familie- en gezinsleven, en het recht op bescherming van persoonsgegevens voor.⁶⁷

Als het specifiek aankomt op onderzoek met kinderen als proefpersonen weegt de dimensie van de bescherming van de proefpersoon zwaarder mee: volgens het recht op gezondheid onder het VN Kinderrechtenverdrag (IVRK), is onderzoek met kinderen als proefpersonen alleen in overeenstemming met mensenrechten als het voldoet aan de principes en bepalingen van de *Convention and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*.⁶⁸ In zulke onderzoeken weegt het belang van het kind altijd zwaarder mee dan het belang van de maatschappij of de wetenschap.⁶⁹

Het bevorderen van onderzoek

Staten hebben mensenrechtenverplichtingen om medisch-wetenschappelijk onderzoek te bevorderen. Het derde duurzame ontwikkelingsdoel van de VN, wat weliswaar niet bindend maar wel gezaghebbend is, streeft naar goede gezondheid en welzijn en noemt dan ook als subdoel het ondersteunen van “onderzoek en ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen voor overdraagbare en niet-overdraagbare ziekten [...]”.⁷⁰ In meerdere bepalingen van internationale mensenrechten kunnen bindende mensenrechten verplichtingen worden geïdentificeerd die Staten verplichten medisch-wetenschappelijk onderzoek te bevorderen.

Artikel 12 van het IVESCR erkent het recht op de hoogst haalbare standaard van gezondheid. Algemene Aanbeveling No. 14 – inzake het recht op gezondheid – stelt dat onder de verplichting om dit recht te verwezenlijken Staten medisch onderzoek moeten bevorderen.⁷¹ Hierin wordt onderzoek met betrekking tot de gezondheid gezien als één van de factoren die erkend moet worden in strategieën om positieve gezondheidsresultaten te stimuleren. Deze strategieën moeten uiteindelijk bijdragen aan het “creëren, onderhouden en herstellen van de volksgezondheid”.⁷² Medisch onderzoek, inclusief medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen, speelt dus een belangrijke rol in het vervullen van het recht op gezondheid.

Wetenschappelijke vooruitgang

Een verdere basis van de verplichting om medisch-wetenschappelijk onderzoek te bevorderen ligt daarnaast verankerd in artikel 15 (van het) IVESCR, het recht van de bevolking als geheel om de voordelen te genieten van de wetenschappelijke vooruitgang en de toepassing daarvan.⁷³ De

67 Zie art. 8 EVRM; Art. 7 en 8, Handvest EU.

68 CRC 2013, §85.

69 CRC 2013, §85.

70 Duurzaam Ontwikkelingsdoel 3.9b.

71 CESCR 2000, §36.

72 Vertaald door de auteurs; CESCR 2000, §37.

73 Zie art. 15 IVESC.

samenhang van dit recht met het recht op gezondheid, zoals vastgelegd in artikel 12 van het IVESCR, is duidelijk: “het recht de voordelen te genieten van de wetenschappelijke vooruitgang en de toepassing daarvan is instrumenteel voor het verwezenlijken van het recht op gezondheid”.⁷⁴ Het is immers onmogelijk om ziektes te voorkomen en te behandelen zonder de ontwikkeling van onder andere vaccinaties of behandelingen.⁷⁵ Het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek en vooruitgang is dan ook een wezenlijke dimensie in de realisering van artikel 12, tweede lid, onderdeel c, namelijk het “voorkomen, behandelen en bestrijden van epidemische ziekten, alsmede van beroepsziekten en andere ziekten”.⁷⁶ Dezelfde benadering is ook zichtbaar in de interpretaties van het recht op gezondheid onder overige, onder andere thematische, verdragen.⁷⁷ Deze interpretaties benadrukken dat wetgeving en beleid aangaande gezondheid en bepaalde interventies op bevolkings- en individueel niveau gebaseerd moeten zijn op wetenschappelijk bewijs.⁷⁸ Medisch-wetenschappelijk onderzoek ligt dan ook aan de basis van de uitvoering van het recht op gezondheid. Dat volgt ook uit de Verklaring van Helsinki.

Aan de andere kant benadrukt Algemene Aanbeveling No. 25 inzake het recht op de wetenschappelijke vooruitgang en de toepassing daarvan dat dit recht niet absoluut is, maar beperkt kan worden, mits gerechtvaardigd volgens artikel 4 IVESCR.⁷⁹ Dit betekent dat een beperking gerechtvaardigd is als het voldoet aan drie eisen, namelijk dat (1) de beperking basis heeft in het recht, (2) de beperking in overeenstemming is met de essentie van het beperkte recht en (3) de beperking als doel heeft het bevorderen van het algemene welzijn van de maatschappij.⁸⁰ Dit laat dus zien dat het mogelijk is het recht op wetenschappelijke vooruitgang rechtmatig te limiteren, en dat het voortschrijden van de wetenschap rechtmatig in het geding kan komen als, bijvoorbeeld, individuele rechten van proefpersonen op het spel staan.

Als laatste richt Algemene Aanbeveling No. 25 zich op wetenschappelijk onderzoek waarmee gezondheidsrisico's gemoeid zijn, voor zowel participanten in het onderzoek als de impact/de effecten van de toepassing van het onderzoek. In deze geest wordt voorgeschreven dat de Staat risico's moet voorkomen en verlichten door middel van voorzorgsmaatregelen en de bescherming van participanten in wetenschappelijk onderzoek.⁸¹

74 Vertaald door de auteurs; CESCR 2020, §67.

75 CESCR 2020, §67.

76 Zie art. 12 lid 2 onder c IVESCR; CESCR 2020, §67.

77 CEDAW 1999, §9; CRC 2013, §3, 16, 32, 116; UN General Assembly 2018, §10.

78 CEDAW 1999, §9; CRC 2013, §3, 16, 32, 116; UN General Assembly 2018, §10.

79 Het specifieke voorbeeld genoemd in CESCR 2020 §68 is onderzoek met substanties die verboden zijn onder internationale conventies, zoals de Single Convention on Narcotic Drugs uit 1961, de Convention on Psychotropic Substances uit 1971 en de UN Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances uit 1988.

80 Art. 4 IVESCR.

81 CESCR 2020, §71.

2.4.2 Europese verordeningen

In de vorige wetsevaluatie is geconstateerd dat de werking van de WMO onder steeds grotere invloed komt te staan van Europese regelgeving. Daarbij vroegen de onderzoekers zich af of hierdoor de balans tussen bescherming aan proefpersonen en het niet onevenredig belemmeren van wetenschapsbeoefening in gevaar zou komen.⁸² Men maakte zich zorgen over de mogelijke toename van administratieve lasten voor toetsingscommissies door nieuwe regels en procedures die door Europese regelgeving worden geïntroduceerd. Ook zou moeten worden gekeken of deze potentiële lastenverzwaring in verband te brengen is met het decentrale toetsingssysteem in Nederland.

De van toepassing verklaring van de CTR, MDR, IVDR en – in mindere mate – de AVG laat de steeds groter wordende invloed van Europese regelgeving op het verrichten van (medisch) wetenschappelijk onderzoek zien. Door de inwerkingtreding van de eerste drie verordeningen zijn zowel op nationaal niveau, als op Europees niveau belangrijke wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op het systeem en de toepassing van de WMO.⁸³ Hoewel de AVG niet is toegespitst op medisch-wetenschappelijk onderzoek, zijn privacy en gegevensbescherming van groot belang voor alle vormen van wetenschappelijk onderzoek waarbij mensen en/of persoonsgegevens betrokken zijn. De AVG is bovendien gebaseerd op vergelijkbare fundamentele mensenrechtenprincipes als de wetgeving die van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek met menselijke deelnemers. Daarnaast speelt privacywetgeving een belangrijke rol bij niet-WMO-plichtig onderzoek. Vooral in de gevallen dat sprake is van nader gebruik van patiëntengegevens.⁸⁴ Voor de afbakening WMO-plichtig onderzoek en niet-WMO-plichtig onderzoek zie paragraaf 2.5.

Om aan de CTR en de MDR en IVDR uitvoering te geven is de WMO op een aantal punten gewijzigd. Noemenswaardige wijzigingen zijn:

- De definitie van ‘wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen’ luidt: een klinische proef waarop Verordening (EU) 536/2014 van toepassing is;
- Bepaalde artikelen uit de WMO worden niet van toepassing verklaard: Het bepaalde in de artikelen 2, eerste en derde lid, 2a, 3, 3a, eerste tot en met derde lid, 4, 5, 6, tweede tot en met negende lid, 8, tweede lid, 9, 10, 10a, 11, 12, 13, 21 en 30 is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.
- Geheel paragraaf 5a ‘Aanvullende regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen’ komen te vervallen;
- Artikel 17a wordt toegevoegd over de bevoegdheden en werkzaamheden van de commissies.

82 Ploem e.a. 2018, p. 64.

83 In deze evaluatie is niet expliciet gekeken of alle lagere regelgeving op grond van de WMO (inclusief de richtlijnen van de CCMO) naar aanleiding van de meest recente wijzigingen van de WMO en de invoering van de CTR, MDR en IVDR zijn aangepast of ingetrokken. Deze evaluatie richt zich op de WMO.

84 Niet-WMO-plichtig onderzoek en ethische toetsing.

- Artikel 23 wordt toegevoegd houdende dat een belanghebbende administratief beroep kan instellen bij de centrale commissie tegen een besluit dat genomen is op grond van de verordening.
- Artikel 33a wordt toegevoegd over de bevoegdheid van het Staatstoezicht tot het opleggen van een last onder dwangsom.
- Artikel 33b wordt toegevoegd over de bevoegdheid van de Minister van VWS tot het opleggen van een bestuurlijke boete.⁸⁵

Om de impact van deze Europese verordeningen op de WMO te analyseren worden hierna deze Europese verordeningen nader uiteengezet. Belangrijk is te vermelden dat de juridische basis voor het aannemen van de drie genoemde verordeningen te vinden is in het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). De exacte grondslag zal per verordening worden besproken.

Clinical Trials Regulation

Op 31 januari 2022 is Verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, ofwel Clinical Trials Regulation (CTR), van toepassing verklaard. Het aannemen van deze verordening berust op de dubbele rechtsgrondslag van artikel 114 en artikel 168, lid 4, onder c), VWEU. De wetgever legt in overweging 82 CTR deze dubbele rechtsgrondslag nader uit:

“Zij heeft tot doel een interne markt voor klinische proeven en geneesmiddelen voor menselijk gebruik tot stand te brengen, uitgaande van een hoog beschermingsniveau voor de gezondheid. Tegelijkertijd stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen om gemeenschappelijke veiligheidskwesties het hoofd te bieden. Beide doelstellingen worden tegelijkertijd nagestreefd. Zij zijn onverbreekbaar met elkaar verbonden en de ene is niet secundair ten opzichte van de andere. Op basis van artikel 114 VWEU harmoniseert deze verordening de voorschriften voor de uitvoering van klinische proeven in de Unie, waarmee de werking van de interne markt wordt verzekerd met het oog op de uitvoering van een klinische proef in verscheidene lidstaten, de aanvaardbaarheid in de hele Unie van gegevens die in een klinische proef worden gegenereerd en worden ingediend in een aanvraag tot toelating van een andere klinische proef of in een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, alsook het vrije verkeer van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt. Op basis van artikel 168, lid 4, onder c), VWEU stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen door te waarborgen dat gegevens die in klinische proeven worden gegenereerd betrouwbaar en robuust zijn, waarmee wordt gegarandeerd dat behandelingen en geneesmiddelen die geacht worden een verbetering van de behandeling van patiënten in te houden op betrouwbare en robuuste gegevens berusten. Bovendien stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen die in een klinische proef worden

⁸⁵ *Stb.* 2017, 147.

gebruikt, waarmee de veiligheid van de proefpersonen van een klinische proef wordt gewaarborgd.”⁸⁶

Daarnaast wijst de eerste overweging van de CTR er nadrukkelijk op dat de rechten, de veiligheid, de waardigheid en het welzijn van proefpersonen moeten worden beschermd en dat de belangen van proefpersonen altijd prevaleren boven alle andere belangen. Daarnaast moeten bij klinische proeven, betrouwbare en robuuste gegevens worden gegenereerd.⁸⁷ Tegelijkertijd stelt de vierde overweging van de CTR dat het doel van de CTR is om de toetsingsprocedures binnen Europa te harmoniseren en te vereenvoudigen.⁸⁸

Het lijkt erop dat het tweeledige hoofddoel van de WMO (i.e. bescherming aan proefpersonen bieden zonder de wetenschapsbeoefening onevenredig te belemmeren) overeenkomt met dat van de CTR.

Medical Devices Regulation

Op 26 mei 2021 is Verordening 2017/745 betreffende medische hulpmiddelen, ofwel Medical Devices Regulation (MDR), van toepassing verklaard. Aanvankelijk was de planning dat de verordening een jaar eerder van toepassing zou worden, maar door de COVID-pandemie is ervoor gekozen deze datum op te schuiven.⁸⁹ Deze verordening biedt een wettelijk kader voor medische hulpmiddelen anders dan in-vitrodiagnostiek bieden waarbij een hoog niveau van veiligheid en gezondheid wordt gewaarborgd wordt en dat tegelijkertijd innovatie ondersteunt.⁹⁰ Waar de CTR enkel toeziet op de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, heeft de MDR een bredere opzet. De wetgever legt in overweging 2 MDR het doel van de Verordening als volgt uit:

“Deze verordening heeft tot doel het soepel functioneren van de interne markt voor medische hulpmiddelen te garanderen, uitgaande van een hoog beschermingsniveau voor de gezondheid van patiënten en gebruikers, en rekening houdend met de kleine en middelgrote ondernemingen (kmo's) die in deze sector actief zijn. Tegelijkertijd stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan medische hulpmiddelen, teneinde tegemoet te komen aan gemeenschappelijke veiligheidsbezwaren ten aanzien van dergelijke producten. Beide doelstellingen worden gelijktijdig nagestreefd, zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden waarbij de ene niet ondergeschikt is aan de andere. Op grond van artikel 114 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU) harmoniseert deze verordening de voorschriften voor het in de handel brengen en de ingebruikneming op de markt van de Unie van medische hulpmiddelen en hun toebehoren, waardoor deze onder het beginsel van het vrije verkeer van goederen vallen. Op grond van artikel 168, lid 4, onder c), VWEU stelt deze verordening hoge kwaliteits- en

86 Verordening (EU) 536/2014.

87 Verordening (EU) 536/2014.

88 Verordening (EU) 536/2014.

89 OJ L 130, 2020 p. 18.

90 Overweging 1 MDR.

veiligheidseisen aan medische hulpmiddelen door onder meer te waarborgen dat gegevens die in het kader van klinisch onderzoek worden gegenereerd betrouwbaar en degelijk zijn en dat de veiligheid van de proefpersonen die aan een klinisch onderzoek deelnemen, wordt beschermd.”⁹¹

Een van de manieren waarop kwaliteit en veiligheid kunnen worden gewaarborgd, is door het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In hoofdstuk VI van de MDR staan specifieke bepalingen omtrent klinisch onderzoek.

In Vitro Diagnostics Regulation

Op 26 mei 2022 is Verordening 2017/746 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, ofwel In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR), van toepassing verklaard.⁹² De wetgever legt in overweging 2 IVDR het doel van de Verordening als volgt uit:

“Deze verordening heeft tot doel het soepel functioneren van de interne markt voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek te garanderen, uitgaande van een hoog beschermingsniveau voor de gezondheid van patiënten en gebruikers, en rekening houdend met de kleine en middelgrote ondernemingen (kmo's) die in deze sector actief zijn. Tegelijkertijd stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, teneinde tegemoet te komen aan gemeenschappelijke veiligheidsbezwaren ten aanzien van dergelijke producten. Beide doelstellingen worden gelijktijdig nagestreefd, zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden waarbij de ene niet ondergeschikt is aan de andere. Op grond van artikel 114 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU) harmoniseert deze verordening de voorschriften voor het in de handel brengen en de ingebruikneming op de markt van de Unie van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en hun toebehoren, waardoor deze onder het beginsel van het vrije verkeer van goederen vallen. Op grond van artikel 168, lid 4, onder c), VWEU stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek door onder meer te waarborgen dat gegevens die in het kader van prestatiestudies worden gegenereerd betrouwbaar en degelijk zijn en dat de veiligheid van de proefpersonen die aan prestatiestudies deelnemen, wordt beschermd.”⁹³

Een van de manieren waarop kwaliteit en veiligheid kunnen worden gewaarborgd, is door het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In hoofdstuk VI van de IVDR staan specifieke bepalingen omtrent prestatiestudies.

91 Verordening (EU) 2017/745.

92 OJ L 9 2022, p. 3.

93 Verordening (EU) 2017/746.

Algemene verordening gegevensbescherming

Op 25 mei 2018 is Verordening 679/2016 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, ofwel in het Engels aangeduid als de General Data Protection Regulation (GDPR) en in het Nederlands als de Algemene verordening gegevensbescherming (AVG), van toepassing verklaard.⁹⁴ De wetgever legt in overweging 1, 2 en 12 AVG het doel en de grondslag van de Verordening als volgt uit:

“De bescherming van natuurlijke personen bij de verwerking van persoonsgegevens is een grondrecht. Krachtens artikel 8, lid 1, van het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie (het „Handvest”) en artikel 16, lid 1, van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU) heeft eenieder recht op bescherming van zijn persoonsgegevens. (...)

De beginselen en regels betreffende de bescherming van natuurlijke personen bij de verwerking van hun persoonsgegevens dienen, ongeacht hun nationaliteit of verblijfplaats, in overeenstemming te zijn met hun grondrechten en fundamentele vrijheden, met name met hun recht op bescherming van persoonsgegevens. Deze verordening beoogt bij te dragen aan de totstandkoming van een ruimte van vrijheid, veiligheid en recht en van een economische unie, alsook tot economische en sociale vooruitgang, de versterking en de convergentie van de economieën binnen de interne markt en het welzijn van natuurlijke personen. (...)

Artikel 16, lid 2, VWEU machtigt het Europees Parlement en de Raad om de regels vast te stellen betreffende de bescherming van natuurlijke personen ten aanzien van de verwerking van persoonsgegevens, alsmede de regels betreffende het vrije verkeer van die gegevens.”⁹⁵

Bescherming van persoonsgegevens sinds de derde wetsevaluatie WMO

Een belangrijke constatering in de derde wetsevaluatie is het feit dat de in de WMO neergelegde bepalingen (met name artikel 3 WMO) niet goed toepasbaar zijn op onderzoek waarbij niet zozeer de fysieke en psychische risico's maar de risico's inzake de bescherming van persoonsgegevens van proefpersonen centraal staan. Artikel 12 van de WMO is weinig specifiek en laat veel ruimte voor interpretatie. Hierdoor bestaat de kans dat toetsingscommissies dit artikel verschillend interpreteren en dat op dit punt verschillend getoetst wordt.⁹⁶ Dit zou de rechtszekerheid in gevaar brengen. Het strekte dan ook tot aanbeveling dat de minister van VWS zorg dient te dragen voor de ontwikkeling van een 'privacykader' voor WMO-onderzoek wordt ontwikkeld.⁹⁷

In zijn brief gaf de minister op deze aanbeveling de volgende reactie:

94 Verordening (EU) 2016/679.

95 Verordening (EU) 2016/679.

96 Ploem 2018, p. 13.

97 Ploem 2018, p. 13; Ploem 2018a, p. 547-547.

- “Er lopen verschillende initiatieven voor het verschaffen van duidelijkheid over de AVG:
- De CCMO heeft op haar website de gevolgen van de AVG voor de uitvoering van de WMO toegelicht. Daarnaast heeft zij de modeltekst van het proefpersoneninformatieformulier (PIF) uitgebreid, aangescherpt en verduidelijkt.
 - In de BROK-cursus (basiscursus regelgeving en organisatie klinisch wetenschappelijk onderzoek) wordt aandacht besteed aan de AVG. Deze cursus is verplicht voor alle onderzoekers van universitair medische centra.
 - Onderzoekers van de 26 ziekenhuizen die aangesloten zijn bij de samenwerkende topklinische opleidingsziekenhuizen (STZ) volgen de verplichte GCP-cursus (good clinical practice cursus), dat een onderdeel is van de BROK-cursus en waarbij ook aandacht wordt besteed aan de AVG.
- Ik ben ervan overtuigd dat deze initiatieven onderzoekers voldoende handvatten bieden voor de omgang met de AVG bij WMO-onderzoek.”⁹⁸

Gegevensbeschermingsnormen

Ondanks de bovenstaande initiatieven blijft er enige onduidelijkheid bestaan over de normen waaraan moet worden voldaan als het gaat om gegevensbescherming bij WMO-onderzoek. Een voorbeeld is de vraag naar verenigbaarheid tussen de AVG met de CTR, MDR en IVDR betreffende het hergebruik van persoonsgegevens verkregen uit medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Een ander concreet voorbeeld was de nasleep van het *Schrems II* arrest waarin het Europese Hof van Justitie het zogenoemde *privacy shield* tussen Europa en de Verenigde Staten ongeldig verklaarde.⁹⁹ Hiermee gaf het Hof aan dat de gegevensbescherming in de VS niet hetzelfde niveau heeft als de bescherming binnen Europa. De CCMO publiceerde in 2021 naar aanleiding van dit arrest een notitie om duidelijkheid te verschaffen over doorgifte van gegevens van proefpersonen naar landen buiten de Europese Unie. Een aantal maanden later trok zij deze notitie weer in met als reden dat de definitieve aanbevelingen van de *European Data Protection Board (EDPB)* op dat moment waren gepubliceerd en deze aanbevelingen leidend zijn.¹⁰⁰

Gedragscode gezondheidsonderzoek

In januari 2022 is de gedragscode gezondheidsonderzoek gepubliceerd door COREON.¹⁰¹ Deze gedragscode gezondheidsonderzoek heeft betrekking op het verantwoord omgaan met (persoons)gegevens en lichaamsmateriaal bij gezondheidsonderzoek. Ondanks dat er brede consensus bestaat over de inhoudelijke normen van de gedragscode bij de veldpartijen, is deze niet

98 *Kamerstukken II* 2018/19, 29 963, nr. 19, p. 3.

99 HvJ EU 16 juli 2020, C-311/18, ECLI:EU:C:2020:559.

100 CCMO, Jaarverslag 2021, Juridische ontwikkelingen in 2021 | ccmo.nl.

101 COREON, (Commissie Regelgeving Onderzoek) is een inhoudelijk en deskundig netwerk dat zich inzet voor een evenwichtige regulering van (observatieel) gezondheidsonderzoek en een adequate toepassing van die regelgeving, zie: Over COREON | coreon.org.

ter beoordeling voorgelegd aan de Autoriteit Persoonsgegevens (AP). De reden hiervoor is tweeledig, aldus COREON:

“Ten eerste neemt de AP alleen Gedragscodes in behandeling die ook voorzien of gaan voorzien in een extern onafhankelijk toezichtsorgaan. Voor zover zulk toezicht ook echt verplicht is voor een Gedragscode, laat zich dit voor het gezondheidsonderzoek echter niet op afzienbare termijn via een Gedragscode regelen. Ten tweede meent de AP dat de AVG en Nederlandse wetgeving op dit moment geen ruimte laten voor algemene toestemming voor nader gebruik zoals de Gedragscode dat voor zich ziet. Toestemming moet wat de AP betreft altijd voldoen aan de vereisten die de AVG daaraan stelt, terwijl de Nederlandse wet alleen een uitzondering op toestemming voor uitzonderlijke situaties mogelijk zou maken. Wat de opstellers van de Gedragscode betreft zit dat toch anders. De juridische toelichting van de Gedragscode gaat hierop in.”¹⁰²

De CCMO verwijst op haar website bij de informatie voor onderzoekers wel expliciet naar de gedragscode en omschrijft deze als “een nadere uitleg van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), de Uitvoeringswet AVG en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo).”¹⁰³

2.5 Reikwijdte van de WMO

De reikwijdte van de WMO is enerzijds relevant voor de vraag of een toetsing op grond van de WMO – al dan niet in samenhang met de CTR, MDR of IVDR – nodig is, dan wel een toetsing onder een ander toetsingsregime. Anderzijds is de afbakening relevant voor de vraag aan welke regelgeving moet worden voldaan.

Definitie van ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek’

De eisen die voortvloeien uit de WMO gelden enkel voor ‘WMO-plichtig’ onderzoek. Volgens artikel 1 lid 1 onder b van de WMO is wetenschappelijk onderzoek ‘WMO-plichtig’ als het gaat om:

- 1 Medisch-wetenschappelijk onderzoek, en als
- 2 Personen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen of als men aan hen een bepaalde gedragswijze oplegt.

Voldoet het onderzoek niet aan deze twee voorwaarden dan is het onderzoek niet-WMO-plichtig.

Voorwaarde 1: Medisch-wetenschappelijk onderzoek

De medische component van onderzoek wordt omschreven als:

¹⁰² Gedragscode gezondheidsonderzoek | coreon.org.

¹⁰³ Gedragscode Gezondheidsonderzoek | Onderzoekers | ccmo.nl.

“onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte) ...”¹⁰⁴

De wetenschappelijke component is terug te vinden in het volgende deel van de definitie:

“onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag (...) door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.”¹⁰⁵

De voornoemde definitie is afkomstig uit de ‘CCMO-notitie definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek’. In 2005 gaf de CCMO al aan dat betere definiëring in de WMO wenselijk is maar dat de notitie als nadere invulling kan worden gezien van het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek genoemd in artikel 1 lid 1 onder b van de WMO. Zowel in de tweede als derde wetsevaluatie heeft men aanbevolen dat de CCMO richtlijnen inzake de reikwijdte van de WMO dient op te stellen, waarin alle deelaspecten van de reikwijdte aan bod komen.¹⁰⁶ Sinds de derde wetsevaluatie is door de CCMO geen nieuwe richtlijn gepubliceerd op het gebied van de reikwijdte van de WMO.

Gedragwetenschappelijk onderzoek

Gedragwetenschappelijk onderzoek kan ook onder de definitie vallen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De CCMO schrijft in 2001 een notitie waarin wordt aangegeven dat “*bij gebrek aan een precieze definitie van het begrip ‘medisch-wetenschappelijk’ in zijn algemeenheid vanuit worden gegaan dat aan gedragwetenschappelijk onderzoek een medisch-wetenschappelijke component kan worden verondersteld wanneer dit onderzoek in beginsel tot nieuwe inzichten in de medische wetenschap c.q. de geneeskunst kan leiden.*”¹⁰⁷ Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan onderzoek binnen de klinische psychologie naar de verwerking van ernstige gebeurtenissen of een gedragwetenschappelijk onderzoek naar stress-gerelateerde migraine. Net als bij de definitie van ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek’, moeten we ons ervan bewust zijn dat deze notitie betreffende het gedragwetenschappelijk onderzoek dateert uit 2001.¹⁰⁸

104 CCMO 2005 p. 3.

105 CCMO 2005 p. 3.

106 Ploem 2018, p. 14, 89.

107 CCMO 2001, p. 1.

108 De kans bestaat dat sinds dien het gedragwetenschappelijk onderzoek aan veranderingen onderhevig is, echter het uitzoeken of dat daadwerkelijk zo is viel niet binnen de scope van deze wetsevaluatie.

Blootstellingsonderzoek

Onderzoek waarbij proefpersonen worden blootgesteld aan bepaalde stoffen en deze blootstelling risico's voor de gezondheid met zich meebrengt (zoals onderzoek naar cosmetica, schoonmaakmiddelen, verf en bestrijdingsmiddelen) valt ook binnen de reikwijdte van de WMO.¹⁰⁹

Voorwaarde 2: Handelingen of gedragswijzen

Indien er sprake is van medisch-wetenschappelijk onderzoek, is de WMO pas van toepassing als in het kader van dat onderzoek personen aan handelingen worden onderworpen of als men aan hen bepaalde gedragswijzen oplegt. Er kan worden gesteld dat hiervan sprake is wanneer een proefpersoon (zowel een patiënt als een vrijwilliger) iets moet ondernemen of nalaten in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Hierbij speelt het mogelijke risico geen rol waardoor ook (bijna) risicoloos onderzoek onder de WMO kan vallen. In een onderzoeksetting kunnen mensen ook worden onderworpen aan extra handelingen of opgelegde gedragsregels zonder dat er nieuwe behandelingen of procedures worden getest. Het doel van zogenoemd 'observationeel onderzoek' is om inzicht te verkrijgen in specifieke fysieke en/of psychische condities van zowel zieke als gezonde proefpersonen zonder dat de onderzoeker iets probeert te veranderen. Dossieronderzoek met patiëntgegevens of met lichaamsmateriaal dat al beschikbaar is of het observeren van patiënten tijdens een reguliere behandeling zijn echter vormen van observationeel onderzoek dat buiten de reikwijdte van de WMO valt. Hierbij worden namelijk geen extra handelingen verricht of specifieke gedragsregels opgelegd. Het afnemen van een vragenlijst is over het algemeen ook niet-WMO-plichtig. Echter, de frequentie waarmee de vragenlijst ingevuld moet worden, de duur van het invullen, de doelgroep waarbij de vragenlijst wordt afgenomen en/of de inhoud van de vragen kan tot gevolg hebben dat een vragenlijstsonderzoek toch als een aanzienlijke belasting gezien wordt en alsnog onder de reikwijdte van de WMO valt.¹¹⁰

Experimentele behandeling

Indien een nieuwe operatietechniek, een hulpmiddel dat nog in ontwikkeling is, of behandeling wordt toegepast bij één of slechts enkele patiënten, uitsluitend met het oog op de individuele patiëntenzorg en zonder enig wetenschappelijk doel, dan wordt dit beschouwd als een experimentele behandeling die niet onder de WMO valt.¹¹¹ Aangezien het hier gaat om zeer uitzonderlijke situaties kan het voorkomen dat er geen tijd is om een formeel onderzoeksprotocol op te stellen, of dat de relevantie van de nieuwe behandeling onzeker is. Dit gebeurt wanneer een arts bijvoorbeeld een uitbehandelde patiënt een laatste kans wil bieden. Ondanks dat de WMO op een dergelijke behandeling niet van toepassing is, valt deze wel onder andere geldende kwaliteitswetgeving, zoals de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg, de Wet kwaliteit klachten en geschillen zorg en de Wet op de

109 Gezondheidsraad 2004; *Kamerstukken II* 2004-2005, 29 963, nr. 2, p. 3.

110 Dute 2009, p. 430; zie ook: *Kamerstukken II* 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 7; *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 11, p. 10; *Kamerstukken II* 1999/2000, 22 588, nr. 31, p. 12.

111 Ploem & Terwiel 2010, p. 1-4.

geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO). Onder deze wetgeving moet de patiënt zorgvuldig worden geïnformeerd over de toepassing van de experimentele behandeling, bij voorkeur schriftelijk, en moet er uitdrukkelijk om toestemming worden gevraagd. Bovendien moet de behandelaar nauwkeurige aantekeningen bijhouden in het medisch dossier over alle aspecten van de experimentele behandeling.

Biobankenonderzoek

De concept WzI heeft betrekking op nader gebruik voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. (Extra) afnames in het kader van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek vallen onder de WMO, zo blijkt uit de Memorie van Toelichting bij de concept WzI:

“Er is soms discussie welke afnames voor medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de WMO vallen. In de wetsgeschiedenis wordt duidelijk dat alle afnames ten behoeve van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek en dus ook zeer lichte ingrepen vallen onder de WMO.¹¹² Er is destijds bewust gekozen deze lichte categorie niet van de WMO af te zonderen, om te voorkomen dat men zo de toetsing ontduikt. Omwille van de duidelijkheid tussen de wetten wordt dat hier dan ook benadrukt: afnames ten behoeve van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek vallen onder de WMO. Afnames voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek vallen onder de concept WzI.”¹¹³

In ogenschouw moet worden genomen dat er naast de definitie ‘medisch-wetenschappelijk onderzoek’ nog een tweetal definities zijn gegeven van soorten onderzoek. Sinds de vorige evaluatie is de definitie van ‘wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen’ (artikel 1 lid 1 onder o) gewijzigd en is de definitie ‘wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen’ (artikel 1 lid 1 onder n) in de WMO geïntroduceerd.¹¹⁴ Op deze twee varianten van onderzoek zijn respectievelijk de CTR en MDR/IVDR van toepassing, sinds deze verordeningen van toepassing zijn geworden. Het is dan ook relevant om naar de definities van ‘wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen’ en ‘wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen’ uit de CTR en MDR/IVDR te kijken.

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt in de WMO gedefinieerd met een verwijzing naar het toepassingsgebied van de verordening. De CTR geeft een definitie voor een ‘klinische studie’, een ‘klinische proef’, een ‘klinische proef met beperkte interventie’ en een ‘studie zonder interventie’:

“**Klinische studie:** Onderzoek bij de mens dat bedoeld is om: a) de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen vast te stellen of te bevestigen; b) eventuele bijwerkingen van een of

112 *Kamerstukken I 1997/98*, 22 588 nr. 18b.

113 *Kamerstukken II 2020/21*, 35.844, nr. 3, p. 107.

114 *Kamerstukken II 2015/16*, 34429, nr. 3; *Kamerstukken II 2018/19*, 35043 nr. 3, p. 19-20.

meer geneesmiddelen vast te stellen, of c) de resorptie, distributie, metabolisering en uitscheiding van een of meer geneesmiddelen te bestuderen; teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid van die geneesmiddelen vast te stellen.”¹¹⁵

“Klinische proef: Een klinische studie die aan een of meer van de volgende voorwaarden voldoet: a) de indeling van de proefpersoon bij een bepaalde therapeutische strategie wordt van tevoren bepaald en behoort niet tot de normale klinische praktijk van de betrokken lidstaat; b) het besluit om de geneesmiddelen voor onderzoek voor te schrijven, wordt genomen samen met het besluit om de proefpersoon in de klinische studie op te nemen, of; c) aanvullende diagnostische of monitoringprocedures worden op de proefpersonen toegepast naast de normale klinische praktijk.”¹¹⁶

“Klinische proef met beperkte interventie: Een klinische proef die aan alle volgende voorwaarden voldoet: a) de geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, zijn toegelaten; b) volgens het protocol van de klinische proef, i) worden de geneesmiddelen voor onderzoek overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt, of ii) is het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek op bewijs gebaseerd en wordt het gestaafd door gepubliceerd wetenschappelijk bewijs inzake de veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen voor onderzoek in een of meer van de betrokken lidstaten, en c) aanvullende diagnostische of monitoringprocedures leveren, ten opzichte van de normale klinische praktijk in een betrokken lidstaat, niet meer dan een minimaal additioneel risico of een minimale additionele belasting voor de veiligheid van de proefpersonen op.”¹¹⁷

“Studie zonder interventie: Een klinische studie die geen klinische proef is.”¹¹⁸

Zoals bij de Richtlijn 2001/20/EG ‘Goede klinische praktijken bij klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik’, ofwel Clinical Trial Directive (CTD) ook al het geval was, vallen klinische studies zonder interventie buiten het toepassingsgebied van de CTR.¹¹⁹ In de verordening is er echter voor gekozen om het begrip klinische proef, als categorie van klinische studies, nauwkeuriger te definiëren (zie bovenstaande definitie). Daarnaast is in de CTR de categorie van klinische proef met beperkte interventie toegevoegd, waarvoor op een aantal punten minder strenge voorschriften gelden.¹²⁰ Dit heeft echter geen gevolgen voor de verplichting om een onderzoeksvoorstel te laten beoordelen door een METC of de CCMO. Deze verplichting is voor al het onderzoek met geneesmiddelen dat binnen de reikwijdte van de CTR valt hetzelfde. Ondanks dat de definities in de CTR aangescherpt zijn, heeft dit geen grote veranderingen in reikwijdte tot gevolg. Dit

115 Art. 2 lid 2 onder 1 CTR.

116 Art. 2 lid 2 onder 2 CTR.

117 Art. 2 lid 2 onder 3 CTR.

118 Art. 2 lid 2 onder 4 CTR.

119 Art. 2 lid 2 onder 2 jo art. 1 CTR en art. 2 onder c jo art. 1 lid 1 CTD.

120 Overweging 3 en 11 CTR.

neemt echter niet weg dat het toepassingsgebied van de WMO feitelijk wordt ingeperkt bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor onderwerpen die rechtstreeks door de CTR worden gereguleerd.¹²¹

Wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen

Sinds maart 2022 bevat de WMO een definitie van ‘wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen’. Hieronder wordt verstaan: klinisch onderzoek waarop hoofdstuk VI van de MDR van toepassing is of een prestatiestudie waarop hoofdstuk VI van de IVDR van toepassing is.¹²² De wetgever gaat ervan uit dat de definitie van ‘klinisch onderzoek’ in de zin van de MDR samenvalt met de betekenis van ‘wetenschappelijk onderzoek’ die we kennen uit artikel 1 lid 1 onder b van de WMO.¹²³ Onder deze definitie valt ook klinisch onderzoek naar hulpmiddelen die ontwikkeld en gebruikt worden binnen zorginstellingen. De verordening geeft de volgende definitie voor ‘klinisch onderzoek’:

“Klinisch onderzoek: Systematisch onderzoek bij een of meer menselijke proefpersonen dat wordt uitgevoerd om de veiligheid of de prestaties van een hulpmiddel te beoordelen”¹²⁴

De MDR onderscheidt vervolgens in hoofdstuk VI drie kaders voor klinisch onderzoek, met verschillende vereisten en procedures, te weten (1) klinisch onderzoek voor conformiteitsdoeleinden, (2) Post-market clinical follow-up (PMCF) onderzoek met extra invasieve en/of belastende procedures en (3) overig klinisch onderzoek (zie verder uiteengezet in paragraaf 2.7.2). Een studie bestaande uit een klinisch onderzoek naar een medisch hulpmiddel en een klinische proef met een geneesmiddel, valt onder zowel de MDR als de CTR. In het geval dat een medisch hulpmiddel en een geneesmiddel samen een integraal product vormen dan bepaalt de beoogde functie van het integrale product of het onderzoek door de MDR of de CTR gereguleerd wordt.¹²⁵

PMCF-onderzoeken waarbij geen sprake is van (extra) invasieve en/ of belastende procedures, vallen niet binnen de reikwijdte van de MDR waardoor ze niet door een METC of de CCMO beoordeeld hoeven te worden. Hetzelfde geldt voor onderzoek met medische hulpmiddelen dat niet wordt verricht in het kader van conformiteitsdoeleinden, dat geen PMCF-onderzoek betreft en wat niet gecategoriseerd kan worden als ‘overig klinisch onderzoek’.

121 In artikel 1 lid 4 WMO worden de artikelen uit de WMO genoemd die niet meer van toepassing zijn op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

122 Art. 1 lid 1 onder n WMO; *Stb.* 2022, 112.

123 *Kamerstukken II* 2018/19, 35043 nr. 3, p. 19.

124 Art. 2 lid 45 MDR.

125 EU DG(SANTE), ‘CTR (EU) 536/2014 Q&A Versie 6.6’, p. 19; Voor nadere toelichting op wat wordt verstaan onder ‘integrale producten’ zie: MDCG 2022 – 5, p. 22-27.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek naar een medisch hulpmiddel – waarbij sprake is van verwaarloosbare risico's en belasting en dat gecategoriseerd kan worden als 'overig klinisch onderzoek' in de zin van artikel 82 MDR – is volgens de CCMO in sommige gevallen af te handelen als een zogenaamd 'niet-WMO-plichtig onderzoek'. Dit komt omdat de CCMO van mening is dat dergelijk onderzoek nu niet zwaarder getoetst zou moeten worden dan in het verleden.¹²⁶

Anderzijds lijkt het erop dat wanneer een onderzoek verricht wordt in het kader van conformiteitsdoeleinden (i.e. om te verifiëren of het hulpmiddel naar verwachting presteert en/of het de verwachte medische voordelen brengt en/of om de veiligheid, bijwerkingen en risico's van het hulpmiddel in kaart te brengen) het dan valt onder de MDR ongeacht of er sprake is van verwaarloosbare belasting. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat een aantal onderzoeken binnen de reikwijdte van de MDR valt dat eerder niet onder de reikwijdte van de WMO zou vallen, ondanks dat de wetgever ervan uitgaat dat de definitie van 'klinisch onderzoek' in de zin van de MDR samenvalt met de betekenis van 'wetenschappelijk onderzoek' in de zin van de WMO.

De reikwijdte van de definities 'klinisch onderzoek' en 'wetenschappelijk onderzoek' sluiten derhalve grotendeels maar niet naadloos op elkaar aan. Daarnaast geldt ook in het geval van wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen dat de reikwijdte van de WMO wordt beperkt voor zover het gaat om onderwerpen die direct door de MDR gereguleerd worden.¹²⁷

Wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek

In het geval van medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek stelt de wetgever dat de WMO van toepassing zal zijn op prestatiestudies, in de zin van hoofdstuk VI van IVDR.¹²⁸ Deze verordening geeft de volgende definitie voor 'prestatiestudie':

“Prestatiestudie: een studie die wordt uitgevoerd ter bepaling of bevestiging van de analytische of klinische prestaties van een hulpmiddel.”¹²⁹

Daarnaast geeft de IVDR nog een definitie van een subcategorie prestatiestudies, namelijk 'interventionele klinische prestatiestudie'

126 De CCMO is van mening dat toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek naar medisch-hulpmiddelen waarbij en de handelingen en de belasting en de risico's voor de proefpersonen als verwaarloosbaar worden gekwalificeerd niet zwaarder mag zijn dan in het verleden en dat dergelijk onderzoek dus niet onder de MDR getoetst hoeft te worden (zie stroomschema MDR-leidraad).

127 Artikel 1 lid 4 en 5 WMO; zie ook: *Kamerstukken II 2018/19, 35043 nr. 3, p. 19-20.*

128 *Kamerstukken II 2018/19, 35043 nr. 3, p. 19-20.*

129 Art. 2 lid 42 IVDR.

“interventionele klinische prestatie studie: een klinische prestatie studie waarbij de testresultaten van invloed kunnen zijn op besluiten inzake patiëntenzorg en/of kunnen worden gebruikt als richtsnoer voor de behandeling.”¹³⁰

Onderzoek naar de prestatie van een in-vitro diagnosticum (IVD) valt binnen de reikwijdte van de IVDR. Andere studies waarbij IVD's worden gebruikt in het kader van onderzoek (bijvoorbeeld het meten van een eindpunt), maar waarbij niet de prestatie van het IVD zelf wordt onderzocht, vallen buiten de reikwijdte van hoofdstuk VI van de IVDR. Deze studies vallen mogelijk wel onder de reikwijdte van de WMO.

Evenals de MDR, kent ook de IVDR verschillende kaders voor prestatie studies: (1) Prestatie studies met risico voor de proefpersoon (i.e. interventionele klinische prestatie studies of prestatie studies waarbij sprake is van invasieve bemonsteringen of handelingen of andere risico's ten behoeve van de studie), (2) prestatie studies met companion diagnostics en met risico voor de proefpersoon, (3) post-market performance follow-up (PMPF) studies met extra invasieve en/of belastende procedures en (4) prestatie studies (met companion diagnostics) zonder risico voor de proefpersoon (zie verder uiteengezet in paragraaf 2.7.2). Een studie bestaande uit een prestatie studie naar een IVD en een klinische proef met een geneesmiddel, valt onder zowel de IVDR als de CTR.¹³¹

Prestatie studies zonder risico voor proefpersoon hoeven volgens de IVDR niet getoetst te worden door een erkende METC of CCMO. Desalniettemin moeten dergelijke studies wel voldoen aan de vereisten uit artikel 56 en 57 IVDR en aan vereisten uit de AVG. De CCMO geeft hierbij aan dat dergelijke studies mogelijk nog wel een METC-beoordeling nodig hebben op basis van andere wetgeving.¹³² Hierbij zou mogelijk gedacht kunnen worden aan een studie die valt binnen de reikwijdte van de WMO waar een prestatie studie zonder risico voor de proefpersoon onderdeel van uitmaakt.

PMPF-onderzoek zonder invasieve en/of belastende procedures, valt buiten het toepassingsgebied van hoofdstuk VI van de IVDR en hoeft niet beoordeeld te worden door een erkende METC of CCMO. Prestatie studies met restmateriaal of opgeslagen lichaamsmateriaal leveren in principe geen belasting of risico voor de proefpersoon op. Ook hierbij geldt dat aan de vereisten van artikel 57 en 56 IVDR en de AVG voldaan moet worden, maar een inhoudelijke beoordeling door de CCMO of METC is niet vereist.

Prestatie studies met bloed- of monsterafname worden door de CCMO genoemd als discussiepunt. De CCMO geeft hierover op haar website aan dat, voor nu, prestatie studies die onder de WMO zouden vallen, ook onder de IVDR vallen.¹³³ Dit houdt in dat de studies in Nederland in principe beoordeeld moeten worden door een METC of de CCMO op het moment dat in het kader van het onderzoek bloed wordt afgenomen.

130 Art. 2 lid 46 IVDR.

131 EU DG(SANTE), 'CTR (EU) 536/2014 Q&A Versie 6.6', p. 19.

132 Prestatie studie: definitie en kaders | ccmo.nl.

133 Prestatie studie: definitie en kaders | ccmo.nl.

De beperking van de reikwijdte van de WMO die hiervoor in het kader van de MDR werd besproken, geldt ook voor onderzoek met medische hulpmiddelen voor zover het onderwerpen betreft die door de IVDR worden gereguleerd.¹³⁴

Relevante wettelijke kaders voor niet-WMO-plichtig onderzoek

Als sprake is van niet-WMO-plichtig-onderzoek kan dus niet getoetst worden aan de bepalingen van de WMO. In dat geval dient het onderzoek echter wel getoetst te worden aan de bepalingen van andere relevante wettelijke kaders. Voor wat betreft de privacy en de bescherming van gegevensbescherming vindt een toetsing plaats aan de AVG, de UAVG en de WGBO. Afhankelijk van het onderzoek kan echter ook een toets aan de orde zijn aan bepalingen van de MDR, de CTR, de Wkkgz, de Wbo, de Wet foetaal weefsel of de Embryowet.¹³⁵

2.6 Landschap toetsingscommissies en toetsingsprocedures

Naast de complexiteit van het juridisch speelveld van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is in Nederland het landschap van de toetsingscommissie en toetsingsprocedures divers.

2.6.1 Toetsingscommissies

De CCMO geeft uitvoering aan de WMO en de Embryowet. Naast de CCMO zijn er in 2023 veertien erkende METC's die bevoegd zijn om onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO te toetsen. In dit rapport onderscheiden we drie soorten METC's: (te weten) negen grotere METC's verbonden aan een universitair medisch centrum (UMC) of groep van ziekenhuizen en academische centra, één specifieke METC gericht op de farmacie (biomedisch-wetenschappelijk onderzoek) en vier kleinere METC's. De kleinere METC's doen geen beoordelingen in het kader van geneesmiddelenonderzoek als gevolg van de CTR. De nadere uitwerking van het functioneren van de METC's en CCMO volgt in hoofdstuk 4 en 5.

Naast deze CCMO en METC's zijn er ook tal van niet-WMO-plichtige-toetsingscommissies, privacycommissies, ethische commissies en biobanktoetsingscommissies die (het) onderzoek toetsen zodra het onderzoek met mensen niet valt onder de reikwijdte van de WMO.

2.6.2 Toetsingsprocedures

De komst van de Europese verordeningen heeft ertoe geleid dat de afbakening van de toetsingsprocedures moet worden uitgebreid. Voorheen kon men volstaan met de vraag '*Is mijn onderzoek WMO-plichtig?*'. Daarbij moest worden vastgesteld of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt. Bij een positieve beantwoording van die vraag moest het onderzoek getoetst worden onder de WMO. Nu moeten onderzoekers zich ook afvragen of het onderzoek naast de WMO

¹³⁴ Artikel 1 lid 4; zie ook: *Kamerstukken II 2018/19, 35043 nr. 3, p. 19-20.*

¹³⁵ Zie: Boeckhout 2020 bijlage 2.

ook valt onder de reikwijdte van een van de Europese verordeningen (CTR, MDR, IVDR). Als het antwoord daarop positief is, dan blijkt uit artikel 1 lid 4 en 5 WMO, dat bepaalde artikelen uit de WMO niet van toepassing zijn:

“- 4. Het bepaalde in de artikelen 2, eerste en derde lid, 2a, 3, 3a, eerste tot en met derde lid, 4, 5, 6, tweede tot en met negende lid, 8, tweede lid, 9, 10, 10a, 11, 12, 13, 21 en 30 is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

- 5. In afwijking van het vierde lid, is het bepaalde in de artikelen 2a, 3, eerste lid, onderdelen b, c, e, f, g, h en l, 3a, eerste tot en met derde lid, 6, negende lid, 10 en 10a, tweede lid, van toepassing op ander klinisch onderzoek als bedoeld in artikel 82 van Verordening (EU) 2017/745.”

Het buiten toepassing laten van die bepalingen uit de WMO en daarvoor in de plaats kijken naar de bepalingen uit de betreffende Europese verordeningen, is van invloed op het toetsingsregime, waaraan het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen getoetst wordt.

Door de vragen uit figuur 2.7 te stellen kan worden bekeken welk toetsingsregime op het onderzoek van toepassing is. Het hangt namelijk van het type onderzoek af welk kader van toepassing is en welke procedures gelden.¹³⁶ Hierbij geldt dat studiedesigns niet altijd eenvoudig in een hokje zijn te plaatsen. Het komt voor dat een studie binnen meerdere kaders valt. Zo'n studie omvat dan bijvoorbeeld zowel een geneesmiddelenonderzoek als een onderzoek met een medisch hulpmiddel (verderop in dit hoofdstuk noemen we dat een combinatiestudie). De kerncijfers van de CCMO laten zien dat in 2022, 11 studies in Nederland werden gekwalificeerd als zowel een geneesmiddelenstudie als een studie met een medisch hulpmiddel.¹³⁷

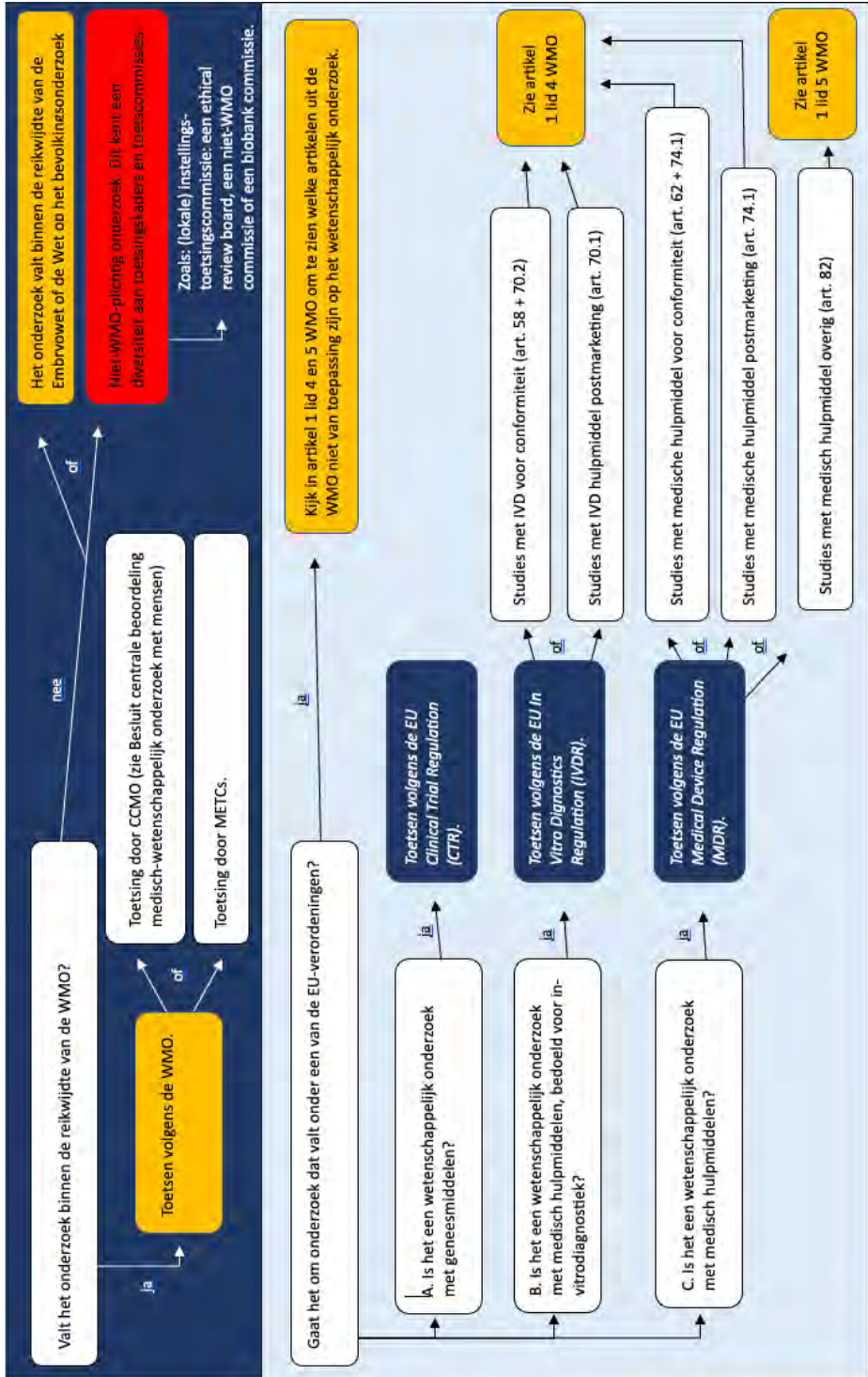
Figuur 2.7 schetst een beeld van de toegenomen complexiteit van de toetsingsprocedures sinds de derde wetsevaluatie. Omdat de CTR, MDR en IVDR verworven zijn met de WMO, is het voor de analyse betreffende het functioneren van de WMO en het toetsingssysteem. Van belang is inzicht te hebben in de toetsingsprocedures die voortvloeien uit de Europese verordeningen. In paragraaf 2.7 worden deze toetsingsprocedures nader uitgewerkt.

Blijkt het onderzoek niet onder het toetsingskader van de CTR, IVDR, MDR of WMO te vallen, dan wordt dat onderzoek niet getoetst door een erkende METC. Het gaat dan om een zogenoemd 'niet-WMO-plichtig' onderzoek, dat getoetst kan worden door een scala aan (lokale) instellings- toetsingscommissies, zoals een ethical review board, niet-WMO commissie of biobankcommissie. Dergelijk onderzoek wordt dan niet altijd inhoudelijk getoetst of niet op eenzelfde intensieve wijze als de WMO vereist.

¹³⁶ Wegwijs in de toetsingsprocedure | ccmo.nl.

¹³⁷ CCMO 2022, p. 27.

Figuur 2.7 Toetsingsprocedures medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen



Toetsing niet-WMO-plichtig onderzoek

In de derde wetsevaluatie hebben de onderzoekers de Minister van VWS aanbevolen een onderzoek in gang te zetten ter verkenning van belangrijkste categorieën van medisch-wetenschappelijk onderzoek die niet onder de WMO vallen en op welke wijze de toetsing van dergelijk onderzoek het beste geregeld kan worden.¹³⁸ Dit heeft geresulteerd in de volgende vijf stappen die ondernomen zijn:

1 Standpunt van de Minister van VWS over het rapport over de derde evaluatie van de WMO

Bij brief van 8 januari 2019¹³⁹ heeft de Minister van VWS zijn standpunt over het rapport over de derde evaluatie van de WMO gedeeld met de Tweede Kamer. De Minister heeft aangegeven te willen bijdragen aan de zoektocht naar duidelijkheid omtrent niet-WMO-plichtige onderzoeken. Hierbij benoemde de Minister in het bijzonder de onduidelijkheid over de implicaties van de AVG voor niet-WMO-onderzoek.¹⁴⁰ Volgens de Minister moet in de gehele reikwijdtediscussie de beschermingsgedachte (zie paragraaf 2.3) van proefpersonen leidend zijn. De Minister heeft in zijn reactie toegezegd in samenwerking met de CCMO, METC's en onderzoeksinstituten te verkennen welke categorieën niet-WMO-onderzoek er zijn, welke toetsingskaders eventueel al zijn opgesteld en hoe deze categorieën proportioneel getoetst kunnen worden.

2 Verkenning niet-WMO-plichtig onderzoek en toetsing

In opdracht van de Minister van VWS heeft een samenwerkingsverband van onderzoekers uit het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (NKI-AVL), Vrije Universiteit Amsterdam en MLC Foundation een verkenning uitgevoerd naar het toetsen van niet-WMO-plichtig onderzoek.

In het op 14 februari 2020 gepubliceerde rapport schetsen de onderzoekers een beeld van de bestaande praktijken van ethische toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek.¹⁴¹ Vrijwel alle UMC's kennen een vorm van inhoudelijke toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek. Niet-WMO-plichtig-onderzoek geïnitieerd en/of gefinancierd door de farmaceutische bedrijven wordt sinds 1 januari 2015 getoetst op grond van een apart toetsingskader dat wordt beheerd door een samenwerkingsverband binnen de DCRF (het Toetsings- en Normenkader voor niet-WMO-plichtig onderzoek¹⁴²). Waar in het verleden alleen geneesmiddelenonderzoek werd getoetst, valt onderzoek

138 Ploem 2018, p.16.

139 Kamerstukken II 2018/19, 29963, nr. 19.

140 Kamerstukken II 2018/19, 29 963, nr. 19, p. 3.

141 Boeckhout 2020.

142 Zie <https://nwmostudies.nl/nwmo/>. Volgens deze website vindt de beoordeling van deze aanvragen plaats door de niet-WMO-adviescommissie van het UMC Groningen, de niet-WMO-adviescommissie van het Martiniziekenhuis Groningen, de niet-WMO-adviescommissie van de MEC-U Nieuwegein en de niet-WMO-adviescommissie van het VUMC Amsterdam.

met medische hulpmiddelen en registers inmiddels ook onder de reikwijdte van dit kader. Voor het sociaal- en gedragswetenschappelijk niet-WMO-onderzoek is in januari 2016 een toetsingskader vastgesteld, ontwikkeld door het Nationaal Ethiek Overleg Sociale en Gedragswetenschappen, waarin gezamenlijke principes zijn geformuleerd voor de betrokken onderzoeksvelden.¹⁴³

Uit het rapport komen acht algemene knelpunten en uitdagingen naar voren:

- 1 Niet al het niet-WMO-plichtig onderzoek wordt getoetst;
- 2 Er is veel onduidelijkheid en uiteenlopend instellingsbeleid over privacy en gegevensbescherming;
- 3 Prospectief niet-WMO-plichtig onderzoek en niet-medisch gezondheidsonderzoek hebben een complexe verhouding tot de WMO, ook vanwege vragen over de status van niet-erkende toetsingscommissies;
- 4 Toetsingscommissies staan voor een aantal specifieke uitdagingen rond de beoordeling van wetenschappelijke kwaliteit en waarde van onderzoek;
- 5 Multicenteronderzoek wordt meervoudig getoetst en daarin aan verschillende voorwaarden gehouden. Dat leidt tot rechtsonzekerheid, onduidelijkheid voor onderzoekers en deelnemers, en langdurige en complexe opstartprocedures voor onderzoek;
- 6 Toenemende regeldruk is een probleem voor al het onderzoek, met name multicenteronderzoek;
- 7 Toetsingscommissies kampen met hoge werkdruk, waardoor doorlooptijden en de kwaliteit van beoordeling in de knel kunnen komen;
- 8 Opvattingen over de organisatie van niet-WMO-plichtige toetsing lopen uiteen.¹⁴⁴

De onderzoekers hebben in het rapport elf aanbevelingen geformuleerd, waaronder de aanbeveling om handreikingen op te stellen over de afbakening van het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek en over hetgeen deelnemers aan onderzoek kan worden gevraagd zonder hen aan handelingen en gedragswijzen in de zin van de WMO bloot te stellen of te onderwerpen. Verder doen zij de aanbeveling om een kader te ontwikkelen voor de organisatie en procedure van ethische toetsing aan instellingen, en om – in een samenwerkingsverband van veldpartijen met ondersteuning van het ministerie van VWS – een actieplan uit te werken voor de toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek.

3 *Voortgangsrapportage Medische Ethiek*

In de tweede voortgangsrapportage Medische Ethiek van 17 juli 2020 aan de Tweede Kamer zet de Minister van VWS de vervolgstappen uiteen naar aanleiding van deze verkenning.¹⁴⁵

De Minister onderschrijft het belang dat ook deelnemers aan niet-WMO-plichtig onderzoek afdoende

143 Code of ethics for research in the social and behavioural sciences involving human participants, laatst vastgesteld op 23 mei 2018; zie: Gedragscode Ethical Code | nethics.nl.

144 Boeckhout 2020.

145 *Kamerstukken II 2019/20*, 34 990, nr. 7.

worden beschermd. De Minister staat positief tegenover de aanbevelingen uit de verkenning en heeft aangegeven daar samen met veldpartijen invulling aan te willen geven.¹⁴⁶

Met betrekking tot de aanbevelingen over de afbakening van WMO-plichtig onderzoek heeft de Minister in deze voortgangsrapportage aangegeven met de CCMO te bespreken op welke manier meer duidelijkheid kan worden gegeven over de reikwijdte van de WMO. Gegeven het grote verschil in eisen tussen WMO-plichtig onderzoek en niet-WMO-plichtig onderzoek, bestudeert de Minister in dit verband ook de vraag of voor bepaalde categorieën onderzoek binnen de WMO een aanpassing van de zwaarte van het toetsingsregime een oplossing zou bieden (differentiatie binnen de huidige WMO).¹⁴⁷

De Minister merkt in de voortgangsrapportage op dat nog niet duidelijk is of er daarnaast ook een aanpassing van het wettelijk kader nodig is zodat (bepaalde categorieën) niet-WMO-plichtig onderzoek toch onder een wettelijk regime komt te vallen. Volgens de Minister is in eerste instantie het veld aan zet om te komen tot geharmoniseerde kaders en procedures voor proportionele toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek, waarbij de Minister een faciliterende rol ziet voor het Ministerie van VWS. Als blijkt dat harmonisatie niet voldoende van de grond komt zal de Minister alsnog overwegen een wettelijk kader in te richten.¹⁴⁸

4 *Programma Regeldruk*

In 2021 heeft het Ministerie van VWS het programma Regeldruk in onderzoek gestart, gericht op het verminderen van de regeldruk in gezondheidsonderzoek en tegelijkertijd het borgen van een goede toetsing voor zowel WMO-plichtig als niet-WMO-plichtig onderzoek. In het kader van dit programma zijn er drie werkgroepen met veldpartijen opgezet, waaronder één gericht op niet-WMO-plichtig onderzoek.¹⁴⁹ In die werkgroep is gewerkt aan het opstellen van een meer uniform, breed gedragen toetsingskader voor niet-WMO-plichtig onderzoek dat de (administratieve) eisen voor onderzoekers verheldert.¹⁵⁰ Dit toetsingskader heeft als doel:

- 1 Harmonisatie van toetsingsprocedures, met het oog op vermindering van administratieve lasten en onduidelijkheid over regels voor onderzoekers en instellingen;
- 2 Versnelling van het opstarten van niet-WMO-plichtig-onderzoek, met name niet-WMO-multicenteronderzoek;
- 3 Onder de randvoorwaarde dat de kwaliteit van onderzoek en bescherming van deelnemers voldoende wordt geborgd.¹⁵¹

146 *Kamerstukken II 2019/20, 34 990, nr. 7.*

147 *Kamerstukken II 2019/20, 34 990, nr. 7.*

148 *Kamerstukken II 2019/20, 34 990, nr. 7.*

149 CCMO 2021.

150 Werkgroep toetsingskader 2023.

151 Werkgroep toetsingskader 2023.

5 Toetsingskader

Het toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek – afkomstig van de *Werkgroep toetsingskader van het VWS-programma Regeldruk Onderzoek* - gaat uit van op risico-gestuurde toetsing. Er is sprake van een standaardtoetsing op verschillende aspecten, met daarnaast een lichte toetsing voor onderzoek met minimale (of geminimaliseerde) risico's en bezwaren voor de deelnemer, en een uitgebreide toets voor onderzoek dat risico's en bezwaren voor de deelnemer met zich meebrengt (c.q. waarbij de bescherming van de deelnemer in het geding is). Het toetsingskader doet voorstellen voor de uitwerking van dit onderscheid. De precieze invulling en inrichting van toetsingsprocedures is aan de instellingen zelf.

Het toetsingskader is complementair aan de hiervoor genoemde reeds bestaande veldafspraken over toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek. Het hanteert een ruimer begrip van toetsing dan gebruikelijk voor bijvoorbeeld WMO-plichtig onderzoek, en behandelt – op hoofdlijnen – het gehele spectrum van aspecten die in de praktijk een rol spelen bij (controle van) het opstarten van onderzoek: de wetenschappelijke kwaliteit en waarde, ethische aspecten, privacy en gegevensbescherming, datamanagement, lokale uitvoerbaarheid en juridische borging.

Het toetsingskader is inmiddels in concept gereed en is de afgelopen maanden getest en geëvalueerd, waarna een advies over een vervolg wordt opgesteld.

2.7 Handelsvergunning, markttoelating en toetsingsystemen

Deze paragraaf zet, mede in het licht van de Europese regelgeving, de scheiding tussen het systeem van toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en het verkrijgen van een handelsvergunning voor geneesmiddelen uiteen (par. 2.7.1), en ook het systeem van toetsing van wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en de markttoelating van medische hulpmiddelen (par. 2.7.2).

Vorige wetsevaluatie en wetswijzigingen in de WMO

Het systeem van de WMO wordt wat betreft het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en het wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen mede bepaald door regelgeving van de Europese Unie. In de vorige wetsevaluatie is het systeem van de WMO uitgewerkt.¹⁵² In die evaluatie werd ook gekeken naar de implicaties van de Richtlijn 'goed klinische praktijken bij geneesmiddelenonderzoek',¹⁵³ die binnen Nederland via verschillende wetswijzigingen in de WMO werd geïmplementeerd.¹⁵⁴ Thans geregeld via art. 33a aanhef en onder a onder b sub 1 jo. art. 47 CTR.

152 Zie voor een nauwgezette bespreking van het systeem van de WMO hoofdstuk 2 van het rapport van de derde wetsevaluatie, Ploem 2018.

153 *PbEG* 2001, L 121, p. 34 e.v..

154 Zie voor een nauwgezette bespreking van het proces van implementatie van de Richtlijn in het nationale recht hoofdstuk 4 van het rapport van de tweede wetsevaluatie, Stukart e.a. 2012.

Daarnaast werd in de derde wetsevaluatie gekeken naar onderzoek met een medisch hulpmiddel of een actief implantaat. Beschreven werd dat bij onderzoek met een medisch hulpmiddel niet alleen rekening moet worden gehouden met de regels van de WMO, alsook met de regelgeving inzake medische hulpmiddelen, zijnde artikel 13 Besluit medische hulpmiddelen¹⁵⁵ en artikel 7 Besluit actieve implantaten.¹⁵⁶ Beide bepalingen zijn een implementatie van de EU-richtlijnen inzake medische hulpmiddelen (Richtlijn 93/42/EG)¹⁵⁷ en actieve implantaten (Richtlijn 90/385/EG)¹⁵⁸ en hun bijlagen.¹⁵⁹ De derde evaluatie sluit af met een blik naar de toekomst, waarin gekeken wordt naar de implicaties van de CTR,¹⁶⁰ MDR en IVDR, waardoor de hierboven genoemde richtlijnen worden ingetrokken en vervangen.¹⁶¹

2.7.1 Handelsvergunning en toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Alvorens een geneesmiddel beschikbaar is voor de samenleving is sprake van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen én van een handelsvergunning voor het geneesmiddel. Zowel het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen als de toelating van het geneesmiddel tot de markt is onderworpen aan toetsing.

Uit de derde wetsevaluatie blijkt dat het begrip ‘geneesmiddelonderzoek’ niet eenduidig wordt gebruikt. Het was dan ook een aanbeveling om in het kader van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen de toetsingscommissies in samenspraak met de CCMO te laten komen tot een eenduidige toepassing van het begrip ‘geneesmiddelenonderzoek’.¹⁶² De CCMO maakt op haar website het volgende onderscheid:

“In het kort gezegd wordt de studie als een geneesmiddelenstudie beschouwd en is de CTR van toepassing, als een geneesmiddel of geneesmiddelen wordt/worden onderzocht en de deelnemers aan de studie procedures ondergaan of bepaalde gedragsregels moeten volgen die afwijken van de normale klinische praktijk. (...) De CTR is niet van toepassing op niet-interventionele studies, dat wil zeggen andere klinische studies dan geneesmiddelenstudies. Er zijn studies waarin het geneesmiddel in de normale klinische praktijk wordt onderzocht en deelnemers geen procedures hoeven te ondergaan en hun gedrag niet hoeven aan te passen. Dit houdt in dat de betrokken behandeling, onderzoeken en procedures niet significant afwijken van de normale klinische praktijk.

155 *Stb.* 1995, 243.

156 *Stb.* 1993, 385.

157 *PbEG* 1993, L 169.

158 *PbEG* 1990, L 189.

159 Zie Annex VII-2.2. en X van Richtlijn 93/42/EG en Annex 6 en 7 van Richtlijn 90/385/EEG.

160 *Kamerstukken II* 2015/16, 34 429, p. 3-4.

161 Zie voor een nauwgezette bespreking van de toekomstige ontwikkelingen over het systeem van de wet hoofdstuk 2.5 van het rapport van de derde wetsevaluatie, Ploem 2018.

162 Ploem 2018, p.64-65.

(...) De CTR is evenmin van toepassing op studies waarin een geneesmiddel wordt toegediend, maar waarin uitsluitend de fysiologie van het lichaam wordt onderzocht, niet het toegediende geneesmiddel zelf. Voorbeelden zijn de toepassing van een vasodilatator om te onderzoeken hoe de endotheelfunctie wordt beïnvloed door ziekte of de toepassing van opwekkingsagentia ('challenge agents') om het effect van de provocatie te beoordelen."¹⁶³

Daarnaast heeft de CCMO in samenwerking met Paul Janssen Future Lab Leiden een 'Clinical Trial Decision Tool' ontwikkeld om onderzoekers handvatten te bieden bij de vaststelling of hun onderzoek een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is dat onder de reikwijdte van de CTR valt. Het is niet bekend of deze 'Clinical Trial Decision Tool' in de praktijk volstaat.

Toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Het systeem van medisch-ethische toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is in Nederland grotendeels decentraal georganiseerd, waarbij de CCMO METC's erkent, als gevolg waarvan laatstgenoemden bevoegd zijn om onderzoeksprotocollen te toetsen. Na hun erkenning als METC houdt de CCMO toezicht op de werkzaamheden van de betreffende commissies. Dat houdt in dat METC's die als zodanig door de CCMO zijn erkend en daarmee bevoegd zijn om onderzoeksprotocollen te toetsen in beginsel alle soorten onderzoeksprotocollen beoordelen.¹⁶⁴ Tot het van kracht worden van de CTR kon de verrichter van het onderzoek zelf bepalen aan welke METC hij het onderzoeksprotocol ter beoordeling aanbood. Tenzij er sprake was van een categorie onderzoek dat was voorbehouden aan de CCMO. De komst van de CTR heeft de toetsingsprocedure van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen aanzienlijk gewijzigd.¹⁶⁵ Hieronder zal de Aanvraag- en beoordelingsprocedure onder de CTR nader uiteen worden gezet. Voorop gesteld dat op het moment van schrijven van dit rapport de beoordeling en het indienen van de klinische proeven zich in een overgangsfase bevindt.

EU-portaal voor geneesmiddelenonderzoek

Om de gecoördineerde procedures mogelijk te maken en om informatiestromen tussen opdrachtgever en lidstaten en tussen lidstaten onderling te vergemakkelijken, is het 'Clinical Trial Information System' (CTIS) opgezet.¹⁶⁶ CTIS fungeert zowel als portaal om klinische studies ter beoordeling in te dienen en te beoordelen, en als databank waarin informatie over klinische proeven kan worden opgeslagen en opgezocht. Het voornaamste doel van CTIS is meer transparantie voor zowel het aanvraagproces als voor alle EU-burgers.¹⁶⁷

163 Wettelijk kader CTR | Reikwijdte van de CTR | ccmo.nl.

164 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, p. 3.*

165 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, p. 3.*

166 Zie Art. 80 en Overweging 66 CTR.

167 Zie Art. 81 en Overweging 67 CTR.

Op het moment van schrijven zijn er zorgen over de werking van CTIS bij zowel de bevoegde instanties als de indieners.¹⁶⁸ Met name de rigiditeit van het systeem en de vele bugs zorgen voor problemen. Ondanks deze zorgen en de oproep van lidstaten om de transitieperiode te verlengen, is besloten dat, volgens planning, alle aanvragen inzake geneesmiddelenonderzoek via CTIS ingediend moeten worden per 31 januari 2023.¹⁶⁹

Overgangsfase

Met het gereedkomen van het EU-informatiesysteem voor klinische proeven (CITS) en de publicatie daarvan in het Publicatieblad van de Europese Unie, is de CTR in werking getreden (artikel 99 en 82 lid 3 CTR).¹⁷⁰ Tot 30 januari 2023 was sprake van een overgangperiode, waarin de indiener van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mocht kiezen of het onderzoek al werd getoetst via het nieuwe CITS of nog via de oude richtlijn inzake klinische proeven.¹⁷¹ Onderzoekers krijgen tot 31 januari 2025 de tijd om, de dan, nog lopende geneesmiddelenstudies te registreren in het CTIS.¹⁷²

Marginale toets

Tijdens de overgangsfase kan het voorkomen dat onderzoek nog getoetst wordt onder het 'oude' WMO-CTD-regime. Onder dit 'oude' regime moeten alle wijzigingen (amendementen) en relevante meldingen van lopend WMO-geneesmiddelenonderzoek, naast de beoordeling door de toetsingscommissie nog een extra, marginale toets ondergaan.¹⁷³ Deze marginale toets is een beperkte toets, het gaat nadrukkelijk niet om het toetsen van het besluit van de toetsingscommissie. Bij nieuwe studies wordt slechts getoetst of er recent nog nieuwe/ onbekende bijwerkingen zijn gemeld (de Eudravigilance search); bij substantiële amendementen wordt helemaal niet inhoudelijk getoetst.¹⁷⁴ Deze marginale toets resulteert enkel in het afgeven van een 'verklaring van geen bezwaar'. De tweede toets wordt niet uit uitgevoerd door de toetsende commissie, maar door de bevoegde instantie.¹⁷⁵ Er is sprake van een scheiding van de 'Toetsende Commissie' en de 'Bevoegde Instantie'. De meeste klinische studies worden primair getoetst door de METCs, die optreden als 'Toetsende Commissie'. Op grond van de WMO voert de CCMO een marginale toets uit als 'Bevoegde Instantie'. In een beperkt aantal gevallen treedt de CCMO zelf op als 'Toetsende Commissie'. De CCMO kan dan niet ook optreden als 'Bevoegde Instantie'. Formeel treedt de Minister van VWS in dat geval op als 'Bevoegde Instantie'. In 2012 is deze taak bij het CBG belegd. Het 'nieuwe CTR' regime kent geen equivalent van de Bevoegde Instantie, daarbij komt per 31 januari

168 Brizmohun 2023; Bruckner2022; Berndt 2022; EU Survey 2023.

169 CTAG meeting 19 October 2023.

170 PbEU L275/1.

171 PbEU L121/34.

172 Human regulatory | Clinical trials regulation | ema.europa.eu; zie ook: Clinical trials in the European Union | euclinicaltrials.eu.

173 Artikel 13i WMO (oud); zie ook: Geneesmiddelenonderzoek extra toets bevoegde instantie | ccmo.nl.

174 Informatie afkomstig uit schriftelijke reactie CBG.

175 Geneesmiddelenonderzoek extra toets bevoegde instantie | ccmo.nl.

2023 de Marginale toets en ook de taak van het CBG als Bevoegde Instantie, namens de Minister van VWS te vervallen.

Aanvraag- en beoordelingsprocedure CTR

De (initiële) aanvraag- en beoordelingsprocedure CTR bestaat uit drie fasen: (1) de valideringsfase, (2) de inhoudelijke beoordeling, (3) het besluit. Figuur 3.1 geeft de hoofdtijdlijnen weer van (initiële) aanvraag- en beoordelingsprocedure van de CTR. Daarna volgt een verdere uiteenzetting van deze drie fasen.

Figuur 2.8 Tijdlijnen aanvraag- en beoordelingsprocedure CTR

Initial application	Validation			Part I: Coordinated assessment			Decision on the application	
	10 days (without RFI)	10 days (to respond to RFI)	5 days (to assess RFI)	45 days (without RFI) (+50 days for ATMPs)	12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)		5 days (without RFI)
				Part II: National evaluation				
				45 days (without RFI)	12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)		
Substantial modification	Validation			Part I Coordinated assessment			Decision on the application	
	6 days (without RFI)	9 days (to respond to RFI)	5 days (to assess RFI)	38 days (without RFI) (+50 days for ATMPs)	12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)		5 days (without RFI) (for Part I SM; and for Part I and Part II SM)
				Part II National evaluation				
				38 days (without RFI)	12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)		
Additional MSC	Part I Coordinated assessment						Decision on the application	
	52 days (without RFI) (Only relevant if there is disagreement with Part I of the initial application)			12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)			Decision included in Part II
	Part II National evaluation							
52 days (without RFI)			12 days (to respond to RFI)	19 days (to assess RFI)				

* Days = Calendar days; RFI = Requests for Information; ATMPs = Advanced therapy medicinal products

Validatie

De valideringsfase is de fase die voorafgaat aan de inhoudelijke toetsing, en gaat van start als de aanvraag door de opdrachtgever is ingediend. In deze fase worden drie punten bekeken, namelijk welke lidstaat rapporterende lidstaat wordt, of de aanvraag onder het toepassingsgebied van de CTR valt en of het onderzoeksdossier volledig is.¹⁷⁶ Het onderzoeksdossier bestaat uit twee delen waarvan het eerste deel dezelfde documenten bevat voor alle lidstaten en het tweede deel documenten betreft die per lidstaat verschillen. Tabel 2.9 zet uiteen welke documenten het onderzoeksdossier per deel dient te bevatten. In Nederland heeft het Landelijk Bureau van de CCMO de taak gekregen om de validatie uit te voeren en aan te geven of Nederland al dan niet als rapporteur op wil treden.¹⁷⁷ Tevens is het de taak van het Landelijk Bureau van de CCMO om de aanvraag aan een van de toetsingscommissies toe te wijzen.¹⁷⁸

Tabel 2.9 Aanvraagdossier voor een initiële aanvraag¹⁷⁹

Deel 1	Deel 2
— Begeleidende brief	— Wervingsregelingen
— EU-aanvraagformulier	— Proefpersoneninformatie- en toestemmingsformulier
— Protocol	— Geschiktheid van de onderzoeker
— Onderzoekersdossier (IB)	— Geschiktheid van de faciliteiten
— GMP certificaten/verklaringen en vergunningen	— Bewijs van dekking door een verzekering of waarborg
— Geneesmiddel voor onderzoek-dossier (IMPD)	— Financiële en andere regelingen
— Dossier voor axillaire geneesmiddelen (AxMPD)	— Bewijs dat gegevens worden verwerkt in overeenstemming met het nationale recht inzake gegevensbescherming
— Wetenschappelijk advies en plan voor pediatrisch onderzoek	— Bewijs dat gegevens worden verwerkt in overeenstemming met het (nationale) recht inzake gebruik van lichaamsmateriaal
— Inhoud van de etikettering van het geneesmiddel voor onderzoek	— Bewijs van betaling
— Bewijs dat gegevens zullen worden verwerkt in overeenstemming met het recht van de unie inzake gegevensbescherming	

Beoordeling

De beoordeling bestaat uit twee delen en een ethische toets, zo blijkt uit artikel 4 jo artikel 6 jo artikel 7 CTR. Deel 1 van de beoordeling heeft vooral betrekking op de verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, de risico's en ongemakken voor de proefpersoon, de naleving van

¹⁷⁶ Art. 5 lid 3 CTR.

¹⁷⁷ Art. 17a lid 1 onder a en b WMO.

¹⁷⁸ Art. 17a lid 1 onder c WMO.

¹⁷⁹ Zie bijlage 1 CTR.

voorschriften betreffende geneesmiddelen en de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier.¹⁸⁰ Mocht de opdrachtgever van mening zijn dat de aangevraagde proef een klinische proef met beperkte interventie is, dan moet dit ook gecheckt worden. Voor de beoordeling van deel 1 is de rapporterend lidstaat eindverantwoordelijke. Deze moet hierbij wel rekening houden met de op- en aanmerkingen van andere betrokken lidstaten.¹⁸¹ In figuur 2.8 zijn de tijdslijnen weergegeven voor de zogenoemde ‘harde’ taken. De rapporterend en betrokken lidstaten hebben 45 kalenderdagen vanaf de valideringsdatum om tot een beoordeling te komen. Als er vragen zijn dan heeft de indiener 12 kalenderdagen om hierop te reageren. Vervolgens hebben de lidstaten 19 kalenderdagen om de reactie te beoordelen en tot een conclusie te komen. Binnen deze tijdslijnen voor de deel-1-beoordeling bestaan ook een aantal ‘soft tasks’ waar sub termijnen voor gelden. Zo heeft de rapporterend lidstaat vanaf de positieve validatie een termijn van 26 kalenderdagen om een concept beoordelingsrapport op te stellen (bestaande uit zeven delen).¹⁸² Daarna hebben de betrokken lidstaten nog 12 kalenderdagen om vragen en opmerkingen te delen. De rapporterend lidstaat heeft vervolgens zeven kalenderdagen om de vragen en opmerkingen al dan niet te consolideren voor een definitieve lijst naar de indiener gaat. Wanneer de reactie op vragen is ingediend, hebben betrokken lidstaten 12 kalenderdagen om hun beoordeling hiervan door te geven. Tenslotte heeft de rapporterend lidstaat nog zeven kalenderdagen om het beoordelingsrapport definitief te maken en tot een conclusie te komen.¹⁸³

Deel 2 van de beoordeling is uitgewerkt in artikel 7 CTR en wordt door alle betrokken lidstaten afzonderlijk uitgevoerd. Deel 2 bestaat onder andere uit geïnformeerde toestemming van de patiënt, beloning of vergoedingsregelingen van de patiënt, regelingen voor de werving van proefpersonen, de geschiktheid van de onderzoekers en locaties en regelingen omtrent proefpersonenverzekering en schadevergoedingen.¹⁸⁴ De reden waarom deel 2 door alle betrokken lidstaten individueel wordt uitgevoerd, heeft te maken met de nationale aard van deze aspecten.¹⁸⁵ Bij de deel-2-beoordeling is in principe geen sprake van ‘soft tasks’ omdat deze beoordeling door lidstaten individueel wordt uitgevoerd. De ‘soft tasks’ bestaan met name voor de coördinatie van de deel-1-beoordeling tussen lidstaten. Men heeft bij deel 2 45 kalenderdagen voor de beoordeling en het formuleren van vragen, de indiener heeft 12 kalenderdagen om hierop te reageren en de lidstaat heeft 19 kalenderdagen om de reactie te beoordelen en tot een definitief beoordelingsrapport en een conclusie te komen.¹⁸⁶

Tenslotte zal de gehele aanvraag in alle betrokken lidstaten ook aan een ethische toets onderworpen worden. De criteria en opzet van deze toets mogen door de lidstaat zelf worden bepaald, zolang de termijnen waarbinnen de toets wordt uitgevoerd in overeenstemming zijn met de termijnen in de

180 Art. 6 lid 1 CTR.

181 Art. 6 lid 5 CTR.

182 Het beoordelingsrapport bestaat uit een introductie, een kwaliteitsbeoordeling, preklinische beoordeling, klinische beoordeling, statistische en methodologische beoordeling, ‘regulatory’ beoordeling en een conclusie.

183 Art. 6 CTR.

184 Art. 7 lid 1 CTR.

185 Overweging 6 CTR.

186 Art. 7 CTR.

verordening.¹⁸⁷

In Nederland worden in principe de deel-1- en deel-2-beoordeling en de ethische toets geïntegreerd uitgevoerd door dezelfde toetsingscommissie. Wanneer Nederland de rapporterend lidstaat is bij een multinationale studie, zal de desbetreffende toetsingscommissie worden bijgestaan door het Landelijk Bureau. In dat geval verzorgt het LB de voorbereiding van de beoordelingsrapporten en de verwerking daarvan in CTIS. In het geval dat sprake is van een nationaal rapporteurschap of als Nederland betrokken lidstaat is, zijn de METC's zelf verantwoordelijk voor de voorbereiding van beoordelingsrapporten en de communicatie in CTIS.

Besluit

Het besluit wordt afgegeven binnen vijf dagen nadat de betreffende lidstaat voor zowel deel 1 als deel 2 een conclusie heeft bereikt. In beginsel wordt aangenomen dat de conclusie die de rapporterend lidstaat over deel 1 heeft getrokken ook de conclusie is van de andere betrokken lidstaten. Indien de rapporterend lidstaat concludeert dat de klinische proef op grond van deel 1 niet toelaatbaar is, dan zijn er voor de betrokken lidstaten geen mogelijkheden om hiertegen in te gaan. Bij een positieve conclusie zijn er voor een betrokken lidstaat wel mogelijkheden zoals hierna uiteengezet.

Om de volgende redenen kan een lidstaat namelijk niet instemmen met de getrokken conclusie over deel 1:¹⁸⁸

- a Wanneer de lidstaat van mening is dat deelname aan de klinische proef ertoe zou leiden dat een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;
- b Indien er sprake is van een inbreuk op het nationaal recht van de lidstaat, doordat er gebruik wordt gemaakt van middelen als bedoeld in artikel 90 CTR;¹⁸⁹
- c Overwegingen op het gebied van de veiligheid, de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens die zijn ingediend.¹⁹⁰

Naast weigering op grond van deel 1 kan een lidstaat de klinische proef ook weigeren indien deze negatief oordeelt over deel 2 of als de ethische toets een negatief oordeel tot gevolg heeft. Tegen een besluit op grond van deze laatste twee weigeringsgronden is overeenkomstig artikel 23 WMO in Nederland administratief beroep mogelijk bij de centrale commissie indien een perifere

¹⁸⁷ Art. 4 CTR.

¹⁸⁸ Art. 8 lid 2 CTR. In het geval dat een betrokken lidstaat later wordt toegevoegd aan een klinische proef is artikel 14 lid 4 CTR van toepassing.

¹⁸⁹ Onder deze middelen wordt verstaan: het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, of van geneesmiddelen die worden gebruikt als abortieve, dan wel geneesmiddelen die narcotische stoffen bevatten in de zin van de geldende internationale verdragen, zoals het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdoovende middelen van 1961.

¹⁹⁰ Art. 6 lid 5 of 8 CTR.

toetsingscommissie het besluit heeft genomen. Op de beroepsprocedure zijn de bepalingen van de Algemene wet bestuursrecht inzake administratief beroep van toepassing (Afdeling 7.3). Tegen een besluit dat door de CCMO zelf is genomen, kan bezwaar worden gemaakt dat is in te dienen bij de CCMO.¹⁹¹ In het geval dat een betrokken lidstaat de indiener niet in kennis stelt van zijn besluit binnen de daarvoor gestelde termijn, dan wordt de conclusie van de rapporterend lidstaat geacht het besluit te zijn van de betrokken lidstaat.¹⁹²

Substantiële wijzigingen in het onderzoeksdossier

Wijzigingen in het onderzoeksdossier die een aanzienlijk effect kunnen hebben op de veiligheid en de rechten van de proefpersoon of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens die uit de proef zullen worden gegenereerd, moeten worden onderworpen aan een beoordeling.¹⁹³ Deze beoordelingsprocedure zal gelijk zijn aan de toets van een aanvraag zoals hierboven is behandeld. De enige verschillen betreffen de termijnen die in sommige gevallen wat korter zijn dan de termijnen die gelden bij de initiële validatie- en beoordelingsprocedure. De tweede tijdlijn in figuur 2.8 geeft de termijnen weer. De validatie duurt 6 dagen, bij vragen heeft de opdrachtgever 10 dagen om te reageren, tenslotte heeft de lidstaat 5 dagen om tot een validatiebesluit te komen.¹⁹⁴ De beoordelingsfase duurt 38 dagen, bij vragen heeft de opdrachtgever 12 dagen om te reageren en vervolgens heeft de lidstaat nog 19 dagen om tot een conclusie te komen.¹⁹⁵ Het besluit/de autorisatie moet binnen 5 dagen na de datum van de conclusie plaatsvinden.¹⁹⁶ Net als bij de primaire deel-1-beoordeling gelden bij een amendement inzake deel 1 van het onderzoeksdossier ook een aantal sub termijnen. Zo heeft de rapporterend lidstaat 19 kalenderdagen vanaf de valideringsdatum om het concept beoordelingsrapport aan te leveren. Daarna vindt er binnen 12 kalenderdagen een gecoördineerde beoordeling plaats met alle betrokken lidstaten. De rapporterend lidstaat heeft dan nog 7 kalenderdagen om de definitieve lijst met vragen te consolideren. De indiener heeft 12 kalenderdagen om te reageren. Vanaf het moment dat de reactie is ingediend, hebben de lidstaten 12 kalenderdagen voor de beoordeling van de reactie op vragen. Tenslotte heeft de rapporteur uiterlijk 7 dagen om het definitieve beoordelingsrapport op te maken en de conclusie in te voeren.¹⁹⁷ Ook in het geval van een substantiële wijziging dient de mogelijkheid tot administratief beroep (bij een besluit door de METC) of bezwaar (bij een besluit door de CCMO) open te staan in het

191 Art. 8 lid 4 CTR stelt beroepsmogelijkheid verplicht voor het niet instemmen met de conclusie van de rapporterend lidstaat, een negatief besluit op grond van de deel-2-beoordeling of de ethische toets. Zie ook *Kamerstukken II 2015/16*, 33 406, nr. 3. In het geval dat een betrokken lidstaat later wordt toegevoegd aan een klinische proef is deze verplichting in artikel 14 lid 10 opgenomen.

192 Art. 8 lid 6 CTR.

193 Overweging 23 CTR.

194 Art. 17 CTR.

195 Art. 18 CTR.

196 Art. 19 CTR; Hierdoor is het mogelijk dat een geneesmiddelenstudie door het overschrijden van de termijn toelaatbaar wordt geacht, ondanks dat een lidstaat voornemens was een negatief besluit af te geven naar aanleiding van de deel-2-beoordeling.

197 Art. 12 CTR.

geval de betrokken lidstaat niet instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat¹⁹⁸, een negatief besluit afgeeft op een substantiële wijziging van een aspect dat onder deel 2 van het beoordelingsrapport valt of op ethische gronden negatief beslist.¹⁹⁹

Een nationaal aanspreekpunt

In artikel 83 CTR wordt expliciet benoemd dat alle lidstaten één nationaal aanspreekpunt moeten aanwijzen. De aanvraagprocedure en de procedure voor een substantiële wijziging in de klinische proef zouden hierdoor makkelijker moeten verlopen. Ook in de overwegingen geeft de wetgever aan dat er meerdere organen betrokken kunnen zijn bij de beoordeling, maar dat voor doeltreffende samenwerking tussen lidstaten één aanspreekpunt noodzakelijk is.²⁰⁰ Hieruit kan worden afgeleid dat de wetgever de communicatie tussen lidstaten, de opdrachtgevers en andere betrokken instanties, via het nationale aanspreekpunt wil laten verlopen. In Nederland zal de CCMO de taak van nationaal aanspreekpunt op zich nemen.²⁰¹ Onder de CTD hadden opdrachtgevers direct contact met de toetsingscommissie die hun aanvraag beoordeelt; onder de CTR is dit voor geneesmiddelenstudies niet meer vanzelfsprekend.

Naast de taak om communicatie te coördineren neemt de CCMO in deze rol ook deel aan een Europese coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven.²⁰² Deze adviesgroep houdt zich bezig met de ervaringen die worden opgedaan bij de toepassing van de Verordening, het bijstaan van de Commissie bij het verlenen van ondersteuning aan lidstaten en met het formuleren van criteria waaraan een rapporterende lidstaat moet voldoen. Met andere woorden, het nationale aanspreekpunt vertegenwoordigt de lidstaat bij de vergaderingen over de werking en verbetering van de verordening.

Veiligheidsbeoordelingen

De opdrachtgever is bij een lopend onderzoek verplicht om vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) te melden in de Eudravigilance-databank en om jaarlijkse veiligheidsrapporten in CTIS in te dienen.²⁰³ Via deze kanalen worden de betrokken lidstaten op de hoogte gesteld van de veiligheidsinformatie.

De Europese Commissie heeft daarnaast nadere regels vastgesteld omtrent de werkverdeling tussen lidstaten als het gaat om veiligheidsbeoordelingen.²⁰⁴ Het komt erop neer dat voor elke nieuwe werkzame stof in CTIS, een lidstaat wordt aangesteld die de veiligheid beoordeelt (safety assessing Member State, saMS). Deze zal veiligheidsbeoordelingen uitvoeren voor alle

198 Artikel 19 lid 2 CTR.

199 Artikel 20 lid 7 of artikel 23 lid 4 CTR.

200 Overweging 69 CTR.

201 Art. 35 WMO stelt dat de Minister een nationaal aanspreekpunt aan dient te wijzen. In de memorie van toelichting wordt aangegeven dat het voor de hand ligt dat de CCMO deze taak zal gaan uitvoeren, zie: *Kamerstukken II 2015/16*, 33 508, nr. 3, p. 18.

202 Art. 85 CTR.

203 Art. 42 en 43 CTR.

204 Verordening (EU) 2022/20.

onderzoeksgeneesmiddelen die dezelfde werkzame stof bevatten, ongeacht de onderzochte farmaceutische vorm, sterkte of indicatie en ongeacht of ze worden gebruikt in verschillende geneesmiddelenstudies met verschillende opdrachtgevers. Een lidstaat kan dus de saMS zijn van een geneesmiddelenstudie zonder dat de studie in die lidstaat wordt uitgevoerd. De saMS zal de beoordeling met alle betrokken lidstaten delen en heeft de mogelijkheid om correctieve acties of andere risicobeperkende maatregelen aan de rapporterende lidstaat en betrokken lidstaten aan te bevelen.²⁰⁵

In Nederland heeft de CCMO veiligheidsbeoordelaars aangesteld die de saMS werkzaamheden verrichten.²⁰⁶ Momenteel zijn – volgens het CBG – ook verkennende gesprekken gaande over een mogelijke samenwerking tussen de CCMO en het CBG op het gebied van deze taakuitoefening. Ook is de CCMO namens Nederland betrokken bij de Joined Action SAFE-CT dat als doel heeft om de samenwerking tussen lidstaten bij beoordeling van veiligheidsinformatie te harmoniseren en optimaliseren en om junior veiligheidsbeoordelaars op te leiden.²⁰⁷

Vergoeding

In de CTR is tenslotte de eis opgenomen dat er één betaling dient te zijn per activiteit per lidstaat.²⁰⁸ Het is nadrukkelijk niet de bedoeling dat een indiener aan de verschillende betrokken organen binnen dezelfde lidstaat aparte betalingen doet. In Nederland heeft de CCMO via artikel 20, tweede lid, WMO, de mogelijkheid om de kosten voor haar eigen werkzaamheden en de werkzaamheden van de toetsingscommissies bij een indiener in rekening te brengen. Eerder brachten toetsingscommissies deze kosten zelf direct in rekening bij de betreffende indiener.

Handelsvergunning voor een geneesmiddel

Een geneesmiddel mag alleen in de handel worden gebracht nadat daarvoor een handelsvergunning is verleend.²⁰⁹ Een handelsvergunning geeft de voorwaarden waaronder het in de handel brengen van een geneesmiddel in (een lidstaat van) de EU is toegelaten.²¹⁰

Afhankelijk van het type geneesmiddel zijn er vier procedures voor het verkrijgen van een handelsvergunning: de centrale procedure, de procedure voor wederzijdse erkenning, de decentrale procedure en de nationale procedure.

De centrale procedure geldt voor bepaalde categorieën geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van een bepaald biotechnologische procedé en

205 Art. 8 Verordening (EU) 2022/20.

206 Wettelijk kader CTR | Veiligheidsbeoordeling door lidstaat | ccmo.nl.

207 CCMO 2022, p. 18.

208 Art. 87 CTR.

209 Art. 40 lid 1 en 2 Gnw.

210 In verband met de oude terminologie van de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening wordt daarvoor vaak nog de term 'registratie' gebruikt.

geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.²¹¹ In een aantal gevallen kan de centrale procedure ook optioneel worden gevolgd²¹². Voor andere categorieën geneesmiddelen kan gebruik worden gemaakt van één van de andere procedures. De procedure van wederzijdse erkenningsprocedure wordt toegepast als het de bedoeling is dat in meerdere lidstaten een (nationale) handelsvergunning wordt verkregen. Deze procedure is gebaseerd op het principe van wederzijdse erkenning ('mutual recognition') van de beoordeling die is uitgevoerd door de referentielidstaat. Op basis van het beoordelingsrapport van de referentielidstaat worden de andere lidstaten bij wie een aanvraag is ingediend gevraagd de handelsvergunning inclusief productinformatie te erkennen.²¹³ De decentrale procedure kan worden gebruikt om gelijktijdig in meerdere lidstaten een handelsvergunning te krijgen, als de aanvrager nog in geen enkele lidstaat over een handelsvergunning voor het geneesmiddel beschikt.²¹⁴ Net als de wederzijdse erkenningsprocedure is de decentrale procedure gebaseerd op het principe van erkenning van de beoordeling die reeds is uitgevoerd door de referentielidstaat.

De nationale procedure wordt gevolgd als een aanvrager slechts in één lidstaat een handelsvergunning wenst te krijgen. De vergunning die als basis dient voor de wederzijdse erkenningsprocedure, wordt op grond van de nationale procedure verleend. De nationale procedure kan niet worden gevolgd wanneer een lidstaat constateert dat in een andere lidstaat een aanvraag voor hetzelfde geneesmiddel wordt behandeld.²¹⁵

In de centrale procedure wordt de handelsvergunning verleend door de Europese Commissie, na een beoordeling door de EMA. Handelsvergunningen in het kader van de wederzijdse erkenningsprocedure, de decentrale procedure en de nationale procedure waarbij Nederland als grondgebied betrokken is, worden verleend door het CBG.

Voor de import, bereiding en het afleveren van een geneesmiddel is een fabrikantenvergunning vereist.²¹⁶ Voor het afleveren van een geneesmiddel voor onderzoek is een fabrikantenvergunning voor geneesmiddelen voor onderzoek vereist.²¹⁷

Bij het bepalen of een medicijn op de markt mag komen, kijken de EMA en het CBG vooral naar de balans tussen werkzaamheid en risico's. Voor het verkrijgen van een handelsvergunning voor een geneesmiddel, is het aan de aanvrager om de juiste documentatie aan te leveren, waaronder informatie uit 'klinische proeven'.²¹⁸ Daarnaast is het aan de fabrikant om aan te tonen dat het onderzoek voldoet aan Europese wetgeving.²¹⁹

211 Art. 3 lid 1 jo. bijlage I Verordening (EG) 726/2004.

212 Art. 3 lid 2 Verordening (EG) 726/2004.

213 Art. 44 lid 3 Gnw.

214 Art. 44 lid 3 Gnw.

215 Art. 44 lid 4 en lid 5 Gnw.

216 Richtlijn 2001/83, zie ook art. 18 lid 1, tweede volzin Gnw.

217 Hoofdstuk IX CTR, art. 18 lid 1, eerste volzin Gnw.

218 Dossier modules | De 5 modules | cbg-meb.nl; art. 42 Gnw.

219 How EMA evaluates medicines for human use | ema.europa.eu.

Dubbele betrokkenheid

Naast het bepalen of een medicijn op de markt mag komen heeft het CBG aanvullende werkzaamheden. De CCMO en het CBG hebben bijvoorbeeld afgesproken dat het CBG maandelijks twee IMPD's beoordeelt in het kader van de CTR. Het gaat hier om een preklinische en kwaliteit beoordeling, van onderzoek waarbij Nederland rapporterend lidstaat is.²²⁰

Daarnaast kan het CBG – op verschillende momenten in het proces van onderzoek tot het op de markt brengen van een geneesmiddel - wetenschappelijk advies geven aan een medicijnbedrijf of een academische instelling.²²¹

Dit roept twee vragen op. (1) Als het CBG door het geven van een wetenschappelijk advies betrokken is geweest bij een dossier levert dit dan een lastige situatie op als het CBG dat dossier (IMPD) ter beoordeling krijgt voor het afgeven van een handelsvergunning voor het geneesmiddel? (2) In hoeverre overlapt zo'n wetenschappelijk advies met een beoordeling in het kader van de CTR?

In een schriftelijke reactie geeft het CBG aan dat in de Europese geneesmiddelregelgeving een advies geen verplichtend karakter heeft. Een firma houdt te allen tijde het recht om een product zo te ontwikkelen als zij zelf wil en is daar ook zelf voor verantwoordelijk. Daarnaast geeft het CBG aan dat het kan voorkomen dat het CBG om een advies wordt gevraagd, en dat het CBG daarna een IMPD beoordeelt. Andersom kan dit ook voorkomen; eerst een IMPD beoordeling en later een advies. Het zou kunnen overlappen als het om hetzelfde onderwerp gaat. Het CBG beschouwt dit niet als een lastige situatie of belangenverstremming. Het is niet zo dat er maar één beoordelaar naar kijkt. Er vindt altijd een peer review plaats. Daarnaast is het altijd de firma die zelf verantwoordelijk blijft.

Kortom, door het geven van advies kan er sprake zijn van dubbele betrokkenheid van het CBG. Het CBG geeft aan dat dit geen probleem is. Zij geven aan dat zij in het systeem – ter beoordeling van het verstrekken van een handelsvergunning – voldoende waarborgen hebben ingebouwd. Daarnaast is een advies vrijblijvend en een beoordeling in het licht van de CTR niet. Ook is het doel ervan anders.

2.7.2 Markttoelating en toetsing van wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen

In de derde evaluatie van de WMO is reeds ingegaan op de inwerkingtreding van de MDR en IVDR. De onderzoekers constateerden dat de MDR en IVDR belangrijke consequenties zouden hebben voor de betrokkenen bij de ontwikkeling en certificering van medische hulpmiddelen:

“Met name de verordening inzake medische hulpmiddelen (745/2017) heeft gevolgen voor de actoren die zijn betrokken bij het ontwikkelen en het gebruik nemen van medische hulpmiddelen. Het systeem van certificering, dat een centrale rol vervult binnen de EU-regelgeving voor medische hulpmiddelen, blijft in tact, maar de

220 Dat kan in sommige gevallen ook gaan om studies die alleen nationaal zijn ingediend.

221 Art. 9 lid 1 sub g Gnw; zie ook: *Kamerstukken II 2003-04*, 29359, nr. 3 p. 8.

verordeningen vergen – in vergelijking met de eerdere richtlijnen op het terrein van de medische hulpmiddelen – meer inspanningen van de actoren die bij de ontwikkeling en certificering van medische hulpmiddelen betrokken zijn. Zo is een belangrijke verandering ten gevolge van de verordeningen dat bepaalde hulpmiddelen in een hogere risicoklasse vallen dan voorheen waardoor er meer onderzoek nodig is om voor die producten een markttoelating te verkrijgen. Maar ook na markttoelating is er meer onderzoek vereist, bijvoorbeeld in de vorm van ‘post marketing surveillance’ zoals dat ook bij geregistreerde geneesmiddelen gebeurt. De regels voor toetsing en toelating van medische hulpmiddelen vertonen hierdoor steeds meer overeenkomsten met die van geneesmiddelen. Zo zal er bij de uitvoering van onderzoek met medische hulpmiddelen, net als bij het verrichten van geneesmiddelenonderzoek, aan de eisen van ‘Goede klinische praktijken’ moeten worden voldaan.”²²²

De onderzoekers gaven ook aan dat de Nederlandse regering met verschillende partijen heeft gesproken over onder andere de rol van de CCMO bij het aanmelden en beoordelen van medische hulpmiddelen onderzoek en de taken en verantwoordelijkheden van de decentrale toetsingscommissies.

Beide verordeningen zijn in werking getreden op 26 mei 2017 maar zijn pas sinds 26 mei 2021 respectievelijk 26 mei 2022 van toepassing. Hierdoor zijn de meeste inhoudelijke en procedurele voorschriften nu opgenomen in de MDR en IVDR. Met de daarin opgenomen voorschriften is beoogd de veiligheid van medische hulpmiddelen op verschillende manieren te waarborgen. Enerzijds door strengere regels voor het op de markt brengen van medische hulpmiddelen, en daarnaast ook door strenger toezicht op fabrikanten en hun producten die op de markt beschikbaar zijn.²²³ Ook de medische hulpmiddelen die al rechtmatig op de markt waren moeten aan de MDR en IVDR voldoen.²²⁴

Markttoelating

De MDR en IVDR gaan net als de voorheen geldende richtlijnen uit van het concept van CE-markering zoals dat gold onder de richtlijnen²²⁵. Als een fabrikant een medisch hulpmiddel of in-vitrodiagnosticum (IVD) op de markt wil brengen, heeft het hulpmiddel een CE-markering nodig. Die CE-markering geeft aan dat het product voldoet aan de wettelijke veiligheids- en prestatie-eisen.

Fabrikanten van medische hulpmiddelen en IVD's uit een lage risicoklasse (risicoklasse I) mogen zelf vaststellen of hun product voldoet aan eisen als veiligheid, prestaties en ontwerp. Als dat het geval is

222 Ploem 2018 p. 62.

223 *Kamerstukken II* 2018/19, 35043, nr. 3, p. 3 e.v..

224 Medische hulpmiddelen die vóór 26 mei 2020 rechtmatig in de handel zijn gebracht en hulpmiddelen die een geldig certificaat hebben, mogen uiterlijk tot 27 mei 2024 op de markt worden aangeboden of in gebruik worden genomen (art. 120 lid 3 MDR; art. 110 lid 3 IVDR).

225 Vollebregt 2020, p. 18 en p. 21.

voorziet de fabrikant zijn hulpmiddel van de CE-markering en zorgt hij voor registratie. De IGJ controleert steekproefsgewijs of deze medische hulpmiddelen inderdaad onder de lage risicoklasse vallen en aan de eisen voldoen.

Voor medische hulpmiddelen en IVD's uit de hogere risicoklassen geldt dat de fabrikanten hun product moeten laten beoordelen door een zogenoemde 'aangemelde instantie' (Notified Body). Na een geslaagde conformiteitsbeoordeling van een medisch hulpmiddel mag de aangemelde instantie een CE-certificaat afgeven waarmee de fabrikant van het medisch hulpmiddel een verklaring van conformiteit mag afgeven en het product in de Europese Unie mag circuleren.

De MDR en IVDR stellen strengere eisen aan zowel de producten zelf als aan de aangemelde instanties, en bevatten ook een aantal wijzigingen in het risico-classificatiesysteem. De fabrikant is verplicht om voor elk medisch hulpmiddel een systeem van post-market surveillance op te zetten op een manier die evenredig is met de risicoklasse en die passend is voor het soort hulpmiddel.²²⁶ In de verordeningen zijn gedetailleerde eisen vastgelegd voor de aanmelding, het toezicht op en het functioneren van aangemelde instanties.²²⁷ De aanmelding van een aangemelde instantie is niet meer alleen een zaak van de lidstaat, maar ook de Commissie en een andere lidstaat zijn daarbij betrokken. Aangemelde instanties zijn verplicht om onaangekondigde audits on site uit te voeren bij de fabrikant.

Het risico-classificatiesysteem in de MDR is gewijzigd in de zin dat meer medisch hulpmiddelen zijn ingedeeld in een hogere risicoklasse, en dus aan strengere eisen moeten voldoen om in aanmerking te komen voor markttoelating.

Met de IVDR is voor IVD's een nieuw risicoclassificatiesysteem ingevoerd, vergelijkbaar met dat in de MDR, dat in de plaats komt van het gebruik van lijsten met hoger risico-producten. Dit heeft tot gevolg dat een groot deel van de producten nu een CE-markering nodig hebben en daardoor ook door een aangemelde instantie (een METC of de CCMO) moeten worden beoordeeld, terwijl dat onder de oude regelgeving niet werd vereist.

Onderzoek

Voordat fabrikanten een medisch hulpmiddel of IVD op de markt mogen brengen, moeten zij aan de hand van klinische gegevens aantonen dat de producten aan de eisen uit de verordeningen voldoen. Een klinisch onderzoek kan daarvoor één van de bronnen zijn. Voor hulpmiddelen uit de hoogste risicoklasse en voor implantaten moeten de klinische gegevens in de eerste plaats afkomstig zijn van eigen klinisch onderzoek.

Het onderzoek met medische hulpmiddelen of IVD's waarbij proefpersonen zijn betrokken wordt gereguleerd door de MDR en IVDR. Dit heeft geleid tot een vrij omvangrijke wijziging van de WMO.²²⁸ Zoals de hieronder uiteengezette wijzigingen betreffende: (1) *het vervallen van de eisen uit artikel 3 WMO* en (2) *de verplichte expertise bij beoordeling van het onderzoeksprotocol*.

226 Art. 83 MDR; art. 78 IVDR.

227 Zie hoofdstuk V en bijlage VII van de MDR en de IVDR; zie ook: Vollebregt 2020, p. 41.

228 *Kamerstukken II 2018/19, 35043, nr. 3, p. 18.*

Eisen uit artikel 3 WMO vervallen

Voor klinische onderzoeken onder MDR, artikel 62 en artikel 74 en voor prestatiestudies onder IVDR, artikel 58 en artikel 70, gelden niet meer de eisen uit artikel 3 WMO.²²⁹ De “rol” van artikel 3 is overgenomen door artikel 62, vierde lid MDR en artikel 58, vijfde lid IVDR waarin de voorwaarden zijn uitgeschreven waaraan een klinisch onderzoek dan wel een prestatiestudie moet voldoen om te mogen worden uitgevoerd. Klinische onderzoeken die vallen onder artikel 82 MDR moeten nog wel voldoen aan een aantal bepalingen uit artikel 3 WMO. De MDR en IVDR bevatten tevens aanvullende eisen voor de uitvoering van onderzoeken met zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven²³⁰ en/of voor klinisch onderzoek in een noodsituatie²³¹. Daarnaast zijn er ten opzichte van de WMO strengere eisen voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en gedetineerden.²³²

Expertise bij beoordeling

Om onderzoek naar medische hulpmiddelen (voor in-vitrodiagnostiek) te mogen beoordelen, zijn METC's verplicht een medisch hulpmiddelenexpert aan te stellen.²³³ Bepaalde risicoklasse medische hulpmiddelen mogen bovendien enkel door geselecteerde METC's worden beoordeeld.²³⁴

Tenslotte ziet het aanvraagdossier er onder de MDR en IVDR iets anders uit dan onder de WMO²³⁵ en zijn er nieuwe/andere procedures voor het bijhouden en rapporteren van “adverse events” die zich voordoen tijdens een onderzoek²³⁶.

Toetsing

De MDR kent verschillende kaders voor klinisch onderzoek, met verschillende vereisten en procedures, die te vinden zijn in de artikelen 62, 74 en 82 MDR. De IVDR kent ook verschillende kaders voor prestatiestudies²³⁷, die te vinden zijn in de artikelen 57, 58 en 70. Hieronder worden de verschillende vereisten en procedures uiteengezet (zie ook figuur 2.7):

- 1 Voor medische hulpmiddelen vallend onder de MDR gelden de volgende categorieën onderzoek:
 - a Artikel 62 MDR onderzoek in het kader van productontwikkeling en het verkrijgen van een CE-markering;

229 Art. 1 lid 4 WMO.

230 Art. 66 MDR; art. 62 IVDR.

231 Art. 68 MDR; art. 64 IVDR.

232 Art. 65 MDR; art. 61 IVDR.

233 *Stcr.* 2020, 9635.

234 CCMO 2021a, p. 24.

235 CCMO 2021b.

236 CCMO 2021a, p. 35; CCMO 2022a, p. 26.

237 De IVDR geeft de volgende definitie van een prestatiestudie: een studie die wordt uitgevoerd ter bepaling of bevestiging van de analytische of klinische prestaties van een hulpmiddel.

- b Artikel 74, eerste lid, MDR Post Market Clinical Follow-up studie met extra invasieve en/of belastende procedures (ook wel PMCF investigation genoemd);
 - c Artikel 74, tweede lid, MDR onderzoek in het kader van productontwikkeling en het uitbreiden van de CE-markering;
 - d Artikel 82 MDR aangevuld met de WMO overig klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen dat niet in het kader van conformiteitsdoeleinden of PMCF wordt uitgevoerd.
- 2 Voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek vallend onder de IVDR gelden deze categorieën onderzoek:
- a Artikel 57 IVDR: prestatiestudies zonder risico voor de proefpersoon (geen toetsing door METC/CCMO);
 - b Artikel 58, eerste lid, IVDR prestatiestudie van nieuw in-vitrodiagnosticum met risico voor de proefpersoon;
 - c Artikel 58, tweede lid, IVDR prestatiestudies met companion diagnostics;
 - d Artikel 70, tweede lid, IVDR prestatiestudie met in-vitrodiagnosticum met CE-certificaat dat wordt gebruikt/onderzocht voor een toepassing buiten het indicatiegebied;
 - e Artikel 70, eerste lid, IVDR post-market performance follow-up studie met extra invasieve en/of belastende procedures (toetsing door METC/CCMO).

De CCMO is per 1 oktober 2020 de bevoegde autoriteit voor klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen (voor in-vitrodiagnostiek); hiervoor diende de IGJ genotificeerd te worden van klinisch onderzoek en prestatiestudies.²³⁸ Er dient een ethische toets plaats te vinden volgens het nationale recht.²³⁹ Klinische onderzoeken moeten bovendien worden uitgevoerd in overeenstemming met internationale (ethische) richtsnoeren waaronder de internationale standaard ISO 14155:2020 for clinical investigations of medical devices for human subjects — Good clinical practice en de Verklaring van Helsinki. Hiermee zou het gedane onderzoek makkelijker aanvaard worden door landen buiten de Europese Unie.²⁴⁰ Ten opzichte van de oude WMO-systematiek geldt nu voor een aantal soorten klinische onderzoeken en prestatiestudies dat er voorafgaand aan de inhoudelijke beoordeling, eerst een validatie plaats moet vinden.²⁴¹ Deze validatie wordt uitgevoerd door de CCMO op grond van artikel 17a, eerste lid, onderdeel b, WMO. Voor het door de CCMO afgegeven validatie-besluit dient de mogelijkheid tot beroep open te staan. Met de invoering van deze validatiefase worden ook nieuwe tijdlijnen geïntroduceerd.

Leidraden

Zoals opgemerkt heeft de CCMO leidraden gepubliceerd die zijn opgesteld door een werkgroep bestaande uit experts uit het veld en die specifiek zijn bedoeld voor METC's. De focus van de leidraden

238 Waar moet ik een aanvraag voor klinisch onderzoek indienen voor een medisch hulpmiddel | rijksoverheid.nl; Onderzoek medische hulpmiddel wel/niet aanmelden bij CCMO? Online tool biedt uitkomst | ccmo.nl.

239 Art. 62 lid 3 MDR; art. 58 lid 3 IVDR.

240 Overweging 64 MDR; overweging 66 IVDR.

241 Art. 62 en 74 lid 2 MDR; art. 58 IVDR.

ligt op de kwaliteit en veiligheid van medische hulpmiddelen die gebruikt worden in klinisch onderzoek respectievelijk op de inhoudelijke beoordeling van IVD-prestatiestudies.²⁴² Daarnaast staan in de leidraden de nieuwe procedures voor de indiening, beoordeling en uitvoering van dergelijke studies beschreven.

Toekomstige ontwikkelingen

De Europese Unie werkt momenteel aan een elektronisch systeem voor prestatiestudies en klinisch onderzoek. Dit systeem zal onder andere als portaal fungeren – vergelijkbaar met CTIS – waar dergelijk onderzoek ter beoordeling kan worden ingediend.²⁴³ De naam van systeem heet EUDAMED en naar verwachting is de module voor klinisch onderzoek in 2024 klaar voor gebruik.²⁴⁴ Volgens dezelfde systematiek als onder de CTR zal ook voor onderzoek vallend onder de MDR en IVDR een geharmoniseerde beoordeling komen wanneer een onderzoek in meerdere Europese lidstaten wordt uitgevoerd. Wezenlijk nationale aspecten en de ethische beoordeling zijn zaken die per lidstaat beoordeeld blijven worden. Uit overweging 65 MDR en overweging 67 IVDR blijkt dat – gelijk aan de CTR – het aan de lidstaten zelf is hoe zij de ethische toets inrichten. Deelname aan de gecoördineerde beoordeling in de eerste zes (MDR) en zeven (IVDR) jaar vanaf het van kracht worden van de verordeningen, vrijwillig.²⁴⁵ De vrijwillige gecoördineerde beoordelingsprocedures zullen van start gaan op het moment dat EUDAMED dergelijke procedures kan faciliteren (i.e. in 2024). Na de vrijwillige periode zijn alle lidstaten verplicht om de gecoördineerde beoordelingsprocedure uit te voeren.²⁴⁶

Bij de gecoördineerde beoordelingsprocedures zal de CCMO, naast de taak om aanvragen te valideren, een aantal aanvullende taken gaan vervullen:

- De CCMO heeft de taak om commissies die belast zijn met de beoordeling van aanvraagdossiers die betrekking hebben op wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen, en op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat niet uitsluitend in Nederland wordt verricht, administratief te ondersteunen;²⁴⁷
- CCMO bepaalt of Nederland als rapporterend lidstaat optreedt;²⁴⁸
- CCMO is verantwoordelijk voor de toewijzing van aanvraagdossiers.²⁴⁹

²⁴² CCMO 2021a; CCMO 2022a.

²⁴³ Art. 69 IVDR; art. 73 MDR.

²⁴⁴ Primaire indiening IVD-prestatiestudie | Eudamed | ccmo.nl.

²⁴⁵ art. 79 en Overweging 68 MDR; art. 75 en Overweging 69 IVDR.

²⁴⁶ Overweging 68 en art. 79 MDR; overweging 69 en art. 74 IVDR.

²⁴⁷ Art. 17a lid 1 onder e WMO.

²⁴⁸ Art. 17a lid 1 onder a WMO.

²⁴⁹ Art. 17a lid 1 onder c WMO.

2.8 Decentraal toetsingssysteem in Europees perspectief

In de voorgaande paragrafen is uiteengezet welke nieuwe procedures en verantwoordelijkheden de Europese verordeningen met zich meebrengen. Het is de vraag of het Nederlandse decentrale systeem (inclusief integrale beoordeling) hier voldoende op aansluit. Hierbij moet voorop worden gesteld dat in zowel de CTR, de MDR als de IVDR een overweging is opgenomen waarin staat dat het aan de lidstaten zelf is om te bepalen welke organen betrokken zijn bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen en om betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de beoordelingstermijnen.^{250, 251} In Nederland is ervoor gekozen om de decentrale organisatie van het systeem van medisch-ethische toetsing grotendeels te behouden.²⁵² In beginsel bieden de verordeningen daarvoor ruimte doordat ze vanuit het subsidiariteitsbeginsel aan de lidstaten zelf overlaten welke instanties betrokken zijn bij de beoordeling van klinische proeven, klinisch onderzoek, prestatiestudies.²⁵³ Wel brengen de nieuwe processen korte tijdslijnen met zich mee, waarbij het bij een decentraal toetsingssysteem aan meer partijen is om aan deze tijdlimieten te voldoen. De CCMO is samen met veertien METC's verantwoordelijk voor de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek dat valt binnen de reikwijdte van de WMO, de CTR, de MDR en de IVDR. Welke commissie waarvoor precies bevoegd is, is te vinden op de website van de CCMO (zie paragraaf 4.3.2 voor een overzicht). Ook kan zoals omschreven in paragraaf 2.7.2 gebruik worden gemaakt van de 'Committee Finder Tool' om erachter te komen welke typen onderzoek door de verschillende commissies beoordeeld kan worden.²⁵⁴

Nederland is niet uniek als het gaat om decentralisatie van toetsing. Als voorbeeld kunnen we kijken naar het systeem van Frankrijk. Van oorsprong staat Frankrijk bekend als centralistisch gereguleerd land, bij nadere bestudering blijkt het systeem in Frankrijk ook decentrale aspecten te hebben.²⁵⁵

In het Franse recht is voor bepaalde categorieën van onderzoek – met de wet Jardé uit 2016 – sprake van decentralisatie.²⁵⁶ Daarin kregen de Commissies voor de Bescherming van Personen (Comités de Protection des Personnes, CPP) een prominente positie.²⁵⁷ Een CPP is verantwoordelijk voor de bescherming van personen, de beoordeling van de relevantie van het onderzoek, de risico-batenverhouding en de schadeloosstelling van patiënten.

250 Overweging 18 en art. 4 CTR; Overweging 65 MDR; Overweging 67 IVDR.

251 In de richtlijn Goede Klinische Praktijken was een dergelijke overweging niet opgenomen. Wel werd een aantal keer gerefereerd aan de bevoegde instantie die een verklaring van geen bezwaar moest afgeven en de ethische commissie die een toets moest doen.

252 *Kamerstukken II 2015/16, 34429, nr. 3, p. 7.*

253 Overweging 18 van de CTR; overweging 65 MDR; overweging 67 IVDR.

254 The committee finder tool | pauljanssenfuturelab.eu.

255 Voor meer informatie over het systeem van Frankrijk zie bijlage Q.

256 Code de la santé publique: Chapitre III; Articles L1123-1 à L1123-14.

257 Toulouse 2018, p. 607-614.

De ethische commissies is verantwoordelijk voor beslissingen over: (1) interventiestudies; (2) zorgstandaardstudies; (3) medische en andere gezondheidsproducten; (4) andere onderzoeksgebieden, zoals genetica en fysiologie.

De CPP geeft advies over de voorwaarden voor de geldigheid van het onderzoek, rekening houdend met de bescherming van deelnemers (proefpersonen), de wervings-, informatie- en compensatieprocedures, de relevantie van het onderzoek, de kwalificaties van de onderzoekers en de beoordeling van de voordelen en risico's.²⁵⁸

Er zijn 40 CPP's verspreid over zeven regio's. De CPP bestaat uit veertien leden verdeeld over twee colleges in overeenstemming met de bepalingen van artikel L. 1114-1.²⁵⁹

Het eerste college van een CPP bestaat uit vier personen met kwalificaties en diepgaande ervaring in onderzoek met mensen (waaronder ten minste twee artsen en één persoon gekwalificeerd op grond van zijn of haar expertise in biostatistiek of epidemiologie), een huisarts, een ziekenhuisapotheker en een verpleegkundige.

Het tweede college bestaat uit een persoon die gekwalificeerd is op grond van zijn of haar deskundigheid in ethische kwesties, een psycholoog, een maatschappelijk werker, twee personen die gekwalificeerd zijn op grond van hun deskundigheid in juridische zaken en twee vertegenwoordigers van erkende verenigingen (het maatschappelijk middenveld).²⁶⁰

Elk comité telt onder zijn leden een persoon die gekwalificeerd is op het gebied van gegevensbescherming, en voor elke categorie wordt onder dezelfde voorwaarden een aantal plaatsvervangende leden benoemd dat gelijk is aan het aantal gewone leden. Ook kinderartsen en specialisten voor onderzoeken met kinderen of volwassenen die niet in staat zijn om hun toestemming te geven, maken deel uit van de commissie.

Het zijn onafhankelijke commissies die zijn goedgekeurd door het ministerie van Volksgezondheid. De leden worden benoemd voor een periode van drie jaar.

Een advies wordt binnen 45 dagen na indiening van het onderzoeksvoorstel afgegeven.

De Nationale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek²⁶¹ coördineert en harmoniseert de werking van de verschillende CPP's.

Een CPP brengt over een aan deze commissie voorgelegd onderzoek advies uit over de voorwaarden waaraan elk onderzoek waarbij de mens betrokken is, dient te voldoen. Er wordt getoetst aan de criteria zoals gedefinieerd in artikel L 1123-7 van de Franse Code de la santé publique²⁶² (CSP). Hierin staat een tamelijk uitvoerige opsomming van aspecten waaraan een CPP moet toetsen. Als dit advies niet gunstig is, mag het onderzoek niet worden uitgevoerd. Overeenkomstig artikel L 1123-7 van de Franse Code de la santé publique (Frans wetboek Volksgezondheid) zien de

258 Michauda 2020, p. 98-105; Gorphea 2019, p. 103-108.

259 Art. R. 1123-4 du Code de la Santé Publique modifié par le décret no 2016-1537 du 16 novembre 2016.

260 Art. L. 1114-1 van de code de la santé publique.

261 La Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH).

262 Van kracht per 4 augustus 2021.

commissies erop toe dat deelnemers aan onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, worden beschermd (voorafgaande informatie, toestemming, uitsluitingstermijn, bedenktijd, enz.). Een CPP toetst aan de hand van een reeks wettelijke (juridische, ethische en wetenschappelijke) criteria en brengt vervolgens advies uit.²⁶³

Naast deze rol bij onderzoek waarbij het menselijk lichaam betrokken is, bepaalt het reglement (2° van artikel L 1121-1 en artikel L 1123-7 van de Code de la santé publique) dat de commissies ook geraadpleegd worden in geval van een onderzoeksproject dat betrekking heeft op routinezorg, het aanleggen van een collectie biologische stalen onder de voorwaarden van artikel L 1243-3 van de Code de la santé publique en in geval van gebruik van elementen en producten van het menselijk lichaam voor wetenschappelijke doeleinden waarbij het doel substantieel gewijzigd wordt ten opzichte van de aanvankelijk gegeven toestemming.

De leden moeten een openbare belangenverklaring afleggen (artikel L 1123-3 van de CSP).

De CPP's vallen onder de artikelen L 1121-1 tot L 1126-11 van de CSP.

De Nederlandse decentrale geïntegreerde toetsing

In het kader van de CTR hebben de lidstaten opdracht gekregen om een nationaal aanspreekpunt aan te wijzen.²⁶⁴ In Nederland wordt die rol aan de CCMO toebedeeld. In de WMO is opgenomen dat de CCMO de toewijzing van aanvraagdossiers coördineert en bepaalt of Nederland al dan niet als rapporterend lidstaat optreedt. Om de samenwerking en communicatie tussen de CCMO en de METC's te faciliteren, is het Nationaal Coöperatie Platform opgezet. Ook krijgen METC's via de CCMO in CTIS toegang tot de dossiers waarvoor zij de inhoudelijke beoordeling uitvoeren.

Voor onderzoek onder de CTR en verschillende categorieën onderzoek onder de MDR en IVDR dient voor de inhoudelijke beoordeling een validatie plaats te vinden. Artikel 17a, eerste lid, onderdeel b, van de WMO belegt deze taak bij de CCMO. Als de validatie met een positieve conclusie wordt afgesloten, neemt de aangewezen METC de inhoudelijke beoordeling op zich.

De inhoudelijke deel-1- en deel-2-beoordeling en de ethische toets vinden geïntegreerd plaats. Bij multinationale beoordelingen waarbij Nederland rapporterend lidstaat is, verleent het Landelijk Bureau ondersteuning bij de procedure door het voorbereiden van de beoordelingsrapporten en de verwerking van de rapporten en vragen in CTIS. De MDR en de IVDR bevatten ook bepalingen over Europees gecoördineerde beoordelingsprocedures maar deze zijn nog niet verplicht. De toetsingscriteria zijn echter al wel van toepassing en worden ook in een geïntegreerde beoordeling toegepast. Indien Nederland voor een werkzame stof aangewezen wordt als saMS, dan wordt deze rol vervuld door de CCMO.

²⁶³ Zie Bijlage O voor meer gedetailleerde informatie over de toetscriteria.

²⁶⁴ Art. 83 CTR.

Onafhankelijkheid METC's

Lidstaten zijn vrij in het bepalen welke organen betrokken zijn bij beoordelingsprocedures en hoe de ethische toets wordt ingeregeld. In overweging 18 van de CTR, overweging 65 van de MDR en overweging 67 van de IVDR wordt duidelijk aangegeven dat het aan de betrokken lidstaat moet worden overgelaten om te bepalen welke organen betrokken zullen zijn bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen en om betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de beoordelingstermijnen. Hieruit kan dan ook worden afgeleid dat de geïntegreerde manier van toetsen die wij in Nederland kennen in principe voortgezet kan worden.

Er wordt echter vanuit de Europese Verordeningen wel een aantal eisen gesteld aan de beoordelende organen. Zo moet er sprake zijn van betrokkenheid van leken, waaronder patiënten en patiëntenorganisaties; er moet voldoende deskundigheid beschikbaar zijn en de beoordeling moet verricht worden door een redelijk aantal personen die tezamen over de nodige kwalificaties en ervaring beschikken.²⁶⁵ Waar commissies onder de oude wetgeving onafhankelijk moesten zijn van de opdrachtgever, dienen ze nu ook onafhankelijk te zijn van de klinische proeflocatie, van onderzoekers en vrij te zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding.²⁶⁶

Een ander belangrijk punt dat in alle drie de verordeningen naar voren komt is de onafhankelijkheid van commissies.²⁶⁷ De audit van de EU in het kader van de voorbereidingen voor de invoering van de CTR-verordening oordeelde negatief over de onafhankelijkheid van de Nederlandse METC's:

- “7. The system for ensuring independence and declaration of conflicts of interest does not fulfil all of the requirements of Article 9(1) such as independence from the sponsor, the trial site, investigators and financiers.
8. The system for ensuring independence and declaration of conflicts of interest and the annual declaration of financial interests is not applicable to all assessors including validators.
9. A sponsor applying for assessment of a proposed clinical trial currently may choose or influence the choice of MREC for its application”.²⁶⁸

De vraag is welke varianten van organisatorische inbedding van METC's nog acceptabel zijn voor de EU zijn in termen van onafhankelijkheid. En of het een probleem is als het bestuur wordt gevormd door de belangrijkste sponsors van de ingediende protocollen of als stafmedewerkers in dienst zijn van afdelingen die onderzoekers ondersteunen met hun aanvragen.

Naar aanleiding van de audit heeft de CCMO een nieuw formulier voor opgave van belangen en nevenfuncties geïntroduceerd dat zowel door commissieleden als bureaumedewerkers van alle

²⁶⁵ Art. 9 lid 1 CTR; art 71 lid 2 MDR; art. 67 lid 2 IVDR.

²⁶⁶ Art. 9 lid 1 CTR; art. 71 lid 1 MDR; art. 67 lid 1 IVDR.

²⁶⁷ Art. 9 lid 1 CTR; art 71 lid 2 MDR; art. 67 lid 2 IVDR.

²⁶⁸ EU DG(SANTE) 2021-7142.

METC's dient te worden ingevuld en waarvan jaarlijks een update wordt gevraagd.²⁶⁹ Het doel hiervan is het beter kunnen garanderen van de onafhankelijkheid van betrokkenen. Ook is in 2021 het programma patiëntenparticipatie opgestart waarbinnen op verschillende manieren wordt gewerkt aan participatie van patiënten(organisaties) in de onderzoeksketen.²⁷⁰ Zo wordt gewerkt aan een versterking van proefpersonenleden in METC's en samenwerking met patiëntenorganisaties op het niveau van de CCMO.

Beroepsmogelijkheid

Een land moet een beroepsmogelijkheid bieden indien zij weigert aan een onderzoek of een substantiële wijziging mee te werken. In de Verordening zijn nagenoeg geen criteria gegeven waaraan een bepaalde beroepsmogelijkheid moet voldoen. De besluiten waartegen beroep kan worden ingesteld zijn wel uit de Verordening af te leiden. Op zich heeft Nederland een goed bezwaar- en beroep systeem, indien een METC een negatief oordeel heeft afgegeven kan de opdrachtgever daartegen in administratief beroep bij de CCMO, artikel 23 WMO.²⁷¹ Ingevolge artikel 23 van de WMO kunnen belanghebbenden tegen een oordeel van de METC over een onderzoeksprotocol, én tegen 'een besluit van de METC' op grond van de CTR, MDR en IVDR, administratief beroep instellen bij de CCMO. In de CTR, MDR en IVDR is bepaald dat de lidstaten bij een besluit tot weigering van een klinische proef of van een substantiële wijziging, zorg moeten dragen voor een beroepsprocedure tegen die besluiten. Uit oogpunt van consistentie is besloten om ten aanzien van deze nieuwe categorie besluiten van de METC's aan te sluiten bij de reeds in de WMO opgenomen rechtsbescherming bestaande uit administratief beroep.²⁷² Tegen een besluit van de CCMO op administratief beroep kan beroep worden aangetekend bij de bestuursrechter. Indien de CCMO een oordeel heeft afgegeven waar de opdrachtgever het niet mee eens is dan kan deze eerst bij de CCMO zelf in bezwaar en vervolgens bij de bestuursrechter in beroep gaan.²⁷³ Tegen de uitspraak van de bestuursrechter staat hoger beroep open bij de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State. Omdat de METC en de CCMO zelfstandige bestuursorganen (ZBO) zijn, vallen ze ook onder het bereik van de Wet open overheid.

2.9 Ervaringen met en meningen over de gevolgen van de Europese verordeningen

2.9.1 Onderzoeksaanpak

In paragraaf 1.5 van dit rapport hebben we de empirische onderzoeksmethoden uitgebreid beschreven. De empirische bevindingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op:

²⁶⁹ CCMO 2021.

²⁷⁰ Proefpersonen | Patiëntenparticipatie | ccmo.nl.

²⁷¹ Afdeling 7.3 Awb is hierop van toepassing.

²⁷² *Kamerstukken II 2015/16, 34429, 3, p. 12.*

²⁷³ Art. 8:1 Awb.

- de interviews met personen vanuit METC's (de NVMETC en vijf METC's); de CCMO; het ministerie van VWS; de IGJ; de DCRF; STZ; DORP; Patiëntenstem.nu.
- de focusgroepen met:
 - indieners van onderzoeksprotocollen voor investigator-initiated onderzoek;
 - indieners van onderzoeksprotocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisations (CRO's);
 - de CCMO;
 - (plaatsvervangend) voorzitters van METC's; en
 - secretarissen (en één lid) van METC's.
- vragenlijstonderzoek onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies.

De vragenlijst voor toetsingscommissies is ingevuld door 140 respondenten die als voorzitter (n=11), lid (n=138), secretaris (n=32) zijn verbonden aan de METC en door 18 respondenten die zijn verbonden aan de CCMO. De vragenlijst voor indieners is ingevuld door 598 respondenten, waarvan 434 hoofdzakelijk protocollen indienden voor investigator-initiated onderzoek, 100 voor industry-sponsored onderzoek, en het bij 64 respondenten om wisselend onderzoek ging.

2.9.2 Kennis over de Europese verordeningen

De Europese verordeningen brengen nieuwe regels met zich mee voor de toetsingscommissies. Daarom is aan de respondenten die lid zijn van een toetsingscommissie²⁷⁴ de vraag voorgelegd hoe zij de aanwezige kennis binnen hun toetsingscommissie over de Europese verordeningen beoordelen. In de onderstaande tabel zijn de percentages opgenomen. Daaruit blijkt dat de meeste respondenten vinden dat de kennis over de AVG, CTR en MDR binnen hun commissie voldoende is. De voorzitters die deelnamen aan de enquête (n=11) zijn nog iets positiever hierover; geen van hen ervaart de kennis over deze verordeningen als onvoldoende. Bij de DGA en de IVDR is het beeld anders; ongeveer een derde van de respondenten vindt dat er voldoende kennis over deze twee verordeningen binnen de eigen toetsingscommissie is. Een groot deel van de respondenten antwoordt neutraal of weet ik niet. Wanneer we naar de antwoorden van de voorzitters en juristen uit de commissie (n=10) kijken, blijkt dat zij ook hier wat positiever zijn dan andere leden over de kennis over de IVDR; ongeveer 40% van hen vindt dat de kennis over de IVDR voldoende is. Daarbij merken we op dat er nog weinig studies beoordeeld zijn onder de IVDR in het afgelopen jaar; het gaat om slechts acht studies (zie paragraaf 2.2), hetgeen kan verklaren waarom door respondenten vaker 'weet ik niet' is geantwoord. Voorzitters en juristen zijn overigens niet positiever over de kennis over de DGA dan de andere respondenten; van de juristen (n=10) vindt niemand dat er voldoende kennis binnen de commissie is over de DGA, bij de voorzitters (n=11) en secretarissen (n=32) denkt ongeveer één op de vijf dat de kennis binnen de commissie hierover voldoende is.

274 De vragenlijst is zowel voorgelegd aan leden van de METC's als aan leden van de CCMO. Wanneer we spreken over toetsingscommissies, bedoelen we inclusief leden van de CCMO. Wanneer er grote verschillen waren in de antwoorden van METC en CCMO leden, geven we dit in de tekst of in een aparte tabel aan.

Tabel 2.10 Hoe beoordeelt u de aanwezige kennis binnen uw toetsingscommissie over de volgende Europese verordeningen? (Toetsingscommissies, n=156)

	Onvoldoende	Neutraal	Voldoende	Weet ik niet
AVG	4%	8%	86%	2%
CTR	6%	14%	72%	8%
MDR	4%	12%	72%	12%
DGA	10%	19%	31%	41%
IVDR	8%	27%	28%	38%

Vervolgens is aan de respondenten van de toetsingscommissies een aantal stellingen voorgelegd over de verordeningen. Bij de stelling 'Het is in onze METC duidelijk wanneer welk toetsingskader moet worden toegepast' antwoordt 86% dat zij het met deze stelling eens²⁷⁵ zijn. Voorzitters (n=11) en juristen (n=10) zijn hierover wederom positiever; van hen geeft iedereen aan het met deze stelling eens te zijn. Bij de stelling 'Het bestaan van verschillende toetsingsystemen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ervaar ik als negatief, omdat het ervoor zorgt dat er verschillen ontstaan in de kwaliteitsbewaking bij wetenschappelijk onderzoek' zijn de antwoorden van de respondenten meer wisselend. Eén op de vier is het met deze stelling oneens, één op de drie is het met de stelling eens en een derde antwoordt neutraal/weet ik niet.

Ook aan indieners zijn deze twee stellingen voorgelegd. De antwoorden zijn opgenomen in de onderstaande tabel. Bij de stelling in hoeverre het voor hen duidelijk is welk toetsingskader moet worden toegepast antwoordt ruim de helft van de respondenten dat dit voor hen duidelijk is. Wanneer we de antwoorden uitsplitsen naar indieners van investigator-initiated onderzoek en indieners van industry-sponsored onderzoek, blijkt deze laatste groep minder moeite met het kiezen van het juiste toetsingskader te hebben: drie kwart van de respondenten is het eens met deze stelling en weet welk toetsingskader moet worden toegepast, bij indieners van investigator-initiated onderzoek is dat 54%.

Bij de stelling of het bestaan van verschillende toetsingsystemen wordt ervaren als negatief, omdat het zorgt voor verschillen in de kwaliteitsbewaking bij wetenschappelijk onderzoek antwoordt 41% van de respondenten dat ze het eens zijn met deze stelling. Bijna één op de vijf is het oneens met deze stelling, verder worden ook de antwoorden weet ik niet en neutraal door een deel van de respondenten gegeven. Het percentage dat het oneens is met deze stelling is hoger onder de indieners van industry-sponsored onderzoek (26%) dan onder indieners van investigator-initiated onderzoek (15%).

275 De antwoordopties in de vragenlijst waren geheel oneens, oneens, neutraal, eens, geheel eens en weet ik niet. De antwoorden geheel oneens en oneens zijn samengevoegd, dat geldt eveneens voor de antwoorden geheel eens en eens.

Tabel 2.11 Stellingen indieners onderzoeksprotocollen (n=582/581)

	(Geheel) eens	Neutraal	(Geheel) oneens	Weet ik niet
Het is mij duidelijk wanneer welk toetsingskader moet worden toegepast.	58%	15%	24%	3%
Het bestaan van verschillende toetsingssystemen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ervaar ik als negatief, omdat het ervoor zorgt dat er verschillen ontstaan in de kwaliteitsbewaking bij wetenschappelijk onderzoek.	41%	25%	17%	17%

2.9.3 Ervaringen met de veranderde werkwijze door toetsingscommissies

Zoals in paragraaf 2.7 aan de orde is gekomen zorgen de Europese verordeningen voor behoorlijke veranderingen in de toetsingsprocedures. In de interviews komt naar voren dat door de invoering van de Europese verordeningen de complexiteit van het toetsingssysteem is toegenomen.

Gesprekspartners gaan daarbij met name in op de gevolgen van de CTR en in mindere mate gevolgen van de MDR en IVDR. We gaan hierna eerst in op de ervaringen van de toetsingscommissies met de CTR en aansluitend op de ervaringen met de MDR en de IVDR.

In de vragenlijst onder leden van de toetsingscommissies is gevraagd in hoeverre invoering van de CTR leidt tot een substantiële lastenverzwaring voor toetsingscommissies. Door de overgrote meerderheid van de respondenten wordt een substantiële lastenverzwaring onderkend; maar liefst 89% geeft aan dat hier sprake van is.

Vervolgens is gevraagd aan de respondenten in hoeverre zij knelpunten ervaren in de toetsing van protocollen die onder de CTR vallen. Aan hen zijn zes aspecten voorgelegd, de resultaten zijn in tabel 2.12 opgenomen. Uit de tabel blijkt dat de respondenten met name knelpunten ervaren met administratieve lasten (81%), het voldoen aan de termijnen (58%) en het invullen van de rapporteursfunctie (42%). Wanneer we kijken naar de verschillen in antwoorden door METC-respondenten en CCMO-respondenten, blijkt dat CCMO-respondenten meer een knelpunt zien in het voldoen aan de termijnen (86%) dan METC-respondenten (42%), hoewel bij deze laatste groep één op de vier leden als antwoord 'weet ik niet' heeft aangegeven.

Door respondenten wordt het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie door weinig respondenten als een knelpunt gezien (6%) en hetzelfde geldt voor het bepalen welk toetsingskader van toepassing is (12%). Ten slotte ervaart een kwart van de respondenten wel knelpunten in het organiseren van voldoende expertise voor de beoordeling (26%). Voorzitters van toetsingscommissies (n=11) ervaren dit laatste meer als een knelpunt dan andere leden van de commissies (67%).

Tabel 2.12 Stelling: Ik ervaar knelpunten in de toetsing van protocollen die onder de CTR vallen, op de onderstaande onderdelen (leden toetsingscommissies, n=115/116)

	(Geheel) eens ²⁷⁶	Neutraal (Geheel) oneens	Weet ik niet	
Het organiseren van voldoende expertise voor de beoordeling	26%	16%	40%	17%
Het voldoen aan de termijnen	58%	21%	12%	9%
Het invullen van de rapporteursfunctie	42%	23%	13%	23%
Administratieve lasten	81%	8%	3%	9%
Het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie	6%	9%	76%	9%
Het bepalen welk toetsingskader van toepassing is	12%	27%	51%	10%
Andere knelpunten	21%	8%	3%	-

Door één op de vijf respondenten van toetsingscommissies is het antwoord 'andere knelpunten' aangegeven. Een deel van deze respondenten wijst op administratieve lasten en het voldoen aan de termijnen, wat ook antwoordopties waren. Andere antwoorden die door meerdere respondenten zijn gegeven zijn onder meer:

- Dat er in de nieuwe procedures minder aandacht kan zijn voor de ethische beoordeling;
- Dat de beoordeling meer gefragmenteerd plaatsvindt, vanwege de splitsing in deel 1 en deel 2;
- Dat er onvoldoende ruimte is voor een nationale beoordeling en teveel afhankelijkheid van de rapporterende lidstaat bestaat;
- Een focus op het invullen van formulieren, waardoor er geen ruimte is voor gesprek met de METC.

In de focusgroepen met secretarissen en voorzitters van METC's is aangegeven dat een grotere administratieve voorbereiding nodig is voordat de eigenlijke beoordeling – discussie over de medisch-ethische afwegingen – kan plaatsvinden. Het risico wordt benoemd dat daardoor de formaliteiten een grotere rol gaan spelen, wat ten koste kan gaan van de inhoudelijke beoordelingen. Bijvoorbeeld is aangegeven door een secretaris van een METC dat door de veranderingen in de procedure (onder andere het gebruik van CTIS) er geen ruimte meer is voor mondelinge toelichtingen door de onderzoeker en dat er geen mondelinge toelichting kan worden gegeven door de METC over de bezwaren bij het protocol. Deze METC lost dat op door vooraf de mogelijkheid te bieden om vragen te stellen; dat voorkomt dat indieners voor de tweede keer een voorstel moeten indienen. Daarnaast zou de CTR-procedure puur gericht zijn op de verschillende onderdelen van de medisch-wetenschappelijke beoordeling (deel 1) en niet gericht zijn op een integrale afweging. De voorzitters van METC's beklemtonen in de focusgroep dat hierdoor aspecten als proportionaliteit, subsidiariteit en vrijwilligheid veel minder aan bod dreigen te komen en een overall document waarin de belangrijkste punten worden samengevat die relevant zijn voor de medisch-ethische toetsing wordt gemist. Hierdoor is de beoordeling meer regulatorisch geworden en dreigt het medisch-ethisch aspect ondergesneeuwd te worden. In de focusgroep met voorzitters van METC's komt naar voren dat de

276 De antwoordopties in de vragenlijst waren geheel oneens, oneens, neutraal, eens, geheel eens en weet ik niet. De antwoorden geheel oneens en oneens zijn samengevoegd, dat geldt eveneens voor de antwoorden geheel eens en eens.

indruk vooralsnog is dat deze verwerkingen niet noodzakelijkerwijs tot een verbeterde kwaliteit van de beoordeling leidt. Ook voor de leden is het werk intensiever en complexer geworden door het invullen van bijvoorbeeld het Beoordelingsrapport dat betrekking heeft op de kwaliteitsgegevens van de geneesmiddelen die in het onderzoek gebruikt/ onderzocht worden (quality deel). Daardoor kan volgens gesprekspartners het werk minder aantrekkelijk worden. De suggestie is gedaan om voor het quality deel expertise in te huren bij het CBG.

In zowel de focusgroep met secretarissen als één van de interviews met een secretaris van een METC is aangegeven dat de nieuwe manier van werken wennen is voor de toetsingscommissies, met name door de verschuiving naar een grotere administratieve voorbereiding en daarmee naar het secretariaat. Ook is aangegeven dat de afhankelijkheid van de CCMO is vergroot, met name doordat de activiteiten als rapporterende lidstaat nu met hen worden gedeeld. Ten slotte is in de focusgroep met secretarissen aangegeven dat wanneer de METC zelf niet rapporterende lidstaat is, minder goed een integrale beoordeling kan plaatsvinden doordat deel 1 niet door henzelf beoordeeld hoeft te worden. De METC kan dan wel opmerkingen meegeven aan de rapporterende lidstaat, maar de ervaring is dat deze niet altijd worden meegenomen.

Het systeem CTIS is vanuit de CTR voorgeschreven om de coördinatie tussen de procedures in de verschillende lidstaten te vergemakkelijken, maar er worden behoorlijke implementatieproblemen met het systeem ervaren door de CCMO, de METC's en indieners van onderzoeksprotocollen. Vanuit de CCMO is aangegeven dat er nog veel bugs in het systeem zitten; dat CTIS geen overzicht geeft van openstaande taken, waardoor de gebruiker zelf in de gaten moet houden of deze taken mist; dat soms een herindiening nodig is, omdat bijv. de status van een indiening niet teruggezet kan worden; dat het dossier, doordat wordt gewerkt met geredigeerde documenten waarin opmerkingen van de lidstaten worden bijgehouden, snel rommelig wordt; en ten slotte dat er onhandige elementen in het systeem zitten, zoals dat het toewijzen van een volledig dossier aan een METC niet in één keer kan, maar meerdere keren de METC opgezocht en aangewezen moet worden. In de focusgroep met secretarissen van METC's komt naar voren dat zij signalen krijgen van onderzoekers van investigator-initiated onderzoek dat de termijnen om te reageren op vragen te kort zijn. Hierop wordt verder ingegaan in de paragraaf 2.9.4 over indieners van onderzoeksprotocollen.

Ook benoemt de CCMO dat de werkdruk hoger is geworden voor METC's en voor henzelf, door de wijze waarop beoordelingsrapporten moeten worden geschreven. Dit is omvangrijker dan voor inwerkingtreding van de CTR. Lidstaten gaan ook verschillend om met het beoordelingsrapport; in principe is met andere lidstaten afgesproken dat alleen het beoordelingsrapport gelezen hoeft te worden, maar Nederlandse METC's en CCMO kijken ook naar de oorspronkelijke documenten omdat de kwaliteit van de beoordeling door de andere lidstaten niet altijd goed na te gaan is.

Ten slotte geldt voor het systeem CTIS dat dit niet op dezelfde manier werkt als het systeem ToetsingOnline voor WMO-studies. Een groot gemis dat wordt ervaren van CTIS is dat het toewijzen van een zaak aan een METC niet mogelijk is. Daarom heeft de CCMO daarvoor een Teams-omgeving ingericht, die momenteel verder wordt ingericht.

In de vragenlijst is respondenten ook voorgelegd of zij knelpunten ervaren in de toetsing van protocollen die onder de MDR vallen. Ook hier zijn zes aspecten aan de respondenten voorgelegd, de resultaten zijn in de onderstaande tabel opgenomen. In algemene zin valt op dat bij deze verordening de aspecten door minder respondenten als een knelpunt worden ervaren. Net als bij de CTR wordt ook hier het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie niet als een knelpunt ervaren (5% eens). Administratieve lasten worden door één op de drie respondenten wel ervaren als een knelpunt (bij de voorzitters gaat het zelfs om 86%, n=11) en een kwart van de respondenten ziet het voldoen aan de termijnen als een knelpunt (57% van de voorzitters ervaart dit niet als knelpunt, antwoord oneens, n=11). Circa een kwart van de respondenten ziet het bepalen welk toetsingskader van toepassing is als een knelpunt; bij de respondenten van de CCMO (n=5) en voorzitters (n=11) vindt niemand dit een knelpunt (CCMO: 80% oneens, 20% neutraal; voorzitters: 71% oneens, 29% neutraal). Ten slotte ervaart één op de vijf respondenten het organiseren van voldoende expertise als een knelpunt.

Tabel 2.13 Stelling: Ik ervaar knelpunten in de toetsing van protocollen die onder de MDR vallen, op de onderstaande onderdelen (leden van de toetsingscommissies, n=89)

	(Geheel) eens ²⁷⁷	Neutraal (Geheel) oneens	Weet ik niet	
Het organiseren van voldoende expertise voor de beoordeling	18%	19%	56%	7%
Het voldoen aan de termijnen	23%	31%	35%	11%
Het invullen van de coördinatiefunctie	4%	29%	14%	52%
Administratieve lasten	38%	24%	18%	20%
Het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie	5%	9%	76%	9%
Het bepalen welk toetsingskader van toepassing is	27%	22%	41%	9%
Andere knelpunten	10%	11%	11%	-

Door ongeveer 10% van de respondenten-toetsingscommissies is het antwoord 'andere knelpunten' aangegeven. Door zes personen is dit verder toegelicht. Onder meer is genoemd dat de beoordeling lastiger is bij combinatiestudies (onderzoek dat onder verschillende verordeningen valt, bijvoorbeeld omdat het over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen gaat), omdat de wetgeving daarop onvoldoende is ingericht. Een andere respondent geeft aan dat de MDR bedoeld is om het op de markt brengen van medische hulpmiddelen te reguleren, maar wijst erop dat degene die onderzoek uitvoert daar niet altijd mee bezig is of daar verstand van heeft. Ook wordt door een respondent erop gewezen dat door de extra administratieve lasten METC's niet toekomen aan het beoordelen van de veiligheid van studies, omdat de discussies met name gaan over (de onduidelijkheden bij) het aanleveren van documenten. Ten slotte is door een respondent genoemd dat de MDR ook van toepassing is op marginale technische ontwikkelingen waar weinig tot geen risico's bij zijn, waardoor de extra eisen eigenlijk vooral een grotere belasting opleveren maar weinig extra veiligheid.

277 De antwoordopties in de vragenlijst waren geheel oneens, oneens, neutraal, eens, geheel eens en weet ik niet. De antwoorden geheel oneens en oneens zijn samengevoegd, dat geldt eveneens voor de antwoorden geheel eens en eens.

In een interview met een secretaris van een METC die zich voornamelijk met MDR-studies bezighoudt is aangegeven dat een medisch hulpmiddel in de MDR breed wordt gedefinieerd, waardoor het door METC's verschillend wordt beoordeeld, bijvoorbeeld of een app een medisch hulpmiddel is. Ook in de focusgroep met secretarissen komt dit ter sprake. Het voortraject is daardoor langer, doordat gekeken moet worden onder welk artikel de studie valt. Geïnterviewden geven aan dat dit bepalen vaak in overleg met de onderzoekers en door het raadplegen van MDR-specialisten gebeurt. Soms wordt echter pas tijdens de METC vergadering duidelijk welk artikel van toepassing is, waardoor de procedure soms moet worden aangepast. In de focusgroep met voorzitters wordt geconstateerd dat in vergelijking tot het geneesmiddelenonderzoek er nog tal van zaken verder uitgekristalliseerd dienen te worden. Volgens een geïnterviewde secretaris van een METC is er nog veel winst te behalen door af te stemmen met elkaar en afspraken te maken. Voorts constateren ook de CCMO en de IGJ dat de MDR veel ruimte geeft aan het veld, waardoor verschillen ontstaan in de toetsing van onderzoeksprotocollen.

In de focusgroep met METC's is aangegeven dat het als lastig wordt ervaren dat voor de CTR en de MDR aparte procedures en aparte systemen gelden. Daardoor wordt een deel van de secretarissen op de ene verordening ingezet en een deel van de secretarissen op de andere verordening. In de interviews met medewerkers van de CCMO wordt aandacht gevraagd voor combinatiestudies. Een voordeel in Nederland is dat deze studie bij één instantie kan worden beoordeeld, maar doordat gebruik gemaakt moet worden van aparte systemen is er geen efficiëntie in de procedure. Momenteel wordt het hiervoor genoemde MS Teams programma ook hiervoor gebruikt. Overigens is het Europese systeem EUDAMED dat voor MDR en IVDR studies gebruikt zal gaan worden nog niet geïmplementeerd en het is nog niet duidelijk voor de CCMO wat de functionaliteit ervan zal zijn.

Door geïnterviewden secretarissen van METC's maar ook door indieners van onderzoeksprotocollen is aangegeven dat de CCMO nog te weinig richting geeft. Twee geïnterviewden secretarissen van twee METC's geven aan dat er wel behoorlijk wat gezamenlijke overleggen zijn, maar dat tijdens de overleggen teveel informatie wordt gegeven door de CCMO en dat er teveel wordt gediscussieerd. Het is volgens één van hen van belang om scholing op te zetten en landelijke afspraken te maken. Eén secretaris geeft aan dat de relatie tussen CCMO en METC's teveel verticaal wordt ingericht; er wordt wel gevraagd om input zodat de CCMO dat mee kan nemen richting Europa, maar hiervoor is de reactietijd vaak kort en daardoor is het vaak de CCMO die knopen doorhakt en bepaalt in welk stramien de METC's moeten werken. Tegelijkertijd constateert deze geïnterviewde dat er op dit moment nog te weinig Nederlands beleid is over de Europese verordeningen, waardoor METC's eigen beleid opstellen en er te weinig sprake is van harmonisatie.

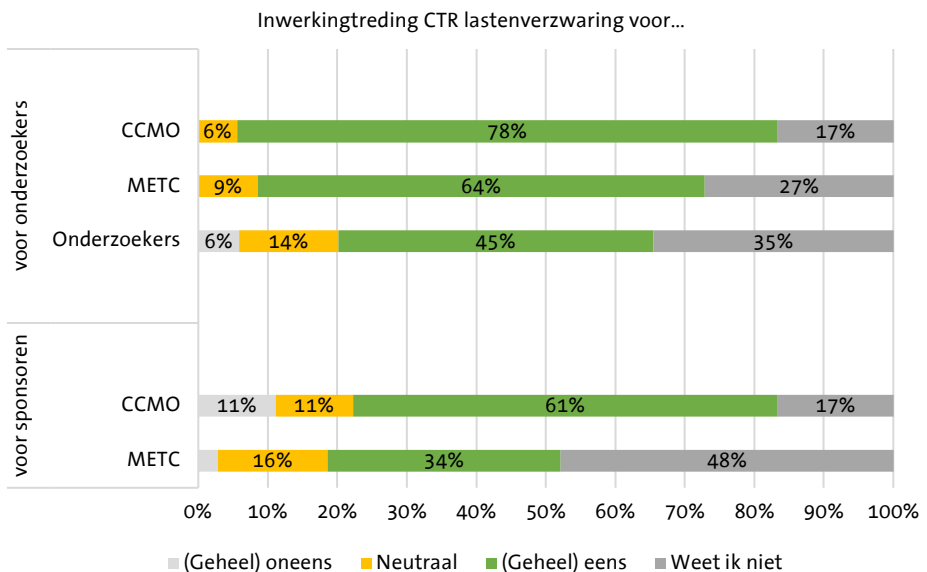
De CCMO benoemt eveneens dat nog geen richtlijnen zijn uitgevaardigd voor een gezamenlijke werkwijze onder de Europese verordeningen. Dat heeft er met name mee te maken dat nog gezocht wordt naar de juiste samenwerkingsstructuur. Dat gebeurt in overleg met de METC's, bijvoorbeeld tijdens vergaderingen. Voorts geeft de CCMO aan dat zij het als haar taak ziet om ondersteuning te bieden aan de METC's. Het uitwerken van de beoordelingen kost onder de Europese verordeningen bijvoorbeeld meer tijd, omdat het uitgebreider moet worden onderbouwd. Wanneer blijkt dat een METC niet in staat is om zelf een beoordeling te schrijven, springt het bureau van de CCMO bij. Nieuw aan de procedures bij de CTR en de MDR is bovendien dat de CCMO altijd een rol speelt, als

rapporterende lidstaat; dat was bij de beoordeling van zuiver Nederlandse protocollen nog niet het geval. Daarmee wordt de rol van de CCMO in het systeem groter.

2.9.4 Ervaringen met de veranderde werkwijze voor indieners van onderzoeksprotocollen

In het vragenlijstonderzoek is aan zowel leden van de toetsingscommissies als aan indieners van onderzoeksprotocollen gevraagd in hoeverre een substantiële lastenverzwaring heeft plaatsgevonden als gevolg van de CTR voor onderzoekers. In figuur 2.14 zijn de antwoorden weergegeven. De meerderheid van de respondenten bij de toetsingscommissies vindt dat er sprake is van een substantiële lastenverzwaring voor onderzoekers. Door ongeveer tweederde van de METC-respondenten en bijna 80% van de CCMO-respondenten wordt deze lastenverzwaring erkend voor onderzoekers. Het percentage dat denkt dat een lastenverzwaring bestaat voor sponsors is lager, maar daarbij merken we op dat de helft van de METC-respondenten het antwoord weet ik niet heeft gegeven. Bij de indieners geeft 45% aan dat zij vinden dat er een substantiële lastenverzwaring is voor onderzoekers, één op de drie indieners antwoordt weet ik niet.

Figuur 2.14 Stellingen over lastenverzwaring voor onderzoekers en sponsors (antwoorden METC, n=140, CCMO, n=18, en indieners, n=596)



Uit interviews met onderzoekers en secretarissen van METC's en de focusgroepen met indieners en METC's is naar voren gekomen dat de gevolgen van de Europese verordeningen met name voelbaar zijn voor investigator-initiated onderzoek. Voor (academisch) onderzoekers is het moeilijker geworden om onderzoeksprotocollen in te dienen, doordat het voor hen meer moeite kost om zich de nieuwe procedures eigen te maken, simpelweg omdat zij eenmalig of in elk geval minder vaak onderzoeksprotocollen indienen. Ook is aangegeven dat het zoveel tijd kost om in te dienen, dat dit

voor individuele onderzoekers niet haalbaar is. De rol van een researchcoördinator in de instelling wordt als cruciaal omschreven om onderzoekers te ondersteunen, maar deze is niet overal beschikbaar, zeker niet in perifere centra. In de focusgroep met METC secretarissen is bovendien aangegeven dat het voor METC's lastiger is om een adviserende rol richting onderzoekers op zich te nemen, enerzijds omdat de onafhankelijkheid in het geding kan komen en anderzijds omdat de toetsende taak van de METC meer tijd kost waardoor er minder aandacht naar die ondersteuningsrol kan uitgaan.

Het bovenstaande geldt veel minder voor industry-sponsored onderzoek. In de focusgroep met indieners vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en CRO's is aangegeven dat zij eveneens een toename ervaren van administratieve lasten, maar doordat het indienen van onderzoeksprotocollen bij hen geborgd is in de organisatie bij aparte afdelingen, is er voldoende ruimte om kennis op te bouwen over de verordeningen en om te gaan met veranderingen in de procedures. Deze gesprekspartners verwachten bovendien dat deze extra administratieve lasten tijdelijk zijn en dat op termijn met name de CTR juist tot minder administratieve lasten zal leiden, omdat de procedures in verschillende Europese landen meer worden geharmoniseerd. Overigens is van die harmonisatie volgens de gesprekspartners nog maar weinig sprake; er zijn behoorlijke verschillen in het aanleveren van documenten tussen de lidstaten. Voorts is door geïnterviewden genoemd dat het lastig is dat bij combinatiestudies gebruik gemaakt moet worden van twee verschillende systemen voor het indienen. Doordat procedures niet gelijklopen, is het mogelijk dat voor de ene procedure aanpassingen gedaan moeten worden terwijl dat voor de andere procedure niet hoeft. Indieners komen daardoor voor een dilemma te staan; of eerst indienen voor één verordening en daarna pas voor de volgende, wat de doorlooptijd behoorlijk verlengt, of tegelijkertijd indienen met het risico dat de documenten verschillend moeten worden aangepast.

In de vragenlijst onder indieners van onderzoeksprotocollen is door middel van een open vraag geïnventariseerd welke knelpunten respondenten ervaren met betrekking tot de Europese regelgeving. Ook hier worden met name knelpunten genoemd die een gevolg zijn van inwerkingtreding van de CTR. Het brengt volgens enkele respondenten met name veel nieuwe aspecten in de procedure. Als voorbeelden wordt genoemd het aanleveren van nieuwe (onbekende) documenten, een korte reactietijd bij vragen, het anders moeten indienen van het dossier. Met name onzekerheid en het niet weten waar ze aan toe zijn, komt in de antwoorden naar voren. In algemene zin geven respondenten aan dat door de extra regelgeving niet goed meer bij te houden is welke regelgeving voor welke studie geldt. *Een respondent geeft aan: 'Alle afkortingen en kaders maken het voor mij verwarrend. Ik ben bang om iets verkeerd te doen, met als gevolg dat mijn onderzoek niet kan worden uitgevoerd.'*

Ten slotte is door geïnterviewden aangegeven dat voldoende harmonisatie tussen de onderzoekinstellingen een belangrijk aandachtspunt is. Wanneer er geen harmonisatie is, gaat elke instelling een andere invulling zoeken en ontstaan verschillen. Tegelijkertijd is te zien volgens geïnterviewden dat sommige instellingen al moeite hebben om de verantwoordelijkheden als gevolg van de CTR anders in te vullen. Volgens deze gesprekspartners verbetert, versnelt en versimpelt deze verordening de procedures, maar is er momenteel onvoldoende aandacht om het veld (onderzoekers/indieners) te betrekken bij de implementatie.

2.9.5 Opvattingen over het decentrale systeem in relatie tot Europese verordeningen

Tijdens verschillende interviews is het decentrale toetsingssysteem in relatie tot de taken en verantwoordelijkheden die worden gesteld vanuit de Europese verordeningen aan de orde gekomen. Een punt van aandacht dat door veel gesprekspartners wordt genoemd is de vraag in hoeverre de METC's de door Europa gevraagde onafhankelijkheid kunnen borgen, omdat leden van de METC's ook bij de instelling waaraan zij zijn verbonden werken. Zoals in paragraaf 2.9.3 is aangegeven komt uit de enquêteresultaten naar voren dat maar weinig respondenten van toetsingscommissies (6%) knelpunten ervaren in het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het toetsingssysteem al langere tijd in Nederland goed functioneert, waardoor er in de uitvoering niet direct een urgent probleem wordt ervaren, zoals dat bijvoorbeeld bij administratieve lastenverzwaring wel duidelijker merkbaar is in de praktijk. Tegelijkertijd blijkt dus uit de interviews dat wel de nodige vraagtekens bij het huidige toetsingssysteem in Nederland worden geplaatst. Uit de interviews blijkt met name de veronderstelling dat de Europese verordeningen een decentraal systeem niet zouden ondersteunen. Zo vragen geïnterviewden zich af of Nederland aan de onafhankelijkheidseis uit de Europese verordeningen kan voldoen, omdat de METC's ingesteld zijn en gefinancierd worden door de onderzoeksinstituten waar zij bij aangesloten zijn. Meerdere gesprekspartners geven aan dat een oplossing hiervoor zou kunnen zijn om de financiering van de METC's te veranderen, door dit landelijk te financieren in plaats van per instelling.

Het onvoldoende beschikbaar zijn van bepaalde expertises wordt in twee gesprekken met andere secretarissen van METC's eveneens bevestigd; met name ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen vinden die voldoen aan alle eisen is lastig. In 2021 hebben de Nederlandse Vereniging voor klinische farmacologie en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers een position statement ingenomen over de inwerkingtreding van de CTR, waarbij zij onder meer als punt van aandacht benoemen dat er voor klinisch farmacologen en ziekenhuisapothekers een grote lastenverzwaring zal plaatsvinden als gevolg van deze verordening. Eén van de secretarissen benoemt in het interview ook de positie van ethici als aandachtspunt, met name omdat meerdere METC's gebruik maken van dezelfde ethici. Daarnaast dient een METC nieuwe expertise in de commissie te regelen voor de IVDR-deskundige (klinisch fysicus). Dit laatste is niet eenvoudig omdat deze experts weinig tijd hebben en er een beperkt aantal deskundigen zijn zo blijkt uit de focusgroep met voorzitters van METC's.

Gesprekspartners vinden unaniem dat het feit dat medische en ethische toetsing geïntegreerd plaatsvindt in Nederland een grote kracht is van dit systeem. Een knelpunt dat wel meermaals wordt benoemd is dat de METC's afzonderlijk opereren en daardoor verschillend acteren, terwijl door de Europese verordeningen wordt gevraagd om als één partij te spreken.

Gesprekspartners van de CCMO geven aan dat de Europese regelgeving bepaalde structuren voor beoordeling met zich meebrengt die beter passen bij een centrale registratie-autoriteit dan bij een decentraal systeem zoals het Nederlandse. Het verdelen van de dossiers over de METC's door de CCMO is bijvoorbeeld een stap die in andere landen niet gezet hoeft te worden, terwijl in Nederland daar al een deel van de termijn aan op gaat. Het zet ook de relatie tussen de CCMO als aanspreekpunt

in Europa en de decentrale METC's onder druk, omdat er geen hiërarchische relatie tussen beide bestaat.

Ten slotte wordt in een interview met een secretaris van een METC benoemd dat in de Nederlandse procedures soms extra aspecten worden toegevoegd, waardoor voor internationale indieners een drempel ontstaat om in Nederland in te dienen. Deze geïnterviewde vraagt zich daardoor af of dit geen gevolgen heeft voor de Nederlandse concurrentiepositie. Een onderdeel wat bijvoorbeeld door buitenlandse bedrijven als 'extra' wordt ervaren, is het onderwerp patiëntenparticipatie; voor een buitenlands bedrijf is het bijvoorbeeld lastig om Nederlandse patiënten te betrekken bij het onderzoek, wordt gezegd. Hoewel patiëntenparticipatie ook in Nederland geen verplichting is (zie verder paragraaf 3.4.5) wordt hier door sommige METC's wel nadruk op gelegd.

2.9.6 Aandacht in Europa

De laatste jaren is de CCMO in toenemende mate actief geworden in Europa. Ten eerste is de CCMO lid geworden van de Head of Medicines Agencies (HMA). Daarin waren eerst alleen CBG en IGJ vertegenwoordigd, als national competent authorities (bevoegde instanties). De CCMO werd wel bijgepraat door de CBG en de IGJ en de CCMO gaf input mee, maar was eerder niet zelf bij dit overleg aanwezig. Nu zijn zowel de CCMO (bevoegde instantie die onderzoeksvoorstellen accordeert) en het CBG (bevoegde instantie die geneesmiddelen accordeert) in het HMA vertegenwoordigd. Ten tweede is de algemeen secretaris van de CCMO lid van de Steering Committee van het Accelerating Clinical Trials in Europa programma (ACT-EU) en zijn stafmedewerkers van de CCMO actief in verschillende priority actions van de ACT-EU. ACT-EU is een initiatief van HMA, COM en EMA om de Europese Unie als competitief centrum voor innovatief klinisch onderzoek verder te brengen. Daarbij kan gedacht worden aan het bevorderen van cross-boarder onderzoek en het ondersteunen van academische onderzoekers. Ten derde is een stafmedewerker van het CCMO bureau in mei 2023 gekozen als vicevoorzitter van de werkgroep Clinical Trial Coordination Group (CTCG) en de Clinical Trial Expert Group (CTEG), een werkgroep die onder de HMA functioneert en zich bezig houdt met de implementatie van de CTR, en waarin de CCMO al enkele jaren participeert. Ook via lagere werkgroepen neemt de CCMO deel aan overleg in Europa, zoals een HMA Working group for communication professionals en de Clinical Trial Expert Group (CTEG) van de Europese Commissie. Daarnaast is Nederland vertegenwoordigd in de Clinical Trial Coordination and Advisory Group (CTAG) van de Europese Commissie. Voor de MDR participeert de CCMO in de werkgroep Clinical Investigation and Evaluation Group (CIE WG) en voor de IVDR in de IVDR Working Group.

Geïnterviewden van de CCMO laten weten dat de invloed van de CCMO in Europa zich met name zal uitstrekken tot het aandacht geven aan bepaalde aspecten die in Nederland belangrijk worden gevonden, zoals de geïntegreerde beoordeling, ethiek, patiëntenparticipatie en methodologie. Een aantal geïnterviewden geeft aan dat steeds duidelijker wordt dat Nederland in Europa als land moet functioneren, en niet als METC, CCMO of CBG. Dat vraagt echter wel meer overleg en afstemming tussen deze partijen en harmonisatie van bijvoorbeeld de processen van de METC's. Daarom is afgesproken dat vaker landelijke overleggen plaatsvinden op directieniveau. In het ketenoverleg zijn bijvoorbeeld de CCMO, het CBG, het ministerie van VWS en de IGJ betrokken.

Sinds 2014 zijn de lidstaten in gesprek over de implementatie van de CTR, onder meer over het systeem CTIS. In eerste instantie vonden deze gesprekken plaats tussen EMA en alle lidstaten. Omdat dit het gesprek compliceerde, is in 2017 ervoor gekozen om in een kleinere groep te overleggen met een aantal andere lidstaten. Nederland was hierin niet vertegenwoordigd, maar alle andere lidstaten kregen regelmatig een terugkoppeling van deze landen en konden input leveren, hetgeen de CCMO ook gedaan heeft. Desalniettemin ging het om een rol op afstand. Er is uiteindelijk voor gekozen om de artikelen in de CTR gedetailleerd te formuleren. Volgens de CCMO té gedetailleerd, waardoor er weinig mogelijkheden zijn voor lokale invulling.

Een knelpunt dat in de interviews wordt benoemd bij het innemen van standpunten in Europa is dat het moeilijk is voor partijen om voldoende tijd vrij te maken om met elkaar af te stemmen en te overleggen. De ontwikkelingen volgen elkaar in rap tempo op. Tegelijkertijd is dat overleg volgens de geïnterviewden wel nodig om te harmoniseren en om gezamenlijk knelpunten en discrepanties in de Europese regelgeving te ontdekken, die dan vervolgens in Europa op tafel gebracht kunnen worden. Op dit moment wordt de afstand tussen de METC's en Europa als te groot ervaren, aldus geïnterviewden bij de METC. Zoals in paragraaf 2.9.3 is beschreven, wordt dat ook door METC's ervaren.

2.10 Analyse en deelconclusie

2.10.1 Impact van de Europese verordeningen op (de reikwijdte van) de WMO

Kerncijfers

De kerncijfers laten zien dat meer dan de helft (60%) van de onderzoeksdossiers getoetst moet worden onder Europese verordeningen (in 2022: 45% CTR; 15% MDR/IVDR). Met de van toepassing verklaring van de IVDR ligt dit aantal wellicht hoger. Niettemin bieden deze kerncijfers een eerste inzicht in het huidige toepassingsgebied van de WMO. Onderzoeksdossiers kunnen uit meerdere soorten onderzoeken bestaan. Dat wil zeggen dat een onderzoek bijvoorbeeld onder de CTR valt, maar ook onderdelen kan bevatten die onder de MDR moeten worden beoordeeld. De WMO regelt bovendien voor alle studies de inrichting van het toetsingssysteem en daarmee de vormgeving en invulling van de toetsingscommissies.

Ethisch en juridisch speelveld

Het ethisch speelveld laat zien dat ethische kaders voor onderzoek relevant zijn aangezien medisch-ethische toetsing van onderzoek een centraal onderdeel is in de WMO. Daarnaast kent het verrichten van onderzoek een aantal vaste principes en waarden. Echter het verrichten van onderzoek met mensen blijft dynamisch door allerlei ontwikkelingen of nieuwe inzichten. Het is dan ook van belang dat bescherming van de proefpersonen niet enkel met wetgeving wordt geborgd.

Het juridisch speelveld laat zien dat de WMO niet op zichzelf staat. Nederland is gebonden aan tal van internationale- en EU-verdragen, richtlijnen, richtsnoeren en normen/ (gedrags)codes, die mede invulling geven aan belangrijke elementen uit de WMO.

Reikwijdte WMO

Dat de WMO niet (meer) op zichzelf staat wordt ook duidelijk als we kijken de reikwijdte van de wet. Om te bepalen onder welk toetsingsregime een onderzoek getoetst moet worden en om te bepalen aan welke regelgeving dat onderzoek getoetst moet worden is het nodig te bepalen welk onderzoek WMO-plichtig is en welk onderzoek niet-WMO-plichtig is. Sinds de inwerkingtreding van de Europese verordeningen is dit niet enkel meer een afbakening van wetgeving op nationaal niveau, maar zal de WMO in samenhang met de CTR, MDR en IVDR bekeken moeten worden. Naast de vraag of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt zal ook moeten worden bekeken of het onderzoek onder de reikwijdte van de CTR, MRD of IVDR valt. Deze extra afweging komt voort uit het feit dat de wetgever in de laatste wetswijziging ervoor gekozen heeft in de WMO direct te verwijzen naar thans van kracht geworden Europese verordeningen. Uit de WMO blijkt dat indien deze Europese verordeningen van toepassing zijn bepaalde artikelen uit de WMO buiten toepassing zijn verklaard. De bescherming die door de WMO geboden wordt aan proefpersonen van onderzoek dat onder de reikwijdte van de WMO valt, zal in wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen – voor zover het onderzoek valt binnen de definitie van de CTR, MDR of IVDR –, worden aangevuld door de desbetreffende bepalingen uit de Europese verordeningen. Een noemenswaardige verandering is dat artikel 3 WMO niet meer van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en met geneesmiddelen.²⁷⁸ De “rol” van artikel 3 is overgenomen door artikel 62, vierde lid MDR en artikel 58, vijfde lid IVDR waarin de voorwaarden zijn uitgeschreven waaraan een klinisch onderzoek dan wel een prestatiestudie moet voldoen om te mogen worden uitgevoerd. Klinische onderzoeken die vallen onder artikel 82 MDR moeten nog wel voldoen aan een aantal bepalingen uit artikel 3 WMO. De MDR en IVDR bevatten tevens aanvullende eisen voor de uitvoering van onderzoeken met zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven²⁷⁹ en/of voor klinisch onderzoek in een noodsituatie.²⁸⁰ Daarnaast zijn er ten opzichte van de WMO strengere eisen voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en gedetineerden.²⁸¹ De WMO reguleert voor dit type onderzoek wel nog het organisatorisch kader, zoals de wijze waarop het toetsingssysteem is ingericht. Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat respondenten van de toetsingscommissies over het algemeen vinden dat er voldoende kennis is van de verordeningen binnen hun eigen toetsingscommissie en dat het voor hen duidelijk is wanneer welk toetsingskader toegepast moet worden. Wel lijken de toepasselijke toetsingskaders voor onderzoekers tot meer onduidelijkheid te leiden. In de interviews komt naar voren dat door de invoering van de Europese verordeningen de complexiteit van het

278 *Stb.* 2017, 147; art. 1 lid 4 WMO.

279 Art. 66 MDR; art. 62 IVDR.

280 Art. 68 MDR; art. 64 IVDR.

281 Art. 65 MDR; art. 61 IVDR.

toetsingssysteem is toegenomen en worden verschillende daaraan verbonden knelpunten benoemd (zie verder hierna).

2.10.2 Impact van de Europese verordeningen op het systeem van toetsing.

Toetsingscommissies en toetsingsprocedures

De toetsingscommissies in Nederland zijn grofweg onder te verdelen in (1) commissies die WMO-plichtig onderzoek beoordelen (de CCMO en veertien METC's) en (2) commissies die niet-WMO-plichtig-onderzoek beoordelen. Nederland kent een heel scala aan niet-WMO-commissies zoals privacycommissies, ethische commissies en biobanktoetsingscommissies.

Om te bepalen onder welk toetsingsregime het onderzoek getoetst gaat worden, is het thans noodzakelijk te bepalen of toetsing op grond van de WMO – al dan niet in samenhang met de CTR, MDR of IVDR – nodig is. Het van kracht worden van de CTR, MDR en IVDR heeft de afbakening van de juiste toetsingsprocedure en toepasselijke toetsingskaders voor de praktijk complexer gemaakt. Uit het empirisch onderzoek blijkt dat deze complexiteit van toetsingskaders zorgt voor een substantiële lastenverzwaring voor zowel toetsingscommissies als indieners van onderzoeksprotocollen. Ten eerste is de rol van de CCMO groter geworden bij de toetsing van protocollen die onder Europese verordeningen vallen, onder meer door hun rol bij validatie, toewijzing dossiers en ondersteuning wanneer Nederland de rapporteursfunctie heeft. Ten tweede ervaren respondenten van de METC's een hogere administratieve last en een hogere werkdruk door de kortere doorlooptijden. Ook wordt het organiseren van voldoende expertise voor het beoordelen van de onderzoeksprotocollen als knelpunt benoemd. Ten derde blijkt aan de kant van de indieners van onderzoeksprotocollen dat met name het investigator-initiated onderzoek negatieve gevolgen ondervindt van de Europese verordeningen (zie verder paragraaf 6.4). De negatieve gevolgen gelden minder voor industry-sponsored onderzoek; de respondenten van industry-sponsored onderzoek geven aan ook gevolgen te ondervinden van de Europese verordeningen in de werklust, maar kunnen dat beter kwijt in de procedures – aparte afdelingen die aanvragen coördineren – die binnen de bedrijven zijn ingericht. Daarnaast geven zij aan te verwachten dat de extra werklust tijdelijk als onderdeel van een (implementatie)probleem.

Toetsing niet-WMO-plichtig onderzoek

Als blijkt dat onderzoek niet onder het toetsingsregime van de WMO – al dan niet in samenhang met de CTR, MDR of IVDR – valt zal het onderzoek moeten worden getoetst aan een niet-WMO-plichtig toetsingsregime. Al in de derde wetsevaluatie is gevraagd hier duidelijkheid in te verschaffen. De meest recente ontwikkeling is dat de *Werkgroep toetsingskader van het VWS-programma Regeldruk Onderzoek* een toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek heeft opgesteld. Dit toetsingskader gaat uit van op risico-gestuurde toetsing. De exacte invulling van deze risico-gestuurde toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek dient nog wel te worden uitgewerkt.

Handelsvergunning, markttoelating en toetsingsystemen

De invoering van de Europese verordeningen brengt een aanzienlijke wijziging met zich mee, betreffende de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Onder de CTR vindt de toetsing plaats in twee delen. Aangegeven wordt dat de geïntegreerde beoordeling bemoeilijkt wordt bij multinationale studies waarbij Nederland geen rapporterend lidstaat is. Bij de deel-1-beoordeling kunnen wel opmerkingen worden meegegeven door Nederland, maar die worden niet altijd meegenomen. Daarnaast brengt het nieuwe EU-portaal voor geneesmiddelenonderzoek, CTIS, in de praktijk zorgen met zich mee. Met name de rigiditeit van het systeem en de vele bugs zorgen voor problemen.

Een ander punt van aandacht is de dubbele betrokkenheid van het CBG in dossier. Het CBG mag een wetenschappelijk advies geven aan een instelling en vervolgens in datzelfde dossier beoordelen of zij een handelsvergunning voor het geneesmiddel verstrekken. Het CBG geeft aan dat de procedure voor het verstrekken van een handelsvergunning, voldoende waarborgen kent om onafhankelijk te kunnen oordelen. Zover bij de onderzoekers bekend is deze dubbele betrokkenheid niet in strijd met Europese normen.

2.10.3 Decentraal toetsingssysteem in Europees perspectief

Nederland is niet uniek als het gaat om decentralisatie van toetsing. Ook - een over het algemeen centralistisch gereguleerd land als - Frankrijk kent een decentraal toetsingssysteem voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. In tegenstelling tot Nederland lijkt Frankrijk geen instellingsgebonden commissies te hebben. Nederland lijkt verder wel uniek te zijn als het gaat om een integrale beoordeling van medische en ethische toetsing. Het hebben van een decentraal toetsingssysteem is onder de CTR, MDR en IVDR toegestaan. In elk van deze Europese verordeningen is een overweging opgenomen waarin staat dat het aan de lidstaten zelf is om te bepalen welke organen betrokken zijn bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen en om betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de beoordelingstermijnen.²⁸²

Een sterk punt aan het Nederlandse systeem is dat door de geïntegreerde beoordelingen bij METC's er geen problemen ontstaan bij combinatiestudies. Een knelpunt van de decentralisatie van het toetsingssysteem is dat er veel verschillende werkwijzen zijn, terwijl de CTR vraagt om als één mond naar buiten te treden. Vanuit de CCMO wordt aandacht gevraagd voor harmonisatie van de processen en kennis over de inhoud bij de toetsingscommissies. De verordeningen en de interpretatie daarvan door de toetsingscommissies hebben dit probleem van differentiatie in de beoordeling door toetsingscommissies dat al bestond verder vergroot.

De Europese verordeningen stellen een aantal eisen aan de beoordelende organen. Waar commissies onder de oude wetgeving onafhankelijk moesten zijn van de opdrachtgever, dienen ze nu ook onafhankelijk te zijn van de klinische proeflocatie, van onderzoekers en vrij te zijn van elke andere

²⁸² Overweging 18 en art. 4 CTR; Overweging 65 MDR; Overweging 67 IVDR.

ongepaste beïnvloeding.²⁸³ Enerzijds brengen deze eisen een uitdaging met zich mee wat betreft de expertises die onderdeel moeten uitmaken van een beoordelend orgaan. Anderzijds blijkt uit de audit van de EU - in het kader van de voorbereidingen voor de invoering van de CTR-verordening - dat de (instellingsgebonden) METC's niet voldoen aan de vereiste onafhankelijkheid uit de Europese verordeningen. Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat door de respondenten van de METC's de onafhankelijkheid niet als een knelpunt wordt ervaren. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het toetsingssysteem al langere tijd in Nederland goed functioneert, waardoor er in de uitvoering niet direct een urgent probleem wordt ervaren, zoals dat bijvoorbeeld bij administratieve lastenverzwaring wel duidelijker merkbaar is in de praktijk. In de interviews is de onafhankelijkheid wel door zowel METC's, de CCMO als andere geïnterviewden als aandachtspunt benoemd; geïnterviewden blijken met name in de veronderstelling dat de Europese verordeningen een decentraal systeem niet zouden ondersteunen. Zo vragen geïnterviewden zich af of Nederland aan de onafhankelijkheidseis uit de Europese verordeningen kan voldoen, omdat de METC's ingesteld zijn en gefinancierd worden door de onderzoeksinstituten waar zij bij aangesloten zijn. De laatste jaren is de CCMO in toenemende mate actief geworden in Europa. Voorheen waren het CBG en de IGG als bevoegde instanties betrokken bij de ontwikkelingen in Europa.

In dit hoofdstuk is de impact van de Europese verordeningen op het Nederlandse toetsingssysteem aan de orde gekomen. Er wordt in dit hoofdstuk nog geen conclusie getrokken in hoeverre het systeem van de WMO toekomstbestendig is, daarvoor is ook informatie uit de volgende hoofdstukken noodzakelijk. In hoofdstuk 6 kan de balans worden opgemaakt in hoeverre de WMO toekomstbestendig is. Daarna kan in hoofdstuk 7 geconcludeerd worden of de WMO de doelen die de wetgever voor ogen had bij het tot stand brengen van de WMO nog gehaald.

²⁸³ Art. 9 lid 1 CTR; art. 71 lid 1 MDR; art. 67 lid 1 IVDR.

3

Bescherming en participatie van proefpersonen

3.1 Inleiding

De WMO heeft tot doel proefpersonen te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder dat dit de vooruitgang van medisch-wetenschappelijk onderzoek onnodig belemmert. Deze tweeledige doelstelling, die nauw raakt aan verschillende mensenrechten, brengt met zich dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen onder strenge voorwaarden is toegestaan. Die voorwaarden zijn er omdat medisch-wetenschappelijk onderzoek de waardigheid van mensen kan bedreigen. De noodzaak tot bescherming is er eens te meer als het gaat om onderzoek met kinderen en wilsonbekwame proefpersonen vanwege hun bijzondere kwetsbaarheid. De wetgeving inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek kent ook bijzondere bescherming toe aan zwangere en borstvoedende vrouwen.

Verrichters van medisch onderzoek hebben daarom een specifieke verantwoordelijkheid om proefpersonen te beschermen. Zij moeten zich houden aan ethische richtlijnen en ervoor zorgen dat bijvoorbeeld de belangen van het kind extra zorgvuldig worden afgewogen en gewaarborgd. Kaders kunnen hierbij helpen. In 2017 hebben de Nederlandse Vereniging voor Medisch-Ethische toetsingscommissies (NV-METC en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) bijvoorbeeld een toetsingskader gepubliceerd die specifiek is gericht op onderzoek bij minderjarigen.²⁸⁴ Door kinderen en andere proefpersonen te betrekken bij de opzet en uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt er steeds gezocht naar een adequate afweging van de verschillende belangen in medisch-wetenschappelijk onderzoek (participatie van de kernstakeholders als onderdeel van 'good governance').

Met het oog op deze doelen voorziet de WMO in waarborgen ter bescherming van de (kandidaat) proefpersonen. Proefpersonen worden niet alleen beschermd door de verplichte toetsing van het onderzoeksprotocol op medisch-wetenschappelijke en ethische normen, maar de wet stelt ook eisen aan de werving van proefpersonen (art. 3 lid 1 onder k WMO) en aan het verkrijgen van informed consent van hen (art. 6 WMO). Mensenrechtelijke normen, onder andere met betrekking tot privacy en lichamelijke integriteit, vormen hierbij het uitgangspunt. Voorts mag medisch-wetenschappelijk

²⁸⁴ CCMO 2017.

onderzoek alleen worden verricht als er een verzekering is die dekking biedt tegen de, door het onderzoek veroorzaakte, schade door dood of letsel van de proefpersoon (art. 7 WMO en Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015). Dit wordt doorgaans de proefpersonenverzekering genoemd.

Onderzoeksvragen

In deze WMO evaluatie hebben we de volgende vragen gesteld, waarbij we ons hebben laten leiden door de doelstellingen van de wet, de achterliggende mensenrechtelijke en ethische normen en de uitkomsten uit de vorige evaluaties.

- 1 Wat voor eisen dienen te worden gesteld aan wervingsmateriaal voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- 2 Is de situatie voor het naleven van het vereiste van informed consent verbeterd sinds de derde wetsevaluatie?
- 3 Beschermt de wettelijke regeling rond de proefpersonenverzekering de proefpersoon nog adequaat?
- 4 Is de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen in overeenstemming met de mensenrechten?
- 5 Eist een onderzoek met vanwege het medisch-wetenschappelijk onderzoek toegepaste irreversibele ingrepen een ander regime dan onderzoek waarbij de gevolgen kunnen worden teruggedraaid?

Opbouw hoofdstuk

In het navolgende hoofdstuk trachten we deze vragen te beantwoorden aan de hand van de volgende opbouw: Allereerst beschrijven we de relevante uitkomsten van de vorige wetsevaluaties en de ontwikkelingen die sindsdien hebben plaatsgevonden (par. 3.2). Vervolgens gaan we nader in op de juridische aspecten van wervingsmateriaal, de regels over informed consent en de proefpersonenverzekering (par. 3.3), met bijzondere aandacht voor de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen. Daarna doen we verslag van ons empirisch onderzoek naar de ervaringen van proefpersonen en de proefpersonenverzekering (par. 3.4). Dit hoofdstuk sluit af met een analyse en deelconclusie (par. 3.5).

3.2 Positie van proefpersonen en ontwikkelingen sinds de vorige wetsevaluaties

De positie van proefpersonen nam in de drie vorige wetsevaluaties een centrale plaats in. Dat gebeurde grotendeels – en veelal verspreid over verschillende hoofdstukken – aan de hand van specifieke thema's, in het bijzonder de onderwerpen informed consent en de proefpersonenverzekering.

In deze wetsevaluatie WMO is ervoor gekozen de positie van proefpersonen in één hoofdstuk te onderzoeken. Naast de onderwerpen en de uit de derde wetsevaluatie stammende aanbevelingen met betrekking tot informed consent en de proefpersonenverzekering hebben we daaraan het

onderwerp 'wervingsmateriaal' toegevoegd. Wervingsmateriaal is immers van groot belang om potentiële deelnemers te interesseren voor en te informeren over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Via wervingsmateriaal kan de proefpersoon ook worden geïnformeerd over de proefpersonenverzekering en de dekking die deze biedt. Ook maakt wervingsmaterieel onderdeel uit van het aanvraagdossier en de dossiervereisten. Anders dan met betrekking tot informed consent en de proefpersonenverzekering bevat de derde wetsevaluatie geen expliciete aanbevelingen over wervingsmateriaal.

Dit hoofdstuk kent twee pijlers. We doen enerzijds verslag over de wettelijke ontwikkelingen en de literatuur hierover. Anderzijds doen we verslag over het empirisch onderzoek naar de ervaringen met en de meningen over de positie van proefpersonen sinds de presentatie van de derde wetsevaluatie. Dit hoofdstuk bouwt voort op verschillende aanbevelingen. Zo vergelijken we met de aanbevelingen 9, 10, 11, 12 en 13 over informed consent en de aanbevelingen 22, 23, 24 en 25 over de proefpersonenverzekering uit de derde wetsevaluatie.

3.3 Juridische aspecten wervingsmateriaal, informed consent en proefpersonenverzekering

3.3.1 Wervingsmateriaal

Wetenschappelijk onderzoekers zijn voor de uitvoering van het onderzoek afhankelijk van de deelname van proefpersonen. Die proefpersonen worden via het verstrekken van informatie uitgenodigd deel te nemen aan het onderzoek. Deze fase wordt aangeduid als 'werving', waarbij de te verstrekken schriftelijke informatie (wervingsmateriaal) is beschreven in het protocol. De wervings- en selectiecriteria worden voorafgaand aan het onderzoek ter toetsing voorgelegd aan de METC/CCMO.

De inhoud en vorm van het wervingsmateriaal hebben significante invloed op het latere proces van het vragen om informed consent (par. 3.3.2). De inhoud en vorm van het wervingsmateriaal zijn niet direct gereguleerd door de WMO, maar moeten wel voldoen aan mensenrechtelijke voorwaarden. Zo moet – conform de eis van informed consent – de vrijwillige deelname aan onderzoek voorop staan. Aan dit uitgangspunt en het niet specifiekere uitwerken daarvan in de WMO is sinds de vorige wetsevaluatie geen verandering gekomen. Evenmin vereist de WMO dat leden van de doelgroep betrokken zijn bij de opstelling van wervingsmateriaal. De WMO verbiedt wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake (art. 4 WMO).²⁸⁵ Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht. Deze uitzondering geldt weer niet indien redelijkerwijs moet worden aangenomen dat de proefpersoon gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of

²⁸⁵ Voor een uitzondering, zie art. 1 lid 4 WMO.

degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over deelneming daaraan kan beslissen (art. 5 WMO). Dit verbod van deelname is evenwel niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht. Los hiervan volgt uit art. 6 WMO dat er strengere eisen worden gesteld aan de werving van bepaalde groepen, waaronder kinderen en wilsonbekwame personen, namelijk de eis dat er voor deelname ook de toestemming van een vertegenwoordiger nodig is.

Regels voor wervingsfase

In het algemeen kunnen de regels die gelden voor andere fasen of aspecten van het medisch-wetenschappelijk onderzoek worden geëxtrapoleerd naar de wervingsfase. Immers, indien het onderzoek bijvoorbeeld niet met minderjarigen mag worden verricht, mogen ook geen minderjarigen worden geworven. Van bijzonder belang voor de wervingsfase en het wervingsmateriaal zijn de bestaande regels met betrekking tot drie aspecten. Ten eerste het gebod van epidemiologisch deugdelijke in- en exclusiecriteria voor wie als proefpersonen kunnen worden geworven (art. 3 lid 1 onder k WMO). Ten tweede de wettelijke regels inzake de persoon die proefpersonen werft (art. 5 WMO). Ten derde de regels omtrent de informatieverstrekking tijdens de wervingsfase, zowel in algemene zin (art. 6 WMO) als de specifiek inhoudende het verbod op werving door middel van (onevenredige) financiële prikkels (art. 3 lid 1 onder g en h WMO).²⁸⁶ Zoals aangegeven, de WMO bepaalt niet dat leden van de doelgroep bij deze fasen zijn betrokken.

Derde wetsevaluatie

Uit de derde wetsevaluatie blijkt het belang dat wervingsmateriaal voldoende moet zijn omschreven. Er zijn evenwel in deze wetevaluatie verder geen aanbevelingen opgenomen aangaande dit materiaal, waaronder de wijze waarop mensenrechtelijke normen hierbij in acht worden genomen en de deelname van proefpersonen bij de totstandkoming van het materiaal.

Toetsing wervingsmateriaal

Juridisch dient het (schriftelijke) wervingsmateriaal ter toetsing te worden voorgelegd aan de METC/CCMO. Deze verplichting volgt uit art. 6 lid 5, 6 en 8 j° art. 2 lid 2 WMO. Het wervingsmateriaal wordt zodoende gezien als informatie omtrent het onderzoek dat verstrekt wordt aan potentiële proefpersonen. Dit materiaal schrijft ook voor dat proefpersonen tijdig moeten worden geïnformeerd over de proefpersonenverzekering. Daarmee vormt wervingsmateriaal onderdeel van het onderzoeksprotocol. De CCMO schrijft dit ook zo voor in haar toelichting op het

²⁸⁶ Strikt genomen mag de financiële vergoeding voor deelname geen (onevenredige) invloed hebben op het geven van informed consent; dit impliceert echter dat ook niet geworven mag worden met behulp van de financiële vergoeding (als belangrijkste motivator).

standaardonderzoeksdossier.²⁸⁷ De Europese Verordening inzake geneesmiddelenonderzoek bevat eenzelfde soort regeling.²⁸⁸

Regels voor het wervingsmateriaal

Behoudens de extrapolerende werking van het verbod op werving door middel van de financiële vergoeding, stellen de WMO en de daarop gebaseerde regelgeving, geen specifieke regels voor de inhoud en de vorm van het wervingsmateriaal als zodanig. Ook andere (internationale) rechtsbronnen, waaronder mensen- en kinderrechten, of professionele normen geven weinig handvatten over de inhoud en vorm.²⁸⁹ De ICH-GCP-richtsnoeren²⁹⁰ (wetenschappelijk onderzoek voor geneesmiddelen) bevatten één norm voor de inhoud van wervingsmateriaal. De informatie gebruikt in de werving dient volgens deze richtlijnen qua zowel inhoud als vorm gepast te zijn en niet dwingend.²⁹¹ Zodoende hebben onderzoekers en METC's ruimte om het wervingsmateriaal te ontwerpen naar respectievelijk te toetsen aan hun concrete opvattingen over de algemeen geldende regels.

In de literatuur wordt beschreven dat wervingsmateriaal niet 'te wervend' mag zijn.²⁹² Het materiaal dient helder, begrijpelijk, eerlijk, betrouwbaar en neutraal te zijn.²⁹³ Informatiemateriaal bedoeld voor onderzoekers hoe ze wervingsmateriaal dienen in te richten schetst eenzelfde beeld.²⁹⁴ Wervingsmateriaal hoeft dus niet alomvattend te zijn, zoals de proefpersonen informatie formulieren (kortweg: PIF), maar het dient wel bondig alle essentialia te bevatten betreffende het onderzoek op neutrale en eerlijke wijze. Wervingsmateriaal, als onderdeel van werving, is zodoende een kwestie van wetenschappelijke integriteit: de (regels omtrent) informatieverstrekking in het PIF, de invloed van de financiële vergoeding en het informed consent later in het proces mogen niet worden doorkruist door misleidende informatie, oneigenlijke beïnvloeding of dwang tijdens de werving. Deze hoofdregel is zonder meer toepasbaar op andere, bijzondere situaties. Zo dient bij de werving van kinderen of wilsonbekwamen de gegeven informatie afgestemd te zijn op het bevattingsniveau van de persoon in kwestie; en waar geldt bij volwassenen een belangrijke motivator kan zijn, mag een kind ook niet geworven worden door middel van (ongepaste) andersoortige beloningen. In het geval

287 CCMO 2019a.

288 Art. 7 lid 1 onder c en bijlage 1 onder 17(z), 59 en 60 Verordening EU/536/2014.

289 Twee aanpalende mogelijke bronnen van regels voor wervingsmateriaal dienen genoemd te worden.

Ten eerste kan hoofdstuk 9 van de Geneesmiddelenwet van toepassing zijn voor geneesmiddelen met handelsvergunning, indien we wervingsmateriaal als 'reclame' opvatten volgens de definitie van de Geneesmiddelenwet en Richtlijn 2001/83/EG. Ten tweede zal wervingsmateriaal gelet op de ruime definitie van 'handelspraktijk' en 'reclame' moeten voldoen aan de vereisten van art. 6:193a e.v. BW.

290 Richtlijnen van *Good Clinical Practice (GCP)* opgesteld door de *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*.

291 Guideline 8.2.3 ICH-GCP.

292 Hendriks 2018, p. 356-357.

293 Van Leeuwen 2014, p. 183.

294 DCRF, *Aanbevelingen ter verbetering van de inclusie van deelnemers in medisch-wetenschappelijk onderzoek*, Woerden: DCRF 2021.

van irreversibele ingrepen zou niet de schijn gewekt mogen worden dat de ingreep wel degelijk reversibel is.

3.3.2 Informed consent

Ontwikkeling PIFs

In de derde evaluatie werd de DCRF opgedragen om de huidige template van het PIF te verbeteren, inclusief de gebruiksvriendelijkheid daarvan. De CCMO heeft de PIF-templates van de DCRF overgenomen als richtsnoer.²⁹⁵ Sinds 1 april 2019 zijn deze PIF-templates van de CCMO/DCRF de maatstaf bij de beoordeling van het PIF door de METC. Volgens de website van de CCMO betekent dit dat het model vanaf dan geen vrijblijvend karakter meer heeft.²⁹⁶ De CCMO actualiseert haar model regelmatig.²⁹⁷ De meest recente versie van de CCMO voor proefpersonen van 16 jaar en ouder dateert, op moment van schrijven van deze paragraaf, van juli 2022. Sindsdien is de CCMO tot de DCRF toetgetreden²⁹⁸ en heeft zij aangegeven verder te willen samenwerken met andere stakeholders. De CCMO heeft DORP (Dutch Oncology Research Platform) gevraagd een project op te starten in samenwerking met Pharos om tot een verbeterde en toegankelijker versie van het PIF te komen.²⁹⁹ Dit project; 'Toegankelijke PIF' zou moeten leiden tot een nieuwe PIF-publicatie op de CCMO website in 2024.³⁰⁰ Naast de CCMO/DCRF zijn verschillende groepen bezig geweest met het verbeteren van de PIF's, zoals Health-RI.³⁰¹ Deze initiatieven richten zich op de leesbaarheid en op de vraag wat de minimale inhoud van het PIF zou moeten zijn.

Onderzoek met minderjarigen

Sinds de vorige evaluatie van de WMO is meer aandacht voor onderzoek met minderjarigen. In 2019 is er een speciale website gelanceerd betreffende onderzoek met minderjarigen: 'Kind en Onderzoek'.³⁰² Deze website bevat veel instructies en informatie aan verschillende partijen die bij het onderzoek met kinderen betrokken kunnen zijn. De website is opgesteld in kindvriendelijke taal. Ook bevat de site een link naar PIF's voor minderjarigen en naar illustraties voor deze PIF's. Echter, de PIF-links en de links naar de secties op de CCMO-website lijken niet meer werkzaam op het moment van schrijven van deze WMO evaluatie. Op de CCMO-website zelf dateren de laatste PIF's voor

295 Standaardonderzoeksdossier (WMO) | E1/E2b. Model proefpersoneninformatie voor proefpersonen van 16 jaar en ouder (volwassenen) | ccmo.nl; Standaardonderzoeksdossier (WMO) | E1/E2a. Model proefpersoneninformatie voor proefpersonen jonger dan 16 jaar (kinderen) | ccmo.nl.

296 Model proefpersoneninformatie vanaf 1 april 2019 maatstaf bij beoordeling informatiebrief | ccmo.nl.

297 E. Informatie proefpersonen | E1/E2. Informatiebrief en toestemmingsformulier proefpersonen | ccmo.nl.

298 CCMO 2022, p. 19.

299 Nieuwsbrief CCMO: Patiëntvriendelijke PIF | ccmo.nl.

300 Nieuwsbrief CCMO: Patiëntvriendelijke PIF | ccmo.nl; CCMO ontwikkelt patiëntvriendelijke PIF | ccmo.nl.

301 Health-RI is een nationaal coördinatiepunt voor afspraken over hergebruik van gezondheidsdata, het stimuleren van samenwerking tussen partijen en het ondersteunen van onderzoekers.

302 Vernieuwde website Kind en Onderzoek | dcrfonline.nl.

minderjarigen uit 2019 (een voor 12-15 jarigen en een voor kinderen onder de 12 jaar). In het informed consent proces is het van belang minderjarigen te beschouwen als actieve rechtssubjecten. Zij moeten geïnformeerd worden, evenals wilsonbekwame personen, in een voor hen te begrijpen taal en daar waar kinderen juridisch (co-)consent dienen te geven, is het ook van belang om uit te leggen waar die toestemming op ziet en wat de gevolgen daarvan zijn

Mondelinge informatie

In de derde evaluatie werd verder de aanbeveling gedaan dat er voldoende gelegenheid is om mondelinge informatie over het onderzoek te verkrijgen. Dit zou bijvoorbeeld belangrijk zijn voor anderstaligen, laaggeletterden of wilsonbekwame personen. Maar de ontwikkelingen op dit gebied lijken beperkt, behalve op één gebied. De WMO voorziet sinds 1 juli 2022³⁰³ in de mogelijkheid van elektronische toestemming.³⁰⁴ Terwijl de wetsbepalingen voorzien in een mogelijkheid om ook mondeling toestemming te geven, spreekt de handreiking van de CCMO over het recht op een 'mondeling' onderhoud.³⁰⁵ Dit lijkt verder te gaan dan een procedurele mogelijkheid, maar ook op inhoud te duiden. Aanvullende ontwikkelingen, met name ten aanzien van anderstaligen, laaggeletterden of niet-wilsbekwame volwassenen blijken niet uit de literatuur.

Terugkoppeling van resultaten

Een andere aanbeveling uit de derde wetsevaluatie betrof de terugkoppeling van resultaten aan de proefpersonen. Proefpersonen zouden begrijpelijke informatie over de uitkomsten van het onderzoek moeten krijgen. Toezicht hierop zou moeten liggen bij de METCs. Hierover is echter geen ontwikkeling in de wet of in de literatuur te vinden.

Specifieke situaties

De vorige wetsevaluatie bevatte aanbevelingen over twee specifieke onderzoekssituaties, te weten onderzoek met deferred consent en onderzoek bij het gebruik van gegevens en lichaamsmaterialen na het overlijden van proefpersonen. In beide gevallen zijn er maatregelen getroffen. Sinds de derde wetsevaluatie heeft de CCMO een notitie met twee stappenplannen gepubliceerd³⁰⁶ over uitgestelde toestemming (deferred consent) bij wetenschappelijk onderzoek in noodsituaties. Daarnaast heeft de CCMO in het stappenplan acties ondernomen aangaande de voorwaarden voor het gebruik van gegevens en lichaamsmaterialen na het overlijden van proefpersonen.

Sinds de vorige evaluatie is verder de CTR in werking getreden. Deze heeft twee specifieke consequenties voor het vereiste van informed consent bij geneesmiddelenonderzoek met kinderen.

303 Handreiking elektronische toestemmingsverklaring | ccmo.nl.

304 *Stb.* 2022, 99.

305 CCMO 2022b, p. 9/14.

306 Stappenplannen voor uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties | ccmo.nl; CCMO 2020.

Namelijk, ten eerste dat een kind dat de leeftijd van 16 jaar³⁰⁷ bereikt gedurende het onderzoek, nu zelf expliciet consent moet geven zodat het kan doorgaan met onderzoek. Ten tweede stelt deze richtlijn vast dat onderzoek met deferred consent ook mogelijk is bij kinderen in noodsituaties. Bij het implementeren van deferred consent is het vanzelfsprekend ook van belang minderjarigen te beschouwen als actieve rechtssubjecten.

Administratieve last

In de derde wetsevaluatie werd aangestuurd op de mogelijkheid om in 'nauw omschreven gevallen' ontheffing te verlenen van de eis van schriftelijke toestemming. Zoals hierboven genoemd werd elektronische toestemming onder voorwaarden mogelijk gemaakt in de WMO. Deze voorwaarden zijn uitgewerkt in een handreiking door de CCMO en de NVMETC, en deze bevat daarvoor een flowchart.³⁰⁸

3.3.3 Proefpersonenverzekering

De proefpersonenverzekering is geregeld in artikel 7 WMO en het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015.³⁰⁹ De proefpersonenverzekering betreft een belangrijk aspect van de bescherming van de proefpersoon die de WMO beoogt te bieden. Het uitgangspunt van de wet is dat een proefpersoon niet de schade hoeft te dragen die uit deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek voortvloeit. Deze proefpersoon stelt zich immers geheel of gedeeltelijk belangeloos op voor de wetenschap, hetgeen doorgaans het algemeen belang dient.³¹⁰ Deelnemers aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek kunnen op grond van de verzekering, een adequate vergoeding krijgen voor de schade die voortvloeit uit het onderzoek. Dat is althans de bedoeling van deze verzekering.

Reeds vanaf het ontstaan en de invoering van de WMO bestaat er discussie over zowel de aard als omvang van de proefpersonenverzekering. Punten van kritiek zagen onder meer op de complexiteit van de regeling, de hoeveelheid uitsluitingsgronden en de hoogte van de in de wet genoemde verzekeringsbedragen. Deze punten van kritiek betreffen aldus ook de wijze waarop proefpersonen over de proefpersonenverzekering vooraf duidelijk kunnen worden geïnformeerd. Of dit alles samenhangt met de afwezigheid van leden van de doelgroep bij de formulering van de verzekering en uitsluitingscriteria hebben we gedeeltelijk betrokken bij het empirisch onderzoek.

Uit de tweede evaluatie van de WMO volgde een aantal van aanbevelingen met betrekking tot de proefpersonenverzekering. Dit leidde ertoe dat de betreffende regelgeving (Besluit) in 2015 op een aantal punten is aangepast. Ook uit de derde wetsevaluatie volgden aanbevelingen met betrekking tot de proefpersonenverzekering.³¹¹ In de voorgaande evaluaties van de WMO is de regeling omtrent

307 In de CTR is de leeftijd niet expliciet aangeduid. Er wordt verwezen naar 'de leeftijd ... waarop hij juridisch gezien zijn geïnformeerde toestemming kan geven' (art. 32 lid 3).

308 CCMO 2022b.

309 *Stb.* 2015, 477; inwerkingtreding 1 juli 2015, gewijzigd 1 januari 2022, *Stb.* 2021, 295.

310 *Kamerstukken II* 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 27.

311 *Ploem* 2018, p. 161 e.v..

de proefpersonenverzekering dan ook uitvoerig onderzocht. Ook in de onderhavige evaluatie betreft het een thema dat terugkeert.

Hieronder bespreken we in hoeverre de proefpersonenverzekering is aangepast op basis van de aanbevelingen uit de derde wetsevaluatie.

Wettelijke verankering proefpersonenverzekering

De wettelijke bepalingen inzake de proefpersonenverzekering zijn verankerd in artikel 7 WMO. Uit artikel 7, eerste lid, WMO volgt de verzekeringsplicht. Deze plicht houdt in dat voor wetenschappelijk onderzoek, dat onder het betreffende artikel plaatsvindt, een verzekering moet worden afgesloten die de door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt. Niet gedekt hoeft te worden schade waarvan, op grond van de aard van het onderzoek, zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen. Indien van tevoren zeker is dat zich niet-blijvende schade zal voordoen, dan dient de proefpersoon daarover te worden geïnformeerd door de onderzoeker.³¹² Uit artikel 7, vierde lid, WMO volgt dat de proefpersonenverzekering uitsluitend de schade van natuurlijke personen dekt. Volgens artikel 4, tweede lid, Besluit hoeft de proefpersonenverzekering geen schade te dekken die zich openbaart bij een nakomeling van de proefpersoon als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling. De indruk op basis van onze gesprekken en bestudeerde PIF's ontstaat dat in informatie in het PIF over de proefverzekering dit punt steeds vaker nadrukkelijk benadrukt.

Ingeval aan medisch-wetenschappelijk onderzoek voor de proefpersoon geen risico's zijn verbonden, kan de toetsingscommissie die het onderzoeksprotocol moet goedkeuren op grond van artikel 7, vijfde lid, WMO de verrichter, op diens verzoek, ontheffing verlenen van de verzekeringsplicht. Deze ontheffingsmogelijkheid bestaat op grond van artikel 7, zesde lid, WMO tevens voor onderzoek dat tot doel heeft in de kring der beroepsgenoten gebruikelijke behandelingen met elkaar te vergelijken én aan het onderzoek vanwege het vergelijkende karakter daarvan voor de proefpersoon 'naar zijn aard hooguit verwaarloosbare risico's verbonden zijn'. Bij aansprakelijkheid van de uitvoerder van het onderzoek is, op grond van artikel 7, achtste lid, WMO, de verrichter medeaansprakelijk. De aansprakelijkheid zoals in dit lid ligt verankerd ziet echter op een andere vorm van aansprakelijkheid zoals bedoeld in artikel 7, eerste lid, WMO. Die staat namelijk los van de wijze waarop het onderzoek is uitgevoerd, terwijl de aansprakelijkheid zoals bedoeld in artikel 7, achtste lid, WMO ziet op aansprakelijkheid van de uitvoerder c.q. de verrichter in het geval van verwijtbare onzorgvuldigheid bij de uitvoering van het onderzoek.

De hoofdregels van artikel 7 WMO worden in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 (Besluit) verder uitgewerkt. Het Besluit is sinds de vorige wetsevaluatie gewijzigd op diverse punten (zie hieronder). Zo volgt uit artikel 3, eerste lid, Besluit dat de verzekering afgesloten moet worden voor ten minste € 650.000 per proefpersoon en ten minste € 5.000.000 per onderzoek. Voor onderzoeken die worden uitgevoerd bij meerdere instellingen wordt in artikel 3, tweede lid, Besluit bepaald dat de schade van alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen wordt gedekt door dezelfde verzekeringsovereenkomst. Artikel 4, 5 en

³¹² *Kamerstukken II 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 80.*

artikel 6 Besluit bevatten een nadere regeling van de dekking van de verzekering. Per 1 januari 2022 is de omvang van de dekking van de proefpersonenverzekering gewijzigd. Deze wijziging vloeit voort uit de uitkomsten van een oproep aan veldpartijen, gedaan naar aanleiding van de aanbevelingen van de derde wetsevaluatie, om concrete casuïstiek aan te dragen over knelpunten met de proefpersonenverzekering. Daaruit kwam naar voren dat er zich problemen voordoen bij onderzoek met zwangere vrouwen. Sinds de wijziging van het Besluit, is voorzien in een bepaling waaruit volgt dat de verzekering tevens de schade dient te dekken die zich bij de nakomeling uit een zwangerschap openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of deze nakomeling. Voorwaarde is wel dat het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek dat gericht is op zwangeren, waarbij de proefpersoon die op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt zwanger is, of wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in paragraaf 4 of 5 van de Embryowet.³¹³

Wel of niet schade vergoeden

Samenvattend: de WMO verplicht in de regel de uitvoerder van medisch-wetenschappelijk onderzoek een proefpersonenverzekering af te sluiten om schade bij proefpersonen ontstaan door deelname te vergoeden. De proefpersonenverzekering bevat evenwel veel situaties waarin bij schade niet tot vergoeding wordt overgegaan:

- 1 Schade waarover eerder is geïnformeerd – maar deze uitzondering geldt niet als de schade groter was dan verwacht;
- 2 Schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan zonder deelname aan onderzoek;
- 3 Schade die is ontstaan door het niet of niet volledig opvolgen van aanwijzingen en instructies;
- 4 Schade die is ontstaan door deelname bij kinderen en kleinkinderen; en
- 5 Schade die is ontstaan door (onderzoek naar) een bestaande behandelmethode.

Dit verklaart dat informatie over de proefverzekering aan proefpersonen doorgaans in hoge mate juridisch is geformuleerd. Wellicht ook om deze reden heeft de rechter zich tot op heden in drie zaken hoeven uit te spreken over de proefpersonenverzekering.³¹⁴

Reactie van de regering op de derde wetsevaluatie

In het regeringsstandpunt dat de minister van VWS naar aanleiding van de derde evaluatie in januari 2019 naar de Tweede Kamer stuurde, schonk de minister ook aandacht aan de proefpersonenverzekering.³¹⁵ Ten aanzien van de tijdens de evaluatie gesignaleerde onvoldoende bekendheid onder onderzoekers van de aangepaste verzekeringsregels, liet de minister weten de CCMO, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ) te vragen om de informatieverstrekking over de nieuwe

313 *Stb.* 2021, 295; *Stb.* 2021, 563.

314 Rb. Amsterdam 8 maart 2012, ECLI:NL:RBAMS:2012:BV8487; Rb. Midden-Nederland 27 maart 2014, ECLI:NL:RBMNE:2014:7661; Hof Arnhem-Leeuwarden 27 december 2016, ECLI:NL:GHARL:2016:10459.

315 *Kamerstukken II* 2018/19, 29 963, nr. 19.

verzekeringsregels nader onder de aandacht van de METC's en instellingen te brengen. Tevens kondigde hij aan het nieuwe verzekeringsbesluit te laten vertalen naar het Engels zodat het breder toegankelijk is.

De minister liet voorts weten dat hij over de transparantie van de huidige verzekeringspraktijk en de aanbeveling dat claims moeten kunnen worden beoordeeld door een commissie van onafhankelijke deskundigen, in gesprek is gegaan met verzekeraars. Uit de betreffende gesprekken kwam naar voren dat verzekeraars slechts één of enkele claims per jaar ontvangen. In bijna alle gevallen wordt uitgekeerd. De verzekeraar lijkt er altijd uit te komen met de proefpersoon, gevallen waarbij een geschil is aangespannen zijn niet bekend. De minister stelde bovendien dat er de mogelijkheid bestaat tot bindend advies door een onafhankelijk medisch deskundige, die wordt aangewezen in overleg tussen de verzekeraar en proefpersoon. De verzekeraar draagt de kosten hiervan. Bezien tegen de achtergrond van het geringe aantal claims, acht de minister het lastig om een commissie van onafhankelijke deskundigen te realiseren. Bovendien zou het gegeven dat er per casus een onafhankelijke deskundige kan worden ingeschakeld, waardoor een onafhankelijk advies al onderdeel van de huidige verzekeringspraktijk is, reeds in lijn zijn is met de aanbeveling voortvloeiend uit de derde evaluatie. De minister concludeert dan ook dat op basis daarvan, en mede het gegeven dat hem geen concrete signalen bekend zijn over claims die op een onbevredigende wijze zijn afgehandeld, dat de verzekeringspraktijk goed werkt en dat er geen aanleiding is tot grootschalige wijzigingen. Hij besluit met de toezegging in de gaten te houden of de huidige verzekeringspraktijk aan de wensen van proefpersonen en onderzoekers blijft voldoen.

Gezien het blijvende onbehagen onder diverse partijen over de aard en de strekking van de proefpersonenverzekering heeft het ministerie van VWS samen met de CCMO een brede oproep gedaan aan veldpartijen om concrete casuïstiek aan te dragen over de in de praktijk ervaren knelpunten met de proefpersonenverzekering. Ter illustratie werden de volgende punten genoemd:

- Een ingediende claim die niet naar bevrediging is afgehandeld;
- Contact met verzekeraars over (aanvullende) dekking;
- Gevallen waarbij proefpersonen door het onderzoek negatieve gevolgen hebben gehad, maar geen claim is ingediend omdat de verwachting bestond dat de verzekeraar niet zou uitkeren;
- Gevallen waarbij er onduidelijkheid bestond of een onderzoek in aanmerking zou komen voor ontheffing, maar er toch een proefpersonenverzekering is afgesloten;
- Het (toch) afsluiten van een proefpersonenverzekering terwijl er gelet op een uitsluitingsgrond naar alle waarschijnlijkheid niet tot uitkering zou komen;
- Problemen bij de afhandeling van claims op grond van de aansprakelijkheidsverzekering.³¹⁶

Uit de genoemde oproep kwam naar voren dat de in het besluit verplichte verzekering opgenomen beperking van de omvang van de dekking van de proefpersonenverzekering als problematisch wordt ervaren als het gaat om onderzoek met zwangere vrouwen. Het besluit verplichte verzekering is daarop aangepast: bij onderzoek gericht op zwangere vrouwen zal de schade die zich bij een nakomeling openbaart niet meer uitgesloten zijn van de verplichte verzekering. Het is voor de verrichter van het onderzoek dus verplicht ook dekking af te sluiten voor de nakomelingen. Eenzelfde

316 Oproep voor casuïstiek over proefpersonenverzekering | dcrfonline.nl

verplichting geldt voor onderzoek dat valt onder de paragrafen 4 en 5 van de Embryowet.³¹⁷ De Afdeling advisering van de Raad van State heeft er in het kader van deze uitbreiding van de dekking op gewezen dat een te hoge kostenstijging een belemmering kan vormen voor het verzekeren van dit type onderzoek. Voorts heeft de Afdeling erop gewezen dat de vraag hoeveel verzekeraars daadwerkelijk in staat en bereid zullen zijn om de genoemde dekking te bieden, invloed kan hebben op de mogelijkheden om in de praktijk de hiervoor genoemde soorten onderzoek te verrichten. De regering erkent deze mogelijke problematiek en achtte het dan ook wenselijk de uitwerking van de wijziging in de praktijk te monitoren.³¹⁸ Naast de kwestie van de dekking voor schade bij nakomelingen is op basis van de genoemde oproep geen nadere casuïstiek aangedragen. Toch blijft aan de ene kant de vraag of de proefpersonenverzekering voldoende zekerheid biedt voor de proefpersoon, en aan de andere kant of er situaties zijn waarbij er een verzekering (verplicht) wordt afgesloten terwijl er geen sprake is van een reëel risico.

Zekerheid en complexiteit proefpersonenverzekering

Met betrekking tot de zekerheid voor proefpersonen over de complexiteit van de proefpersonenverzekering en de uitzonderingsgronden viel ons het volgende op. De idee van de proefpersonenverzekering is en blijft dat proefpersonen bij schade als gevolg van deelname aan het onderzoek een beroep kunnen doen op een passende verzekering. Uit de wettekst, artikel 4 van het Besluit en het CCMO-model Proefpersonenverzekering volgt dat de verzekering voor een groot aantal vormen van schade geen dekking biedt. Zo is schade waarover de patiënt vooraf was geïnformeerd niet verzekerd, maar biedt de verzekering wel dekking als het risico op schade groter bleek te zijn dan vooraf was ingeschat. Deze en andere constructies aangaande de dekking zijn verwarrend en roepen de vraag op of de proefpersoon wel voldoende weet heeft van de uitzonderingen op de regeling. Niet van iedere proefpersoon kan worden verwacht dat hij alle juridisch geformuleerde uitzonderingen, vaak met dubbele ontkenningen in de tekst, begrijpt. Dat vraagt bovenal om tekstuele verduidelijking, uitgaande van de idee dat de proefpersonenverzekering proefpersonen beschermt tegen schade in plaats van hen in allerlei situaties niet te verzekeren.

3.4 Ervaringen met en meningen over de positie van proefpersonen en de -verzekering

Het woord proefpersoon

Uit de documentenstudie en gesprekken met bijvoorbeeld de CCMO, mensen vanuit het perspectief van (mogelijke) proefpersonen en indieners blijkt dat mensen het woord 'proefpersoon' als negatief kunnen ervaren. Het heeft de bijklank van 'proefkonijn'/onderzoeksubject in plaats van een mens. Het kan personen afschrikken.³¹⁹ Organisaties als de Patiëntenfederatie en de CCMO geven daarom de

317 *Stb.* 2021, 295. p. 3 & p. 6.

318 *Stb.* 2021, 295. p. 3 & p.6; *Stcrt.* 2021, 32789.

319 Zie bijv. DCRF, *Aanbevelingen ter verbetering van de inclusie van deelnemers in medisch-wetenschappelijk onderzoek*, 11 januari 2021.

voorkeur aan '(mogelijke) (studie-/onderzoeks)deelnemer'; dit klinkt neutraler. Volgens enkele geïnterviewden van de CCMO kan dit ook in de wet worden aangepast. Wij gebruiken in deze evaluatie en in dit hoofdstuk toch de term 'proefpersoon', omdat het zo in de WMO en ook bijvoorbeeld de CTR staat.

3.4.1 Onderzoeksaanpak

In paragraaf 1.5 van dit rapport hebben we de empirische onderzoeksmethoden uitgebreid beschreven. De empirische bevindingen over de bescherming en participatie van proefpersonen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op:

- beperkte literatuur- en documentenstudie naar de ervaringen, wensen en behoeften van (mogelijke) proefpersonen over wervingsmateriaal, informed consent en participatie; de interviews met personen vanuit DORP; het perspectief van (mogelijke) proefpersonen: Kindermedicijn, Patiëntenfederatie Nederland, Patiëntenstem.nu, PGOsupport, Pharos en Vereniging Kinderkanker Nederland; METC's (de NVMETC en vijf METC's); de CCMO; twee verzekeraars die proefpersonenverzekeringen aanbieden; de IGJ; en de DCRF;
- de focusgroepen met:
 - gezonde proefpersonen;
 - patiënt-proefpersonen;
 - indieners van onderzoeksprotocollen voor investigator-initiated onderzoek;
 - indieners van onderzoeksprotocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisations (CRO's);
 - de CCMO;
 - (plaatsvervangend) voorzitters van METC's; en
 - secretarissen (en één lid) van METC's;
- vragenlijstonderzoek onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies.

3.4.2 Wervingsmateriaal

Afbakening onderwerpen wervingsmateriaal en informed consent

We merken op dat de fasen van werving en informed consent in de praktijk vaak overlappen of samenvallen, zo blijkt uit de interviews, documentenstudie en focusgroepen. Tijdens de werving krijgen proefpersonen al informatie over het onderzoek, die eraan bijdraagt dat zij uiteindelijk geïnformeerde toestemming (informed consent) kunnen geven. Dit geldt zeker bij onderzoek met patiënten (in tegenstelling tot gezonde vrijwilligers) in bijvoorbeeld een ziekenhuis. Het PIF is onderdeel van het wervingsmateriaal. Mensen krijgen, vaak in een gesprek met de arts-onderzoeker of researchverpleegkundige, uitleg over het onderzoek, worden gevraagd (en daarmee geworven) om mee te doen en krijgen op dat moment meteen het PIF, samen met eventuele andere informatie. Onze scheiding tussen de onderwerpen wervingsmateriaal en informed consent is als het om het PIF gaat dus wat kunstmatig. Toch zullen we de bevindingen over het PIF zoveel mogelijk onder Informed consent bespreken.

Toegankelijkheid

Al sinds de eerste evaluatie van de WMO is er aandacht voor het probleem dat informatie voor (mogelijke) proefpersonen te weinig toegankelijk en begrijpelijk is. Dit geldt ook voor het wervingsmateriaal. Daardoor zijn bepaalde doelgroepen ondervertegenwoordigd in onderzoek, zoals mensen met een migratieachtergrond, laaggeletterden, ouderen en mensen met beperkte gezondheidsvaardigheden. Dat is een probleem, omdat onderzoek dan minder representatief is. Dat kan bijdragen aan (het in stand houden van) gezondheidsverschillen in de samenleving. Ook krijgen sommige patiënten hierdoor minder kans om mee te doen aan onderzoeken met mogelijk therapeutisch effect.³²⁰

Uit onderzoek van de DCRF blijkt dat mensen zich door de slecht vindbare en begrijpelijke informatie bijna nooit zelf actief aanmelden voor onderzoek, 'maar voornamelijk wanneer hun arts hen op de mogelijkheid wijst. Dit proces verloopt niet optimaal, bijvoorbeeld door beperkte kennis van artsen over welke onderzoeken open zijn voor inclusie [deelname]. Het gevolg hiervan is dat er vaak minder mensen deelnemen aan onderzoek dan vooraf is berekend (...) waardoor onderzoekers onvoldoende gegevens hebben om hun onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. Ook duurt de werving vaak langer dan gepland', wat kan leiden tot vertraging van onderzoek. 'Als gevolg hiervan kunnen onderzoeken niet optimaal worden uitgevoerd. In het ergste geval wordt het onderzoek niet volgens het protocol afgerond en zijn er onvoldoende valide resultaten. Dit kan direct invloed hebben op de in Nederland aangeboden zorg. Daarnaast worden proefpersonen op deze manier onnodig blootgesteld aan (onvolledig) onderzoek.'³²¹

Uit de documentenstudie en de interviews met experts op het gebied van communicatie met/het betrekken van de doelgroep bij zorg en onderzoek blijkt dat wervingsmateriaal, net als informatie voor proefpersonen in het algemeen.³²²

- in duidelijke taal moet zijn geschreven, bij voorkeur op taalniveau B1 dat bijna alle inwoners van Nederland begrijpen;³²³
- zo kort mogelijk moet zijn;
- ondersteund moet worden met beeld, zoals plaatjes en video's; en
- zo goed mogelijk moet aansluiten bij de doelgroep, bij voorkeur door het te laten testen door de doelgroep (zie ook paragraaf 3.4.5).

320 Zie: DORP 2021; DCRF 2017; Van den Muijsenbergh 2018, p. 116; Calvert 2022, p. 1120-1124. In Nederland heeft 29% van de mensen beperkte gezondheidsvaardigheden (vaardigheden /zoals begrijpen van bijsluiters en juist innemen van medicijnen). Dit zijn relatief vaak mensen met een 'laag opleidingsniveau', maar dat hoeft niet, zie: DORP 2021, p. 4.

321 DCRF 2021, p. 1; DCRF 2017.

322 Zie: DCRF 2017; DCRF 2021; Mateika 2021; Schuiling & Vroonland 2022.

323 In de taalanalyse van PIF's van BureauTaal voor de derde WMO-evaluatie, schrijft BureauTaal dat 40% van de Nederlandse burgers een tekst op niveau C1 begrijpt. 95% begrijpt een tekst op niveau B1. De meeste PIF's (62,5%) hadden niveau C1, of B2 (27%), waar mensen met niveau B1, A1 of A2 ook moeite mee hebben, zie: BureauTaal 2017 (dit verslag zit helaas per abuis niet als bijlage bij de derde evaluatie van de WMO).

Informatiebehoefte van proefpersonen

Bijna unaniem geven de proefpersonen in onze focusgroepen aan dat ze in elk geval deze informatie nodig hebben voordat ze zich aanmelden voor een onderzoek:

- Doel en nut van het onderzoek; wat levert het op, voor de deelnemer en/of in het algemeen;
- Wat houdt het onderzoek precies in/wat wordt er van de deelnemer gevraagd en hoe belastend is dat?;
- Praktische informatie: waar, wanneer, hoeveel tijd kost het, etc.;
- Wie kan meedoen en wie niet (inclusiecriteria); en
- Veiligheid en risico's, waaronder (bij onderzoek naar medicijnen) bijvoorbeeld ook of het middel al eerder getest is.

Patiënten noemen nog dat zij willen weten wat er met hun gegevens gebeurt en of er een commerciële partij bij betrokken is en, zo ja, welke. In dit verband merken een paar van hen ook op dat je niet altijd overzicht hebt waar je aan begint, vooral bij lang lopend onderzoek. Verder benadrukken patiënten dat de informatie eerlijk en betrouwbaar moet zijn; ze willen een realistisch beeld krijgen van de voor- en nadelen van meedoen aan het onderzoek en er moet geen informatie worden achtergehouden.

Deze onderwerpen volgen ook uit de documentenstudie en interviews.³²⁴

Uit de interviews en documentenstudie blijkt verder dat (mogelijke) proefpersonen geïnformeerd willen worden over de resultaten van onderzoek, en dat dit volgens hen nu onvoldoende gebeurt.³²⁵ Dat zeggen ook alle proefpersonen in beide focusgroepen. Ze willen na afloop van onderzoek waaraan ze hebben meegedaan weten wat eruit komt, in het algemeen, maar ook wat hun eigen resultaten en uitslagen waren, bijvoorbeeld bloedwaarden. Maar ook voordat ze beslissen om aan een nieuw onderzoek mee te doen, willen ze weten of er eerder onderzoek naar dat onderwerp is gedaan en wat daaruit is gekomen.

Uit een overzichtsstudie over de motivatie van gezonde vrijwilligers blijkt dat zij gevoelig zijn voor een persoonlijke benadering bij de werving en ook tijdens het onderzoek.³²⁶ Ook de proefpersonen in onze beide focusgroepen, met name de gezonde vrijwilligers, geven dit aan; ze willen graag dat informatie zo goed mogelijk op hen is afgestemd en vinden het vervelend als dit niet gebeurt, zeker als ze vaker meedoen aan onderzoek. Een voorbeeld is dat iemand bij de werving voor een onderzoek werd gevraagd of zij zwanger wilde worden, terwijl ze daar duidelijk niet meer de leeftijd voor had. Proefpersonen vinden het geen probleem en juist fijn als onderzoekers/instellingen (met toestemming) informatie over hen opslaan voor een volgende keer, als dat ervoor zorgt dat ze persoonlijke en geen dubbele informatie krijgen. De algemene informatie over meedoen aan

324 Zie: Kirkby 2012; DCRF 2021; Schuiling & Vroonland 2022.

325 Zie: DCRF 2017; Patiëntenfederatie Nederland 2021.

326 Stunkel & Grady 2011, p. 342–352.

medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt bijvoorbeeld bij elk onderzoek weer gegeven, wat de mensen die vaker meedoen niet nodig vinden.

Persoonlijk (mondeling) contact, liefst in het echt (naar de mensen toe komen), is ook belangrijk bij het werven van doelgroepen die als kwetsbaar of lastig bereikbaar worden gezien, om de mensen überhaupt te bereiken, voor de begrijpelijkheid en om hun vertrouwen te winnen.³²⁷ Ook de meeste deelnemers aan onze focusgroepen vinden een persoonlijk gesprek fijn naast schriftelijke informatie, omdat ze dan vragen kunnen stellen.

Qua vorm levert het gebruik van verschillende manieren van werving en dus ook soorten wervingsmateriaal te gebruiken (zoals websites, sociale media, advertenties in kranten en tijdschriften, tv- en radiospotjes, folders, informatie per mail, papieren informatie) om zoveel mogelijk verschillende mensen te bereiken doorgaans de meeste deelnemers op.³²⁸ Informatie op verschillende momenten en manieren aanbieden (doserend) werkt ook goed om te zorgen dat de informatie blijft hangen en begrepen wordt.³²⁹ De deelnemers aan onze focusgroepen, met name de gezonde proefpersonen, hadden geen duidelijke voorkeur voor vorm van wervingsmateriaal of manier van werven. Wel gaven alle deelnemers aan in elk geval ook schriftelijke informatie te willen hebben, zodat ze die na kunnen lezen. Daarbij hebben sommigen een lichte voorkeur voor digitale informatie, omdat die beter doorzoekbaar is; anderen hebben juist een voorkeur voor informatie op papier. Patiënten benadrukken dat er, vooral bij werving door de eigen behandelaar waarbij de keuze om mee te doen minder vrij kan zijn, genoeg tijd moet zijn om het onderzoek te bespreken en genoeg tijd om na te denken over de keuze.

Veel deelnemers aan het onderzoek van de DCRF uit 2017 zagen meerwaarde in één (goed vindbaar, toegankelijk en begrijpelijk) centraal register waar alle medisch-wetenschappelijke onderzoeken op te vinden zijn, dat voor de onafhankelijkheid vanuit de overheid opgezet zou moeten worden.³³⁰ Proefpersonen in onze focusgroepen geven ook aan dat het fijn zou zijn als informatie over onderzoek waaraan je mee kunt doen op één plek te vinden is. In december 2022 is het Landelijk Trial Register (LTR) gelanceerd, een online register beheerd door de CCMO, bereikbaar via onderzoekmetmensen.nl. Daar moet uiteindelijk informatie in komen over al het klinisch onderzoek in Nederland dat nog gaat starten, loopt of is afgelopen. Op dit moment bevat het register alleen nog informatie uit het oude Nationaal Trial Register, in het Engels. De bedoeling is dat ook alle informatie uit ToetsingOnline en CTIS wordt toegevoegd. Er kunnen nu nog geen nieuwe onderzoeken worden toegevoegd en de informatie kan niet worden aangepast.³³¹ De proefpersonen die wij hebben gesproken waren beschikbaar nog niet bekend met dit register (maar hier hebben we ook niet specifiek naar gevraagd).

327 Zie: Van den Muijsenbergh 2019, p. 1-5; Mateika 2021; Van den Muijsenbergh 2016, p. 284-285.

328 Zie bijv. DCRF 2021; Van den Muijsenbergh 2019, p. 1-5; Mateika 2021; Van den Muijsenbergh 2016, p. 284-285.

329 Zie: Schuilings & Vroonland 2022.

330 DCRF 2017.

331 Landelijk trial register | over LTR | onderzoekmetmensen.nl; Landelijk trial register | proefpersonen | onderzoekmetmensen.nl; Landelijk Trial Register is online | ccmo.nl.

Toetsing wervingsmateriaal door toetsingscommissies

Aan zowel indieners van onderzoeksvorstellen als aan respondenten vanuit de CCMO en METC hebben we in de enquêtevragen voorgelegd over wervingsinformatie. Hieruit blijkt dat toetsingscommissies voor het overgrote deel geen apart toetsingskader voor wervingsinformatie hanteren en in plaats daarvan de algemene uitgangspunten voor proefpersoneninformatie hanteren bij het beoordelen wervingsmateriaal (tabel 3.1). Bovendien valt op dat een klein deel van de respondenten aangeeft dat wervingsinformatie zelden of nooit wordt beoordeeld, terwijl dit wel een onderdeel van het aan te leveren dossier is.

Tabel 3.1 Gebruikt toetsingskader voor beoordeling wervingsmateriaal door toetsingscommissies

	Alle	CCMO	METC
De commissie hanteert een zelf opgesteld of aangepast toetsingskader.	9%	6%	10%
De commissie toetst op basis van de uitgangspunten die gelden voor proefpersoneninformatie in het algemeen.	84%	83%	85%
De commissie beoordeelt in de praktijk zelden of nooit de wervingsinformatie.	4%	11%	3%
Overige	3%	0%	3%
Totaal aantal respondenten	154	18	136

In tabel 3.2 zien we de reactie van indieners op drie stellingen. Hierbij zijn vervolgens de groepen uitgelicht die hoofdzakelijk voorstellen indienen voor *investigator-initiated* (II) onderzoek dan wel *industry-sponsored* (IS) onderzoek (respons 415 respectievelijk 94).³³²

We zien dat een meerderheid van alle indieners positief is over de toetsing op wervingsinformatie door de aangewezen commissies. Dit wordt in voldoende mate gedaan en is ook daadwerkelijk van toegevoegde waarde voor bescherming van proefpersonen, in de ogen van de indieners. Het feit dat er geen apart toetsingskader is voor wervingsinformatie levert voor minder dan 20% van de indieners onduidelijkheden op.

³³² Omwille van de ruimte zijn in deze tabellen de resultaten van indieners die zowel *investigator-initiated* als *industry-sponsored* onderzoek uitvoeren (n=60) niet opgenomen. Deze resultaten verschillen nergens significant van de nadere groepen.

Tabel 3.2 Stellingen voor indieners over wervingsmateriaal

	(Geheel oneens)		Neutraal		(Geheel eens)		Weet ik niet	
	II	IS	II	IS	II	IS	II	IS
De toetsingscommissies toetsen in de praktijk voldoende op de inhoud van wervingsinformatie.	8%	4%	14%	14%	63%	70%	15%	12%
De toetsing op wervingsinformatie is van toegevoegde waarde voor de bescherming van proefpersonen.	14%	7%	22%	18%	55%	69%	8%	5%
Het is duidelijk aan welke eisen de wervingsinformatie moet voldoen.	17%	20%	14%	21%	61%	51%	8%	7%

Een geïnterviewde die ervaring heeft met ondersteuning van onderzoekers en patiëntenorganisaties, werpt de vraag op wat precies allemaal valt onder toetsingsplichtig wervingsmateriaal; hoe ver gaat deze toetsingsplicht? Onderzoekers gebruiken bijvoorbeeld vaak patiëntenorganisaties als kanaal om aandacht te vragen voor het onderzoek en om daar oproepen om mee te doen te plaatsen. Stel dat tijdens de looptijd van een onderzoek een interview met een onderzoeker wordt geplaatst in een nieuwsbrief; is dat wel of niet wervend materiaal? Als zoiets onder de definitie van wervingsmateriaal zou vallen, dan betekent dat (als het onderzoeksprotocol al is ingediend) dat steeds een amendement moet worden ingediend bij de commissie en dus ook addendumkosten betaald moeten worden. Ook worden dit soort uitingen niet altijd door/samen met de onderzoekers gedaan; valt een initiatief van een patiëntenorganisatie om informatie te geven, ook onder de toetsingsplicht?

3.4.3 Informed consent

Uit de eerste evaluatie van de WMO kwam naar voren dat er grofweg vijf eisen aan het PIF gesteld kunnen worden:

- 1 Gebruik begrijpelijke taal (vermijd medisch jargon);
- 2 Wees kernachtig en zorg dat mensen die meer willen weten ook meer kunnen vinden;
- 3 Betrek patiëntenvertegenwoordigers bij het opstellen van informatie;
- 4 Faseer en herhaal informatie, gebruik verschillende media; en
- 5 Houd rekening met verschillen tussen patiënten/proefpersonen (bijvoorbeeld hoe lang het geleden is dat de diagnose is gesteld).³³³

Daarnaast werden in de literatuur en focusgroep met patiënten, patiëntenvertegenwoordigers en researchverpleegkundigen twee problemen geconstateerd:

333 Dute 2004, p. 219-231; Waitzkin 1984, p. 2441-2446; De Regt 1997; Ley 1979, p. 245-255; Oddens 1992, p. 2272-2276; Verheggen & van Wijmen 1996, p. 131-153; Priestley 1992, p. 1263-1264; Nievaard 2004, p. 186-190; Kucia & Horowitz 2000, p. 94-97.

- 1 Het is niet makkelijk vast te stellen of iemand goed is geïnformeerd. Het is onduidelijk hoe een arts kan nagaan of patiënten informatie hebben begrepen. Het tekenen van een toestemmingsformulier betekent niet dat mensen een goed geïnformeerde beslissing hebben genomen.³³⁴
- 2 Mensen kunnen moeilijk risico's afwegen (zo draagt de vermelding van de afgesloten verzekering niet bij aan een goede afweging van voors en tegens door een mogelijke proefpersoon).³³⁵

In de twee evaluaties daarna werden deze onderzoeksresultaten bevestigd. Uit leesbaarheidsonderzoeken kwam naar voren dat het PIF onvoldoende aangepast is aan het taalniveau van de gemiddelde inwoner van Nederland en dat commerciële verrichters in het PIF meer gericht lijken op het voorkomen van aansprakelijkheid door het vermelden van alle risico's en bijwerkingen, dan op het informeren van de proefpersoon. Als proefpersonen zelf gevraagd wordt wat zij vinden, dan blijkt dat zij tevreden zijn over de informatie die zij krijgen en dat zij zich vrij voelen om te beslissen over deelname aan het onderzoek. Dat blijkt uit de enquête in de tweede evaluatie, maar ook uit de (groeps)gesprekken in de derde evaluatie volgt dat de proefpersonen met wie is gesproken over het algemeen wel positief zijn.³³⁶ Daarbij moet onthouden worden dat de uitkomsten van deze interviews en enquête niet representatief waren, net als de focusgroepen met proefpersonen voor deze vierde evaluatie.

Ook uit deze evaluatie blijkt dat het PIF nog steeds een knelpunt is. Bijna alle geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen, vanuit de CCMO, METC's, onderzoekers- en proefpersonenperspectief geven aan en ook uit de documentenstudie volgt dat PIF's nog steeds vaak erg lang zijn, de informatie complex en het taalgebruik ingewikkeld, met veel standaardpassages en juridisch en medisch jargon, waardoor ze voor veel (mogelijke) proefpersonen niet goed te begrijpen zijn en de vraag is of aan de eis van informed consent kan worden voldaan.³³⁷ Bijna alle geïnterviewden en deelnemers aan de focusgroepen noemen als verklaring dat het PIF ook een juridische functie heeft³³⁸; de hoeveelheid en complexiteit van de informatie die wettelijk verplicht is en/of die indieners opnemen vanuit verzekerings- of aansprakelijkheidsoverwegingen, staat op gespannen voet met begrijpelijkheid. Veel respondenten geven daarbij aan dat dit met name geldt voor indieners uit de (multinationale) farmaceutische industrie, vaak met hoofdkantoren in de VS. Het verplichte sjabloon (*template*) van de CCMO (ontwikkeld door de DCRF) is volgens bijvoorbeeld sommige indieners en geïnterviewden vanuit proefpersonenperspectief, die kunnen spreken uit ervaring van veel mensen en organisaties in het veld, zelf ook lang en ingewikkeld van opbouw en taalgebruik. Verder zijn er randvoorwaarden zoals tijd en (dus) geld,³³⁹ kennis en vaardigheden nodig

334 Dute 2004, p. 219-231; Waitzkin 1984, p. 2441-2446; De Regt 1997; Ley 1979, p. 245-255; Oddens 1992, p. 2272-2276; Verheggen & van Wijnen 1996, p. 131-153; Priestley 1992, p. 1263-1264; Nievaard 2004, p. 186-190; Kucia & Horowitz 2000, p. 94-97.

335 Dute 2004, p. 219-231 en de daar genoemde literatuur: Wager 1995, p. 734-737; Horng 2002, p. 2134-40; Kucia & Horowitz 2000, p. 94-97; De Regt 1997; Cuisinier 1986, p. 5-16.

336 Stukart 2012; Ploem 2018.

337 Zie: DORP 2021.

338 Zie over de juridische aspecten Van Lessen Kloeke & Lisman 2012.

339 Bijv. het testen van informatie bij de doelgroep vraagt een investering van tijd, aandacht en middelen.

om begrijpelijke PIF's te maken. Dutch Oncology Research Platform (DORP), een platform voor ondersteuning van onderzoekers, en Pharos, het expertisecentrum voor gezondheidsverschillen, zijn op dit moment in opdracht van de CCMO bezig met een nieuw *template* voor het PIF dat de begrijpelijkheid moet verbeteren. Er zijn ook veel andere initiatieven om het PIF te verbeteren en onderzoekers hierbij te helpen; zo heeft Kindermedicijn, een organisatie voor verbetering van de communicatie in de zorg, de tool PIFmaker ontwikkeld.³⁴⁰ Als aandachtspunten voor het PIF komen uit de documentenstudie, interviews en focusgroepen naar voren:

- Taalniveau B1;
- Beginnen met een samenvatting met de belangrijkste informatie (bijvoorbeeld op één A4);
- Verplaatsen van algemene, gedetailleerde en juridische informatie, zoals details over privacy en de proefpersonenverzekering, naar bijlagen;
- Gebruik van tussenkopjes;
- Gebruik van beeld (plaatjes, schema's); en
- Opstellen samen met en/of laten checken door mensen uit de doelgroep.

Een geïnterviewde vanuit het perspectief van de doelgroep noemt als voorbeeld van op een goede manier 'gelaagde' en daardoor begrijpelijke informatie de informatie op thuisarts.nl; die begint met een samenvatting, daarna komt iets meer informatie en tot slot kun je doorklikken voor nog meer informatie.

Als belangrijkste informatie die mensen nodig hebben om informed consent te kunnen geven, komt uit de focusgroepen met proefpersonen, de interviews en de documentenstudie grotendeels dezelfde informatie naar voren als die mensen willen hebben bij de werving:

- Doel van het onderzoek en wat het kan opleveren;
- Wat het onderzoek precies inhoudt, wat er van de proefpersoon wordt verwacht en wat dat voor de proefpersoon betekent qua belasting;
- Praktische informatie;
- Veiligheid, risico's en nadelen, ook op de lange termijn;
- Wat er met gegevens gebeurt;
- Vrijwilligheid en dat je altijd kunt stoppen met het onderzoek; en
- Uitslagen van eerder onderzoek.³⁴¹

Gezonde proefpersonen in de focusgroep noemden ook de vergoeding en de verzekering als belangrijke informatie die zij zeker nodig hadden voor de beslissing.

Het PIF is niet de enige manier om (mogelijke) proefpersonen te informeren; uit de interviews, documentenstudie en de focusgroepen blijkt dat vooral gesprekken belangrijk zijn en in de praktijk ook meestal gebruikt worden in de procedure van informed consent. Zoals uit de eerste WMO-evaluatie bleek alsmede uit de documentenstudie, interviews en focusgroepen volgt dat het werkt om

340 PIFmaker | PIFmaker.nl.

341 DCRF 2017; Kirkby 2012; Schulling & Vroonland 2022.

van informed consent geen eenmalig, maar een doorlopend proces te maken, waarbij de (mogelijke) proefpersoon op meerdere momenten en manieren informatie krijgt en interactie heeft met de onderzoeker en/of zorgverlener; ook tijdens het onderzoek.³⁴² Bij kwetsbare doelgroepen werkt het juist beter om mensen in één keer te informeren, toestemming te krijgen en zo mogelijk zelfs meteen de onderzoekshandeling (bijv. een vragenlijst) af te nemen.³⁴³

Aan respondenten vanuit de CCMO en METC is een aantal stellingen voorgelegd die betrekking hebben op het PIF en de effectiviteit ervan. De respons op deze stellingen is weergegeven in tabel 3.3. Bij de eerste stelling zien we dat ruime meerderheid van de respondenten vindt dat het PIF wel degelijk primair wordt opgesteld voor het informeren van proefpersonen. Een minderheid vindt dat het PIF primair opgesteld wordt om aan juridische eisen te voldoen. Gevraagd naar de lengte van het PIF, is men over de gehele linie wel een stuk kritischer. Meer dan twee derde van de respondenten vindt het PIF doorgaans te lang en acht het risico dat het niet volledig gelezen wordt aanzienlijk. Ook het vereiste leesniveau wordt door een ruime meerderheid als te hoog gezien. De complexiteit van de PIF's is daarmee dusdanig hoog dat de effectiviteit ten aanzien van het informeren van de proefpersonen in het geding komt. De helft van de respondenten is vervolgens ook van mening dat er te veel nadruk op het PIF ligt en dat (ook) meer gekeken moet worden naar de verstrekte mondelinge informatie.

Tabel 3.3 Stellingen over het PIF voor respondenten vanuit CCMO (n=18) en METC's (n=136)

	(Geheel) oneens		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC
PIF's worden primair opgesteld om aan juridische eisen te voldoen, en niet om de proefpersoon te informeren.	61%	63%	6%	12%	33%	25%	0%	1%
De PIF's die door mijn commissie worden beoordeeld zijn dusdanig lang dat ze naar verwachting niet volledig gelezen worden door de proefpersoon.	11%	16%	17%	13%	72%	70%	0%	1%
Het vereiste leesniveau voor de PIF's is doorgaans te hoog.	0%	7%	22%	16%	78%	74%	0%	2%
De complexiteit van de PIF's verhindert het effectief overbrengen van informatie over de inhoud van het onderzoek aan proefpersonen.	0%	11%	22%	14%	78%	72%	0%	3%
Er ligt te veel nadruk op het PIF: ook de mondelinge informatie is van belang.	17%	27%	33%	20%	50%	51%	0%	2%

342 Mascalzoni 2022, p. 1391-1397; Schulling & Vroonland 2022.

343 Van den Muijsenbergh 2019, p. 1-5.

In tabel 3.4 zien we hoe de indieners in hun enquête hebben gereageerd op enkele stellingen over de proefpersoneninformatie. Bij de eerste stelling over het primaire doel van de PIF's zien we dat met name indieners van investigator-initiated onderzoek - meer dan respondenten vanuit toetsingscommissies - van mening zijn dat voornamelijk een juridisch doel wordt gediend, en dat informatievoorziening aan proefpersonen dus van secundair belang is. Deze groep indieners is ook aanmerkelijk pessimistisch over het uitlezen van PIF's door de doelgroep. Voor beide stellingen geldt dat de indieners vanuit industry-sponsored onderzoek minder negatief zijn. Indieners zijn ook minder dan respondenten vanuit toetsingscommissies kritisch op het vereiste leesniveau in de PIF's, al vindt ook hier bijna de helft dat dit niveau te hoog is. Indieners zijn overwegend van mening dat het PIF een te grote rol speelt in de beoordeling van proefpersoneninformatie, en dat mondelinge informatie van belang is.

Toch vindt een kleine meerderheid dat het toezicht op de proefpersoneninformatie voldoende is (bij hun laatst ingediende voorstel). Op het gebied van toezicht op terugkoppeling van uitkomsten van het onderzoek zijn de meningen zeer verdeeld, en geeft ook bijna de helft van de indieners aan hier geen zicht op te hebben. Ten slotte hebben we gevraagd naar de toegevoegde waarde van de nieuwe mogelijkheid tot de toepassing van e-consent. Hier komt een overwegend positief beeld uit; van de respondenten die hier wat over kunnen zeggen is ongeveer twee derde positief. Daarbij moet worden opgemerkt dat e-consent een nieuwe ontwikkeling is, die nog niet in alle onderzoekscentra wordt ingezet. Het is dus mogelijk dat een deel van de respondenten positief reageren op deze stelling vanuit de verwachting over wat deze ontwikkeling gaat brengen, en nog niet op basis van daadwerkelijke ervaringen in de praktijk met e-consent.

Tabel 3.4 Stellingen over het PIF voor indieners van voorstellen van investigator-initiated (II, n=418) en industry-sponsord (IS, n=92) onderzoek

	(Geheel) oneens		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	II	IS	II	IS	II	IS	II	IS
PIF's worden primair opgesteld om aan juridische eisen te voldoen, en niet om de proefpersoon te informeren.	31%	55%	11%	13%	58%	32%	0%	0%
De PIF's die door mijn onderzoeksgroep worden opgesteld zijn zo lang dat ze naar verwachting niet volledig gelezen worden door de proefpersoon.	11%	23%	6%	16%	81%	60%	1%	1%
Het vereiste leesniveau voor de PIF's is te hoog.	29%	42%	19%	21%	51%	34%	1%	3%
De complexiteit van de PIF's verhindert het effectief overbrengen van informatie over de inhoud van het onderzoek aan proefpersonen.	16%	32%	7%	16%	77%	51%	1%	1%
Er ligt te veel nadruk op het PIF: ook de mondelinge informatie is van belang.	9%	15%	17%	18%	72%	66%	1%	0%
Er was bij mijn laatst ingediende voorstel voldoende toezicht door de toetsingscommissie op adequate mondelinge en schriftelijke proefpersoneninformatie.	13%	10%	23%	21%	56%	57%	8%	13%
De toetsingscommissies zien (bij het controleren van het eindrapport) voldoende toe op begrijpelijke terugkoppeling van de uitkomsten van het onderzoek naar de proefpersonen.	20%	20%	20%	20%	21%	23%	39%	38%
De nieuwe mogelijkheid (per 1 juli 2022) om een elektronische informed consent procedure te gebruiken is voor mij van toegevoegde waarde.	8%	9%	11%	18%	55%	46%	25%	27%

In tabel 3.5 zien we hoe vaak toetsingscommissies andere vormen van proefpersoneninformatie aantreffen, en hoe vaak indieners deze vormen van informatie zeggen te gebruiken. Over de hele linie geven respondenten vanuit toetsingscommissies vaker aan dat ze bepaalde manieren aantreffen. Hiervoor is niet direct een verklaring te geven; mogelijk is er sprake van verschillen in interpretatie, of zijn de respondenten onder indieners niet altijd volledig op de hoogte van de instrumenten die in het onderzoeksteam worden gebruikt. Bij een onderlinge vergelijking van de informatie-instrumenten zien we dat een gesprek met proefpersonen bij de overgrote meerderheid van onderzoeken wordt ingezet, en dat websites en informatiefilms ook regelmatig worden gebruikt. Overigens lijkt vooral die laatste in opmars; bij de vorige evaluatie kwam ongeveer 20% van de respondenten vanuit toetsingscommissies deze informatievorm tegen.

Tabel 3.5 Gebruikte manieren van informeren naast het PIF, aangetroffen door respondenten vanuit toetsingscommissies (n=153), en in de praktijk gebruikt door indieners van voorstellen (n=509)

	Toetsings- commissies	Investigator initiated	Industry Sponsored
Een verkort PIF (samenvatting, informatieblad)	54%	35%	22%
Een gesprek	78%	94%	66%
Een website	64%	28%	18%
Een informatiefilm	43%	18%	11%
Een bijeenkomst	18%	10%	8%
Een app	16%	2%	3%
Geen	5%	1%	12%
Weet ik niet	7%	0%	8%
Overige	4%	6%	13%
Respons	153	417	92

In tabel 3.6 zijn de reacties op een drietal stellingen gepresenteerd die we aan de respondenten vanuit toetsingscommissies hebben voorgelegd over het toezicht op verschillende vormen van informatievoorziening aan proefpersonen. Deze reageren overwegend positief als het gaat om toezicht op adequate mondelinge en schriftelijke proefpersoneninformatie in het algemeen, al geeft het feit dat bijna een kwart van de respondenten vanuit de CCMO (en 17% vanuit de METC's) hier zorgen over heeft wel aanleiding tot oplettendheid. Met betrekking tot het toezicht op de inzet van e-consent zien we dat bijna 30% van de respondenten hier geen goed oordeel over zegt te kunnen geven. De overige respondenten zijn hier overwegend positief over de toerusting van de toetsingscommissies. Uit de laatste stelling blijkt dat het toezicht op begrijpelijke terugkoppeling van uitkomsten naar proefpersonen nog voor verbetering vatbaar lijkt, al moet ook worden opgemerkt dat bijna de helft van de respondenten aangeeft hier geen zicht op te hebben.

Tabel 3.6 Stellingen over toezicht op informatievoorziening aan proefpersonen voor respondenten vanuit CCMO (n=17) en METC's (n=136)

	(Geheel) oneens		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC
Er is voldoende toezicht door METC's en de CCMO op adequate mondelinge en schriftelijke proefpersoneninformatie.	24%	17%	12%	19%	65%	56%	0%	8%
Mijn toetsingscommissie is voldoende toegerust om te beoordelen of een eventuele elektronische informed consent procedure (mogelijk sinds 1 juli 2022) correct ingericht is.	0%	10%	12%	20%	59%	43%	29%	28%
Mijn toetsingscommissie ziet (bij het controleren van het eindrapport) voldoende toe op begrijpelijke terugkoppeling van de uitkomsten van het onderzoek naar de proefpersonen.	18%	21%	24%	17%	12%	14%	47%	48%

In tabel 3.7 zien we dat dit informeren van proefpersonen na afloop van het onderzoek in de praktijk vaak wel gebeurt, maar dat dit geen vanzelfsprekendheid is. Ongeveer de helft van de indieners doet dit meestal of altijd. In de vorige evaluatie is deze vraag als ja/nee-vraag voorgelegd. Toen bleek dat 27% van de respondenten de proefpersonen niet informeerde. Wat dat betreft lijkt er dus sprake van een positieve ontwikkeling, omdat nu slechts 4% zich tot deze groep rekent.³⁴⁴

Tabel 3.7 Informeert u proefpersonen na afloop over de uitkomsten van het onderzoek? (n=569)

	Alle indieners	Investigator Initiated	Industry Sponsored
Nee, nooit	4%	4%	9%
Ja, soms	19%	21%	14%
Ja, meestal	27%	27%	16%
Ja, altijd	23%	23%	21%
Ik heb nog geen onderzoek met proefpersonen afgerond	21%	23%	13%
Weet ik niet	6%	2%	26%

344 We kunnen niet nagaan in hoeverre proefpersonen die nu 'Ja, soms' hebben ingevuld bij de vorige evaluatie geneigd waren om 'Nee' in te vullen. De groep respondenten die 'Nee, nooit' bij deze evaluatie is dus niet helemaal vergelijkbaar met de groep die 'Nee' heeft ingevuld bij de vorige.

3.4.4 Proefpersonenverzekering

In het empirisch onderzoek van deze evaluatie staat vooral de vraag centraal naar concrete casuïstiek (voorbeelden) van problemen met de proefpersonenverzekering, met name:

- schade bij proefpersonen die niet is gecompenseerd (als gevolg van te strenge criteria, te veel uitsluitingen, te strenge interpretatie in de praktijk, bewijsproblemen (onder andere bij het aantonen van het causale verband tussen schade en studie), etc.); en
- oververzekering: gevallen waarin het verplicht was een proefpersonenverzekering af te sluiten, terwijl er geen reëel risico op schade was.

Aanleiding om dit te onderzoeken is, zoals in paragraaf 3.3.3 al is beschreven, dat uit vorige evaluaties van de WMO blijkt dat de vraag bestaat of de proefpersonenverzekering voldoende zekerheid biedt voor de proefpersoon, en aan de andere kant of er situaties zijn waarbij er een verzekering wordt afgesloten terwijl er geen sprake is van een reëel risico. Naar aanleiding van de oproep van VWS en de CCMO en de uitvraag van de DCRF naar concrete casuïstiek is het Besluit verplichte verzekering aangepast op het punt van onderzoek bij zwangeren en onderzoek onder paragraaf 4 en 5 Embryowet; verder heeft deze uitvraag geen casuïstiek opgeleverd. Wij hebben voor deze evaluatie geen nieuwe uitputtende uitvraag bij organisaties naar casuïstiek gedaan, maar dit wel in de meeste interviews aan de orde gesteld. Daar kwamen geen concrete voorbeelden uit naar voren, behalve de ervaring van een proefpersoon die we verderop in deze paragraaf bespreken.

We hebben bij het vragenlijstenonderzoek gevraagd naar ervaringen met eventuele claims op de proefpersonenverzekering. De resultaten staan in tabel 3.8. We zien dat het overgrote deel van de indieners (95%) dit (vrijwel) nooit meemaakt. In die gevallen waar men wel heeft meegemaakt dat er aanspraak op de proefpersonenverzekering werd gemaakt, is een meerderheid van de indieners niet op de hoogte van de afloop van die claims. Het beeld van de afloop voor zover dat wel bekend was bij indieners is verdeeld, maar op basis van het geringe aantal waarnemingen (n=26) zijn daar geen conclusies over te trekken.

Tabel 3.8 Ervaringen van indieners met de proefpersonenverzekering (n=560)

	Alle indieners	Investigator Initiated	Industry Sponsored
Heeft een proefpersoon aanspraak gemaakt op de proefpersonenverzekering?			
Nee	95%	98%	91%
Ja, één keer	3%	2%	6%
Ja, meerdere keren	1%	0%	3%
Is er in die gevallen uitgekeerd?			
Nee, nooit	8%	20%	0%
Niet altijd	15%	10%	13%
Ja, altijd	23%	20%	25%
Weet ik niet	54%	50%	63%

Aan zowel respondenten vanuit toetsingscommissies als indieners is in de enquête een aantal stellingen voorgelegd. Zie hiervoor tabel 3.9 en 3.10. Bij toetsingscommissies is men in meerderheid tevreden over de duidelijkheid van criteria voor ontheffing van de verzekering. Tegelijkertijd zien we dat vanuit de indieners bijna de helft van de respondenten vindt dat de toepassing van deze criteria niet vaak genoeg leiden tot vrijstelling van de verzekeringsplicht. De groep indieners die voornamelijk industry-sponsored onderzoek uitvoert is hierbij overigens een stuk minder kritisch. Bij indieners zien we ook – in lijn met de eerdere bevinding – dat een groot deel geen zicht zegt te hebben op de adequate vergoeding van schade voor proefpersonen. Maar ook hier geldt dat indieners die voornamelijk industry-sponsored onderzoek uitvoeren positiever zijn dan indieners van investigator-initiated onderzoek.

Onder alle respondenten is de mogelijkheid van een schadefonds als alternatief van het huidige systeem met proefpersonenverzekeringen voorgelegd in de enquête. De respons onder respondenten vanuit toetsingscommissies is kort gezegd zeer verdeeld, waarbij ook een aanzienlijk deel zichzelf onvoldoende ingevoerd vindt om een oordeel te kunnen geven. Bij de indieners zegt een vrij grote meerderheid (61% onder alle respondenten) dit voorstel niet te kunnen overzien, en is de rest ook voornamelijk verdeeld.

Tabel 3.9 Stellingen voor respondenten vanuit CCMO (n=17) en METC's (n=135) over proefpersonenverzekering

	(Geheel)		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	Oneens							
	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC
De criteria voor het verlenen van ontheffing van de plicht om proefpersonen te verzekeren voor schade zijn duidelijk.	0%	13%	24%	18%	53%	55%	24%	14%
Het instellen van een schadefonds zou een verbetering opleveren ten opzichte van het huidige systeem met proefpersonenverzekeringen.	12%	15%	24%	19%	35%	21%	29%	44%

Tabel 3.10 Stellingen voor indieners van investigator-initiated (II, n=414) en industry-sponsored (n=90) onderzoek over proefpersonenverzekering

	(Geheel) oneens		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	II	IS	II	IS	II	IS	II	IS
De METC zou bij minimaal risico-onderzoek vaker vrijstelling van de verzekering moeten verlenen.	7%	28%	17%	23%	51%	29%	25%	20%
Het huidige systeem van proefpersonenverzekeringen zorgt ervoor dat eventuele schade voor proefpersonen adequaat wordt vergoed.	2%	3%	14%	12%	27%	58%	58%	27%
Het instellen van een schadefonds zou een verbetering opleveren ten opzichte van het huidige systeem met proefpersonenverzekeringen.	6%	18%	19%	20%	11%	16%	64%	47%

Perspectief verzekeraars

We hebben interviews afgenomen bij twee verzekeraars die proefpersonenverzekeringen aanbieden; een verzekeraar is met name betrokken bij Nederlands investigator-initiated onderzoek, de andere ook bij internationaal opgezet onderzoek. Tijdens die gesprekken is het beeld dat tijdens eerdere evaluaties is ontstaan over de markt weer bevestigd: beide verzekeraars geven aan dat de proefpersonenverzekering een zeer klein onderdeel is van bredere verzekeringspakketten die door hun klanten (de onderzoeksinstellingen) worden afgesloten. Ook het aantal claims op basis van de proefpersonenverzekering is zeer gering; een verzekeraar kon nagaan dat het om gemiddeld minder dan één claim per jaar was gegaan sinds 2001. Door het geringe aantal claims geeft een verzekeraar aan dat de kennis op het gebied van afhandeling ervan soms wat opgegraven moet worden. Toch is bij deze verzekeraar geen sprake van te complexe gevallen; het is altijd duidelijk of een schade vergoed dient te worden, en bij twijfel is altijd minnelijk geschikt. Het is nooit tot een rechtszaak gekomen.

De andere verzekeraar geeft aan dat claims altijd in eerste instantie worden verwerkt als 'klacht', waarbij een eerste beoordeling wordt gegeven op basis van de dekking die bij het betreffende onderzoek is geboden dan wel uitgesloten. Daarna volgt eventueel een claim als er sprake zou kunnen zijn van te vergoeden schade. Zo nodig wordt door de verzekeraar een deskundige om advies gevraagd. Mocht er op basis van het besluit tot vergoeding van schade een verschil van inzicht blijven bestaan tussen claimant en verzekeraar, dan kan een onafhankelijk expert worden ingeschakeld. De aanbeveling vanuit de derde evaluatie van de WMO om hiervoor een aparte commissie in te stellen is niet opgevolgd. Als reden hiervoor is gegeven dat het huidige systeem goed werkt, en dat bovendien het aantal zaken dat geschikt zou zijn het in stand houden van een dergelijke commissie niet zou rechtvaardigen.

Beide verzekeraars is gevraagd naar hun mening over de informatie die over proefpersonenverzekeringen is opgenomen in het PIF. Ze geven beiden aan dat ze wel twijfels hebben bij de leesbaarheid en begrijpelijkheid van de teksten en de beschreven dekking (en

uitzonderingsgronden). Tegelijkertijd geven ze aan dat ze toch van het PIF en de onderliggende wetgeving uitgaan bij het formuleren van de eigen verzekeringsvoorwaarden, en als gevolg daarvan ook deze wetgeving volgen wanneer het gaat om beoordeling van klachten en claims. Ze achten het de verantwoordelijkheid van de onderzoekers om bij de werving van proefpersonen ervoor te zorgen dat die de proefpersoneninformatie volledig – en dus ook voor wat betreft de verzekering – begrijpen. Gevraagd naar een eventuele overstap naar een *no fault*-systeem zoals dat in België gehanteerd wordt bij de proefpersonenverzekering, wijzen ze op enkele praktische problemen. Zo zou dit systeem in Nederland verder niet bestaan, en dus qua constructie danig afwijken binnen het verzekeringspakket. Bovendien zouden de risico's en kosten voor afhandeling (doordat de bewijslast voor het van toepassing zijn van uitzonderingsgronden wordt omgekeerd) groter worden, wat gevolgen zou hebben voor de premies en mogelijk enkele partijen op de (toch al kleine) markt zou afschrikken om de proefpersonenverzekering aan te blijven bieden.

Beide verzekeraars geven aan dat er nog geen casuïstiek bekend is van claims door (vertegenwoordigers van) kinderen en wilsonbekwame personen. De verzekering van deze personen(en processen daarvoor) wijken ook niet af van de normale processen. De enige denkbare verschillen die kunnen optreden zijn eventueel verhoogde risico's in deze groep, en extra gevraagde aandacht voor correcte en begrijpelijke informatie.

Een voorbeeld uit de praktijk

Wij hebben in een een-op-een-gesprek één gezonde deelnemer aan medisch-wetenschappelijk onderzoek gesproken, 'Kees',³⁴⁵ die een vervelende ervaring heeft gehad met de proefpersonenverzekering, afgesloten voor een geneesmiddelenonderzoek van een commercieel onderzoeksinstituut in 2019.

Casus proefpersonenverzekering

Het ging om een fase 1-onderzoek³⁴⁶ waarbij 24 uur lang via een lumbaalpunctie (ruggenprik) hersenvocht werd afgenomen om te kijken of en hoe het geneesmiddel wordt opgenomen door de hersenen.

Bij het intakegesprek kreeg Kees informatie. Daarin stond dat de lumbaalpunctie behoorlijke bijwerkingen kan hebben. Kees heeft daarover vragen gesteld aan de arts-onderzoeker, die hem geruststelde: 'Ook al krijg je die bijwerkingen (hoofdpijn, misselijkheid, oorsuizen), dat kunnen we heel goed behandelen. Zodra je klaagt over deze bijwerkingen, dan krijg je grote hoeveelheden paracetamol en krijg je koffie, en dat heeft een positief effect op de klachten.' Dat was voor Kees genoeg informatie om door te zetten met het onderzoek.

Na het plaatsen van de rugkatheter voelde Kees zich prima. De afname van hersenvocht ging perfect, hij voelde niets. In totaal waren er vier vrijwilligers; twee hadden ook geen last, de andere

345 Voor de privacy gebruiken we een andere naam.

346 Bij fase 1-geneesmiddelenonderzoek wordt een geneesmiddel voor het eerst toegediend aan mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt onder meer gekeken naar tolerantie en veiligheid., zie: Onderzoek met geneesmiddelen | Fase I, II, III en IV | ccm.nl.

twee hadden hoofdpijn, waren misselijk en hadden last van de katheter in hun rug. Na 24 uur werd de katheter verwijderd. Daarna voelde Kees zich direct vreselijk lamlendig. Het voelde alsof hij griep kreeg, hoofdpijn, alles draaide alsof hij dronken was, hij kon geen licht verdragen en niet meer eten. Hij heeft twee dagen in het onderzoekscentrum met zijn hoofd onder een laken gelegen, kon niet slapen en had last van hyperventilatie. De metingen voor het onderzoek gingen ondertussen door. De onderzoekers zeiden dat het vanzelf over zou gaan en dat hij rustig moest blijven liggen. Na twee dagen werd er voor de laatste keer bloed afgenomen. Een half uur later kwam er een verpleegkundige bij hem met een glas water, paracetamol, koffie en cola. Anderhalf uur later voelde hij zich een stuk beter; hij was niet meer misselijk, maar had nog wel een beetje hoofdpijn. Het lamlendige gevoel was compleet over; hij kon onder meer weer eten en zelf douchen. Na een week werd Kees ontslagen uit de kliniek. Hij had nog steeds hoofdpijn en twijfelde of hij wel naar huis moest gaan. Het ergste was de piep in zijn linker oor. Ook nu, maanden later, heeft hij nog last van de tinnitus (oorsuizen). Het neemt toe bij stress, hij heeft ermee leren leven. Een tijdje later begint Kees zich af te vragen waarom hij niet direct toen de klachten begonnen zijn, paracetamol en koffie heeft gekregen. Ook had hij niet verwacht dat de klachten langdurig zouden aanhouden. Kees belt daarom zijn rechtsbijstandsverzekering. Daar zeiden ze: 'U heeft ervoor getekend, dus we kunnen niet zoveel doen.' Kees weet dat de bijwerkingen in de informatie staan vermeld, maar had nooit gedacht dat de bijwerkingen blijvend zouden zijn. Toen ging Kees naar de verzekeringsmaatschappij van het onderzoeksinstituut. Die besteedt de afhandeling van claims van de proefpersonenverzekering uit aan een expertisebureau. Dat bureau heeft onderzoek gedaan: een geneeskundig adviseur schaderegeling, in het geval van Kees een chirurg, zou een gesprek voeren met Kees, met zijn huisarts en met het onderzoeksinstituut. Het onderzoeksinstituut heeft nooit antwoord gegeven op de vragen, zo begrijpt Kees van de expert, waardoor de expert zijn rapport alleen kan baseren op gegevens van Kees en zijn huisarts. Als het rapport klaar is, mogen Kees, zijn huisarts en het onderzoeksinstituut erop reageren. Opnieuw reageerde het onderzoeksinstituut niet, ook niet na herinneringen. Inmiddels heeft Kees het eindverslag gekregen van de geneeskundig adviseur schaderegeling. Conclusie is dat in het contract is vermeld dat er bijwerkingen kunnen zijn. Kees vindt dat de onderzoekers eerder maatregelen hadden moeten nemen toen hij klachten kreeg. In het rapport staat daarover: 'Deze verzekering is niet bedoeld om discussies te voeren met betrokkenen over het wel of niet uitvoeren van allerlei acties.' Kees vindt het onrechtvaardig dat het onderzoeksinstituut niet heeft gereageerd, hij blijft met allerlei vragen zitten.

Dit voorbeeld laat zien dat het in de praktijk lastig kan zijn voor een proefpersoon om de risico's en mogelijke gevolgen van een onderzoek van tevoren echt goed te overzien, en dus vooraf te weten waarvoor je tekent. In dit voorbeeld ging het om bijwerkingen die kunnen optreden als gevolg van het onderzoek, waarbij het voor de proefpersoon niet duidelijk was dat deze gevolgen blijvend konden zijn. Doordat de bijwerkingen in het voorlichtingsmateriaal zijn genoemd, is het doen van een beroep op de proefpersonenverzekering ook moeilijk.

Ervaren knelpunten met de proefpersonenverzekering en informed consent

Uit het empirisch onderzoek, bijvoorbeeld de interviews met organisaties vanuit proefpersonenperspectief en toetsingscommissies, blijkt dat proefpersonen de informatie over de

proefpersonenverzekering als te onduidelijk (kunnen) ervaren, waardoor informed consent op dit punt mogelijk niet goed is gewaarborgd. Daarnaast noemt een respondent vanuit proefpersonenperspectief als mogelijke belemmeringen de causaliteit en/in relatie tot de termijn waarbinnen de claim moet worden gelegd en de termijn waarbinnen de schade moet zijn ontstaan; sommige bijwerkingen ontstaan pas veel later of worden later ontdekt. Ook noemt deze gesprekspartner als drempel dat proefpersonen de claim zelf aanhangig moeten maken.

3.4.5 Participatie

Onder participatie verstaan wij in deze evaluatie de actieve betrokkenheid van (vertegenwoordigers van) de doelgroep van WMO-onderzoek bij het ontwerpen/opzetten en/of de uitvoering van het onderzoek. Dit is de afgelopen jaren steeds belangrijker geworden, blijkt uit bijvoorbeeld de gesprekken met en documenten van de CCMO. 'Betekenisvolle patiëntenparticipatie³⁴⁷ draagt bij aan het verbeteren van de kwaliteit van klinisch onderzoek. Patiënten laten meedenken en meebeslissen verbetert niet alleen het dagelijks leven van patiënten, maar kan ook leiden tot verbeterde inclusie van proefpersonen, minder uitval van proefpersonen tijdens het onderzoek en onderzoek dat beter aansluit op behoeften van patiënten.'³⁴⁸

Participatie kan en gebeurt op verschillende momenten en manieren, bijvoorbeeld:³⁴⁹

- ontwikkelen van het onderzoeks idee;
- meedenken over uitkomstmaten (meetresultaten waarop een interventie wordt beoordeeld, meestal in een klinische studie);
- opstellen van het onderzoeksprotocol;
- meedenken over haalbaarheid en belasting;
- ontwikkelen van informatiemateriaal (waaronder het PIF);
- meedenken over de werving;
- publiceren/bekend maken van onderzoeksresultaten; en
- publiekssamenvatting van de resultaten.

Verschillende (groepen) mensen kunnen participeren, zoals:³⁵⁰

- gezonde vrijwilligers;
- patiënten-/cliëntenorganisaties of belangenorganisaties;
- patiëntvertegenwoordigers;
- individuele patiënten; en
- naasten/nabestaanden van patiënten.

347 'Voor patiënten kan men ook patiëntenorganisaties, naasten of nabestaanden van patiënten en gezonde proefpersonen lezen.'

348 Proefpersonen | Patiëntenparticipatie | ccmo.nl.

349 Vragenlijst patiëntenparticipatie in het standaardonderzoeksdossier | ccmo.nl.; De wit 2016.

350 Vragenlijst patiëntenparticipatie in het standaardonderzoeksdossier | ccmo.nl.

Door de doelgroep te laten meedenken en meebeslissen, wordt onderzoek inclusiever. Ook doelgroepen als mensen met een verstandelijke beperking en migranten kunnen bijvoorbeeld lid zijn van het onderzoeksteam. Voorwaarde voor betekenisvolle participatie is wel begrijpelijke communicatie met de mensen uit de doelgroep van wie je inbreng vraagt, op een manier die bij hen past, en waar nodig ondersteuning.³⁵¹

Om participatie te stimuleren en versterken, heeft de CCMO een Programma Participatie opgezet. Dat bestaat onder andere uit het vergroten van de inbreng van proefpersonenleden in de CCMO en de METC's en het instellen van een Raad van Proefpersonen. Ook staan in het ABR-formulier in het standaardonderzoeksdossier sinds 1 maart 2023 vragen over participatie, die indieners van onderzoeksprotocollen moeten beantwoorden. Indieners moeten aangeven of patiënten³⁵² zijn betrokken bij het ontwikkelen van het onderzoek, en:

- Zo nee, waarom niet;
- Zo ja:
 - in welke onderdelen van het onderzoek;
 - wie: gezonde vrijwilligers, patiënten-/cliëntenorganisatie(s), patiëntvertegenwoordigers, individuele patiënten, naasten/nabestaanden van patiënten en/of anderen;
 - of patiënten (anders dan als proefpersonen) actief betrokken blijven tijdens het onderzoek;
 - of er in het budget een vergoeding zit voor participatie.

Tot slot moeten indieners aangeven of de ervaringen van proefpersonen na het onderzoek worden geëvalueerd. Deze vragenlijst is voorlopig vrijblijvend. Een geïnterviewde van de CCMO vertelt dat de CCMO patiëntenparticipatie Europees wil agenderen, omdat het geen zin heeft om hier alleen in Nederland bindende regels voor te maken, nu zoveel medisch-wetenschappelijk onderzoek door internationale organisaties en/of in meerdere landen wordt gedaan. Ook indieners van *contract research organisations*, farmaceutische bedrijven en producenten van medische hulpmiddelen geven dit aan in de focusgroep.

Ook veel gezondheidsfondsen (verenigd in de Vereniging Samenwerkende Gezondheidsfondsen, SGF) en ZonMw stellen participatie steeds meer als voorwaarde; zij gebruiken bijvoorbeeld een formulier voor cliëntreferenten ((vertegenwoordigers van) mensen uit de doelgroep) om onderzoeksvoorstellen te beoordelen, en handreikingen voor organisaties die de doelgroep willen betrekken en voor cliëntreferenten.

Een geïnterviewde expert op het terrein van gezondheidsverschillen vertelt dat de mensen die nu meestal participeren, vaak patiëntenverenigingen en hun achterban, geen afspiegeling zijn van de samenleving, met name wat betreft opleiding en migratieachtergrond. Het is waarschijnlijk dat dit ook geldt voor proefpersonenleden in toetsingscommissies, vanwege de eisen die worden gesteld, bijvoorbeeld minimaal hbo-niveau. Ook is er volgens deze geïnterviewde vaak maar één persoon

351 Van den Muijsenbergh 2018, p. 116; Van den Muijsenbergh 2016, p. 284-285; Van den Muijsenbergh 2019, p. 1-5.

352 En/of patiëntenorganisaties, naasten of nabestaanden van patiënten, of gezonde vrijwilligers.

vanuit het perspectief van de doelgroep betrokken, tegenover veel meer mensen vanuit de wetenschap/artsen/onderzoekers. Dat kan een verklaring zijn voor bijvoorbeeld het feit dat wervings- en andere proefpersoneninformatie nu voor veel mensen niet begrijpelijk is.

In tabel 3.11 zien we dat participatie gemiddeld genomen regelmatig wordt ingezet. Wat opvalt is dat deze inzet bij investigator-initiated onderzoek meer voorkomt dan bij industry-sponsored onderzoek. Bij de laatste groep geeft bijna de helft van de respondenten aan dat participatie nooit voorkomt. We hebben in de enquête aan de respondenten die aangeven wel (eens) participatie in te zetten verder doorgevraagd naar de vormen van participatie die worden gebruikt. In tabel 3.12 zien we de uitkomsten hiervan. Het meelesen bij proefpersoneninformatie (PIF's en andere vormen) komt het meest voor: 60% van de indieners die participatie inzetten, doen dit onder meer hiervoor. Ook in eerdere stadia komt het echter geregeld voor dat potentiële proefpersonen worden gevraagd mee te denken. Voor de meer onderzoekstechnische activiteiten (onderzoeksvragen opstellen, analyse van resultaten) is de inzet zeer beperkt.

Tabel 3.11 Betrekken indieners (potentiële) proefpersonen of patiënten bij opzetten of uitvoeren van onderzoek? (n=569)

	Alle indieners	Investigator initiated	Industry Sponsored
Nooit	30%	25%	48%
Zelden	13%	15%	8%
Soms	23%	25%	13%
Meestal	17%	20%	4%
Altijd	9%	10%	2%
Weet ik niet	8%	4%	24%

Tabel 3.12 Vormen van participatie die worden ingezet door indieners (n=347)

	Alle indieners	Investigator Initiated	Industry Sponsored
In een vroeg stadium meedenken over het te onderzoeken onderwerp	44%	45%	42%
Meedenken over de onderzoeksvragen	24%	26%	8%
Vooraf meedenken/meelesen met het onderzoeksprotocol	41%	42%	33%
Meedenken over de werving van proefpersonen	44%	45%	38%
Meelesen met het PIF en andere informatie voor (mogelijke) proefpersonen	60%	61%	42%
Inspraak tijdens het onderzoek over de uitvoering	25%	26%	25%
Meedenken over analyse van de onderzoeksresultaten	8%	9%	0%
Meedenken bij het verspreiden van de onderzoeksresultaten als het onderzoek is afgerond	36%	38%	8%
Overige	7%	7%	4%

De meeste proefpersonen die wij tijdens de focusgroepen hebben gesproken, hadden zelf niet de behoefte en/of voelden zich niet in staat om mee te denken over de opzet van onderzoek (zoals het onderzoeksonderwerp en onderzoeksvragen), en al helemaal niet over een onderzoeksagenda. Zij lieten dit liever over aan patiënten-/belangenorganisaties. Eén patiënt leest mee met deelnemersinformatie. De focusgroepeelnemers vinden het wel van belang dat het perspectief van (mogelijke) proefpersonen goed wordt meegenomen, omdat die echt andere ervaringen kunnen hebben en andere dingen belangrijk kunnen vinden dan wetenschappers en artsen/zorgverleners.

Ook vinden ze het allemaal belangrijk dat onderzoekers tijdens het onderzoek luisteren naar de deelnemers en openstaan voor feedback. Veel van hen geven zelf ook feedback aan de onderzoekers, die volgens sommigen goed wordt opgepakt; anderen hebben hier weinig reactie op gekregen. Eén patiënt heeft zelfs een uitgesproken negatieve ervaring met hoe er tijdens het onderzoek met haar is omgegaan en voelt zich helemaal niet gehoord.

3.5 Analyse en deelconclusie

3.5.1 Wervingsmateriaal

Met betrekking tot de eisen die dienen te worden gesteld aan het wervingsmateriaal voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek volgt uit het juridisch en empirische onderzoek het volgende.

Er zijn weinig regels specifiek gericht op wervingsmateriaal. Voorts blijkt dat wervingsmateriaal en de informatie ter verkrijging van informed consent vaak overlapt of samenvalt. Dat roept de vraag op of splitsing van beide onderwerpen ter bescherming van de proefpersoon wenselijk is.

Noch de juridische analyse, noch de empirische analyse geven aanleiding om een wetswijziging aan te bevelen betreffende het wervingsmateriaal: uit het systeem van de wet volgt dat wervingsmateriaal dient te voldoen aan de algemene uitgangspunten voor patiënteninformatie. Dit is als zodanig ook zo geïnterpreteerd in de literatuur en praktijk, inclusief de wijze van toetsing door toetsingscommissies. De informatiebehoefte bij werving lijkt veelal op de kernpunten voor informed consent. Maar er is ook behoefte aan bondigheid. Wervingsmateriaal hoeft niet alomvattend te zijn, zoals vaak de insteek is bij de PIFs die onderdeel vormen van het wervingsmateriaal, maar dient alle essentialia te bevatten betreffende het onderzoek op neutrale, begrijpelijke en eerlijke wijze. De (regels omtrent) informed consent, later in het proces over werving en toelating, mogen niet worden doorkruist door misleidende informatie, oneigenlijke beïnvloeding of dwang tijdens de fase van de werving. Zodoende dient ook bijzondere zorgvuldigheid te worden betracht bij de werving van kinderen en wilsonbekwame personen alsmede voor irreversibel onderzoek.

Uit het empirische onderzoek bleek wel het belang van toegankelijk wervingsmateriaal en de behoefte om de toegankelijkheid te vergroten. Dit zou ook doelgroepen ten goede moeten komen die in de huidige setting ondervertegenwoordigd zijn in deelname aan onderzoek. Wervingsmateriaal is idealiter opgesteld in begrijpelijke taal, volledig, kort en bondig, (audio)visueel ondersteund, afgestemd op de persoon en doelgroep, door middel van verschillende media en is gecombineerd met een persoonlijk gesprek. Positief ervaren wervingsmaterialen kunnen voordelen hebben voor informed consent en de effectiviteit van werving mogelijk verbeteren. De combinatie van toegankelijkheid/begrijpelijkheid en volledigheid van de informatie wordt echter als een uitdaging

ervaren; dat zien we ook bij het PIF en komt uit de vorige drie evaluaties ook naar voren. Het is duidelijk dat de balans nog niet gevonden is – wellicht zal deze ook nooit gevonden worden. Tegelijkertijd kwam er ook een wens naar voren om toezicht op de toegankelijkheid van wervingsmateriaal niet excessief te regelen. Enkele respondenten zagen een drempel/risico op extra belasting voor zowel onderzoekers als toetsingscommissies bij de toetsing. Bijvoorbeeld het verwerken van een brochure naar een video in nieuw wervingsmateriaal, dient ook voorgelegd te worden aan de METC als amendement met alle gevolgen van dien, vanwege de plicht om al het wervingsmateriaal ter toetsing voor te leggen. Vanuit het perspectief van proefpersonenbescherming kan de vraag gesteld worden of een dergelijk uitgebreide a priori toetsingsplicht noodzakelijk is. Geconcludeerd kan worden dat er vanuit het perspectief van proefpersonenbescherming geen noodzaak is voor wijzigingen in de tamelijk ongespecificeerde eisen die worden gesteld aan wervingsmateriaal. De bevindingen illustreren de afweging tussen gewenste zekerheid over de bescherming van proefpersonen, liefst maximaal toegespitst op het individuele niveau, en de beschikbare tijd en middelen die aan medisch onderzoek gereguleerd door de WMO inherent is. De regeling rondom wervingsmateriaal lijkt, wellicht juist door de open normering, in staat met weinig problemen een goede en werkbare balans te vinden tussen proefpersonenbescherming en het niet onnodig belemmeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

3.5.2 Informed consent

Met betrekking tot de vraag of de situatie voor het naleven van het vereiste van informed consent is verbeterd volgt uit het juridische en empirische onderzoek het volgende.

Sinds de laatste wetsevaluatie zijn verschillende initiatieven genomen om de moeilijkheden rondom informed consent in WMO-studies op te lossen. Zo zijn er initiatieven geweest ter verbetering van het template voor informed consent. Sommige projecten ter verbetering van de leesbaarheid van PIF's lijken nog lopend. Andere initiatieven lijken wel te zijn afgerond, maar worden niet geactualiseerd. Wettelijke maatregelen zijn getroffen voor onderzoek met deferred consent alsook voor onderzoek met het gebruik van gegevens en lichaamsmaterialen na het overlijden van proefpersonen. Daarnaast is ook elektronische toestemming van proefpersonen voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek onder voorwaarden thans toegestaan.

De meeste problemen die in eerdere evaluaties geconstateerd werden lijken echter niet te zijn opgelost, maar te persisteren. Bovenal blijkt uit ons onderzoek dat proefpersonen moeite blijven houden met informatie opgenomen in de PIF's. Dit komt volgens respondenten vanuit het perspectief van proefpersonen, onderzoekers en toetsingscommissies doordat het PIF naast/tegelijk met de functie van informatievoorziening een juridisch document is, waarin zaken als aansprakelijkheid en privacy juridisch goed moeten worden vastgelegd; dit vormt een uitdaging in combinatie met de wens van korthed en begrijpelijk taalgebruik. Proefpersonen willen graag heldere informatie over het doel van het onderzoek en wat het kan opleveren; wat het onderzoek precies inhoudt; wat er van de proefpersoon wordt verwacht; en wat dit betekent voor de belasting van de proefpersoon. Zij willen praktische informatie; informatie over veiligheid, risico's en nadelen, ook op de lange termijn; informatie over wat er met de gegevens gebeurt en informatie over vrijwilligheid en de mogelijkheid om op ieder moment de deelname te stoppen.

De onderzoeksresultaten illustreren opnieuw een spanning tussen de wensen van het individu en de doelen van onderzoek. Alles bij elkaar wensen proefpersonen bovenal dat de verstrekte informatie zo

helder mogelijk is, compleet, maar ook afgestemd op de wensen van de proefpersoon. Deze onderzoeksresultaten lijken niet per se te vragen om juridische aanpassingen, maar vereisen wel een andere wijze van informeren. Leesbaarheid en toegankelijkheid van de informatie blijft een aandachtspunt, en er moet meer aandacht komen voor de andersoortige wensen van proefpersonen, bijvoorbeeld van anderstaligen en laaggeletterden. Dit laatste ook om de deelname van proefpersonen zo representatief als mogelijk te laten zijn.

Verder zijn er bijkomende ontwikkelingen waarbij lopend onderzoek naar de implicaties voor informed consent gewenst is. In de WMO context zijn er nieuwe regels over deferred consent bij onderzoek, het gebruik van gegevens en lichaamsmaterialen na het overlijden van proefpersonen, en mogelijkheden voor elektronische toestemming. Maar al deze ontwikkelingen zijn nog te recent om conclusies te genereren. Echter, de implicaties van deze nieuwe regels zijn potentieel significant. E-consent betekent bijvoorbeeld extra privacy risico's, en het is onduidelijk of deze voldoende gewaardeerd worden in de procedure van informed consent. Daarom zouden zij idealiter eerder onderzocht worden dan pas bij de volgende evaluatie.

Zo is ook lopend onderzoek gewenst naar de procedures over informed consent in studies met componenten die zich afspelen op het snijvlak van WMO- en niet-WMO-plichtig onderzoek. Ontwikkelingen op dit snijvlak worden beschreven over het geheel van deze WMO-evaluatie. Bijvoorbeeld onder verwijzing naar biobank opslag en onderzoek met materialen die voortkomen uit WMO onderzoek, of onderzoek waarbij een a-typische onderzoeksopzet gebruikt worden in een niet-WMO gedeelte bij WMO onderzoek. Terwijl zulke situaties en de impact op informed consent niet expliciet zijn uitgevraagd in het empirische gedeelte, vanwege de toespitsing van deze evaluatie, lijken hier wel degelijk zorgen te bestaan. Deze zorgen zijn terug te vinden in de buitenlandse literatuur, maar zijn niet beschreven in de Nederlandse context. De evaluatoren speculeren hier enigszins door te concluderen dat er weinig mogelijkheden of verzamelpunten zijn ingesteld om zorgen over zulke onderzoeksopzetten of onderzoeksdilemma's te uiten op nationaal grondgebied.

3.5.3 Proefpersonenverzekering

Over de mate waarin de proefpersonenverzekering de noodzakelijke bescherming biedt aan proefpersonen blijft twijfel bestaan. Er zijn nauwelijks klachten, claims en casuïstiek. Wel geven, zoals hiervoor ook besproken, veel respondenten in het empirisch onderzoek aan dat de proefpersoneninformatie te complex is, waaronder de informatie over de proefpersonenverzekering. Ook zijn er volgens velen zoveel uitsluitingsgronden dat de vraag is of het in de praktijk mogelijk is om een succesvolle claim in te dienen bij schade na deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zo staat er in de proefpersoneninformatie vaak een uitgebreide lijst met alle mogelijke bijwerkingen; als een proefpersoon later last krijgt van een van die bijwerkingen, valt dat niet onder de verzekering, omdat iemand het risico daarop kende en heeft aanvaard met het ondertekenen van het PIF. Door de hoeveelheid en ingewikkeldheid van de informatie (onder meer door juridische formuleringen) hebben veel respondenten echter ook zorgen of proefpersonen deze risico's echt kunnen overzien en of er daarmee informed consent is op het punt van de proefpersonenverzekering. Wanneer vervolgens schade ontstaat, gaat de proefpersoon een ingewikkelde procedure tegemoet waarbij de bewijslast bij hem ligt, zonder ondersteuning en in een voor de proefpersoon – vanwege de ontstane

ziekte of andere schade – kwetsbare periode. De toegang tot de proefpersonenverzekering zou daarom vereenvoudigd moeten worden.

Wij menen op basis van het juridisch en empirisch onderzoek dat moet worden gekeken naar een vorm van verzekering die proefpersonen en hun eventuele nageslacht bij deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek meer bescherming en zekerheid biedt.

Zolang er geen andere verzekeringsvorm bestaat, dient het volgende te worden gewijzigd:

- 1 Herschrijf de bestaande tekst van bijlage B bij het PIF ‘in positieve zin’, bijvoorbeeld: ‘U bent alleen verzekerd voor schade die groter is dan verwacht of die zich onverwacht voordoet door deelname aan dit onderzoek. U bent niet verzekerd voor alle andere vormen van schade (schade zoals genoemd in het PIF, schade door niet opvolgen van instructies en schade bij onderzoek naar een bestaande behandelmethode).’
- 2 Herschrijf de bestaande tekst van bijlage B bij het PIF ‘in negatieve zin’, bijvoorbeeld: ‘U bent niet verzekerd voor schade zoals genoemd in het PIF, schade door niet opvolgen van instructies en schade bij onderzoek naar een bestaande behandelmethode. U bent alleen verzekerd voor schade die groter is dan verwacht of die zich onverwacht voordoet.’
- 3 Neem in het model-toestemmingsformulier een regel op over instemming met de omvang van de proefpersonenverzekering: ‘Ik stem in met de in bijlage B genoemde omvang en beperkingen van de proefpersonenverzekering.’
- 4 Stel een aangepast PIF en model-toestemmingsformulier op voor fase-1 onderzoek met het oog op nieuwe technologische ontwikkelingen waarvan de mogelijke impact nog niet is in te schatten en waarvoor er dus geen ‘uitsluitingsgronden’ zijn.

Zeker zolang de proefpersonenverzekering hetzelfde blijft, maar ook als die wordt aangepast, is duidelijke informatievoorziening hierover aan proefpersonen heel belangrijk om te kunnen voldoen aan de eis van informed consent.

3.5.4 Participatie en de positie kinderen en wilsonbekwame proefpersonen

Ons viel op dat de WMO geen expliciete aandacht besteedt aan de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO gaat evenmin expliciet in op de participatie in de besluitvorming over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen. Beide gevallen van participatie zijn inmiddels wel in de praktijk opgenomen als aandachtspunten.

De bescherming en participatie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen het volgende. De deelname van deze groepen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek blijft een lastige aangelegenheid onder de WMO, ook vanuit mensenrechtelijk oogpunt. Enerzijds beoogt de WMO – overigens even als de CTR, MDR en IVDR – deze groepen niet systematisch uit te sluiten van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, maar anderzijds wordt deelname van deze groepen aan onderzoek beperkt om de leden van deze groepen niet aan onevenredige bezwaren en risico’s bloot te stellen. Die deelname wordt beknot omdat de leden van deze groepen zelf geen geïnformeerde

toestemming voor deelname kunnen geven. Soortgelijke regels gelden overigens ook voor zwangere en borstvoeding gevende vrouwen, maar die hebben we niet separaat bestudeerd.

Dit dilemma kan deels worden ondervangen door kinderen en wilsonbekwame personen maximaal te laten participeren in de besluitvorming over deelname. Dat sluit aan bij huidige mensenrechtelijke standpunten. Ook anderszins moeten kinderen en wilsonbekwame personen maximaal deelnemen aan het ontwerpen en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zeker als dit gevolgen voor hen kan hebben. Dit lijkt bovenal te vragen om een passende opstelling door de uitvoerders van medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarbij de mensenrechten centraal staan. Hierbij moet ook aandacht blijven voor het zo begrijpelijk mogelijk informeren van deze groep. Wij zien geen noodzaak om dit via wetgeving te regelen, maar denken dat dit het best door uitvoerders zelf in overleg met vertegenwoordigers van proefpersonen en anderen kan gebeuren en door participatie wettelijk vast te leggen.

3.5.5 Irreversibele ingrepen

Met betrekking tot de vraag of medisch-wetenschappelijk onderzoek dat irreversibele ingrepen omvat een ander toetsingsregime vergt, kwam uit ons onderzoek geen duidelijk antwoord naar voren. De belangrijkste bevinding is dat de uitvoerders van onderzoek niet mogen suggereren dat de gevolgen van medisch-wetenschappelijk onderzoek alleen reversibel zijn. Dat betekent dus in de eerste plaats dat er juist wervingsmateriaal en materiaal voor informed consent moet komen. Wat ons betreft zijn er thans geen aanwijzingen dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met (mogelijk) irreversibele effecten op een andere wijze moet worden beoordeeld.

3.5.6 Overige observaties

Onder meer de CCMO geeft in het empirisch onderzoek aan dat mensen de term proefpersoon als vervelend (kunnen) ervaren. Dit omdat de term proefpersoon suggereert dat ze een soort proefkonijn zijn. Er lijkt een voorkeur voor de term 'onderzoeksdeelnemer'. Wij hebben deze term niet overgenomen, omdat de WMO spreekt over proefpersonen.

4

Functioneren van de METC's

4.1 Inleiding

Nederland kent twee verschijningsvormen van toetsingscommissies: de CCMO en de erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's). Dit hoofdstuk gaat in op het functioneren van de METC's en hoofdstuk 5 belicht het functioneren van de CCMO.

Onderzoeksvragen

In deze WMO evaluatie hebben we de volgende vragen gesteld, waarbij we ons hebben laten leiden door de doelstellingen van de wet, de achterliggende veronderstellingen over het functioneren van het toetsingssysteem en de uitkomsten uit de vorige evaluaties.

- 1 Op welke wijze worden de METC's gefinancierd? Hoe werkt de financiering van de toetsingscommissies in andere EU-lidstaten en hoe verhoudt zich dit tot de onafhankelijkheid en de capaciteitsplanning van de METC's?
- 2 Is de expertise van iedere METC ten aanzien van geavanceerd onderzoek voldoende gegarandeerd?
- 3 Zijn de METC's voldoende toegerust op hun toezichhoudende taak bij lopend onderzoek?

Aanpak van het onderzoek

In dit hoofdstuk ligt de nadruk op de periode 2017 - heden conform de onderzoeksperiode van deze wetsevaluatie. De empirische bevindingen zijn gebaseerd op de volgende onderzoeksmethoden:

- Documentstudie, waaronder wet- en regelgeving; de aanbevelingen van de derde wetsevaluatie; de jaarverslagen van de METC's van de periode 2017-2022, CCMO-richtlijnen;
- Vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies (CCMO en METC's);
- Vragenlijstonderzoek onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- Focusgroep onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- (Verdiepende) interviews met secretarissen van METC's (n=5), NVMETC;
- Focusgroep onder de METC-leden (voorzitters, n=6) en secretarissen (n=7, waarvan één jurist).

De vragenlijst voor toetsingscommissie is ingevuld door 140 respondenten die als voorzitter (n=11), lid (n=138), secretaris (n=32) zijn verbonden aan de METC. Voor een overzicht van de respondenten van de CCMO (zie paragraaf 5.1) en van de indieners (zie paragraaf 2.9). Zie voor een uitgebreide beschrijving van de aanpak paragraaf 1.5.

Opbouw van het hoofdstuk

We typeren als eerste het Nederlandse toetsingssysteem dat ten grondslag ligt aan de wijze waarop de samenstelling en organisatie zijn geregeld (paragrafen 4.2 tot en met 4.4). Vervolgens bestuderen we hoe de taken door de METC's in de praktijk worden vormgegeven (paragraaf 4.5) en hoe de samenwerking met andere METC's plaatsvindt (paragraaf 4.6). Tot slot volgt een concluderend deel (paragraaf 4.7).

4.2 Kenmerken van het Nederlandse toetsingssysteem

In hoofdstuk 5 over het functioneren van de CCMO wordt in paragraaf 5.2 de ontstaansgeschiedenis van de toetsingscommissies geschetst. Hieronder beschrijven we een aantal bijzondere kenmerken van het Nederlandse toetsingssysteem.

Het Nederlandse toetsingssysteem kent een decentrale inrichting met perifere METC's die de status hebben van zelfstandig bestuursorganen (ZBO's) net als de CCMO. De meeste METC's zijn van oudsher verbonden aan instellingen en een groot deel van de METC-leden zijn werkzaam in deze instelling(en).³⁵³ De instellingen hebben daardoor een grote mate van zelfstandigheid en verantwoordelijkheid voor het scheppen van de randvoorwaarden (financiering, het aanbieden van kantoor- en vergaderruimte of het stimuleren dat medewerkers zich aanmelden voor de commissie) om commissies goed te laten functioneren. In theorie zou die verbondenheid beide partijen voordelen kunnen opleveren: de toetsingscommissies beschikken daarmee over expertise vanuit de praktijk van onderzoek en omgekeerd profiteren de instellingen van de leerervaringen die medewerkers hebben opgedaan als lid van de toetsingscommissie. In de parlementaire stukken en beleidsdocumenten zijn dit soort overwegingen niet teruggevonden.

De METC's beoordelen of het omschreven onderzoek in een protocol ethisch en medisch-wetenschappelijk aanvaardbaar is ('de integrale beoordeling') en voldoet aan de wettelijke eisen zoals informed consent en verzekering. Deze integrale beoordeling stelt samen met de komst van toenemende regulering vanuit de EU hoge eisen aan de samenstelling en het functioneren van toetsingscommissies. Binnen de EU is het meer gebruikelijk om het medisch-wetenschappelijke en het ethische deel gescheiden te beoordelen (zie hoofdstuk 2).

Door de aanwezigheid van meerdere bevoegde instanties en toezichthouders (CCMO, CBG, IGJ en METC's) zijn de kennis en personele capaciteit verspreid over veel organen en is er voortdurend

³⁵³ Andere landen (zie casus Frankrijk bijlage Q) kennen weliswaar ook decentrale elementen, maar daar zijn, zover we hebben kunnen nagaan, de toetsingscommissies niet formeel verbonden aan instellingen die ook als verrichter/indieners opereren.

afstemming nodig. De toezichhoudende actoren hebben een beperkt instrumentarium. In de beleidsreconstructie van de CCMO is een overzicht van het instrumentarium van de CCMO opgenomen. Een reflectie hierop is wenselijk aangezien de CCMO in feite alleen het intrekken van een vergunning als sturingsmogelijkheid heeft, terwijl een breder pakket aan maatregelen meer mogelijkheden van sturing geeft (bijv. last onder bestuursdwang, aanwijzing of plan van aanpak). Voor de METC's (en de CCMO) geldt dat als zij toezicht willen houden op de uitvoering van het onderzoek - een deel van die taak is ook toebedeeld aan de IGJ (zie paragraaf 4.5.3 en in het volgende hoofdstuk, paragraaf 5.3.7 Toezicht op METC's). Tot slot kan het ministerie van VWS door de ZBO-status van de CCMO en METC slechts in beperkte mate (bij)sturen.

Bovengenoemde kenmerken zorgen ervoor dat het voor de perifere toetsingscommissies een opgave is om voldoende kennis en capaciteit in huis te hebben die nodig zijn om beoordelingen uit te voeren conform de Europese verordeningen nu en in de toekomst. Dit wordt verder in dit hoofdstuk belicht.

4.3 Ontwikkelingen in het functioneren van METC's

In deze paragraaf belichten we een aantal thema's om de ontwikkelingen in het functioneren van de METC's nader te duiden. Achtereenvolgens gaan we in op de erkenningseisen en de rol van de CCMO, het aantal erkende METC's en beoordeelde protocollen en recente ontwikkelingen sinds de vorige evaluatie.

4.3.1 Erkenningseisen en de rol van de CCMO

De CCMO is op grond van artikel 16, eerste lid, WMO belast met de erkenning van de METC's. Door erkenning wordt een commissie bevoegd een onderzoeksprotocol te beoordelen als bedoeld in de wet. WMO-plichtig onderzoek (incl. het onderzoek dat onder de CTR, MDR en IVDR valt) mag alleen worden verricht wanneer een erkende METC (of in bepaalde gevallen de CCMO) een positief oordeel heeft gegeven over het onderzoeksprotocol. Aan het functioneren van de METC's worden diverse eisen gesteld in wet- en regelgeving.

In artikel 16, tweede lid, van de WMO in 1999 stonden vijf voorwaarden genoemd waaraan een METC dienden te voldaan om voor erkenning in aanmerking te komen; thans zijn dit er acht (tabel 5.1). Allereerst komt een METC alleen in aanmerking voor erkenning wanneer wordt voldaan aan de eisen voor de samenstelling van de commissie. Een METC dient in elk geval te bestaan uit een of meer artsen (en een kinderarts als het gaat om onderzoek met proefpersonen jonger dan 16 jaar), deskundigen op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie en de ethiek, een persoon die 'het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon', alsmede (bij onderzoek met medische hulpmiddelen) een persoon die deskundig is op het gebied van medische hulpmiddelen, en (bij onderzoek met geneesmiddelen) personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie (art. 16 lid 2 onder a WMO). De in deze bepaling genoemde disciplines vormen volgens de wetgever een minimumeis. De leden hebben zitting in de commissie vanwege hun deskundigheid en niet op basis van belangenbehartiging. De wetgever

achte het onwenselijk om een bepaalde verhouding in de aantallen van deskundigen voor te schrijven, omdat dit de indruk zou wekken dat sprake is van belangenbehartiging.³⁵⁴

Daarnaast kan de CCMO nadere eisen stellen over de opleiding en ervaring van de leden van de commissie (art. 16 lid 2 onder b WMO). Dat is gebeurd in de *Richtlijn inzake de vaststelling van eisen betreffende de deskundigheid en geschiktheid van leden van de METC's*.³⁵⁵ Daarin zijn onder meer nadere voorwaarden gesteld met betrekking tot de disciplines van arts, kinderarts, jurist, methodoloog, ethicus, beoordelaar vanuit invalshoek proefpersoon, deskundige op het gebied van medische hulpmiddelen, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. De CCMO heeft bij instellingsgebonden METC's de extra eis gesteld dat ten minste één lid van buiten de instelling afkomstig dient te zijn. Verder zijn eisen gesteld aan (de openbaarmaking van) nevenfuncties van commissieleden.

De leden van een METC worden benoemd voor een periode van ten hoogste vier jaar en kunnen maximaal twee maal worden herbenoemd voor telkens een periode van ten hoogste vier jaar (art. 16 lid 2 onder c WMO).

In de richtlijn *Organisatie en werkwijze METC's* wordt daarnaast voorgeschreven dat het reglement van een METC dient te voorzien in een behoorlijke regeling van haar organisatie en haar werkwijze, waaronder de samenstelling, onafhankelijkheid en de wijze van vergaderen en besluitvorming vallen. Daarbij gaat het om de beschrijving van procedures voor werving, (her)benoeming, ontslag en vervanging van commissieleden. Het reglement moet daarnaast aangeven op welke wijze is voorzien in medewerking door andere deskundigen met het oog op de aard van het te beoordelen onderzoeksprotocol (art. 16 lid 2 onder d WMO). Het kan namelijk voorkomen dat de commissie wordt geconfronteerd met een onderzoeksvorstel waarvan niet de juiste deskundigheid in de commissie aanwezig is.³⁵⁶ Verder moet uit het reglement blijken wat de werkingsfeer van de commissie is, oftewel 'voor welke kring zij werkzaam zal zijn' (artikel 16 lid 2 onder e WMO). De werkingsfeer kan zich beperken tot een bepaalde instelling of een regio, maar kan ook een categorale invulling krijgen (bijvoorbeeld ten aanzien van instellingen binnen een bepaalde gezondheidssector).³⁵⁷ In het reglement dient ook te worden opgenomen met welke middelen de METC in haar kosten voorziet en of de commissieleden een vergoeding krijgen voor hun werkzaamheden. Als de METC van indieners – op grond van artikel 20 van de WMO – een vergoeding vraagt, dan dient dit ook in het reglement te worden opgenomen. De CCMO heeft een modelreglement voor METC's opgesteld. Bovendien moet het reglement voorzien in de onafhankelijkheid ten opzichte van de organisatie die de commissie heeft ingesteld (art. 16 lid 2 onder f WMO).

354 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 30-31.*

355 De laatste versie van deze richtlijn dateert van 19 februari 2020, *Stcrf.* 2020, 9635.

356 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 31.*

357 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 31.*

Artikel 16, tweede lid, onderdeel h, van de WMO legt als erkenningseis neer dat aannemelijk moet zijn dat aan de te erkennen METC voldoende protocollen ter beoordeling worden neergelegd. De CCMO dient het minimale aantal jaarlijks te beoordelen protocollen vast te stellen. Dit aantal is in de toelichting op de Richtlijn vastgesteld op tien protocollen.

Tabel 4.1 Vergelijking randvoorwaarden voor erkenning van METC's

WMO 1996, Artikel 16 tweede lid	WMO (2022), artikel 16 tweede lid
Sub a. De deskundigen die in de commissie aanwezig moeten zijn.	Sub a
Sub b. De commissie dient in het reglement aangeven op welke wijze de commissie zo nodig specifieke deskundigheid zal inroepen.	Sub d
Sub c. De werkingssfeer van de te erkennen commissie (voor welke kring zij werkzaam is)	Sub e
Sub d. De commissie dient hun werkwijze op een behoorlijke wijze vast te leggen in een reglement.	Sub g
Sub e. De CCMO kan een grens vaststellen zodat een commissie voldoende toetsingsarbeid verricht om ervaring met het beoordelen van experimenten te kunnen opbouwen en te behouden*.	Sub h
	Sub b. De CCMO kan nadere eisen stellen over de opleiding en ervaring van de leden van de commissie.
	Sub c. De termijnen voor (her)benoeming.
	Sub f. De commissie moet in het reglement voorzien in de onafhankelijkheid ten opzichte van de organisatie die de commissie heeft ingesteld.

*Sinds 2001 hanteert de CCMO een minimumgrens van 10 protocollen beoordelingen per jaar, gemeten over drie kalenderjaren.

4.3.2 Het aantal erkende METC's en beoordeelde protocollen

In het volgende hoofdstuk over de CCMO wordt de historische context van de ontwikkelingen in het aantal METC's vanaf de inwerkingtreding van de WMO weergegeven. Het aantal erkende METC's is in de afgelopen 5 jaar verder afgenomen. Deze ontwikkeling is de vorige evaluatie ook al waargenomen. In 2018 waren er 21 METC's actief naast de CCMO. In 2023 zijn dit er nog 14. Wat is er in de tussenliggende periode gebeurd?

- METC Slotervaartziekenhuis en Reade en Independent Review Board Nijmegen hebben hun werkzaamheden in 2019 beëindigd.
- Per 1 juni 2019 is de METC Leiden Den Haag en Delft ontstaan uit een fusie van de Commissie Medische Ethiek en de Medisch-Ethische Toetsingscommissie Zuidwest Holland.
- In 2019 is METC Twente gefuseerd met MEC-U.

- Per 1 januari 2022 is NedMec ontstaan uit fusie METC Utrecht, prinses Maxima Centrum (kinderkanker) en METC AvL.
- Per 1 januari 2023 is de METC Amsterdam UMC ontstaan uit een fusie tussen METC VU Medisch Centrum en METC AMC.

Kenmerken van de huidige 14 erkende METC's zijn opgenomen in tabel 5.2. We onderscheiden drie soorten METC's: grotere METC's verbonden aan een universitair medisch centra (UMC's) of groep van ziekenhuizen en academische centra (9), specifieke METC gericht op de farmacie (biomedisch-wetenschappelijk onderzoek), niet instellingsgebonden (1) en kleinere METC's (4). De METC's zijn in deze tabel gesorteerd op het aantal primaire beoordelingen in 2022.³⁵⁸ Het aantal primaire beoordelingen door de toetsingscommissies (inclusief de CCMO) kende de afgelopen jaren een licht dalende trend van 1657 in 2017 naar 1544 in 2021, een daling van 7%. In 2022 daalde dit aantal naar 1277, een verlaging van 30% t.o.v. 2017 (zie paragraaf 2.2 voor een verdere duiding van de kerncijfers). Het aantal primaire beoordelingen door de CCMO was de afgelopen jaren stabiel tussen 52-58 per jaar.

Sinds de vorige evaluatie zijn drie Europese verordeningen (CTR, MDR en IVDR) van kracht geworden. De recente verordeningen stellen hogere eisen aan de toetsingscommissie in termen van expertise en capaciteit (zie hoofdstuk 3). Eén van de consequenties van bijvoorbeeld de CTR is dat landelijke organisaties zoals de CCMO en CBG meer ondersteuning zijn gaan geven aan METC's. Uit tabel 4.2 blijkt dat niet alle METC's in volle breedte meedoen aan alle EU-studies. De kleinere METC's doen niet meer mee aan de beoordelingen in het kader van geneesmiddelenonderzoek als gevolg van de Clinical Trials Regulation (CTR).

358 Vanuit kwaliteitsoverwegingen en ter waarborging van de ervaring van de commissies heeft de CCMO sinds 1 januari 2001 het minimale aantal te beoordelen onderzoeksprotocollen op gemiddeld tien protocollen per jaar vastgesteld, gemeten over een periode van drie kalenderjaren (zie het volgende hoofdstuk, paragraaf 5.3.6 Erkenning van METC's).

Tabel 4.2 Overzicht van de huidige erkende METC's (2023), het aantal primaire beoordelingen (2022) en welke EU-studies beoordeeld mogen worden

Erkende METC's	Aantal primaire beoordelingen WMO-plichtig onderzoek in 2022	CTR#	MDR#	IVDR#
METC Amsterdam UMC	183	X	X	X
Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO)	181	X		X
METC Erasmus Medisch Centrum Rotterdam	168	X	X	X
METC Oost-Nederland	167	X	X	X
METC NedMec	125	X	X	X
METC Leiden Den Haag Delft (LDD)	108	X	X	X
Medical Research Ethics Committees United (MEC-U)	104	X	X	X
METC Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)	91	X	X	X
METC Academisch Ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht (azM/UM)	82	X	X	X
METC Brabant	59	X	X	X
METC Z	20		X	X
METC Isala klinieken Zwolle (Isala)	18			
METC Máxima Medisch Centrum (MMC)	12		X	
Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek (RTPO)	10		X	X
Totaal	1328	10	12	12
Totaal aantal beoordeelde onderzoeksdoosier ³⁵⁹	1386*			

*Aantal primaire beoordelingen door de CCMO in 2022 is 58.

* Gebaseerd op de informatie uit de METC-jaarverslagen 2022.

4.3.3 Recente ontwikkelingen sinds de vorige evaluatie

In december 2021 heeft de CCMO het format voor de METC-jaarverslagen herzien en verplicht gesteld voor 2022. De verwachting is dat METC's een compacter jaarverslag zullen maken in vergelijking met voorgaande jaren.³⁶⁰

In het kader van kwaliteitsbevordering heeft de Nederlandse vereniging van METC's (NVMETC) een notitie opgesteld, getiteld "Kwaliteitsbevordering METC's vanaf 2020". In deze notitie zijn er verschillende aanbevelingen gedaan tot kwaliteitsverbetering van de werkwijze van de METC's. Tot deze aanbevelingen behoort een voorstel tot een jaarlijkse zelfevaluatie door de METC's. Daarnaast is aangeraden dat commissieleden vooraf aan de METC-benoeming eenmaal een vergadering van de

³⁵⁹ CCMO 2022.

³⁶⁰ CCMO 2021.

eigen METC bijwonen en eenmaal per benoemingsperiode van 4 jaar bij de vergadering van een andere METC aansluiten (Jaarverslag METC Utrecht 2019).

In de derde evaluatie zijn in totaal 32 aanbevelingen geformuleerd.³⁶¹ In deze evaluatie is voor elke aanbeveling een actor als eindverantwoordelijke benoemd. Opvallend hierbij is dat primair gekeken is vanuit een juridisch perspectief: de toebedeling van deze verantwoordelijkheden is in lijn met die in de wet- en regelgeving. Tegelijkertijd moet worden geconstateerd dat deze aanpak op een aantal fronten schuurt met de Nederlandse praktijksituatie. Een aantal taken en verantwoordelijkheden zijn verdeeld over meerdere actoren (ook wel de 'keten' genoemd) en hierdoor is er een grote mate van onderlinge afhankelijkheid bij een taakuitvoering. In de komende hoofdstukken zullen we zien dat er in dit speelveld vaak afstemming, coördinatie en/of samenwerking met andere actoren nodig is om zaken voor elkaar te krijgen. De toebedeling van taken aan een actor vanuit een juridisch perspectief kan tot gevolg hebben dat de andere actor(en) 'achterover gaan leunen'. Hieronder volgen een aantal voorbeelden van aanbevelingen waarbij de toebedeling van verantwoordelijkheden schuurt met de praktijksituatie.

Aanbeveling 16 het meer waarborgen voor onafhankelijkheid instellingsgebonden METC's is toebedeeld aan de overheid, wetgever, ministerie VWS. De METC's en de instellingen waaraan zij verbonden zijn zouden ook zelf stappen kunnen zetten om de onafhankelijkheid sterker te waarborgen.

Aanbeveling 20 de instantie die de commissie heeft ingesteld dient zorg te dragen voor een betere toerusting van de METC's en de CCMO voor hun taak. Deze verantwoordelijkheid is echter alleen aan de instellingen toebedeeld en geldt voor de instellingsgebonden METC's. Er zijn echter nog andere opties mogelijk zoals een gedeeltelijke publieke financiering door VWS of meer inhoudelijke ondersteuning door de CCMO en/of het CBG.³⁶²

Aanbeveling 30 bij het volgen van het verloop van goedgekeurde studies dienen de METC's meer systematisch gebruik te maken van hun bevoegdheden. Deze taak is toebedeeld aan de METC's. Echter in de aanbeveling is ook vermeld dat er in de CCMO-Richtlijn organisatie en werkwijze hieraan uitwerking dient te worden gegeven. Om deze reden is het tevens van belang de CCMO als verantwoordelijke te benoemen.

Een eerste schets van de ontwikkelingen na de derde wetsevaluatie op relevante thema's en aanbevelingen gekoppeld aan de METC's is terug te vinden in Bijlage N. Wat opvalt op basis van de bestudeerde beleidsdocumenten is dat de meeste aanbevelingen op het gebied van [a] taken

³⁶¹ Ploem 2018.

³⁶² CTR algemene bepalingen (81) De ervaring met Richtlijn 2001/20/EG wijst tevens uit dat een groot deel van de klinische proeven wordt uitgevoerd door niet-commerciële opdrachtgevers. Om de waardevolle bijdrage van dergelijke niet-commerciële opdrachtgevers optimaal te benutten en het onderzoek verder te stimuleren, worden de lidstaten opgeroepen om maatregelen te nemen om klinische proeven die door die niet-commerciële opdrachtgevers worden uitgevoerd aan te moedigen.

(aanbevelingen 4, 9, 13 en 25) en het functioneren van de toetsingscommissies (aanbevelingen 14-21) als [b] op het gebied van het toezicht van de CCMO op METC's (aanbevelingen 5, 6, 12 en 27) nog verdere uitwerking lijken te behoeven ('ongoing' zijn). Voor diverse aanbevelingen hebben we geen documentatie gevonden waaruit blijkt dat de aanbevelingen zijn opgepakt. Of voor een aantal aanbevelingen (15: over compensatie en 20: over betere toerusting) zijn wel stappen genomen, maar dit heeft de onderliggende problematiek nog niet opgelost. Tevens lijkt het toezicht van METC's op de uitvoering van het onderzoek (aanbevelingen 30 en 31) geen nieuwe impuls te hebben gekregen, al lijken METC's wel meer moeite te doen (via bijvoorbeeld herinneringen) om rapportages van indieners tijdig te ontvangen. Tenslotte vraagt de derde evaluatie specifieke aandacht voor de toekomstbestendigheid van het toetsingssysteem. In de loop van 2022 is de CCMO een traject gestart om in samenspraak met de METC's, het CBG en andere stakeholders na te denken over de toekomst van het toetsingssysteem.³⁶³

4.4 Samenstelling en organisatie van de METC's

Een erkende METC is een ZBO met een publiekrechtelijk of een privaatrechtelijk karakter afhankelijk van het orgaan dat de METC heeft ingesteld³⁶⁴ en wordt (in tegenstelling tot deels de CCMO en CBG) niet (mede) gefinancierd vanuit publieke middelen. De erkende METC's vallen zoals eerder beschreven niet onder de werking van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen. De METC's hebben voor zaken die niet in de WMO of CCMO-richtlijnen zijn vastgelegd enige mate van beleidsruimte. Hierdoor kunnen variaties in de taakuitoefening van METC's ontstaan.

De samenstelling en organisatie van een METC wordt mede bepaald door de reikwijdte welke (EU-) studies mogen worden beoordeeld en de werkring. Hiervan is afgeleid het aantal commissieleden dat participeert in een METC en de omvang en samenstelling van het bureau/secretariaat.

4.4.1 Samenstelling

Bureau

Het aantal medewerkers op het bureau kent een grote variatie. Gebaseerd op de gegevens uit de METC-jaarverslagen van 2022 varieert het aantal fte bij de kleinere METC's van 0,4-1,7 fte, bij de grotere instellingsgebonden METC's van 3,7-12,4 fte en bij de niet-instellingsgebonden METC is deze 11,7 fte. De meest voorkomende functie, ook in omvang, is de secretarisfunctie. Deze kent ook diverse benamingen naast secretaris, ambtelijk secretaris of wetenschappelijk ambtelijk secretaris. De overige functienamen zijn dusdanig pluriform dat er geen nadere duiding kan worden gegeven van de samenstelling bijvoorbeeld stafmedewerker, secretaresse, beleidsondersteuner of administratief medewerker.

³⁶³ CCMO 2022.

³⁶⁴ De METC's die zijn ingesteld door een publiekrechtelijke rechtspersoon (zoals de UMCG) zijn de zogenaamde a-organen in de zin van artikel 1:1 lid 1 onder a Awb. De METC's die zijn opgericht door privaatrechtelijke rechtspersonen (zoals de Stichting BEBO) zijn de zogenaamde b-organen in de zin van art. 1:1 lid 1 onder b Awb.

In de jaarverslagen van de afgelopen jaren is een terugkerend thema de benodigde uitbreiding van de ondersteuning van het secretariaat voor de verwerking van SAE, SAR- en SUSAR-meldingen³⁶⁵ (bijvoorbeeld METC LDD, 2020) en de uitvoer van de Europese verordeningen (in paragraaf 4.5.4 wordt de toenemende opgave voor METC's om voldoende expertise en capaciteit te organiseren verder uitgewerkt).

Commissie

Artikel 16, lid 2a, WMO regelt de samenstelling van een erkende METC. Om tot een rechtsgeldig besluit te kunnen komen, moeten in de vergadering van de commissie leden van alle door de WMO verplichte disciplines aanwezig zijn. De commissie dient te bestaan uit de volgende verplichte disciplines:

- een of meer artsen, en een kinderarts indien het betreft de toetsing van onderzoeksprotocollen voor onderzoek met een proefpersoon die de leeftijd van zestien jaar nog niet heeft bereikt;
- personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek;
- een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon;
- en die in geval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen tevens bestaat uit een persoon die deskundig is op het gebied van medische hulpmiddelen;
- en die ingeval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen tevens bestaat uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie.

De CCMO heeft via een richtlijn deskundigheidseisen vastgesteld voor de verschillende METC-disciplines, waaraan een te (her)benoemen lid van een METC dient te voldoen. Los van de eisen per discipline gelden enkele algemene voorwaarden voor alle leden van METC's, zoals de eis van onafhankelijkheid. Bovendien dient elk lid zitting te nemen vanuit één discipline (met uitzondering van een combinatie van de disciplines ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog en van de disciplines arts en kinderarts die in één persoon vertegenwoordigd kunnen zijn). Verder worden aan de disciplines specifieke eisen gesteld, bijvoorbeeld ten aanzien van de vereiste opleiding; dat zijn onder meer een BIG-registratie en aantoonbare (werk-/onderzoeks-)ervaring.

Met ingang van 26 mei 2020 zijn de eisen voor de disciplines ethicus en proefpersonenlid aangescherpt. Voor het ethicus-lid geldt dat diens aantoonbare kennis van medische en gezondheidsethiek in het bijzonder betrekking moet hebben op de ethische normering van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor het proefpersonenlid is aanvullend de eis van een specifiek

³⁶⁵ SAE: ernstige ongewenste voorvallen; SAR: vermoedelijke onverwachte bijwerkingen; SUSAR: vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen. Onder de CTR ligt de verantwoordelijkheid voor de beoordeling van SUSARS bij de bevoegde instantie, in dit geval de CCMO, met uitzondering van nationale studies waarbij deze verantwoordelijkheid bij de betreffende METC ligt zolang het product nog niet onder is gebracht bij een ander land.

opleidingsniveau opgenomen. Daarnaast moet hij *relevante* maatschappelijke ervaring hebben, waaruit moet blijken dat hij/zij in staat is de belevingswereld van patiënten te begrijpen en hij/zij een idee heeft van relevante ontwikkelingen in de medische wetenschap.

De kleinere METC's bestaan uit gemiddeld uit 20 commissieleden, bij de grotere instellingsgebonden METC's varieert dit aantal van 30-80 en de niet-instellingsgebonden METC heeft ongeveer 45 leden. Aangezien de meeste METC's aan één of meerdere instellingen (veelal UMC's of een groep van ziekenhuizen soms aangevuld met andere instellingen zoals een hogeschool, verzorgings- en verpleeghuizen, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), NIVEL, Geestelijke Gezondheidszorg inGeest, Instituut Verbeeten) verbonden zijn komen de meeste commissieleden uit deze instellingen. In sommige gevallen komen een aantal leden zoals ethicus, jurist en proefpersonenlid van buiten en zijn soms ethici en juristen lid van meerdere METC's gezien de schaarste aan deze deskundigen. Alleen de METC van de Stichting BEBO is niet verbonden aan een instelling. Opgemerkt dient te worden dat de meeste leden van de METC RTPO ook lid zijn van Stichting BEBO, doordat beide METC's nauw met elkaar samenwerken.³⁶⁶

4.4.2 Organisatorische inbedding van METC's

De METC's (met uitzondering van Stichting BEBO) zijn op diverse manieren organisatorisch ingebed bij een instelling. Bijvoorbeeld:

- Een METC kan zijn ondergebracht in een stichting. Zo is de METC Brabant ondergebracht in de Stichting METC Brabant. Het bestuur van deze stichting wordt gevormd door afgevaardigden van organisaties waar samenwerkingsovereenkomsten mee zijn afgesloten en een onafhankelijk voorzitter. De Stichting faciliteert de bovengenoemde Commissie METC Brabant.³⁶⁷
- Of het bureau van een METC is ondergebracht bij een stafafdeling van een ziekenhuis. Bijvoorbeeld het (ambtelijk) secretariaat van de METC LDD is ondergebracht bij het Directoraat Bestuurlijke en Juridische zaken van het LUMC.³⁶⁸ De secretarissen van de METC's geven aan dat de voorzitter van de commissie feitelijk leidinggevend is voor het inhoudelijke deel van het werk.

Tegelijkertijd functioneren de erkende METC's als ZBO's en vallen in tegenstelling tot de CCMO niet onder de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen, maar wel onder de Awb en de Woo. De taak van een METC als ZBO is het toetsen van onderzoeksprotocollen overeenkomstig het bepaalde bij of krachtens de wet.³⁶⁹

³⁶⁶ RTPO 2022.

³⁶⁷ METC Brabant 2020.

³⁶⁸ METC LDD 2020.

³⁶⁹ Medisch ethische toetsingscommissies | organisaties.overheid.nl.

De vraag is welke varianten nog acceptabel voor de EU zijn in termen van onafhankelijkheid qua organisatorische inbedding (zie paragraaf 2.8).³⁷⁰ De CTR stelt de leden die de aanvraag valideren en beoordelen onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, van de klinische proeflocatie en onderzoekers en van personen die de klinische proef financieren en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding. Het is dan de vraag is het nog aanvaardbaar als het bestuur wordt gevormd door de belangrijkste verrichter/sponsor van de ingediende protocollen of als bureaumedewerkers formeel in dienst zijn van afdelingen die onderzoekers ondersteunen met hun aanvragen.

In de interviews met de secretarissen van METC's wordt aangegeven dat de zorg vooral gericht is op de onafhankelijkheid van de leden van de toetsingscommissie. Deze leden zijn voor een deel werkzaam in de betrokken instelling(en). Hierdoor kunnen de leden onderzoeken beoordelen van de eigen afdeling of medewerkers die ze in de wandelgangen tegen komen. Deze secretaris licht verder toe dat om de onafhankelijkheid van de leden te waarborgen zij niet betrokken mogen zijn geweest bij het opstellen van een protocol van een indiener. Bij alle METC's wordt in iedere vergadering navraag gedaan naar mogelijke belangenverstrengeling; dit betekent bijv. dat de naam van een lid niet op het protocol mag staan en een lid mag ook geen methodologisch advies hebben gegeven. Als er sprake is van belangenverstrengeling doet dit lid niet mee aan de beoordeling en ontvangt na de vergadering aangepaste notulen zodat niet kan worden nagelezen wat er over het onderzoek is besproken.

Als er geen sprake is van belangenverstrengeling kan een lid met een bepaalde expertise een protocol beoordelen van collega's gezien zijn/haar kennis op dit terrein. Volgens een andere geïnterviewde secretaris is het van belang dat de onafhankelijkheid helder is op papier en tevens dient het duidelijk te zijn hoe leden zich hierbij voelen. Sommige leden vinden het niet prettig om onderzoeken van collega's op de afdeling te beoordelen; dit dient te worden gerespecteerd.

370 In de CTR staat het volgende vermeld over de onafhankelijkheid: nr. 18 De personen die de aanvraag beoordelen, moeten onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, de locatie waar de klinische proef doorgaat en de onderzoekers, en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding.

Algemene bepalingen:

11. „ethische commissie”: een onafhankelijk orgaan dat in een lidstaat is gevestigd overeenkomstig het nationaal recht van die betrokken lidstaat en dat de bevoegdheid heeft om oordelen te geven voor de doeleinden van deze verordening, rekening houdend met de opvattingen van leken, met name patiënten en patiëntenorganisaties;

Artikel 9

Personen die de aanvraag beoordelen

1. De lidstaten waarborgen dat de personen die de aanvraag valideren en beoordelen, geen belangenconflicten hebben, onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, van de klinische proeflocatie en onderzoekers en van personen die de klinische proef financieren en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding. Om de onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen zorgen de lidstaten ervoor dat personen die de in de delen I en II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten aannemen en beoordelen, geen financiële of persoonlijke belangen hebben die van invloed zouden kunnen zijn op hun onpartijdigheid. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen.
2. De lidstaten waarborgen dat de beoordeling gezamenlijk wordt verricht door een redelijk aantal personen die tezamen over de nodige kwalificaties en ervaring beschikken.
3. Ten minste één leek deelneemt aan de beoordeling.

4.4.3 Financiering

Twee geïnterviewde secretarissen van twee METC's geven aan dat recent, door de inwerkingtreding van de CTR en MDR, is doorgevoerd dat onderzoekers die geneesmiddelenonderzoek en/of medisch hulpmiddelen onderzoek willen uitvoeren in de aangesloten instellingen moeten betalen voor de beoordeling. Eén secretaris benoemt dat enkele onderzoekers de randen opzoeken door een amendement als niet-substantieel in te dienen om kosten te besparen, terwijl er wel degelijk sprake is van een wijziging.

De niet instellingsgebonden METC is de enige METC die kostendekkend kan werken en dus wordt gefinancierd door de tarieven die voor de aanvragen worden ontvangen. De geïnterviewde secretaris van deze METC licht toe dat zij niet gelieerd zijn aan een organisatie, zelf een pand huren en als stichting de inkomsten en uitgaven goed inzichtelijk kunnen maken. Om deze reden zijn de landelijke tarieven voor de CTR-beoordelingen gebaseerd op de gegevens van deze METC. Het was voor het eerst dat de CCMO zulke financiële processen heeft aangestuurd, waardoor de ruimte van METC's om zelf de tarieven te bepalen steeds verder is afgenomen.

De geïnterviewden secretarissen van METC's geven aan dat het voor de instellingsgebonden METC's lastiger is om de kosten en opbrengsten transparant te krijgen. De inkomsten en uitgaven zijn moeilijk nauwkeurig te bepalen omdat een aantal zaken [a] niet op de begroting staan vermeld bijvoorbeeld huisvesting is om niet of [b] niet goed uit te drukken zijn in geld. Tevens zijn deze METC's afhankelijk van de aangesloten instelling(en) om de financiële situatie sluitend te krijgen.

4.5 Taken van de METC in de praktijk

In grote lijnen is de werkwijze voor alle METC's gelijk. Toch zijn er opmerkelijke accentverschillen in werkwijze door het aantal te beoordelen protocollen. Daarnaast krijgen de te beoordelen EU-studies steeds meer invloed op de werkwijze van beoordelen zoals op de vormgeving van vragenronde met indieners of het onderscheid tussen deel 1 en 2.

4.5.1 Werkwijze

De werkwijze van een METC wordt mede bepaald door de reikwijdte, m.a.w. welke (EU-)studies mogen worden beoordeeld en de werkring. De top 9 METC's qua aantal primaire beoordelingen (tabel 4.2) werken veelal met meerdere kamers: Stichting BEBO (4 kamers), METC Oost-Nederland (3 kamers), METC UMCG (3 kamers), METC NedMed (3 kamers), METC Erasmus MC Rotterdam (2 kamers) en METC azM/UM (2 kamers). De METC LDD werkt op twee verschillende locaties, METC Amsterdam UMC heeft er gezien de fusie bewust voor gekozen om de commissie niet op te delen in kamers om de vermenging van de oorspronkelijke commissie te bevorderen en MEC-U werkt niet met kamers.³⁷¹

371 METC Amsterdam UMC 2022.

De voorzitter heeft een expliciete rol in voorbereiding en tijdens de vergadering.

De METC Brabant^a en de METC Leiden, Den Haag en Delft^b hebben in het jaarverslag van resp. 2022 en 2020 de vaste onderwerpen tijdens elke vergadering benoemd. Dit zijn:

- Belangenverstrengeling ^{a,b}
- Mededelingen/mededelingen van het secretariaat en naar aanleiding van vergaderingen van het dagelijks bestuur ^b
- Veiligheidsmeldingen (SAE's, SAR's, SUSAR's etc.) ^{a,b}
- Relevante informatie van CCMO, NVMETC en VWS e.d. ^a
- Ingekomen stukken (onder andere ingekomen reacties op de beoordelingsbrieven) ^b
- Verzonden stukken ^a
- Notulen (inclusief besluiten) vorige vergadering ^{a,b}
- Verzoeken tot beoordeling van WMO-plichtige studies en van amendementen^{a,b} op eerder beoordeelde studies, reacties van indieners op door de commissie gestelde vragen, verzoeken tot beoordeling van de WMO-plichtigheid van onderzoeksvoorstellen (eventueel met daaraan gekoppeld de vraag om advies over de inhoud van een voorstel) ^a
- Eindrapportages ^b
- Rondvraag ^{a,b}

Een geïnterviewde secretaris van een METC met een kleinere omvang qua primaire beoordelingen bespreekt 2-3 onderzoeksprotocollen per bijeenkomst. Integrale beoordeling betekent bij deze METC dat alle leden meekijken naar het gehele dossier, een ieder heeft wel zijn eigen specialisme en kijkt iets nadrukkelijker naar dat specifieke aspect. Zo kan een arts, ethicus of voorzitter ook een opmerking geven op bijv. het wervingsmateriaal. Deze METC stuurt naar alle leden het te beoordelen dossier op en alle leden maken vooraf een schriftelijke beoordeling. De voorzitter bekijkt alle beoordelingen en zorgt ervoor dat de belangrijkste vragen worden besproken tijdens de vergadering. Er is in deze commissie geen sprake van ongemak omdat een collega een andere collega moet beoordelen. De insteek van deze commissie is ook het verbeteren van het protocol. Volgens de secretaris van deze METC geven onderzoekers terug het fijn te vinden dat er zo inhoudelijk wordt meegekeken omdat het onderzoek er beter van wordt. Het afwijzen van een protocol komt nauwelijks voor en indien nodig kan de voorzitter hiervoor duidelijk argumenten uiteenzetten. De commissie is laagdrempelig en de onderzoekers kunnen altijd even binnenlopen om navraag te doen. De jaarlijkse zelfevaluatie onder de leden van deze commissie laat zien dat zij zich veilig voelen. De toonzetting is duidelijk met scherpe discussies waarbij men het oneens kan zijn met elkaar maar waarbij wel respect voor elkaar is. Dit wordt als prettig ervaren.

Een grotere METC beschrijft in een recent jaarverslag uitgebreid de werkwijze van de commissie bij de WMO-studies.³⁷² Bij de indiening van een onderzoeksdossier controleert een procedurecoördinator of dit dossier compleet is. Hierbij dient het standaardonderzoeksdossier zoals vermeld op de CCMO-website als checklist. Elk dossier krijgt een uniek nummer en dit document wordt opgeslagen in een administratief systeem. Bij geneesmiddelenonderzoek worden een aantal documenten zoals de

372 METC LDD 2020.

Investigator's Brochure (IB) en het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) ter beoordeling naar de klinisch farmacoloog/ ziekenhuisapotheker gestuurd. Als het om een studie gaat met een medisch hulpmiddel of dit is onderwerp van het onderzoek dan wordt de productinformatie voorgelegd aan het METC-lid met expertise op dit gebied. In het algemeen ontvangen de commissieleden een week voor de vergadering de vergaderstukken. Eén van de commissieleden bereidt als referent het onderzoek voor door een referentenadvies in te vullen. Ook leveren het proefpersonenlid, het juristenlid en de methodoloog schriftelijk hun adviezen aan. Indien er op een specifiek thema onvoldoende expertise in de commissie aanwezig is, wordt op verzoek van de voorzitter een deskundige externe adviseur geconsulteerd. Zodra alle aangevraagde adviezen ontvangen zijn, agendeert het secretariaat het onderzoeksdossier voor de eerstvolgende plenaire vergadering.³⁷³

De voorzitter stelt aan het begin van de vergadering vast of er sprake van belangenverstrengeling is bij de te bespreken protocollen. Commissieleden betrokken bij een onderzoeksdossier nemen geen deel aan de bespreking van dat dossier en verlaten (tijdelijk) de vergadering. Tijdens de plenaire vergadering licht de (arts-)referent zijn/haar referentenadvies toe en vervolgens bespreekt de commissie het onderzoeksdossier systematisch. Zij beziet het dossier allereerst vanuit medische ethisch oogpunt; vervolgens komen de specifieke aandachtspunten van de verschillende WMO disciplines (jurist, methodoloog, proefpersonenlid, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog etc.) aan bod. Ter afronding van de bespreking besluit de commissie welke punten in de vraagbrief aan de onderzoeker(s) moeten worden teruggekoppeld; daarnaast stelt de commissie vast op welke wijze de reactie van de onderzoeker(s) moet worden afgehandeld. De commissie kan aangeven dat de reactie plenair geagendeerd moet worden voor een tweede bespreking. Indien de commissie een tweede plenaire bespreking niet nodig vindt, mandateert zij haar dagelijks bestuur om de beoordeling af te ronden.³⁷⁴

In het vragenlijstonderzoek is aan respondenten vanuit de METC's gevraagd hoe zij de hoeveelheid aandacht beoordelen die naar bepaalde aspecten van onderzoeksprotocollen gaat. De resultaten hiervan staan in tabel 4.3, gesorteerd op het percentage respondenten dat de hoeveelheid aandacht passend vindt. Voor de meeste aspecten geldt dat een grote meerderheid van de respondenten de hoeveelheid aandacht passend vindt. Alleen bij de verantwoording van vergoedingen zien we een iets grotere groep die vindt dat hier te weinig aandacht aan wordt geschonken, zij het dat het hier nog steeds om minder dan 20% gaat. Bij het aspect van naleving van de Geneesmiddelenwet valt vooral op dat ruim een kwart van de respondenten hier geen mening over heeft.

Tijdens de vorige evaluatie is dezelfde vraag voorgelegd in het vragenlijstonderzoek. Toen waren respondenten over de hele linie redelijk positief over de hoeveelheid aandacht die alle aspecten kregen. Dit is dus de eerste evaluatie waarin het aspect van verantwoording van vergoedingen qua aandacht licht negatief afsteekt van de andere aspecten. Het aspect van naleving van de Geneesmiddelenwet is in de vorige evaluatie niet beoordeeld.

373 METC LDD 2020.

374 METC LDD 2020.

Tabel 4.3 Beoordelen van hoeveelheid aandacht die naar bepaalde aspecten van onderzoeksprotocollen gaat, volgens respondenten vanuit METC's (n=138)

Toetsingsaspect	Passend	Te weinig	Te veel	Geen mening
Het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek	95%	1%	0%	4%
Het beschermen van proefpersonen	94%	3%	1%	1%
De methodologische kwaliteit	93%	1%	3%	4%
Andere ethische aspecten	91%	2%	1%	7%
De relevantie van de vraagstelling	90%	8%	0%	2%
De proefpersoneninformatie	87%	4%	8%	1%
Andere juridische aspecten	83%	2%	8%	7%
De verantwoording van de vergoedingen	68%	18%	7%	8%
Bij geneesmiddelenonderzoek: naleving van de Geneesmiddelenwet	65%	5%	2%	28%

Procedure hoe om te gaan met indieners

Uit de gehouden interviews met secretarissen blijkt dat elke METC zelf bepaalt hoe ze omgaat met de indieners: worden zij standaard uitgenodigd tijdens een vergadering of juist niet of alleen bij vragen. Sommige METC's nodigen standaard de indieners uit. Een geïnterviewde secretaris van een METC licht toe hoe zij dit in goede banen leiden: de METC stuurt het te beoordelen dossier op naar alle leden en alle leden stellen voorafgaande aan de vergadering een schriftelijke beoordeling op. De voorzitter bekijkt alle beoordelingen en zorgt ervoor dat de belangrijkste vragen worden besproken tijdens de vergadering. De onderzoekers kunnen een korte toelichting geven en de belangrijkste vragen worden mondeling behandeld. Alle gestelde vragen en antwoorden worden in de verslaglegging opgenomen. Deze aanpak kent diverse positieve effecten en voordelen: door de mondelinge toelichting kan de schriftelijke vragenronde vaak snel afgehandeld worden, heeft een gunstig effect op de doorlooptermijn en wordt op prijs gesteld door de onderzoekers. Daarnaast kan de mondelinge toelichting in de praktijk behulpzaam zijn indien een protocol niet volgens de CCMO-standaard is opgesteld. De extra gegeven mondelinge informatie kan daardoor relevant zijn voor het besluit om een protocol al dan niet goed te keuren.

Bij een METC waar de indieners niet standaard worden uitgenodigd voor een vergadering geeft de geïnterviewde secretaris aan dat zij de bezwaren op een protocol kenbaar maken in een ICT-portal. Hier kunnen de onderzoekers dan schriftelijk op reageren. Een enkele keer gaat deze METC in gesprek met de onderzoekers om een mondelinge toelichting te vragen indien de METC er schriftelijk niet uitkomt of als er belangrijke issues spelen waar de commissie geen akkoord op kan geven. Soms gebeurt dit ook buiten de vergaderingen om door de voorzitter, leden of secretaris. In een jaarverslag van een andere METC wordt vermeld dat de commissie met enige regelmaat onderzoekers uitnodigt

om tijdens de vergadering (of buiten de vergadering met een delegatie van de METC) vragen van de commissie over hun onderzoek te beantwoorden.³⁷⁵

Een andere secretaris van een METC licht toe dat indien zij er niet uitkomen en nog voordat er een negatief besluit wordt genomen, deze METC een soort hoorzitting organiseert om de onderzoeker de mogelijkheid te bieden om e.e.a. mondeling te laten toelichten. Met een regelmaat blijkt dan dat de partijen het helemaal niet zo erg oneens zijn met elkaar en dat er wel een oplossing mogelijk is. In paragraaf 3.6 is al aangegeven dat een METC bij de CTR indieners vooraf vragen laat stellen om te voorkomen dat indieners voor de tweede keer hun voorstel moeten indienen en dan 50% van het bedrag opnieuw moeten betalen. Dit omdat de beoordelingen via het CTIS-systeem verlopen en er maar één vraagronde mogelijk is. De procedure is afgestemd met de CCMO. Het belangrijkste in het beoordelingsproces is de transparantie zodat alle vragen en antwoorden zichtbaar zijn. Tevens kan bij het vroege fasen onderzoek de vertrouwelijkheid een belemmerende rol spelen bij de indieners. In het huidige EU-systeem wordt in de beoordelingsformulieren informatie gekopieerd uit de aangeleverde gegevens van de indieners. Deze formulieren zijn openbaar en een indiener kan hier niet op sturen.

Functioneren van METC's vanuit het perspectief van indieners

Aan indieners is in het vragenlijstonderzoek gevraagd hoe zij tegen de toetsing van protocollen door het METC aankijken, uitgaande van hun laatst ingediende protocol. De reacties op de stellingen die hiervoor zijn gebruikt, worden weergegeven in tabel 4.4. Met betrekking tot de omgang met privacyaspecten en de motivering van de oordelen zijn de indieners over het algemeen zeer positief respectievelijk redelijk positief. Ongeveer een derde van de indieners is echter kritisch op de snelheid waarmee protocollen worden beoordeeld en op de vraag of de toetsing daadwerkelijk verbetering van de protocollen tot gevolg heeft.

Tijdens de vorige evaluatie zijn dezelfde stellingen voorgelegd aan indieners. Toen was 29% van de respondenten van mening dat toetsing ook verbeteringen aan de protocollen opleverde, was 40% van mening dat de afhandelsnelheid acceptabel was, vond 58% de motivering duidelijk en was 70% tevreden over de aandacht voor privacyaspecten. Over de gehele linie is men dus positiever geworden over het functioneren van de METC's.

375 METC LDD 2020.

Tabel 4.4 Stellingen over het functioneren door METC's door indieners (n=542)

	(Geheel) Oneens	Neutraal	(Geheel) eens	Weet ik niet
Toetsing van onderzoeksprotocollen door de toetsingscommissies leidt vaak tot belangrijke verbeteringen.	32%	31%	37%	1%
Ik ben tevreden over de snelheid waarmee de toetsingscommissie protocollen beoordeelt.	37%	13%	49%	1%
Het oordeel van de toetsingscommissie over het onderzoeksprotocol, inclusief de gevraagde aanpassingen, wordt duidelijk gemotiveerd.	15%	21%	63%	1%
De toetsingscommissie besteedt voldoende aan het zorgvuldig omgaan met privacyaspecten in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek.	3%	8%	86%	3%

In de focusgroep met indieners van investigated initiated onderzoeken is aangegeven dat zij hun protocollen in het algemeen voorleggen aan vaste METC's op basis van lokale of regionale binding of opgezette samenwerking met bepaalde instellingen. Hierdoor zijn de indieners bekend met werkwijze, gehanteerde criteria en procedure van een METC en dit werkt doelmatig. Zij zien wel verschillen optreden in werkwijze bij met name niet-WMO-onderzoeken tussen METC's. Deze verschillen worden grotendeels veroorzaakt door het ontbreken van een toetsingskader voor niet-WMO protocollen. In een enkel geval zien indieners zelfs verschillen tussen kamers van eenzelfde METC, dit kan mede afhangen van de commissieleden die in zo'n kamer zitting hebben. Hierdoor kan het voorkomen dat wordt gewacht met het indienen van een protocol omdat de indiener verwacht dat de beoordeling in een andere kamer voorspoediger zal verlopen.

In het gesprek met de NHG wordt aangegeven dat zij merken dat METC's verschillend oordelen of iets primair onder de AVG of onder de WMO (en tevens AVG) valt. Het is bijvoorbeeld onduidelijk of het verzamelen van gegevens in de huisartsenpraktijken ook onder WMO-plichtig onderzoek valt, als het daarna wordt gebruikt voor onderzoek. De respondent vindt het logischer als het verzamelen van gegevens in het kader van de patiëntenzorg in de huisartsenpraktijken niet onder 'WMO-plichtig onderzoek' valt. Voor onderzoekers zou het lastig zijn dat METC's de WMO verschillend interpreteren, omdat zij dan geen helder kader hebben. Gesprekspartners pleiten voor meer eenduidigheid tussen de METC's, zeker bij grotere landelijke studies. Verder wordt opgemerkt dat als er een mogelijkheid is om te kiezen tussen de METC's, onderzoekers dat vaak doen omdat in hun beleving academische METC's vaak strenger zijn dan regionale METC's.

Voor CTR-, MDR-, IVDR-studies is het niet mogelijk een METC te kiezen, dat verloopt via aanwijzing door de CCMO. De respondenten in de focusgroep met indieners vanuit de farmaceutische industrie en CRO's hebben het meest te maken met Stichting BEBO. Deze indieners vragen zich af waarom Nederland zich niet houdt aan het EMA-template en waarom er extra documenten worden gevraagd bij de indiening zoals een VGO en Investigation Medical Device Dossier. Ook deze groep van indieners benoemt (grote) verschillen bij de METC's. Volgens hen wordt dit mede beïnvloed door de eisen die vanuit de procedures in ziekenhuizen worden gesteld. Zij hebben tevens de indruk dat METC's

soepeler zijn voor investigator-initiated onderzoek dan voor gesponsorde onderzoeken door farmaceutische bedrijven. Dit geldt bijvoorbeeld voor het PIF en dit zou volgens deze indieners niet mogen, want de proefpersoon moet goed geïnformeerd worden over onderzoek, ongeacht hoe het onderzoek wordt gefinancierd. Soms kiezen deze indieners bewust voor een andere METC, niet omdat ze verwachten dat het protocol eerder wordt geaccepteerd maar vanwege bijvoorbeeld mogelijkheden voor een gesprek aan tafel en/of het stellen van wederzijdse vragen of omdat de termijnen worden overschreden. Tot slot wordt in de focusgroep gesteld dat Nederland tot een van de meest kritische landen voor de CTR behoort.

4.5.2 Vergoedingen aan de leden

Sommige METC leden verbonden aan een instelling ontvangen geen aparte financiële vergoeding (bijv. METC AvL 2020 en METC Máxima Medisch Centrum 2019), andere geven een vast bedrag aan de afdelingen (bijv. METC Amsterdam UMC 2020) of de leden ontvangen vacatiegelden bestaande uit presentiegeld en een vergoeding gerelateerd aan aantal en type beoordelingen (bijv. METC Brabant). Een geïnterviewde secretaris van een METC licht toe dat de meeste afdelingen zich bewust zijn dat ze mensen moeten vrijspelen van hun (poli)klinische taken als zij zitting willen nemen in de METC én dat ze hier een vergoeding voor krijgen. Niet duidelijk is of deze vergoeding in verhouding staat tot de verdiensten die zij kunnen ontvangen in de kliniek. Bij een van de METC's is het langer dan tien jaar geleden dat de hoogte van de vacatievergoeding is aangepast. Daarnaast constateert een andere geïnterviewde secretaris van een METC dat er veelal geen reële verhouding is tussen wat iemand kost en wat iemand echt doet; tal van leden doen het werk in hun vrije tijd.

Sommige externe leden ontvangen vacatiegelden (bijv. METC UMC Amsterdam, locatie AMC 2020). Uit de METC-jaarverslagen blijkt dat de gedifferentieerde en lage vacatiegelden de instroom van nieuwe toetsingsleden niet bevorderen. Zo stelt de METC azM/UM in het jaarverslag in 2021 dat om leden te behouden en nieuwe leden te werven het METC-lidmaatschap aantrekkelijk dient te zijn, zowel inhoudelijk als qua waardering binnen de organisatie. Daarnaast geeft een respondent aan dat de ZZP-ers het intrinsiek mooi werk vinden maar dat de vergoeding te laag is voor de inspanningen die moeten worden geboden.

Uit de interviews met secretarissen blijkt er differentiatie plaatsvindt in de vergoedingen aan de leden. Bij een METC krijgen de jurist, methodoloog en ethicus een hoger tarief vanwege een grotere werkbelasting. Bij een andere METC is er een nieuwe vacatiegeldenregeling opgezet naar aanleiding van de invoering van de CTR. Er wordt nu per type beoordeling vergoed (inspanning in combinatie met deskundigheid) om recht te doen aan de inspanningen die men moet leveren. Drie jaar eerder heeft weer een andere METC is vacatieregeling voor apothekers en klinisch farmacologen verhoogd vooruitlopend op de CTR waarvoor zij meer werkzaamheden verrichten. Bij weer een andere METC in de verschillende interviews wordt opgemerkt dat een acceptabele vergoeding wordt gezien als blijk van waardering en het beoordelen van protocollen en dat het de interne leden ook leerervaringen oplevert die zij vervolgens kunnen toepassen op de eigen onderzoeken.

4.5.3 Toezicht op de uitvoering van protocollen

De geïnterviewde secretarissen van de METC lichten toe dat het toezicht op het lopend onderzoek plaatsvindt via de start- en einddatum, voortgangsrapportages en veiligheidsrapportages: SAE/SAR/SUSAR meldingen of gebreken van een medisch hulpmiddel. Een geïnterviewde secretaris van een METC, die vrij veel rapporten en de meldingen rondom de lopende onderzoeken ontvangt, heeft studenten in dienst genomen voor de veiligheidsrapporten. Sinds twee jaar heeft het secretariaat van deze METC de mogelijkheid om in het systeem na te gaan of de startdatum is vermeld en of de voortgangsrapportages zijn ingediend. Op basis hiervan volgen er rappelrondes; dit genereert veel werk. Het blijkt vaak dat onderzoekers niet goed de bijlagen van een besluit lezen bijv. als de studie 'on hold' wordt gezet dient dit te worden gemeld bij de METC.

Een geïnterviewde secretaris van een andere METC geeft aan dat een deel van de meldingen juist door het bureau worden afgehandeld. De SUSAR's (vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen) en de voortijdige beëindigingen bijvoorbeeld hebben een hoge prioriteit en worden goed in de gaten gehouden. Toch worstelt deze METC nog met het proces hoe de standaard SAE/SAR-meldingen af te handelen. Deze meldingen komen individueel binnen waardoor er geen overzicht is van alle SAE/SAR's van een bepaalde studie of een bepaald middel. Dit maakt beoordeling echt lastig. De SAE/SAR's moeten nu wettelijk gezien binnen een bepaalde termijn worden gemeld. Hierdoor ontvangen de METC's veel meldingen waarvan de meeste niet direct inzicht bieden in het verloop van het onderzoek, doordat een enkele losstaande melding onvoldoende zicht geeft op de mogelijke risico's voor proefpersonen. Het is daarmee een administratieve last zowel voor de onderzoeker als voor de METC. De vraag is: wie kan de SAE/SAR's beoordelen? Het bureau, de voorzitter en de apotheker hebben hier een rol in gespeeld. Het proces moet anders worden ingericht. Dit omdat het proces een enorme tijdsbelasting vraagt terwijl wat je eruit haalt niet opweegt tegen de hoeveelheid tijd die erin wordt gestopt. Deze METC probeert meer te sturen op linelisting om SAE/SAR's in te dienen om de werklast voor een METC te verminderen en om meer overzicht te hebben. Hierdoor staan alle cijfers van een studie van één jaar bij elkaar en hierdoor kan de METC de informatie beter duiden. Bovendien wil je als METC niet alle meldingen binnenkrijgen omdat veel meldingen niet relevant zijn. Dit is een aandachtspunt. Wellicht kan dit in de WMO aangepast worden, of in een standaardprotocol worden opgenomen hoe hiermee om te gaan.

Tevens zijn er in het vragenlijstonderzoek onder de CCMO en METC's een aantal stellingen voorgelegd die betrekking hebben op de monitoring van en toezicht op uitvoering van onderzoeksprotocollen. In tabel 4.5 zien we de respons vanuit CCMO en METC's bij deze stellingen. Allereerst zien we dat bijna de helft van de respondenten vanuit de METC's aangeeft geen zicht te hebben op naleving van de voorschriften voor het melden van ernstige ongewenste voorvallen. Bij de CCMO-respondenten is dit nog meer van toepassing. Van de respondenten die hier wel zicht op heeft, is een grote meerderheid wel van mening dat de naleving op dit punt goed is. Ook ten aanzien van het toezicht op omgang met persoonsgegevens heeft een derde van de respondenten geen mening, maar hier is het beeld meer verdeeld. Bijna een op de vijf respondenten vanuit de METC's vindt dit toezicht momenteel onvoldoende. Dat geldt ook voor het toezicht op uitvoering van goedgekeurde protocollen in algemene zin; respondenten zijn verdeeld over deze stelling en ook hier kan ruim een derde van de respondenten geen mening geven. Overigens is deze stelling ook aan indieners voorgelegd, en daarbij

is ruim de helft van de respondenten positief terwijl ongeveer 15% vindt dat er niet voldoende toezicht is. Opvallend is dat met name de respondenten vanuit de METC's kritisch zijn over de samenwerking tussen de IGJ en de METC/CCMO in het toezicht. Ruim de helft van de respondenten die een oordeel heeft gegeven over de stelling oordeelt negatief over de taakverdeling tussen de verschillende toezichthouders, terwijl maar een vijfde daarover positief is.

Tabel 4.5 Stellingen over toezicht op de uitvoering van protocollen, respondenten vanuit METC's (n=138)

	(Geheel)	Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet		
	oneens	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC	
De verplichting van onderzoekers/verrichters om ernstige ongewenste voorvallen te melden wordt in de praktijk goed nagekomen.	6%	2%	17%	15%	17%	38%	61%	44%
Er is voldoende toezicht op de manier waarop onderzoekers, verrichters en opdrachtgevers omgaan met persoonsgegevens van deelnemers aan onderzoek.	11%	18%	17%	22%	22%	26%	50%	34%
Er is voldoende toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen.	17%	18%	22%	24%	22%	22%	39%	36%
De taakverdeling tussen IGJ en de METC/CCMO bij het toezien op de uitvoering van onderzoeksprotocollen is helder.	17%	28%	17%	12%	22%	10%	44%	50%

4.5.4 Expertise en capaciteit

Toenemende opgave voor METC's door nieuwe Europese verordeningen en ervaren knelpunten

Er zijn recent drie Europese verordeningen van kracht geworden (zie paragraaf 2.3) die een grotere opgave (taakuitoefening) van de METC's vereisen en waardoor zij meer centrale coördinatie en ondersteuning nodig hebben vanuit de CCMO dan in het verleden. Knelpunten worden vooral ervaren met de administratieve lasten en de complexiteit van informatieverwerking, zoals het werken met de CTIS en het invullen van de rapporteursfunctie (zie paragraaf 2.9). Daarbij kwam al naar voren dat voor het beoordelen van protocollen die onder de nieuwe Europese verordeningen vallen een grotere administratieve voorbereiding nodig is voordat de eigenlijke discussie, de medisch ethische afweging, kan worden gevoerd. In de focusgroep van voorzitters wordt geconcludeerd dat een voorzitter een voorname rol heeft om de integrale medisch ethische afweging aandacht te geven en op de agenda te houden. Op deze wijze zou het werk ook leuk en inspirerend blijven voor de commissieleden. Echter

als de protocolbespreking goed is voorbereid dan kan de bespreking conform de ouderwetse manier plaatsvinden gericht op de medisch ethische afweging.

De secretarissen geven ook aan dat het METC's wel meer moeite kost om goed overzicht te houden en een goed onderbouwd overall oordeel over de studie te kunnen geven. In de focusgroep licht een secretaris toe dat zij bewust gekozen hebben om een overall bespreking te houden. Echter achteraf zorgt dat voor een enorme extra belasting op het bureau om dat allemaal weer goed te verwerken in de rapporten. Dit is een echte struggle. De vraag is: hoe krijg je de integrale beoordeling van WMO-onderzoeken goed in de complexere CTR en MDR? Het gaat om het zoeken naar een betere balans. Een geïnterviewde secretaris van een andere METC geeft aan dat zij een nieuw formulier ontwikkeld hebben voor indieners van de CTR zodat een METC niet zelf alle documenten hoeft door te nemen; het secretariaat controleert de aangeleverde gegevens en legt dit formulier voor aan de leden. De leden willen geen lege formulieren meer invullen; dit kost hen anders teveel tijd. Daarnaast stelt de secretaris van deze METC een preadvies formulier op. Deze aanpak helpt ook zodat de leden die deel twee moeten beoordelen (het nationale deel) dit goed kunnen doen. De METC heeft extra dingen opgetuigd om de discussie wat breder te houden; anders was het niet mogelijk voor een proefpersoonlid om zijn/haar mening te geven over de studie omdat niet duidelijk was waar het over ging. Deze werkwijze heeft deze METC afgestemd met een aantal grotere METC's die hier ook druk mee bezig zijn, omdat anders iedereen z'n eigen wiel aan het uitvinden is. Of dit op landelijk niveau moet worden afgestemd, wordt in een vervolgstap overwogen.

Naast de administratieve lasten zijn er knelpunten die samenhangen met het voldoen aan de termijnen. In de focusgroep met voorzitters van METC's is geconstateerd dat door de strakke tijdslijnen van de CTR en MDR [a] de beoordeling van gewone WMO-protocollen in de verdrukking komt indien de ambtelijke ondersteuning niet proportioneel is meegegroeid, [b] er geen ruimte meer is voor mondelinge toelichtingen door de onderzoekers en van de kant van de METC's wat de bezwaren zijn én [c] er is ook geen overleg/discussie mogelijk met andere landen.

Volgens een secretaris is bij de METC's een grote opgave neergelegd om voldoende expertise en capaciteit te regelen voor het beoordelen van een CTR-protocol. Zij zijn zoekende geweest hoe het CTR-proces het beste uitgerold kon worden: "het is administratief een enorme taak en waar leg je dat neer? Laat je de leden de formulieren invullen of doe je dit toch op het bureau?" Deze METC heeft voor deze laatste optie gekozen waardoor er meer medewerkers nodig zijn op het bureau voor het invullen van de rapporten. In de focusgroep licht een secretaris van een METC toe dat zij twee beoordelaars geneesmiddelenonderzoek hebben aangenomen die de secretaris ondersteunen door coördinerende werkzaamheden uit te voeren en tal van praktisch zaken in de gaten houden zodat de informatie goed kan worden gepresenteerd aan de commissieleden. Indien een METC niet beschikt over een specifieke discipline dan probeert een geïnterviewde secretaris van een METC deze eerst intern in het ziekenhuis te zoeken. Lukt dit niet dan probeert een METC dit te regelen via een uitwisseling met een andere METC. Gezien de schaarste aan specifieke deskundigen is het van belang dat METC's samenwerken en afspraken te maken om elkaars deskundigheid te lenen zo concludeert de focusgroep met voorzitters.

Een andere ontwikkeling die leidt tot hogere administratieve lasten is de afhandeling van Wob/Woo verzoeken. Weliswaar zijn er maar drie METC's die in hun jaarverslag rapporteren dat zij over 2022 een of enkele verzoeken hebben ontvangen, in de praktijk gaat het vaak om een arbeidsintensief traject. Een METC meldt dat een Woo-verzoek behapbaar klinkt, maar de ervaring leert dat dit enorm omvangrijk kan zijn met veel discussies over welke delen van het onderzoeksdossier wel of niet openbaar gemaakt kunnen worden. Deze METC geeft aan dat het belangrijk is hierbij tot een meer landelijke afstemming te komen teneinde te voorkomen dat elke METC/CCMO apart een besluit neemt.³⁷⁶

Geconcludeerd wordt dat pas als de implementatiefase van de verschillende Europese verordeningen voorbij is goed te beoordelen is in welke mate de Europese verordeningen leidt tot hogere administratieve lasten en of zij belemmerend werken voor de Nederlandse manier van integraal beoordelen. Uit de eerste ervaringen blijkt dat het voor de METC's een grotere opgave is om voortdurend te zorgen voor voldoende expertise en capaciteit en zijn er op diverse fronten knelpunten geconstateerd.

Werving en deskundigheidseisen commissieleden

Het werven van commissieleden is voor alle METC's een continu aandachtspunt want het aantal experts is niet oneindig groot. In de focusgroep en interviews met secretarissen van METC's geven diverse METC's aan dat ze moeite hebben om bijv. gemotiveerde artsen, ethici, juristen met voldoende kennis van het gezondheidsrecht, ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen en/of klinisch fysisch te werven. Er wordt aan alle kanten aan hen getrokken om taken erbij te doen. Daarnaast wordt benadrukt dat door de nieuwe Europese verordeningen het werk voor de leden complexer en intensiever is geworden. Ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen zouden soms onzeker zijn of ze wel voldoende competentie beschikken om het protocol conform alle regulatoire eisen van de CTR te beoordelen. Respondenten benoemen dat leden het invullen van EU-dossiers een minder aantrekkelijk deel van hun werk vinden en vooral veel motivering halen uit het integraal beoordelen van een divers pakket van protocollen. Ook de financiering, de tegemoetkoming/vergoeding speelt hierbij een rol. Voor de werving van leden worden verschillende wegen bewandeld zoals werving in het eigen netwerk, via een lid uit de commissie die op zoek gaat naar een collega of via een advertentie in vakbladen.

In de focusgroep met secretarissen wordt gesteld dat er in principe voldoende gekwalificeerde leden te vinden zijn. Echter een aantal eisen die de CCMO stelt beïnvloedt de werving in negatieve zin. Ten eerste stellen de secretarissen van METC's in de focusgroep dat de eisen zoals vermeld in de CCMO-richtlijn Deskundigheidseisen (WMO-)leden METC's te streng zijn. Hierdoor is het lastig om leden te vinden die voldoen aan alle criteria. Sommige leden worden afgewezen om iets dat zich in de marge afspeelt; dus daarmee wordt het erg ingewikkeld om nieuwe leden te vinden. De CCMO wordt als star en streng ervaren als het gaat om het goedkeuren van nieuwe leden zoals bijvoorbeeld ethici. Volgens de focusgroep van secretarissen is de huidige werkwijze niet productief en levert het geen bijdrage

376 BEBO 2022.

aan de kwaliteit van het onderzoek of de bescherming van proefpersonen. De vraag is: waarom zijn welke eisen opgesteld en wanneer zijn deze eisen voor het laatst geëvalueerd? En waarom is een recente publicatie nu allesbepalend om goed mee te kunnen doen aan de toetsing? Zij hebben meer behoefte aan een basisset van eisen en maatwerk per individu. Ten tweede zijn de eisen voor een IVDR-specialist nog niet voldoende uitgeschreven. Tot slot geldt voor leden van een erkende METC sinds 1 juli 2012 een maximale zittingstermijn van 12 jaar. Deze eis zorgt voor een nieuwe aderslating onder de leden. Kortom, door het huidige systeem en met de gestelde eisen kan een METC maar moeizaam nieuwe leden vinden.

De METC's zijn op zoek gegaan naar creatieve oplossingen voor de bestaande tekorten aan experts. Het is niet eenvoudig om ziekenhuisapothekers en klinisch farmacologen te vinden die voldoen aan alle eisen. Een geïnterviewde secretaris van een METC is om deze reden gestart met een intern opleidingsplan voor ziekenhuisapothekers waarin ze meelopen met buddy's: ze wonen in totaal 12 bijeenkomsten bij. De eerste drie om mee te kijken, bij de volgende drie bijeenkomsten worden ze bij één studie betrokken, bij de volgende drie bijeenkomsten bij twee studies en bij de laatste drie bijeenkomsten beoordelen ze zelf één studie. Eigenlijk wilde deze METC vooraf weten of het opleidingstraject afdoende is maar hier heeft de CCMO helaas geen toezeggingen over gedaan. De CCMO heeft wel een soort inwerktraject vastgesteld voor aspirant-juristen om voldoende kennis te kunnen verwerven over de wet- en regelgeving inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.³⁷⁷

Een secretaris belicht in de focusgroep met secretarissen dat zij ervoor hebben gekozen om een ziekenhuisapotheker deels als medewerker van het bureau te laten werken om het quality gedeelte in te vullen. Op termijn kan deze ziekenhuisapotheker ook de communicatie verzorgen op het gebied van veiligheidsrapporten.

Bovenal is in de focusgroep met secretarissen opgemerkt dat het gaat om het totale plaatje waarbij [a] de leden in de commissie een mix aan kwaliteiten en ervaringen bezitten: zowel leden die gepensioneerd zijn als jonge mensen die ervaring hebben met nieuwe ontwikkelingen of een nieuwe manier van werken en [b] er qua deskundigheid een pool van leden is met een bepaalde expertise zodat de goede expertise kan aansluiten bij het beoordelen van een specifiek protocol. Kortom, een veelheid van factoren maakt de werving van nieuwe leden lastig en dit beïnvloedt het organiseren van voldoende expertise.

Mogelijke oplossingsrichtingen die door de METC-respondenten zijn genoemd voor de werving van leden zijn:

- De METC's gezamenlijk richtlijnen opstellen voor de deskundigheidseisen met als doel de kwaliteit te borgen om een onderzoeksvoorstel te kunnen beoordelen op basis van de aanwezige kennis, ervaring en deskundigheid met het oog op de toekomst en de nieuwe Europese procedures. Tot slot dienen deze eisen periodiek geëvalueerd te worden.

377 Aanmelden METC-leden | Deskundigheidseisen METC-leden | Deskundigheidseisen (plv) WMO-jurist | ccmo.nl

- Het toekennen van registratiepunten voor het lid zijn van een METC voor bijvoorbeeld BIG geregistreerde artsen en andere professionals.
- Aankomende professionals bekend maken met het werk van een METC via de opleiding. Zo is het bij de opleiding tot klinisch farmacoloog een vereiste om onderzoeksprotocollen voor een METC te beoordelen.

Tevens is in de focusgroep met secretarissen benadrukt dat het van belang om met nieuwe leden te evalueren hoe het functioneren in de commissie verloopt in het eerste jaar om leerervaring(en) op te doen en tijdig te kunnen bijsturen.

Interne kwaliteitsbewaking

In de METC-jaarverslagen krijgen kwaliteitsbevordering, scholing en training thans structureel aandacht. Voor de meeste METC's zijn structurele aandachtspunten het verbeteren van de doorlooptijden voor de afhandeling van ingediende dossiers (zeker in het verslagjaar 2021) en het zoeken naar nieuwe commissieleden omdat de benoemingstermijn verloopt. Incidentele aandachtspunten zijn onder meer het afronden van een fusieproces.

De METC's zijn al langere tijd met een professionaliseringsslag bezig, al zijn er wel verschillen in tempo en mate waarin dit gebeurt. Dit betekent dat er aandacht is voor het efficiënter en effectiever inrichten van interne werkprocessen, het standaardiseren en optimaliseren van de werkwijze (registratiesystemen), het verkorten van de doorlooptijden, het actualiseren van de Standard Operating Procedures (SOP's) in het handboek, het nemen van ICT-maatregelen voor veilige toegang tot systemen en documenten en/of het zorgen voor een digitaal gebruikersvriendelijk systeem voor indieners. Tevens zijn er METC Managementsystemen in gebruik genomen of geactualiseerd zoals Research Manager. Bij een aantal METC's vindt onderzoek plaats onder de indieners om de dienstverlening te evalueren zoals bijvoorbeeld bij METC azM/UM, METC Brabant. Tot slot komt er steeds meer aandacht voor communicatie en het bevorderen van teamprocessen en -samenwerking voor medewerkers op het bureau.

De meeste METC's zijn aan de slag gegaan met de aanbevelingen uit de notitie Kwaliteitsbevordering van de NVMETC. Deze aanbevelingen zijn: het opstellen van een jaarlijkse zelfevaluatie door de METC, kandidaat-leden een vergadering van de eigen METC bij laten wonen vóór de eerste benoeming en alle leden sluiten éénmaal per benoemingsperiode bij een vergadering van een andere METC aan. Tevens hebben sommige METC's deze maatregelen aangevuld met een vierjaarlijks evaluatiegesprek met elk commissielid, een evaluatiegesprek omtrent het eigen functioneren van de commissie en/of een overleg met de verschillende disciplines om best practices en knelpunten te bespreken en uniformiteit in beoordeling en verslaglegging tussen de commissieleden te bewerkstelligen. Ook vindt kennisuitwisseling plaats met andere METC's of is er een specifieke bijeenkomst voor proefpersonen georganiseerd.

Om de onafhankelijke rol te verstevigen en de ZBO-status te waarborgen hebben onder meer METC Isala Klinieken Zwolle, METC azM/UM en METC Z in 2021 een finale scheiding van de taken met andere onderdelen van de instelling bewerkstelligd.

Nu de indiening van de protocollen onder de nieuwe verordeningen plaatsvindt, is het een uitdaging om te zorgen voor een uniforme, consistente en inhoudelijk deskundige beoordeling door alle betrokkenen. Hierdoor is er ruim aandacht voor afstemming, scholing en training van leden binnen de METC's. Elk METC-jaarsverslag biedt inzicht in de gevolgde scholingen, trainingen en bijeenkomsten door de bureaumedewerkers en commissieleden ten behoeve van de kennis vermeerdering. Enkele METC's besteden ook aandacht aan het actualiseren van de kennis onder indieners bijv. door het inrichten van spreekuren voor onderzoekers en het verbeteren van de Frequently Asked Questions gedeelte op de website.

4.6 Samenwerking met andere METC's

Samenwerking en/ of fusie met andere METC's

In de interviews en focusgroepen met secretarissen en voorzitters van METC's komt naar voren dat samenwerken met andere METC's altijd in iedere commissie aandachtspunt is maar door het strategisch bedrijfsplan van de CCMO een nieuwe impuls heeft gekregen. Thans zijn diverse samenvoegingen afgerond (zie paragraaf 4.3.3).

In de focusgroep met voorzitters van METC's worden ervaringen en standpunten gedeeld over fuseren en intensieve samenwerking. Een voorzitter van een METC die net een fusieproces heeft afgerond geeft aan dat door zo'n proces er een nieuwe visie op zaken ontstaat en dat het een nieuwe cultuur oplevert. Ondanks het vele werk dat nodig was om de fusie te laten slagen, oordeelt deze voorzitter positief over de fusie. Een andere voorzitter geeft in de focusgroep aan dat zijn METC niet staat te springen om te fuseren, omdat de angst bestaat dat de zaken die nu waardevol worden gevonden verloren gaan in een groter verband. Waardevolle zaken zijn bijvoorbeeld een prettige en snelle manier van werken, beoordelingen die efficiënt verlopen, korte doorlooptijden en het gemakkelijk kunnen vinden van expertise omdat deze experts zich betrokken voelen bij hun lokale METC. De samenwerkingswensen van deze METC liggen op het terrein van het hebben van een sparringpartner of het uitwisselen van leden in vakantieperioden. In deze focusgroep komt naar voren dat een METC niet direct hoeft te fuseren, het kan ook gaan om intensiever samenwerken. Bij het intensiever samenwerken kan het gaan om het borgen van de positie en de organisatie, de kwaliteit van leden en het bureauniveau. Echter in de praktijk is gebleken dat het gemakkelijker is om ervaringen uit te wisselen en lastiger is om intensievere samenwerkingen inhoud en vorm te geven.

Een geïnterviewde secretaris van een METC geeft aan dat ze bewust aan het zoeken zijn naar samenwerkingspartners om regionaal en in de periferie een stem te hebben waarbij schaalvergroting nuttig lijkt. Tevens is de wens om met andere METC's op deelgebieden samen te werken bijv. voor het krijgen van ondersteuning van een medewerker van een andere METC om de Wet open overheid (Woo-)verzoeken af te handelen. Ook bij deze METC is de ervaring dat het aangaan van samenwerkingsverband gevoelig ligt bij de meeste METC's. Een belangrijke voorwaarde lijkt te zijn dat de voorzitter van een METC een visie vormt op samenwerking.

Een andere geïnterviewde secretaris van een METC schetst de situatie dat de samenwerking met andere METC's nog te weinig wordt opgezocht. Het strategisch businessplan van de CCMO is een

aanleiding om weer de samenwerking op te zoeken binnen de NVMETC; dit is niet gemakkelijk omdat de voorzitters elkaar niet goed kennen. In de praktijk komt een samenwerking meestal tot stand doordat mensen elkaar kennen ('ons kent ons'). Er was onlangs een uitwisseling met een andere METC die tot stand was gekomen omdat een collega een medewerker van de andere METC kende en werd er een email gestuurd. Zo was een kijkje in elkaars keuken snel geregeld.

Er zijn diverse deelgebieden benoemd waarbij samenwerken gewenst is zoals het frequent bij elkaar komen online of fysiek voor het delen van praktische tips en strubbelingen of het gezamenlijk inwerktraject opstellen voor nieuwe secretarissen en leden.

Gremia voor overleg en afstemming

Uit de focusgroep met secretarissen blijkt de afstemming in het voorzitters- en secretarissenoverleg onder leiding van de CCMO en de algemene ledenvergadering en thematische overleggen van de NVMETC jarenlang als toereikend werden ervaren. Het secretarisoverleg en voorzittersoverleg waren goede structuren om met elkaar te overleggen over praktische zaken: templates of interpretatie van bepaalde passages. Door alle ontwikkelingen en corona komen de fysieke momenten niet vanzelfsprekend meer terug. Er speelt volgens de secretarissen aan de focusgroep veel en het is moeilijk om een goede vorm vinden om met elkaar zaken te bespreken die iedereen raken. Daarnaast zijn er andere vormen van afstemming over nieuwe EU-regelgeving ontstaan. Naast het CTR-overleg is er voor de MDR, die op 26 mei 2021 in werking is getreden, in 2021 een kennisnetwerk opgericht met deskundigen medische hulpmiddelen uit de toetsingscommissies (CCMO en METC's). Er zijn in 2021 bijeenkomsten georganiseerd waarin o.a. een update IMDD (Investigator Medical Device Dossier) op grond van MDR is besproken, aan de hand van casuïstiek is gewerkt aan verdere harmonisatie en de eerste ervaringen met de MDR zijn uitgewisseld. Tevens is er een platform ontwikkeld waar de deelnemers aan het netwerk met elkaar kunnen communiceren.³⁷⁸ Inmiddels functioneren deze gremia ook voor de IVDR die op 26 mei 2022 in werking is getreden.

Het CTR-overleg en MDR/IVDR-vragenuurtje wordt als zinvol ervaren, omdat elke METC dan niet opnieuw het wiel hoeft uit te vinden. Bij het MDR-vragenuurtje gaat het tegenwoordig vaak over een heel specifieke casuïstiek. Als je de casus niet kent, kun je niets bijdragen. Hiervoor dient de casus gedeeld te worden om de volledige informatie te hebben.

Deze afstemmingsgremia zijn niet afdoende gebleken om beleid te kunnen vormen of tot uniformering/harmonisering te komen. Een geïnterviewde secretaris van een METC kenschetst de volgende situatie: als er een onderwerp is waar alle METC's mee worstelen en dit wordt kenbaar gemaakt in bijv. een secretarissenoverleg dan leidt dat vaak niet tot een actie. Het onderwerp blijft een beetje hangen en verdwijnt vervolgens naar de achtergrond, terwijl er eigenlijk een soort knoop doorgehakt moet worden en sturing gewenst is bijv. via een richtlijn. Het vaststellen van een richtlijn gebeurt, volgens de secretaris, nu in de praktijk echt te weinig.

378 CCMO 2021.

In de focusgroep met secretarissen van METC's wordt benadrukt dat er een goede vorm moet worden gezocht om van elkaar te leren en ervaringen te delen zodat niet opnieuw het wiel uitgevonden hoeft te worden. Volgens een geïnterviewde secretaris is het gewenst dat of één orgaan dan wel de diverse gremia voor afstemming en overleg hun rol gaan pakken om zaken goed te bespreken, te doordenken en waar nodig tot afspraken komen: zo gaan we de zaken interpreteren of zo gaan we het doen. Zo kunnen de voornaamste uitdagingen aangepakt worden.

4.7 Analyse en deelconclusie

Werkwijze

In het algemeen is de werkwijze voor alle METC's gelijk. Toch zijn er opmerkelijke accentverschillen, zoals het aantal te beoordelen protocollen, de omvang van het bureau en de vergaderfrequentie van de commissie of de tijdigheid van het beoordelen van onderzoeksprotocollen. Sommige commissies zijn extra laagdrempelig voor indieners doordat het bureau verbonden is aan een instelling en onderzoekers binnen kunnen lopen. Daarnaast zijn er bij de WMO-studies verschillen in de mate waarin en de manier waarop indieners nog een mondelinge toelichting kunnen geven bij het protocol.

Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat respondenten van de METC's en indieners redelijk positief, of zelfs iets beter dan in de vorige evaluatie, oordelen over de toetsingstaak van de METC's. Toch komen er ook mogelijke verbeterpunten naar voren, zoals de aandacht in het onderzoeksprotocol voor de verantwoording van vergoedingen. Daarnaast blijft het tijdig beoordelen van de protocollen een grote opgave voor de METC's en vindt een deel van de indieners de motivering bij het oordeel van de toetsingscommissie over het protocol onvoldoende. Uit de gesprekken met indieners kwam naar voren dat vanwege verschillen in werkwijze (bijvoorbeeld wel of niet mondeling het protocol kunnen toelichten) of wijze van beoordelen door METC's (met name over de reikwijdte van de WMO – niet-WMO) onderzoekers bewust hun onderzoek bij een bepaalde METC indienen die zij als meer 'goedgunstig' ervaren. Hierbij past de kanttekening dat er niet alleen enige variatie is in de werkwijze tussen toetsingscommissies binnen hetzelfde land, maar dat indieners aangeven dat er ook verschillen zijn tussen lidstaten. Nederland zou voor de CTR tot de wat strengere landen behoren.

Onafhankelijkheid METC

De CCMO heeft vanuit de EU vernomen dat door de decentrale toetsing de onafhankelijkheid onvoldoende is geborgd. Op drie punten kan de onafhankelijkheid van METC's in de praktijk gaan schuren:

- De governance van METC's, waarbij de instellingen waaraan veel indieners verbonden zijn het (beheersmatige) bestuur van de METC vormen. Het bestuur heeft weliswaar geen bemoeienis met de inhoudelijke beoordeling van de protocollen, maar is wel (mede)verantwoordelijk voor het organiseren van voldoende expertise en capaciteit.
- De inbedding van het bureau binnen de organisatie van een instelling.
- De beoordeling van onderzoeksprotocollen door (een deel van de) leden, waarbij de indieners bij dezelfde instelling en soms bij dezelfde afdeling werkzaam zijn.

Het is de vraag of instellingsgebonden METC's voldoen aan de brede eis van de CTR (art. 9) dat leden onafhankelijk moeten zijn van de betrokken opdrachtgever, van de klinische proeflocatie en onderzoekers en van personen die de klinische proef financieren. Voor de respondenten van de METC's lijkt onafhankelijkheid minder een issue. Zij betrekken dit vraagstuk vooral op de onafhankelijkheid van hun leden ten opzichte van de indieners van het protocol. Daar wordt veel aandacht aan besteed. Toch is het de vraag of commissies daarin nog strenger kunnen zijn door bijvoorbeeld leden bij de beoordeling uit te sluiten indien het lid voor dezelfde afdeling werkzaam is als de indiener(s) van het protocol. Daarnaast is het niet vanzelfsprekend dat het eigen functioneren van de organisatie van de toetsingscommissie qua onafhankelijkheid voldoende is 'beschermd' door de ZBO-status. Het is denkbaar dat grotere METC's waarbij leden minder aan een specifieke instelling zijn verbonden of METC's waarbij de voorzitter extern is geworven, meer waarborgen biedt om de onafhankelijkheid te bewaken.

Expertise en capaciteit

De administratiedruk lijkt de afgelopen jaren groter geworden. Er zijn diverse factoren die maken dat het een steeds grotere opgave dreigt te worden om voldoende expertise en capaciteit te organiseren:

- De nieuwe EU-regelgeving. De administratieve verwerking van onderzoeksprotocollen die vallen onder de Europese verordeningen is complexer en brengt meer administratieve lasten met zich mee. De CTR heeft bijvoorbeeld strakke termijnen waarbij geschakeld moet worden tussen METC's en de CCMO. Het secretariaat moet daarom soms druk uitoefenen op de leden om tijdig reactie te krijgen. In de afgelopen jaren zijn de bureaus van de METC's uitgebreid. Toch hebben nog steeds vrij veel METC's moeite om protocollen tijdig te beoordelen.
- De nieuwe eisen vanuit de WMO en de richtlijnen van de CCMO. In de WMO is de maximale zittingstermijn beperkt tot 12 jaar. Sommige METC's vrezen dat zij in 2024 in de problemen kunnen komen als zij een serieus aantal leden verliezen. Daarnaast bemoeilijken de strenge deskundigheidseisen (opgesteld door de CCMO) het werven van nieuwe leden voor een aantal disciplines.
- Het lidmaatschap van een toetsingscommissie als nevenfunctie. Als de druk op de primaire taken van de leden toeneemt en de waardering/vergoeding achterblijft, is het de vraag of leden nog steeds voldoende tijd kunnen vinden voor het toetsingswerk. Opvallend is de grote variatie in METC's in de vorm en hoogte van de vergoedingen voor leden. Meerdere respondenten hebben de vraag opgeworpen of de vergoeding nog wel passend is voor het werk dat de leden moeten verrichten om hun taak goed uit te voeren. Het is niet zeker of ook in de toekomst leden bereid blijven om indien nodig het werk voor de METC deels in hun vrije tijd te doen.
- Het gevaar van verlies van aantrekkelijkheid van het werk van commissieleden. De voorbereidende informatieverwerking van EU-dossiers is arbeidsintensief en leden waarderen vooral het proces van de integrale beoordeling. Een deel van de METC's lost dit om steeds meer het voorbereidende werk door het bureau/secretariaat te laten verrichten.

Het is belangrijk dat METC's voldoende blijven investeren om het werk voor het secretariaat en de leden aantrekkelijk te houden: een werkbaar werklast en voldoende uitdagende en leerzame werkzaamheden. Investering in (externe en interne) opleiding lijkt ook steeds meer nodig om

voldoende capaciteit te werven en te behouden. Een verdere professionalisering van de toetsingscommissies lijkt dan wenselijk, waarbij de vraag is of de minimale eis van 10 protocollen per jaar nog wel passend is.

Doordat steeds meer onderscheid wordt gemaakt in verschillende soorten studies en de eisen voor die verschillende studies steeds complexer worden, hebben METC's voldoende specialisatie en schaalgrootte nodig. Het is belangrijk om meer te differentiëren qua expertise, ook om op die manier beter in te spelen op nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek (zie ook paragraaf 6.2). Doordat er ook combinatiestudies plaatsvinden van bijvoorbeeld geneesmiddelen en medische hulpmiddelen is een volledig doorgevoerde specialisatie niet meteen een voordeel. Een andere mogelijkheid daarbij is goede samenwerking tussen de METC's of de aanwezigheid van een nationale expertpool zodat METC's zo'n expert van elkaar kunnen lenen voor een vergadering.

Financiën

Op dit moment zijn de meeste METC's sterk afhankelijk van de financiering van de aangesloten instellingen en de vergoeding voor de beoordeling van de protocollen (voor zover de onderzoekers van de betrokken instellingen niet van betaling zijn vrijgesteld). In tegenstelling tot de CCMO ontvangen METC's geen of hooguit ad hoc publieke financiering door VWS. Dat maakt de METC's qua structurele financiering wat kwetsbaar in vergelijking met landen waar het functioneren van de beoordelende instanties meer worden geborgd door publieke financiering. Daar staat tegenover dat instellingsgebonden METC's minder zwaar leunen op financiële bijdragen, omdat de verbonden instellingen gratis voorzieningen (kantoorruimte e.d.) verstrekken of zorgen voor de aanwas van leden die vaak werken voor een vergoeding die lager is dan op grond van de werkzaamheden verwacht zou mogen worden.

Continue noodzaak van coördinatie, afstemming en regie

Doordat in Nederland de toetsingstaken niet onder één centrale bevoegde instantie heeft gebracht, zijn bij het ontstaan van problemen of het inspelen op nieuwe ontwikkelingen altijd coördinatie, afstemming en regie nodig, omdat elke regulerende of toezichhoudende actor een beperkt mandaat en beperkte sturingsmogelijkheden heeft en tevens afhankelijk is van de medewerking van andere actoren in het toetsingssysteem.

Van oudsher zijn er onvoldoende krachtige gremia voor beleidsvorming en harmonisatie tussen commissies. Afgezien van een aantal wettelijke eisen vanuit de WMO (eisen voor erkenning, deskundigheid, samenstelling van de commissie e.d.) en de rol van de CCMO in het toezien op de samenstelling en werkzaamheden van de METC's waren er van oudsher geen duidelijke krachtige gremia voor het sturen op de versterking en professionalisering van de organisatie van de zelfstandig opererende toetsingscommissies. In het verleden was het veelal geen probleem dat METC's hun eigen plan konden trekken en de eigen organisatie vormgaven. Veel METC's kennen een geschiedenis waarin ze in een grote mate van zelfstandigheid gewerkt hebben aan de opbouw van een steeds sterkere professionele organisatie. Vooral bij een aantal grotere METC's is veel expertise aanwezig, al

is het voor hun ook een grote opgave om tijdig op nieuwe ontwikkelingen zoals de komst van de Europese verordeningen in te spelen. Het is de vraag of het toekomstige pad van professionalisering op deze manier voortgezet kan worden of dat daarvoor meer samenwerking nodig en een meer zichtbare regierol van de CCMO. Recent heeft de CCMO nadrukkelijk de regiefunctie opgepakt. In het volgende hoofdstuk zullen we zien dat mede doordat de CCMO ook een hiërarchische positie heeft ten opzichte van de METC's het vertrouwen in de CCMO wat is afgebrokkeld.

Iedere METC is gedeeltelijk zijn eigen wiel aan het uitvinden, dat geldt zeker voor nWMO-aanvragen. Pas vrij recentelijk is de samenwerking tussen METC's geïntensiveerd. Verdere samenwerking en harmonisatie tussen toetsingscommissies is wenselijk voor de toetsingscommissies. Dat geldt ook voor de samenwerking tussen de perifere toetsingscommissies en de CCMO. Volgens sommige respondenten vanuit de METC's kan de CCMO de expertise die aanwezig is binnen de METC's meer benutten, zowel op landelijk als Europees niveau (bijvoorbeeld mogelijkheden bieden voor participatie van METC-medewerkers in EU-werkgroepen).

Toezicht op het lopend onderzoek door METC

In de lijn van de vorige wetsevaluatie blijkt opnieuw het toezicht op het lopende onderzoek een lastige opgave voor toetsingscommissies. Het toezicht op het lopende onderzoek door de METC's is arbeidsintensief doordat indieners niet altijd tijdig de verplichte rapportages indienen en de METC's zeer veel meldingen ontvangen waarvan een directe beoordeling lastig is. De verplichting om vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) te melden wordt meestal goed nageleefd. Daarnaast ontvangt de METC tal van SAE/SAR-meldingen die niet of minder relevant zijn. Dat riep bij meerdere respondenten vanuit de METC's de vraag of een andere wijze van melden (bijvoorbeeld line-listening) voor dit soort type meldingen wenselijk is. Recentelijk heeft de EU een aanpassing daartoe gedaan. Respondenten in de vragenlijst zijn redelijk kritisch over de helderheid van de taakverdeling tussen de IGJ en de METC/CCMO bij het toezien op de uitvoering van onderzoeksprotocollen. Er lijkt behoefte te zijn aan landelijke afstemming omtrent het toezicht op het lopende onderzoek, met name over de taakverdeling tussen de verschillende organen en het verwerken van SAE/SAR-meldingen.

In het volgende hoofdstuk wordt het functioneren van de CCMO besproken. Daarna kan in hoofdstuk 7 de balans worden opgemaakt in hoeverre het Nederlandse toetsingssysteem toekomstbestendig is.

B

Evaluatie CCMO

5

Functioneren van de CCMO

5.1 Inleiding

Dit hoofdstuk gaat in op het functioneren van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), zoals bedoeld in artikel 14 van de WMO.

Onderzoeksvragen

In deze evaluatie hebben we de volgende vragen gesteld, waarbij we ons hebben laten leiden door de doelstellingen van de wet, de achterliggende veronderstellingen over het functioneren van het toetsingsysteem en de uitkomsten uit de vorige evaluaties.

- 1 In hoeverre is de taakuitvoering van de CCMO doeltreffend en doelmatig en hoe wordt hierover gedacht door stakeholders?
- 2 Op welke wijze wordt de CCMO gefinancierd?
- 3 Wat zijn de gevolgen van de nieuwe bevoegdheden/taken van de CCMO (extra ondersteuning richting METC's en samenwerking met het CBG en de IGJ)? Is de CCMO voldoende toegerust om voorgenoemde taken te kunnen verrichten en sturing te geven aan de relatief talrijke METC's?

Aanpak van het onderzoek

Dit hoofdstuk vormt de kern van de zbo-evaluatie van de CCMO. Bij het functioneren in de praktijk ligt de nadruk op de periode 2017-heden, waarmee de zbo-evaluatie aansluit bij de onderzoeksperiode die centraal staat in de wetsevaluatie.

De empirische bevindingen zijn gebaseerd op de volgende onderzoeksmethoden (zie ook paragraaf 1.5):

- 1 Documentstudie, waaronder de zelfevaluatie; richtlijnen; jaarverslagen; etc.
- 2 Vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies (CCMO en METC's)
- 3 Vragenlijstonderzoek onder indieners

- 4 (Verdiepende) interviews met de voorzitter van de CCMO; bureaumedewerkers van de CCMO; METC-leden en -secretariaatsmedewerkers; ambtenaren verbonden aan het ministerie van VWS (zowel in de opdrachtgevers- als de eigenaarsrol); medewerkers bij de IGJ.
- 5 Schriftelijke reacties van de CCMO en het CBG;
- 6 Focusgroep onder leden van de CCMO; en onder METC-leden en -secretariaatsmedewerkers;

Ad 2. De vragenlijst voor toetsingscommissies is aan 28 personen van de CCMO voorgelegd en ingevuld door 18 respondenten die als (vice) voorzitter (n=2), lid (n=13) of als bureaumedewerker (n=3) zijn verbonden aan de CCMO. Met uitzondering van de disciplines kinderarts en deskundige op het gebied van medische hulpmiddelen heeft minstens één lid van de wettelijk omschreven disciplines de vragenlijst ingevuld. Deze respondenten hebben aangegeven in de afgelopen twee jaren betrokken geweest te zijn bij toetsingsprocedure op grond van de MDR (29%); CTR (88%) en de IVDR (18%). Geén van hen gaf aan betrokken geweest te zijn bij de beoordeling van WMO-onderzoek. We vergelijken de antwoorden van het vragenlijstonderzoek, waar mogelijk en relevant met de antwoorden die in de derde evaluatie van de WMO zijn gegeven.

Opbouw van het hoofdstuk

We staan in de eerste plaats stil bij de ontstaansgeschiedenis van deze commissie, haar wettelijke taken en bevoegdheden op grond van de WMO en de wijze waarop deze organisatie is ingericht. We achterhalen door het bestuderen van de wetsgeschiedenis en de documenten die in dat kader zijn opgesteld de beleidsuitgangspunten van de wetgever bij de oprichting van de CCMO in 1999 en de relevante ontwikkelingen sindsdien. De beleidsreconstructie (die in de paragrafen 5.2 tot en met 5.4 is uitgewerkt) dient als evaluatiekader voor het functioneren van de CCMO als zelfstandig bestuursorgaan (ZBO) in de praktijk, waarvan in paragrafen 5.5 tot en met 5.8 verslag wordt gelegd.

5.2 Ontstaansgeschiedenis

In de jaren '60 en '70 was een aantal Nederlandse ziekenhuizen overgegaan tot instelling van commissies die medisch-wetenschappelijke onderzoeksprotocollen op ethische en wetenschappelijke aanvaardbaarheid dienden te toetsen. Sinds die jaren nam het aantal (ethische) toetsingscommissies, die functioneerden binnen of verbonden waren aan zorginstellingen en/of universiteiten, een hoge vlucht, hetgeen ook gold voor commissies binnen farmaceutische bedrijven.³⁷⁹ Op deze wijze kreeg de praktijk van medisch-ethische toetsing met een integraal karakter vorm in Nederland.³⁸⁰ De samenstelling, het werkerrein en de werkwijze van deze verschillende commissies bleken echter sterk uiteen te lopen.³⁸¹

379 In de memorie van toelichting bij de Wet inzake medische experimenten (ingediend op 18 april 1992) wordt gesproken over ruim honderd commissies. Dit aantal zou in 1998 ongeveer hetzelfde zijn, zie: Kenter & Visser 2003, p. 1672.

380 Deze commissie kregen een wettelijke verankering in de Erkenningseisen voor ziekenhuizen (zie: Dute 2004, p. 244).

381 Zie: Dute 2004, p. 12; Borst-Eilers 2003.

In de jaren '80 en '90 groeide de wens om te voorzien in een uniformerend wettelijk kader voor de medisch-ethische toetsing van wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit leidde in 1983 tot het initiatief van de regering initiatief om te komen tot een Wet op de medische experimenten, waarbij voorzien werd in een vergunningplicht voor experimenten met mensen. In het in 1992 ingediende wetsvoorstel inzake de medische experimenten³⁸² werd dit aldus gewijzigd dat voor de toelaatbaarheid van een experiment een positief oordeel van een toetsingscommissie vereist is. De parlementaire behandeling van dit wetsvoorstel nam behoorlijke tijd in beslag, met name vanwege de discussie over de toelaatbaarheid van niet-therapeutische experimenten met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen.

Tegelijkertijd bleek bij de toetsingscommissies behoefte te bestaan aan centrale ondersteuning en advisering door een onafhankelijke en deskundige instantie, met name waar het gaat om nieuwe ontwikkelingen in de medische wetenschap, bijvoorbeeld rondom het tot stand brengen van embryo's. Dit vormde voor de toenmalige minister van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur aanleiding om in 1989 tot instelling van 'een commissie van advies inzake ethische, juridische en maatschappelijke aspecten van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de geneeskunst' over te gaan.³⁸³ Deze commissie werd bekend onder de naam Kerncommissie ethiek medisch onderzoek (KEMO). Zij kreeg als taak om – op verzoek of uit eigen beweging – advies uit te brengen over ethische, juridische en maatschappelijke vragen van algemene aard, die verband houden met nieuwe ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Als voorzitter en secretaris van de KEMO waren de vicevoorzitter en secretaris van de Gezondheidsraad aangewezen.

Het wetsvoorstel, dat later de WMO zou worden, bouwde voort op dit in de praktijk gegroeide toetsingsstelsel. Het uitgangspunt van de regering was om "een systeem te creëren dat voldoende flexibel kan functioneren en aansluit bij de in de praktijk reeds gegroeide situatie." Zij gaf de voorkeur aan "een stelsel dat gebaseerd is op het bestaande stelsel van perifere medisch-ethische commissies, overkoepeld door een door de centrale overheid ingestelde centrale commissie."³⁸⁴ Met de inwerkingtreding van de WMO en daarmee de instelling van de CCMO werd de KEMO opgeheven. Er is een zekere mate van (bewust gecreëerde) continuïteit en overlap tussen de KEMO en de CCMO. Bij haar oprichting had de CCMO net als de KEMO ook een formele relatie met de Gezondheidsraad; het hoofd van het secretariaat van de CCMO was de secretaris van de Gezondheidsraad. Ook werden enkele leden van de KEMO benoemd tot lid van de CCMO.³⁸⁵ Qua taakopdracht is de CCMO echter een duidelijk ander orgaan dan de KEMO. Hierop gaan we in de volgende paragraaf meer uitgebreid in.

382 Vanaf 1996 is de term 'medisch experiment' vervangen door 'medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

383 Besluit van 26 januari 1989/NR. 518581 Dir.-gen van de Volksgezondheid (instellingsbesluit KEMO).

384 *Kamerstukken II 1995/96*, 22 588, nr. 3.

385 *Kamerstukken II 1995/96*, 22 588, nr. 7, p. 61.

5.3 Taken van de CCMO

5.3.1 Inleiding

In deze paragraaf gaan we in op in de WMO aan de CCMO toebedeelde taken. We staan in dat kader ook stil bij de belangrijkste wijzigingen sinds de inwerkingtreding van de wet in 1999. Belangrijke waarborg in de WMO om proefpersonen te beschermen is de voorafgaande, verplichte toetsing van onderzoeksprotocollen door een bevoegde toetsingscommissie. Zonder een positief oordeel over het onderzoeksprotocol mag het wetenschappelijk onderzoek niet worden verricht (zie art. 2 WMO). In de memorie van toelichting bij de Wet inzake medische experimenten wordt in algemene zin ingegaan op het ontwerp van het toetsingssysteem:

“Bij de toetsingsprocedure wordt aan «de medisch-ethische commissies», zoals deze in de praktijk worden aangeduid, een belangrijke rol toegekend. Het instellen van deze commissies gebeurt niet van overheidswege, maar wordt aan het initiatief van de belanghebbenden overgelaten. Teneinde de kwaliteit van het functioneren van deze commissies te waarborgen is in het wetsvoorstel voorzien in eisen aan de samenstelling van de commissies en in een systeem van erkenning. Bij wet wordt een centrale commissie in het leven geroepen, waarvan de leden bij koninklijk besluit worden benoemd. De centrale commissie heeft onder andere tot taak te beslissen over de erkenning van deze «perifere» commissies. Een aantal voorwaarden voor erkenning is in het wetsvoorstel vastgelegd.”

De huidige paragraaf 5 van de WMO regelt de toetsingscommissies die twee verschijningsvormen kennen. Ten eerste gaat het om de ‘centrale commissie voor medisch-wetenschappelijke onderzoek’, de CCMO, die op grond van artikel 14, eerste lid, van de WMO is opgericht. In de tweede plaats betreft het de op grond van artikel 16 van de WMO door de CCMO erkende toetsingscommissies die in de praktijk bekend staan als de METC’s (zie paragraaf 4.3.2).

De CCMO is een zelfstandig bestuursorgaan (zbo). Op de CCMO is de op 2 november 2006 in werking getreden Kaderwet zelfstandige bestuursorganen (de Kaderwet) van toepassing verklaard. Kenmerkend voor een zbo, zoals omschreven in artikel 1, onderdeel a, van de Kaderwet, is dat het gaat om een bestuursorgaan van de centrale overheid dat bij of krachtens de wet met openbaar gezag is bekleed.³⁸⁶ Daarnaast is van belang dat een zbo niet hiërarchisch ondergeschikt is aan een minister, met andere woorden *zelfstandig* functioneert. Dit houdt in dat de ministeriële verantwoordelijkheid wettelijk is ingeperkt. Een zbo vormt dan ook geen onderdeel van een ministerie.

³⁸⁶ Met openbaar gezag bekleed wil zeggen dat er sprake moet zijn van een publiekrechtelijke bevoegdheid tot het eenzijdig bepalen van rechten en plichten van anderen (burgers, bedrijven of andere rechtssubjecten).

Zbo's hebben zelfstandige taken en bevoegdheden die door de wetgever direct aan hen zijn toebedeeld. De belangrijkste op dit moment aan de CCMO toebedeelde taken³⁸⁷ zijn de volgende:

- 1 Toetsing van bepaalde onderzoeksprotocollen (art. 2 lid 2 onder b WMO; artikel 10, 16 en 19 Embryowet);
- 2 Het fungeren als administratief beroepsinstantie tegen negatieve beoordelingen van onderzoeksprotocollen door een METC (art. 2 lid 2 onder b WMO jo. art. 23 WMO);
- 3 Bevoegde instantie voor geneesmiddelenonderzoek dat door een erkende METC wordt beoordeeld (marginale toetsing);
- 4 Erkenning van METC's (art. 16 lid 1 WMO);
- 5 Toezicht op werkzaamheden van erkende METC's; vaststellen van richtlijnen inzake hun werkzaamheden (art. 24 lid 1 WMO);
- 6 Voorlichting en ondersteuning (art. 17a WMO).

In de volgende paragrafen gaan we nader in op deze taken.

5.3.2 Toetsing van onderzoeksprotocollen

Oorspronkelijke taken

Uitgangspunt van de WMO is dat onderzoeksprotocollen op decentraal niveau, dus door de METC's, worden beoordeeld. Hierop werd een aantal uitzonderingen noodzakelijk geacht, waarbij de toetsing aan de CCMO wordt overgelaten.

In de memorie van toelichting werd deze keuze voor centrale toetsing als volgt gemotiveerd: 'Gelet op de aard van bepaald onderzoek en de voorlopig na te streven eenheid van beoordeling van dergelijk onderzoek verdient het aanbeveling een aantal vormen van onderzoek door de centrale commissie te laten beoordelen.' Belangrijke reden is – naast bovengenoemde motieven – het waarborgen van voldoende deskundigheid.³⁸⁸ Waar al deskundigheid op lokaal niveau aanwezig was, zo overwoog de regering, zou het vaak gaan om personen die betrokkenheid hebben bij het onderzoek en daarmee juist niet bij de beoordeling betrokken zouden mogen worden.³⁸⁹ In die gevallen werd lokale toetsing onwenselijk geacht.

De regering heeft in het kader van de totstandkoming van de wet aangegeven dat geëvalueerd dient te worden of op langere termijn de beoordeling bij de CCMO moet blijven liggen. Zo kan op den duur de vereiste deskundigheid minder schaars worden en meer inzicht worden verkregen in de risico's van

387 Voor bestuursorganen gelden daarnaast andere (algemene) verplichtingen, bijvoorbeeld op grond van Hoofdstuk 9 van de Algemene wet bestuursrecht (bestuursrechtelijke klachtenprocedure) en van de Wet open overheid (waaronder besluiten op verzoeken om openbaarmaking).

388 *Kamerstukken II 1995/96*, 22 588, nr. 11, p. 12.

389 *Kamerstukken II 1995/1996*, 22 588, nr. 11, p. 12.

het onderzoek. Ook kunnen inmiddels door centrale toetsing voldoende duidelijke lijnen geformuleerd.³⁹⁰

Op grond van artikel 2, tweede lid, onderdeel b van de WMO, zoals deze in werking trad op 1 december 1999, werd de CCMO belast met de beoordeling van de onderzoeksprotocollen:

- 1 een (afwijzende) beslissing van een METC waartegen administratief beroep is ingesteld (art. 23 WMO);
- 2 niet-therapeutisch interventieonderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen (art. 4 lid 1, tweede volzin);
- 3 observationeel onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen, waarvan de betreffende METC die toetsing heeft overgedragen aan de CCMO dan wel als de CCMO zelf heeft bepaald dat zij dergelijke protocollen wil toetsen (art. 19 WMO);
- 4 overige bij algemene maatregel van bestuur (AMVB) aangewezen vormen van wetenschappelijk onderzoek ten aanzien waarvan een schaarse deskundigheid bestaat.

Ad 1. Deze taak bespreken wij – vanwege het afwijkende karakter – in de volgende paragraaf.

Ad 4. Het eerste wetsvoorstel bevatte aanvankelijk niet deze uitzonderingsgrond. Wel werd de beoordeling van onderzoeksprotocollen op het terrein van gentherapie aan de CCMO voorbehouden. De regering kwam tot deze wijziging, omdat daarmee flexibeler ingespeeld kan worden op nieuwe ontwikkelingen binnen het medisch-wetenschappelijk onderzoek.³⁹¹

In tabel 5.1 is inzichtelijk gemaakt wat voor soort protocollen de CCMO sinds 1999 heeft beoordeeld.

³⁹⁰ *Kamerstukken II 1995/96, 22 588, nr. 11, p. 12.*

³⁹¹ *Kamerstukken II 1995/96, 22 588, nr. 12.*

Tabel 5.1 Aantal beoordeelde protocollen per categorie (1999-2022)

	'99/'00	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11
Totaal ³⁹²	47	35	35	61	69	28	23	45	68	54	47	47
Minderjarige en meerderjarige wilsonbekwamen	38	29	34	53	63	18	10	18	23	23	11	13
Gentherapie	7	6	0	4	1				5	1	1	1
Xenotransplantatie	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embryo- en geslachtscel-onderzoek	n.v.t.	n.v.t.	0	2	3	4	2	6	3	9	8	3
Heroïneonderzoek	n.v.t.	n.v.t.	0	2	2	1	0	0	0	0	1	0
Antisense en interferentie-RNA	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	1	2	2	2	5	4
Vaccinonderzoek	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	6	12	23	17	9	14
Celtherapie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	3	8	13	8	12	12

	'12	'13	'14	'15	'16	'17	'18	'19	'20	'21	'22
Totaal	45	30	39	43	43	52	54	56	54	66	57
									393		394
Minderjarige en meerderjarige wilsonbekwamen	14	7	10	16	6	5	8	5	6	5	7
Gentherapie (en GGO)	4	4	1	3	11	11	11	16	17	16	16
Xenotransplantatie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embryo- en geslachtscel-onderzoek	6	3	2	3	2	4	3	4	2	4	1
Heroïneonderzoek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	n.v.t.
Antisense en interferentie-RNA	1	3	5	7	8	10	8	14	16	13	19
Vaccinonderzoek	5	5	6	4	5	4	3	7	8	13	8
Celtherapie	15	8	14	12	13	15	20	10	8	11	3
Zwangere vrouwen	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	0	3

Embryowet

Met de op 1 september 2002 in werking getreden Embryowet werd de CCMO belast met de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met embryo's.³⁹⁵ In de memorie van toelichting wordt gewezen op de deskundigheid en ervaring van de CCMO, mede opgedaan door de voorafgaande

392 Tot 2009 was het aantal beroepsschriften onderdeel van het totaal. Het aantal beroepsschriften is in deze tabel niet overgenomen, maar maken tot 2009 wel deel uit van het totaal.

393 Exclusief 3 fast-track beoordelingen van COVID-19 onderzoeksprotocollen.

394 CCMO 2022 vermeldt dat er 58 reguliere beoordelingen hebben plaatsgevonden en 2 fast-trackbeoordelingen van Monkeypox vaccinstudies.

395 Art. 3 lid 2 Embryowet, zoals geldend van 1 september 2002 tot 27 september 2013.

werkzaamheden van de KEMO, op dit vlak, wat zorgt voor een extra waarborg voor een zorgvuldige beoordeling van onderzoek met embryo's.³⁹⁶

Mede naar aanleiding van de eerste evaluatie van de Embryowet is per 27 september 2013 voorzien in een wettelijke verruiming van onderzoek aan de foetus. Bij de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met foetussen is de CCMO bevoegd, als het onderzoek betreft waarbij de foetus wordt onderworpen aan invasieve handelingen of waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd. Als bij het onderzoek geen sprake is van invasieve handelingen of opzettelijke wijziging van de toestand van de foetus, dan is een erkende METC bevoegd het protocol te beoordelen, tenzij de CCMO toch besluit om bepaalde vormen van onderzoek zelf te beoordelen.³⁹⁷ Aan deze taakverdeling lagen enerzijds efficiencyoverwegingen ten grondslag, waarbij verdeling over toen 27 METC's en de CCMO niet zou leiden tot een substantiële toename van de werklast, en anderzijds de wens om via centrale beoordeling tot harmonisering te komen, waar het gaat om nieuwe ontwikkelingen binnen dit wetenschappelijke terrein.³⁹⁸

Besluit centrale beoordeling

Aan het Besluit centrale beoordeling zijn op verschillende momenten nieuwe vormen van onderzoek toegevoegd. De eerste uitbreiding (per 22 mei 2002) betrof onderzoek bij verslaafden aan wie middelen waarop de Opiumwet van toepassing is in farmaceutische vorm worden voorgeschreven – in de praktijk ging het om heroïnebehandeling. Reden voor deze toevoeging was officieel dat – zoals bepaald in de wet – de deskundigheid op dit terrein schaars zou zijn.³⁹⁹ De regering overwoog echter dat ook om andere redenen het wenselijk was om dit soort onderzoek 'met bijzonder complexe ethisch-maatschappelijke dilemma's' op centraal niveau te toetsen. Deze wens gaf aanleiding om het deskundigheids-criterium in artikel 2 van de WMO aan te passen.

Volgens de regering kunnen 'zich andere onderzoeken voordoen die een bijzonder grote maatschappelijke uitwerking hebben en daardoor ook extra politieke aandacht krijgen, omdat het vormen van wetenschappelijk onderzoek betreft die voor grote delen van de maatschappij gevolgen kunnen hebben of die principiële ethische vragen oproepen.' Ethische aspecten speelden bijvoorbeeld ook een rol om het onderzoek binnen het kader van de Embryowet door de CCMO te laten beoordelen.⁴⁰⁰ Ook bij de CCMO bestond twijfel of voor de beoordeling van onderzoek met middelen uit de Opiumwet sprake was van schaarse deskundigheid; de politieke gevoeligheid van het onderwerp leek een grotere rol te spelen.⁴⁰¹

396 *Kamerstukken II 2000/01*, 27 423, nr. 3, p. 23-24.

397 Art. 3 lid 3-4 jo. Par. 5 Embryowet.

398 *Kamerstukken II 2010/11*, 32 610, nr. 3, p. 8-9.

399 *Stb.* 2002, 234.

400 *Kamerstukken II 2003/04*, 29 230, 29 748, nr. 3, p. 3.

401 CCMO 2004, p. 44-45.

De wetgever wenste hierom het criterium 'schaarse deskundigheid' zodanig aan te passen dat ook aan het type onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten aanleiding kunnen geven om de toetsing centraal te laten plaatsvinden (door aanwijzing bij AMvB). Deze wetswijziging trad op 1 mei 2005 in werking.⁴⁰² In de eerste evaluatie van de WMO, uitgevoerd in 2004, werd kritisch gereageerd op deze (toen nog voorgenomen) wetswijziging. De evaluatoren voerden als bezwaar aan dat politieke of doelmatigheidsoverwegingen bepalend kunnen zijn voor aanwijzing van vormen van onderzoek. Dergelijke overwegingen passen volgens hen niet binnen het kader van de WMO, waarin de bescherming van de proefpersoon, en in verband daarmee de kwaliteit en veiligheid van het onderzoek, centraal staat.⁴⁰³

Op basis van het 'oude' deskundigheids criterium valt per 25 april 2003 onderzoek met geslachtscellen ook onder de reikwijdte van de centrale beoordeling. Los van de schaarse deskundigheid speelde hier ook een rol dat dit type onderzoek op hetzelfde terrein ligt als onderzoek met embryo's. Centrale toetsing heeft ook als voordeel dat het voor het veld eenvoudiger is om te weten waar dergelijk onderzoek getoetst moet worden.⁴⁰⁴

Met toepassing van het nieuwe criterium zijn per 1 februari 2006⁴⁰⁵ drie nieuwe vormen van wetenschappelijk onderzoek toegevoegd aan het Besluit centrale beoordeling:

- onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin;
- onderzoek gericht op de ontwikkeling van celtherapie, waarbij gebruik gemaakt wordt van levende cellen;
- onderzoek met een geneesmiddel dat genetisch gemodificeerde organismen (GGO) bevat.

Bij het onderzoek gericht op de ontwikkeling van vaccins – bij alle groepen proefpersonen – wordt overwogen dat centrale toetsing gewenst is vanwege maatschappelijke en juridische aspecten. Hierbij speelde een belangrijke rol dat bij vaccinonderzoek een klinisch voordeel in de vorm van een therapeutisch effect veelal niet direct kan worden gemeten. Dit betekent dat onderzoekers in de praktijk niet goed weten of ze een protocol door de CCMO en een METC moeten laten toetsen en daarom is deze taak expliciet bij de CCMO neergelegd.

Naar het oordeel van de staatssecretaris van VWS heeft het onderzoek gericht op de ontwikkeling van celtherapie bijzondere ethische aspecten en ligt om die reden centrale beoordeling door de CCMO voor de hand. Daarnaast wijst zij erop dat op grond van de Embryowet onderzoek naar het isoleren en kweken van embryonale stamcellen uit overgebleven embryo's reeds door de CCMO wordt beoordeeld.

402 *Stb.* 2005, 205.

403 *Dute* 2004, p. 41-42.

404 *Stb.* 2003, 163.

405 *Stb.* 2002, 39.

Voor onderzoek naar geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, gaat het om een relatief nieuwe ontwikkeling waarvan de maatschappelijke en ethische implicaties nog onvoldoende in kaart zijn gebracht. Door de centrale beoordeling van de protocollen kan kennis gebundeld worden en ontstaat er een goed inzicht in de verdere ontwikkeling van deze nieuwe technieken en de implicaties voor de maatschappij.

Daarnaast noodzaakten nieuwe technieken, namelijk studies met antisense en RNA interferentie, waarbij niet doelgericht wijzigingen worden aangebracht in de samenstelling van het DNA van lichaamscellen, tot een uitbreiding van artikel 1, onderdeel a, van het Besluit centrale beoordeling. Dit onderdeel beperkte zich echter tot wetenschappelijke onderzoek waarbij in menselijke lichaamscellen opzettelijk wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal. Daarom werd aan deze bepaling per 1 februari 2006 'het functioneren van het erfelijk materiaal specifiek wordt beïnvloed' toegevoegd. Reden om dit type (toekomstig) onderzoek door de CCMO te laten toetsen was: 'Het betreft een relatief nieuw vakgebied waarbij de maatschappelijke en ethische implicaties nog onvoldoende zijn uitgekristalliseerd. Door de centrale beoordeling van de protocollen kan kennis gebundeld worden en ontstaat er een goed inzicht in de verdere ontwikkeling van deze nieuwe technieken en de implicaties voor de maatschappij.'

Op 26 mei 2021 trad de laatste wijziging van het Besluit centrale beoordeling in werking en is de CCMO als toetsingscommissie aangewezen voor vier nieuwe categorieën onderzoek. Het betreft in de eerste plaats onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van een product dat levende (micro-) organismen of virussen bevat welke zich direct richten op het bestrijden van ziekteveroorzakende factoren (zoals bacteriofagen). Hiervoor geldt tevens dat het gaat om een relatief nieuw vakgebied, waarbij de maatschappelijke en ethische implicaties nog onvoldoende zijn uitgekristalliseerd.⁴⁰⁶

De drie andere categorieën betreffen medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en medische hulpmiddelen met in-vitro-diagnostiek bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen. In de Europese verordeningen 536/2014; 2017/745 en 2017/746 worden specifieke eisen gesteld voor onderzoek met deze doelgroep. In de Embryowet worden reeds specifieke eisen gesteld voor onderzoek gericht op het embryo, een foetus en zwangerschapsondersteunend lichaamsmateriaal. De CCMO is bevoegd om onderzoek, waarbij de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd te beoordelen. Omdat voor onderzoek bij zwangere vrouwen niet altijd op voorhand bekend is of de interventie bij hen effect heeft of kan hebben op het ongebornen of pasgeboren kind, kan onduidelijk zijn of de beoordeling door een METC of CCMO moet geschieden. Vanwege een duidelijke regeling van de bevoegdheidsverdeling is besloten om de beoordeling van dit type onderzoek ook aan de CCMO over te laten.⁴⁰⁷

Tevens werd besloten om het onderzoek waarbij Opiumwet-middelen worden voorgeschreven aan verslaafden te schrappen uit het Besluit centrale beoordeling, omdat 'dit type onderzoek niet meer wordt uitgevoerd.'

406 *Stb.* 2000, 162.

407 *Stb.* 2000, 162.

Toekomstige ontwikkelingen

Op 27 mei 2021 heeft de regering het wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmateriaal ingediend bij de Tweede Kamer. Deze wet stelt voorwaarden waaronder het mogelijk is om lichaamsmateriaal in te zetten voor bijvoorbeeld wetenschappelijk onderzoek. Bij algemene maatregel van bestuur kunnen toepassingen waarvoor lichaamsmateriaal wordt gebruik worden aangewezen als sensitief. Uit de memorie van toelichting blijkt dat de regering hierbij de volgende toepassingen op het oog heeft: het amplificeren van lichaamsmateriaal tot onsterfelijke (stam)cellen of cellijnen; het maken van bepaalde mens-diercombinaties; toepassingen met een aanmerkelijk risico op nevenbevindingen; het maken van kunstmatige geslachtscellen en embryo's.⁴⁰⁸

Bij aangewezen sensitieve toepassingen kunnen ook nadere regels worden gesteld aan de beoordeling van de afname-, onderzoeks- of uitgifteprotocollen, onder andere wat betreft het niveau van deze beoordeling. Deze beoordeling kan – bij AMvB – worden overgelaten aan de CCMO.

5.3.3 Administratief beroepsinstantie

De CCMO fungeert op grond van artikel 2, tweede lid, onderdeel b, onder 1° jo. artikel 23 WMO tevens als administratief beroepsinstantie, die – op verzoek van een belanghebbende – een negatieve beoordeling van een METC heroverweegt.⁴⁰⁹ Volgens de memorie van toelichting worden hiermee twee doelen gediend, namelijk het bieden van rechtsbescherming aan de onderzoeker en het bevorderen van de eenheid in de beoordeling door de METC's.⁴¹⁰

Vanwege de implementatie van de Richtlijn 2001/20/EG kwam per 1 maart 2006 de mogelijkheid te vervallen om bij de CCMO administratief beroep in te stellen tegen een oordeel van een METC over een onderzoek met geneesmiddelen, omdat de CCMO voor dit type onderzoek reeds optreedt als bevoegde instantie. Deze taak zou zich niet verdragen met het tegelijkertijd zijn van een instantie waarbij administratief beroep kan worden ingesteld tegen een besluit van de METC.⁴¹¹ Dit hield in dat een belanghebbende tegen een dergelijk besluit bezwaar moest maken bij de betreffende METC.

Per 1 juli 2012 is deze vorm van rechtsbescherming weer opengesteld, mede op verzoek vanuit het veld. Wat betreft administratief beroep werd daardoor niet langer onderscheid gemaakt tussen wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en ander wetenschappelijk onderzoek. De toenmalige bewindslieden waren – anders dan hun voorgangers – van oordeel dat de taak bij de beoordeling van een onderzoeksprotocol als bevoegde instantie niet in de weg staat aan de mogelijkheid van administratief beroep bij de CCMO tegen een oordeel van een METC. Zij benadrukken hierbij dat bij administratief beroep (net als bezwaar) een bestuurlijke heroverweging plaatsvindt van het primaire besluit. De mogelijkheid van administratief beroep kan een belangrijke

408 *Kamerstukken II 2020/21, 35 844, nr. 3, p. 116.*

409 De administratief beroepsprocedure is in algemene zin geregeld in afdeling 7.3 van de Algemene wet bestuursrecht.

410 *Kamerstukken II 1995/96, 22 588, nr. 3.*

411 *Kamerstukken II 2002/03, 28 804, nr. 3, p. 19.*

bijdrage leveren aan de harmonisatie in de METC-beoordeling van wetenschappelijk onderzoek naar geneesmiddelen.⁴¹²

In de jaren 1999-2021 bedroeg het aantal administratief beroepschriften tegen besluiten van een METC dat is ingediend bij de CCMO gemiddeld 6,7. In de periode tussen 1 maart 2006 en 1 juli 2012 lag het aantal beroepschriften gemiddeld genomen lager, namelijk gemiddeld twee per jaar. Sinds 2013 komt het gemiddelde uit op 9,3 beroepschrift per jaar.⁴¹³

5.3.4 Bevoegde instantie

Implementatie van de Richtlijn Goede Klinische Praktijken

De Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken (2001/20/EG) die vanaf 1 maart 2006 geïmplementeerd is in de WMO, met name door toevoeging van een nieuwe paragraaf 5a,⁴¹⁴ veranderde de wijze van toetsing van onderzoek met geneesmiddelen.⁴¹⁵ Met inwerkingtreding van de CTR (2014/536/EU) op 31 januari 2022 is deze richtlijn ingetrokken en zijn de wetsartikelen die in deze paragraaf worden behandeld (paragraaf 5a, art. 13a tot en met 13r WMO) komen te vervallen.

Nederland heeft er bij de implementatie van de richtlijn en dan met name bij het aanwijzen van bevoegde instantie(s) voor gekozen om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de 'reeds bestaande, goed georganiseerde structuur' van toetsing.⁴¹⁶

Zoals in paragraaf 5.3.2 uiteengezet, zijn er twee soorten commissies die zich bezighouden met de (integrale) beoordeling van onderzoeksprotocollen, namelijk de CCMO en de erkende METC's. Als deze instantie komt tot een positieve beoordeling, dan kan het onderzoek tot uitvoering worden gebracht. Als gevolg van de implementatie van de richtlijn is voor geneesmiddelenonderzoek voorzien in een duale toetsing van het onderzoek, die in de WMO uiteenvalt in een ethische/inhoudelijke toets door een METC en een marginale toets door de CCMO.⁴¹⁷ Het zwaartepunt blijft echter liggen bij de toetsende instanties.⁴¹⁸ Ook bij onderzoek waarbij de CCMO toetsende instantie is, vindt de toetsing plaats op deze wijze, maar vindt de marginale toetsing plaats door de minister van VWS. In de praktijk werd deze toetsing tot 2012 door de minister uitgevoerd door het ministerie zelf; sinds 2012 is deze taak bij het CBG belegd.

412 *Kamerstukken II* 2007/08, 31 452, nr. 3, p. 10.

413 Cijfers zijn ontleend aan de jaarverslagen van de CCMO.

414 *Kamerstukken II* 2002/03, 28 804.

415 In hoofdstuk 4 van de Tweede evaluatie van de WMO (2012) wordt uitvoerig ingegaan op de implementatie van deze richtlijn.

416 *Kamerstukken II* 2002/03, 28 804, nr. 3, p. 4.

417 In de Eerste evaluatie van de WMO (Dute, 2004) wordt de vraag opgeworpen of de voorgenomen marginale toetsing door de bevoegde instantie in overeenstemming is met de richtlijn.

418 *Kamerstukken II* 2004/05, 30 194, nr. 3, p. 3.

“De richtlijn gaat uit van een duaal stelsel van toetsing. Voordat een klinische proef kan aanvangen moet eerst een gunstig oordeel zijn gegeven door een ethische toetsingscommissie en moeten door de bevoegde instantie geen gemotiveerde bezwaren kenbaar zijn gemaakt. De gedachte hierachter is geweest dat een onafhankelijke instantie een oordeel velt over de voorgenomen proef, naast een oordeel van een overheidsorgaan. Zo zijn zowel de onafhankelijkheid als de overheidsverantwoordelijkheid gewaarborgd. De Nederlandse erkende Medisch-ethische toetsingscommissies, hierna METC's en de centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek ook wel genoemd de centrale commissie mensgebonden onderzoek, hierna CCMO, zijn zelfstandige bestuursorganen en combineren daardoor beide aspecten in en organisatie”.⁴¹⁹

Volgens de wetgever was de keuze voor een inhoudelijke en een marginale toets in overeenstemming met de richtlijn, wat als grote voordeel heeft dat geen onduidelijkheid kan bestaan over de vraag welke instantie welke gegevens beoordeelt.⁴²⁰ Gelet op het feit dat de METC's geen toegang hebben tot de Europese databank (EudraVigilance) wordt volgens de regering een nuttige en logische taakafbakening bereikt tussen de METC's en de CCMO bij beoordeling van wetenschappelijk onderzoek. De invulling van de overheidsverantwoordelijkheid die de richtlijn in artikel 9 zeker wil stellen, zou op deze wijze voldoende vorm worden gegeven.⁴²¹ Beide procedures kunnen gelijktijdig worden doorlopen; de beoordelingstermijn voor de marginale toets mocht maximaal veertien dagen in beslag nemen (art. 13i, derde lid, WMO (oud)).

De wetgever overwoog in de memorie van toelichting dat ook andere instanties dan de CCMO de rol van bevoegde instantie op zich hadden kunnen nemen, maar de wens bestond om aan te sluiten bij de bestaande toetsingsstructuur. Bovendien had dit vanwege de volgende argumenten de voorkeur:

“Als overkoepelend orgaan is de centrale commissie goed bekend met de WMO en het verschijnsel medisch-ethische toetsing van wetenschappelijk onderzoek. De verwachting is dat zij goed in staat zal zijn te beoordelen of tegen een voorgenomen onderzoek bezwaar moet worden gemaakt. Ook sluiten de werkzaamheden van de bevoegde instantie goed aan bij de huidige taken van de centrale commissie. Naast de rol van hoeder van de kwaliteit van de METC's krijgt zij nu ook een grotere rol als bewaker van de kwaliteit van geneesmiddelenonderzoek met mensen. Tenslotte is de centrale commissie binnen de WMO reeds een bekende partij, hetgeen de overzichtelijkheid ten goede komt”.

Artikel 13k van de WMO (oud) bepaalde bovendien dat substantiële wijzigingen van het onderzoek worden gemeld bij de toetsende en de bevoegde instantie. De toetsende instantie dient een positief oordeel hierover uit te spreken; de bevoegde instantie kan wederom gemotiveerde bezwaren inbrengen.

419 *Kamerstukken II 2002/03, 28 804, nr. 3, p. 2.*

420 *Kamerstukken II 2002/03, 28 804, nr. 3, p. 2.*

421 *Kamerstukken II 2002/03, 28 804, nr. 3, p. 2.*

Naast bovengenoemde taken heeft de bevoegde instantie in de zin van de richtlijn ook andere taken die niet bij de CCMO zijn belegd. De taak om de Europese databank te muteren is overgelaten aan het CBG; dat geldt ook voor de taak om meldingen van bijwerkingen van ongeregistreeerde geneesmiddelen te verzamelen. De IGJ werd belast met het toezicht op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijken.

De bevoegde instantie kan binnen veertien dagen, nadat zij in kennis is gesteld van het onderzoek, gemotiveerde bezwaren kenbaar maken tegen het onderzoek, met als gevolg dat dit onderzoek niet mag worden uitgevoerd. De gronden van bezwaar zijn neergelegd in artikel 13j, eerste lid, dat meerdere wijzigingen heeft ondergaan – zowel in de totstandkoming van de oorspronkelijke wet als in de jaren na inwerkingtreding. In het oorspronkelijke wetsvoorstel was gemotiveerd bezwaar mogelijk in twee gevallen, namelijk indien:

- in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek zijn opgenomen die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.
- gegronde redenen bestaan om aan te nemen dat het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kennelijk strijd oplevert met de beginselen voor goede klinische praktijken.

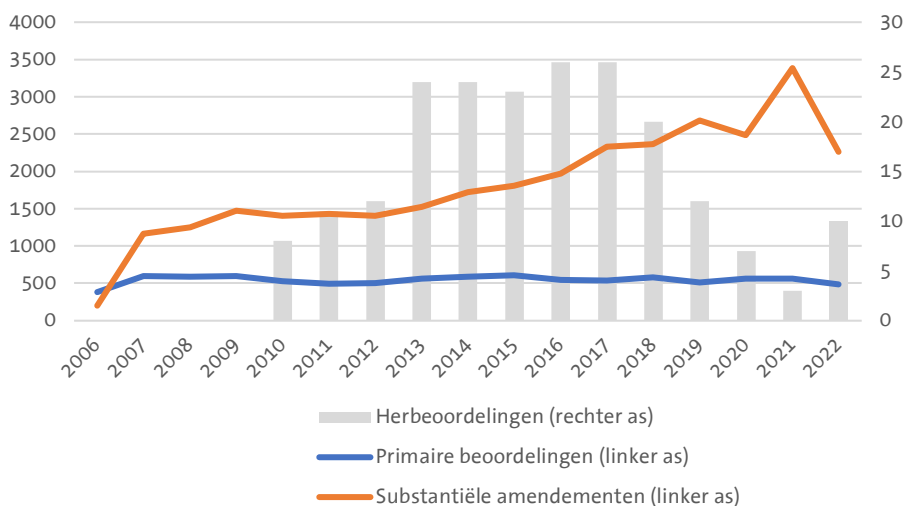
Deze tweede grond kwam met een wijzigingsvoorstel te vervallen, mede naar aanleiding van bezwaren vanuit de Eerste Kamer die vreesde voor onnodig zware toetsing door de CCMO en daarmee een ongewenste toename aan bureaucratie voor onderzoekers.⁴²²

Met ingang van 1 juli 2012 is een tweede bezwaargrond toegevoegd, namelijk 'als er anderszins aanwijzingen zijn dat het wetenschappelijk onderzoek leidt tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon'. Deze wijziging hield verband met kritiek van de Raad van State. De formulering van artikel 13j van de WMO sluit uit dat de CCMO op andere gronden bezwaar kan maken; dit zou niet overeenkomen met artikel 9, eerste lid, van de richtlijn. De Raad adviseerde om de bevoegdheden van de CCMO te verruimen. Dit advies werd uiteindelijk door de wetgever gevolgd. Hierbij is niet teruggegrepen op de formulering in het oorspronkelijke wetsvoorstel, omdat dit criterium de afbakening van taken en verantwoordelijkheden tussen de CCMO en de erkende METC's onduidelijk zou kunnen maken, wat zelfs een negatief effect op de bescherming van proefpersonen zou kunnen hebben.⁴²³ Bovendien zou met het 'oude' criterium het zwaartepunt van de toetsing teveel naar de CCMO opschuiven. Tegelijkertijd liet een ernstig incident in Engeland de noodzaak zien van het maken van bezwaar op grond van andere aanwijzingen/bronnen dan vanuit de Europese databank.

422 *Kamerstukken II 2004/05, 30 194, nr. 3, p. 3.*

423 *Kamerstukken II 2007/08, 31 452, nr. 3, p. 7.*

Figuur 5.2 Inzicht in de activiteiten van de CCMO als bevoegde instantie



Inwerkingtreding van de CTR

Op 22 maart 2017 is besloten tot wijziging van de WMO in verband met de uitvoering van de CTR en de intrekking van de Richtlijn 2001/20/EG. Deze wijziging is per 31 januari 2022 in werking getreden. Omdat een verordening – anders dan een richtlijn – rechtstreekse werking heeft in de nationale rechtsorde van de EU-lidstaten, moeten de bepalingen die zijn gebaseerd op de richtlijn vervallen. Dat geldt onder meer voor paragraaf 5a, waarin de CCMO en de minister van VWS zijn aangewezen als bevoegde instantie voor de marginale toets. De CTR voorziet niet in een soortgelijke taak. De extra, marginale toets zal bij WMO-geneesmiddelenonderzoek dat is ingediend onder oude wet- en regelgeving worden uitgevoerd tot 31 januari 2025.⁴²⁴

5.3.5 Erkenning van METC's

De CCMO is op grond van artikel 16, eerste lid, WMO belast met de erkenning van de METC's. Aan deze erkenning ontleent een commissie haar bevoegdheid een onderzoeksprotocol op grond van de WMO en de Embryowet te beoordelen. De memorie van toelichting bij het oorspronkelijke wetsvoorstel vermeldt dat de wet voorziet in eisen aan de samenstelling van de METC's en een systeem van erkenning om de kwaliteit van het functioneren van de METC's te waarborgen.⁴²⁵ Hiermee speelde de regering in op het waargenomen probleem dat de bestaande WMO-commissies qua samenstelling, werkterrein en werkwijze sterk uiteenlopen. De WMO beoogt de eenheid/de uniformiteit in de beoordeling door de commissies te bevorderen en heeft in dat opzicht een codificerende en uniformerende werking. Erkenning is volgens de regering noodzakelijk gezien het

424 Extra toets bevoegde instantie | Onderzoekers | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek | ccmo.nl.

425 Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 8.

gewicht van de beslissing die door de perifere commissie – een particuliere instantie – wordt afgegeven. Door deze erkenningstaak aan de CCMO op te dragen wordt de directe bemoeienis van de centrale overheid tot een minimum beperkt.⁴²⁶

In artikel 16, tweede lid, van de WMO stonden aanvankelijk vijf voorwaarden, waaraan de CCMO een verzoek tot erkenning dient te toetsen. Het gaat onder andere om de samenstelling van de commissie, maar ook om de werkwijze/het reglement. In hoofdstuk 5 over de METC's is op deze eisen uitvoeriger ingegaan. Daarnaast is bepaald dat het aannemelijk dient te zijn dat aan de commissie onderzoeksprotocollen worden voorgelegd tot tenminste het door de CCMO daartoe vastgestelde aantal. Reden voor deze eis was de wenselijkheid dat een commissie voldoende toetsingsarbeid heeft te verrichten om ervaring met de beoordeling op te bouwen en te behouden.⁴²⁷ Aanvankelijk stelde de CCMO dit aantal te beoordelen onderzoeksprotocollen symbolisch vast op één, omdat onbekend was hoeveel onderzoek er beoordeeld zou worden, hoeveel METC's erkend zouden worden en de wet geen overgangstermijn kende. Per 1 januari 2001 werd het minimaal aantal onderzoeksprotocollen gesteld op gemiddeld tien protocollen per jaar, gemeten over een periode van drie kalenderjaren.⁴²⁸ Tot op heden wordt dit minimum door de CCMO gehanteerd.

Ter achtergrond: ten tijde van de inwerkingtreding van de WMO was niet bekend hoeveel toetsingscommissies actief waren en welke in aanmerking wensten te komen voor erkenning. Bovendien voorzag de wet niet in een overgangsregeling. Dit betekende dat in korte tijd de METC's erkend moesten worden, zodat de beoordeling van onderzoeksprotocollen kon plaatsvinden.⁴²⁹ Voorafgaand aan de inwerkingtreding van de WMO zijn 74 aanvragen voor erkenning ontvangen; op 1 december 1999, de datum van inwerkingtreding, waren 65 METC's door de CCMO erkend.

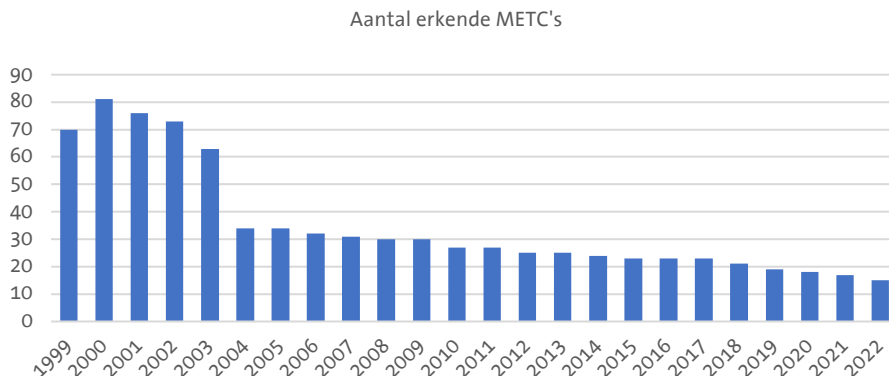
426 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 8.*

427 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 31.*

428 De CCMO had eerst het voornemen om het minimaal aantal onderzoeksprotocollen te stellen op 20 per jaar. Hier werd echter vanaf gezien, omdat er dan slechts enkele METC's over zouden blijven wat de spreiding van de erkende METC's ernstig zou benadelen. Zie: CCMO 2004, p. 34.

429 CCMO 2004, p. 10-11.

Figuur 5.3 De ontwikkeling in het aantal door de CCMO erkende METC's (stand van zaken: eind van het betreffende jaar)



De erkenningseisen zijn sinds 1999 op een aantal punten gewijzigd/uitgebreid. Daarnaast is expliciet bepaald dat de CCMO – in lijn met ‘haar kwaliteitsbevorderende taak’ – per 1 mei 2005 nadere eisen kan stellen aan de eisen aan de opleiding en ervaring van de leden.⁴³⁰ Voorafgaand aan deze wetswijziging had de CCMO reeds een richtlijn uitgevaardigd waarin minimumeisen zijn geformuleerd voor de ervaring, de deskundigheid en de geschiktheid van de (beoogde) leden van de commissies. De CCMO heeft sindsdien de richtlijn enkele malen aangescherpt. De CCMO beoordeelt jaarlijks ongeveer 100 kandidaat-METC-leden.

Belangrijk om op te merken is dat de CCMO niet verplicht is om tot erkenning over te gaan, als aan de gestelde voorwaarden is voldaan. In de memorie van toelichting wordt opgemerkt dat zij onder omstandigheden een erkenning kan weigeren, bijvoorbeeld als geen behoefte bestaat aan een commissie of omdat reeds één of meer erkende commissies werkzaam zijn in het de beoogde kring van werkzaamheid. Tevens wordt opgemerkt dat omgekeerd CCMO ook een initiërende en stimulerende rol kan spelen.⁴³¹

Artikel 25, eerste lid van de WMO schrijft voor dat de CCMO een verleende erkenning intrekt als:

- de commissie niet langer voldoet aan de wettelijke erkenningseisen (met uitzondering van de eis ten aanzien van het minimale aantal te beoordelen protocollen);
- zij haar verplichtingen die uit de wet voortvloeien onvoldoende nakomt; of
- door een wijziging van het reglement een goede uitoefening van de werkzaamheden redelijkerwijs niet langer is verzekerd.

430 *Kamerstukken II 2003/04, 29 748.*

431 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 31.*

Deze opsomming is limitatief. Als twee jaren achtereenvolgend niet wordt voldaan het minimale aantal te beoordelen protocollen, kan de CCMO de erkenning intrekken (lid 2). Het intrekken van de erkenning wordt door de CCMO tevens gezien als toezichtactiviteit.

Aan deze erkenningstaak van een METC is de taak van de CCMO verbonden om leden van erkende METC's te beoordelen op deskundigheid en onafhankelijkheid, aan de hand van de wettelijke eisen en de door de CCMO gestelde nadere deskundigheidseisen. Deze taak heeft geen expliciete wettelijke grondslag; formeel besluit het bevoegd gezag, zoals bepaald in het reglement van de betreffende METC, over de (her)benoeming van METC-leden.⁴³² De CCMO beschouwt deze (her)beoordelingstaak als een onderdeel van haar toezichthoudende werkzaamheden.

Een belangrijke wijziging in dit kader – en daarmee uitbreiding van deze beoordelende taak van de CCMO – is geweest dat per 1 juli 2012 maximale zittingstermijnen zijn geïntroduceerd voor leden van de erkende METC's. Leden worden sindsdien benoemd voor een periode van ten hoogste vier jaar en kunnen twee maal voor dezelfde duur worden herbenoemd. Uit de memorie van toelichting bij deze wetswijziging volgt dat de CCMO moet bezien of de leden bij de herbenoeming nog steeds voldoen aan de gestelde eisen.

Tegen erkenningsbesluiten en beoordelingen van METC-leden staat bezwaar en beroep open. Gemiddeld genomen worden drie bezwaarschriften per jaar ingediend tegen een dergelijk besluit. In 2016 – vier jaar, nadat de introductie van de zittingstermijn van vier jaar – diende de CCMO 257 zittende METC-leden opnieuw te beoordelen; in dat jaar was sprake van tien bezwaarschriften.

5.3.6 Toezicht op METC's

Toezicht door de CCMO

Artikel 24, eerste lid, van WMO geeft de CCMO als taak om toezicht te houden op de werkzaamheden van de METC's. Zij kan daartoe richtlijnen vaststellen voor de te verrichten werkzaamheden. Hierbij moet volgens de wetgever wel bedacht worden dat een zekere diversiteit inherent is aan het gekozen decentrale toetsingssysteem. Zo wordt erop gewezen dat de METC's in hun oordeel de infrastructuur van hun instelling, de beschikbare deskundigheid, en in bepaalde omstandigheden ook de grondslag van levensbeschouwing kunnen betrekken.⁴³³ De wetgever verwacht van de CCMO dat zij deze bevoegdheid aanwendt, als de onderlinge verschillen in de beoordeling tussen de commissies zo sterk zijn (geworden) dat in de bescherming van de proefpersonen ongelijkheid gaat ontstaan. Richtlijnen kunnen eraan bijdragen dat enige uniformiteit optreedt in de wijze waarop toetsingscriteria worden gehanteerd.

432 De beoordeling is geen besluit in de zin van de Algemene wet bestuursrecht, maar is aan te merken als een door de CCMO gegeven (appellabel) bestuurlijk rechtsoordeel (zie ook de uitspraak van de Rechtbank Overijssel van 9 november 2017, ECLI:NL:RBOVE:2017:4181).

433 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 16.*

Andere reden om een richtlijn uit te vaardigen kan volgens de wetgever gelegen zijn in de omstandigheid dat vele commissies zullen worden geconfronteerd met een geheel nieuwe ontwikkeling binnen de geneeskunde. Via een richtlijn zou de CCMO een standpunt kunnen innemen of deze ontwikkeling in beginsel toelaatbaar is. In de memorie van toelichting wordt erop gewezen dat deze taak deels gelijk is aan de taak die aan de KEMO was opgedragen om te adviseren over ethische, juridische en maatschappelijke vragen van algemene aard, die verband houden met nieuwe ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Deze doelcriteria zijn overigens niet vastgelegd in de wettekst, waarmee deze bevoegdheid niet is ingeperkt. De CCMO kan richtlijnen uitvaardigen, zolang de richtlijn betrekking heeft op door de erkende METC's 'overeenkomstig de wet te verrichten werkzaamheden'.

De memorie van toelichting staat tevens stil bij de (juridische) status van richtlijnen; deze laten naar hun aard enige ruimte bij de naleving en zijn dus geen strikte voorschriften. Wel wordt verwacht dat ze nageleefd worden vanwege de deskundigheid en het gezag waarmee ze worden uitgevaardigd. Als dat echter niet het geval is en commissies 'ernstig uit de toon vallen en blijven vallen', dan kan dit worden beschouwd als het onvoldoende nakomen van de verplichtingen uit de wet, wat aanleiding geeft tot intrekking van de erkenning.⁴³⁴

De CCMO is niet aangewezen als toezichthouder in de zin van de Algemene wet bestuursrecht. Zij beschikt – anders dan de IGJ die op grond van artikel 28, eerste lid, belast is met het toezicht op de naleving van de WMO en de Europese verordeningen – evenmin over bestuursrechtelijke handhavingsbevoegdheden. Zij kan enkel (repressief) besluiten tot intrekking van de erkenning op basis van de genoemde wettelijke gronden (zie de voorgaande paragraaf).

- De CCMO ziet in haar toekomstvisie *Toetsing en toezicht in de toekomst* uit 2009 onderstaande werkzaamheden die rechtstreeks uit de WMO volgen als onderdeel van het toezicht (het gaat daarbij om toezicht vooraf):⁴³⁵
- het verlenen en intrekken van erkenningen;
- de beoordeling van de deskundigheid en onafhankelijkheid van METC-leden;
- de beoordeling van METC-reglementen;
- het vaststellen van richtlijnen;
- het registreren van (nadere) besluiten van erkende METC's en kerngegevens van beoordeeld onderzoek en het registreren van meldingen van voortijdige beëindiging van onderzoek;
- het registreren en beoordelen van jaarverslagen van erkende METC's;
- het aanwijzen van vormen van observationeel onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen waarvan de beoordeling door de CCMO zelf (en niet door de erkende METC's) geschiedt.

434 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 32.*

435 CCMO 2009.

De wetgever verwacht van de CCMO dat zij steekproefsgewijs het functioneren van de METC's evalueert en de beoordelingen van de METC's analyseert.⁴³⁶ Op grond van artikel 22 WMO dienen de METC's daarom aan de CCMO een afschrift te zenden van elk gegeven oordeel en het betreffende onderzoeksprotocol (lid 1), zodat de CCMO een overzicht krijgt van al het onderzoek dat in Nederland wordt verricht en het toezicht op de commissies wordt vergemakkelijkt.⁴³⁷ De CCMO houdt dit overzicht van de beoordeelde onderzoeken bij in een openbaar register. Verder dient zij melding te doen van voortijdige beëindiging van onderzoeken (lid 2). Tot slot dient een erkende METC jaarlijks een verslag van haar werkzaamheden uit te brengen en te sturen aan de CCMO (lid 3). Als niet aan deze verplichtingen wordt voldaan, is onduidelijk welke consequentie hieraan moet worden verbonden. Wel zou dit opgevat kunnen worden als het onvoldoende nakomen van de verplichtingen uit de wet op straffe van intrekking van de erkenning.

Verhouding tot de IGJ

Op grond van artikel 28, eerste lid, van de WMO zijn de ambtenaren van de IGJ belast met het algemeen (bestuursrechtelijk) toezicht op het naleven van de wet. De ambtenaren van de IGJ beschikken over de bevoegdheden die zijn neergelegd in hoofdstuk 5 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb). Deze taak van de ambtenaren van de IGJ bestaan naast de taak van de CCMO om toezicht te houden op de werkzaamheden van de METC's.

In de wetsgeschiedenis is dit als volgt toegelicht: 'De centrale commissie houdt toezicht op de werkzaamheden van de perifere commissies en heeft volgens de wet de mogelijkheid richtlijnen vast te stellen voor die commissies. De Inspectie is belast met het toezicht op de naleving van de wet', met andere woorden 'alle andere handhavingstaken die voortvloeien uit de wet.'⁴³⁸ De IGJ heeft een specifieke taak, namelijk het toezicht op de naleving van het bij of krachtens deze wet bepaalde. Hierbij gaat het – in tegenstelling tot bij de CCMO – niet om een direct toezicht, gerelateerd aan de verschillende onderzoeksvoorstellen, maar om toezicht op het functioneren van het systeem van het wetsvoorstel. De inspectie speelt volgens de regering meer op afstand een rol.⁴³⁹ In de nota naar aanleiding van het eindverslag⁴⁴⁰ geeft de regering een aanvullende toelichting op het karakter van beide toezichtvormen:

“Dit komt erop neer dat [de IGJ] belast is met het toezicht op alle veldactiviteiten, terwijl de toezichthoudende functie van de centrale commissie eerder een onderlinge bestuursrechtelijke verhouding weergeeft”.

436 *Kamerstukken II* 2002/03, 22 804, nr. 5, p. 6.

437 *Kamerstukken II* 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 31.

438 *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 63.

439 *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 63.

440 *Kamerstukken II* 1996/97, 22 588, nr. 11, p. 48-49.

Hoewel de regering van oordeel was dat de taakafbakening tussen de CCMO en de IGJ duidelijk was⁴⁴¹, kwamen de evaluatoren van de WMO in 2004 tot de conclusie dat deze taakverdeling verre van helder was. Zij concludeerden dat de specifieke toezichtstaken van de CCMO geen afbreuk doen aan de algemene toezichthoudende taak van de IGJ, waarmee het toezicht van de IGJ zich uitstrekt tot alle aspecten van de naleving van de wet, waaronder ook de werkwijze van de METC's en de controle op de toetsing van onderzoek.⁴⁴²

In haar reactie op het evaluatierapport laat de staatssecretaris weten dat inmiddels overeenstemming is gevonden tussen de CCMO en de IGJ over de taakafbakening.⁴⁴³ Zij onderscheidt binnen de WMO vier vormen van toezicht:

- 1 Toezicht gericht op kwaliteitsverbetering en op harmonisatie van de erkende METC's;
- 2 Toezicht op de naleving in de praktijk, waaronder de vraag of het onderzoek volgens het protocol wordt uitgevoerd;
- 3 Toezicht op de CCMO. Hierbij gaat het om de vraag of de CCMO uit beleidsmatig oogpunt haar werk goed doet, zij behoorlijk en zorgvuldig te werk gaat, haar budget doelmatig besteedt en de wet naleeft (bijvoorbeeld of zij haar toezichthoudende taak ten aanzien van METC's uitvoert en procesmatig en inhoudelijk tot een goed oordeel komt over onderzoeksprotocollen);
- 4 Toezicht naar aanleiding van een incident bij de uitvoering van onderzoek, waarbij onder andere nagegaan wordt of het protocol is gevolgd en de wet is nageleefd.

Deze taken worden in de reactie van de staatssecretaris als volgt verdeeld. De CCMO is verantwoordelijk voor de taken onder 1; de IGJ voor de taken onder 2 en eventueel samen met de CCMO voor de taken onder 4. De minister is verantwoordelijk voor de taken onder 3, voor zover het gaat om beleidsmatige aspecten, en waar het gaat om naleving van de wet is dat de IGJ.

Op 9 juli 2018 hebben de CCMO en de IGJ een samenwerkingsprotocol gesloten, waarin afspraken zijn gemaakt over de uitwisseling van informatie en de samenwerking en afstemming bij hun taken.⁴⁴⁴ Dit protocol richt zich op het toezicht op de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (taken 2 en 4).

5.3.7 Voorlichting en ondersteuning

Op grond van artikel 17a, eerste lid, WMO dat op 31 januari 2022 in werking trad, is aan de CCMO een aantal nieuwe taken gegeven die verband houden met de (aanstaande) inwerkingtreding van de Europese verordeningen CTR, MDR en IVDR. Deze verordeningen hebben een aantal consequenties voor de uitvoering van de medisch-ethische toetsing en voor het toezicht daarop die noodzakten tot aanpassing en aanvulling van de WMO.

441 *Kamerstukken II 1996/97*, 22 588, nr. 11, p. 48-49.

442 Dute 2004, p. 86.

443 *Kamerstukken II 2004/05*, 29 963, nr. 2, p. 8-9.

444 *Stcrt.* 2018, 37731.

Uitgangspunt van de wetgever om zoveel mogelijk aan te sluiten bij het bestaande decentrale systeem van toetsing, omdat de METC's al de benodigde ervaring hebben met de toetsing van dit type onderzoeksprotocollen. Door de toetsing decentraal te beleggen kan optimaal gebruik worden gemaakt van de bij hen bestaande expertise en blijft de afstand tot het veld ook beperkt.⁴⁴⁵

De wetgever overwoog dat om op een efficiënte manier aan de eisen van de verordeningen te kunnen voldoen centrale ondersteuning van de METC's noodzakelijk is. De CCMO wordt gezien als aangewezen partij voor deze taak, omdat bij het bureau reeds expertise aanwezig is op dit vlak.⁴⁴⁶

Aan de CCMO worden vijf nieuwe wettelijke taken⁴⁴⁷ toegekend ter uitvoering van de verordeningen:

- Communicatie over de bereidheid om op te treden als coördinerende of rapporterende lidstaat;
- Validering van aanvraagdossiers. Hierbij gaat het om de vraag of het voorgestelde onderzoek inderdaad onder de reikwijdte van één van de verordeningen valt en of het dossier volledig is;
- Toewijzing van aanvraagdossiers aan een METC. De CCMO kan hierbij onder meer rekening houden met de specifieke kenmerken van de betreffende METC, zoals de ervaring, samenstelling en werkwijze van die commissie. Daarvoor kon de verrichter zelf een METC kiezen. Dit neemt niet weg dat bij de in artikel 2, tweede lid, onderdeel b, van de WMO aangewezen vormen van onderzoek de CCMO bevoegd blijft om het protocol te beoordelen.
- Beheer van de toegang tot het EU-portaal en daaraan gekoppelde EU-databank. Via deze voorzieningen wordt gecommuniceerd over de beoordeling van specifieke aanvraagdossiers.
- Administratieve ondersteuning aan METC's bij de beoordeling van multinationale geneesmiddelenstudies en wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen. Deze ondersteuning omvat bijvoorbeeld een korte beschrijving van het onderzoeksprotocol en onvolkomenheden in de stukken ten behoeve van de betreffende METC, het doen van de verslaglegging van de discussie in de vergadering van de METC, de plaatsing van het conceptrapport in het reeds eerdergenoemde elektronische EU-systeem en het communiceren met de indiener van het onderzoek en de betrokken lidstaten. De CCMO geeft uitdrukkelijk geen beoordelingsadvies; dit is immers voorbehouden aan de METC's die het onderzoek inhoudelijk moeten beoordelen.⁴⁴⁸

445 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, nr. 3, p. 4.*

446 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, nr. 3, p. 4.*

447 In de praktijk biedt de CCMO reeds langere tijd ondersteuning aan de METC's (zonder dat hiertoe een expliciete wettelijke grondslag voor is).

448 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, nr. 3, p. 11; 35 043, nr. 3, p. 21.*

5.4 Regeling samenstelling en organisatie van de CCMO

5.4.1 Samenstelling

Artikel 14, eerste en tweede lid, WMO regelt de samenstelling van de CCMO, om te waarborgen dat verschillende invalshoeken evenwichtig aan de orde kunnen komen; door personen met uiteenlopende deskundigheden te benoemen wordt bereikt dat het protocol vanuit meerdere invalshoeken worden beoordeeld.⁴⁴⁹ De samenstelling en maximale grootte hebben mede als gevolg van ontwikkelingen in de wetenschap, maar ook Europese ontwikkelingen, behoorlijke veranderingen ondergaan in de afgelopen decennia.

Aanvankelijk telde de CCMO ten hoogste dertien leden, waaronder in elk geval:

- een of meer artsen;
- deskundige op het gebied van de farmacologie;
- deskundige op het gebied van de verpleegkunde;
- deskundige op het gebied van de gedragswetenschappen;
- deskundige op het gebied van de methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
- deskundige op het gebied van de ethiek.
- een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon.

De minister kan ook andere personen met andere deskundigheden benoemen dan hierboven genoemd. Voor elk lid werd een plaatsvervangend lid benoemd.

Leden hebben zitting vanuit hun deskundigheid; er is geen sprake van belangenbehartiging. Daarmee wordt voorkomen dat persoonlijke of commerciële belangen de beoordeling van een protocol beïnvloeden. Dit vormde voor de regering tevens de argumentatie om in het oorspronkelijke voorstel niet te voorzien in een proefpersonenlid/leken-lid in de CCMO en de METC's. Van de ethicus mag een benadering worden verwacht vanuit de invalshoek van bescherming van de proefpersoon.⁴⁵⁰ De arts en vooral ook de verpleegkundige brengen volgens de wetgever bovendien vanuit hun ervaring informatie over de belasting die onderzoekshandelingen voor de gemiddelde proefpersoon met zich mee. Verder overweegt de regering dat de bescherming van de proefpersoon en de inschatting van de belasting voor individuele proefpersonen de belangrijkste taak is van de ethische commissie. Alle leden moeten vanuit die optiek bezien of risico's en bezwaren voor de proefpersonen wel opwegen tegen het belang van het onderzoek.⁴⁵¹ De Tweede Kamer deelde deze argumentatie echter niet; zij meende dat een vertegenwoordiger van patiënten/proefpersonen belangrijke ervaringsdeskundigheid kon inbrengen en zou bijdragen aan het maatschappelijk draagvlak voor het onderzoek. Met de vijfde nota van wijziging kwam de regering tegemoet aan deze bezwaren en werd

449 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 30.*

450 *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 30.*

451 *Kamerstukken II 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 53.*

bepaald dat de CCMO en de METC's tevens een persoon die het wetenschappelijk onderzoek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon in hun midden zouden moeten hebben. Wel blijft de deskundigheid centraal staan – dit lid is net als de andere leden geen belangenbehartiger.

Met de inwerkingtreding van de Embryowet per 1 september 2002 werd het aantal leden uitgebreid naar ten hoogste veertien en de samenstelling uitgebreid met een deskundige op het gebied van de embryologie. De implementatie van de EU-Richtlijn Goede Klinische Praktijken voegde per 1 maart 2006 een deskundige op het gebied van de farmacie toe en breidde het maximaal aantal leden uit tot vijftien.

Per 1 maart 2017 is bepaald dat in de CCMO een kinderarts zitting neemt. Deze uitbreiding had te maken met de verruiming van de eisen die golden voor het verrichten van onderzoek met minderjarigen. De MDR noodzaakte om de CCMO per 26 mei 2021 uit te breiden met een deskundige op het gebied van medische hulpmiddelen.

Vanaf diezelfde datum is tevens besloten om het aantal leden uit te breiden naar 32 en de functie van plaatsvervangend lid te laten vervallen. De oorsprong van deze wijziging ligt in de implementatie van de CTR. Deze verordening heeft als doel om het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek te versnellen. De gestelde maximale termijnen sloten niet aan bij de toenmalige werkwijze van de CCMO, waarbij één keer per maand bijeengekomen werd. Deze vergaderfrequentie zou niet toereikend zijn, zeker in gevallen waarbij Nederland rapporterend lidstaat is, waardoor meer leden noodzakelijk werd geacht.⁴⁵²

De leden van de commissie, waaronder de voorzitter, worden benoemd door de minister. De commissie wijst uit haar midden zelf één of meer plaatsvervangend voorzitters aan. De leden worden voor ten hoogste vier jaar benoemd. Zij kunnen tweemaal voor ten hoogste vier jaar herbenoemd worden.

Artikel 14, vierde lid, WMO bepaalt dat de minister van VWS een persoon aanwijst die als waarnemer de vergaderingen van de commissie kan bijwonen.⁴⁵³ Deze waarnemer is niet lid van de commissie. Achtergrond is dat de minister de CCMO op de hoogte kan stellen van mogelijke bezwaren die regering en parlement tegen bepaalde onderzoeksprotocollen hebben.⁴⁵⁴ In de eerste evaluatie van de WMO werd de vraag opgeworpen of dit wel kan worden bewerkstelligd, aangezien de waarnemer op grond van het reglement van de CCMO aan een geheimhoudingsplicht is gebonden, zodat met de minister over de inhoud van protocollen geen overleg kan plaatsvinden. Daarnaast riepen de evaluatoren de principiële vraag op of dergelijke politiek gemotiveerde bezwaren kunnen meewegen bij de toetsing.⁴⁵⁵ Desalniettemin is deze waarnemersrol in de WMO behouden gebleven.

452 *Kamerstukken II 2019/20*, 35 299, nr. 3, p. 7.

453 Toegevoegd met de Zevende nota van wijziging, *Kamerstukken II 1996/97*, 22 588, nr. 36.

454 *Handelingen II 1996/97*, nr. 37, p. 7424.

455 Dute 2004, p. 29.

5.4.2 Werkwijze

De WMO bepaalt in artikel 14, zesde lid, dat de CCMO haar werkzaamheden regelt bij een reglement. Hierin moet in ieder geval een voorziening worden getroffen, op grond waarvan een lid niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol, indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek. Ook moet een voorziening worden getroffen, op grond waarvan de beoordeling van onderzoeksprotocollen plaatsvindt in overeenstemming met de Europese verordeningen.

5.4.3 Organisatievorm en verhouding met het ministerie

De CCMO is ingesteld op grond van de WMO en – later tevens – de Embryowet en is aan te merken als een publiekrechtelijk zelfstandig bestuursorgaan zonder eigen rechtspersoonlijkheid (zbo).

Interne organisatie

De CCMO is in zekere zin op te vatten als de opvolger van de KEMO (zie paragraaf 6.2). De KEMO was ondergebracht bij de Gezondheidsraad. De regering wilde de relatie tussen de CCMO en de Gezondheidsraad in de wet vastleggen.⁴⁵⁶ Artikel 15, eerste lid, WMO bepaalde daarom aanvankelijk dat de secretaris van de Gezondheidsraad tot hoofd van het secretariaat van de CCMO wordt benoemd. In 2012 werd artikel 15, eerste lid, WMO gewijzigd en werd de formele relatie tussen de Gezondheidsraad en de CCMO geschrapt. Deze formele relatie bleek volgens de wetgever niet de meerwaarde te hebben die oorspronkelijk werd verondersteld. Bovendien bleek de formele band beheersmatig verwarrend. De CCMO constateerde zelf reeds in een zelfevaluatie dat alle coördinerende, administratieve en financiële taken van de secretaris van de Gezondheidsraad in de praktijk door de algemeen secretaris van de CCMO werden uitgevoerd. Als gevolg van de wetswijziging valt het secretariaat van de CCMO in beheersmatige zin rechtstreeks, dus zonder tussenkomst van de secretaris van de Gezondheidsraad, onder de minister van VWS.⁴⁵⁷

Aan de interne organisatie van de CCMO stelt de WMO verder geen eisen, met uitzondering van een recent ingevoerde bepaling die ertoe strekt dat de taken uit artikel 17a, eerste lid (zie paragraaf 3.6) geen afbreuk mogen doen aan de onafhankelijk uitoefening van de toezichtstaak (art. 24 lid 2 WMO). Bij AMvB kan de minister hierover nadere regels stellen. Hierin is voorzien met de vaststelling van het Besluit onafhankelijke uitoefening toezicht Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek.⁴⁵⁸ Artikel 2 van het Besluit bepaalt dat de CCMO ervoor zorgdraagt dat de ondersteunende taak en de toezichthoudende taak gescheiden van elkaar worden uitgevoerd. Deze bepaling kwam voort uit zorgen van onder andere de NVMETC dat de nieuwe taken van artikel 17a WMO vragen om een nadere verduidelijking van de aan de CCMO opgedragen taken. Volgens de NVMETC verhouden de coördinerende en ondersteunende taken zich niet goed tot de rol van de CCMO als toezichthouder en

⁴⁵⁶ *Kamerstukken II 1996/97, 22 588, nr. 13, p. 3.*

⁴⁵⁷ *Kamerstukken II 2007/08, 31 452, nr. 3, p. 9.*

⁴⁵⁸ *Kamerstukken II 2019/20, 34 429, nr. 10.*

beroepsinstantie. Deze spanning werd erkend door de wetgever. Zij wenste deze spanning weg te nemen door het stellen van eisen aan de wijze waarop de CCMO invulling geeft aan deze taken.⁴⁵⁹

Kaderwet zbo's en verhouding met het ministerie

Op 1 februari 2007 is de Kaderwet zbo's in werking getreden. De Kaderwet en de instellingswet – in dit geval de WMO – vormen het raamwerk waarbinnen het parlement de minister ter verantwoording kan roepen (en waarbinnen sturing vanuit het ministerie kan plaatsvinden).⁴⁶⁰

Kenmerkend voor een zbo, zoals omschreven in artikel 1, onderdeel a, van de Kaderwet, is dat het gaat om een bestuursorgaan van de centrale overheid dat bij of krachtens de wet met openbaar gezag is bekleed.⁴⁶¹ Daarnaast is van belang dat een zbo niet hiërarchisch ondergeschikt is aan een minister, met andere woorden *zelfstandig* functioneert. Dit houdt in dat de ministeriële verantwoordelijkheid wettelijk is ingeperkt. Per 1 maart 2011 is de CCMO onder de werking van de Kaderwet zbo's gebracht. De Kaderwet strekt ertoe het toezicht- en sturingsinstrumentarium ter waarborging van de democratische controle op het functioneren van zbo's te verbeteren en te harmoniseren.

De regering overwoog dat de CCMO taken uitvoert die onafhankelijk van de politieke organen moeten worden uitgevoerd:

“Beoordeling van voorstellen voor wetenschappelijk onderzoek met mensen gebeurt uit het oogpunt van bescherming van proefpersonen; bovendien mag de vrijheid van wetenschappelijk onderzoek niet door politieke beïnvloeding op beslissingen over individuele onderzoeksprotocollen worden belemmerd. De beoordelings- en erkenningstaken van de CCMO zijn om die reden op afstand van de minister geplaatst. Ik acht het onwenselijk om betrokken te worden bij uitvoeringsbeslissingen in de soms delicate, ethische kwesties (Kamerstukken II 1991/92, 22 588, nr. 3, p. 19)”.⁴⁶²

In dat kader wees de minister erop dat ook de EU-Richtlijn Goede Klinische Praktijken eisen stelt aan de onafhankelijkheid van de beoordelende commissie. Daarnaast is ook ten aanzien van de erkenningstaak uitvoering door de CCMO wenselijk, omdat daarmee ook indirecte bemoeienis wordt voorkomen. Zo is het volgens de minister onwenselijk dat bij de benoemingen rekening zou worden gehouden met de politieke voorkeur van de te benoemen personen. Daarmee zou immers indirect invloed worden uitgeoefend op de besluitvorming van de commissie.⁴⁶³ Het vereiste van

459 *Kamerstukken II 2015/16, 34 429, nr. 3, p. 6.*

460 *Kamerstukken I, 2014/15, 25 268, nr. 113.*

461 Met openbaar gezag bekleed wil zeggen dat er sprake moet zijn van een publiekrechtelijke bevoegdheid tot het eenzijdig bepalen van rechten en plichten van anderen (burgers, bedrijven of andere rechtssubjecten).

462 *Kamerstukken II 2007/08, 25268, nr. 57.*

463 *Kamerstukken II 2007/08, 25268, nr. 57.*

onafhankelijke oordeelsvorming (op grond van specifieke deskundigheid) correspondeert overigens met het instellingsmotief voor een zbo van artikel 3 van de Kaderwet zbo.

Op publiekrechtelijke zbo's zonder rechtspersoonlijkheid zijn, naast de algemene bepalingen van hoofdstuk 1, de bepalingen van de hoofdstukken 2, 3, 4, artikelen 24 en 25 en hoofdstuk 5 van de Kaderwet van toepassing. Het merendeel van de in die bepalingen opgenomen bevoegdheden en verplichtingen was reeds geregeld in de WMO; met het van toepassing verklaren van de Kaderwet zijn deze bepalingen komen te vervallen.

De governance van zbo's is nader ingevuld met de Circulaire Governance ten aanzien van zbo's van het ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties en Financiën 922 mei 2015). Een belangrijk uitgangspunt van de circulaire is het creëren van een functionele scheiding – op hoogambtelijk niveau – van de rollen van eigenaar (vanuit de verantwoordelijkheid van de minister voor het zbo als organisatie) en van opdrachtgever (vanuit de verantwoordelijkheid voor het adequaat uitoefenen van de publieke taken) binnen het departement. De circulaire werkt deze rollen verder uit.

Zo bevatte artikel 26 WMO de bevoegdheid voor de minister om bij algemene maatregel van bestuur richtlijnen vast te stellen ter zake van de uitoefening van de taak van de CCMO. Artikel 14, vierde lid, 7 en 8 WMO bevatte de voorschriften over de (her)benoeming, het ontslag van de leden en hun bezoldiging. Het negende lid bepaalde dat het reglement de goedkeuring van de minister behoeft. Tot slot bepaalde artikel 27, eerste lid, WMO dat de CCMO jaarlijks voor 1 april aan de minister verslag diende uit te brengen van haar werkzaamheden. Voorschriften met soortgelijke strekking zijn terug te vinden in artikel 21 (vaststellen van beleidsregels); artikel 12 en 14 (benoeming en ontslag van leden en bezoldiging); artikel 11 (goedkeuring van een bestuursreglement); resp. artikel 18, eerste lid (jaarverslag) van de Kaderwet.

Desalniettemin bevatte het van toepassing verklaren van de Kaderwet enkele aanvullingen op de volgende onderwerpen:

- Eisen aan het vervullen van nevenfuncties (art. 13). Bepaald is dat een lid geen nevenfuncties vervult die ongewenst zijn met het oog op een goede vervulling van zijn functie of de handhaving van zijn onafhankelijkheid of van het vertrouwen daarin. Nevenfuncties moeten worden gemeld aan de minister en worden openbaar gemaakt;
- Voorschriften ten aanzien van de uitoefening van taken en bevoegdheden door een zbo (art. 19). Het zbo dient toe te zien op een tijdige voorbereiding en uitvoering; de kwaliteit van de gebruikte procedures; de zorgvuldige behandeling van personen en instelling; en de zorgvuldige behandeling van bezwaarschriften en klachten. Ook moet een zbo voorzieningen treffen, zodat personen en instellingen voorstellen kunnen doen tot verbeteringen van werkwijzen en procedures.
- Inlichtingenplicht van het zbo aan de minister (art. 20). Het zbo dient desgevraagd aan de minister alle voor de uitoefening van diens taak benodigde inlichtingen te verstrekken. Ook kan de minister inzage vorderen in alle zakelijke gegevens en bescheiden door de minister.

- Regeling bij taakverwaarlozing (art. 23). Als het zbo zijn taken ernstig verwaarloost, kan de minister noodzakelijke voorzieningen treffen.
- Toezending van de ontwerp-begroting (art. 25). Het zbo dient zijn ontwerp-begroting jaarlijks voor 1 april aan de minister toe te zenden.

Ook relevant om op te merken is dat artikel 39, eerste lid, van de Kaderwet een eigenstandige evaluatiebepaling bevat. Elke vijf jaar dient de minister een verslag ten behoeve van de beoordeling van de doelmatigheid en doeltreffendheid van het functioneren van de zbo aan de Staten-Generaal toe te zenden (ZBO-evaluatie). Deze evaluatiebepaling bestaat naast de verplichting op grond van artikel 27, eerste lid, waarin bepaald is dat de CCMO elke vijf jaar een rapport uitbrengt, waarin de taakvervulling aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen (zelfevaluatie door de CCMO), en de verplichting op grond van artikel 37, eerste lid, waarbij de minister elke vijf jaar aan de Staten-Generaal een verslag over de doeltreffendheid en effecten van de WMO in de praktijk dient toe te zenden. Artikel 37, tweede lid, bepaalt overigens dat van deze laatste evaluatie ook de opvattingen van de minister over de zelfevaluatie door de CCMO en de ZBO-evaluatie onderdeel zijn.

Artikel 22, waarmee de minister de bevoegdheid heeft om een besluit van een zbo te vernietigen, is niet van toepassing verklaard op de CCMO (zie art 14 lid 1, derde volzin WMO), voor zover het besluiten betreft die de CCMO neemt ter uitvoering van de WMO en artikel 10, 16 en 19 van de Embryowet. Het buiten werking stellen van dit sturingselement komt met name voor bij zbo's die zijn ingesteld op basis van het onafhankelijkheidsmotief.⁴⁶⁴ In haar brief van 28 oktober 2010 gaf de minister aan dat de mogelijkheid van politieke bemoeienis via een vernietigingsrecht zich niet verhoudt met het instellingsmotief voor de CCMO, dat is geweest dat het gaat om besluiten over individuele onderzoeksprotocollen die op afstand van de politiek tot stand moeten komen.⁴⁶⁵

Het kabinet Rutte-II kondigde in zijn regeerakkoord aan dat van alle zbo's nagegaan zou worden of de zbo-vorm de meest geëigende is. De intentie was om het aantal zbo's zoveel mogelijk terug te brengen, publieke taken waar mogelijk in het private domein te beleggen of te organiseren onder directere ministeriële verantwoordelijkheid, bijvoorbeeld in agentschappen. Voor deze doorlichting werd een commissie ingesteld die in 2013 het rapport *Onderzoek naar herpositionering van zbo's* uitbracht.⁴⁶⁶ Ten aanzien van de CCMO luidde de conclusie dat deze terecht de zbo-status had, aangezien sprake was van uitvoering van een publieke taak; openbaar gezag werd uitgeoefend en het instellingsmotief (onafhankelijkheid) nog steeds relevant was. De commissie overwoog wel dat clustering van uitvoerende werkzaamheden van de CCMO en de METC's voor de hand lag, maar onthield zich van een finaal oordeel over mogelijke samenvoeging, omdat VWS een onderzoek had aangekondigd naar de herinrichting van de geneesmiddelenketen.

464 Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties 2018, p. 12-13; zie ook *Kamerstukken II 2010/11*, 31 950, nr. 11, p. 1: 'De mogelijkheid van politieke bemoeienis via een vernietigingsrecht verhoudt zich niet met dit instellingsmotief.'

465 *Kamerstukken II 2010/11*, 31 950, nr. 11.

466 Algemene Bestuursdienst/ABD TOPConsult, mei 2013.

In 2014 vond in opdracht van het ministerie van VWS dit onderzoek plaats naar de mogelijkheden tot de vorming van één centrale organisatie voor registratie en kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.⁴⁶⁷ Achtergrond was mede de wens van de rijksoverheid om het aantal zbo's te reduceren. Centrale vraag was of het samenvoegen van de CBG, de CCMO en de METC's in één publiekrechtelijke zbo wenselijk was. De conclusie luidde dat dit niet het geval was, aangezien samenvoeging ten koste zou gaan van één van de sterktes in de huidige keten, namelijk de scheiding van taken en verantwoordelijkheden. Bovendien zou dit leiden tot nieuwe kloven, met name bij de METC's. Wel werden er mogelijkheden gezien om de ondersteuning van de METC's te professionaliseren en de ondersteuning van het CBG en de CCMO samen te brengen.⁴⁶⁸ Gelet op de uitkomsten van dit rapport zag de minister geen aanleiding om het initiatief te nemen tot samenvoeging van de METC's, de CCMO en het CBG tot één zbo.⁴⁶⁹

5.5 Taken van de CCMO in de praktijk

5.5.1 Algemeen

De CCMO heeft verschillende (wettelijke) taken die in paragraaf 6.3 uitgebreid zijn omschreven. Uit de in 2022 uitgevoerde zelfevaluatie⁴⁷⁰ blijkt dat de commissieleden zelf menen een duidelijk beeld te hebben van de aan de CCMO opgedragen taken. Uit deze zelfevaluatie komt naar voren dat tijdens de commissievergaderingen volgens de commissieleden (n=22) evenwichtig tijd wordt besteed aan de beoordeling van onderzoeksprotocollen, zowel als toetsingscommissie als in het kader van administratief beroep en bezwaar. Ook aan de erkenning van METC's wordt volgens het overgrote deel van de respondenten evenwichtig tijd besteed.

Aan de (her-)beoordeling van METC-leden besteedt de commissie volgens ongeveer een kwart van de respondenten te weinig aandacht in haar vergaderingen. Ook het toezicht op METC's komt volgens ongeveer een kwart van de respondenten te weinig aan bod. Ongeveer een derde van de respondenten vindt dat aan de visie en het beleid van de CCMO tijdens de vergadering te weinig tijd wordt besteed. In de zelfevaluatie komt naar voren dat dit beeld ook bestaat bij de bureaumedewerkers.⁴⁷¹ Ook tijdens de interviews en in focusgroep ontstaat het beeld dat de commissie zich in hoofdzaak bezighoudt met de toetsing van protocollen; andere taken, zoals toezicht op de METC's, krijgen in mindere mate aandacht vanuit de commissie.

Tijdens nagenoeg alle interviews is aan de orde gekomen dat de inwerkingtreding van de Europese verordeningen CTR, MDR en IVDR heeft geleid tot een aanzienlijke taakuitbreiding/-verzwaring voor de CCMO. Deze nieuwe regelgeving vraagt meer samenwerking en coördinatie tussen de CCMO en de METC's. Onder andere hiervoor heeft de CCMO een Strategisch Business Plan ontwikkeld om richting

467 Significant 2014.

468 Kamerstukken II 2010/11, 31 950, nr. 11, p. 18.

469 Minister van VWS, *Rapport Significant geneesmiddelenketen*, 24 april 2014.

470 Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits 2022, p. 7 e.v..

471 Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits 2022, p. 11.

te geven aan de gewenste ontwikkeling van het toetsingssysteem. De CCMO is verantwoordelijk voor de validatie en coördinatie van onderzoeksprotocollen. Daarnaast wordt erop gewezen dat de onderzoeksvoorstellen uitgebreider en gedetailleerder zijn.⁴⁷² De CCMO is ook in toenemende mate in Europese overleg-/afstemmingsgremia actief.

5.5.2 Toetsing van onderzoeksprotocollen

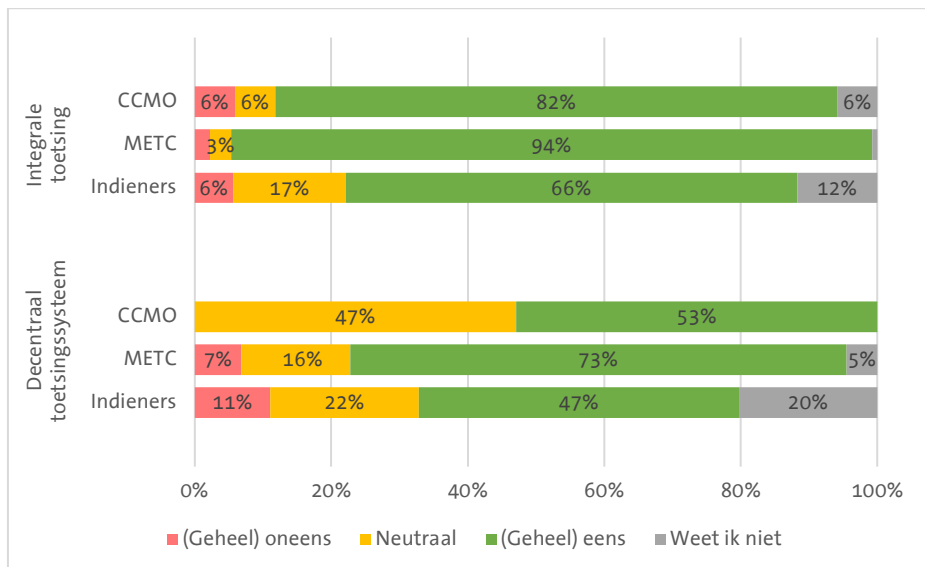
Algemeen

In de beleidsreconstructie is beschreven hoe het Nederlandse toetsingssysteem eruitziet. Twee typerende kenmerken – zeker in Europees verband – zijn dat het toetsingssysteem (voor een belangrijk deel) decentraal is ingericht en daarnaast dat medisch-inhoudelijke en ethische toetsing integraal plaatsvindt. In de vragenlijst is nagegaan of respondenten (CCMO n=17; METC n=132; indieners n=551) vinden dat deze kenmerken behouden moeten blijven. De percentages zijn opgenomen in het onderstaande figuur.

Het overgrote deel van de CCMO- en METC-respondenten vindt het van belang dat de integrale toetsing blijft; ook twee derde van de indieners acht dit van belang. Daarnaast is ruim de helft van de CCMO-respondenten en van de indieners van mening dat het decentrale toetsingssysteem moet blijven bestaan; bij de METC-respondenten ligt dit aantal hoger, namelijk op 73%. Ongeveer de helft van de CCMO-respondenten heeft in deze kwestie geen uitgesproken mening.

472 Zie ook CCMO 2023. Dit document is bijlage bij de Kamerbrief van 22 juni 2023 over aanbidding Standen van de Uitvoering VWS.

Figuur 5.4 Stelling: Ik vind het belangrijk dat het volgende kenmerk van het huidige toetsingssysteem behouden blijft (respondenten vanuit CCMO (n=17), METC's (n=17) en indieners van onderzoeksvoorstellen (n=551))



Uit het empirisch onderzoek komt daarnaast naar voren dat CCMO-respondenten tevreden zijn over de wijze waarop de CCMO haar toetsingstaak uitvoert. Uit de enquêteresultaten (n=18) komt naar voren dat alle respondenten het (geheel) eens is met de stelling dat de CCMO haar toetsende taak zorgvuldig uitvoert. Nagenoeg alle respondenten vinden dat binnen de CCMO de onafhankelijkheid bij de beoordeling van protocollen goed is geborgd. Ongeveer drie kwart is bovendien tevreden over de snelheid van de beoordeling; één op de tien is hierover ontevreden. Deze uitkomsten komen overeen met de bevindingen uit de derde WMO-evaluatie.

Taakopdracht

In paragraaf 5.3.3 is uiteengezet in welke gevallen de CCMO bevoegd is om onderzoeksprotocollen te toetsen. Het gaat om de soorten onderzoek die specifiek zijn aangeduid in artikel 2 van de WMO; de Embryowet en het Besluit centrale beoordeling. In algemene zin lijkt de commissie tevreden te zijn over de onderwerpen die voor centrale toetsing zijn aangewezen. Uit de vragenlijst komt naar voren dat ruim de helft van de CCMO-respondenten en vier op de tien METC-respondenten geen bijstelling van de verdeling van de toetsingstaken nodig achten. Ongeveer 40% van de CCMO-respondenten en een kwart van de METC-respondenten neemt in deze kwestie een neutraal standpunt in. Ongeveer 10% van de METC-respondenten wenst wel een bijstelling. Deze cijfers komen in grote mate overeen met de uitkomsten van het vragenlijstonderzoek van de derde WMO-evaluatie.

Via het vragenlijstonderzoek is niet geïnventariseerd op welke punten/onderwerpen de CCMO-respondenten vinden dat bijstelling van de verdeling van de toetsingstaken nodig is. In de zelfevaluatie van de CCMO wordt benoemd dat de toetsing van laag risico-onderzoek in een aantal

categorieën en studies met antisense oligonucleotiden of op het gebied van RNA-interferentie mogelijk aan METC's kan worden overgelaten.

Tijdens de interviews met CCMO-respondenten is besproken of aanleiding bestaat voor een taakverschuiving richting de METC's, bijvoorbeeld bij relatief nieuwe technieken waar de wijze van beoordeling uitgekristalliseerd is. Enkele CCMO-respondenten hebben erop gewezen dat de werkdruk bij de METC's nog hoger ligt dan bij de CCMO; zij hebben nu al moeite om de benodigde expertise aan zich te binden. Overdracht van taken naar de METC's zou in de ogen van de geïnterviewden dan ook niet opportuun zijn en deze problemen bij de METC's vergroten. Bij de CCMO is de beoordeling van deze protocollen kwalitatief goed geborgd.

Werkwijze

De toetsing van protocollen neemt een prominente plek in op de agenda van de commissievergaderingen. De commissie vergadert twee keer per maand (zie art. 3 Reglement); tijdens de vergadering is in beginsel telkens één lid van elke discipline aanwezig.

Deze vergaderingen worden voorbereid door het Landelijk Bureau. Een bureaumedewerker treedt op als protocolcoördinator. Bureaumedewerkers stellen het dossier samen en verzorgen een (juridisch) commentaar. De vergaderingen worden voorbesproken door de voorzitter en de betrokken bureaumedewerkers, waarbij onder andere wordt bepaald welk(e) commissielid/-leden optreden als referent. De referent(en) stelt/stellen aan de hand van het (juridisch) commentaar van het bureau een referentenrapport op, waarbij ingegaan wordt op bepaalde adviesvragen. Uit de zelfevaluatie blijkt dat het merendeel van de commissieleden ter voorbereiding het commentaar van het bureau en de referentenrapporten doorneemt. Ongeveer de helft van de respondenten leest ook het PIF en het onderzoeksprotocol en/of ABR-formulier.

In het Reglement (art. 5) is opgenomen dat rechtsgeldige besluiten slechts kunnen worden genomen als tijdens de vergadering de wettelijk verplichte discipline en de discipline fundamenteel wetenschapper vertegenwoordigd zijn, die noodzakelijk zijn gelet op de aard van het te beoordelen dossiers. Zo dient bijvoorbeeld bij de beoordeling van een onderzoek met proefpersonen jonger dan zestien jaar altijd een kinderarts aanwezig te zijn.

De (mondelijke) bespreking verloopt op dit moment als volgt (in de zelfevaluatie zijn enkele suggesties naar voren gekomen over de andere vergaderwijze). De voorzitter geeft een inleiding op het te beoordelen protocol, waarvan discussie plaatsvindt tussen de commissieleden. Artikel 5, derde lid, van het Reglement bepaalt dat naar eenstemmigheid wordt gestreefd. Uit de interviews en de focusgroep komt naar voren dat het (praktisch) altijd lukt om tot eenstemmigheid te komen.

Aan CCMO-respondenten is in de vragenlijst gevraagd of de hoeveelheid aandacht die de CCMO schenkt aan verschillende toetsingsaspecten passend is. Hieruit komt het beeld naar voren zoals weergegeven in tabel 5.5. Alle respondenten (n=18) vinden dat de commissie passende aandacht besteedt aan de proefpersoneninformatie; ook wordt in de optiek van het overgrote deel passende aandacht besteed aan het beschermen van proefpersonen, de methodologische kwaliteit, andere

juridische aspecten en de relevantie van de vraagstelling. Ongeveer één op de zes (17%) vindt dat teveel aandacht wordt besteed aan het toetsingsaspect 'het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek'. Een even grote groep vindt dat te weinig aandacht uitgaat naar de verantwoording van de vergoeding. Dit beeld komt deels overeen met de kritiek die in de zelfevaluatie terug te lezen is. Daarin wordt opgemerkt dat de wetenschap – in de optiek van sommige leden – dominant is (vergelijkbaar met het aspect 'het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek' in de tabel hierboven). Voor het wegen van de belangen van de proefpersonen zou de belasting voor de proefpersonen explicieter onder de aandacht gebracht kunnen worden, aldus de zelfevaluatie.⁴⁷³ Deze laatste opmerking valt lastig te rijmen met de grote tevredenheid over de aandacht voor het beschermen van proefpersonen.

Tabel 5.5 Oordeel van CCMO-respondenten over hoeveelheid aandacht voor toetsingsaspecten (n = 18)

Toetsingsaspect	Passend	Te weinig	Te veel	Geen mening
De proefpersoneninformatie	100%	0%	0%	0%
De methodologische kwaliteit	94%	0%	6%	0%
Het beschermen van proefpersonen	94%	6%	0%	0%
De relevantie van de vraagstelling	89%	0%	6%	6%
Andere juridische aspecten	89%	0%	6%	6%
Andere ethische aspecten	83%	11%	6%	0%
Het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek	83%	0%	17%	0%
De verantwoording van de vergoedingen	72%	17%	0%	11%
Bij geneesmiddelenonderzoek: naleving van de Geneesmiddelenwet	72%	0%	0%	28%

Wanneer we de uitkomsten vergelijken met de bevindingen uit de derde evaluatie blijkt het beeld redelijk overeen te komen. De verschillende toetsingsaspecten werden destijds eveneens positief beoordeeld door de CCMO. Opvallend is dat de CCMO-respondenten tijdens de derde evaluatie het meest kritisch waren op de aandacht voor de proefpersoneninformatie (21% vond dit matig/onvoldoende) en de relevantie van de vraagstelling (11% vond dit matig/onvoldoende).⁴⁷⁴ In deze vierde evaluatie is deze kritiek vervallen en wordt de aandacht voor de proefpersoneninformatie door alle respondenten gezien als passend.⁴⁷⁵ Een enkeling vindt dat juist te veel aandacht uitgaat naar de relevantie van de vraagstelling. Uit beide vragenlijstonderzoeken komt naar voren dat ongeveer één op de tien respondenten meent dat te weinig aandacht uitgaat naar andere ethische aspecten.

In tabel 5.6 is weergegeven hoe indieners aankijken tegen het functioneren van de CCMO en (de

⁴⁷³ Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits, p. 14.

⁴⁷⁴ Ploem 2018, p. 136.

⁴⁷⁵ In de vragenlijst zijn verdiepende vragen gesteld over de (de wijze van) beoordeling van de proefpersoneninformatie en het PIF. De resultaten zijn gepresenteerd in hoofdstuk 4.

meerwaarde van) de toetsing. Dit zijn de antwoorden van indieners die in de enquête hebben aangegeven het meest met de CCMO te maken te hebben; zij zijn gevraagd om bij de beantwoording het laatste door hen ingediende protocol voor ogen te houden.

De enquêteresultaten laten zien dat indieners overwegend positief zijn over de bijdrage die de CCMO levert aan de bescherming van proefpersonen en de wijze waarop de toetsingscommissie de beoordeling uitvoert. Bij vier op de tien respondenten is als gevolg van deze toetsing bij het laatste ingediende protocol sprake geweest van belangrijke verbeteringen; één op drie vindt niet dat de toetsing leidt tot belangrijke verbeteringen. Hierbij lijkt sprake te zijn van een lichte verbetering ten opzichte van de uitkomsten van de derde WMO-evaluatie. Destijds vond één op de drie indieners dat de toetsing leidde tot verbetering; één op de vier was het hiermee oneens.

Ongeveer de helft van de indieners is tevreden over de snelheid van de beoordeling en over de wijze waarop het oordeel is gemotiveerd; deze uitkomsten zijn vergelijkbaar met de derde WMO-evaluatie. Verder vindt ruim 40 procent van deze respondenten (n=48/49) dat de zwaarte van de toetsingsprocedure niet in verhouding staat tot de risico's en belasting voor proefpersonen.

Opvallend is dat indieners van industry-sponsored onderzoek gemiddeld genomen licht positiever – met name over de eerste twee stellingen – lijken te zijn over de toetsing door de CCMO of METC's dan de indieners van investigator-initiated onderzoek.

Tabel 5.6 Oordeel van indieners over stellingen over toetsing van laatst ingediende protocol (n=48-49)

	(Geheel) oneens	Neutraal	(Geheel) eens	Weet ik niet
Toetsing van onderzoeksprotocollen door de toetsingscommissies leidt vaak tot belangrijke verbeteringen.	27%	29%	40%	4%
Ik ben tevreden over de snelheid waarmee de toetsingscommissie protocollen beoordeelt.	39%	10%	47%	4%
Het oordeel van de toetsingscommissie over het onderzoeksprotocol, inclusief de gevraagde aanpassingen, wordt duidelijk gemotiveerd.	22%	18%	55%	4%
De toetsingscommissie besteedt voldoende aan het zorgvuldig omgaan met privacyaspecten in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek.	4%	10%	80%	6%

Indieners is ook gevraagd hoe zij aankijken tegen de meerwaarde van het toetsen van protocollen in algemene zin. Bij de indieners die hebben aangegeven het meeste met de CCMO te maken te hebben, vindt driekwart van de respondenten dat de toetsing bijdraagt aan de bescherming van proefpersonen; wel vindt ruim een kwart de toetsingsprocedure te zwaar. Ongeveer een even grote groep (driekwart) is van oordeel dat de toetsingscommissie deze taak zorgvuldig uitvoert. Over de vraag of toetsingscommissies (de CCMO en de METC's) hun werkzaamheden voldoende op elkaar afstemmen, verschillen de mening. Een op de vijf vindt van niet; ruim een kwart vindt van wel. De overige respondenten weten niet of dit het geval is of staan hierin neutraal.

Tabel 5.7 Oordeel van indieners over stellingen over toetsing in het algemeen (n=50)

	(Geheel) oneens	Neutraal	(Geheel) eens	Weet ik niet
De beoordeling van onderzoeksprotocollen door toetsingscommissies draagt bij aan de bescherming van proefpersonen.	10%	14%	74%	2%
Ik vind dat toetsingscommissies de taak om protocollen te beoordelen zorgvuldig uitvoeren.	10%	10%	76%	4%
Ik vind dat toetsingscommissies de beoordeling van protocollen voldoende op elkaar afstemmen.	20%	26%	28%	26%
De toetsingsprocedure is - gezien de risico's en belasting van het onderzoek voor proefpersonen - te zwaar.	26%	28%	42%	4%

Bezwaar

Tegen de uitkomst van de beoordeling van protocollen door de CCMO staat bezwaar bij de CCMO zelf open en (hoger) beroep bij de bestuursrechter. Deze Awb-procedure verloopt in de praktijk op hoofdlijnen hetzelfde als de administratief beroepsprocedure. Belangrijk is dat ervoor gezorgd wordt dat andere leden betrokken zijn bij de behandeling van het bezwaar dan bij de primaire beoordeling van het protocol. Ook binnen het bureau is geborgd dat andere medewerkers betrokken zijn bij bezwaar dan bij de primaire beoordeling.

Uit de jaarverslagen van de CCMO komt naar voren dat het aantal bezwaren tegen besluiten over onderzoeksprotocollen beperkt is. In de periode 2019-2022 werden in totaal zes bezwaarschriften ingediend (op 237 beoordeelde protocollen, waarvan 17 negatief werden beoordeeld). De helft van deze bezwaarschriften heeft geleid tot een herroeping van het negatieve besluit. Vaak is het gedurende de bezwaarfase aanleveren van aanvullende informatie door de indiener de reden om alsnog een positief besluit te nemen, zo bleek tijdens een interview.

Toezicht op de uitvoering van protocollen

In 2018 hebben de CCMO en de IGJ een samenwerkingsprotocol ondertekend, waarin afspraken zijn gemaakt en uitgangspunten zijn vastgelegd over de onderlinge uitwisseling van informatie en over samenwerking en afstemming tussen beide organisaties. Deze samenwerking richt zich met name op het toezicht op de uitvoering van onderzoeksprotocollen. De samenwerking is volgens de CCMO nodig om op een efficiënte en doelgerichte manier te komen tot handhaving van geldende wet- en regelgeving. De afspraken dienen ook te voorkomen dat overlap of lacunes ontstaan in het toezicht op de uitvoering van protocollen. Het protocol wordt elk twee jaar beoordeeld en enkele malen – op ondergeschikte punten - herzien; in 2023 gebeurde dat voor het laatst vanwege de inwerkingtreding van de CTR, MDR en IVDR. Een geïnterviewde bij de IGJ heeft uitgelegd dat het protocol vooral de ontstane werkrelatie tussen de IGJ en de CCMO heeft vastgelegd. Het protocol was met name extern gericht, zodat andere belanghebbenden weten welke afspraken er zijn.

Onder meer is afgesproken dat de CCMO en de IGJ desgevraagd elkaars expertise kunnen benutten. De samenwerking wordt gestructureerd, doordat beide organisaties een accounthouder aanwijzen. Partijen hebben periodiek ambtelijk overleg, waar relevante actualiteiten en beleidsvoornemens; geanonimiseerde casuïstiek, onderzoeken en signalen; en concrete casuïstiek, waarbij afstemming van acties gewenst is, worden besproken. Sinds de wijziging in 2023 is de internationale samenwerking op het gebied van de Europese verordeningen ook een expliciet agendapunt van het ambtelijke overleg. Daarnaast wordt in een jaarlijks bestuurlijk overleg tussen de hoofdinspecteur Curatieve Zorg en GMT van de IGJ en de voorzitter van de CCMO gesproken over onderwerpen van bestuurlijk gewicht en belang.

Daarnaast legt het samenwerkingsprotocol vast dat partijen elkaar zo spoedig mogelijk informeren over onderwerpen en ontwikkelingen die voor beiden van belang zijn. Ook wordt ingegaan op de afstemming van (handhavings-)maatregelen, in situaties waarin voortzetting van onderzoek kan leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. De IGJ kan de CCMO of via haar tussenkomst een METC verzoeken om een eerder gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol op te schorten of in te trekken (op grond van art. 3a WMO). Als er gegronde redenen zijn dat het onderzoek toch wordt voortgezet, kan de CCMO of METC (via de CCMO) de IGJ verzoeken om toezichtsinstrumenten in te zetten.

Volgens geïnterviewde betrokkenen bij de CCMO en de IGJ verloopt de samenwerking tussen beide organisaties naar tevredenheid en in overeenstemming met de uitgangspunten van het protocol. Ongeveer de helft van de CCMO-respondenten (n=18) kan niet aangeven of de taakverdeling tussen de IGJ en de METC/de CCMO bij het toezicht op uitvoering van onderzoeksprotocollen helder is. 22% vindt van wel en 17% van niet.

Voor het toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen geldt dat het merendeel van de CCMO-respondenten (n=18) niet weet of dit toezicht adequaat functioneert. Ruim 20% vindt dat er voldoende toezicht is op de uitvoering van goedgekeurde protocollen en op de omgang met persoonsgegevens; een kleine 20% vindt van niet. Bij indieners die het meest met de CCMO te maken hebben, geeft bijna de helft (44%; n=50) aan dat het toezicht voldoende is; één op de tien vindt dat dit niet het geval is. Een kwart weet niet of dit het geval is; de rest staat hierin neutraal.

Ook vindt ruim 20% van de CCMO-respondenten dat voldoende toegezien wordt op de wijze waarop omgegaan wordt met persoonsgegevens van onderzoeksdeelnemers; ruim 10% vindt niet dat dit het geval is. Bijna 20% meent dat de verplichting van onderzoekers/verrichters om ernstige ongewenste voorvallen te melden in de praktijk goed wordt nagekomen; daartegenover staat 6% van de CCMO-respondenten die meent dat dit niet het geval is.

5.5.3 Administratief beroepsinstantie

De administratief beroepsprocedure is opengesteld voor indieners die het oneens zijn met een negatieve beoordeling van een onderzoeksprotocol door een METC. De CCMO fungeert als beroepsinstantie; zij dient een beslissing op het administratief beroepschrift te nemen. Het aantal jaarlijks behandelde beroepschriften is beperkt (ongeveer 10 per jaar in de afgelopen jaren).

In de praktijk wordt bij de voorbereiding van de beslissing betrokken gehoord door de commissie, in beginsel de voorzitter en twee leden met relevante expertise.⁴⁷⁶ Zij worden ondersteund door een jurist en wetenschappelijk stafmedewerker vanuit het bureau. Belanghebbenden krijgen altijd de gelegenheid om te worden gehoord; in de regel wordt van deze mogelijkheid gebruik gemaakt. Afhankelijk van de beroepsgronden en het type protocol wordt de samenstelling van de hoorcommissie bepaald. De leden arts, ethicus en methodoloog worden vaak ingeschakeld. Na het horen wordt een commentaar opgesteld op basis waarvan de commissie een beslissing neemt die wordt uitgewerkt door een bureaumedewerker.

Betrokken bureaumedewerkers van de CCMO hebben tijdens het interview aangegeven dat het instellen van beroep regelmatig alsnog tot een positief besluit over het protocol leidt. Dit blijkt ook uit de jaarverslagen van de CCMO. Zo werd in 2022 één van de zes administratieve beroepszaken gegrond verklaard; in 2021 werden drie beroepen gegrond verklaard. Bij een gegrondverklaring vernietigt de CCMO het bestreden besluit van de METC en moet de CCMO een nieuw (positief of negatief) besluit nemen. In het merendeel van de gevallen gaat het om een positief besluit.

Geïnterviewden hebben aangegeven dat tijdens de beroepsprocedures indieners nieuwe stukken kunnen aanleveren en (beperkte) aanpassingen kunnen doen in hun onderzoeksprotocol. Deze nadere toelichting en aanpassingen zijn een belangrijke reden om alsnog een positief besluit te nemen. In die gevallen wil een gegrondverklaring niet zeggen dat een METC haar beoordelende taak niet zorgvuldig heeft uitgevoerd. Wel merken de geïnterviewde CCMO-medewerkers op dat de motivering van de (afwijzings-)gronden door de METC's in sommige gevallen summier is.

De METC blijft de bevoegde (primaire) toetsingscommissie, als het onderzoeksprotocol – na een positief oordeel van de CCMO tijdens de administratief beroepsprocedure – alsnog tot uitvoering wordt gebracht. Eventuele amendementen moeten dan ook aan de METC's worden voorgelegd. Dit geldt ook voor overige documenten die uit het lopende onderzoek voortkomen, zoals voortgangs- en eindrapportages, SAE's en SUSAR's. Vanuit de interviews ontstaat het beeld dat deze werkwijze soms wordt ervaren als problematisch. De betrokken bureaumedewerkers van de CCMO zien dit ongemak in de praktijk, maar vinden het juridisch onhaalbaar om de beoordeling van amendementen bij de CCMO te beleggen. Zij hebben de suggestie gedaan dat het instellen van een adviescommissie, bestaande uit leden van de CCMO en de METC, mogelijk tegemoetkomt aan de bezwaren van de METC's. Zij zijn dan nadrukkelijker betrokken bij de administratief beroepsprocedure. Een dergelijke werkwijze zou wel verdragend kunnen werken.

Ongeveer 90% van CCMO- en 80% van de METC-respondenten die de vragenlijst hebben ingevuld (n=18 resp. n=136) vinden het goed dat deze taak bij de CCMO is neergelegd. Volgens hen functioneert dit naar behoren. Ongeveer 10% van de METC-respondenten vindt dat tegen hun besluiten over onderzoeksprotocollen bezwaar bij de METC zelf mogelijk zou moeten zijn. Slechts enkele METC-respondenten (4%) vinden dat deze taak bij een ander orgaan of de eigen METC belegd zou moeten worden. Geïnterviewde bureaumedewerkers hebben ervaren dat indieners het

476 Zie ook art. 7 lid 1 Reglement.

waarden dat een van de METC's onafhankelijk orgaan nogmaals het onderzoeksprotocol beoordeelt. Zij hebben erop gewezen dat in de periode 2006-2012 bezwaar bij de bevoegde METC gemaakt moest worden (en geen administratief beroep openstond bij de CCMO) tegen de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Deze vorm van rechtsbescherming werd door METC's en door onderzoekers niet als bevredigend ervaren, wat mede aanleiding gaf om deze taak weer terug te leggen bij de CCMO.

Twee METC-respondenten hebben in de toelichting erop gewezen dat in de administratief beroepsprocedure ex nunc wordt getoetst, waarbij indieners de kans krijgen nieuwe informatie aan te dragen. Dit kan volgens één van hen de primaire beoordeling door de METC ondermijnen. Een ander lid geeft aan dat sprake is van dubbele petten bij de CCMO, omdat zij naast beroepsinstantie ook toezichthouder voor de METC's is. Meerdere respondenten geven aan te betreuren dat de CCMO de besluiten op beroepschriften niet publiceert. Voor een respondent is niet altijd duidelijk waar de CCMO in beroepszaken op let. Een ander stelt dat de beroepsprocedure nu weinig/geen kennis oplevert voor de METC's die zij kunnen gebruiken bij de (toekomstige) beoordeling van protocollen. Dit laatste punt werd ook ingebracht tijdens de interviews met secretarissen van METC's.

Geïnterviewde bureaumedewerkers hebben bevestigd dat de beslissingen in administratief beroep op dit moment niet openbaar worden gemaakt; dat geldt ook voor bezwaarzaken tegen negatieve CCMO-beslissingen. Zij menen net als de respondenten in de vragenlijst dat het nuttig zou kunnen zijn voor andere METC's om de (geanonimiseerde) uitspraken te publiceren.

Bevoegde instantie

In paragraaf 5.3.4 is ingegaan op de taak die op grond van de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken sinds 2006 bij de CCMO en bij het ministerie/het CBG is neergelegd. Zij zijn als bevoegde instanties verantwoordelijk voor de marginale toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat verder (integraal) wordt beoordeeld door een bevoegde METC resp. de CCMO. Ook substantiële amendementen dienen aan de toetsende commissie en de bevoegde instantie worden voorgelegd. De bevoegde instantie kan gemotiveerd bezwaar maken tegen het onderzoek. Deze duale toetsing kwam voort uit Europese regelgeving, waarbij de wetgever ervoor heeft gekozen om de marginale toets zo minimaal mogelijk in te vullen.

De CCMO en het CBG hebben in hun schriftelijke beantwoording van enkele vragen erop gewezen dat de taak van de bevoegde instantie zich beperkte tot het controleren van in EudraVigilance genoemde relevante bijwerkingen; de primaire beoordeling van de toetsingscommissie wordt niet (opnieuw) getoetst. De aard van de toets door de bevoegde instantie is daarmee hoofdzakelijk van administratieve aard. Met de EudraVigilance-raadpleging wordt bij nieuwe studies slechts beoordeeld of er recent nog nieuwe/onbekende bijwerkingen zijn gemeld. De METC's hadden geen toegang tot deze Europese database; de CCMO heeft dit wel. Vanuit de CCMO en het CBG is aangegeven dat het beleggen van deze taak bij de CCMO hierom logisch was. De CCMO heeft verder aangegeven dat het beleggen van deze taak bij een andere instantie mogelijk toch tot een tweede, bredere beoordeling had geleid, wat expliciet niet de wens van de wetgever was. Bovendien heeft de CCMO goed zicht op de toetsingscommissies en onderhoudt zij met hen goede contacten.

De CCMO heeft via een mandaatbesluit de taken als bevoegde instantie bij de voorzitter en de algemene en medisch secretarissen van het bureau neergelegd.⁴⁷⁷ Zo nodig kan advies worden gevraagd van het lid/de leden ziekenhuisapotheker en/of klinisch farmacoloog. Als een bezwaar kenbaar wordt gemaakt, dient de voorzitter hierover de voltallige commissie te informeren. In de praktijk heeft de CCMO als bevoegde instantie nooit bezwaar tegen een protocol of amendement gemaakt. Wel heeft de CCMO als bevoegde instantie belangrijke informatie over bijwerkingen, bijvoorbeeld uit Europa, doorgespeeld naar de betreffende METC, en is soms aan de indiener gevraagd om bepaalde informatie aan de METC aan te leveren.

Daarnaast moest het geneesmiddelenonderzoek (voor inwerkingtreding van de CTR) worden geregistreerd in de EudraCT-database, zodat in Europa meer zicht bestaat op binnen de EU uitgevoerd geneesmiddelenonderzoek. De database is vertrouwelijk en alleen toegankelijk voor de bevoegde instanties van de verschillende lidstaten. Deze taak lag initieel bij het CBG, maar is later bij de CCMO neergelegd uit efficiencyoverwegingen en omdat zij directe contacten onderhoudt met de indiener en de METC's. Ook alerts vanuit EudraCT kunnen op deze wijze eenvoudig worden gedeeld met de METC's.

Het CBG als bevoegde instantie

Sinds 2012 treedt het CBG namens de minister van VWS op als bevoegde instantie voor het geneesmiddelenonderzoek, waarbij de CCMO de primaire toetsingscommissie is. Het CBG heeft aangegeven dat nooit bezwaar is gemaakt tegen een geneesmiddelenonderzoek.

5.5.5 Erkenning van METC's

De CCMO is bevoegd om METC's te erkennen. Met de uit 2014 daterende Richtlijn Organisatie en Werkwijze Medisch Ethische Toetsingscommissies⁴⁷⁸ heeft de CCMO – ter aanvulling en invulling van de eisen in artikel 16, tweede lid, van de WMO – voorschriften gesteld aan de samenstelling van en werkwijze van een te erkennen METC. Zie paragraaf 5.3.1 voor een uitvoerige beschrijving.

Sinds de inwerkingtreding van de CCMO is het aantal erkende METC's gestaag teruggelopen (zie ook paragraaf 5.3.3). In de afgelopen vier jaar is geen sprake geweest van erkenning van nieuwe METC's.

Deskundigheidseisen en (her)benoeming van METC-leden

De CCMO heeft via een richtlijn deskundigheidseisen vastgesteld voor de verschillende METC-disciplines, waaraan een te (her)benoemen lid van een METC dient te voldoen (zie paragraaf 4.4.1). In

⁴⁷⁷ CCMO, 13 juli 2006, Mandaatbesluit Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) betreffende de uitvoering van de taken van de CCMO als Bevoegde Instantie (BI).

⁴⁷⁸ *Strc.* 2014, 3243.

2019 zijn de eisen herzien en op een aantal onderdelen gewijzigd en aangescherpt.⁴⁷⁹ Op dit moment vindt wederom een herziening plaats; de gesprekken daarover vinden nog plaats in de commissie.

De CCMO merkt op dat zij bij een herbenoeming niet alleen op basis van de deskundigseisen in de richtlijn (her)beoordeelt, maar ook andere deskundigheidsbevorderende activiteiten meeweegt. Zij wijst erop dat in samenwerking met de METC's gewerkt wordt aan geschikte na- en bijscholing (bijvoorbeeld in de vorm van cursussen, het bijwonen van vergaderingen van andere METC's en intervisie).

Uit de jaarverslagen blijkt dat de CCMO jaarlijks ongeveer 100 nieuwe kandidaat-METC-leden beoordeelt. In ongeveer 90 procent van de beoordelingen volgt een positief oordeel. Sinds 2012 is sprake van een verplichte vierjaarlijkse herbeoordeling van zittende METC-leden. Tot en met 2022 zijn 714 leden herbeoordeeld (gemiddeld: 79 per jaar). In ongeveer vijf procent van de gevallen was sprake van een negatieve herbeoordeling. In een beperkt aantal gevallen (enkele keren per jaar) wordt tegen dit rechtsoordeel van de CCMO bezwaar gemaakt; de jaarverslagen laten zien dat in de afgelopen jaren in ruim de helft van de gevallen het bezwaar gegrond werd verklaard. Voor de inrichting en de werkwijze van deze bezwaarprocedure geldt hetzelfde als in het kader van de bezwaarprocedure tegen negatieve beoordelingen van protocollen.

In het vragenlijstonderzoek is nagegaan hoe de leden van de toetsingscommissies en indieners van onderzoeksprotocollen de deskundigheidsseisen ervaren. In figuur 5.8 worden deze resultaten gepresenteerd (CCMO-respondenten n=18; METC-respondenten n=138; indieners n=598).

Opvallend is dat bijna de helft van de respondenten die aan een METC verbonden zijn de deskundigheidsseisen te streng vindt. Driekwart van de CCMO-respondenten (die verantwoordelijk zijn voor het bepalen van deze eisen) vindt de eisen juist niet te streng. Vergelijking met de bevindingen uit de in 2017 uitgevoerde enquête leert dat deze opvattingen over de jaren constant zijn gebleven.

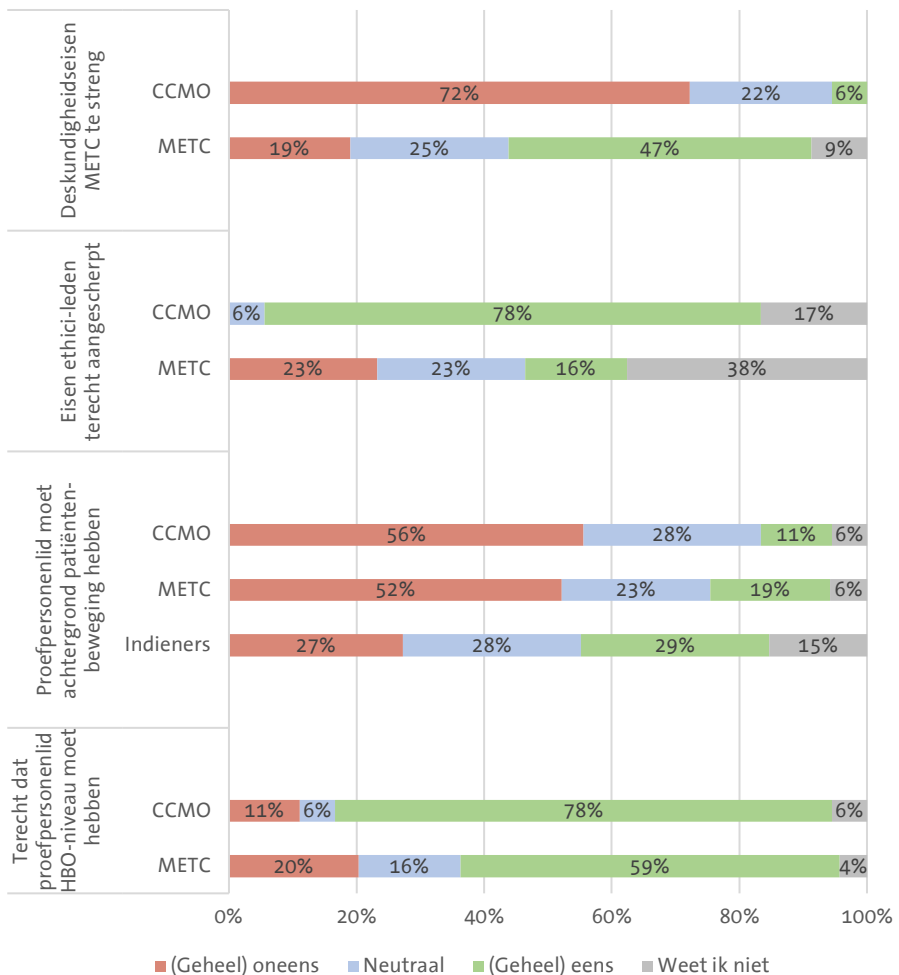
Ongeveer 80% van de CCMO-respondenten staat achter de aanscherping die sinds 26 mei 2020 gelden voor ethicus- en proefpersonenleden; één op de tien is het oneens met deze aanscherping. Ongeveer 60% van de METC-leden is het eens met de aangescherpte opleidingseis voor het proefpersonenlid; ongeveer één op de vijf is het hiermee oneens. De strengere eis die gesteld wordt aan ethicus-leden wordt minder onderschreven door METC-leden. 16% van de respondenten kan zich hierin vinden; 23% niet. Overigens lijkt de grootste groep niet bekend te zijn met de inhoud van deze aanscherping. In paragraaf 5.5.4 is besproken dat mede door de strengere eisen het METC's veel moeite kost om voldoende leden te werven.

Daarnaast vindt ongeveer de helft van de CCMO- en METC-respondenten dat het proefpersonenlid geen achtergrond in de patiëntenbeweging mag hebben. 11% van de CCMO-respondenten en 19% van de METC-respondenten vindt het wel juist dat het proefpersonenlid een achtergrond in de

479 De huidige geldende versie is vastgesteld op 14 november 2019 en in werking getreden met ingang van 26 mei 2020 (Stcr. 2020, 9635).

patiëntenbeweging heeft. Uit de bevindingen van het vragenlijstonderzoek in de derde evaluatie ontstaat een vergelijkbaar beeld; de opvattingen hierover lijken onveranderd.⁴⁸⁰ Tijdens de focusgroep met CCMO-leden werd benadrukt dat het van belang is dat het proefpersoneel aantoonbaar beschikt over empathisch vermogen; dit kan bijvoorbeeld blijken uit relevante maatschappelijke activiteiten, bijvoorbeeld op het vlak van het behartigen van patiëntenbelangen. Wel moet hij/zij – net als de overige leden – onafhankelijk te zijn; hij/zij is als lid van een toetsingscommissie nadrukkelijk geen belangenbehartiger. Indieners blijken verdeeld te zijn over deze kwestie; 27% vindt de aanscherping onjuist, terwijl 29% voor de aanscherping is.

Figuur 5.8 Stellingen over eisen aan leden van METC's, respondenten vanuit CCMO (n=18), METC's (n=138) en indieners (n=598)



480 Ploem 2018, p. 130.

5.5.6 Toezicht op METC's

De CCMO heeft als taak om toezicht te houden op de werkzaamheden van de METC's. Zij kan daartoe richtlijnen vaststellen voor de te verrichten werkzaamheden. Onder het toezicht valt ook gelet op artikel 24, eerste lid, WMO het vaststellen van richtlijnen ten behoeve van de harmonisatie van werkwijzen van METC's.

Vaststellen van richtlijnen

De CCMO heeft via richtlijnen de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek willen harmoniseren. Voor multicenter onderzoek heeft zij daartoe in 2001 de multicenterrichtlijn opgesteld, die is opgevolgd door de Richtlijn Externe Toetsing 2012 (RET). Hierin werd bepaald dat slechts één erkende METC bevoegd is om een ingediend protocol te beoordelen. Ook werd geregeld hoe die METC kon oordelen over de uitvoerbaarheid in andere centra. Per 1 november 2021 is de RET, voor zover het geneesmiddelenonderzoek betreft, vervangen door de Richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling. Belangrijkste aanleiding was de door de DCRF ontwikkelde procedure Lokale Haalbaarheid in verband met de inwerkingtreding van de CTR. Onderzoeksinstellingen dienen een verklaring van geschiktheid voor de uitvoering van het onderzoek (VGO) in te dienen bij de aanvraag. Ook stelt deze richtlijn eisen aan de wijze waarop proefpersoneninformatie en substantiële wijzigingen door toetsingscommissies moet worden beoordeeld. Deze eisen zijn gericht op de harmonisatie van de beoordeling van deze onderwerpen, als het gaat om onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd.

Andere richtlijnen die de CCMO heeft vastgesteld betreffen de organisatie en werkwijze van de METC's (in 2014 vastgesteld, zie paragraaf 4.3.1.), de beoordeling van onderzoekscontracten (in 2011 voor het laatst herzien); het gebruik van het algemene (ABR-)formulier voor medisch-ethische beoordeling en registratie (in 2014 vastgesteld); en het gebruik van het webportal ToetsingOnline (vastgesteld in 2011).

In de derde evaluatie van de WMO is aan de CCMO aanbevolen om richtlijnen inzake de reikwijdte van de WMO op te stellen; in overleg met de METC's vast te leggen in welke situaties het afnemen van lichaamsmateriaal voor toekomstig biobankonderzoek onder de WMO valt; en om richtlijnen op te stellen inzake de uitvoering van onderzoek in een noodsituatie (deferred consent).

In februari 2020 heeft de CCMO een notitie gepubliceerd over wanneer het is toegestaan dat proefpersonen, zonder voorafgaande toestemming, kunnen stellen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarbij sprake is van een noodsituatie (zie paragraaf 3.3.2).

Toezichtacties

De CCMO onderscheidt drie vormen van toezicht:⁴⁸¹

- Toezicht vooraf
- Toezicht naar aanleiding van incidenten en meldingen (for cause)
- Doorlopend toezicht (vanaf 2011)

Onder toezicht vooraf valt de erkenning van METC's, waarbij tevens aandacht wordt besteed aan het reglement, en de (her)beoordeling van METC-leden. De wijze waarop deze toezichtvorm in de praktijk gestalte heeft gekregen is in de bovenstaande paragraaf beschreven.

Het signaalgestuurde ('for cause') toezicht is reactief van aard. Bij de METC, waarover het signaal binnenkomt, wordt in de regel het onderzoeksdossier en achterliggende documentatie opgevraagd. Uit het jaarverslag 2022 blijkt dat de CCMO in dat jaar één signaal heeft onderzocht en in één geval een (nieuw, maar nog niet afgerond) onderzoek heeft opgestart. In 2021 vond geen 'for cause' toezicht plaats.

Bij doorlopend toezicht wordt een thema, door een steekproef bij verschillende METC's te trekken, nader onderzocht. Tot 2017 heeft driemaal een doorlopende toezichtactie plaatsgevonden. Eind 2019 is, nadat eerder for cause-toezicht was uitgevoerd naar aanleiding van een melding, een nieuwe doorlopende toezichtactie gestart, met als doel meer inzicht te krijgen in de wijze waarop METC's de risico's van versterkte farmacodynamische effecten dan wel interacties van combinaties van geneesmiddelen toetsen. Vier geselecteerde METC's hebben elk twee onderzoeksdossiers aan de CCMO toegestuurd. In 2021 is dit onderzoek afgerond en in 2022 zijn de bevindingen met de METC's gedeeld.

In 2022 wordt naar aanleiding van een melding als vorm van doorlopend toezicht een onderzoek gestart naar de beoordeling van het niet-WMO-plichtig onderzoek door METC's. Hiermee wil de CCMO inzicht krijgen in de werkbelasting en het proces rondom de beoordeling van dit type onderzoek en in de discussies en moeilijkheden die de METC's ondervinden bij niet-WMO-plichtige studies in het grijze gebied.⁴⁸²

In het kader van toezicht analyseert de CCMO de jaarverslagen van de METC's en vraagt zij eventueel nadere informatie op. De CCMO heeft een format voor het jaarverslag vastgesteld; de METC's zijn verplicht deze te gebruiken.

Als tijdens een toezichtactie tekortkomingen naar voren komen, kan de CCMO in het toezichtrapport aan de METC aanbevelingen doen en vragen om een verbeterplan, waarna verscherpt toezicht kan volgen. In uitzonderlijke gevallen vindt met de METC een toezichtgesprek plaats. Het (enige)

481 Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits 2022, p. 5.

482 CCMO 2022, p. 20.

wettelijke toezichtinstrument, de intrekking van de erkenning van een niet functionerende METC, is in de afgelopen jaren niet ingezet.⁴⁸³

Binnen het bureau is één medewerker belast met de uitvoering van het (for cause en doorlopend) toezicht. Deze respondent heeft aangegeven dat het lastig is om vast te stellen in hoeverre de toezichtwerkzaamheden bijdragen aan de kwaliteitsverbetering van de METC's. Het is niet altijd duidelijk welke opvolging wordt gegeven aan toezichtrapporten van de CCMO. Tijdens de interviews hebben meerdere CCMO-respondenten aangegeven dat het intrekken van de erkenning een vergaand, zwaar sanctiemiddel is dat bij niet ernstige tekortkomingen, zoals het niet opstellen/toezenden van een jaarverslag, niet wordt gezien als proportioneel. De CCMO beschikt volgens hen niet over een goed en passend sanctie-instrumentarium.

Tijdens de interviews is ter sprake gekomen dat de CCMO METC's tevens beoogt te ondersteunen bij hun werkzaamheden en sinds de inwerkingtreding van de CTR daartoe een wettelijke taak heeft. De inwerkingtreding van de Europese verordeningen, met name de CTR, heeft geleid tot intensivering van de samenwerking tussen de CCMO en METC's. Uit de interviews komt naar voren dat de toezichtstaak spanning kan opleveren, als de CCMO intensief met METC's samenwerkt en hen ondersteunt bij hun taakuitvoering, ook al wordt binnen het bureau de toezichthoudende taak gescheiden uitgevoerd van de ondersteunende taak. Tijdens de focusgroep met CCMO-leden bleek dat sommige leden deze spanning eveneens ervaren. Voor andere leden geldt dit in mindere mate, omdat ook toezicht beoogt bij te dragen aan de verbetering van de toetsingspraktijk en daarmee in het verlengde ligt van de ondersteunende taak.

Inspecteurs van de IGJ hebben tijdens een interview aangegeven zich zorgen te maken over deze dubbele rol van de CCMO. Ook hebben zij erop gewezen dat de handhavingsmogelijkheden van de CCMO richting METC's beperkt zijn; het intrekken van de erkenning is volgens hen een zwaar middel dat niet snel zal worden ingezet.

Via de vragenlijst is geïnformeerd hoe CCMO- en METC-respondenten het toezicht ervaren. Ook is gevraagd of de CCMO voldoende ondersteuning biedt aan METC's bij de uitvoering van hun taken. Het is opvallend – maar wel in lijn met het algemene beeld dat de aandacht van de commissie met name uitgaat naar de beoordeling van protocollen – dat een groot deel van de respondenten geen inhoudelijke opvatting heeft over de verschillende stellingen. Vooral de METC-leden geven aan niet goed te kunnen reageren op de stellingen over de invulling van de toezichthoudende taak, en de scheiding van deze taak en andere CCMO-taken.

Een derde van de CCMO-respondenten vindt dat een goede invulling wordt gegeven aan haar toezichthoudende taak; 28% staat neutraal tegenover deze stelling. In de verdiepende interviews met secretariaatmedewerkers van enkele METC's kwam naar voren dat zij weinig of niets merken van het toezicht door de CCMO op hun werkzaamheden.

483 Afgelopen jaren is een aantal keren de erkenning ingetrokken, maar dit gebeurde op verzoek vanuit de organisatie die de METC had ingesteld, zie hierover ook hoofdstuk 6, en niet als toezichtsactie.

Daarnaast blijkt dat ongeveer een kwart van METC-leden tevreden is over de ondersteuning door de CCMO; ongeveer eenzelfde deel is juist ontevreden. Deze uitkomsten zijn in lijn met de bevindingen in de derde evaluatie van de WMO. Dit is opvallend, omdat de CCMO sinds 2022 expliciet tot (wettelijke) taak heeft om de METC's administratief te ondersteunen bij internationaal onderzoek en op dit vlak de nodige activiteiten zijn ontplooid.

Tabel 5.9 Stellingen over toezicht door CCMO op METC's, respons vanuit CCMO (n=18) en METC's (n=138)

	(Geheel) oneens		Neutraal		(Geheel) eens		Weet ik niet	
	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC	CCMO	METC
Toezicht is goed gescheiden van andere CCMO-taken.	6%	6%	6%	19%	61%	20%	28%	56%
De CCMO geeft een goede invulling aan haar toezichthoudende taak.	6%	12%	28%	21%	33%	20%	28%	47%
De CCMO biedt voldoende ondersteuning aan METC's.	6%	23%	56%	25%	6%	24%	33%	28%

De CCMO heeft in dit kader vermeld dat de implementatie van de Europese verordeningen en de bevoegdheden die daarbij zijn neergelegd bij de CCMO feitelijk neerkomen op een zeer directieve vorm van toezicht. Dit verklaart dat er afgelopen jaren geen andere (doorlopende) toezichtsacties hebben plaatsgevonden en dat METC's geen direct toezicht ervaren, omdat zij het onderscheid met de directieve CTR-implementatie niet zouden maken.

5.6 Samenstelling en organisatie van de CCMO in de praktijk

5.6.1 Samenstelling

De commissieleden van de CCMO worden benoemd bij ministerieel besluit voor een periode van maximaal vier jaar. Deze aanstelling kan maximaal tweemaal worden verlengd. De CCMO telt in juli 2023 28 leden, waaronder één voorzitter en drie vicevoorzitters. Tot 2022 had de CCMO twee vicevoorzitters.

De samenstelling van de commissie sluit aan bij de wettelijk voorgeschreven disciplines; daarnaast is de commissie uitgebreid met een fundamenteel wetenschapper. De voorzitter is voor 1 fte verbonden aan de CCMO; de vicevoorzitters voor 0,2 fte en de andere leden voor 0,1 fte.⁴⁸⁴ Voor de vicevoorzitter en de andere leden is het lidmaatschap een nevenfunctie.

Alle leden hebben een verklaring van belangen ingevuld die gepubliceerd is op de website van de CCMO. Daarin hebben zij opgave gedaan van belangen die gerelateerd (kunnen) zijn aan de

484 Zie de Bezoldigingsregeling centrale commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek.

werkzaamheden bij de CCMO. In dit formulier staan tevens andere functies vermeld. Een kandidaat-commissielid dient deze opgave te doen voorafgaand aan zijn benoeming. De opgave wordt beoordeeld door de voorzitter en de algemeen secretaris, waarna zij een benoemingsvoorstel aan de minister van VWS doen. Na benoeming wordt de opgave jaarlijks geactualiseerd. Voorafgaand aan elke vergadering dient een lid op basis van de agenda na te gaan of sprake is van relaties of belangen bij elk agendapunt die een belemmering kunnen vormen voor deelname aan de beraadslaging en besluitvorming op dat punt. Bij mogelijke belangenverstremming moet het lid dit voorafgaand aan de vergadering melden aan de voorzitter. Over de belangen van de voorzitter beslist (één van) de vicevoorzitter(s). Dit is vastgelegd in het Reglement (art. 5 lid 5).

De CCMO heeft een gedragscode en integriteitsbeleid vastgesteld, waaraan de commissieleden, medewerkers en externe adviseurs zich dienen te houden.⁴⁸⁵ Van leden en medewerkers wordt verwacht dat zij hun integriteit, onpartijdigheid en onafhankelijkheid voortdurend moeten handhaven om de kwaliteit van de werkzaamheden en de besluitvorming te waarborgen. Het Reglement regelt dat de voorzitter en leden van de CCMO verplicht zijn tot geheimhouding van gegevens, waarover de CCMO bij de uitoefening van haar taken de beschikking krijgt. Zij tekenen hiertoe een geheimhoudingsverklaring.

Als dat nodig is, kan de CCMO advies inwinnen van extern deskundigen. Zij kunnen een schriftelijk advies uitbrengen en/of aan de beraadslaging deelnemen.

Uit de zelfevaluatie⁴⁸⁶ van de CCMO komt naar voren dat de deskundigheid van de commissie wordt beoordeeld als hoog. Vrijwel alle respondenten hebben aangegeven dat de CCMO de juiste mix aan ervaring en kennis heeft en dat er van elke discipline voldoende leden zijn vertegenwoordigd. Dit beeld is bevestigd tijdens de interviews en de focusgroep met CCMO-respondenten. Wel komt uit het empirische onderzoek naar voren dat bij bepaalde disciplines een hoge werkdruk wordt ervaren; dit lijkt het meest te gelden voor de ziekenhuisapotheker en de klinisch farmacologen. Door de inwerkingtreding van de Europese verordeningen en daarmee gepaard gaande strakke beoordelingstermijnen is deze werkdruk verder toegenomen. Bovendien zijn deze leden nadrukkelijk betrokken bij de beoordeling van geneesmiddelenprotocollen. Bij de CCMO wordt ter ontlasting van deze leden nagedacht over extra ondersteuning vanuit het bureau en uitbreiding van het mandaat vanuit de commissie aan bureaumedewerkers.

Uit de enquêteresultaten komt naar voren dat de respondenten, verbonden aan de CCMO (n=18), tevreden zijn over de aanwezige kennis binnen de toetsingscommissie over de Algemene Verordening Gegevensbescherming en de CTR (94% is hierover tevreden). Wel ervaren enkele respondenten (20%,

485 CCMO 2019b; het thans geldende beleid is vastgesteld op 28 juni 2019. Art. 11 lid 1 Reglement benadrukt dat de CCMO specifiek beleid hanteert ten aanzien van het omgaan met belangen en nevenfuncties.

486 Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits, p. 7.

n=11) dat het lastig is om voldoende expertise te organiseren voor de beoordeling van CTR-en MDR-protocollen. 47% vindt dit geen knelpunt bij CTR-protocollen; bij MDR-protocollen is dit 60%.⁴⁸⁷

Ook de kennis over de MDR beoordeelt het overgrote deel van de respondenten als voldoende (83%). Over de kennis over (nog in werking te treden) Datagovernanceverordening (DGA) en de IVDR lijken respondenten moeilijk te kunnen beoordelen of deze voldoende aanwezig is. 56% van de respondenten vindt dat dit het geval is; 17% geeft een neutraal antwoord en 28% stelt dit niet te weten.

5.6.2 Organisatie

Organisatiestructuur van het secretariaat

De commissie wordt ondersteund door een secretariaat; in de dagelijkse praktijk het bureau van de CCMO genoemd. Het bureau, met aan het hoofd een algemeen directeur, bestaat op dit moment uit ongeveer 42 fte. Medewerkers zijn formeel in dienst van het ministerie van VWS. De plaatsvervangend secretaris-generaal van VWS is beheersmatig verantwoordelijk voor de CCMO. De algemeen secretaris is inhoudelijk verantwoording schuldig aan de voorzitter van de CCMO; beheersmatig is hij verantwoording schuldig aan de pSG (zie ook uitgebreider in het vervolg van deze paragraaf).

In de afgelopen jaren heeft de omvang van het aantal fte's een behoorlijke groei doorgemaakt. In onderstaande tabel is deze ontwikkeling cijfermatig weergegeven en is de verdeling over de verschillende functies zichtbaar gemaakt (dit overzicht is gebaseerd op een opgave door de CCMO).

De huidige organisatiestructuur vindt zijn oorsprong in het in 2016 opgestelde Organisatie & Formatierapport van de CCMO.⁴⁸⁸ De aanleiding voor dit rapport was het aannemen van de CTR op 3 april 2014 door het Europees Parlement, wat voor de CCMO zou leiden tot een taakuitbreiding en daarmee noodzaak tot een andere organisatiestructuur. Dit laatste was ook nodig omdat de CTR expliciet bij de CCMO de taak neerlegde om de METC's te ondersteunen, naast de bestaande taak om toezicht op de METC's te houden. De nieuwe organisatiestructuur is doorgevoerd met ingang van 1 juli 2017.

487 Niet gevraagd is naar knelpunten in de toetsing van IVDR-protocollen.

488 CCMO 2016. Dit rapport is op 10 mei 2017 formeel vastgesteld door de SG. Op dit rapport is in 2020 een addendum geweest.

Tabel 5.10 Formatie van de ccmo in de periode 2017-april 2023 (fte's)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	(april) 2023
Algemeen	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,1	2,1
Algemeen secretaris/directeur	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Europa						1,1	1,1
Team Bedrijfsvoering	7,7	7,8	7,4	7,3	7,9	7,9	9,4
Team Bureau CCMO (nu: Juridische Zaken en Toezicht)	2,6	2,6	4,3	4,3	4,3	4,3	5,3
Jurist	2,6	2,6	3,4	3,4	3,4	3,4	4,4
Toezicht			0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Team Landelijk Bureau	8,4	9,0	10,0	12,9	15,9	20,4	24,4
Waarvan bevoegde instantie	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	
Waarvan validatie							2,9
Totaal vaste medewerkers	19,8	20,4	22,7	25,5	29,1	34,6	41,1
Flexibele inzet*	1,0	1,0	0,7	0,7	1,8	3,2	1,5
Totaal	20,8	21,4	23,4	26,2	30,9	37,8	42,7

*Bij flexibele inzet gaat het om formele functies ten behoeve van de uitoefening van primaire taken; overige flexibele inzet is buiten beschouwing gelaten.

Uit het bovenstaande overzicht volgt dat de uitbreiding van het aantal fte's – een verdubbeling sinds 2017 – in hoofdzaak op conto komt van het Landelijke Bureau dat de commissie en ook de METC's ondersteunt bij de beoordeling van onderzoeksprotocollen. Het Landelijk Bureau is tevens verantwoordelijk voor de nieuwe, centrale taken die voortkomen uit de Europese verordeningen die opgenomen zijn in artikel 17a, eerste lid, WMO, waaronder de validatie van het aanvraagdossier; de toewijzing van geneesmiddelenstudie aan METC's of de CCMO; en het beheer van CTIS namens Nederland. Voor de nieuwe taak om tarieven (mede namens de METC's) te innen is in 2022 van flexibele inzet (0,7 fte) gebruik gemaakt. Binnen het Landelijk Bureau zijn medewerkers gespecialiseerd in verschillende domeinen (zoals MDR; farmacovigilantie; pre-klinisch; safety). Het Landelijk Bureau was tevens verantwoordelijk om de wettelijke taak als bevoegde instantie uit te voeren; de inzet voor deze taak was beperkt (0,9 fte). Geïnterviewde CCMO-respondenten hebben aangegeven dat ondanks deze taakuitbreiding de werkdruk op het Landelijk Bureau nog steeds zeer hoog is en dat noodzaak bestaat om tot verdere uitbreiding te komen.

Het team Juridische Zaken en Toezicht is verantwoordelijk voor de administratief beroepstaak, de afhandeling van bezwaarschriften en het toezicht op de taakuitoefening door de METC's. Opvallend is dat, nadat in 2017 en 2018 geen formatie beschikbaar was, vanaf 2019 0,9 fte is ingezet voor de toezichtstaak. Uit het Organisatie & Formatierapport van de CCMO van 19 december 2016 blijkt dat tot die tijd de ondersteuning van de toezichtstaak binnen het secretariaat bij diverse medewerkers was belegd, die ook bij andere taken, zoals toetsing, waren betrokken.⁴⁸⁹ De toezichthouder is (thans

489 CCMO 2016, p. 8.

onafhankelijk binnen de organisatie gepositioneerd, gescheiden van de ondersteunende taken die de CCMO vervult richting METC's, en heeft als primaire taak om dit toezicht vorm te geven. Ook voor de beroepstaak is gekozen voor een onafhankelijke inbedding. De algemeen secretaris is hun direct-leidinggevende.

Verder is sinds 2022 een medewerker aangewezen die zich specifiek bezig houdt met de vertegenwoordiging/belangenbehartiging richting Europa en in internationale gremia.

Via mandaatbesluiten is bij de voorzitter en/of bureaumedewerkers – in de regel de algemeen secretaris – de bevoegdheid neergelegd om namens de commissie besluiten te nemen. Het betreft bijvoorbeeld de afhandeling van klachten; van amendementen op positief beoordeelde onderzoeksprotocollen; de validering van onderzoeksdoSSIers; en de beoordeling van METC-leden die niet tot de verplichte disciplines behoren en van eerder beoordeelde METC-leden die voor dezelfde discipline in een andere METC zitting willen gaan nemen.

Financiën

De taakuitvoering van de CCMO wordt in belangrijke mate gefinancierd door het ministerie van VWS. Onderstaande tabel schetst de financiële ontwikkeling van de CCMO in de jaren 2017-2022. Dit is de financiële realisatie op hoofdlijnen, zoals opgegeven door de CCMO. De CCMO heeft geen jaarrekening.

Tabel 5.11 Budget voor CCMO (x 1.000 euro; realisatie in de jaren 2017-2022)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Reguliere bijdrage vanuit VWS	2.316	4.386	4.228	4.169	4.532	4.278
Extra budget ivm Vrijwillige Harmonisatie Pilot		150	150	150	150	
Correctie fout FEZ				210	210	210
Hogere commissiekosten						325
WAU-gelden						1.361
Totaal	2.316	4.536	4.378	4.529	4.892	6.174

Ter toelichting: de Vrijwillige Harmonisatie Pilot was een pilot ter voorbereiding op de inwerkingtreding van de CTR. De hogere commissiekosten in 2022 kunnen worden verklaard door uitbreiding van het aantal leden en door het vervallen van de functie plaatsvervangend lid. De Werken aan Uitvoering (WAU)-gelden zijn vanaf 2022 meerjarig beschikbaar gesteld en worden onder meer besteed aan het Landelijk Trial Register; Research Portals voor indieners; projecten in het kader van patiëntenparticipatie en het opstellen van een Strategisch Beleidsplan. De toename in de reguliere bijdrage van VWS in 2018 vindt zijn oorsprong in het Organisatie- en Formatieplan. De meerjarenprognose is dat het totale budget doorgroeit naar bijna 7,5 miljoen euro in 2023 en 2024, om in de jaren daarna af te nemen tot ruim 6,5 miljoen euro per jaar.

De laatste jaren is de reguliere (vaste) bijdrage van VWS in de optiek van de CCMO onvoldoende meegegroeid met de toename van taken en werk bij de CCMO. Wel ontvangt de CCMO hogere

incidentele bijdragen van VWS dan in het verleden. In de afgelopen jaren was de CCMO niet in staat om aan het begin van het kalenderjaar een begroting zonder een financieel tekort (uitgaven overschrijden vrij fors de inkomsten) op te leveren. De financiële knelpunten worden op dit moment vooral veroorzaakt door het Btw-vraagstuk (waarbij de METC's de kosten voor de Btw-afdracht alsnog bij de CCMO mogen indienen – zie paragraaf 6.6.2) en de afname van extra personeel ten behoeve van de toenemende werkzaamheden door de inwerkingtreding van de CTR. Uiteindelijk werden bij dreigende tekorten in de jaarrekeningen deze weer aangevuld door VWS. Toch laat dit zien dat er op dit moment geen goede structurele financieringsgrondslag bestaat voor de taken van de CCMO.

De budgetten worden voor het belangrijkste deel aangewend voor personele kosten (salarissen van medewerkers en vergoedingen aan commissieleden). Met de inwerkingtreding van de Europese verordeningen dient de CCMO (landelijk uniforme en maximaal kostendekkende) tarieven voor indieners vast te stellen en bij hen te innen voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek (CTR); medische hulpmiddelen (MDR) en medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek (IVDR), ook als dit onderzoek door METC's wordt beoordeeld (op grond van art. 20 WMO). De CCMO dient uit dit tarief de gemaakte kosten door de METC te vergoeden.

De tarieven zijn gebaseerd op onafhankelijk kostenonderzoek dat in 2018 door Significant is uitgevoerd. Het uitgangspunt is een uniform landelijk tarief per type beoordeling. Voor niet-commercieel onderzoek en herindieningen gelden lagere tarieven. Om de hoogte van de tarieven te bepalen is aangesloten bij de kostenstructuur van de Stichting BEBO, die niet aan een onderzoeksinstelling verbonden is (zie ook paragraaf 5.4.3).

Deze METC bracht traditioneel de kosten van beoordeling in rekening bij de indiener. Deze opbrengsten uit tarieven – ook voor onderzoek dat door de CCMO wordt beoordeeld – dragen op dit moment nog niet bij aan de financiering van de CCMO. Tijdens de interviews is toegelicht dat de CCMO als zbo geen BTW in rekening mag brengen bij hun dienstverlening; METC's die hun kosten declareren bij de CCMO zijn wel Btw-plichtig. Dit 'gat' komt min of meer overeen met de opbrengsten vanuit de geïnde tarieven voor de eigen protocollen.

Relatie met het ministerie van VWS

De CCMO is ingesteld op grond van artikel 14, eerste lid, van de WMO (met andere woorden krachtens publiekrecht) en vormt onderdeel van de Staat der Nederlanden; de CCMO heeft geen eigen rechtspersoonlijkheid. De directeur-generaal Volksgezondheid (DGV) is opdrachtgever voor de CCMO; de pSG vervult de eigenaarsrol. De CCMO dient te voldoen aan de voorschriften van de Kaderwet zbo (zie paragraaf 6.4.3).

Eigenaar

Tijdens het interview met vertegenwoordigers vanuit VWS is naar voren gebracht dat eigenaarsrol zich richt op de continuïteit van de CCMO als zbo. De eigenaar draagt zorg voor het doorlopen van de P&C-cyclus, in samenwerking met de bedrijfsvoeringsdirecties. Daarnaast is de eigenaar het eerste aanspreekpunt voor de CCMO voor kwesties op het terrein van de bedrijfsvoering.

De P&C-cyclus sluit aan op de begrotingscyclus van VWS en kent vaste onderdelen: de kaderbrief; beoordeling van jaar-/werkplan en begrotingen; voortgangsrapportages en jaarverslagen en/of jaarrekeningen. VWS heeft in het document Concernsturing VWS de uitgangspunten voor de governance tussen VWS en concernorganisaties, zoals de CCMO, vastgelegd. Binnen deze uitgangspunten en de vaste cyclus vindt maatwerk plaats, om rekening te houden met de specifieke eigenschappen van het zbo. Tijdens het interview is door VWS benadrukt dat zij uitgaan van een open en transparante relatie die uitgaat van onderling vertrouwen. De eigenaar rekent erop dat de CCMO haar goed informeert over de zaken die spelen in de organisatie, over knelpunten en risico's. Bij het leveren van maatwerk is relevant dat de CCMO geen rechtspersoonlijkheid kent en relatief klein van omvang is, waardoor ze voor bedrijfsvoeringsprocessen zwaarder leunt op VWS dan andere zbo's.

De vaststelling van de begroting en daarmee het budget geschiedt in principe op één moment in het jaar (bij de goedkeuring). VWS geeft in de kaderbrief een meerjarig financieel kader af. Ook wordt ingegaan op de inhoudelijke en bedrijfsvoeringskaders en bijvoorbeeld de effecten van loonbijstellingen, etc. De CCMO dient haar taken binnen deze kaders te budgetteren en hierin in het jaarplan inzicht te geven. VWS dient dit werkplan goed te keuren. In het lopende begrotingsjaar dient de CCMO een voortgangsrapportage op te stellen. Daarin dienen onder meer de volgende onderwerpen aan bod te komen: uitputting van de begroting inclusief de prognose van het resultaat; externe inhuur; ziekteverzuim; organisatorische veranderingen/voornemens; ICT-ontwikkelingen; bedrijfsvoeringsrisico's. Op basis van deze verantwoording en de informatie die vanuit de overleggen met VWS wordt gedeeld, beoordeelt VWS continu de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO.

Als de CCMO extra middelen nodig heeft, naast de reguliere bijdrage, kan zij op twee momenten (in het voor- en najaar) een claim indienen. VWS beoordeelt of de gevraagde middelen noodzakelijk zijn, niet gedekt kunnen worden uit de reguliere middelen en of de eigenaar of opdrachtgever hiervoor budget heeft. Beleidsinhoudelijke claims komen terecht bij de opdrachtgever; meer bedrijfsmatige claims bij de eigenaar. Uit het interview met de vertegenwoordiger van VWS vanuit de opdrachtgeversrol bleek dat soms onduidelijk is of de opdrachtgever of eigenaar verantwoordelijk is voor een financieel knelpunt, zoals de BTW-kwestie bij het innen van tarieven.

De cyclus voorziet in vaste overlegmomenten, zowel in bestuurlijke overleggen als periodieke overleggen (PO). Minimaal één keer per jaar vindt een gezamenlijk bestuurlijk overleg plaats tussen de voorzitter en de algemeen secretaris van de CCMO, de pSG en de DGV. Ook vindt enkele keren een breed CCMO-overleg plaats, waaraan de algemeen secretaris, enkele andere vertegenwoordigers vanuit de CCMO, en vertegenwoordigers vanuit VWS (zowel vanuit de directie Publieke gezondheid als vanuit de directie Geneesmiddelen en Medische Technologie) deelnemen. In de PO's tussen eigenaar en directeur van de CCMO gaat het over het op bestuurlijk niveau reilen en zeilen van de CCMO en over actualiteiten (zo was de implementatie van de CTR een belangrijk thema).

Uit de interviews met betrokkenen vanuit CCMO blijkt tevredenheid over de wijze waarop VWS de eigenaarsrol vervult. De ervaring is dat de eigenaarskant strak geregeld is. De eigenaar stelt de CCMO goed in staat haar taken uit te voeren en blijkt in staat met de CCMO mee te denken over belangrijke, organisatorische ontwikkelingen. Tegelijkertijd constateren betrokkenen dat het soms lastig is om

van VWS voldoende financiële middelen te krijgen om voldoende capaciteit aan te trekken voor de implementatie van Europese verordeningen. Een geïnterviewde meent dat de CCMO als agentschap mogelijk meer regie op de eigen begroting zou kunnen voeren en in dat opzicht minder afhankelijk van VWS zou worden.

Opdrachtgever

De opdrachtgever dient zorg te dragen voor een goede vertaling van het beleid in de vorm van een opdrachtformulering aan de CCMO en moet het budget voor deze taken leveren.

Vanuit de directie Publieke Gezondheid woont een beleidsmedewerker de CCMO-vergaderingen bij. Tot voor kort woonde hij/zij de volledige vergadering bij. Tegenwoordig is de aanwezigheid beperkt tot de bespreking van beleidsinhoudelijke zaken aan het begin van de vergadering en is de waarnemer niet langer aanwezig als de CCMO de beoordeling van onderzoeksprotocollen beoordeelt. Daarnaast is er periodiek overleg tussen de CCMO (veelal de algemeen secretaris en/of hoofd van het Landelijk Bureau) en de opdrachtgever.

Over de meerwaarde van deze waarnemersrol wordt verschillend gedacht. De geïnterviewde VWS-beleidsmedewerkers hebben aangegeven dat de aanwezigheid bij de vergadering nuttig is, zodat zij weten wat er speelt in het veld. Een CCMO-geïnterviewde verwacht van de VWS-waarnemer dat deze actief deelneemt aan de bespreking van strategische beleidskwesties, maar tijdens meerdere interviews met CCMO-betrokkenen kwam aan de orde dat VWS te weinig beleidsinhoudelijke richting op het vlak van medisch-wetenschappelijk onderzoek zou geven. Daarnaast is erop gewezen dat relevante regelgeving soms niet wordt afgestemd met de CCMO en dat VWS meer de verbinding zou kunnen leggen met overige beleidsonderwerpen (als voorbeeld is het topsectorenbeleid van het ministerie van Economische Zaken en Klimaat genoemd). VWS en de CCMO delen overigens de opvatting dat de waarnemersrol niet bedoeld moet zijn om vanuit VWS invloed uit te oefenen op de beoordeling van individuele protocollen.

Overige eisen aan zbo's

In de beleidsreconstructie is kort opgesomd aan welke eisen een zbo, zoals de CCMO, dient te voldoen. Hierboven is reeds ingegaan op de wijze van benoeming van de leden en het openbaar maken van nevenfuncties. Bovendien is vastgesteld dat de CCMO beschikt over een (bestuurs-)reglement. Verder is hierboven uiteengezet hoe de informatievoorziening, waaronder over financiële aangelegenheden, vanuit de CCMO richting ministerie in de praktijk vorm heeft.

De CCMO legt jaarlijks verslag van haar werkzaamheden in een openbaar jaarverslag. Daarnaast heeft de CCMO in de periodes 1999-2003, 2004-2008 en 2009-2013 een zelfevaluatie verricht. In 2022 is opnieuw een zelfevaluatie gedaan. Over de periode 2013-2018 ontbrak een zelfevaluatie. Opvallend is dat de meest recente zelfevaluatie – in tegenstelling tot de eerste drie evaluatierapporten – meer de focus legt op interne processen en werkwijzen en minder op een bredere evaluatie van het functioneren van de WMO en het toetsingssysteem. De opvattingen over deze laatste onderwerpen zijn neergelegd in het Strategisch businessplan van de CCMO (2023), waarin suggesties worden

gedaan om het toetsingssysteem te versterken (de inhoud van dit document wordt uitgebreider besproken in hoofdstuk 7).

Verder is relevant om op te merken dat de CCMO – net als andere uitvoeringsorganisaties – in 2023 voor het eerst een Stand van de Uitvoering heeft opgesteld. Daarmee heeft de CCMO aan het kabinet en het parlement inzicht gegeven in haar taken en de knelpunten, dilemma's en uitdagingen in dat kader.

Toezicht op de CCMO

De IGJ heeft binnen de WMO tevens tot taak om erop toe te zien dat de CCMO handelt binnen de kaders van de wet. In de praktijk blijkt van toezicht nauwelijks sprake. De IGJ heeft aangegeven geen actief toezicht op de CCMO te houden. De CCMO heeft gemeld geen toezicht vanuit de IGJ te ervaren. In één van de interviews met de CCMO wordt aangegeven dat de IGJ haar rol om toezicht op het systeem te houden meer zou kunnen oppakken.

5.7 Samenwerking met andere stakeholders

De CCMO werkt met diverse nationale en Europese partijen samen. Hieronder worden enkele belangrijke samenwerkingsrelaties besproken, namelijk met de METC's (zie ook hoofdstuk 5), het CBG en in de DCRF. De samenwerking met de METC's raakt ook aan de (wettelijke) taak van de CCMO om de METC's administratief te ondersteunen (zie paragraaf 6.3.8) en om de kwaliteit en uniformiteit van de METC's te versterken. Op de samenwerking en de vertegenwoordiging in Europese gremia is ingegaan in hoofdstuk 3. De samenwerking met de IGJ is aan bod gekomen in paragraaf 5.3.6.

METC's

De METC's zijn net als de CCMO verantwoordelijk voor de beoordeling van onderzoeksprotocollen. Uit de bovenstaande beschrijving volgt dat de CCMO – mede als gevolg van de Europese verordeningen – samenwerkt met de METC's. De voorzitters van deze toetsingscommissies komen halfjaarlijks bijeen tijdens het voorzittersoverleg. Zij bespreken onder andere de ontwikkelingen, knelpunten en dilemma's rond de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de implicaties van (nieuwe) wet- en regelgeving. Ook de secretarissen van de toetsingscommissies overleggen periodiek met elkaar. Doel van deze overleggen is om kennis en expertise uit te wisselen en om tot verdere harmonisering te komen. De CCMO verzorgt daarnaast scholing, intervisie en opleiding voor leden van METC's. Zo is er bijvoorbeeld een proefpersonenledenoverleg tot stand gekomen, met als doel om ervaringen uit te wisselen en daarmee de inbreng van deze leden in de METC's te vergroten. Vanwege de inwerkingtreding van de Europese verordeningen heeft de CCMO ook vragenuurtjes georganiseerd.

Hierboven werd reeds ingegaan op de uiteenlopende ervaringen van METC's over de ondersteunende rol van de CCMO. Uit de interviews ontstaat een soortgelijk beeld. Een deel van de geïnterviewde secretarissen van de METC's is positief over de wijze waarop de CCMO hen ondersteunt. Opgemerkt wordt dat de CCMO meer dan voorheen samenwerkt en afstemming zoekt met METC's. Een ander

deel is kritischer, met name over de wijze waarop de METC's worden ondersteund en betrokken bij relevante ontwikkelingen.

Een geïnterviewde secretaris van een METC gaf aan weinig meerwaarde te ondervinden van het secretarissenoverleg, omdat vaak dezelfde onderwerpen die betrekking hebben op de CTR worden besproken, terwijl deze METC dergelijke protocollen niet beoordeelt. Deze geïnterviewde heeft daarentegen juist behoefte aan het bespreken van praktische zaken, zoals het uitwisselen van templates. Bovendien was de ervaring dat de beantwoording van vragen door de CCMO soms lang op zich laat wachten en dat dit niet altijd leidt tot een concrete oplossing.

Een andere geïnterviewde secretaris gaf aan dat de CCMO niet altijd zichtbaar is en meer sturing kan geven aan de werkzaamheden van de METC's, zodat uniformer wordt gewerkt. De CCMO zou hierin te weinig initiatief nemen; dit zou bijvoorbeeld kunnen door (meer) richtlijnen vast te stellen.

Meerdere METC-geïnterviewden hebben aangegeven dat zij het betreuren dat de CCMO niet in een eerder stadium draagvlak en afstemming heeft gezocht over het Strategisch businessplan, waarin de CCMO voorstelt om tot een andere inrichting van het toetsingssysteem te komen. Bovendien is er twijfel of de CCMO voldoende slagkracht heeft om deze plannen tot uitvoering te brengen.

DCRF

In 2022 is de CCMO formeel lid geworden van de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF). De DCRF is een stichting die tot doel heeft om medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te faciliteren. Hierin werken verschillende veldpartijen, waaronder de UMC's, andere onderzoeksorganisaties, patiëntenorganisaties en de NVMETC, samen.

CBG

Het CBG reguleert als medicijnautoriteit de kwaliteit, werking en veiligheid van medicijnen, onder andere door het beoordelen van aanvragen voor markttoelating/registratie van medicijnen; het vaststellen van productinformatie en het bewaken van bijwerkingen en risico's. Ook geeft het CBG wetenschappelijk advies aan onder andere medicijnbedrijven en academische instellingen.

In een schriftelijke reactie geeft het CBG aan dat zij met de CCMO samenwerkt op twee terreinen, namelijk Investigational Medicinal Product Dossiers-beoordelingen en bij het geven van wetenschappelijk advies. Het CBG voert voor de CCMO maandelijks bij maximaal twee IMPD's de technische voorbeoordeling uit. In die geval beoordeelt het CBG of de opbouw en de compleetheid van het aangeleverde dossier in orde is en ondersteunt het de CCMO bij de beoordeling van de beantwoording van de indieners. Het CBG heeft toegelicht dat de CTR grote inspanning vraagt ten aanzien van de beoordeling van de productkwaliteit (met name als gevolg van de gedetailleerde technische beoordeling en het opstellen van een uitgebreid beoordelingsrapport). De CCMO heeft hiervoor centrale ondersteuning van de METC's ingericht sinds 2019. Het CBG draagt hieraan bij door het uitvoeren van een voorbeoordeling van IMPDs; de definitieve (Nederlandse) beoordeling wordt vastgesteld door (de ziekenhuisapotheker in) de CCMO of de METC. Deze samenwerking is in 2020

structureel geworden en wordt jaarlijks geëvalueerd en vastgelegd in een samenwerkingsovereenkomst.

Bij het geven van wetenschappelijk advies aan derden kunnen het CBG en de CCMO een beroep doen op elkaars expertise. Hiernaast werken het CBG en CCMO ook samen op het gebied van de registratie van (vermoedelijke) bijwerkingen.

Verder vertegenwoordigt het CBG de CCMO bij bepaalde Europese vergaderingen, zoals de Management Board van de European Medicines Agency (EMA) en – in de periode dat de CCMO zelf geen zitting nam – de plenaire Heads of Medicines Agencies (HMA, zie ook paragraaf 3.7.5). Het CBG heeft toegelicht dat ter voorbereiding van de HMA, de HMA Management Board en de EMA Management Board de agenda wordt afgestemd met de GMT (directie VWS), de CCMO en de IGJ. Daarbij wordt ingegaan op de actuele stand van zaken, eventuele vragen en standpunten op bij de verschillende partijen over zaken die bij hen zijn belegd. Ook worden na afloop van de vergaderingen de verslagen gedeeld. De vergaderstukken van de HMA en EMA worden veelal pas kort voor de vergadering met het CBG gedeeld, waardoor afstemming vaak op korte termijn plaats moet vinden. Toch stelt het CBG erg tevreden te zijn over de goede afstemming die binnen korte tijd tussen deze partijen plaatsvindt.

Het CBG geeft aan dat de verhouding tussen en de samenwerking met de CCMO sinds de inwerkingtreding van de CTR niet is gewijzigd. Wel oriënteren zij zich op verdere samenwerking, bijvoorbeeld op het gebied van de beoordeling van veiligheidsinformatie (SUSARs en DSURs) en zijn zij op dit moment bezig de (algemene) samenwerkingsovereenkomst te herzien.

5.8 Analyse en deelconclusie

5.8.1 Onafhankelijkheid van de CCMO

Uit de beleidsreconstructie kan worden afgeleid dat de CCMO is ingesteld vanwege het onafhankelijkheidsmotief. Deze zelfstandige status werd passend geacht gelet op de behoefte aan onafhankelijke oordeelsvorming op grond van specifieke deskundigheid. Dit motief moet zo worden begrepen dat de aan de CCMO opgedragen taken worden uitgevoerd, zonder politieke bemoeienis of inmenging. Er bestaan nog steeds zwaarwegende redenen om de ministeriële verantwoordelijkheid in te perken en te zorgen voor gepaste afstand tot de politiek, met andere woorden om aan de CCMO een zbo-status toe te kennen. Een andere inrichting, zoals agentschapsstatus, brengt juist een (ongewenste) vergroting van de ministeriële verantwoordelijkheid met zich mee en voldoet naar verwachting niet aan de eisen die bijvoorbeeld de Europese verordeningen aan de onafhankelijkheid van commissies stellen.

Een bijzondere figuur is de waarnemersrol van VWS bij CCMO-vergaderingen; deze is niet bij andere zbo's bekend. Uit principieel oogpunt kan de vraag worden gesteld of de onafhankelijke rol die de CCMO heeft niet versterkt kan worden door de waarnemersrol van VWS bij CCMO-vergaderingen te laten vervallen. De CCMO en VWS delen de opvatting dat deze rol niet moet worden benut om de beoordeling van protocollen te beïnvloeden, hoewel dit oorspronkelijk wel de achtergrond was van

deze figuur. In de praktijk laat de waarnemer tegenwoordig verstek gaan, zodra de beoordeling van protocollen aan de orde komt. Het bezwaar tegen deze waarnemersrol dat al in de eerste evaluatie van de WMO werd geuit blijft bestaan (ook gelet op het feit dat de waarnemer aan geheimhouding gebonden is en daarmee ook geen interne afstemming binnen VWS kan zoeken). De meerwaarde van deze rol wordt in de praktijk met name gevoeld, doordat VWS via deze rol op de hoogte blijft van relevante ontwikkelingen in het veld en zich kan uitspreken over strategische beleidsmatige vraagstukken. Voor dit doel zijn de bestuurlijke overleggen tussen opdrachtgever en de CCMO echter een meer geëigend instrument.

5.8.2 Taken van de CCMO

Algemeen

De CCMO is belast met verschillende taken. In de loop der jaren zijn daar verschillende taken bijgekomen (als bevoegde instantie en de taken die volgen uit de Europese verordeningen in art. 17a WMO). Bestaande taken, zoals de toetsingstaak, zijn uitgebreid, doordat besloten is om bepaalde (nieuwe) vormen van onderzoek centraal te laten beoordelen. Met name de inwerkingtreding van Europese verordeningen heeft geleid tot een forse (tijdelijke) uitbreiding van het bureau.

Bijzonder met betrekking tot de combinatie van taken van de CCMO is het toezicht dat de CCMO als zbo dient te houden op de werkzaamheden van de METC's (art. 24 WMO). De CCMO kan deze werkzaamheden combineren met het vaststellen van richtlijnen en het ondersteunen van METC's (art. 17a lid 1 onder e WMO). Daarnaast treedt de CCMO ook nog eens op als beroepsinstantie (art. 23 WMO), als belanghebbenden het oneens zijn met een besluit van de METC. Hoewel deze taken allen gericht zijn op uniformering en kwaliteitsbewaking, bestaat inherente spanning tussen deze (verticale) toezichtstaak en de overige (beleidsvormende en ondersteunende) taken.

Toezicht is blijkens artikel 5:11 van de Algemene wet bestuursrecht gericht op de naleving van wettelijke voorschriften. In de regel wordt toezicht gedefinieerd als het verzamelen van informatie over de vraag of een handeling of zaak voldoet aan de daaraan gestelde eisen, het zich daarna vormen van een oordeel daarover en het eventueel daarvan interveniëren.⁴⁹⁰ Tot de interventies behoren advies, informele sancties en formele sancties. Toezicht kan zich in de praktijk richten op de naleving en een minimumniveau van kwaliteit, maar ook op kwaliteitsverbetering en het stimuleren van het lerend vermogen.⁴⁹¹ Ondanks dat bij toezicht ook sprake kan zijn van samenwerken, dient een toezichthouder onafhankelijk te functioneren en afstand te houden tot de situatie en de belangen van de onder toezicht gestelde.⁴⁹²

490 *Kamerstukken II 1997/98*, 25 956, nrs. 1-2.

491 *WRR 2013*, p. 30.

492 Deze twee principes zijn ook neergelegd in de Kaderstellende visie op toezicht van het ministerie van Binnenlandse Zaken, Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties 2005.

(Verticaal) onafhankelijk toezicht, waarbij waar nodig tot formele sancties overgegaan moet worden, verhoudt zich slecht met de behoefte aan (horizontale) samenwerkings- en afstemmingsrelaties tussen de CCMO en de METC's. Het is juridisch in het algemeen zeer ongebruikelijk dat de rollen van toezichthouder en ondersteuner door elkaar heen lopen. Dat het Besluit onafhankelijke uitoefening toezicht CCMO vraagt om een functionele scheiding op bureau-niveau, neemt dit principiële punt niet weg. De toezichtstaak is bovendien in zoverre complex, omdat er overlap bestaat met de algemene toezichtstaak van de IGJ (ondanks dat daarover afspraken zijn gemaakt). Tegelijkertijd is het bijzonder dat de CCMO als toezichthouder nauwelijks beschikt over formele handhavingsinstrumenten. Uit de empirische bevindingen komt daarnaast naar voren dat toezicht van de CCMO in de praktijk weinig betekenis heeft, er nauwelijks thematisch toezicht plaats vindt, beleidsuitgangspunten en risicoanalyses/prioriteiten voor het toezicht ontbreken en voor deze taak relatief weinig menskracht beschikbaar is. Het toezicht richt zich (nog) niet op het onafhankelijk functioneren van de METC's. De borging van de onafhankelijkheid (via het reglement) wordt wel (vooraf) beoordeeld bij de erkenning van een (nieuwe) METC.

Overigens wordt in het Strategisch Business Plan⁴⁹³ aangegeven dat onder de vernieuwde, voorgestelde structuur, waarbij de CCMO en METC's als één grote organisatie zouden moeten gaan opereren, niet meer op onafhankelijke wijze toezicht kan worden uitgevoerd. Daarom meent de CCMO bij die nieuwe structuur de toezichthoudende rol (mogelijk met uitzondering van de erkenning van METC-leden) overgedragen moet worden naar een andere partij die op de CCMO en de METC's als systeem toezicht moet houden.

Toetsende taak

Ten aanzien van de toetsende taak ontstaat een positief beeld over het functioneren van de CCMO. De kwaliteit en de zorgvuldigheid van de toetsing worden breed positief gewaardeerd. De toetsing leidt regelmatig tot belangrijke verbeteringen van het protocol. Ook komt uit het empirische onderzoek naar voren dat de opvatting heerst dat de toetsing bijdraagt aan de bescherming van proefpersonen. De uitbreiding van de toetsende taak is opmerkelijk te noemen, gelet op het oorspronkelijke uitgangspunt dat centrale toetsing een uitzondering diende te zijn. Het aantal door de CCMO beoordeelde protocollen is behoorlijk gestegen (van 41,4 gemiddeld per jaar in de periode 2013-2017 naar 57,4 gemiddeld per jaar in de jaren 2018-2022). Van toetsingstaken die bij de CCMO zijn neergelegd, werd gedacht dat deze na verloop van tijd 'gedecentraliseerd' konden worden (nadat kennis was opgedaan over nieuwe ontwikkelingen en hierover door de CCMO richtlijnen waren ontwikkeld), maar voor geen van de bij de CCMO neergelegde toetsingstaken heeft dit plaatsgevonden. Voor onder andere onderzoek met antisense oligonucleotiden of op het gebied van RNA interferentie en gentherapie/GGO, waarbij noodzaak om (centraal door de CCMO) maatschappelijke en ethische implicaties uit te kristalliseren, onderhand de vraag – mede gelet op het aantal beoordeelde protocollen – of deze reden nog actueel is. Overigens werd erop gewezen dat de vraag is of de METC's in staat zijn om deze (extra) protocollen te beoordelen (gelet op de werkdruk en noodzakelijke deskundigheid).

493 CCMO 2023, p. 18.

Administratief beroepsinstantie

De administratief beroepsprocedure functioneert naar behoren, in die zin dat aan indieners, wiens protocol door een METC negatief is beoordeeld, adequate rechtsbescherming wordt geboden. De administratief beroepsprocedure gaat uit van een bestuurlijke heroverweging ex nunc, met andere woorden naar de huidige stand van zaken; dit betekent dat de indieners ook nieuwe informatie kan aandragen. Met name die mogelijkheid leidt tot gegronde verklaringen. Als alsnog een positief besluit volgt, is het vervolgens de METC weer bevoegd voor de beoordeling van eventuele amendementen en andere documenten die uit het lopende onderzoek voortkomen. Dit is inherent aan deze vorm van rechtsbescherming. De beroepsprocedure heeft naast rechtsbescherming tot doel om te komen tot uniformering/harmonisatie in de oordelen van METC's over onderzoeksdossiers en het bevorderen van de eenheid in de toetsingsprocedure. Dit doel wordt niet bereikt; belangrijke factor hierbij is dat de beslissingen niet als vorm van jurisprudentie openbaar worden gemaakt.

Toezicht

Hierboven is reeds ingegaan op de uitvoering van de toezichtstaak. Aan deze taak is tevens verbonden dat de CCMO het toetsingsproces van METC's beoogt te verbeteren en harmoniseren. Het geëigende instrument hiervoor is het vaststellen van een richtlijn; dit instrument is in de afgelopen jaren nauwelijks ingezet, hoewel de CCMO op andere wijzen (onder andere formats, voorlichting, notities, overleggen) actief is geweest ten behoeve van de uniformering en kwaliteitsverbetering. Vanuit de implementatie van de Europese verordeningen is volgens de CCMO een harmoniserende en kwaliteitsverbeterende werking uitgegaan, waardoor uit efficiencyredenen en praktische beperkingen (capaciteit, expertise, werklast) bewust gekozen is om geen richtlijnen op te stellen. Bovendien is het instrument richtlijn met name ook gebruikt om (indirect) verplichtingen aan de aanvragers/indieners op te leggen.

Bevoegde instantie

De CCMO was daarnaast – vanwege de implementatie van de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken – als bevoegde instantie verantwoordelijk voor de marginale toetsing van geneesmiddelenonderzoek dat primair door de METC wordt uitgevoerd. De CCMO heeft deze (administratieve) taak, in overeenstemming met de uitgangspunten en de bedoeling van de wetgever, uitgevoerd. Door de zeer minimale invulling die de wetgever heeft gekozen, heeft deze taak nauwelijks meerwaarde in de praktijk opgeleverd. Daar staat tegenover dat deze taak slechts beperkte personele inzet heeft gevraagd.

Erkenning van METC's

In de afgelopen jaren is geen sprake van geweest dat de CCMO METC's diende te erkennen (met uitzondering van de erkenning van na fusie nieuwgevormde METC's). Er is sprake geweest van een gestage afname van het aantal METC's. De CCMO heeft bepaald dat gemiddeld genomen jaarlijks minimaal tien protocollen moeten worden beoordeeld door een METC. Het niet voldoen aan deze eis

kan leiden tot intrekking van de erkenning. Dit aantal is niet in de richtlijn Organisatie en Werkwijze METC's zelf vastgelegd, maar in de toelichting, wat afbreuk doet aan de rechtszekerheid van deze eis.

Ondersteuning van METC's

Uit het empirisch onderzoek volgt dat een deel van de METC's kritisch is over de wijze waarop de CCMO hen ondersteunt bij hun werkzaamheden. Hiertoe worden verschillende instrumenten ingezet, maar deze lijken niet altijd aan te sluiten bij de behoefte van de METC's in de praktijk.

5.8.3 Samenstelling

De uitbreiding van de toetsingstaak van de CCMO heeft geleid tot een uitbreiding van de samenstelling van de commissie; eerst is deze is door het toevoegen van expertises vergroot van 13 naar 16 leden, en vervolgens – bij inwerkingtreding van de CTR – is het aantal leden verdubbeld, zodat de vergadercyclus beter aansloot op de relatief korte termijn die volgen uit nieuwe Europese verordeningen. Bij de samenstelling van de CCMO valt op – zo blijkt ook uit de toevoeging van nieuwe disciplines – dat hierbij de toetsende taak van de CCMO centraal staat. De vraag is of deze disciplines/deskundigheid net zo relevant/bruikbaar zijn voor de overige taken, zoals de toezichtstaak. De kennis op die vlakken is met name in het bureau geborgd. Voor het overige zijn geen signalen dat de expertise van de commissie te wensen overlaat; de empirische bevindingen leren dat de kwaliteit en de deskundigheid van de commissie zeer hoog worden aangeslagen.

Uit het onderzoek komt naar voren dat zorgen bestaan over de werkdruk voor sommige disciplines. In reactie hierop beziet de CCMO of het bureau leden beter/anders kan ondersteunen. Deze ondersteuning is overigens naar de opvattingen van respondenten van zeer hoog niveau; uit het onderzoek blijkt dat men zeer tevreden is over de inhoudelijke deskundigheid van het bureau.

5.8.4 Relatie met stakeholders

VWS

De CCMO heeft met VWS te maken in de hoedanigheid van opdrachtgever en eigenaar. De opdracht van VWS aan de CCMO is helder. Zoals hierboven beschreven, is de taakopdracht in de afgelopen jaren aan verandering onderhevig geweest. De CCMO heeft goed ingespeeld op externe ontwikkelingen; zo is er veel aandacht besteed aan de implementatie van Europese regelgeving. Dit heeft geleid tot een forse uitbreiding van het bureau; de CCMO lijkt – ondanks werkdruk – in control te zijn en voldoende toegerust te zijn om in te spelen op deze ontwikkeling.

De samenwerking met de opdrachtgever is op zichzelf goed door de geregelde contacten met het ministerie, maar de CCMO verwacht van de opdrachtgever wel meer beleidsinhoudelijke visie op medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland en meer coördinatie en verbinding richting andere beleidsdirecties.

VWS stelt in haar eigenaarsrol de CCMO in staat om deze taak waar te maken. Er heerst een redelijke tevredenheid over de wijze waarop VWS deze rol uitvoert.

Relatie met andere stakeholders

De CCMO werkt intensief met andere nationale en Europese stakeholders samen. Deze samenwerking en de inbreng van de CCMO wordt gewaardeerd, met inachtneming van de kritische kanttekening over de wijze waarop de CCMO METC's ondersteunt.

C

Toekomstbestendigheid

6

Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

6.1 Inleiding

De derde wetsevaluatie constateerde ‘dat veranderingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals een toename van onderzoek met gegevens en lichaamsmateriaal en de ontwikkelingen op het terrein van de EU-regelgeving (...), reden tot zorg geven over de toekomstbestendigheid van de wet en het daarin neergelegde toetsingssysteem’.⁴⁹⁴

Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem heeft alles te maken met de vraag of het systeem van de wet en het toetsingssysteem om kunnen gaan met de veranderingen die de toekomst brengen. Het is ook deze aanpasbaarheid van het systeem die de onderzoekers uit de derde wetsevaluatie zorgen baart:

“Alles bijeen genomen rijst het beeld op van een systeem dat zich steeds moeizamer laat aanpassen aan de ingrijpende externe ontwikkelingen waarmee het te maken heeft, zowel door de veranderingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek als door de grotere invloed van Europa. De wetgever kan blijven kiezen voor ad hoc oplossingen, maar zal zich onvermijdelijk toch op enig moment voor de vraag gesteld zien waar het in de toekomst met de WMO heen moet.”⁴⁹⁵

De huidige praktijk laat zien dat medisch-wetenschappelijk onderzoek en wet- en regelgeving voor toetsing van de toelaatbaarheid voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in beweging is en naar verwachting zal dit ook in de toekomst in beweging zijn. Study designs zijn aan veranderingen onderhevig en ontwikkelingen zoals het *Lerend Zorgsysteem* zorgt dat de scheiding tussen het leveren van zorg en het verrichten van wetenschappelijk onderzoek steeds meer vervaagd.⁴⁹⁶ Technologische mogelijkheden – zoals kunstmatige intelligentie (AI) – breiden zich uit; en de (Europese) wetgever vaardigt nieuwe regelingen uit.

Dit roept vragen op over de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem. Kan de

494 Ploem 2018, p. 27-28, 210.

495 Ploem 2018, p. 28, 210.

496 Onderzoeksprogramma Zorgdata en het lerend Zorgsysteem | nivel.nl.

WMO blijven voldoen aan zijn doelstellingen in het licht van deze ontwikkelingen? Is het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek houdbaar? Is het huidige toetsingssysteem toekomstbestendig, gelet op de doelstellingen van de wet en de Europese ontwikkelingen?

Sinds de derde wetsevaluatie WMO zijn al een aantal belangrijke Europese verordeningen van kracht geworden. Dit geeft een inkijkje in veranderingen waarmee de WMO, het toetsingssysteem, maar ook de rechtszekerheid van de onderzoekers en proefpersonen te maken (kunnen) hebben, nu en in de toekomst.

Onderzoeksvragen

In deze WMO evaluatie hebben we de volgende vragen gesteld, waarbij we ons hebben laten leiden door de doelstellingen van de wet, de achterliggende mensenrechtelijke en ethische normen en de uitkomsten uit de vorige evaluaties.

- 1 Is het onderscheid in beoordelingskaders tussen niet-WMO-plichtig onderzoek en WMO-plichtig onderzoek nog werkbaar en aanvaardbaar gezien toekomstige ontwikkelingen?
- 2 Is er (in de toekomst) voldoende ruimte voor diversiteit van onderzoek zoals het opzetten en uitvoeren van investigator initiated onderzoek?
- 3 In hoeverre zijn de WMO en het toetsingssysteem voldoende voorbereid op recente en toekomstige ontwikkelingen?

Opbouw hoofdstuk

De opbouw van dit hoofdstuk is als volgt. Allereerst wordt een beeld geschetst van (toekomstige)ontwikkelingen (par. 6.2). Vervolgens wordt de toekomstbestendigheid van het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek beschreven (par. 6.3). Vervolgens kijken we naar de toekomstbestendigheid van Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland (par. 6.4). Dit hoofdstuk sluit af met een analyse en deelconclusie (par 6.5).

6.2 (Toekomstige) ontwikkelingen

6.2.1 Regelgeving

Europese regelgeving

Sinds de vorige wetsevaluatie zijn verschillende Europese verordeningen in werking getreden en van toepassing verklaard. Zoals in hoofdstuk 2 uiteengezet zijn de AVG, de CTR, de MDR en de IVDR in meer of mindere maten van invloed op de reikwijdte van de WMO en de complexiteit van het toetsingssysteem.

Inmiddels zijn – ter bevordering van de harmonisatie van regelgeving in de EU - de volgende ontwikkelingen gaande:

1 *Data Governance Regulation*.⁴⁹⁷

Dit is het eerste resultaat van de Europese datastrategie en deze verordening zal van toepassing zijn met ingang van 24 September 2023.⁴⁹⁸ Het doel van de verordening is het faciliteren van (gezondheids)data binnen de interne markt. De voorwaarden voor het delen van gegevens op de interne markt moeten worden verbeterd door een geharmoniseerd kader voor gegevensuitwisseling tot stand te brengen en bepaalde basisvereisten voor datagovernance vast te stellen, met bijzondere aandacht voor het faciliteren van de samenwerking tussen de lidstaten. Deze verordening is erop gericht de verdere ontwikkeling van de digitale interne markt zonder grenzen en een betrouwbare en veilige datasamenleving en -economie waarin mensen centraal staan te bevorderen.⁴⁹⁹

2 *Data Act*.⁵⁰⁰

Dit is ook onderdeel van de Europese datastrategie en vult de hiervoor genoemde datagovernance verordening aan. Het is echter minder ver ontwikkeld dan de datagovernance verordening: op 23 februari 2023 heeft de Europese Commissie een voorstel voor deze verordening gepresenteerd en op 14 maart 2023 heeft het Europese Parlement gereageerd met haar onderhandelingspositie.⁵⁰¹ De voorgestelde verordening betreft het gebruik van en de toegang tot gegevens afkomstig uit de Unie in alle sectoren. In deze categorie vallen ook verbonden apparaten voor persoonlijk gebruik. Het is dan ook te verwachten dat deze verordening toepasbaar is op gegevens gegenereerd door medische hulpmiddelen.

3 *European Health Data Space (EHDS)*.⁵⁰²

Net als bovengenoemde (concept)verordeningen, draagt deze bij aan het vrije verkeer van gezondheidsdata. De ontwerpverordening is tweeledig in dat het zowel het primair gebruik van data betreft, als ook secundair gebruik van data.⁵⁰³ Vooral het secundair gebruik van data kan effect hebben op de toepassing van de WMO,⁵⁰⁴ gezien het feit dat het als doel heeft het consistent, betrouwbaar en efficiënt delen van gezondheidsdata voor onder andere onderzoek.⁵⁰⁵ Het primaire gebruik van data verhoudt zich ook tot het delen van gegevens verzameld via medische hulpmiddelen, wat ook effect kan hebben op de huidige toepassing van de WMO op het gebied van medische hulpmiddelen.

497 Verordening (EU) 2022/868.

498 Art. 38 Verordening (EU) 2022/868.

499 Overweging 3 Verordening (EU) 2022/868.

500 COM (2022) 68 final, 2022/0047 (COD).

501 European Commission | Data Act: Commission proposes measures for a fair and innovative data economy | ec.europa.eu.

502 COM(2022)197 final, 2022/0140(COD).

503 European Commission | European Health Data Space | health.ec.europa.eu.

504 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met gezondheidsdata wordt gekwalificeerd als niet-WMO-plichtig, maar dit neemt niet weg dat deze EHDS de afbakening niet-WMO-plichtig en WMO-plichtig complexer (kan) maken.

505 European Commission | European Health Data Space | health.ec.europa.eu.

4 *Artificial Intelligence Act*.⁵⁰⁶

De voorgestelde verordening beoogt resultaten te behalen op het gebied van onder meer gezondheidszorg. De voorgestelde tekst van de verordening refereert ook naar de Europese ruimte voor gezondheidsgegevens en het gebruik van artificiële intelligentie voor het delen daarvan.⁵⁰⁷

Nationale regelgeving

Naast de Europese regelgeving is onze nationale wetgever nog altijd bezig met de ontwikkeling van de Wet zeggenschap lichaamsmateriaal (Wzl). Het is de bedoeling dat de Wzl in de toekomst een wettelijk kader biedt voor nader gebruik van lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en de toetsing van dergelijke onderzoeksvoorstellen. In de derde wetsevaluatie werd al uitgebreid aandacht besteed aan het wetsvoorstel ‘Regels voor handelingen met lichaamsmateriaal, welke worden verricht voor andere doeleinden dan geneeskundige behandeling of diagnostiek van de donor’ dat in voorbereiding was.⁵⁰⁸ In 2017 publiceerde de regering een ambtelijk concept van de wettekst waarop veldpartijen via een internetconsultatie konden reageren.⁵⁰⁹ Het concept werd naar aanleiding van de reacties herzien en in de (gewijzigde) memorie van toelichting wordt ingegaan op de punten van zorg en kritiek die men tijdens de consultatie had ingebracht.⁵¹⁰

Op 27 mei 2021 werd het hiervoor genoemde wetsvoorstel officieel ingediend bij de Tweede Kamer. Het doel van de wet is “enerzijds versterking van de zeggenschap en tegelijkertijd mogelijk maken van onderzoek, onderwijs, kwaliteitsbewaking en anderzijds het gebruik van het voor die doelen bewaarde lichaamsmateriaal voor opsporingsdoeleinden.”⁵¹¹

De Wzl heeft betrekking op nader gebruik van lichaamsmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. (Extra) afnames in het kader van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek vallen onder de WMO, zo blijkt met niet mis te verstane woorden uit de Memorie van Toelichting bij de Wzl:

“Er is soms discussie welke afnames voor medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de WMO vallen. In de wetsgeschiedenis wordt duidelijk dat alle afnames ten behoeve van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek en dus ook zeer lichte ingrepen vallen onder de WMO.⁵¹² Er is destijds bewust gekozen deze lichte categorie niet van de WMO af te zonderen, om te voorkomen dat men zo de toetsing ontduikt. Omwille van de duidelijkheid tussen de wetten wordt dat hier dan ook benadert: afnames ten behoeve

506 COM(2021) 206 final, 2021/0106(COD).

507 Overweging 45, (COM(2021) 206 final, 2021/0106(COD)).

508 Ploem 2018, p. 87-88.

509 Overheid | Consultatie Wet zeggenschap lichaamsmateriaal | internetconsultatie.nl.

510 *Kamerstukken II* 2020/21, 35.844, nr. 3, hoofdstuk 13.

511 *Kamerstukken II* 2020/21, 35.844, nr. 3, p. 94.

512 *Kamerstukken I* 1997/98, 22 588 nr. 18b.

van een concreet medisch-wetenschappelijk onderzoek vallen onder de WMO. Afnames voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek vallen onder de WzI.”⁵¹³

In een brief van 23 februari 2023 verzocht de minister van VWS om uitstel van plenaire behandeling van het wetsvoorstel omdat hij aanvullende wijzigingen in het wetsvoorstel wilde doorvoeren. In het licht van de aanhoudende zorgen in het veld en de komst van de EHDS verordening die de regelgeving rondom zeggenschap zal veranderen, gaf de minister aan het niet wenselijk te vinden “om – voordat de EHDS-verordening in werking treedt – voor medisch- of biologisch-wetenschappelijk onderzoek met lichaamsmateriaal tijdelijk een regime in te stellen dat strengere eisen stelt dan hoe de huidige praktijk werkt.”⁵¹⁴ Om die reden wordt nu onderzocht hoe zeggenschap in de WzI het beste vormgegeven kan worden.

6.3.2 Ontwikkelingen in study designs

Naast onderzoek met lichaamsmateriaal afkomstig uit biobanken zijn study designs aan veranderingen onderhevig. Een voorbeeld is de ontwikkeling van het *Lerend Zorgsysteem*. Volgens het Nivel⁵¹⁵ is een Lerend Zorgsysteem een systeem waar het vastleggen van gegevens en hiervan leren als integraal onderdeel van het zorgproces is opgenomen. Hergebruik van zorgdata voor onderzoek leidt tot kennis uit onderzoek, waarmee we het beleid in de zorg vorm kunnen geven.⁵¹⁶ De scheiding tussen het leveren van zorg en het verrichten van wetenschappelijk onderzoek vervaagd.⁵¹⁷

Een ander voorbeeld zijn TWIC studies (Trials within Cohorts), in het Engels ook wel aangeduid met ‘Pragmatic clinical Trials, Randomized Controlled Cohort Trials, Cluster Randomized Trials, Platform Trials, of Preconsent Randomization Trials. Dergelijke studies kunnen een spanningsveld creëren in de bescherming van proefpersonen. TWIC studies kunnen forse implicaties hebben voor proefpersonen. Namelijk via de persoonsgegevens die verwerkt worden en daarbij via sociale en psychologische componenten. Al staat de fysieke integriteit van de proefpersoon niet direct op het spel, data integriteit wel en ook de kwaliteit van onderzoek. Maar aangezien het een niet-WMO gedeelte van onderzoek kan betreffen is de WMO op deze TWIC studies niet per se van toepassing. De WMO stelt dan geen voorwaarden aan het onderzoek en evenmin biedt het bescherming voor proefpersonen. Er bestaan verschillende visies in de internationale literatuur of we kunnen spreken van ‘informed consent’ in deze studies, en of informed consent überhaupt nodig is.⁵¹⁸

513 *Kamerstukken II 2020/21, 35.844, nr. 3 p. 107.*

514 *Kamerstukken II 2020/21, 35.844, nr. 10, p. 2.*

515 Het Nivel is een publieke kennisorganisatie die onderzoek doet naar de gezondheidszorg. Hij doet dit op het brede terrein van de eestelijns- en ook tweedelijnszorg en ze hebben hierin een nationale functie, zie: [nivel.nl](https://www.nivel.nl).

516 *Onderzoeksprogramma Zorgdata en het lerend Zorgsysteem | [nivel.nl](https://www.nivel.nl).*

517 *Onderzoeksprogramma Zorgdata en het lerend Zorgsysteem | [nivel.nl](https://www.nivel.nl).*

518 Zhang 2021, p. 34-40; Park 2022, p. 67-74; Sugarman 2014, p. 2381-2382; Kim 2018, p. 9-16; Young-Afat 2016, p. 389-392.

6.3.3 Technologische ontwikkelingen

Technologische mogelijkheden worden steeds uitgebreider. Denk bijvoorbeeld aan *personalized medicine*. Dit is een opkomend gebied dat een revolutie in de gezondheidszorg belooft teweeg te brengen door behandelingen op maat aan te bieden aan individuele patiënten op basis van hun unieke genetische en gezondheidsgegevens.⁵¹⁹ Het spreekt voor zich dat dergelijke ontwikkelingen ook invloed zullen hebben op het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Het gaat hierbij om data gedreven onderzoek. Voor het uitvoeren van data gedreven onderzoek wordt gebruik gemaakt van technologieën die in staat zijn gegevens te verzamelen, gegevens uit te wisselen en geavanceerde analyses uit te voeren met grote hoeveelheden elektronische gegevens van verschillende herkomst. Dit zijn bijvoorbeeld gegevens die afkomstig zijn uit apps, aperturen, sensoren en digitale bronnen. Dit soort gegevens wordt ook wel *Big Data* genoemd.

Een noemenswaardig voorbeeld betreffende data gedreven onderzoek is de opkomst van Artificiële Intelligentie (AI). AI wordt omschreven als ‘the use of a computer to model intelligent behavior with minimal human intervention’.⁵²⁰ Het Europees Parlement omschrijft AI net iets anders, namelijk als de mogelijkheid van een machine om mensachtige vaardigheden te vertonen – zoals redeneren, leren, plannen en creativiteit.⁵²¹ Dit doet echter tekort aan de *nieuwe* mogelijkheden die AI de geneeskunde kan bieden, zoals razendsnelle analyses van grote hoeveelheden data waardoor nauwkeuriger dan de mens inzicht kan worden verkregen in de medische toestand van de patiënt.⁵²²

AI maakt het voor technische systemen mogelijk om hun omgeving waar te nemen, om te gaan met deze waarnemingen en problemen op te lossen om een specifiek doel te bereiken. De computer ontvangt data, verwerkt deze data en reageert erop. AI-systemen zijn in staat om hun gedrag in zekere mate aan te passen, door het effect van vorige acties te analyseren en autonoom te werken.⁵²³

AI heeft diverse dimensies.⁵²⁴ In grote lijnen komt dit op het volgende neer:

- 1 Het automatisch interpreteren van gegevens verkregen uit metingen. Denk bijvoorbeeld aan metingen rond het functioneren van een hart, MRI scans of van allerlei gevonden bloedwaarden. De arts zou dan min of meer blindelings op deze data mogen vertrouwen.
- 2 Natural Language Processing (NLP) ofwel het begrijpen en interpreteren van de taal van mensen. Het gaat onder meer om klinische aantekeningen en elektronische patiëntendossiers.
- 3 Het doen van voorspellingen op basis van analyse van de data door een intelligent systeem. Wat zijn bijvoorbeeld de kansen dat een patiënt goed door een operatie komt gegeven de vele data

519 Rosingh & Van der Pal-Crijns 2017, p. 15.

520 Hamet & Tremblay 2017, p. S36.

521 Europees Parlement | Wat is artificiële intelligentie en hoe wordt het gebruikt? | europarl.europa.eu; Karatzia 2022; Kaplan & Haenlein 2019, p. 25.

522 Maassen 2003; Lång 2023.

523 Europees Parlement | Wat is artificiële intelligentie en hoe wordt het gebruikt? | europarl.europa.eu; Karatzia 2022; Kaplan & Haenlein 2019, p. 25.

524 Krajcer 2022.

rond deze patiënt; hoelang is de verwachting dat een patiënt nog in het ziekenhuis moet blijven, enzovoorts.⁵²⁵

In de wetenschap worden overigens diverse vormen van door of met behulp van computers verkregen kennis beschreven. Het gaat om begrippen als *Machine Learning* en *Deep learning*. Zie voor meer informatie bijlage R.

Het gebruik van AI in de gezondheidszorg maakt een enorme groei door. Dat heeft mede te maken met de ontwikkeling naar *personalized medicine*. AI wordt dit als instrument steeds meer ingezet om te komen tot *personalized medicine*.⁵²⁶ De computer of de machine verwerft met gebruikmaking van wiskundige *algoritmes* door ervaring steeds nieuwe kennis. Zo worden onder meer bepaalde biologische processen ontleed. Als het bijvoorbeeld gaat om erfelijke eigenschappen leert de computer welke eigenschappen vatbaar zijn voor bepaalde aandoeningen. Zo kan de computer ook de waargenomen biologische reacties van verschillende patiënten op een bepaald medicijn ontleden en vervolgens met behulp van bepaalde algoritmes tot bepaalde conclusies komen over de werking van dat medicijn.⁵²⁷

Daarnaast groeit medisch-wetenschappelijk onderzoek gebaseerd op *big data*.⁵²⁸ Cardiologie loopt momenteel voorop waar het gaat om de inzet van computers voor dataverzameling en klinische besluitvorming omtrent behandeling van hartpatiënten.⁵²⁹ Ook in andere gebieden neemt het gebruik van AI toe, als zijn de artsen over het gebruik van AI in de zorg nog verdeeld.⁵³⁰ Data – afkomstig uit medisch-wetenschappelijk onderzoek – dat gebruikt wordt door AI om beslissingen te nemen is niet voor iedere patiënt met de onderzochte aandoening zonder meer toepasbaar.

Vanuit de medisch-wetenschappelijke wereld is er groeiende kritiek op onder meer de eenzijdige samenstelling van proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zoals uit diverse publicaties blijkt reageren bijvoorbeeld vrouwen soms heel anders op medicatie dan mannen. Ook zijn er verschillen tussen diverse etnische groepen. Dit zal te maken hebben met verschillen in erfelijke eigenschappen waardoor het lichaam verschillend reageert op bepaalde meeste behandelingen en medicatie. In dergelijke gevallen wordt het steeds meer noodzakelijk dat een dokter actief daartussen komt wanneer hij te maken heeft met de patiënt die geen betrouwbare afspiegeling is van de populatie op basis waarvan medisch-wetenschappelijke resultaten zijn verkregen en verwerkt in kunstmatige intelligentie om door de computer beslissingen te laten nemen. Om dit te ondervangen is het noodzakelijk dat inclusiecriteria nauwgezet worden

525 Krajcer 2022.

526 Slomka 2017, p. 208.

527 Slomka 2017, p. 208.

528 Luo 2016 p. 1-10.

529 Karatzia 2022.

530 Lin 2021, p. 133-150; Li 2022, p. 466-472; Lin 2021a, p. 462-469; Quer 2021, p. 300-3013.

aangepast en nageleefd. In de actuele onderzoekspraktijk blijken inclusiecriteria nog vooral te leunen op medisch-biologische criteria.^{531,532}

Menig medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt thans verricht waarin AI een belangrijke rol speelt. Zo bestuderen onderzoekers hoe AI gebruikt kan worden om grote hoeveelheden volksgezondheidsgegevens te analyseren en patronen te vinden die kunnen leiden tot nieuwe ontdekkingen in de geneeskunde en manieren om individuele diagnoses te verbeteren.⁵³³ De denktank Future Advocacy schreef een rapport aan de hand van een hele serie vragen rondom AI. In dit rapport *Ethical, social, and political challenges of artificial intelligence in health*⁵³⁴ is een breed spectrum aan maatschappelijke, ethische en beleidsvragen gesteld en wordt tot conclusie gekomen dat AI een multidisciplinaire benadering behoeft vanwege de vele en alsnog uitdijende vraagstukken die AI oproept. Voor artsen en medisch onderzoeker laat dit zien dat het niet meer mogelijk is om alle aspecten van toepassing van AI in medisch-wetenschappelijk onderzoek en geneeskunde te bevatten, samenwerking met AI-experts, ethici, beleidsdeskundigen is dan – voor medische-wetenschappelijk onderzoek met AI-toepassingen – noodzakelijk.⁵³⁵ Dit vergt ook in de toetsingsprocedure van medisch-wetenschappelijk onderzoek om specialistische kennis. De patiënt en de proefpersoon verdienen optimale juridische en geneeskundige bescherming in overeenstemming met de medische ethiek. Men zou dit kunnen lezen als een oproep aan METC's om tot een zo breed mogelijke samenstelling van disciplines te komen om tenminste nog iets te begrijpen van de razendsnelle ontwikkelingen van AI in de geneeskunde. Of dat een METC hierin het voortouw neemt en alle onderzoeken met AI beoordeelt, waarbij zij natuurlijk zorg moeten dragen alle relevante disciplines in huis te hebben. Te denken valt aan specialistische kennis rond een in een medisch-wetenschappelijk onderzoek toegepast element van AI, zoals bijvoorbeeld het dragen van een wearable waarmee continu data wordt verzameld. Ook over dergelijke onderzoeksvoorstellen, dient een METC een gegrond en deskundig oordeel te vellen.

Gerke et al.⁵³⁶ benoemen vijf juridische en ethische aspecten, namelijk (1) de veiligheid van toepassing van AI en of het effectief is; (2) aansprakelijkheid; (3) de bescherming van de privacy van de patiënt of proefpersoon van wie data worden verzameld en beheerd; (4) dat data gehackt kunnen worden, hetgeen te maken heeft met digitale veiligheid (*cybersecurity*); (5) de intellectuele eigendom van AI. Er is nog een zesde aspect aan toe te voegen, namelijk het aspect dat bij intensieve dataverzameling de patiënt of de proefpersoon een actieve rol krijgt toebedeeld.⁵³⁷

Met AI geeft de arts het stuur van de behandeling in zekere zin uit handen aan de computer. Als de computer niet de juiste data verzamelt en/of verkeerde beslissingen neemt op basis van *machine*

531 MacKay & Saylor 2020, p. 5-19; Gurwitz & Goldberg 2011, p. 557-558; Tobb 2022, p. 100109; Chung 2022.

532 Deze groeiende kritiek op de eenzijdige samenstelling van proefpersonen is ook van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet AI gerelateerd is.

533 Europees Parlement | Wat is artificiële intelligentie en hoe wordt het gebruikt? | europarl.europa.eu.

534 Fenech 2018.

535 Dicuonzo 2023, p. 1-9.

536 Gerke 2020, p. 295.

537 Nicholson 2017.

learning, dan is het de vraag wie daarvoor aansprakelijk is. Uit rechtspraak elders blijkt dat de behandelaar – en dus in voorkomende gevallen ook de medisch onderzoeker – niet vrijuit gaat bij schade gerelateerd aan AI. En dat raakt onder meer de verzekeraar van onderzoekers en proefpersonen.⁵³⁸ In die zin laat AI zich op dezelfde wijze kwalificeren als een geneesmiddel en een medisch hulpmiddel. De professional die dit voorschrijft of gebruikt blijft verantwoordelijk, maar kan in geval letsel ontstaan is zich wel beroepen op het criterium dat hij het geneesmiddel, het medische hulpmiddel of de toegepaste AI heeft aangewend conform de door de fabrikant voorgeschreven wijze van gebruik en zorgvuldigheid.⁵³⁹

Databescherming is een ander belangrijk aspect. Er worden allerlei data door bijvoorbeeld een wearable verzameld. Vaak komen data behalve bij de onderzoeker ook bij de sponsor terecht. De gemiddelde proefpersoon heeft weinig besef welke data precies van hem gebruikt worden en voor welk doel precies, en hoe de data worden beschermd.⁵⁴⁰

Een nieuwkomer met de opkomst van AI is dat in veel onderzoek een *actieve rol* van de proefpersoon wordt verwacht. Zo zijn er inmiddels onderzoeken waarbij een app op de smartphone van de proefpersoon moet worden geïnstalleerd. Aan de proefpersoon wordt gevraagd om op gezette tijden via de app informatie te plaatsen. Een vraag is of de proefpersoon steeds volgens de afspraken die informatie plaatst en of hij het op de juiste wijze doet en wat er gebeurt als er een storing optreedt. Zeker sinds de coronacrisis waarin menselijk contact sterk vermeden werd zijn er applicaties ontwikkeld om de proefpersoon thuis data te laten genereren. Dan kunnen vraagstukken opkomen rond de betrouwbaarheid van het onderzoek nu daar niet (altijd) meer een onderzoeker of andere professional bij betrokken is. Maar het kan mogelijk ook leiden tot gevaarlijker situaties en mogelijk zelfs tot letsel. En dan ontstaat weer de vraag of de proefpersonenverzekering letsel dat ontstaan is door nalatigheid of een falende internetverbinding nog wel dekt. Actieve inbreng van de patiënt in behandelingen neemt toe.⁵⁴¹

Het gebruik van AI in medisch-wetenschappelijk onderzoek brengt ook nieuwe uitdagingen met zich mee betreffende de juridische bescherming van de proefpersoon. Ogenscheinlijk ‘onschuldig’ of als onderzoek dat gekwalificeerd is als onderzoek met ‘verwaarloosbare risico’s’ kan door hacking of ongewenste verspreiding van bij de proefpersoon gegenereerde data tot (psychische) schade bij de proefpersoon leiden. Of denk aan een onderzoek waarbij de computer slechts een voorspelling mag doen over de diagnose en/of behandeling (dus zelf nimmer iets actiefs doet of in contact komt met de patiënt) en de arts altijd zelf beslist over de behandeling, kan de arts in de verleiding komen om afwijkend van het standaardprotocol de suggestie van de computer te volgen terwijl naderhand dat geen goede beslissing blijkt te zijn. Dergelijke schade verdient ook verzekerd te zijn.

538 Nicholson 2017.

539 Zie hieromtrent onder meer de Implanon-zaken en de Halcion-processen, zie: Hulst 2010, p. 12-18 en over productaansprakelijkheid in breed verband, Veldt 2020.

540 Dalton-Brown 2020, p. 115-121.

541 Barrett 2019, p. 445-464.

Vermaatschappelijking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een voorbeeld uit Frankrijk

Hoewel de vraag niet vooraf in dit onderzoek expliciet gesteld is, kwam bij studie van het Franse stelsel het aspect van vermaatschappelijking van medisch-wetenschappelijk onderzoek naar voren. Reeds bij het inwerkingtreden van de wet Jardé in 2016 werd dit aspect nadrukkelijk een plaats gegeven, maar sinds corona met zijn rigoureuze maatregelen is de kwestie nog meer actueel geworden.⁵⁴² Ook de forse toename van AI in de geneeskunde wekt wel eens wantrouwen of heeft op zijn minst acceptatieproblemen.^{543,544,545} De gehele besluitvorming rond medisch handelen heeft een ontwikkeling doorgemaakt van beslissen over de patiënt naar beslissen met de patiënt uitmondend in het opnemen van gedeelde besluitvorming (shared decision making) in de WGBO, waarbij de patiënt op diens begripsniveau uitleg en de mogelijkheid tot meebeslissen en meedenken is gegeven. Dit is ook de teneur van de Franse hervorming waarin actief actie is ondernomen om de proefpersoon en de bevolking in het algemeen meer te betrekken in het wel en wee van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zonder medewerking en bereidheid van patiënten en gezonde mensen om als proefpersoon deel te nemen in medisch-wetenschappelijk onderzoek staan ontwikkelingen in de medische wetenschap immers stil. Met de hervormingen in de wet Jardé in 2016 is in Frankrijk veel aandacht voor wat men zou kunnen noemen de vermaatschappelijking van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

De Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) is de nationale Franse autoriteit die de veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen bewaakt. Ze werd op 1 mei 2012 opgericht en heeft anno 2023 een budget van ruim 158 miljoen euro. Dit orgaan kent thans circa 1000 medewerkers en heeft drie vestigingen, bij Parijs (Saint Denis, de hoofdvestiging), Lyon en Montpellier-Vendargues. Men stelt zich onder meer ten doel om iedereen te informeren over allerlei aspecten van geneeskunde en gezondheidszorg, naar eigen zeggen in begrijpelijke taal. Er staan diverse filmpjes op hun website waarin diverse onderwerpen worden uitgelegd.⁵⁴⁶ De 1000 medewerkers hebben zeer diverse disciplinaire achtergronden variërend van arts, apotheker, medisch technoloog, laborant, bioloog, bestuurskundige, epidemioloog, dataspecialist, ethicus, jurist en inspecteur. Men omschrijft als hoofddoelstelling ervoor te zorgen de 'balance bénéfico-risque', de afweging tussen baat en risico, in het voordeel van de patiënt te laten doorslaan. Dit omvat een hele reeks aspecten, waarbij het uiteindelijk gaat om toegang van patiënten tot innovatieve geneeskundige producten en diensten die bijdragen aan een steeds betere gezondheidszorg. Daarbij geldt een permanente controle en inspectie op reeds bestaande producten en diensten. Om dit te bewerkstelligen staat de organisatie constant in contact met hulpverleners (artsen, paramedici, psychologen, etc), patiënten. Alle geneeskundige middelen dienen veilig en effectief te zijn en voor iedere patiënt toegankelijk.

542 Detoc 2020, p. 7002-7006; Bahansa 2021.

543 Asan 2020.

544 Clarke 2020.

545 Nickel 2002.

546 L'ANSM en bref | ansm.sante.fr.

De in 2019 opgerichte vijftien permanente wetenschappelijke commissies vormen daarbij een belangrijke spil. Men wil zoveel mogelijk binding met de maatschappij.⁵⁴⁷ Elk der commissies bevat leden namens patiënten. De leden worden voor vier jaar benoemd. Er worden onder meer regionale bijeenkomsten georganiseerd om voeling met de maatschappij te houden. Onderwerpen als bijvoorbeeld de behoefte aan medische cannabis⁵⁴⁸ en dergelijke worden dan besproken. Een concreet voorbeeld zijn de besprekingen rond de productiestop van een insulinepomp in 2019. De ANSM organiseerde toen een bijeenkomst met patiënten, diabetes experts en de producent om de gevolgen van het stoppen te bespreken.

Het is nadrukkelijk de bedoeling dat burgers de ANSM beter leren kennen en er met vragen terecht kunnen.⁵⁴⁹ Men werkt er verder aan de website zo toegankelijk mogelijk te maken voor iedere belangstellende.⁵⁵⁰ Ook wordt er jaarlijks deelgenomen in een jaarlijks congres waaraan zo'n 5000 huisartsen meedoen.⁵⁵¹

Men zou dit alles kunnen duiden als een vermaatschappelijking van de ANSM. Daarnaast bestaande er tijdelijke wetenschapscommissies die zich over een specifiek onderwerp buigen.⁵⁵² Voor alle leden geldt dat er geen belangenverstremming mag bestaan.⁵⁵³ Ethiek vormt in alle adviezen en beslissingen de rode draad. Er is een aparte ethische commissie om in allerlei opzichten de ethiek te bewaken, zoals mogelijke belangenverstremming en twijfel over risico's. Deze commissie rapporteert aan de Raad van Bestuur (directieraad) en de wetenschappelijke commissie.⁵⁵⁴

6.3 Toekomstbestendigheid onderscheid WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek

De reikwijdte discussie van de WMO is niet nieuw. Zoals in de derde wetsevaluatie WMO al is aangegeven is deze problematiek hardnekkig en deze zal, wat men daaraan ook doet, waarschijnlijk nooit helemaal van tafel verdwijnen.⁵⁵⁵ Met alle ontwikkelingen die gaande zijn – zoals de toename van data gedreven onderzoek en het vervaagde onderscheid tussen medische behandeling en medisch-wetenschappelijk onderzoek in een lerend zorgsysteem – is het noodzakelijk de discussie over de toekomstbestendigheid van dit onderzoek wel te voeren. Want is het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek wel toekomstbestendig? Of veroorzaakt de definitie uit de wet door al deze ontwikkelingen enkel een kunstmatig onderscheid tussen verschillende typen onderzoek?

547 ANSM 2019, p. 20, 31 e.v.; In 2018/2019 werden enige belangrijke hervormingen toegepast ter vermaatschappelijking van de ANSM.

548 ANSM 2019, p. 18, 29-30.

549 ANSM 2019.

550 ANSM 2019, p. 27.

551 ANSM 2019, p. 31.

552 ANSM 2019, p. 21.

553 ANSM 2019, p. 22 e.v..

554 Voor meer informatie over de ANSM zie Bijlage Q.

555 Ploem 2018, p. 204.

Reikwijdte WMO

Een van de aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek is dat niet alle vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek onder de werking van deze wet vallen. Het is bekend als de problematiek van wel of niet WMO-plichtig onderzoek. Uit onderzoek blijkt dat er door de METC 's geworsteld wordt met de vraag of een bepaald onderzoek al dan niet WMO-plichtig is. Dat betekent dat een bepaald onderzoek bij de ene toetsingscommissie wel zal worden gekwalificeerd als WMO-plichtig terwijl bij een andere toetsingscommissie het onderzoek als niet WMO-plichtig zou kunnen worden gekwalificeerd. Het wel of niet kwalificeren als ze eenmaal plichtig heeft in principe verregaande consequenties. In geval een onderzoek niet wordt gekwalificeerd als WMO-plichtig vervallen de eisen van de wet. Dat betekent onder meer dat er geen verzekering hoeft te worden gesloten voor de proefpersonen en dat geen wettelijke eisen zijn aan de wetenschappelijkheid van het onderzoek. Ook is er niets geregeld omtrent publicatie van de resultaten. In de praktijk blijkt er bij een deel van de onderzoekers wel behoefte te bestaan om toch een toetsing te ondergaan. Ook blijken met name UMC's en een aantal ziekenhuizen toch een lokale toets te verlangen. Dat gebeurt in veel gevallen door een lokale toetsingscommissie. Soms zitten leden van deze lokale toetsingscommissie ook in een METC maar soms ook niet. Een enkele keer vraagt de onderzoeker zelfs toetsing naar normen van de WMO. Een belangrijk voordeel van toetsing door een erkende toetsingscommissie is dat er uitspraken worden gedaan over onder meer de wetenschappelijkheid van het onderzoek. Dat op zich kan weer zinvol zijn voor onder meer het publiceren van het onderzoek. Een ander aspect is dat het in zekere zin ethisch is jegens proefpersonen omdat het gaat om onderzoek dat voldoet aan de strenge medisch-ethische normen.

Als nadeel geldt dat WMO-plichtig onderzoek meer eisen met zich meebrengt zoals een in principe verplichte proefpersonenverzekering en bijvoorbeeld een nauwkeurig aangeven van inclusie- en exclusiecriteria. In eerder gepubliceerd onderzoek wordt gemeld dat de eisen van de WMO door veel onderzoekers als streng en tijdrovend worden ervaren. In bepaalde gevallen vermijden onderzoekers dan ook liever dat het onderzoek als WMO-plichtig onderzoek wordt gekwalificeerd.

Zoals in hoofdstuk 2 uiteengezet onderscheidend voor wel of geen kwalificatie als WMO-plichtig onderzoek zijn de volgende twee criteria. WMO-plichtig is als:

- Het gaat om medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- Personen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen of als men aan hen een bepaalde gedragswijze oplegt.

Deze criteria laten (zoals besproken in hoofdstuk 2) veel ruimte voor eigen invulling. Zo zijn er bijvoorbeeld vraagtekens of louter gedragswetenschappelijk onderzoek onder het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek zou vallen. In het rapport *Niet-WMO-plichtig onderzoek en ethische toetsing* van 14 februari 2020 worden 8 knelpunten opgesomd en ziet men een heel palet aan soorten van niet WMO-plichtig onderzoek opgesomd en tevens een overzicht van de eigen criteria die door de diverse toetsende commissies worden gebruikt, alsook 'wisselend vertrouwen in de kwaliteit van

toetsing van nWMO-onderzoek tussen instellingen en toetsingscommissies'.⁵⁵⁶ In het rapport wordt onomwonden gesteld: 'Betere, meer uniforme regels en afspraken over toetsing van nWMO-onderzoek zijn dringend gewenst' met daarop een reeks aanbevelingen.⁵⁵⁷ Er worden drie oplossingen aangedragen, namelijk zelfregulering, een wettelijk kader voor al het mensgebonden onderzoek en uitbreiding van de WMO. Tevens wordt gemeld dat proportionele toetsing (toetsing op basis van risico's, belangen van proefpersonen en maatwerk) wenselijk zijn, evenals harmonisatie en uniformiteit (voorwaarden en beoordelingsprocedure) en 'het belang van landelijk beleid over ethische toetsing van nWMO-onderzoek'.⁵⁵⁸ In het rapport worden 7 categorieën van niet-WMO-plichtig onderzoek benoemd. De onderzoekers pleiten voor risicoclassificatie: 'de ontwikkeling van een meer algemene risicoclassificatie voor nWMO-onderzoek die verduidelijkt wat de verschillende risico's en wettelijke voorwaarden zijn die verschillende soorten nWMO-onderzoek met zich meebrengen. Onduidelijkheid, onbekendheid en onderlinge verschillen tussen instellingen en toetsingscommissies over welk onderzoek, door welke commissies, op welke gronden wordt beoordeeld, zitten het onderzoek momenteel in de weg'.⁵⁵⁹ Hierbij worden diverse risico's opgesomd, zoals:

- 'Consequenties voor deelnemers, zoals gevraagde tijdsinspanning, potentiële inbreuk op de fysieke en psychische integriteit van deelnemers, kwetsbaarheid en andere karakteristieken van de deelnemersgroep;
- Risico's op het vlak van privacy en gegevensbescherming, zoals grootschaligheid van verwerking, aard van de gegevens, gegevenskoppelingen
- Risico's die samenhangen met de organisatie van onderzoek, zoals de verhouding tot de (zorg)setting waarin het wordt uitgevoerd; mono- of multicenteronderzoek.'⁵⁶⁰

Samenvattend pleiten de onderzoekers voor eenvormigheid en een deugdelijke ethische toetsing en leggen zij het initiatief daarvoor bij het Ministerie van VWS. Daar is aan tegemoet gekomen. Met instemming en subsidie hebben veldpartijen een toetsingskader niet WMO-plichtig onderzoek opgesteld. Op de website is een reeks formulieren te downloaden als leidraad en ook overige informatie te vinden over toetsing van dergelijk onderzoek.⁵⁶¹ Daarmee is aan een reeks bezwaren tegemoetgekomen. Maar er blijft de vraag welke criteria precies gelden voor kwalificatie als wel of geen WMO-plichtig onderzoek.

In deze wetsevaluatie is gezocht naar mogelijkheden om de problematiek van de kwalificatie wel of niet-WMO-plichtig onderzoek verder tegemoet te treden. De keuze viel daarbij op Frankrijk aangezien daar met de wetwijziging van 2016 een risicoclassificatiesysteem is ingevoerd dat gedetailleerd is uitgewerkt. Het systeem is dusdanig ingericht dat de daarvoor verantwoordelijke regionale toetsingscommissies (CPP's) aan de hand van een door de minister in een verordening uitgewerkt

556 Boeckhout 2020.

557 Boeckhout 2020, p. 50.

558 Boeckhout 2020, p. 55.

559 Boeckhout 2020, p. 61.

560 Boeckhout 2020, p. 62.

561 nwmostudies.nl.

systeem in principe elk onderzoek kunnen classificeren. In Frankrijk worden drie categorieën van onderzoek onderscheiden, uitgewerkt in de alles overkoepelende Wet op de publieke zorg (Code de la Santé Publique).⁵⁶² Net als in Nederland vindt een toetsing plaats door een regionale commissie. Dankzij deze criteria zullen regionale toetsingscommissies in principe op dezelfde wijze bepaald onderzoek classificeren. Daarmee wordt voldaan aan de eis van harmonisatie of zo men wil eenduidigheid en dat doet weer recht aan rechtsgelijkheid.

Ook is in Frankrijk sprake van voorspelbaarheid binnen welke categorie een bepaald onderzoeksvoorstel dient te vallen, hetgeen weer bevorderlijk is voor de rechtszekerheid. Niet alleen de commissie maar ook de onderzoeker krijgt daardoor beter licht op de vraag binnen welke categorie diens voorgenomen onderzoek zal vallen. Daardoor ontstaat duidelijkheid aan welke eisen diens onderzoek zal moeten voldoen ongeacht de toetsingscommissie en setting waar(binnen) de onderzoeker zijn voorstel voorlegt. In een dergelijk normenstelsel kunnen belangrijke aspecten als ethiek, belastbaarheid, privacy, etc. geregeld worden.

Van de zijde van de onderzoeker is het eveneens mogelijk om vooraf reeds te bekijken onder welke classificatie zijn onderzoeksvoorstel zal vallen. Dit schept aan de zijde van de onderzoeker een stukje rechtszekerheid. Een ander aspect van classificatie is dat de onderzoeker weet welke normen het onderzoek dient te voldoen. Jegens de proefpersoon wordt eveneens duidelijk in welke risicocategorie het onderzoek waaraan hij deelneemt nu precies valt.

Verder valt onderzoek dat niet past in de drie categorieën maar waar wel persoonsgevoelige data worden geraadpleegd onder een apart regime. Dat geldt bijvoorbeeld voor retrospectief onderzoek waarin enkel patiëntgegevens worden geraadpleegd.

6.3.1 Ervaringen in de praktijk met niet-WMO-plichtig onderzoek

Onderzoeksaanpak

In paragraaf 1.5 van dit rapport hebben we de empirische onderzoeksmethoden uitgebreid beschreven. De empirische bevindingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op:

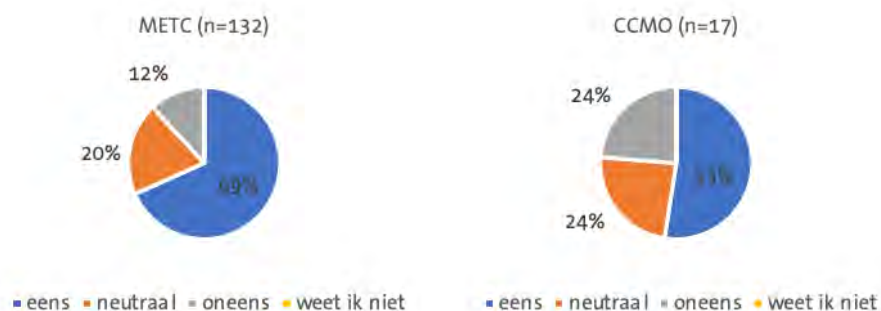
- de interviews met personen vanuit METC's (de NVMETC en vijf METC's); de CCMO; de IGJ; de DCRF; STZ;
- de focusgroepen met:
 - indieners van onderzoeksprotocollen voor investigator-initiated onderzoek;
 - indieners van onderzoeksprotocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisations (CRO's);
 - de CCMO;
 - (plaatsvervangend) voorzitters van METC's; en
 - secretarissen (en één lid) van METC's.
- vragenlijstonderzoek onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies.

⁵⁶² Zie voor het Franse systeem bijlage Q.

Reikwijdte van de WMO

Tijdens de eerste drie evaluaties bleek dat er geworsteld werd met de grenzen van de wet. Bij de derde evaluatie vond 10% van respondenten van de CCMO en 29% van de respondenten van de METC's dat duidelijk was wanneer een onderzoek onder de WMO viel. Geconstateerd werd dat vagen over de reikwijdte eerder toe dan af lijken te nemen.⁵⁶³ In deze evaluatie is wederom dezelfde stelling voorgelegd en blijkt dat het percentage leden dat vindt dat het duidelijk is, is toegenomen. Bij de METC-respondenten vindt twee derde van de respondenten deze definitie duidelijk en ongeveer de helft van de CCMO-respondenten vindt dit.⁵⁶⁴ Ondanks dat het is toegenomen, is er toch nog een aanzienlijk percentage dat oneens of neutraal antwoordt; bij de CCMO vindt een kwart van de leden dat het niet duidelijk is.

Figuur 6.1 Stelling: het is duidelijk wanneer een onderzoek onder de WMO valt



De stelling is deze keer ook aan de indieners van onderzoeksprotocollen voorgelegd. Daaruit blijkt dat 75% van de indieners vindt dat de definitie duidelijk is.

Hoewel meer respondenten positief zijn over de duidelijkheid wanneer iets onder de WMO valt en wanneer niet dan tijdens de vorige evaluatie, is het probleem met de reikwijdte van de WMO nog niet verminderd. Tijdens de interviews wordt wanneer dit onderwerp ter sprake komt nog steeds gesproken over het 'grijze gebied' en dat het problematisch is dat bij niet-WMO onderzoek een veel geringer toetsingskader geldt dan bij WMO-onderzoek. Een kleinere METC geeft aan dat bij de beoordelingen van niet-WMO-aanvragen opvalt dat er meer twijfelgevallen zijn bij medische hulpmiddelen. De METC geeft aan dat dan extra overleg nodig is tussen de voorzitter, de vicevoorzitter en de klinisch fysicus die in het ziekenhuis werkt en tevens lid is van de METC. Een grotere METC constateert dat er meer niet-WMO-aanvragen zijn en de complexiteit hiervan toeneemt

⁵⁶³ Ploem 2018, p. 77 en 93.

⁵⁶⁴ De respons bij zowel de METC als de CCMO is onvoldoende om betrouwbare uitspraken te doen over het precieze percentage. Bij de CCMO hebben 17 van de 30 leden de enquête ingevuld; daarom moet rekening gehouden worden met een foutmarge van 15%. Bij de METC's hebben 140 van de 562 leden de enquête ingevuld; daarom moet rekening worden gehouden met een foutmarge van 7%. Zie hierover verder paragraaf 1.4 over de aanpak van het onderzoek.

bijvoorbeeld rondom artificial intelligence, post marketing clinical follow up studies of studies die werken met grote datasets.

Werkwijze toetsingscommissies

De beoordeling van niet-WMO onderzoek is op verschillende manieren georganiseerd. Er zijn in Nederland veel niet-WMO commissies die onafhankelijk van METC's werken. In deze evaluatie hebben we daar geen onderzoek naar gedaan. Wel zijn van alle METC's jaarverslagen bekeken. In de onderstaande tabel geven we een overzicht van de aanpak per METC bij niet-WMO-verklaringen.

Tabel 6.2 overzicht niet-WMO-verklaringen inclusief aanpak per METC⁵⁶⁵

METC	Niet-WMO- verklaring in 2022	Waarvan	Aanpak niet-WMO-plichtig onderzoek
A'dam UMC	714	1 IVDR	Het harmoniseren van de toetsing van niet-WMO plichtig onderzoek is uitgesteld naar januari 2023.
Oost-Nederland	563 ⁵⁶⁶		Zie METC azM/UM.
Erasmus MC	507	3 MDR	Met ingang van 1 oktober 2022 beschikt het Erasmus MC over een aparte niet-WMO toetsingscommissie. Deze commissie wordt ondersteund door hetzelfde secretariaat als de METC en valt dus ook onder de Directie Onderzoek & Onderwijs van het Servicebedrijf van het Erasmus MC. Onderzoek dat voor een toets van de WMO is ingediend op of na 1 oktober 2022 wordt nu uitgebreider getoetst. De niet-WMO toetsingscommissie beoordeelt allereerst of het onderzoek binnen de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) valt.
azM/UM	446	7 MDR	Onderzoeksaanvragen werden door de commissie tot en met 2022 slechts globaal getoetst om te bezien of deelnemers niet een gedragswijze of handelingen worden opgelegd. De METC Oost-Nederland, de centrale niet-WMO toetsingscommissie van het UMCG en de METC azM/UM hebben de krachten gebundeld en een plan geschreven voor uniforme en proportionele toetsing van niet WMO-plichtig onderzoek (harmonisatieoverleg "Oostelijke as"). Hiervoor is een nieuwe portal ontwikkeld die in april 2023 in gebruik zal worden genomen.

⁵⁶⁵ Bronnen: jaarverslagen METC's 2022. De METC's zijn in deze tabel gesorteerd op het aantal afgegeven niet-WMO-verklaringen in 2022.

⁵⁶⁶ In het jaarverslag vermeld onder de kop: Onderzoek, dat niet WMO-plichtig bleek te zijn.

METC	Niet-WMO- Waarvan		Aanpak niet-WMO-plichtig onderzoek
	verklaring in 2022		
NedMec	378		De drie samenwerkende huizen hebben ieder een eigen werkwijze voor de toetsing van niet-WMO onderzoek. METC NedMec behandelt voornamelijk niet-WMO dossiers vanuit UMC Utrecht, Universiteit Utrecht en het RIVM. Het AvL en het Prinses Máxima Centrum hebben een separate werkwijze voor de beoordeling van niet-WMO-plichtig onderzoek binnen eigen huis (Jaarverslag NedMec, 2022).
MEC-U	238	1 IVDR	In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
UMCG	180	7 MDR	De medewerkers van het niet-WMO loket ondersteunen de Centrale toetsingscommissie (Ctc) van het UMCG bij het toetsen van niet WMO-plichtig onderzoek van het UMCG aan de daarvoor geldende kwaliteitscriteria. Deze kwaliteitscriteria voor niet WMO-plichtig onderzoek zijn vastgelegd in een document. De Ctc UMCG heeft een eigen bedrijfsvoering en jaarverslag.
LLD	132	19 MDR	Vanaf februari/maart 2022 zijn er vier niet-WMO commissies operationeel in het LUMC. Zij beoordelen niet-WMO onderzoek voor de vier divisies binnen het ziekenhuis en geven vervolgens een niet-WMO verklaring af. In het schemergebied tussen niet-WMO en WMO sturen zij het onderzoek ter beoordeling door naar de METC LDD.
METC Z	95		In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
Brabant	89	11 MDR	In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
MMC	76	11 MDR	In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
Isala	40	Externen	Lokale haalbaarheidscommissie doet per 01-09-2021 de inhoudelijke beoordeling van de niet WMO studies. De METC beoordeelt of een studie wel of niet onder de WMO valt. Als een niet WMO studie niet binnen Isala plaatsvindt dan doet de METC wel een inhoudelijke beoordeling.
RTPO	30	3 MDR	In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
BEBO	3		In het jaarverslag staan geen bijzonderheden vermeld.
Totaal	3491		

De beoordeling van niet-WMO-aanvragen vormt een behoorlijk belastende taak voor het dagelijks bestuur en de ambtelijk secretarissen indien deze is ondergebracht bij een METC. Qua omvang is in de bovenstaande tabel te zien dat het totaal aantal niet-WMO-aanvragen dat beoordeeld wordt door METC's of aanverwante commissies (3.491) ongeveer drie keer zoveel is als de primaire beoordelingen van de WMO (vergelijk hiervoor tabel 2.2 in hoofdstuk 2: 1277 beoordelingen van onderzoeksprotocollen⁵⁶⁷). De instellingen hebben de beoordeling van niet-WMO onderzoek

567 Inclusief CTR, MDR en IVDR.

organisatorisch op verschillende manieren ingericht. Bij sommige instellingen is de beoordeling van niet-WMO-aanvragen ondergebracht bij specifieke commissies zoals bijvoorbeeld in het Erasmus MC, het UMCG, de Isala Klinieken en het LUMC.

Zowel uit de interviews als de focusgroepen met secretarissen en voorzitters van METC's blijkt dat METC's eigen voorwaarden en grenzen bepalen om te komen tot een positief of negatief advies bij onderzoeken die niet onder de WMO vallen. Geïnterviewden geven aan dat meer uniformiteit gewenst is bij het beoordelen van niet-WMO onderzoek. Dit komt omdat het niet-WMO-plichtig onderzoek nog geen formele wettelijke kaders kent en er geen uniform toetsingskader beschikbaar is. Er is behoefte aan een verdere ontwikkeling en uniformering van beleid over ethische toetsing van dit type onderzoek.⁵⁶⁸ Er zijn verschillende initiatieven in het veld. Zo loopt er sinds 2020 een samenwerkingsinitiatief, het harmonisatieproject "Oostelijke as", tussen METC azM/UM, de METC Oost-Nederland en de centrale niet-WMO toetsingscommissie van het UMCG. Het doel is het bewerkstelligen van een gedegen, efficiënt, proportioneel en transparant toetsingsproces voor niet-WMO plichtig mensgebonden onderzoek waarbij de drie UMC 's elkaars oordeel over multicenter niet-WMO plichtig onderzoek accepteren.⁵⁶⁹

Dit laatste is ook in het jaarverslag 2022 van de CCMO te lezen. Naar aanleiding van een melding is de CCMO in dat jaar een inventarisatie gestart naar de beoordeling en toetsing van het niet-WMO-plichtig onderzoek door METC's. In het jaarverslag staat aangegeven dat 'ofschoon erkende METC's hierin geen wettelijke taak hebben, het aanzienlijk drukt op de beperkte capaciteit van de commissies, die door de Europees Verordeningen steeds sterker wordt belast'. Volgens de CCMO resulteert de brede scheidslijn tussen niet-WMO-plichtig en WMO-plichtig onderzoek in lastige discussies en daarbij behorende oordelen. En in tegenstelling tot besluiten over WMO-plichtig onderzoek worden niet-WMO-oordelen niet zonder meer door andere instellingen overgenomen. De inventarisatie van de CCMO dient om beter inzicht te krijgen in de werkbelasting en het proces rondom de beoordeling van niet-WMO-plichtig onderzoek en in de discussies en moeilijkheden die METC's ondervinden.⁵⁷⁰ De inventarisatie is nog niet afgerond.

Twee METC's verbonden aan een UMC zijn recent gestart met een niet-WMO toetsingscommissie. Eén van de secretarissen geeft aan dat het proportioneel toetsen een aandachtspunt is; het is volgens de geïnterviewde ondoenlijk om alle protocollen door de gehele commissie te laten beoordelen. Daarom wordt een deel afgehandeld door de secretarissen. De verdeling wat wordt beoordeeld door de commissie en wat door de secretarissen, dient wellicht nog aangepast te worden. Punten waar de commissie momenteel mee worstelt zijn bijvoorbeeld hoe omgegaan wordt met onderwijsprojecten, of met paraplu-protocollen waar onderzoekers nog niet helemaal kunnen aangeven wat ze in de toekomst gaan doen en dusdanig veel onderzoeksprojecten gaan uitvoeren dat het niet werkbaar is om ze allemaal los bij de niet-WMO commissie in te dienen. Een andere grotere METC stelt dat triage van onderzoeksvoorstellen aandacht behoeft omdat er nu ook onder de MDR een niet-WMO situatie

568 Boeckhout 2020.

569 METC azM/UM 2022.

570 CCMO 2022.

bestaat. Het is volgens de geïnterviewde bovenal van belang te toetsen of er een fatsoenlijk onderzoeksprotocol is voor niet-WMO-onderzoek zodat aan de eisen van wetenschappelijk onderzoek wordt voldaan.

Geïnterviewde secretarissen van METC's geven aan dat het noodzakelijk is dat meer samenwerking tot stand komt tussen de verschillende commissies, om tot meer uniformiteit te komen.

Ervaringen indieners onderzoeksprotocollen

Dat verschillend wordt getoetst door de commissies en mede daardoor dat commissies elkaars goedkeuring van protocollen niet erkennen, leidt tot onduidelijkheid en onzekerheid voor onderzoekers. Ook het niet bestaan van een standaardtoetsingskader voor niet-WMO-plichtig onderzoek leidt tot onzekerheid voor onderzoekers, aldus een geïnterviewde van de CCMO, met als gevolg dat het lastiger is voor hen om te kunnen bepalen welk toetsingskader van toepassing is. Dat kan leiden tot meer administratieve lasten, maar als ultieme consequentie ook tot het niet starten van een nieuw onderzoeksinitiatief. Vanwege Europese verordeningen, met name de CTR, is dit effect volgens de geïnterviewde vergroot. Een geïnterviewde secretaris van een METC zegt dat de huidige situatie rondom niet-WMO-plichtige toetsing vergelijkbaar is met de situatie die twintig jaar geleden bij WMO-plichtig onderzoek bestond; er zijn veel commissies, met ieder een eigen aanmeldformulier en bij elke commissie moeten onderzoekers weer opnieuw toelichten wat de plannen zijn. Dit is met name een groot probleem, aldus de geïnterviewde, voor onderzoekers die multicenteronderzoek willen uitvoeren.

Met name onderzoekers van investigator-initiated onderzoek geven in de focusgroep aan dat zij de templates niet helder vinden voor niet-WMO-plichtig onderzoek. Soms zijn er wel templates, maar die verschillen per ziekenhuis. Het niet bestaan van een centraal toetsingskader en de verschillen per ziekenhuis leiden er volgens deze onderzoekers dan ook toe dat de beoordeling door toetsingscommissies behoorlijk kan verschillen, veel meer nog dan de toetsing door METC's bij WMO-plichtig onderzoek. Soms wordt daardoor een onderzoeksvoorstel bij een andere onderzoeksinstelling ingediend. In de focusgroep bestaat overeenstemming dat het goed zou zijn om hiervoor een standaardtoetsingskader te krijgen, maar dat ondanks pogingen in het veld om tot een toetsingskader te komen, het kennelijk moeilijk is daarin een standaard toetsing te vinden. Eén onderzoeker geeft als aandachtspunt mee dat een toetsingskader mogelijk wel de lasten voor monitoring vergroot.

In de focusgroep met indieners vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en vanuit CRO's is aangegeven dat zij minder problemen ervaren met de toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek. Zij ervaren de procedures als 'prima te doen'. Wel geven ook zij aan dat het beter zou zijn als er meer uniformiteit in de beoordeling zou komen, bijvoorbeeld door steeds dezelfde METC het onderzoek te laten beoordelen.

Opvattingen over een ander wettelijk kader voor niet-WMO-plichtig onderzoek

De CCMO heeft in het Strategisch Businessplan⁵⁷¹ aangegeven dat zij voorstander is van het verbreden van de reikwijdte van de WMO zodat ook niet-WMO-plichtig onderzoek daaronder geïnccludeerd kan worden. Redenen die daarvoor worden gegeven is dat momenteel een wettelijk kader voor niet-WMO-plichtig onderzoek ontbreekt, waardoor onderzoekinstellingen zelf verantwoordelijk zijn voor de kwaliteitsbewaking en de uitvoering van dit type onderzoek, terwijl tegelijkertijd wel toenemende Europese regeldruk van invloed is.⁵⁷² Binnen dat wettelijk kader moet volgens de CCMO wel ruimte zijn voor proportionele toetsing; dat betekent een licht regime voor niet-WMO onderzoek waar het gaat om benodigde documentatie en de toetsing.⁵⁷³

In de derde evaluatie kwam de eventuele mogelijkheid voor een lichtere toetsingsprocedure ook al ter sprake. Zowel in deze evaluatie als in de huidige evaluatie is aan respondenten de stelling voorgelegd of zij voorstander zijn van een lichtere toetsingsprocedure en of zij vinden dat één wettelijk kader voor al het medisch-wetenschappelijk onderzoek wenselijk is. In de onderstaande figuur is weergegeven welk percentage van de respondenten het eens was met deze stelling. Daarin is te zien dat zowel de respondenten van toetsingscommissies als de respondenten-indieners positief zijn over een lichtere toetsingsprocedure. Deze percentages zijn vergelijkbaar met de derde evaluatie. Wel zijn zowel in de derde als in deze evaluatie CCMO-respondenten hierover positiever dan METC-respondenten; in het figuur hieronder is te zien dat 100% van de CCMO-respondenten vindt dat zo'n lichtere toetsingsprocedure er zou moeten komen, bij de METC-respondenten is dat ongeveer tweederde. Een geïnterviewde vanuit een METC licht toe dat een wettelijk kader voor niet-WMO onderzoek noodzakelijk is, onder meer omdat op dit moment de IGJ geen niet-WMO-plichtige dossiers kan inzien. Daardoor kan de IGJ geen toezicht houden op onderzoek, inclusief de dataopslag; een wettelijk kader kan daarin verandering brengen.

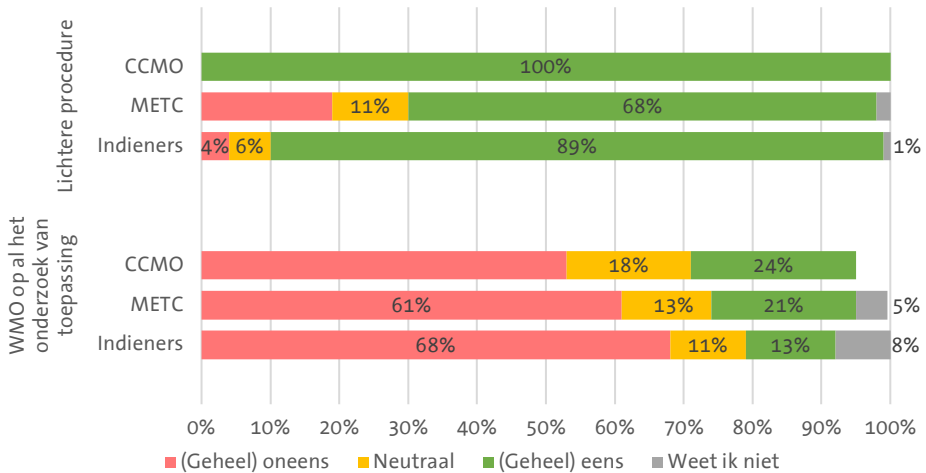
De andere stelling in onderstaand figuur is 'het zou beter zijn wanneer de WMO ook van toepassing zou zijn op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat nu als niet-WMO wordt gezien'. Daarover zijn de respondenten minder positief. Ongeveer een vijfde van de METC-respondenten, ongeveer een kwart van de CCMO-respondenten en 13% van de indieners is het met deze stelling eens.

571 CCMO 2023.

572 CCMO 2023, p. 8.

573 CCMO 2023, p.17.

Figuur 6.3 Stellingen: 1) Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet risicovol en nauwelijks belastend is moet een lichtere toetsingsprocedure gaan gelden. 2) Het zou beter zijn wanneer de WMO ook van toepassing zou zijn op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat nu als niet-WMO-plichtig wordt aangemerkt.



6.4 Toekomstbestendigheid van Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland

6.4.1 Investigator initiated onderzoek

Investigator initiated research

Met de Engelse term *investigator initiated trials* of, in het Nederlands, investigator-initiated onderzoek wordt medisch-wetenschappelijk onderzoek bedoeld waarbij de onderzoeker zowel de sponsor is als de onderzoeker.⁵⁷⁴ Helemaal kloppend is de gegeven definitie niet, omdat veel onderzoek in deze setting mede gefinancierd wordt vanuit andere onderzoeksgelden. Daarbij kan het gaan om middelen vanuit universitaire centra of algemene zorginstellingen,⁵⁷⁵ maar ook vanuit stichtingen, vaak met als doel meer kennis te vergaren rond een bepaalde ziekte.⁵⁷⁶ Ook ontwikkeling van medische richtlijnen vindt geregeld plaats binnen de setting van een investigator-initiated onderzoek.⁵⁷⁷ Sommige onderzoeken worden geïnitieerd door artsen werkzaam in algemene ziekenhuizen. Men wil dan

574 Tsai 2022, p. 69-74.

575 Boluyt 2012, p. 658-661.

576 Zie onder meer: de Hartstichting | wetenschappelijk onderzoek | www.hartstichting.nl; de Nierstichting | missie visie strategie | nierstichting.nl.

577 De Wilt 2012, Daarin wordt op het gebied een inijkje gegeven in niet gesponsord medisch-wetenschappelijk onderzoek in oncologische centra, ook in perifere ziekenhuizen.

bijvoorbeeld twee verschillende geneeskundige handelingen met elkaar vergelijken om te weten te komen welke toegepaste methode of geneesmiddelen uiteindelijk de beste is.⁵⁷⁸

Ook in Nederland zijn veel artsen, al dan niet in het kader van een promotietraject, bezig met medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Promovendi (PHD medewerkers) werken meestal in een universitair medisch centrum (UMC) aan een specifiek onderzoeksthema. Het zijn verder vaak promoties met een tijdsbeslag van circa drie tot vier jaar of langer. Langer dus dan veel ander aangeboden klinisch onderzoek. Een spin-off is dat de helft van de promovendi later ook bezig blijft met dergelijk onderzoek.⁵⁷⁹ Verder draagt zulk onderzoek in belangrijke mate bij aan innovaties in de geneeskunde. Marlene Berro et al. stellen zelfs: 'Investigator-initiated research involving investigational drugs and devices is key to improving health'.⁵⁸⁰ Robert B M Landewé et al., constateren dat investigator-initiated onderzoek verschilt van gesponsord (commercieel) onderzoek.⁵⁸¹ Ook zij zien het als wezenlijk onderzoek waarin andere vragen worden beantwoord dan in de gebruikelijke (grootschalige) gesponsorde geneesmiddelen- en medische hulpmiddelen onderzoeken.⁵⁸² Op het gebied van de kindergeneeskunde wijzen Boluyt et al. op de gerichtheid van kennislacunes in de dagelijkse behandelpraktijk. Het gaat onder meer om evaluatieonderzoek en onderbouwing en opstellen van richtlijnen in de zorg.⁵⁸³

De WMO stelt een behoorlijk aantal regels waaraan een deugdelijk medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dient te voldoen. Een bottleneck is de statistiek. Er moeten bijvoorbeeld voldoende patiënten worden geïncludeerd om tot valide conclusies te kunnen komen. Ook gelden er strakke procedures voor het onderzoek zodat resultaten op een wetenschappelijk eenduidige wijze kunnen worden gehaald. Vanuit ethisch perspectief gaat het immers om proefpersonen die zich blootstellen aan risico's in onderzoek dat als primaire doel niet heeft verbetering van de gezondheidstoestand van de proefpersoon, maar het verwerven van nieuwe medische kennis. In het Handboek Farmaceutische Geneeskunde wordt dat omschreven als 'Medisch onderzoek met proefpersonen wordt uitgevoerd op basis van de belofte dat een studie zal bijdragen aan generaliseerbare kennis'.⁵⁸⁴

In een dergelijke setting behoren zowel de hoogst haalbare veiligheidsnormen als hoogst haalbare eisen qua wetenschappelijkheid te worden bewerkstelligd. Dit is veel werk voor de individuele

578 Landewé 2014, p. 1755-1760.

579 Tijdink 2020.

580 Berro 2011, p. 217-223.

581 Landewé 2014, p. 1755, 'Industry-sponsored research is paid for by a private corporation that has contracted with a faculty member/ medical center to conduct a clinical trial that involves a novel product (pharmaceutical or device). For most industry-sponsored trials, the industry organization that designs the study is responsible for executing the trial and has ownership of the data'.

582 Landewé 2014, p. 1755.

583 Boluyt 2012, p. 658-661.

584 Out 2014, p. 208.

onderzoeker,⁵⁸⁵ die verantwoordelijk is voor zowel onderzoek en financiering.⁵⁸⁶ Herfarth et al. komen daarom tot een aantal aanbevelingen bij investigator-initiated onderzoek. Ten eerste zou er altijd een stuurgroep met ervaren specialisten op het gebied van het onderwerp dienen te zijn, liefst met een biostatisticus. Ten tweede stellen zij voor een DSMB (Data and Safety Monitoring Board), bestaande uit onafhankelijke experts, in te stellen. En ten derde moet er een toereikend onderzoeksbudget zijn voordat de studie aanvangt. Dat laatste is ook van belang omdat het jegens de proefpersoon onethisch is om onderzoek om louter financiële redenen te stoppen. De proefpersoon stelt zich immers vrijwillig aan gezondheidsrisico's bloot.⁵⁸⁷ Hoewel de aanbevelingen zijn gegeven in een Amerikaanse context is er gezien de alom internationaal heersende medische ethiek bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen geen reden dit niet mede ook van toepassing te verklaren voor de Nederlandse context. Voor investigator-initiated onderzoek gelden precies dezelfde regels als voor gesponsord onderzoek. Dit ondanks de omstandigheid dat sprake is van een ongelijke situatie. Een sponsor beschikt over een reeks experts en financiële middelen om aan de eisen van de wet te voldoen, terwijl die voorwaarden bij investigator-initiated onderzoek niet aanwezig zijn.⁵⁸⁸

Onderzoek bij proefpersonen met een zeer zeldzame aandoening wordt vaak in een investigator-initiated onderzoeksetting onderzocht. Het werven van proefpersonen, dat vaak gecompliceerd is, wordt nog lastiger als het onderzoek zich bij wijze van spreken in een uithoek van het medische veld afspeelt.⁵⁸⁹ Onderzoek van zeldzame ziekten zal zelden vanuit bedrijfseconomisch standpunt de moeite waard zijn, aangezien per zeldzame ziekte er niet veel patiënten zullen zijn. Dergelijk onderzoek zal daarom niet door grote(re) bedrijven worden uitgevoerd. In internationale literatuur is beschreven dat gelden voor dit type onderzoek vooral van stichtingen afkomstig zijn. Interessant is de opmerking dat nu de stem van de patiënt steeds meer gewicht in de schaal legt, de belangstelling in onderzoek naar zeldzame ziekten toeneemt.⁵⁹⁰

Nu is investigator-initiated onderzoek niet enkel gericht op onderzoek bij zeldzame ziekten. Ook onderzoek naar de klinische praktijk en uitkomsten daarvan voor de patiënt verdienen onderzoek.⁵⁹¹ Een therapeutisch principe test (bijvoorbeeld hematopoëtische stamceltransplantatie bij een auto-immuun ziekte, ofwel het transplanteren van cellen die worden verkregen door middel van een bij de

585 Herfarth 2017, p. 14-22, De auteurs beschrijven wat er zoal bij een klinisch onderzoek komt kijken.

586 Herfarth 2017, p. 14-22, De auteurs beschrijven wat er zoal bij een klinisch onderzoek komt kijken: 'A sponsor does not perform the clinical trial unless the sponsor is simultaneously the investigator, who both initiate and conduct an investigation, taking on the regulatory obligations of both.'

587 Herfarth 2017, geven inzicht in de kosten en de aantallen te includeren patiënten.

588 Tyndall 2018, p. 354-355: 'Industry-sponsored research is paid for by a private corporation that has contracted with a faculty member/medical center to conduct a clinical trial that involves a novel product (pharmaceutical or device). For most industry-sponsored trials, the industry organization that designs the study is responsible for executing the trial and has ownership of the data.'

589 Griggs 2009, p. 20-26.

590 Nguyen 2022.

591 McDonald 2023, p. 13-25.

donor onderhuids gespoten groeifactor waardoor de stamcellen vanuit het beenmerg naar het bloed worden gebracht waardoor deze worden aangemaakt), zal niet gauw een grote sponsor vinden.⁵⁹²

Een vraag die opdoemt is of de WMO nog wel voldoet aan de eis tot bevordering van zinvol en effectief medisch-wetenschappelijk onderzoek. Naast het stellen van eisen aan onderzoek, die vanuit ethische perspectief en de veiligheid van de proefpersoon nodig zijn, rijst de vraag of er ook faciliteiten voor investigator-initiated onderzoek moeten worden geschapen. Thans zwijgt de wet daarover. Het zou dan gaan om aspecten als expertise, financiële middelen en begeleiding.⁵⁹³ Het is immers geen optie om in het licht van de steeds strengere eisen rond medisch-wetenschappelijk onderzoek concessies te doen.⁵⁹⁴ De proefpersoon in een investigator-initiated onderzoek dient (wettelijk) dezelfde bescherming te genieten als de proefpersoon die is geïncludeerd in een door een grote geneesmiddelenfabrikant gesponsord onderzoek.⁵⁹⁵ Het is evenmin een optie investigator-initiated onderzoek vanuit de bevordering van medische kennis te negeren, nu uit divers wetenschappelijk onderzoek blijkt hoe zinvol en nuttig de bijdrage van investigator-initiated onderzoek is. Er bestaan overigens initiatieven waarin internationaal de samenwerking wordt gezocht om investigator-initiated onderzoek te ondersteunen. Zo beschrijven Paul Lingor et al. een initiatief voor internationaal Europees en Amerikaans onderzoek naar de progressieve spierziekte ALS, die als zeldzame ziekte te boek staat. Door een grote bundeling van krachten is men in staat om genoeg patiënten te includeren in het onderzoek terwijl de strenge criteria met het oog op de wetenschappelijkheid van het onderzoek gewaarborgd blijven. Hooggekwalificeerde experts over de ziekte ALS brengen in dit initiatief hun kennis samen en wisselen ideeën, wetenschappelijke technieken en onderzoeksinstrumenten uit. De samenwerking en daarmee gepaard gaande grotere aantallen potentiële proefpersonen/patiënten zou tevens tot kostenvoordelen leiden, zodat sneller tot resultaten kan worden gekomen. Zo'n samenwerkingsverband brengt echter ook uitdagingen met zich mee. Zo buigen meerdere METC's uit verschillende Europese landen en de VS zich over het onderzoeksvoorstel, wat tot verschillende oordelen en eisen kan leiden. Paul Lingor et al. doen op dit gebied voorstellen tot harmonisatie, waaronder de mogelijkheid dat slechts één METC over het gehele project oordeelt.⁵⁹⁶ Wat hier ook van zij, het toont wel aan dat investigator-initiated onderzoek, waarin internationale samenwerking wordt gezocht met het oog op de verhoging van de kwaliteit van het onderzoek, aandacht verdient. Nederland kan dit echter niet in zijn eentje oplossen. Op zijn minst is de medewerking van de EU vereist om mogelijk ook voor internationaal uitgezet investigator-initiated onderzoek tot harmonisatie te komen.

Ook worden in internationale literatuur suggesties gedaan voor meer doelmatigheid in investigator-initiated onderzoek. Zo beschrijven Mudarantakam et al. hoe in de VS Bio statistics and Informatics

592 Tyndall 2008; uitleg op Stamceltransplantaties | hematologienederland.nl.

593 Griggs 2009, p. 22: 'To better navigate these complex processes and master all the known and unknown hurdles in the trial process, the PI requires a reliable trial infrastructure guided by a core team of committed support staff within depth knowledge of the regulatory requirements and practical aspects of implementing a clinical trial.'

594 Tyndall 2008; Out 2014, p. 126-127: de boodschap is dat je geen concessies mag doen qua veiligheid en wetenschappelijkheid.

595 Georgiasa 2012, p. 781-787.

596 Lingor 2021, p. 419-425.

Shared Resource (BISR) van het Kansas kankercentrum wordt aangewezen als één van de acht bronnen waar investigator-initiated onderzoekers kunnen aankloppen voor expertise. Het BISR helpt onderzoekers bij alle gestelde eisen aan het onderzoeksdesign en begeleidt de individuele onderzoeker gedurende het hele onderzoek. Het instituut helpt bij alle relevante aspecten, zoals statistiek, privacy, in- en exclusiecriteria, etc.⁵⁹⁷

6.4.2 Ervaringen vanuit de praktijk met investigator-initiated onderzoek

Onderzoeksaanpak

In paragraaf 1.5 van dit rapport hebben we de empirische onderzoeksmethoden uitgebreid beschreven. De empirische bevindingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op:

- de interviews met personen vanuit METC's (de NVMETC en vijf METC's); de CCMO; DORP;
- de focusgroepen met:
 - indieners van onderzoeksprotocollen voor investigator-initiated onderzoek;
 - indieners van onderzoeksprotocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisations (CRO's);
 - de CCMO;
 - (plaatsvervangend) voorzitters van METC's; en
 - secretarissen (en één lid) van METC's.
- vragenlijstonderzoek onder indieners van onderzoeksprotocollen;
- vragenlijstonderzoek onder toetsingscommissies.

Het indienen van onderzoeksprotocollen vindt in de praktijk plaats door onder meer farmaceutische bedrijven, andere bedrijven en contractresearch organisaties die kunnen worden ingehuurd door opdrachtgevers van klinisch onderzoek om functies en verplichtingen van het onderzoek over te nemen. Naast deze grotere professionele organisaties zijn er ook onderzoekers of onderzoeksteams vanuit universitair medische centra of algemene ziekenhuizen die onderzoek uitvoeren, bijvoorbeeld promovendi die in het kader van hun proefschrift een onderwerp uitdiepen of behandelen die op basis van praktijkervaring een bepaalde behandeling verder willen brengen.⁵⁹⁸ Uit het empirisch onderzoek dat is uitgevoerd, blijkt dat met name deze tweede groep, die we hier verder aanduiden als investigator-initiated onderzoek, in veel gevallen niet op een netwerk van experts en ondersteuners kan terugvallen en die vanwege interesse en beroepservaring iets wil uitzoeken, dreigen te verdwalen in de complexiteit van eisen en regels.

In de vragenlijst onder leden van toetsingscommissies en indieners van onderzoeksprotocollen is de stelling voorgelegd of zij vinden dat er voldoende ruimte is binnen het huidige toetsingssysteem voor investigator-initiated onderzoek. In de onderstaande tabel zijn de bevindingen weergegeven.

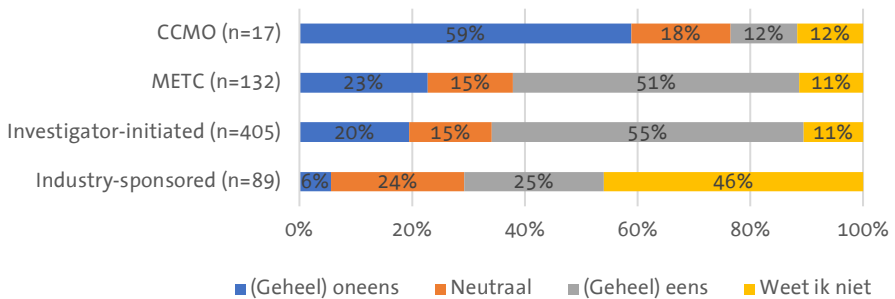
⁵⁹⁷ Mudaranthakam 2020.

⁵⁹⁸ Maar ook vanuit andere instellingen, zoals hogescholen, GGD en revalidatiecentra kunnen onderzoeksvorstellen worden ingediend.

Opvallend is dat hier een groot verschil is te zien tussen de METC's en de CCMO; bij de METC-respondenten vindt de helft dat er voldoende ruimte is voor dit type onderzoek en een kwart van hen is het oneens met deze stelling. Bij de CCMO-respondenten vindt slechts 12% dat er voldoende ruimte is en ongeveer 60% vindt dat er onvoldoende ruimte is. Dat heeft mogelijk ook met het type onderzoeksvoorstellen te maken dat bij de CCMO wordt ingediend.

Bij de indieners van onderzoeksprotocollen vindt ruim de helft van de respondenten vanuit investigator-initiated onderzoek dat er voldoende ruimte voor hen is binnen het huidige systeem. Eén op de vijf van deze groep respondenten is het echter oneens met de stelling. Wanneer we kijken naar respondenten vanuit industry-sponsored onderzoek dan vindt een kwart van hen dat er voldoende ruimte is voor investigator-initiated onderzoek; een groot deel van deze groep respondenten heeft het antwoord weet ik niet gegeven.

Figuur 6.4 Stelling: Er is binnen het huidige systeem voldoende ruimte voor investigator-initiated onderzoek



De meningen over de hoeveelheid ruimte die het huidige systeem biedt aan investigator-initiated onderzoek zijn dus verdeeld. Een relatief groot deel, namelijk de helft van de respondenten van de METC's en ruim de helft van de respondenten van investigator-initiated onderzoek, vindt dat er voldoende ruimte is in het huidige systeem. Tegelijkertijd is er ook een behoorlijk deel dat vindt dat er onvoldoende ruimte is voor deze groep onderzoekers binnen het huidige systeem. Het gaat vooral om respondenten vanuit de CCMO, maar ook om ongeveer een kwart van de respondenten vanuit METC's en om 20% van de indieners vanuit investigator-initiated onderzoek zelf.

In de vragenlijst is respondenten ook gevraagd hoeveel tijd het opstellen en indienen van het laatste protocol dat zij hebben ingediend heeft gekost. Daaruit komt naar voren dat respondenten vanuit investigator-initiated onderzoek bijna twee keer zo lang bezig zijn met een aanvraag als respondenten vanuit industry-sponsored onderzoek. Bij de eerste groep respondenten komt een gemiddelde van 74 werkdagen naar voren, bij de tweede groep een gemiddelde van 38 werkdagen.⁵⁹⁹ Daarnaast komt uit de vragenlijst naar voren dat een derde van de respondenten vanuit investigator-initiated onderzoek vindt dat zij onvoldoende ondersteund worden vanuit de eigen organisatie of

⁵⁹⁹ De mediaan is bij investigator-initiated onderzoek 25 dagen en bij industry-sponsored onderzoek 15 dagen.

vanuit de METC. Bij de groep respondenten vanuit industry-sponsored onderzoek gaat het om 11%. Wanneer beide groepen wél worden ondersteund, gaat het met name om ondersteuning vanuit de organisatie (circa 42%) en in mindere mate ondersteuning door de METC (circa 5%) of door zowel de organisatie als de METC (circa 20%).

Uit de voorbeelden die geïnterviewden in het kader van deze evaluatie hebben gegeven is op te maken dat de druk op investigator-initiated onderzoek verder is vergroot, doordat zij over het algemeen minder ondersteuning krijgen vanuit hun instelling dan bijvoorbeeld onderzoekers bij industry-sponsored onderzoek. In interviews met secretarissen van METC's wordt met name aandacht gevraagd voor dit probleem waar het gaat om onderzoek dat onder de Europese verordeningen valt, voor regulier WMO onderzoek speelt dit volgens hen minder. In paragraaf 2.9.4 is al aan de orde gekomen dat de gevolgen van de Europese verordeningen veel meer voelbaar zijn voor investigator-initiated onderzoek dan voor industry-sponsored onderzoek. Het kost hen bijvoorbeeld meer moeite om zich nieuwe procedures eigen te maken, doordat zij vaker eenmalig onderzoeksprotocollen indienen, terwijl de onderzoekers bij industry-sponsored onderzoek een grotere ondersteuning hebben in de organisatie. Met name het gemis aan ondersteuning in de onderzoekinstellingen wordt als een belangrijk obstakel gezien voor individuele (academische) onderzoekers. Ook de termijnen voor het indienen van onderzoeksprotocollen onder de CTR worden door hen als te kort ervaren.

In een interview met een andere secretaris van een METC komt naar voren dat het lastig is voor onderzoekers om multicenter onderzoek uit te voeren, omdat elke instelling zijn eigen eisen stelt. Dat betekent dat het veel tijd kost om uit te zoeken hoe een onderzoeksprotocol moet worden ingediend, waardoor onderzoekers het idee kunnen krijgen om dan maar niet in te dienen. Deze METC verwijst naar het programma Ontregel het onderzoek dat in 2019 is opgezet om toenemende administratiedruk en toenemende regeldruk onder de aandacht te brengen.⁶⁰⁰ Uit dat initiatief komt volgens de geïnterviewde voor METC's naar voren dat bekeken moet worden of alle documenten die worden gevraagd ook echt nodig zijn. Ook vraagt de geïnterviewde zich af of een lichtere vorm van een toetsingsprocedure kan worden voorgeschreven wanneer het om minimaal invasieve onderzoeken gaat.

Ten slotte geeft een secretaris van een METC aan dat zij investigator-initiated onderzoek zo goed mogelijk proberen te faciliteren en bij te sturen door bijvoorbeeld advies. Zoals in paragraaf 2.9.4 is beschreven komt echter in de focusgroep met METC-secretarissen naar voren dat de meeste METC's het lastig vinden om onderzoekers goed te ondersteunen, enerzijds omdat de onafhankelijkheid in het geding kan komen en anderzijds omdat de toetsende taak van de METC meer tijd kost waardoor er minder aandacht naar die ondersteuningsrol kan uitgaan.

Verschillende organisaties, zoals de DCRF en DORP, bevorderen samenwerking tussen instanties zodat onderzoek beter gefaciliteerd kan worden. Door middel van werkgroepen, contact tussen onderzoekers en instituties wordt het gesprek aangegaan voor het inrichten van onderzoek en worden aanbevelingen gedaan voor het veld. Een voorbeeld is dat de DCRF bijvoorbeeld informeert

600 Ontregel het Onderzoek | ontregelhetonderzoek.nl

over het ontstaan van een Veldnorm Toetsing en Kwaliteitsborging voor WMO-plichtige zorgevaluaties, die sinds 1 maart 2023 van kracht is en helpt om de opstart en uitvoering van WMO-plichtige zorgevaluaties te versnellen en te vergemakkelijken.⁶⁰¹ Een ander voorbeeld is dat DORP een 'clinical trial roadmap' heeft ontwikkeld om klinisch oncologisch onderzoek door (academische) onderzoekers optimaal te kunnen ondersteunen.⁶⁰²

In een focusgroep hebben we (academisch) onderzoekers zelf aan het woord gelaten. Zij geven aan dat zij voor de inhoudelijke vraagstelling en het bedenken van de onderzoeksopzet uiteraard ondersteuning krijgen van hun promotor, maar dat er minder ondersteuning beschikbaar is voor de uitwerking van het onderzoeksvoorstel conform de juiste regelgeving. Bij verschillende universitair medische centra wordt daarvoor ondersteuning aangeboden, maar dat is nog niet overal het geval. Bij één universitair medisch centrum zijn bijvoorbeeld digitale platform workflows ingericht, waarmee volgens hen de kwaliteit van de aanvraag wordt verbeterd. Ook kan bij een consultatiecentrum patiëntgebonden onderzoek expertise op het gebied van methodologie en statistiek worden gevraagd. Bij een ander universitair medisch centrum is een epidemioloog aangesteld om vragen te beantwoorden, maar deze werd al gauw overspoeld door vragen, waardoor dat niet als structurele oplossing wordt gezien. Een derde voorbeeld is dat vanuit een universitair medisch centrum wordt meegedacht bij de monitoring en voor dat onderwerp wordt dan ook meegedacht welke regelgeving van toepassing is. Een knelpunt bij dat voorbeeld is volgens de gesprekspartner dat de hulp eigenlijk te laat komt, omdat deze pas geboden wordt als het onderzoek al is opgestart.

De gesprekspartners tijdens de focusgroep geven aan dat er veel tijd wordt besteed aan het uitzoeken hoe het precies moet worden geregeld, en dat met name arts-assistenten daar veel tijd aan kwijt zijn naast hun hoofdwerkzaamheden. Dit heeft tot gevolg dat onderzoek onnodig wordt vertraagd, maar ook bestaat het risico dat onderzoeken niet meer worden opgestart. Volgens de gesprekspartners is er nog winst te behalen in het verspreiden van basiskennis over compliance en wet- en regelgeving voor startende onderzoekers. Zij zijn benieuwd hoe het gaat verlopen wanneer in het Europees indienportaal aanvragen worden gestart, men kijkt op tegen de complexiteit van de aanvragen. Ten slotte ervaren de gesprekspartners dubbel werk als protocollen op verschillende plekken moeten worden ingediend. Het zou volgens hen behulpzaam zijn wanneer op één centraal punt protocollen ingevoerd konden worden, waarna het verdeeld wordt naar de juiste toetsingscommissie.

6.5 Analyse en deelconclusie

6.5.1 WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek

De problematiek van wel of niet WMO-plichtig onderzoek houdt de gelederen al jaren bezig. Uit het empirisch onderzoek blijkt dat de reikwijdte van de WMO net als bij eerdere evaluaties een aandachtspunt blijft; hoewel het percentage respondenten bij de toetsingscommissies dat vindt dat de reikwijdte duidelijk is, is toegenomen (respondenten METC's ongeveer twee derde en bij de CCMO

601 Veldnorm toetsing en kwaliteitsborging voor WMO-plichtige zorgevaluaties: sneller en gemakkelijker! | dcrfonline.nl.

602 Clinical trial roadmap | researchplatform-dorp.nl.

ongeveer de helft van de respondenten), komt in de kwalitatieve onderzoeksmethoden geregeld terug dat het grijze gebied tot vragen leidt en dat met name een duidelijk toetsingskader ontbreekt. De reikwijdtediscussie leidde er, mede naar aanleiding van een aanbeveling bij de derde evaluatie van de WMO, toe dat er vanuit het veld diverse initiatieven zijn ondernomen om tot een meer eenduidig toetsingskader te komen. Deze zelfregulering door veldpartijen is – zeker op korte termijn – onvermijdelijk en noodzakelijk. Bijvoorbeeld in het bij elkaar brengen van de Europese verordeningen, WzI en WMO, zodat METC, indieners en onderzoeksdeelnemers weten waar ze aan toe zijn. Door één van deze initiatieven kunnen nu op de website <https://nwmostudies.nl/> formulieren worden gedownload om niet-WMO-plichtig onderzoek systematisch te laten beoordelen. Dit biedt echter geen leidraad om te beoordelen of bepaald onderzoek nu wel of niet WMO-plichtig is. De CCMO raadt op zijn website aan om voor deze vraag een METC te raadplegen.⁶⁰³ De *Werkgroep toetsingskader* van het VWS-programma Regedruk Onderzoek, heeft een toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek ontwikkeld. Het toetsingskader is complementair aan de andere veldafspraken over toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek. Het hanteert een ruimer begrip van toetsing dan gebruikelijk voor bijvoorbeeld WMO-plichtig onderzoek, en behandelt – op hoofdlijnen – het gehele spectrum van aspecten die in de praktijk een rol spelen bij (controle van) het opstarten van onderzoek: de wetenschappelijke kwaliteit en waarde, ethische aspecten, privacy en gegevensbescherming, datamanagement, lokale uitvoerbaarheid en juridische borging.

Doordat niet-WMO-plichtig onderzoek door een verschillend palet aan commissies wordt beoordeeld, kunnen de criteria van toetsing sterk uiteenlopen. In deze evaluatie hebben we geen onderzoek gedaan naar deze verschillende commissies. Wel blijkt uit de evaluatie dat er qua toetsing verschillen blijken te bestaan tussen METC's, met name doordat er geen formele wettelijke kaders kent, er geen uniform toetsingskader beschikbaar is en METC's volgens indieners van onderzoeksprotocollen elkaars beoordelingen niet erkennen, waardoor het onderzoek bij meerdere instanties moet worden ingediend. De beoordeling van niet-WMO-aanvragen vormt een behoorlijk belastende taak voor het dagelijks bestuur en de ambtelijk secretarissen indien deze is ondergebracht bij een METC. Zowel bij toetsingscommissies als bij indieners van onderzoeksprotocollen is er behoefte aan meer uniformiteit. Er zijn om die reden regionale harmonisatieprogramma's gestart.

In deze evaluatie is ter vergelijking naar de situatie in Frankrijk gekeken (op basis van literatuur en de website van de centrale toetsende instantie (ANSM)). Daar blijkt sinds 2016 een systeem van risicoclassificatie te bestaan, waarbij drie categorieën worden onderscheiden. Men zou geplaatst in de Nederlandse context kunnen spreken van het bestaan van twee 'light'-categorieën naast de qua risico hoogste, strenge categorie. Achterliggende veronderstelling in Frankrijk is dat deze categorieën tot meer helderheid bij kwalificatie van onderzoek leiden en vanwege de gedetailleerde publiekrechtelijke regeling tot eenduidigheid. Dit geldt in elk geval voor het type commissie die beoordeelt, namelijk de regionale CPP. Maar ook zouden verschillen tussen deze commissies met gedetailleerde criteria niet groot moeten zijn. Met uitzondering van retrospectieve onderzoeken met patiëntendossiers valt elk type medisch-wetenschappelijk onderzoek in Frankrijk onder een wettelijke regeling. Er is – anders dan voor Nederland – door ons geen eigen empirisch onderzoek gedaan onder

603 Wet- en regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek | Uw onderzoek: MWN-plichtig of niet? | ccmo.nl

leden van de ANSM en de CPP's en andere betrokkenen. In de wellicht beperkte zoektocht werden verder geen publicaties over de werking van dit systeem aangetroffen. Over de uitwerking van het Franse systeem in de praktijk kunnen in dit onderzoek dus geen uitspraken worden gedaan. Wezenlijk verschil tussen Nederland en Frankrijk is dat Nederland de niet-WMO-problematiek momenteel zoekt in zelfregulering, terwijl Frankrijk gekozen heeft voor publiekrechtelijke regelgeving.

6.5.2 Nederland als aantrekkelijk onderzoeksland

Investigator-initiated onderzoek levert een wezenlijke bijdrage aan de ontwikkeling van de geneeskunde. Het gaat om fundamenteel onderzoek, onderzoek bij zeldzame ziekten en onderzoek naar de klinische praktijk. Dit type onderzoek wordt in de literatuur gezien als wezenlijk onderzoek waarin andere vragen worden beantwoord dan in de gebruikelijke (grootschalige) gesponsorde geneesmiddelen- en medische hulpmiddelen onderzoek.

In de literatuur komt naar voren dat investigator-initiated onderzoek veel werk is voor de individuele onderzoeker. Dit blijkt ook uit het empirisch onderzoek. Deze lasten voor investigator-initiated onderzoek zijn vergroot door onder meer de Europese verordeningen en de verschillende procedures bij METC's; hierdoor ligt er op onderzoekers een grotere druk. De knelpunten waar het om gaat zijn met name administratief van aard, zoals het uitzoeken welke procedures gevolgd moeten worden. De academische onderzoekers ervaren een gebrek aan ondersteuning. Hoewel er soms al wel procedures of ondersteuning beschikbaar is of wordt gemaakt, is dat nog niet overal zo. METC's zien over het algemeen geen taak voor henzelf voor de ondersteuning, hoewel dit vanuit sommige METC wel wordt geboden.

Dat (academische) onderzoekers onvoldoende steun ervaren vanuit de eigen instellingen en vanuit de METC's, werd ook in de derde evaluatie van de WMO gerapporteerd. Toen is aanbevolen dat instellingen maatregelen moeten treffen, zoals het inrichten van een informatieloket, zodat die ondersteuning kon worden verbeterd. Uit de voorbeelden in het empirisch onderzoek blijkt dat instellingen zich wel bewust zijn van de ondersteuningsbehoefte en dat daarop ook maatregelen worden ingezet, maar dit is kennelijk onvoldoende om – ook gezien nieuwe ontwikkelingen – hieraan te voldoen.

De urgentie van het verbeteren van de ondersteuning aan investigator-initiated onderzoek is sinds de vorige wetsevaluatie door complexere regelgeving alleen maar toegenomen. Daarvoor is nodig dat de ondersteuningsbehoefte van onderzoekers verder in kaart wordt gebracht en een goede ondersteuningsstructuur neer wordt gezet in de instellingen.

7

Conclusies en aanbevelingen

7.1 Inleiding

Dit rapport bevat zowel de vierde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (Deel A) als de daarmee samenhangende evaluatie van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) als zelfstandig bestuursorgaan (zbo) (Deel B). Tot slot gaan we in op de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem (Deel C).

Het doel van deze evaluaties is de algemene werking en effectiviteit van de WMO in de praktijk te evalueren alsmede de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO.

Centrale onderzoeksvragen van de evaluaties

De vierde evaluatie WMO

Bereikt de WMO zijn doelstellingen, namelijk het beschermen van proefpersonen terwijl tegelijkertijd de voortgang van medische wetenschap niet onnodig wordt belemmerd? Is het huidige toetsingssysteem toekomstbestendig, gelet op de doelstellingen van de wet en de Europese ontwikkelingen en is er aanleiding om de wet aan te passen?

Kaderwet zbo-evaluatie CCMO

In hoeverre heeft de CCMO in de periode 2017-2022 haar (wettelijke) taken doeltreffend en doelmatig uitgevoerd, hoe wordt door stakeholders gedacht over de taakuitvoering van de CCMO en in hoeverre is het wenselijk om de taakuitoefening als zelfstandig bestuursorgaan op deze manier vorm te geven, mede gezien de implementatie van Europese verordeningen?

Opzet van het rapport

Deel A van het rapport schetst het functioneren van de WMO sinds de derde wetsevaluatie. Belangrijke ontwikkelingen sinds 2017 zijn het van kracht worden van vier Europese verordeningen die in meer of mindere mate diep ingrijpen op de WMO te weten de AVG (bescherming persoonsgegevens), de CTR (klinisch-wetenschappelijk onderzoek bij proefpersonen), de MDR

(medische hulpmiddelen) en de IVDR (medische laboratoriumtests). Delen van de WMO zijn door deze drie laatstgenoemde Europese verordeningen vervangen.

Deel B schetst een beeld van de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het functioneren van de CCMO. Daartoe zijn de taken, de samenstelling en de organisatie van de CCMO onder de loep genomen.

In Deel C zijn de bevindingen van de delen A en B samengebracht in het licht van de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem. Daarin is naast genoemde Europeesrechtelijke ontwikkelingen aandacht besteed aan het onderscheid tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek, de voorbereiding op ingrijpende en snelle (toekomstige) technologische ontwikkelingen als kunstmatig (of artificiële) intelligentie (AI) en het bevorderen van diversiteit van onderzoek.

Onderzoekbenadering en onderzoeksmethoden

De onderzoekbenadering van dit rapport heeft een thematisch aanpak.

Naast de algemene werking is de evaluatie van de WMO toegespitst op vier thema's met elk bijbehorende onderzoeksvragen. Deze vier thema's luiden als volgt:

- Thema 1: WMO en Europese regelgeving
- Thema 2: De bescherming en participatie van proefpersonen
- Thema 3: Het functioneren van de CCMO en METC's
- Thema 4: De toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

Wij hebben diverse vormen van onderzoeksmethoden aangewend. Er vond onderzoek plaats naar onder meer beleidsstukken en literatuuronderzoek. Verder hebben we interviews, vragenlijstonderzoek onder leden van toetsingscommissies en indieners van onderzoeksprotocollen en focusgroepen uitgevoerd. De gesprekken en focusgroepen vonden onder meer plaats met voorzitters en secretarissen van de METC's, medewerkers bij de CCMO, de IGJ, indieners van onderzoeksprotocollen en proefpersonen. Wij hebben diverse onderzoeksmethoden gehanteerd vanuit juridische, sociaalwetenschappelijke en beleidswetenschappelijke disciplines. Voor de uitgebreide beschrijving van de aanpak van de evaluaties zie paragraaf 1.5 van dit rapport.

7.2 WMO en Europese regelgeving

In deze paragraaf staat het systeem van de WMO centraal in relatie tot Europese regelgeving, dat wil zeggen regels van de EU. Sinds de laatste evaluatie van de WMO zijn zowel op nationaal niveau, als op Europees niveau belangrijke wijzigingen doorgevoerd die invloed hebben op het systeem en de toepassing van de wet. In dat kader geven we een antwoord op de onderzoeksvragen van thema 1:

- 1.1 Wat voor gevolgen hebben recente Europese verordeningen voor de WMO, het systeem en de reikwijdte van deze wet?

- 1.2 Is het bestaande onderscheid tussen wel en niet WMO-plichtig onderzoek handhaafbaar?
- 1.3 Is de scheiding tussen het systeem van toetsing van geneesmiddelenonderzoek en van het verkrijgen van een handelsvergunning voor geneesmiddelen in overeenstemming met de Europese normen? Hetzelfde geldt voor het systeem van toetsing van onderzoek met medische hulpmiddelen en de markttoelating van medische hulpmiddelen.
- 1.4 Sluit het Nederlandse decentrale systeem van toetsing (inclusief de integrale beoordeling) voldoende aan op de verantwoordelijkheden en taken die Nederland heeft op basis van de Europese verordeningen?
- 1.5 Zijn de Nederlandse beleidsactoren (VWS en de toezichthouders) en de CCMO in staat om de uitzonderingspositie die het Nederlandse systeem inneemt, voldoende in Europese gremia onder de aandacht te brengen?

Het juridisch en empirisch onderzoek heeft samengevat het volgende aangetoond. Deze paragraaf bouwt voort op de deelconclusie die in paragraaf 2.10 is gepresenteerd.

In deze paragraaf wordt nog niet bij elk onderwerp een aanbeveling gegeven, maar aanbevelingen in andere paragrafen bouwen voort op de conclusies van die onderwerpen uit dit deelthema.

Impact van de Europese verordeningen op (de reikwijdte van) de WMO

Sinds de derde wetsevaluatie zijn vier Europese verordeningen van toepassing verklaard, te weten de AVG, de CTR, de MDR en de IVDR. Uit het onderzoek dat wij verricht hebben blijkt dat de laatste drie Europese verordeningen een grote impact hebben op (de reikwijdte van) de WMO. Om aan de vereisten uit de CTR, de MDR en de IVDR te voldoen heeft de wetgever de tekst van de WMO op een aantal punten aangepast. In paragraaf 2.4.2 worden deze en andere noemenswaardige veranderingen in de WMO opgesomd. De wetgever heeft ervoor gekozen om in de WMO direct naar de Europese verordeningen te verwijzen en bepaalde artikelen van de WMO buiten toepassing te verklaren. De WMO krijgt hierdoor meer de functie van kaderwet of raamwet. Hierdoor hebben stakeholders (onderzoekers, leden van de METC, leden van de CCMO) niet alleen kennis nodig van de inhoud van de WMO, maar ook van de inhoud van de CTR, de MDR en de IVDR. Het is dan ook belangrijk dat hier voldoende training en scholingsmogelijkheden voor beschikbaar zijn. Het belang van het hebben van deze inhoudelijke kennis van deze Europese verordeningen blijkt onder andere uit de kerncijfers die wij in paragraaf 2.2 en 2.10.1 presenteren in het rapport; sinds de invoering van de Europese verordeningen wordt meer dan de helft van de onderzoeksdossiers getoetst aan de Europese verordeningen (in 2022: 45% CTR; 15% MDR/IVDR). Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat respondenten van de toetsingscommissies over het algemeen vinden dat er voldoende kennis is van de verordeningen binnen hun eigen toetsingscommissie en dat het voor hen duidelijk is wanneer welk toetsingskader toegepast moet worden. Wel komt uit de interviews naar voren dat door de invoering van de Europese verordeningen de complexiteit van het toetsingssysteem is toegenomen en worden verschillende daaraan verbonden knelpunten benoemd. Het lijkt erop dat de toepasselijke toetsingskaders voor onderzoekers tot meer onduidelijkheid leidt. Voor de bevindingen en de conclusies betreffende het systeem van toetsing zie verder hierna.

Dat de WMO niet (meer) op zichzelf staat wordt ook duidelijk als we kijken naar het ethisch en juridisch speelveld waarin de WMO zich bevindt. Het verrichten van onderzoek kent een aantal vaste

principes en waarden. Het is belangrijk dat bescherming van de proefpersonen niet enkel met wetgeving wordt geborgd. Aangezien het verrichten van onderzoek met mensen dynamisch blijft door allerlei ontwikkelingen of nieuwe inzichten. Het juridisch speelveld laat zien dat Nederland gebonden is aan tal van internationale- en EU-verdragen, richtlijnen, richtsnoeren en normen/ (gedrags)codes, die mede invulling geven aan belangrijke elementen uit de WMO.

Om te bepalen welk wettelijk systeem en het daarin vastgelegd toetsingssysteem van toepassing is op het medisch-wetenschappelijk onderzoek moet de WMO bekeken worden in samenhang met de CTR, de MDR en de IVDR. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen – dat valt onder de reikwijdte van de betreffende Europese verordeningen (zie daarvoor paragraaf 2.4) – worden getoetst onder het systeem van de Europese verordening. Zoals hiervoor aangegeven heeft de wetgever voor dergelijk onderzoek bepaalde bepalingen uit de WMO buiten toepassing verklaard. Dit wil niet zeggen dat de hele WMO buiten toepassing wordt verklaard als het onderzoek valt onder de reikwijdte van de CTR, de MDR of de IVDR. We kunnen wel concluderen dat de reikwijdte van de WMO kleiner is geworden en dat het systeem van de wet door de invoering van Europese verordeningen nog complexer is geworden. Ondanks deze toename aan complexiteit, wordt van onderzoekers, leden van de METC's, en leden van de CCMO, verwacht dat zij beschikken over gedegen kennis van zowel de samenloop van de WMO met de Europese verordeningen als inhoudelijke kennis van de verschillende Europese verordeningen.

Aanbeveling 1 Aan de CCMO – Zorg in samenspraak met de NVMETC, de NFU en de NVZ voor voldoende aanbod aan training en scholingsmogelijkheden voor onderzoekers, leden van de METC's en leden van de CCMO, betreffende de samenloop van de WMO met de verschillende Europese verordeningen en de inhoud van de Europese verordeningen.

AVG

Een belangrijke constatering in de derde wetsevaluatie is het feit dat de in de WMO neergelegde bepalingen (met name art. 3 WMO) niet goed toepasbaar zijn op onderzoek waarbij de risico's inzake de bescherming van persoonsgegevens van proefpersonen centraal staan. Artikel 12 van de WMO is weinig specifiek en laat veel ruimte voor interpretatie. Hierdoor bestaat de kans dat toetsingscommissies dit artikel verschillend interpreteren en dat op dit punt verschillend getoetst wordt. Dit zou de rechtszekerheid in gevaar brengen. Geadviseerd werd zorg te dragen voor de ontwikkeling van een 'privacykader' voor WMO-onderzoek. Dit gewenste 'privacykader' heeft de Minister van VWS niet tot stand gebracht.

Wel is sinds de derde wetsevaluatie naast de CTR, de MDR en de IVDR ook de AVG van kracht geworden. De AVG heeft als doel natuurlijke persoon te beschermen bij de verwerking van persoonsgegevens. Deze verordening heeft op zichzelf geen invloed op de reikwijdte (discussie) van de WMO, maar roept wel andere vragen op, zoals de vraag naar verenigbaarheid van de AVG met de CTR, de MDR en de IVDR betreffende het hergebruik van persoonsgegevens verkregen uit medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zo zal moeten worden uitgezocht of de rechten die de proefpersoon toekomt vanuit mensenrechtelijk perspectief nog wel voldoende worden gewaarborgd.

Om duidelijkheid te verschaffen over de gevolgen van de AVG voor de uitvoering van de WMO zijn (zoals uiteengezet in par. 2.4.2) door verschillende veldpartijen initiatieven genomen. In januari 2022 is de gedragscode gezondheidsonderzoek gepubliceerd door COREON. Deze gedragscode gezondheidsonderzoek heeft betrekking op het verantwoord omgaan met (persoons)gegevens en lichaamsmateriaal bij gezondheidsonderzoek. Ondanks dat er brede consensus bestaat over de inhoudelijke normen van de gedragscode bij de veldpartijen, is deze niet ter beoordeling voorgelegd aan de Autoriteit Persoonsgegevens (AP). Hierdoor is het geen officieel vastgesteld 'privacykader'; de CCMO verwijst op haar website wel expliciet naar de gedragscode en omschrijft deze als "een nadere uitleg van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), de Uitvoeringswet AVG en de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo)."

Impact van de Europese verordeningen op het systeem van toetsing

Om te bepalen onder welk toetsingsregime (toetsingsprocedure en toepasselijke toetsingskaders) het onderzoek getoetst gaat worden, is het thans noodzakelijk te weten of toetsing op grond van de WMO – al dan niet in samenhang met de CTR, de MDR of de IVDR – nodig is. Sinds de voornoemde Europese verordeningen van toepassing zijn verklaard moet naast de definitie 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' onder de WMO ook naar de definities van 'medisch-wetenschappelijk onderzoek uit de verschillende Europese verordeningen gekeken worden om te bepalen of het medisch-wetenschappelijk onderzoek gekwalificeerd kan worden als WMO-plichtig dan wel CTR-, MDR- of IVDR-plichtig onderzoek. Zie voor de verschillende definities paragraaf 2.5. De afbakening tussen niet-WMO-plichtig en WMO-plichtig onderzoek is door de Europese verordeningen niet enkel meer aan nationale wetgeving gebonden. De Europese verordeningen zorgen voor een verscherping tussen niet-WMO-plichtig en WMO-plichtig onderzoek. Uit de resultaten van deze evaluatie blijkt dat het verschil in regulering tussen toetsing van WMO-plichtig onderzoek en toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek fors is toegenomen.

Toetsing van WMO-plichtig onderzoek

Het van kracht worden van de CTR, MDR en IVDR heeft de afbakening van de juiste toetsingsprocedure en toepasselijke toetsingskaders voor de praktijk wel complexer gemaakt. Met name het van toepassing verklaren van de CTR heeft op dit moment voor een grote wijziging gezorgd aangaande het toetsen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Een belangrijk wijziging is dat er een scheiding is aangebracht tussen een 'deel-1-beoordeling' (medisch-wetenschappelijke en productbeoordeling) en een 'deel-2-beoordeling' (beoordeling van de overige – grotendeels ethische – aspecten). De EU-lidstaten waarin het onderzoek zal plaatsvinden zijn, gezamenlijk verantwoordelijk voor de deel-1-beoordeling. Binnen die systematiek is er steeds één lidstaat die het beoordelingsrapport over deel 1 opstelt ('rapporterend lidstaat'). Deze moet de inhoud van het beoordelingsrapport afstemmen met de andere betrokken lidstaten ('betrokken lidstaten'). Voor de deel-2 beoordeling is iedere lidstaat afzonderlijk verantwoordelijk. Die beslist dus op basis van beide beoordelingen over de uitvoering van het onderzoek binnen de betreffende lidstaat.

Om de gecoördineerde procedures mogelijk te maken en om informatiestromen tussen opdrachtgever en lidstaten en tussen lidstaten onderling te vergemakkelijken, is het "Clinical Trial

Information System” (CTIS) opgezet. Uit de praktijk blijkt dat behoorlijke implementatieproblemen met het systeem ervaren worden door de CCMO, de METC’s en indieners van onderzoeksprotocollen. Met name de rigiditeit van het systeem en de vele bugs zorgen voor problemen.

Naast de implementatieproblemen brengt dit nieuwe toetsingsregime onder de CTR een behoorlijke administratieve lastenverzwaring met zich mee. Oorzaken daarvoor zijn onder meer een grotere rol van de CCMO bij de toetsing van protocollen die onder de Europese verordeningen vallen, een hogere werkdruk bij toetsingscommissies door onder meer korte termijnen, andere procedures zoals bij het schrijven van het beoordelingsrapport en het organiseren van voldoende expertise. Ook blijkt aan de kant van de indieners van onderzoeksprotocollen dat met name het investigator-initiated onderzoek negatieve gevolgen ondervindt van de Europese verordeningen, omdat er (te) weinig ondersteuning is bij het wegwijs worden in de nieuwe procedures.

Ten tijde van ons onderzoek bevond het toetsingsregime van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen nog in een overgangsfase. Tot 30 januari 2023 was sprake van een overgangperiode, waarin de indiener van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mocht kiezen of het onderzoek al werd getoetst via het nieuwe CITS of nog via de oude richtlijn inzake klinische proeven (CTD). Tot 31 januari 2025 krijgen onderzoekers de tijd om, de dan, nog lopende geneesmiddelenstudies te registreren in het CTIS. Door de vele bugs in het CITS, is dit nog een behoorlijke administratieve klus.

Een ander punt van aandacht betreffende het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is de dubbele betrokkenheid van het CBG in geneesmiddelendossiers. Uit deze evaluatie en de geneesmiddelenwet blijkt dat het CBG een wetenschappelijk advies mag geven aan een medicijnbedrijf of een academische instelling en vervolgens in datzelfde dossier beoordelen of zij een handelsvergunning voor het geneesmiddel verstrekken. Het CGB geeft aan dat de procedure voor het verstrekken van een handelsvergunning, voldoende waarborgen kent om onafhankelijk te kunnen oordelen. Zover bij de onderzoekers bekend is deze dubbele betrokkenheid niet in strijd met Europese normen.

Naast de CTR hebben ook het van toepassing verklaren van de MDR en de IVDR wijzigingen meegebracht. De MDR en de IVDR stellen strengere eisen aan zowel de producten zelf als aan de aangemelde instanties, en bevatten ook een aantal wijzigingen in het risico-classificatiesysteem. Zo blijkt dat de fabrikant verplicht is om voor elk medisch hulpmiddel een systeem van post-market surveillance op te zetten op een manier die evenredig is met de risicoklasse en die passend is voor het soort hulpmiddel. Daarnaast blijkt het risico-classificatiesysteem in de MDR te zijn gewijzigd in de zin dat meer medisch hulpmiddelen zijn ingedeeld in een hogere risicoklasse, en dus aan strengere eisen moeten voldoen om in aanmerking te komen voor markttoelating. Met de IVDR is voor IVD’s ook een nieuw risicoclassificatiesysteem ingevoerd, vergelijkbaar met dat in de MDR, dat in de plaats komt van het gebruik van lijsten met hoger risico-producten. Dit heeft tot gevolg dat een groot deel van de producten nu een CE-markering nodig hebben en daardoor ook door een aangemelde instantie (een METC of de CCMO) moeten worden beoordeeld, terwijl dat onder de oude regelgeving niet werd vereist. Wij verwachten dat dit een lastenverzwaring voor de METC en CCMO met zich meebrengt. Een ander aandachtspunt is dat METC’s verplicht zijn een medisch hulpmiddelenexpert aan te stellen,

om onderzoek naar medische hulpmiddelen (voor in-vitrodiagnostiek) te mogen beoordelen. Wij vragen ons af of de METC's in het huidige decentrale toetsingssysteem in staat zijn aan deze eisen te voldoen. Voor de bevindingen en de conclusies betreffende het decentrale systeem zie verder hierna.

Toetsing van niet-WMO-plichtig onderzoek

Valt onderzoek buiten de reikwijdte van de WMO, dan wordt het onderzoek gekwalificeerd als niet-WMO-plichtig. De toetsing van het onderzoek wordt dan overgelaten aan tal van 'niet-WMO-commissies', zoals privacycommissies, ethische commissies en biobanktoetsingscommissies. In de derde wetsevaluatie hebben de onderzoekers de Minister van VWS aanbevolen een onderzoek in gang te zetten ter verkenning van belangrijkste categorieën van medisch-wetenschappelijk onderzoek die niet onder de WMO vallen en op welke wijze de toetsing van dergelijk onderzoek het beste geregeld kan worden. Wat blijkt is dat er een variatie aan toetsingskaders zijn opgesteld door verschillende veldpartijen.

In 2021 heeft het Ministerie van VWS het programma *Regeldruk in onderzoek* gestart, gericht op het verminderen van de regeldruk in gezondheidsonderzoek en tegelijkertijd het borgen van een goede toetsing voor zowel WMO-plichtig als niet-WMO-plichtig onderzoek. Dit heeft '*het toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek*' opgeleverd. Het toetsingskader is complementair aan de hiervoor genoemde reeds bestaande veldafspraken over toetsing van niet-WMO-plichtig-onderzoek. Het hanteert een ruimer begrip van toetsing dan gebruikelijk voor bijvoorbeeld WMO-plichtig onderzoek, en behandelt – op hoofdlijnen – het gehele spectrum van aspecten die in de praktijk een rol spelen bij (controle van) het opstarten van onderzoek: de wetenschappelijke kwaliteit en waarde, ethische aspecten, privacy en gegevensbescherming, datamanagement, lokale uitvoerbaarheid en juridische borging. Zoals al op te maken is uit de naamgeving van dat document gaat het hier enkel nog om een kader, de exacte uitwerking ontbreekt op dit moment nog, maar veldpartijen staan klaar om hier invulling aan te gaan geven.

Wel kan geconcludeerd worden – uit alle initiatieven die door het veld genomen zijn – dat het onderzoeksveld zijn uiterste best doet om zelfregulering te ontwikkelen en dat behoefte aan erkende (wettelijk) gereguleerde duidelijkheid bestaat.

Decentrale toetsingssysteem in Europees perspectief

Nederland is niet uniek als het gaat om decentralisatie van toetsing. Het hebben van een decentraal toetsingssysteem is onder de CTR, MDR en IVDR toegestaan. Andere landen (zie casus Frankrijk bijlage Q) kennen dan ook decentrale elementen, maar daar zijn, zover we hebben kunnen nagaan, de toetsingscommissies niet formeel verbonden aan instellingen die ook als verrichter/indieners opereren. De integrale beoordeling van medische en ethische aspecten lijkt een uniek kenmerk van de wijze van toetsing in Nederland. Deze integrale beoordeling wordt als positief ervaren en zou meer onder de aandacht mogen worden gebracht binnen Europa. Een sterk punt aan het Nederlandse systeem is dat door de geïntegreerde beoordelingen bij METC's er geen problemen ontstaan bij combinatiestudies (onderzoek dat onder verschillende verordeningen valt, bijvoorbeeld omdat het over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen gaat). Een knelpunt van de decentralisatie van het

toetsingssysteem is dat er veel verschillende werkwijzen zijn. De verordeningen en de interpretatie daarvan door de toetsingscommissies hebben dit probleem van differentiatie in de beoordeling door toetsingscommissies dat al bestond verder vergroot.

De Europese verordeningen stellen een aantal eisen aan de beoordelende organen. Deze eisen brengen een uitdaging met zich mee wat betreft de expertises die onderdeel moeten uitmaken van een beoordelend orgaan. Gezien de voorbeelden uit het empirisch onderzoek vragen wij ons af of in het huidige decentrale systeem alle METC's in staat zijn om voldoende expertise in huis te halen. Daarnaast blijkt uit de audit van de EU – in het kader van de voorbereidingen voor de invoering van de CTR-verordening – dat de (instellingsgebonden) METC's niet voldoen aan de vereiste onafhankelijkheid uit de Europese verordeningen. In het belang van de bescherming van de proefpersoon en de onafhankelijke beoordeling van een onderzoeksprotocol in Europees verband, is – een schijn van – afhankelijk niet wenselijk.

Een ander aandachtspunt is de vertegenwoordiging van Nederland in Europa. In Europa worden de lidstaten vertegenwoordigd door de national competent authorities (de bevoegde instanties); voor elk land kan daarvoor één persoon/instantie worden afgevaardigd. Vanuit Nederland wisselt deze vertegenwoordiging afhankelijk van de soort bijeenkomst tussen de CBG en de CCMO. De betrokkenheid van de CCMO in Europa neemt in omvang toe. De invloed van de CCMO in Europa laat zich met name uitstrekken tot het aandacht geven aan bepaalde aspecten die in Nederland belangrijk worden gevonden, zoals de geïntegreerde beoordeling, ethiek, patiëntenparticipatie en methodologie. Om in Europa een goed standpunt in te kunnen nemen – over de snelle ontwikkelingen die gaande zijn – is samenwerking vereist, dit kost tijd en tijd blijkt schaars. In het belang van een gedegen toetsing, waarin ook de ethische afweging voldoende aandacht krijgt, vinden wij het van belang dat de integrale beoordeling voldoende in Europese gremia onder de aandacht wordt gebracht. Uit onderzoek blijkt dat de CCMO hiertoe al stappen heeft gezet. Het is dan ook wenselijk dat voor dergelijke belangrijke initiatieven tijd en geld wordt vrijgemaakt.

7.3 Bescherming van proefpersonen

Het onderzoek naar de bescherming en participatie van proefpersonen heeft zich toegespitst op het onderzoeken van het wervingsmateriaal, het informed consent en de proefpersonenverzekering. Daarnaast hebben we gekeken naar de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek en is de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen onderzocht, alsmede medisch-wetenschappelijk onderzoek met irreversibele ingrepen. Daarbij hebben wij – vanuit thema 2 – antwoord gegeven op de volgende onderzoeksvragen:

- 2.1 Wat voor eisen dienen te worden gesteld aan wervingsmateriaal voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek?
- 2.2 Is de situatie voor het naleven van het vereiste van informed consent verbeterd sinds de derde evaluatie? Is de informatie die proefpersonen ontvangen – zowel schriftelijk als mondeling – adequaat en is hierop voldoende toezicht door de METC's en de CCMO? Is er voldoende tijd voor

- een weloverwogen beslissing? Voldoet het verkrijgen van informed consent anderszins aan de mensenrechtelijke eisen?
- 2.3 Is de positie van proefpersonen en in het bijzonder wilsonbekwame proefpersonen en kinderen en patiënten die geïncludeerd worden in onderzoek waarin sprake is van spoedsituaties in overeenstemming met de mensenrechten?
 - 2.4 Beschermt de wettelijke regeling rond de proefpersonenverzekering de proefpersoon nog adequaat, mede in het licht van nieuwe technologische ontwikkelingen?
 - 2.5 Eist een onderzoek met vanwege het medisch-wetenschappelijk onderzoek toegepaste irreversibele ingrepen een ander regime dan onderzoek waarbij de gevolgen kunnen worden teruggedraaid?

Het juridisch en empirisch onderzoek heeft samengevat het volgende aangetoond en geleid tot de navolgende aanbevelingen. Deze paragraaf bouwt voort op de deelconclusie die in paragraaf 3.5 is gepresenteerd.

Wervingsmateriaal

Er zijn weinig regels specifiek gericht op wervingsmateriaal. Voorts blijkt dat wervingsmateriaal en de informatie ter verkrijging van informed consent vaak overlapt of samenvalt. Dat roept de vraag op of splitsing van beide onderwerpen ter bescherming van de proefpersoon wenselijk is. Noch de juridische analyse, noch de empirische analyse geven aanleiding om een wetswijziging aan te bevelen: uit het systeem van de wet volgt dat wervingsmateriaal dient te voldoen aan de algemene uitgangspunten voor patiënteninformatie.

De informatiebehoefte bij werving lijkt veelal op de kernpunten voor informed consent. Maar er is ook behoefte aan bondigheid. Wervingsmateriaal hoeft niet alomvattend te zijn, maar dient alle essentialia te bevatten betreffende het onderzoek op neutrale, begrijpelijke en eerlijke wijze. De (regels omtrent) informed consent mogen niet worden doorkruist door misleidende informatie, oneigenlijke beïnvloeding of dwang tijdens de fase van de werving. Zodoende dient ook bijzondere zorgvuldigheid te worden betracht bij de werving van kinderen en wilsonbekwame personen alsmede voor irreversibel onderzoek.

Uit het empirisch onderzoek bleek het belang van toegankelijk wervingsmateriaal en de behoefte om de toegankelijkheid te vergroten. Wervingsmateriaal is idealiter opgesteld in begrijpelijke taal, volledig, kort en bondig, (audio)visueel ondersteund, afgestemd op de persoon en doelgroep, door middel van verschillende media en is gecombineerd met een persoonlijk gesprek. Het is duidelijk dat de balans tussen toegankelijkheid/begrijpelijkheid en volledigheid van de informatie nog niet gevonden is. Tegelijkertijd kwam er een wens naar voren om toezicht op de toegankelijkheid van wervings-materiaal niet excessief te regelen.

Geconcludeerd kan worden dat er vanuit het perspectief van proefpersonenbescherming geen noodzaak is voor wijzigingen in de tamelijk ongespecificeerde eisen die worden gesteld aan wervingsmateriaal.

Informed consent

Sinds de laatste wetsevaluatie zijn er verschillende initiatieven genomen om de moeilijkheden rondom informed consent in WMO-studies op te lossen. Sommige projecten ter verbetering van de leesbaarheid van PIF's lijken nog lopend. Andere initiatieven zijn afgerond, maar worden niet geactualiseerd. Wettelijke maatregelen zijn getroffen voor onderzoek met deferred consent alsook voor onderzoek met het gebruik van gegevens en lichaamsmaterialen na het overlijden van proefpersonen. Daarnaast is ook elektronische toestemming van proefpersonen voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek onder voorwaarden thans toegestaan.

De meeste problemen die in eerdere evaluaties werden geconstateerd zijn echter niet opgelost. Bovenal blijkt uit ons onderzoek dat proefpersonen moeite blijven houden met informatie opgenomen in de PIF's. Dit komt volgens respondenten vanuit het perspectief van proefpersonen, onderzoekers en toetsingscommissies doordat het PIF naast/tegelijk met de functie van informatievoorziening een juridisch document is. Bij het vragen van informed consent aan proefpersonen moet niet alleen het PIF centraal staan maar het hele proces van de informed consent procedure. De proefpersonen die we in het kader van deze evaluatie hebben gesproken geven aan graag heldere informatie over het doel van het onderzoek en wat het kan opleveren te willen; wat het onderzoek precies inhoudt; wat er van de proefpersoon wordt verwacht; en wat dit betekent voor de belasting van de proefpersoon. Zij willen praktische informatie; informatie over veiligheid, risico's en nadelen, ook op de lange termijn; informatie over wat er met de gegevens gebeurt en informatie over vrijwilligheid en de mogelijkheid om op ieder moment de deelname te stoppen.

De onderzoeksresultaten illustreren opnieuw een spanning tussen de wensen van het individu en de doelen van onderzoek. De onderzoeksresultaten vragen niet per se om juridische aanpassingen, maar vereisen een andere wijze van informeren van proefpersonen. Leesbaarheid en toegankelijkheid van de informatie blijft een aandachtspunt, en er moet meer aandacht komen voor de andersoortige wensen van proefpersonen, bijvoorbeeld van anderstaligen en laaggeletterden. Dit laatste ook om de deelname van proefpersonen zo representatief als mogelijk te laten zijn.

Verder zijn er bijkomende ontwikkelingen waarbij lopend onderzoek naar de implicaties voor informed consent gewenst is. De implicaties van de nieuwe regels zijn potentieel significant. E-consent betekent bijvoorbeeld extra privacy risico's, en het is onduidelijk of deze voldoende gewaardeerd worden in de procedure van informed consent. Daarom zouden zij idealiter eerder onderzocht moeten worden dan pas bij de volgende evaluatie.

Zo is ook lopend onderzoek gewenst naar de procedures over informed consent in studies met componenten die zich afspelen op het snijvlak van WMO- en niet-WMO-plichtig onderzoek. Ontwikkelingen op dit snijvlak worden beschreven over het geheel van deze WMO-evaluatie. De evaluatoren speculeren hier enigszins door te concluderen dat er weinig mogelijkheden of verzamelpunten zijn ingesteld om zorgen over zulke onderzoeksopzetten of onderzoeksdilemma's te uiten op nationaal grondgebied.

Aanbeveling 2 Aan de minister van VWS – Neem initiatieven en blijf ondersteuning bieden aan initiatieven van anderen naar de verbetering van wervingsmateriaal en adequate informed consent-procedures, specifiek met het oog op het spanningsveld tussen volledigheid en helderheid van proefpersoneninformatie. Dit omvat ook ondersteuning om afgeronde initiatieven voor informed consent up to date te houden, zoals die voor minderjarigen.

Proefpersonenverzekering

Over de mate waarin de proefpersonenverzekering de noodzakelijke bescherming biedt aan proefpersonen met klachten of die schade ondervinden blijft twijfel bestaan. Er zijn nauwelijks klachten, claims en casuïstiek. Wel geven veel respondenten in het empirisch onderzoek aan dat de proefpersoneninformatie te complex is, waaronder de informatie over de proefpersonenverzekering. Ook zijn er volgens velen zoveel uitsluitingsgronden dat de vraag is of het in de praktijk mogelijk is om een succesvolle claim in te dienen bij schade na deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zo staat er in de proefpersoneninformatie vaak een uitgebreide lijst met alle mogelijke bijwerkingen; als een proefpersoon later last krijgt van een van die bijwerkingen, valt dat niet onder de verzekering, omdat iemand het risico daarop kende en heeft aanvaard met het ondertekenen van het PIF. Door de hoeveelheid en ingewikkeldheid van de informatie (onder meer door juridische formuleringen) hebben respondenten zorgen of proefpersonen de risico's kunnen overzien en of er daarmee informed consent is op het punt van de proefpersonenverzekering. Wanneer vervolgens schade ontstaat, gaat de proefpersoon een ingewikkelde procedure tegemoet waarbij de bewijslast bij hem ligt, zonder ondersteuning en in een voor de proefpersoon – vanwege de ontstane ziekte of andere schade – kwetsbare periode. De toegang tot de proefpersonenverzekering kan worden vereenvoudigd door één aanspreekpunt in te stellen voor proefpersonen die klachten of schade ondervinden door deelname aan een (medisch-)wetenschappelijk onderzoek. Dit verhoogt de kans op het krijgen van inzicht op het aantal klachten, claims en casuïstiek.

Aanbeveling 3 Aan de minister van VWS – Zorg voor één aanspreekpunt voor proefpersonen die klachten of schade ondervinden door deelname aan (medisch-)wetenschappelijk onderzoek.

De hoeveelheid uitsluitingsgronden die in de proefpersonenverzekering is opgenomen maakt het lastig om überhaupt een beroep te doen op de verzekering. Daarnaast maakt de toename van complexiteit van andere vormen van onderzoek en de toenemende rol van de proefpersoon in het medisch-wetenschappelijk onderzoek (omdat meer van de behandeling/onderzoek thuis plaatsvindt) dat de aansprakelijkheidsdiscussie binnen de verzekering toeneemt. Dat is inherent aan een schadeverzekering, omdat daarbij de aansprakelijkheid moet worden vastgesteld. Wij menen op basis van het juridisch en empirisch onderzoek dat moet worden gekeken naar een vorm van verzekering die proefpersonen en hun eventuele nageslacht bij deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek meer bescherming en zekerheid biedt.

Aanbeveling 4 Aan de minister van VWS – Zoek een alternatief voor de huidige proefpersonenverzekering. Wij denken aan een verzekeringsvorm, zoals een 'no-

fault'-compensatiesysteem, dat de meeste bescherming en zekerheid biedt voor proefpersonen en hun eventuele nageslacht bij deelname aan verschillende typen van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Zolang er geen andere verzekeringsvorm bestaat, dient het volgende te worden gewijzigd:

- 1 Herschrijf de bestaande tekst van bijlage B bij het PIF 'in positieve zin', bijvoorbeeld: 'U bent alleen verzekerd voor schade die groter is dan verwacht of die zich onverwacht voordoet door deelname aan dit onderzoek. U bent niet verzekerd voor alle andere vormen van schade (schade zoals genoemd in het PIF, schade door niet opvolgen van instructies en schade bij onderzoek naar een bestaande behandelmethode).'
- 2 Herschrijf de bestaande tekst van bijlage B bij het PIF 'in negatieve zin', bijvoorbeeld: 'U bent niet verzekerd voor schade zoals genoemd in het PIF, schade door niet opvolgen van instructies en schade bij onderzoek naar een bestaande behandelmethode. U bent alleen verzekerd voor schade die groter is dan verwacht of die zich onverwacht voordoet.'
- 3 Neem in het model-toestemmingsformulier een regel op over instemming met de omvang van de proefpersonenverzekering: 'Ik stem in met de in Bijlage B genoemde omvang en beperkingen van de proefpersonenverzekering.'
- 4 Stel een aangepast PIF en model-toestemmingsformulier op voor fase-1 onderzoek met het oog op nieuwe technologische ontwikkelingen waarvan de mogelijke impact nog niet is in te schatten en waarvoor er dus nog geen 'uitsluitingsgronden' zijn.

Zeker zolang de proefpersonenverzekering hetzelfde blijft, maar ook als die wordt aangepast, is duidelijke informatievoorziening hierover aan proefpersonen belangrijk om te kunnen voldoen aan de eis van informed consent.

Participatie en de positie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen

De WMO besteedt geen expliciete aandacht aan de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO gaat evenmin expliciet in op het meepraten en geïnformeerd worden in de besluitvorming over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen. Beide gevallen van participatie zijn inmiddels wel in de praktijk opgenomen als aandachtspunten.

Over de bescherming en participatie van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen blijkt uit deze evaluatie het volgende. De deelname van deze groepen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek blijft een lastige aangelegenheid onder de WMO, ook vanuit mensenrechtelijk oogpunt. Enerzijds beoogt de WMO deze groepen niet systematisch uit te sluiten van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, maar anderzijds wordt deelname van deze groepen aan onderzoek beperkt om de leden van deze groepen niet aan onevenredige bezwaren en risico's bloot te stellen. Die deelname wordt beknot omdat de leden van deze groepen zelf geen geïnformeerde toestemming voor deelname kunnen geven.

Dit dilemma kan deels worden ondervangen door kinderen en wilsonbekwame personen maximaal te laten meepraten in de besluitvorming over deelname. Dat sluit aan bij huidige mensenrechtelijke standpunten. Ook anderszins moeten kinderen en wilsonbekwame personen maximaal kunnen deelnemen aan het ontwerpen en uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zeker als dit gevolgen voor hen kan hebben. Dit lijkt bovenal te vragen om een passende opstelling door de uitvoerders van medisch-wetenschappelijk onderzoek, waarbij de mensenrechten centraal staan. Hierbij moet ook aandacht blijven voor het zo begrijpelijk mogelijk informeren van deze groep. Wij zien geen noodzaak om dit via wetgeving te regelen, maar denken dat dit het best door uitvoerders zelf in overleg met vertegenwoordigers van proefpersonen en anderen kan gebeuren en door participatie wettelijk vast te leggen.

Aanbeveling 5 Aan de wetgever en verrichters van onderzoek – Besteed in de WMO expliciet aandacht aan de participatie van proefpersonen bij het ontwerpen, uitvoeren en evalueren van medisch-wetenschappelijk onderzoek en aan het informeren en laten meepraten van kinderen en wilsonbekwame proefpersonen bij de besluitvorming over deelname aan onderzoek. Daarbij is het belangrijk om afstemming binnen de EU te zoeken, om te voorkomen dat de Nederlandse eisen te veel afwijken van wat elders gebeurt.

Irreversibele ingrepen

Met betrekking tot de vraag of medisch-wetenschappelijk onderzoek dat irreversibele ingrepen omvat een ander toetsingsregime vergt, kwam uit ons onderzoek geen duidelijk antwoord naar voren. De belangrijkste bevinding is dat de uitvoerders van onderzoek niet mogen suggereren dat de gevolgen van medisch-wetenschappelijk onderzoek alleen reversibel zijn. Wat ons betreft zijn er thans geen aanwijzingen dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met (mogelijk) irreversibele effecten op een andere wijze moet worden beoordeeld.

Overige observaties

Uit het empirisch onderzoek blijkt dat mensen de term proefpersoon als vervelend (kunnen) ervaren. Dit omdat de term proefpersoon suggereert dat ze een soort proefkonijn zijn.

Aanbeveling 6 Aan de wetgever – Vervang de term ‘proefpersoon’ in de WMO door de term ‘onderzoeksdeelnemer’.

7.4 Diversiteit van onderzoek

Inleiding

In deze paragraaf formuleren we conclusies over de toekomstbestendigheid van de WMO voor zover het gaat om het bevorderen van diversiteit van onderzoek. We beantwoorden de volgende onderzoeksvraag van thema 4:

4.2 Is er (in de toekomst) voldoende ruimte voor diversiteit van onderzoek zoals het opzetten en uitvoeren van investigator-initiated onderzoek?

Het juridisch en empirisch onderzoek heeft samengevat het volgende aangetoond en geleid tot de navolgende aanbevelingen. Deze paragraaf bouwt voort op de deelconclusie die in paragraaf 6.4 is gepresenteerd.

Diversiteit van onderzoek

De WMO stelt een behoorlijk aantal regels waaraan een deugdelijk medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dient te voldoen. Deze eisen zijn onder meer gesteld zodat resultaten van wetenschappelijk onderzoek op een eenduidige wijze worden gehaald en dat medisch onderzoek onder proefpersonen alleen wordt uitgevoerd wanneer dit zal bijdragen aan nieuwe medische kennis, terwijl tegelijkertijd proefpersonen worden beschermd, omdat zij worden blootgesteld aan risico's die als primaire doel het bevorderen van onderzoek hebben en niet het verbeteren van de gezondheidstoestand.

Deze regels kunnen echter zorgen voor een behoorlijke belasting aan de kant van onderzoekers, zeker wanneer de complexiteit van de regelgeving toeneemt zoals met de inwerkingtreding van Europese verordeningen en wanneer ontwikkelingen in het onderzoek leiden tot meer vraagstukken of een onderzoek WMO-plichtig of niet-WMO-plichtig is. Het indienen van onderzoeksprotocollen bij METC's kan in de praktijk plaatsvinden door onder meer farmaceutische bedrijven, andere bedrijven en contractresearch organisaties; deze organisaties zijn over het algemeen goed geëquipeerd om aan veranderingen in procedures tegemoet te komen. Dat geldt in veel mindere mate voor onderzoekers of onderzoeksteams vanuit universitair medische centra, algemene ziekenhuizen of andere instellingen die onderzoek uitvoeren, zoals promovendi die in het kader van hun proefschrift een onderwerp uitdiepen of behandelaren die op basis van praktijkervaring een bepaalde behandeling verder willen brengen. Uit het empirisch onderzoek dat in het kader van deze evaluatie is uitgevoerd, blijkt dat voor deze groep de (nieuwe) eisen en regels maken dat zij een grotere druk ervaren, vanwege bijvoorbeeld onzekerheid over welke procedures gevolgd moeten worden en aan welke eisen ze binnen die procedure moeten voldoen. Uit de voorbeelden is op te maken dat de druk op investigator-initiated onderzoek verder is vergroot, onder meer doordat zij over het algemeen minder ondersteuning krijgen vanuit hun instelling dan bijvoorbeeld onderzoekers bij industry-sponsored onderzoek.

De academische onderzoekers geven zelf aan dat zij voor de inhoudelijke vraagstelling en het bedenken van de onderzoeksopzet ondersteuning krijgen van hun promotor, maar dat er minder ondersteuning beschikbaar is voor de uitwerking van het onderzoeksvoorstel conform de juiste regelgeving. In de derde evaluatie werden dergelijke knelpunten overigens ook geconcludeerd en is aanbevolen dat instellingen maatregelen moeten treffen, zoals het inrichten van een informatieloket, zodat die ondersteuning kon worden verbeterd. Bij verschillende universitair medische centra wordt inmiddels ook ondersteuning aangeboden, maar dat is nog niet overal het geval. Bovendien is de urgentie van het verbeteren van de ondersteuning aan investigator-initiated onderzoek sinds de vorige wetsevaluatie door complexere regelgeving alleen maar toegenomen. Om een goede

ondersteuningsstructuur neer te zetten is meer inspanning vanuit de instellingen nodig. De NFU zou daarin een coördinerende en stimulerende rol kunnen vervullen. Dit leidt tot de volgende aanbeveling:

Aanbeveling 7 Aan de NFU, de NVZ en de instellingen – Ontwikkel een inhoudelijke visie op investigator-initiated onderzoek en breng samen met UMC's en andere onderzoeksinstellingen in kaart wat de ondersteuningsbehoefte van onderzoekers is en hoe investigator-initiated onderzoek beter kan worden gefaciliteerd. Tref maatregelen in de instellingen om de ondersteuning van onderzoekers te verbeteren.

7.5 Functioneren van de CCMO en de METC's

Inleiding

In deze paragraaf formuleren we de conclusies over het toetsingssysteem, met bijzondere aandacht voor het functioneren van de CCMO als zbo, en doen we op basis van deze conclusies aanbevelingen. In dat kader geven we ook een antwoord op de onderzoeksvragen van thema 3:

- 3.1 In hoeverre is de taakuitvoering van de CCMO doeltreffend en doelmatig en hoe denken stakeholders hierover?
- 3.2 Wat zijn de gevolgen van de nieuwe bevoegdheden/taken van de CCMO (extra ondersteuning richting METC's en samenwerking met het CBG en de IGJ)? Is de CCMO voldoende toegerust om voorgenoemde taken te kunnen verrichten en sturing te geven aan de relatief talrijke METC's?
- 3.3 Op welke wijze worden de CCMO en METC's gefinancierd? Hoe werkt de financiering van de toetsingscommissies in andere EU-lidstaten en hoe verhoudt zich dit tot de onafhankelijkheid en de capaciteitsplanning van de METC's?
- 3.4 Is de expertise van iedere METC ten aanzien van geavanceerd onderzoek voldoende gegarandeerd?
- 3.5 Zijn de METC's voldoende toegerust op/voor hun toezichhoudende taak bij lopend onderzoek?

Het juridisch en empirisch onderzoek heeft samengevat het volgende aangetoond en geleid tot de navolgende aanbevelingen. Deze paragraaf bouwt voort op de deelconclusies die in paragraaf 4.7 en 5.8 zijn gepresenteerd.

Om het hoofddoel van de WMO te bereiken is voorafgaande toetsing van onderzoeksprotocollen een belangrijke waarborg. Deze taak is opgedragen aan de METC's en in een aantal specifiek omschreven gevallen aan de CCMO. Daarnaast heeft de wetgever aan de CCMO een aantal andere taken, waaronder de erkenning van en het toezicht op de METC's; het fungeren als administratief beroepsinstantie; en voorlichting en ondersteuning opgedragen, waarmee zij een centrale rol speelt in het bewaken en bevorderen van het adequaat functioneren van het toetsingssysteem. De taken die in de WMO aan de CCMO zijn opgedragen zijn uitvoerig beschreven in paragraaf 5.3. Wij presenteren hiernaar eerst de conclusies ten aanzien van het functioneren van de CCMO en gaan vervolgens in op het functioneren van de METC's. Deze paragraaf sluit af met een beschouwing op het toetsingssysteem.

Functioneren van de CCMO

Onafhankelijkheid

De reden om de CCMO als zbo in te stellen en aan haar bovenstaande taken op te dragen, is gelegen in het onafhankelijkheidsmotief. Dit instellingsmotief staat onverminderd overeind. Er bestaan nog steeds, en zeker met de eisen die de CTR, IVDR en MDR aan de onafhankelijkheid van de toetsingsprocedure stellen, zwaarwegende redenen om de ministeriële verantwoordelijkheid in te perken en te zorgen voor gepaste afstand tot de politiek. Kortom, deze zbo-evaluatie levert geen aanleiding op om de zbo-status van de CCMO ter discussie te stellen.

In paragraaf 5.6 is gewezen op de bijzondere figuur van de waarnemersrol van (een ambtenaar van) de minister van VWS bij vergaderingen van de CCMO. De onafhankelijkheid van de CCMO ten opzichte van de minister kan versterkt worden door deze wettelijk geborgde rol te laten vervallen. Het onderzoek laat niet zien dat deze rol in de praktijk meerwaarde heeft. Om zich met de CCMO te verstaan over relevante ontwikkelingen zijn bestuurlijke overleggen een meer geëigend instrument dan de aanwezigheid bij vergaderingen van CCMO.

Aanbeveling 8 Aan de wetgever en de minister van VWS – Schrap de waarnemersrol van VWS bij CCMO-vergaderingen (art. 14 lid 3 WMO) en zorg ervoor dat via de bestuurlijke overleggen relevante ontwikkelingen worden besproken en informatie-uitwisseling plaatsvindt.

Taakopdracht

Sinds de oprichting van de CCMO in 1999 heeft zij steeds meer nieuwe taken gekregen, onder andere als gevolg van de inwerkingtreding van de CTR, IVDR en MDR, en bestaande taken, zoals de (centrale) beoordeling van protocollen zijn uitgebreid. Uit hoofdstuk 4 en 5 kan worden afgeleid dat de Nederlandse wetgever bij nieuwe (Europese) ontwikkelingen sinds inwerkingtreding van de WMO telkens het behoud van het decentrale systeem, waarbij sprake is van integrale toetsing, tot uitgangspunt heeft genomen. De huidige inrichting kenmerkt zich door een sterke mate van padafhankelijkheid, waarbij in het verleden gemaakte keuzes/uitgangspunten telkens leidend zijn gebleven bij het bieden van een antwoord op nieuwe vragen en uitdagingen, maar niet tot een fundamentele herbezinning op het systeem hebben geleid. Het toetsingssysteem is voldoende flexibel gebleken om op dergelijke ontwikkelingen in te spelen, maar beweegt wel steeds verder weg van de oorspronkelijke uitgangspunten, met name de sterk decentrale inrichting. Waar aanvankelijk decentrale verschillen geaccepteerd werden als inherent aan het systeem, lijkt dit ook steeds minder het geval, waarbij van de CCMO wordt verwacht dat zij zich inspant om de werkzaamheden en de beoordelingswijze van toetsingscommissies te uniformeren en daarvan de kwaliteit te bevorderen.

In paragraaf 5.8.3 is stilgestaan bij de unieke combinatie van taken die aan de CCMO is opgedragen. Geconcludeerd kan worden dat het uit oogpunt van good governance problematisch is dat de CCMO toezicht dient te houden op de werkzaamheden van de METC's en dat zij tegelijkertijd deze werkzaamheden via richtlijnen dient te normeren en een rol heeft om de METC's te ondersteunen.

Bovendien dient de CCMO te beslissen op beroepschriften tegen (negatieve) oordelen van METC's over onderzoeksprotocollen.

Artikel 24 lid 2 WMO bepaalt dat de voorlichtende en ondersteunende taak van artikel 17a lid 1 WMO geen afbreuk doet aan de onafhankelijke uitoefening van de toezichttaak. Het houden van (verticaal) toezicht verdraagt zich slecht met de (hierboven geschetste toenemende) behoefte en noodzaak aan (horizontale) samenwerkings- en afstemmingsrelaties tussen de CCMO en de METC's. Uit het empirisch onderzoek komt naar voren dat sommige METC's kritisch zijn over de wijze waarop zij door de CCMO worden ondersteund.

Daarnaast vertoont de toezichtstaak van de CCMO overlap met de toezichtstaak van de IGJ op de WMO (hoewel daarover goede afspraken zijn gemaakt). Ook is als knelpunt benoemd dat de CCMO los van de intrekking van de erkenning van METC's als toezichthouder nauwelijks formele instrumenten (bestuursrechtelijke sancties) heeft.

In de vorige evaluatie van de WMO wordt ook aan de orde gesteld dat de toezichtstaak verdere invulling behoeft en dat hiervoor voldoende menskracht/middelen beschikbaar moet worden gesteld. Het empirisch onderzoek laat daarnaast zien dat het toezicht 'achteraf' in de praktijk nog steeds weinig uit de verf komt, er nauwelijks thematisch toezicht plaatsvindt, beleidsuitgangspunten en risicoanalyses/prioriteiten voor het toezicht ontbreken en voor deze taak relatief weinig menskracht beschikbaar is. Toezicht 'vooraf' vindt met name plaats door de erkenning van METC's, maar hiervan is in de praktijk nauwelijks meer sprake, en door de beoordeling van de deskundigheid en onafhankelijkheid van nieuwe METC-leden. Het (onafhankelijk) functioneren van METC's na erkenning wordt nauwelijks beoordeeld.

De uitvoering van deze toezichthoudende taak is dan ook niet doeltreffend te noemen en verdraagt zich slecht met de behoefte en noodzaak aan samenwerking en afstemming met de METC's. De CCMO kan beter vanuit haar regiefunctie sturing blijven geven aan de METC's, zoals het erkennen van METC's en commissieleden, de ondersteuning en harmonisatie van toetsingscommissies en het uitvaardigen van richtlijnen.

Uit artikel 28 lid 1 WMO volgt dat de IGJ toezicht houdt op het naleven van de WMO. Daarbij past ook het toezien op het functioneren van het toetsingssysteem (de CCMO en METC's). Op deze wijze kan de IGJ ook beter toezicht houden op de naleving van de wet. Hierbij dient ook aandacht te zijn hoe de IGJ toezicht houdt op de CCMO, naast en in aanvulling op de rollen van VWS als opdrachtgever voor en eigenaar van de CCMO.

Aanbeveling 9 Aan de wetgever – Wijzig artikel 24 van de WMO door de passage 'houdt toezicht op de werkzaamheden van de commissies' te laten vervallen en meer nadruk te leggen op de regiefunctie van de CCMO.

Los van de vraag welk orgaan toezicht dient te houden op de werkzaamheden van de METC's, is van belang dat dit toezicht systematischer dan nu het geval is wordt opgezet.

Aanbeveling 10 Aan de toezichthouder – Werk een visie uit op het toezicht op het functioneren van het toetsingssysteem, beschrijf de belangrijkste risico's (in termen van gebrekkige kwaliteit (onvoldoende expertise en capaciteit), bedreiging van de integrale medisch ethische beoordeling, onvoldoende borging van onafhankelijkheid en te weinig uniformiteit), waarop het toezicht zich dient te richten en de wijze waarop aan deze risico's aandacht wordt besteed.

Aan de minister van VWS – Zorg voor passende personele en juridische middelen om het toezicht vorm te geven.

Hiernaar staan we stil bij de doeltreffende en doelmatige uitvoering van de overige taken.

Beoordeling van protocollen

Uit hoofdstuk 5 volgt dat de beoordeling van protocollen doeltreffend is en een bijdrage levert aan de bescherming van proefpersonen. De kwaliteit en de zorgvuldigheid van de toetsing door de CCMO (zowel de 'formele' beoordeling door commissie als de ondersteuning door het bureau) worden breed positief gewaardeerd. De toetsing leidt regelmatig tot belangrijke verbeteringen van het protocol.

Uit paragraaf 5.6.2 kan worden afgeleid dat de formatie van het bureau, en met name het Landelijk Bureau dat de commissie en de METC's ondersteunt bij de beoordeling van protocollen, in de periode 2017-2023 fors is uitgebreid. Het budget van de CCMO is eveneens sterk gestegen, al is dat nog niet verankerd in een duidelijke structurele financiering. Het Landelijk Bureau is ook verantwoordelijk voor de taken die zijn opgenomen in artikel 17a WMO en voortkomen uit de CTR, MDR en IVDR. Deze uitbreiding van het bureau kan deels worden verklaard door (de implementatie van) deze verordeningen, maar ook een gestage groei in het aantal door de commissie te beoordelen protocollen. In dit kader is niet goed te beoordelen of sprake is van een doelmatige taakuitvoering. Nu inmiddels enige ervaring is opgedaan met de beoordeling van CTR-, MDR- en IVDR-protocollen, bestaat de noodzaak om de benodigde, structurele formatie en hogere reguliere VWS-bijdrage te objectiveren. Daartoe dient de CCMO een nieuw Organisatie- en Formatieplan op te stellen. Hierin dient ook aandacht besteed te worden aan de organisatorische consequenties van de overige aanbevelingen en aandachtspunten uit deze evaluatie, zoals het overhevelen van de toezichttaak van de CCMO naar de IGJ en het beoordelen van de categorieën onderzoek die centraal beoordeeld dienen te worden.

Aanbeveling 11 Aan de CCMO en de minister van VWS (eigenaar) – Stel een nieuw Organisatie- en Formatieplan op, waarin de benodigde structurele formatie en daarmee reguliere bijdrage van VWS opnieuw wordt beoordeeld. Voorzie van de CCMO van een passende, reguliere bijdrage.

Overigens kan worden geconcludeerd dat de uitbreiding van de toetsende taak is opmerkelijk te noemen, gelet op het oorspronkelijke uitgangspunt dat centrale toetsing een uitzondering diende te zijn. Voor onder andere onderzoek met antisense oligonucleotiden of op het gebied van RNA-interferentie en genterapie/GGO, waarbij noodzaak om (centraal door de CCMO) maatschappelijke en ethische implicaties uit te kristalleren, kan onderhand de vraag – mede gelet op het aantal

beoordeelde protocollen – worden gesteld of deze onderbouwing nog actueel is. Voor het ‘decentraliseren’ van de beoordeling van dit type onderzoek geldt wel als randvoorwaarde dat de METC’s in staat moeten worden gesteld om deze (extra) protocollen te beoordelen (gelet op de nu al bestaande werkdruk en noodzakelijke deskundigheid).

Aanbeveling 12 Aan de minister van VWS – Beoordeel of de huidige categorieën onderzoek nog steeds centraal moeten worden beoordeeld of door (al dan niet gespecialiseerde) METC’s kunnen worden beoordeeld.

Over de samenstelling van de commissie is in de analyse in hoofdstuk 5 overwogen dat de uitbreiding van de toetsingstaak van de CCMO heeft geleid tot een noodzakelijke uitbreiding van de samenstelling van de commissie zowel in kwalitatief als kwantitatief oogpunt. De samenstelling en in de commissie vertegenwoordigde disciplines sluiten goed aan bij de toetsende taak van de CCMO en in mindere mate bij de overige taken. Deze kennis, bijvoorbeeld inzake het toezicht op de METC’s, is met name in het bureau geborgd. Het blijft van belang om de commissie te betrekken bij deze andere taken; dit wordt ook onderkend in de zelfevaluatie.

De huidige opzet van de WMO maakt het mogelijk voor de minister – via een wijziging van het Besluit centrale beoordeling – om nieuwe vormen van wetenschappelijk onderzoek aan te wijzen voor centrale beoordeling door de CCMO. Deze AMvB-route maakt het mogelijk om relatief snel in te spelen op ontwikkelingen binnen de medische wetenschap. Hieraan blijkt in de praktijk ook behoefte, doordat de minister met enige regelmaat nieuwe vormen van onderzoek aanwijst voor centrale beoordeling. Tegelijkertijd geldt voor de samenstelling van de commissies (zowel CCMO als METC’s), waarin expertise moet zijn geborgd om dergelijke protocollen te kunnen beoordelen, in de wet zelf is geregeld (zie art. 14 lid 2 en art. 16 lid 2 onder a WMO). Om met grotere snelheid en flexibiliteit de samenstelling van de commissies aan te laten sluiten op nieuwe ontwikkelingen, zou het aanwijzen van specifiek benodigde deskundigheid ook aan de minister – bij AMvB – overgelaten moeten worden.

Aanbeveling 13 Aan de wetgever en de minister van VWS – Pas art. 14 lid 2 en art. 16 lid 2 WMO aan in die zin aan dat de verplichte disciplines bij AMvB worden aangewezen. Beoordeel of de CCMO versterkt moet worden door de introductie van expertise op het vlak van de niet-toetsende CCMO-taken en van nieuwe technologische ontwikkelingen en AI. Dit laatste geldt tevens voor de METC’s.

Uit het empirisch onderzoek komt overigens zorgen naar voren over de werkdruk voor sommige disciplines. De CCMO onderneemt hierop reeds actie, onder meer door te bezien of het bureau de leden beter/anders kan ondersteunen.

Administratief beroepsinstantie

De administratief beroepsprocedure waarvoor de CCMO verantwoordelijk is functioneert naar behoren en draagt bij aan het doel om adequate rechtsbescherming te bieden aan indieners die zich niet kunnen vinden in een negatieve beoordeling van hun protocol door een METC. Het tweede door

de wetgever beoogde doel om via deze procedure bij te dragen aan uniformering/harmonisatie in de beoordeling van protocollen door METC's wordt niet behaald. Voornaamste reden is dat de beslissingen/uitkomsten van de beroepsprocedure niet worden gedeeld buiten de partijen om en niet als vorm van jurisprudentie openbaar worden gemaakt. Bij METC's lijkt daarnaast enige onbekendheid te bestaan over de wijze waarop de beroepsprocedure functioneert, namelijk als bestuurlijke heroverweging. Geanonimiseerde (actieve) openbaarmaking van beslissingen op beroepschriften zou voor beide knelpunten een oplossing kunnen bieden. Actieve openbaarmaking dient te geschieden binnen de kaders van de Wet open overheid (Woo), waarbij de uitzonderingen van Hoofdstuk 5 van de Woo, waaronder inzake het weglaten van vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens, in acht worden genomen en belanghebbenden moeten worden gevraagd om een zienswijze, voorafgaand aan openbaarmaking.

Aanbeveling 14 Aan de CCMO – Maak de beslissing op administratief beroepschriften – met inachtneming van de Woo – (geanonimiseerd) openbaar en bespreek casuïstiek waar relevant in het voorzitters- en/of secretarissenoverleg.

Uitvaardigen van richtlijnen

In algemene zin is reeds hierboven ingegaan op de toezichthoudende taak van de CCMO. In dit kader is nog relevant te vermelden dat aan deze taak is verbonden dat de CCMO richtlijnen kan vaststellen ter zake van de door METC's te verrichten werkzaamheden, waaronder ook de wijze waarop criteria worden gehanteerd. Het geëigende instrument hiervoor is het vaststellen van een richtlijn. Dit instrument is in de afgelopen jaren nauwelijks ingezet, hoewel de CCMO op andere wijzen (onder andere formats, voorlichting, notities, overleggen) actief is geweest ten behoeve van de uniformering en kwaliteitsverbetering. Hiervan is de juridische status en rechtskracht onduidelijk. Bovendien is het instrument richtlijn met name ook gebruikt om (indirect) verplichtingen aan de aanvragers/indieners op te leggen.

Overigens dient de CCMO over dit instrument te blijven beschikken, als in lijn met aanbeveling 9 besloten wordt om het toezicht elders te beschikken. Dit instrument stelt de CCMO namelijk in staat om het toetsingsproces (beleidsmatig) te harmoniseren en kwalitatief te verbeteren, waarbij samenspraak met de METC's gewenst is, voordat tot een uniformerende lijn wordt besloten. Nadat ervaring is opgedaan met de beoordeling van CTR, MDR en IVDR-protocollen (dit is inmiddels het geval), dient zij via richtlijnen de beoordelingswijze (aan de hand van best practices) op die wijze uniformeren.

De CCMO heeft in het kader van haar taak om METC's te erkennen – hiervan is nauwelijks meer sprake – bepaald dat een te erkennen METC jaarlijks gemiddeld minimaal tien protocollen moet beoordelen; anders kan de erkenning worden ingetrokken. Het is de vraag of dit minimumaantal nog passend is gezien de steeds grotere eisen die aan toetsingscommissies worden gesteld en of een zeer geringe schaalgrootte leidt tot een doelmatige inzet van commissieleden en bureaumedewerkers. Dit aantal is niet in de richtlijn inzake deskundigheidseisen vastgesteld, maar wordt genoemd in de toelichting. Dit doet afbreuk aan de rechtszekerheid van deze eis. In aanbeveling 16 wordt aanbevolen om het instrument richtlijn ook te gebruiken voor het aansturen op verdere kwaliteitsverbetering.

Bevoegde instantie

Over de CCMO-taak is overwogen dat de wetgever bewust heeft gekozen voor een minimalistische invulling. Er zijn geen knelpunten naar voren gekomen bij de uitvoering van deze taak; de meerwaarde van deze taak is evenmin gebleken.

Relatie met VWS en andere stakeholders

Uit hoofdstuk 5 komt naar voren dat de samenwerking met VWS, in de hoedanigheid van opdrachtgever en eigenaar, in algemene zin naar tevredenheid verloopt. Er doen zich in de praktijk geen grote problemen voor; de relatie is ingestoken vanuit wederzijds vertrouwen. De opdracht van VWS aan de CCMO is helder. VWS stelt in zijn eigenaarsrol de CCMO in staat om haar taken waar te maken. Enkele kritiekpunten zijn dat de CCMO van de opdrachtgever een meer beleidsinhoudelijke visie op medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland en meer coördinatie en verbinding richting andere beleidsdirecties verwacht en van de eigenaar een meer duidelijke, structurele financiering van de diverse taken van de CCMO.

De CCMO werkt intensief met andere nationale en Europese stakeholders samen. Deze samenwerking en de inbreng van de CCMO wordt gewaardeerd, met inachtneming van de kritische kanttekening over de wijze waarop de CCMO METC's ondersteunt.

Slotsom

De balans opmakend kunnen we concluderen dat de CCMO haar toetsende taken adequaat en naar tevredenheid van relevante stakeholders uitvoert. Tegelijkertijd laat deze evaluatie zien dat ruimte bestaat om de doeltreffendheid en doelmatigheid van het functioneren van de CCMO bij de uitvoering van andere taken te verbeteren. Hierbij richt de kritiek zich met name op de wijze waarop de CCMO via verschillende instrumenten – (verticaal) toezicht, de behandeling van beroepschriften, het bieden van ondersteuning en het uitvaardigen van richtlijnen – kansen laat liggen om bij te dragen aan de kwaliteitsverbetering en uniformering en harmonisatie van de werkzaamheden van METC's. Dit gaat ten koste van het algeheel doeltreffend en doelmatig functioneren van de CCMO.

De CCMO is een centrale speler binnen het veld van medisch-wetenschappelijk onderzoek en heeft zich in samenwerking met andere stakeholders weten in te spelen op nieuwe ontwikkelingen. De CCMO is voldoende toegerust om de aan haar opgedragen taken (uitgezonderd het toezicht) uit te voeren.

De taakuitbreiding/-verzwaring als gevolg van CTR, IVDR en MDR en van een stijgend aantal protocollen heeft het budget en de formatie van de CCMO fors doen toenemen in de afgelopen jaren. Het is niet goed mogelijk om te beoordelen in hoeverre de CCMO op doelmatige wijze heeft uitgevoerd. Hierover bestaan echter ook geen grote zorgen. In het begrotingsproces krijgt doelmatigheid wel de nodige aandacht en worden financiële claims kritisch beoordeeld.

De hierboven geformuleerde aanbevelingen moeten dan ook worden gezien als bijdragen aan het verder verbeteren van de doeltreffendheid en doelmatigheid van de CCMO en daarmee aan de versterking van het toetsingssysteem.

Functioneren van de METC's

Onafhankelijkheid

Het Nederlandse toetsingssysteem kent een decentrale inrichting met perifere METC's die de status hebben van zelfstandig bestuursorganen (zbo's) net als de CCMO (waarbij deze laatste onder de werking van de Kaderwet zbo is gebracht, dit geldt niet voor de METC's). Toch is de onafhankelijkheid van de toetsingscommissies niet automatisch voldoende beschermd door de zbo-status. De meeste METC's zijn van oudsher verbonden aan instellingen en een groot deel van de METC-leden zijn werkzaam in deze instelling(en). Bij instellingsgebonden METC's is het bureau veelal ingebed binnen de organisatie van een instelling en is het bestuur (mede)verantwoordelijk voor het organiseren van voldoende expertise en capaciteit. In de praktijk heeft het bestuur geen enkele bemoeienis met de inhoudelijke beoordeling van de protocollen.

De EU heeft enkele jaren geleden negatief geoordeeld over de onafhankelijkheid van de Nederlandse METC's. Voor de respondenten van de METC's lijkt onafhankelijkheid minder een issue. Zij betrekken dit vraagstuk vooral op de onafhankelijkheid van hun leden. Daaraan wordt veel aandacht besteed. Toch kunnen (sommige) commissies daarin strenger zijn door bijvoorbeeld leden bij de beoordeling uit te sluiten indien het lid voor dezelfde afdeling werkzaam is als de indiener(s) van het protocol. Daarnaast kan de onafhankelijkheid van de commissie als orgaan versterkt worden door bewust op zoek te gaan naar een externe voorzitter. Daarnaast hebben (grotere) METC's waarbij leden minder aan één specifieke instelling zijn verbonden in theorie meer mogelijkheden om de onafhankelijkheid te waarborgen.

Expertise en capaciteit

In de afgelopen decennia hebben de perifere toetsingscommissies (mede door fusering) een enorme slag gemaakt in termen van professionalisering en kwaliteitsverbetering. Al zijn daarin wel verschillen tussen METC's, zoals dat niet elke METC EU-protocollen beoordeelt. Ondanks dat in de afgelopen jaren veel METC's hun bureaus hebben versterkt en uitgebreid ter voorbereiding van de komst van de nieuwe Europese verordeningen (CTR, MDR en/of IVDR) en er sprake is van een lichte daling in het aantal te beoordelen protocollen ervaren veel METC's de versterking van het bureau als onvoldoende om de toename in administratiedruk goed op te vangen. Het kost veel METC's moeite om protocollen tijdig te beoordelen. Nog steeds is ruim een derde van de indieners ontevreden over de snelheid waarmee de toetsingscommissie protocollen beoordeelt. Door diverse factoren is de opgave voor METC's om voldoende expertise en capaciteit te organiseren groter geworden (dit speelt met name voor de expertises van ziekenhuisapothekers, klinisch farmacologen, IVDR-deskundigen en ethici). Allereerst is door nieuwe EU-regelgeving de beoordeling van onderzoeksprotocollen die vallen onder de Europese verordeningen steeds complexer geworden en brengt zij meer administratieve lasten met zich mee. Daarnaast is de opgave om voldoende leden te behouden en werven groter geworden

vanwege de nieuwe eisen vanuit de WMO (maximale zittingstermijn van 12 jaar) en de strengere deskundigheidseisen voor sommige disciplines van de CCMO. Bovendien is het lidmaatschap van een toetsingscommissie een nevenfunctie, waarbij leden het werk voor de METC deels in hun vrije tijd doen. Meerdere respondenten geven aan dat de laatste jaren de druk op het primaire werk (kliniek, onderzoek e.d.) toeneemt wat ten koste kan gaan van de tijd die beschikbaar is voor het commissiewerk. Opvallend is de grote variatie in de aard en hoogte van de vergoedingen voor leden. Meerdere respondenten stellen de vraag of de vergoeding nog wel passend is voor het werk dat de leden moeten verzetten om hun taak goed uit te voeren en of je mag blijven verwachten dat leden dit werk deels in hun vrije tijd verrichten. Tenslotte staat de aantrekkelijkheid van het werk van commissieleden onder druk, doordat de voorbereidende informatieverwerking steeds arbeidsintensiever wordt. Leden waarderen vooral het proces van de integrale beoordeling. In de praktijk wordt het voorbereidende werk steeds vaker door het bureau/secretariaat verricht, zodat leden zich primair kunnen oriënteren op de integrale beoordeling.

Het is belangrijk dat METC's blijven investeren om het werk voor het secretariaat en de leden aantrekkelijk te houden: een werkbare werklast en voldoende uitdagende en leerzame werkzaamheden. Investering in (externe en interne) opleiding is steeds meer nodig om voldoende capaciteit te werven en te behouden. Door het onderscheid in verschillende soorten studies en het steeds complexer worden van de eisen voor die verschillende studies hebben METC's voldoende schaalgrootte en een mate van specialisatie nodig. Een verdere professionalisering van de toetsingscommissies is daarom wenselijk. Commissies kunnen meer differentiëren qua expertise, zodat zij beter in kunnen spelen op nieuwe ontwikkelingen op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Op landelijk niveau dienen dan afspraken gemaakt te worden over de verdeling van protocollen over de diverse toetsingscommissies (CCMO en METC's). Doordat er ook combinatiestudies plaatsvinden van bijvoorbeeld geneesmiddelen en medische hulpmiddelen is een volledig doorgevoerde specialisatie niet meteen aan te bevelen. Daarbij speelt ook dat veel leden in hun werk de variatie in type protocollen zeer waarderen. Andere mogelijkheden zijn het versterken van de samenwerking tussen de METC's of de aanwezigheid van een nationale expertpool zodat METC's zo'n expert van elkaar kunnen lenen voor een vergadering. In het Strategisch Business Plan van de CCMO is al een aanzet gemaakt voor het verder versterken en professionaliseren van de METC's. Het is belangrijk om daarbij de METC's voldoende te betrekken.

Financiën

Op dit moment zijn de meeste METC's sterk afhankelijk van financiering door de aangesloten instellingen en ontvangen zij voor alle protocollen geen vergoeding voor de beoordeling. In tegenstelling tot de CCMO ontvangen METC's geen of hooguit ad hoc publieke financiering door VWS. Dat maakt de METC's qua structurele financiering wat kwetsbaar in vergelijking met landen waar het functioneren van de toetsingscommissies meer wordt geborgd door publieke financiering. Daar staat tegenover dat instellingsgebonden METC's minder zwaar leunen op financiële bijdragen, omdat de betrokken instellingen gratis voorzieningen (kantooruimte e.d.) verstrekken of zorgen voor de aanwas van leden die vaak werken voor een vergoeding die lager is dan op grond van de werkzaamheden verwacht zou mogen worden. De financiering van METC's kan versterkt worden middels het doorvoeren van kostendekkende tarieven voor elk protocol dat wordt ingediend. De

rechtstreekse bijdrage van instellingen kan daardoor afnemen en zij kunnen dan zorgdragen voor fondsen waarmee investigator initiated onderzoekers de tarieven voor toetsing kunnen betalen. Uit oogpunt van financiële onafhankelijkheid zijn rechtstreekse bijdragen door de instellingen niet wenselijk. Indien uitbreiding van de tarieven naar alle indieners niet voldoende is, is het beter om de METC's te ondersteunen met publieke financiering dan met de huidige instellingsgebonden financiering.

Aanbeveling 15 Aan de minister van VWS – Zorg voor gedegen financiering van METC's waarbij de onafhankelijkheid van de commissies gewaarborgd wordt.

Beoordeling van protocollen

In het algemeen is de werkwijze van alle METC's gelijk. Toch zijn er accentverschillen, zoals het aantal te beoordelen protocollen, de omvang van het bureau en de vergaderfrequentie van de commissie of de tijdigheid van het beoordelen van onderzoeksprotocollen. Sommige commissies zijn vrij laagdrempelig voor indieners doordat het bureau verbonden is aan een instelling en onderzoekers binnen kunnen lopen. Opmerkelijk zijn de verschillen in de mate waarin en de manier waarop indieners nog een mondelinge toelichting kunnen geven bij het protocol.

Uit het vragenlijstonderzoek blijkt dat respondenten van de METC's en indieners redelijk positief, of zelfs iets beter dan in de vorige evaluatie, oordelen over de toetsingstaak van de METC's. Toch komen er ook mogelijke verbeterpunten naar voren, zoals de aandacht in het onderzoeksprotocol voor de verantwoording van vergoedingen. Daarnaast blijft het tijdig beoordelen van de protocollen een grote opgave voor de METC's en vindt een deel van de indieners de motivering bij het oordeel van de toetsingscommissie over het protocol onvoldoende. Uit de gesprekken met indieners kwam naar voren dat vanwege verschillen in werkwijze (bijvoorbeeld wel of niet mondeling het protocol kunnen toelichten) of wijze van beoordelen door METC's (met name over de reikwijdte van de WMO – niet-WMO) onderzoekers bewust hun onderzoek bij een bepaalde METC indienen die zij als meer 'goedgunstig' ervaren. Hierbij past de kanttekening dat er niet alleen enige variatie is in de werkwijze tussen toetsingscommissies binnen hetzelfde land, maar dat indieners aangeven dat er ook verschillen zijn tussen lidstaten. Nederland zou voor de CTR tot de wat strengere landen behoren.

In de vorige sub-paragraaf is al benoemd dat de CCMO via het instrument van richtlijnen in staat is om het toetsingsproces (beleidsmatig) te harmoniseren en kwalitatief te verbeteren. De CCMO kan nog meer van dit instrument gebruik maken. Samenspraak met de METC's is daarbij gewenst, voordat tot een uniformerende lijn wordt besloten.

Aanbeveling 16 Aan de CCMO – Gebruik het instrument richtlijn om bij te dragen aan de noodzakelijke verdere uniformering en kwaliteitsverbetering van de werkzaamheden van de METC's.

Toezicht op het lopend onderzoek door METC

In de lijn van de vorige wetsevaluatie blijkt opnieuw het toezicht op het lopende toezicht een lastige opgave voor toetsingscommissies. Het toezicht op het lopende onderzoek door de METC's is arbeidsintensief doordat indieners niet altijd tijdig de verplichte rapportages indienen en de METC's zeer veel meldingen ontvangen waarvan een directe beoordeling lastig is. De verplichting om vermoede ernstige ongewenste voorvallen (SUSAR) te melden wordt meestal goed nageleefd. Daarnaast ontvangt de METC tal van SAE/SAR-meldingen die niet of minder relevant zijn. Meerdere respondenten vanuit de METC's geven aan dat dit soort meldingen beter op een andere wijze (bijvoorbeeld via line-listening) gemeld kunnen worden. Recentelijk heeft de EU een aanpassing daartoe gedaan. Respondenten in de vragenlijst zijn redelijk kritisch over de helderheid van de taakverdeling tussen de IGG en de METC/CCMO bij het toezien op de uitvoering van onderzoeksprotocollen. Er lijkt behoefte te zijn aan landelijke afstemming omtrent het toezicht op het lopende onderzoek, met name over het verwerken van SAE/SAR-meldingen.

Aanbeveling 17 Aan de CCMO of nieuwe toezichthouder – Onderzoek de wijze waarop de CCMO en elke METC (in samenhang met andere toezichthouders) toeziet op de uitvoering van onderzoeksprotocollen en formuleer aanbevelingen of richtlijnen voor de manier waarop dit toezicht kan worden versterkt.

Relatie met de CCMO

Veel METC's kennen een geschiedenis waarin ze in een grote mate van zelfstandigheid hebben gewerkt aan de opbouw van een steeds sterkere professionele organisatie. Vooral bij een aantal grotere METC's is veel expertise aanwezig. Afgezien van een aantal wettelijke eisen vanuit de WMO (eisen voor erkenning, deskundigheid, samenstelling van de commissie e.d.) en de rol van de CCMO in het toezien op de samenstelling en werkzaamheden van de METC's waren er van oudsher geen duidelijke krachtige gremia voor het sturen op de versterking en professionalisering van de organisatie van de zelfstandig opererende toetsingscommissies. In het verleden was het veelal geen probleem dat METC's hun eigen plan konden trekken en de ontwikkeling van hun organisatie zelf vormgaven. Het is de vraag of het toekomstige pad van professionalisering op deze manier voortgezet kan worden of dat daarvoor meer samenwerking en een meer zichtbare regierol van de CCMO nodig zijn. Recent heeft de CCMO nadrukkelijk de regiefunctie opgepakt, zoals door het opstellen van Strategisch Business Plan voor het toetsingssysteem. In reactie daarop is ook de NVMETC weer actiever geworden op het terrein van de beleidsvorming. Mede doordat de CCMO ook een verticale positie heeft ten opzichte van de METC's is het vertrouwen in de samenwerking met de CCMO wat afgebrokkeld.

Iedere METC is gedeeltelijk haar eigen wiel aan het uitvinden. Pas vrij recentelijk is de samenwerking tussen METC's sterk geïntensiveerd. Verdere samenwerking en harmonisatie tussen de toetsingscommissies is wenselijk voor het verder versterken van het toetsingssysteem. Dat geldt ook voor de samenwerking tussen de perifere toetsingscommissies en de CCMO. De CCMO kan daarbij nog meer de expertise die aanwezig is bij de METC's benutten, zowel op landelijk als Europees niveau.

Functioneren van het toetsingssysteem

Het Nederlandse toetsingssysteem kent een aantal krachtige pijlers, zoals de veelzijdigheid van leden, de lokale of regionale inbedding van METC's, de onafhankelijke positie van de CCMO, en de integrale beoordeling. Tegelijkertijd kent het systeem ook een aantal kwetsbaarheden, zoals de discussie over de onafhankelijkheid van de METC's, de fragmentatie in het systeem, het extra werk dat verzet moeten worden om de decentrale inrichting en integrale beoordeling te behouden en het borgen van voldoende expertise en capaciteit. We werken deze krachtige pijlers en kwetsbaarheden hieronder verder uit.

Krachtige pijlers van het toetsingssysteem

- *De veelzijdigheid van leden.* Leden van METC's en de CCMO vervullen meestal meerdere functies waardoor commissies goed op de hoogte kunnen blijven van recente ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijke onderzoek, het gezondheidsrecht, de ethiek of patiëntenparticipatie. Voor commissies is het een meerwaarde dat leden enig raakvlak houden met het onderzoeksveld. Omgekeerd, waarden leden vaak de veelzijdigheid van het werk in de commissie, zoals meelijken bij de verschillende aspecten van de beoordeling (de integrale beoordeling) en de diversiteit van protocollen die worden besproken. Daarnaast kunnen onderzoekers, meer dan in andere landen, door lid te zijn van een commissie invloed hebben op de regels die in Europa worden bedacht. De leden kunnen hun kennis en ervaring aanwenden om de ontwikkeling van nieuwe regulatoire richtlijnen te beïnvloeden. Verder is Nederland, doordat het geen volledige differentiatie heeft doorgevoerd bij de beoordeling van de protocollen onder de verschillende reguleringsregimes (CTR, MDR, IVDR en WMO), in theorie beter in staat dan andere landen om protocollen te beoordelen die onder verschillende verordeningen vallen.
- *De lokale inbedding van veel METC's.* Door het 'instellingsgebonden' karakter van de METC's voelen leden zich betrokken bij de METC waar ze werkzaam zijn of hebben een bepaalde band met het type onderzoek en de kring waar de METC zich opricht. De leden doen het werk vanuit plichtsgevoel en betrokkenheid en zorgen dat het onderzoek kwalitatief goed getoetst wordt. Die betrokkenheid zou ook voor de instellingen en het onderzoek gunstig uitpakken, omdat leden hun kennis over regulatoire ontwikkelingen en ervaringen in het toetsingswerk meenemen naar de onderzoeksgroep waarin ze actief zijn. De meeste METC's werken met relatief bescheiden begrotingen gezien de hoeveelheid protocollen die zij beoordelen, doordat lang niet alle gemaakte kosten op het budget van de toetsingscommissie drukken of doordat leden veelal niet een marktconforme vergoeding voor hun werkzaamheden ontvangen.
- *Onafhankelijke positie van de CCMO.* Onder andere doordat de CCMO de zbo-status heeft, vanuit het ministerie van VWS en niet door instellingen wordt gefinancierd en leden door de minister worden benoemd, is de onafhankelijkheid van de CCMO – anders dan bij METC's – goed geborgd. Zij heeft een krachtige positie binnen het toetsingssysteem, waarvan uit bijgedragen kan worden aan de kwaliteitsverbetering en harmonisering van de werkzaamheden van toetsingscommissie, hoewel de CCMO hierin in de praktijk proactiever kan zijn.
- *Integrale beoordeling.* De integrale beoordeling draagt eraan bij dat de ethiek goed is geïntegreerd in de toetsing van protocollen. Belangrijke principes als proportionaliteit en subsidiariteit kunnen daardoor een duidelijke plek in de afweging krijgen. Deze integrale medisch ethische afweging

kan ondergesneeuwd raken door de eisen die de Europese verordeningen stellen aan de informatieverwerking en dossieropbouw bij EU-protocollen, waarbij de focus dreigt te verschuiven naar de afzonderlijke eisen waaraan een protocol dient te voldoen. Commissies blijven hierop alert en verzetten extra werk om de integrale beoordeling te behouden. De integrale beoordeling wordt door vele geïnterviewden gezien als één van de grote sterktes van het Nederlandse systeem.

Kwetsbaarheden van het toetsingssysteem

- *Discussie over de onafhankelijkheid.* Sinds de toenemende invloed van EU-regelingen is er voortdurend discussie over de onafhankelijkheid van instellingsgebonden toetsingscommissies. Op drie punten kan de onafhankelijkheid van METC's in de praktijk gaan schuren: de governance van METC's, de inbedding van het bureau binnen de organisatie van een instelling en leden die onderzoeksprotocollen beoordelen van indieners die bij dezelfde instelling en soms bij dezelfde afdeling werkzaam zijn. Raden van Bestuur van de betrokken instellingen kunnen bijvoorbeeld door hun personeelsbeleid en bereidheid tot het verstrekken van financiële middelen een remmende invloed hebben op de implementatie van de Verordeningen.
- *Fragmentatie.* Nederland kent een gefragmenteerd toetsingslandschap en beschikt niet over een centrale regulerende actor. Elke regulerende of toezichhoudende actor heeft een beperkt mandaat en beperkte sturingsmogelijkheden en is daarbij afhankelijk van de medewerking van andere actoren in de keten. In een dergelijk systeem moeten actoren voortdurend coördinatieverzetten, ook om te voorkomen dat iedere toetsingscommissie het wiel opnieuw gaat uitvinden. Van oudsher zijn er onvoldoende krachtige gremia voor het versterken van de organisatie en professionaliteit van de METC's. De keuzes die METC's maken bij de inrichting van hun organisaties passen niet altijd bij het centrale beleid dat de CCMO voor ogen staat, zoals ook blijkt uit het Strategisch Business Plan van de CCMO.
- *Aandacht nodig voor decentraal en integrale beoordeling.* De Nederlandse aanpak – decentraal en integrale beoordeling – lijkt minder aan te sluiten bij de benadering die de EU voor ogen heeft – centraal en een gescheiden medisch-wetenschappelijke en ethische beoordeling. Om de eigen aanpak te behouden dient Nederland voortdurend extra werk te verzetten.
- *Borgen van voldoende expertise en capaciteit.* Het borgen van voldoende expertise en capaciteit (werving en behoud van (met name METC-)leden en bureaumedewerkers bij zowel de METC's als de CCMO) lijkt een steeds grotere opgave te worden. Voor commissieleden is het toetsingswerk een nevenfunctie en onvoldoende ingebed binnen een wetenschappelijke carrière (onvoldoende of geen onderdeel van de opleiding, gebrekkige waardering van de geïnvesteerde tijd en geen toekenning van accreditatiepunten). Het is onzeker of commissies in de toekomst voldoende leden kunnen blijven werven als de druk op de primaire taken van de leden toeneemt en de waardering/vergoeding achterblijft. Daarvoor is het ook belangrijk dat het commissiewerk voldoende aantrekkelijk blijft. Dat geldt ook voor de bureaumedewerkers in termen van ontwikkelmogelijkheden en loopbaanplanning. De wijze waarop METC's zijn gefinancierd kan het borgen van voldoende capaciteit kwetsbaar maken, doordat commissies sterk afhankelijk zijn van de bereidheid van instellingen om de financiering op te schalen bij taakverzwaring. Tot op heden lijken de meeste instellingen wel bereid om indien nodig of na enige druk met extra financiering te komen.

Concluderend

Nederland staat voor de opgave om het toetsingssysteem te versterken met behoud van de krachtige pijlers. Er zit veel kracht, betrokkenheid en enthousiasme in het systeem waardoor nieuwe opgaven of ontwikkelingen uiteindelijk vaak, na het nodige werk en inspanningen, wel goed worden opgepakt. Tegelijkertijd zijn meerdere actoren, al dan niet in samenwerking, bezig zich voor te bereiden op deze nieuwe opgaven of is er sprake van ad hoc beleid. De vraag is of dit voldoende is voor de toekomst. Door het ontbreken van één centrale bevoegde instantie is bij het ontstaan van problemen of het inspelen op nieuwe ontwikkelingen altijd coördinatie, afstemming en regie nodig, omdat elke regulerende of toezichhoudende actor een beperkt mandaat en beperkte sturingsmogelijkheden heeft en tevens afhankelijk is van de medewerking van andere actoren in de keten. In het toetsingssysteem heeft de CCMO een belangrijke regietaak. In het verleden is de CCMO wat terughoudend geweest om deze taak op te pakken. Recentelijk heeft de CCMO deze taak actief opgepakt om te werken aan een meer toekomstbestendig systeem.

7.6 Toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem

In deze paragraaf staat de toekomstbestendigheid van de WMO en het toetsingssysteem centraal. In het bijzonder kijken we naar het systeem van toetsing en de mate waarin de WMO aansluit bij de Europese regelgeving, de regels in andere EU-lidstaten en de ontwikkelingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek. Daarbij hebben we ook expliciet gekeken naar de afstemming tussen WMO-plichtig en niet-WMO-plichtig onderzoek. In dat kader geven we antwoord op de volgende onderzoeksvragen van thema 4:

- 4.1 Is het onderscheid in beoordelingskaders tussen niet-WMO-plichtig onderzoek en WMO-plichtig onderzoek nog werkbaar en aanvaardbaar gezien toekomstige ontwikkelingen?
- 4.3 In hoeverre zijn de WMO en het toetsingssysteem voldoende voorbereid op recente en toekomstige ontwikkelingen?

Het juridisch en empirisch onderzoek heeft samengevat het volgende aangetoond en geleid tot de navolgende aanbevelingen. Deze paragraaf bouwt voort op de deelconclusies die in paragraaf 6.5 zijn gepresenteerd.

Toekomstbestendigheid

In de vorige wetsevaluatie werd al de zorg uitgesproken over de toekomstbestendigheid van de wet en het daarin neergelegde toetsingssysteem. De derde evaluatie schetste het beeld dat het systeem zich steeds moeilijker laat aanpassen aan de ontwikkelingen en werpt de vraag op hoe lang ad hoc oplossingen nog voldoende adequaat zijn. In deze vierde evaluatie komt naar voren dat de opgave om in te spelen op nieuwe ontwikkelingen (vanuit de EU, het medisch-wetenschappelijk onderzoek en de bescherming van proefpersonen) alleen maar groter is geworden.

De discussie over de reikwijdte van de WMO blijft voortduren en voor het niet-WMO-plichtig onderzoek dreigt een toetsingssysteem te ontstaan met veel variatie in de uitvoering door gebrek aan duidelijke regelgeving en regie.

Door de nieuwe Europese verordeningen is het toetsingssysteem alleen maar complexer geworden, waarbij Nederland extra (coördinatie)werk moet verzetten vanwege het gefragmenteerde toetsingslandschap. Daarnaast neemt de druk vanuit de EU toe om de onafhankelijkheid van de instellingsgebonden toetsingscommissies meer te borgen. Verder is de opgave om voldoende expertise en capaciteit te organiseren voor zowel de METC's en de CCMO steeds groter geworden. Tot op heden is getracht om met ad hoc aanpassingen in de WMO en het toetsingssysteem in te spelen op nieuwe opgaven en uitdagingen. Deze manier van werken lijkt op meerdere punten de kwetsbaarheid van het toetsingssysteem eerder te bevestigen en soms te versterken dan dat het leidt tot een structurele versterking van het toetsingssysteem. In deze vierde wetsevaluatie wordt daarom de conclusie getrokken dat een meer grondige herziening van de WMO en het toetsingssysteem nodig is. Het Strategisch Business Plan van de CCMO beoogt ook een aanzet te geven tot een dergelijke herziening.⁶⁰⁴

Bij de herziening van de wet en het systeem is belangrijk om deze proportioneel aan te passen, dat wil zeggen, niet meer dan nodig is en met behoud van de krachtige pijlers van het Nederlandse toetsingssysteem. Deze pijlers worden gevormd door de omvangrijke groep van experts (commissieleden met functies buiten het commissiewerk en bureaumedewerkers met steeds meer expertise), de lokale inbedding (transfer van kennis en ervaringen tussen toetsingscommissies en de onderzoekswereld), de onafhankelijke en potentieel krachtige positie van de CCMO en de integrale beoordeling (samenbrengen van medisch-wetenschappelijke en ethische afwegingen).

Reikwijdte WMO

De discussie over de reikwijdte van de WMO blijft voortduren en voor het niet-WMO-plichtig onderzoek dreigt een toetsingssysteem te ontstaan met veel variatie in de uitvoering. Uit deze evaluatie blijkt dat veldpartijen meerdere initiatieven hebben genomen tot zelfregulering, waaronder: de COREON 'gedragscode gezondheidsonderzoek' en '*het toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek*' van de *Werkgroep toetsingskader van het VWS-programma Regeldruk Onderzoek*. In het kader van de toekomstbestendigheid van de WMO is een structurele lange termijn oplossing in plaats van ad hoc oplossingen wenselijk. Het efficiënt kunnen inspelen op de vele en snelle nieuwe ontwikkelingen is belangrijk om verantwoord (medisch-)wetenschappelijk onderzoek uit te kunnen blijven voeren. Om een variatie aan veldinitiatieven te verminderen is verankering van dergelijke initiatieven en initiatiefnemers in wetgeving wenselijk. Zelfregulering door veldpartijen is – zeker op korte termijn – onvermijdelijk en noodzakelijk. Bijvoorbeeld in het bij elkaar brengen van de Europese verordeningen, WzI en WMO, zodat METC, indieners en onderzoeksdeelnemers weten waar ze aan toe zijn. Bij het structureel vastleggen is het wenselijk om veldpartijen te betrekken bij deze ontwikkeling. Adviezen over het inzetten op risico

604 In deze wetsevaluatie vormen we geen oordeel over de inhoud van het Strategische Business Plan, omdat dit buiten de reikwijdte van onze opdracht valt. Wel waarderen we het initiatief om op een meer grondige en samenhangende wijze het toetsingssysteem meer toekomstbestendig te maken als positief.

gestuurd toetsing of proportionele toetsing (zoals WMO-light) zijn niet nieuw. Hier kan bijvoorbeeld samengewerkt worden met de initiatiefnemers van *'Het toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek'* of de veldpartij die de nadere invulling van dit toetsingskader gaat verwezenlijken.

Inbreng van niet-WMO-plichtig onderzoek in een wettelijke regeling heeft het voordeel dat bij een negatief oordeel van de toetsingscommissie bezwaar kan worden gemaakt. En bij afwijzing staat nog bestuursrechtelijk beroep open bij de bestuursrechter. Mogelijk draagt jurisprudentie mede bij aan verdere verheldering van criteria voor risico-gestuurde toetsing.

Aanbeveling 18 Aan de minister van VWS en de wetgever – Maak de WMO toekomstbestendig, door de reikwijdte van de WMO te verbreden en een proportionele toetsing in acht te nemen. Houd daarbij rekening met (bestaande) initiatieven van veldpartijen.

Geen enkel systeem zal perfect onderscheid kunnen genereren tussen de verschillende typen van onderzoek. Er ontwikkelen zich altijd weer nieuwe vormen van onderzoek waarin niet voorzien is zoals de intrede van AI, discussies rond xenotransplantatie en de impact van enquêtes op proefpersonen. Het streven is om met een zo doelmatig mogelijke inzet van deskundigen een zo soepel en deugdelijk mogelijke toetsing te verrichten. En tevens oog te houden voor de proportionaliteit. Dat wil zeggen dat aan een bepaald onderzoeksvoorstel niet meer eisen worden gesteld dan wat vanuit juridisch en ethisch oogpunt noodzakelijk is. En ook welke deskundigheid voor toetsing voor een bepaalde categorie onderzoek nodig is zodat geen overmatig werk verricht hoeft te worden.

Een wettelijk gereguleerde risicoclassificatie (de risico's die proefpersonen lopen door deelname en de mate van belasting van proefpersonen zijn een belangrijk criterium) en de samenstelling en werkwijze van de voor elke categorie toetsende commissies aan de hand van passende criteria zullen bijdragen aan meer duidelijkheid en eenvormigheid qua toetsing. Hoe minder energie hoeft te worden gestoken in de discussie onder welke categorie of – thans nog wel of niet WMO-onderzoek – hoe bevorderlijker dit is voor zowel de bescherming van proefpersonen als qua duidelijkheid en voorspelbaarheid voor onderzoekers en aan welke eisen dient te worden voldaan.

Aanbeveling 19 Aan de minister van VWS – Verricht voor het inrichten van een systeem van proportionele toetsing in Nederland nader onderzoek naar een (risico) classificatiesysteem van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zoals ingericht in andere EU-landen waaronder het Franse systeem.

Het toetsingssysteem

Het versterken van de coördinatie en samenwerking is essentieel voor het toekomstbestendig maken van het toetsingssysteem. Dat is een gezamenlijk verantwoordelijkheid van de opdrachtgever en alle toetsingscommissies. De diverse onderdelen van het toetsingssysteem interfereren zodanig met elkaar dat een herziening alleen doeltreffend kan zijn als dat op geïntegreerde wijze geschiedt en met draagvlak onder de kernspelers (VWS, de CCMO en METC's). Deze partijen dienen een samenhangend plan te maken voor een meer toekomstbestendig toetsingssysteem, dat gericht is op een evenwichtig

balans tussen de belangen van de proefpersonen en de samenleving. Daarbij gaat het om de veiligheid en inbreng van de deelnemers van het onderzoek, de stem van de patiënten, de medische vooruitgang, de wetenschappelijke kwaliteit en de betrouwbaarheid van onderzoeksgegevens.

Bij het ontwerpen van een plan is het zinvol verder te bouwen vanuit de al aanwezige krachtige pijlers (zie paragraaf 7.4). Op basis van deze evaluatie geven we de volgende aandachtspunten mee voor het opstellen van een samenhangend plan dat beoogt de doeltreffendheid en doelmatigheid van het toetsingsstelsel te vergroten:

- *Verbreed de reikwijdte van de WMO.* Belangrijk is om de doeltreffendheid en doelmatigheid van al het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen te versterken. (zie ook de aanbeveling hierboven)
- *Bezie opnieuw het takenpakket van de CCMO.* Het wat versnipperde toetsingslandschap vergt een krachtige regisseur, zoals bijvoorbeeld het stimuleren en organiseren van de samenwerking binnen het toetsingsstelsel, het opstellen van richtlijnen, het realiseren van een goede taakverdeling tussen de commissies, het tijdig waarnemen en oppakken van kwetsbaarheden in het stelsel, het bevorderen van een goed onderzoeksklimaat en het anticiperen op toekomstige ontwikkelingen (via onderzoek, opleiding, advisering e.d.). Deze regietaak past de CCMO. Daarbij past minder de goed de taak van toezichthouder (zie paragraaf 7.4). De huidige WMO lijkt onvoldoende helder het takenpakket dat nodig is voor de toekomst te beschrijven. Het opnieuw bezien van het totale takenpakket is daarom nodig. Borg voldoende de diverse taken van de CCMO middels reguliere publieke financiering.
- *Versterk de governance van het Nederlandse toetsingsstelsel.* Meer samenwerking is nodig tussen toetsingscommissies (METC's en CCMO) gericht op zowel kennisdeling en -ontwikkeling als op beleidsvorming en gezamenlijke afspraken (harmonisatie, taakverdeling, borgen van voldoende expertise en capaciteit e.d.). Bij het versterken van die samenwerking blijft een krachtige regiefunctie van de CCMO noodzakelijk. Voor het laatste is het nodig dat de CCMO over voldoende bevoegdheden beschikt om indien nodig knopen door te hakken en beleidsbepalend te zijn.
- *Versterk de onafhankelijkheid van de METC's.* Er zijn diverse mogelijkheden om de onafhankelijkheid van toetsingscommissies te versterken of het gevaar van belangenverstremming van leden beter af te wenden, zoals minder nauwe banden (van de leden en het bestuur) met één specifieke instelling, het aanstellen van een externe voorzitter, het versterken van de onafhankelijkheid in de governance van METC's en een andere wijze van financiering.
- *Borg op adequate wijze de expertise en capaciteit toetsingscommissies.* Sterke, professionele toetsingscommissies zijn nodig om adequaat te kunnen anticiperen op toekomstige opgaven en uitdagingen.
 - Zorg voor aantrekkelijk werk. Zet leden in hun kracht en waardeer hun werk als onderdeel van een wetenschappelijke loopbaan. Biedt voldoende ontwikkelmogelijkheden voor zowel de leden als het secretariaat. Dit alles vergt een goede taakverdeling tussen secretariaat en leden. Vooral voor veel leden is behoud van een regionale inbedding belangrijk.
 - Bekijk opnieuw de eisen voor commissieleden. Op korte termijn kan de wetgever overwegen om bij de maximale zittingstermijn ruimte te geven voor gemotiveerd af wijken (ter

beoordeling door de CCMO). De CCMO kan de deskundigheidseisen heroverwegen of samen met de METC's nagaan hoe nieuwe leden (die nog niet voldoen aan de eisen) via opleiding en een inwerkperiode alsnog aan de eisen kunnen voldoen.

- Versterk de financiële basis van METC's. Meer publieke financiering en een vergoeding voor elk te beoordelen protocol zouden METC's minder kwetsbaar maken. Instellingen kunnen dan onderzoekers voldoende fondsen bieden om daarmee de tarieven voor toetsing van protocollen te betalen.
 - Verminder het aantal METC's. Een beperkt aantal METC's borgt beter de expertise en capaciteit van elke commissie (leden en bureau) en biedt meer loopbaanmogelijkheden voor bureaumedewerkers.
 - Neem verdere stappen in de specialisatie van commissies, met name bij nieuwe ontwikkelingen. De CCMO wordt daarmee verantwoordelijk voor de taakverdeling over de diverse toetsingscommissies. Volledig specialisatie is niet wenselijk.
 - Indien er in de nieuwe situatie uitsluitend sterk geprofessionaliseerde toetsingscommissies overblijven, kan ook de vraag gesteld worden of de minister van VWS een rol dient te blijven vervullen in het aanwijzen van typen onderzoek dat door de centrale commissie beoordeeld dient te worden. De minister kan de taakverdeling tussen de CCMO en de perifere toetsingscommissies ook bij de CCMO neerleggen.
- *Blijf in Europa aandacht vragen voor sterke punten in Nederlandse systeem.* Blijf binnen de EU aandacht vragen voor de meerwaarde van een integrale beoordeling. Dat geldt ook voor de aandacht voor de participatie van studiedeelnemers en patiënten; voor het draagvlak onder indianers is het belangrijk om dit op Europees niveau te regelen.

Aanbeveling 20 Aan de minister van VWS, de CCMO en METC's – Maak een samenhangend plan voor het toekomstbestendig maken van het toetsingssysteem, dat gericht is op een evenwichtige balans tussen de belangen van de proefpersonen en de samenleving. Besteed bij het opstellen van het plan aandacht aan de volgende punten: de verbreding van de reikwijdte van de WMO, het opnieuw bezien van het takenpakket van de CCMO, het versterken van de governance van het toetsingssysteem, de versterking van de onafhankelijkheid van de METC's, het borgen van de expertise en capaciteit van toetsingscommissies en blijvend aandacht vragen binnen de EU voor sterke punten in het Nederlandse systeem.

7.7 Slotbeschouwing

Deze evaluatie laat zien dat het systeem van de WMO inclusief het toetsingssysteem – mede door het van kracht worden van verschillende Europese verordeningen – aan complexiteit is toegenomen. Ook het uitvoeren van een evaluatie van de WMO is hierdoor aan complexiteit toegenomen. Doordat er niet één wet is die van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, is het wenselijk geen eigenstandige wetsevaluatie uit te laten voeren, maar een evaluatie rondom het thema waar meerdere wetten in worden betrokken. Met het vooruitzicht dat de Europese Unie – in het kader van de harmonisatie van regelgeving – zich naar alle waarschijnlijkheid nog meer zal gaan inmengen in de regulering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, zal hier ook bij de uitvraag van de volgende evaluatie rekening mee moeten worden gehouden.

Aanbeveling 21 Aan de minister van VWS – Laat vanwege de samenhang met andere wetgeving over vijf jaar een thematische wetsevaluatie uitvoeren naar medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin meerdere wetten (en verordeningen) worden betrokken, in plaats van een eigenstandige wetsevaluatie van de WMO.

Literatuurlijst

Literatuurlijst en documenten van deskresearch

- ANSM 2019** ANSM, French National Agency for Medicines and Health Products Safety, *Annual Report 2019*. Saint-Denis France: 2019
- Asan 2020** O. Asan, A.E. Bayrak, A. Choudhury, 'Artificial Intelligence and Human Trust in Healthcare: Focus on Clinicians' *J Med Internet Res* 2020,22(6):e15154.
- Bahansa 2021** C. Bahansa, S. Leymariea, D. Malauzata, M. Girarda, C. Demiota, 'Ethical considerations of the dynamics of clinical trials in an epidemic context: Studies on COVID-19', *Ethics, Med Public Health* 2021, 16:100621.
- Barrett 2019** M.J. Barrett, J. Boyne, J. Brandts, H.B. Rocca, L. de Maesschalck, K. de Wit, L.J. Dixon, C. Eurlings, D. Fitzsimons, O. Golubnitschaja, A. Hageman, F. Heemskerk, A. Hintzen, T.M. Helms, L. Hill, T. Hoedemakers, D.K. McGuire, K. McDonald, M. Mertens, B. Zippel-Schultz, 'Artificial intelligence supported patient self-care in chronic heart failure: a paradigm shift from reactive to predictive, preventive and personalised care', *Epma J* 2019, 10(4).
- Beaufort 2022** I. de Beaufort, Voorwoord, in: M.J.H. Kenter en H.K.A. Visser, *Bescherming van proefpersonen in klinische research*. De toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Grou: 20/10 Uitgevers, 2022.
- BEBO 2022** Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek, *Jaarverslag METC*, Assen: METC van de stichting BEBO, 2022.
- Breed & Van Marle 2022** M. Breed, F. van Marle, 'Bewoners aandachtswijken voelen zich klein gehouden door onderzoekers en beleidsmakers', *Sociale Vraagstukken* 2022.
- Berbis 2023** M.A. Berbis, D.S. McClintock, A. Bychkov, J. van der Laak, L. Pantanowitz, J.K. Lennerz, J.Y. Cheng, B. Delahunt, L. Egevad, C. Eloy, A.B. Farris, F. Fraggetta, R.G.del Moral, D.J. Hartman, M.D. Herrmann, E. Hollemans, K.A. Iczkowski, A. Karsan, M. Kriegsmann, J. Shen, 'Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade'. *EBioMedicine*, 2023, 88: 104427.
- Bergamin-Egenberger & Veltrop-Duits 2022** D. Bergamin-Egenberger en L. Veltrop-Duits, *Rapport zelfevaluatie CCMO*, Den Haag: CCMO, 2022
- Berndt 2022** C. Berndt, 'Arzte und Ethiker befürchten chaos bei klinischen studien', *Suddeutsche Zeitung* 2022.
- Berro 2011** M. Berro, B.K. Burnett, G.J. Fromell, K.A. Hartman, E.P. Rubinstein, K.G. Schuff, L.A. Speicher, IND/IDE Taskforce of the Clinical and Translational Science Award Consortium, 'Support

- for Investigator-Initiated Clinical Research Involving Investigational Drugs or Devices: The Clinical and Translational Science Award Experience', *Acad Med.* 2011, 86(2).
- Bertsimas 2022** D. Bertsimas, A.R.A. Borenstein, A. Dauvin, A. Orfanoudaki, 'Ensemble machine learning for personalized antihypertensive treatment', *Naval Research Logistics* 2022, 69(5).
- Bloom 2004** D.E. Bloom, D. Canning, D.T. Jamison, 'Health, Wealth and Welfare', *Finance & Development* 2004.
- Boeckhout 2020** M. Boeckhout, *Niet-WMO-plichtig onderzoek en ethische toetsing*, Verkenning in opdracht van het Ministerie van VWS, NKI en MLC Foundation, Den Haag: VWS, 2020.
- Boluyt 2012** N. Boluyt, M. Merkus, B.W. Mol, 'Zinvol onderzoek vereist samenwerking', *Medisch Contact* 2012, nr. 11.
- Borst-Eilers 2003** E. Borst-Eilers, 'Een welkome handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen', *NTvG* 2003, 147:898-2.
- Brizmohun 2023** N. Brizmohun, 'CTIS: EU industry welcomes 'landmark moment' but says Issues still need addressing', 2023, pink.citeline.com.
- Bruckner 2022** T. Bruckner, 'Dysfunctional' trial registry threatens drug research across Europe', 2022, Transparimed.org.
- BureauTaal 2017** BureauTaal, *Taalanalyse patiënteninformatieformulieren Erasmus Medisch Centrum*, Reeuwijk: BureauTaal, 2017.
- Calvert 2022** M.J. Calvert, S.C. Rivera, A. Retzer, S.E. Hughes, L. Campbell, B. Molony-Oates, O.L. Aiyebusi, A.M. Stover, R. Wilson, C. McMullan, N.E. Anderson, G.M. Turner, E.H. Davies, R. Verdi, G. Velikova, P. Kamudoni, S. Muslim, A. Gheorghe, D. O'Connor, X. Liu, A.W. Wu, A.K. Denniston, 'Patient reported outcome assessment must be inclusive and equitable', *Nature Medicine* 2022, 28.
- CCMO 2001** CCMO, *CCMO-notitie gedragswetenschappelijk onderzoek en de WMO: enkele conclusies*, Den Haag: CCMO, 2001.
- CCMO 2004** CCMO, *Op weg..., Eerste rapportage taakvervulling CCMO periode 1999-2003* Den Haag: CCMO, 2004.
- CCMO 2005** CCMO, *CCMO-notitie definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek*, Den Haag: CCMO, 2005.
- CCMO 2009** CCMO, *CCMO-rapport toetsing en toezicht in de toekomst*, Den Haag: CCMO, 2009.
- CCMO 2017** CCMO, *Toetsing van onderzoek met minderjarige proefpersonen*, Den Haag: CCMO, 2017.
- CCMO 2018** CCMO, *Jaarverslag 2018, Medische hulpmiddelen en klinisch onderzoek*, Den Haag: CCMO, 2019.
- CCMO 2019** CCMO, *Jaarverslag 2021, De toekomst van toetsing*, Den Haag: CCMO, 2020.
- CCMO 2019a** CCMO, *Toelichting standaardonderzoeksdossier*, Den Haag: CCMO 2019.
- CCMO 2020** CCMO, *CCMO-notitie Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties*, Den Haag: CCMO, 2020.
- CCMO 2021** CCMO, *Jaarverslag 2021, Europese geneesmiddelenverordening (CTR): Samen sterker*, Den Haag: CCMO, 2022.
- CCMO 2021a** CCMO, *Leidraad MDR: Review of a clinical investigation with a medical device – guidance document for MRECs*, Den Haag: CCMO, 2021.
- CCMO 2021b** CCMO, *Overzicht in te dienen documenten voor klinisch onderzoek naar medische hulpmiddelen*, Den Haag: CCMO, 2021.

- CCMO 2022** CCMO, *Jaarverslag 2022, De CCMO in beweging – in Nederland en Europa*, Den Haag: CCMO, 2023.
- CCMO 2022a** CCMO, *Leidraad IVDR: Review of a performance study with in-vitro diagnostics or companion diagnostics - guidance document for MRECs*, Den Haag: CCMO, 2022.
- CCMO 2022b** CCMO, *Handreiking elektronische toestemmingverlening voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek: Een leidraad voor de beoordeling door toetsingscommissies*, Den Haag: CCMO, 2022.
- CCMO 2023** CCMO, *Toekomstgericht naar een efficiënt en geharmoniseerd toetsingsnetwerk. Concept-strategisch Businessplan 2023-2027*, Den Haag: CCMO, 2023.
- CEDAW 1999** CEDAW, *Algemene Aanbeveling No. 24*, New York: UN Women, 1999.
- CESCR 2000** CESCR, *Algemene Aanbeveling No. 14*, UN, 2000.
- CESCR 2020** CESCR, *Algemene Aanbeveling No. 25*, UN, 2020.
- Chung 2022** J.E.R.E.W. Chung, N. van Helmond, P.P. G. van Benthem, H.M. Blom, 'Poliklinische lasertonsillotomie bij volwassenen', *NTvG* 2022, 166:D6938.
- Clarke 2020** M.A. Clarke, A.L. Fruhling, M. Sitorius, T.A. Windle, T.L. Bernard¹, J.R. Windle, 'Impact of Age on Patients' Communication and Technology. Preferences in the Era of Meaningful Use: Mixed Methods Study', *J Med Internet Res* 2020, 22(6):e13470.
- Cordeiro 2021** J.V. Cordeiro, 'Digital Technologies and Data Science as Health Enablers: An Outline of Appealing Promises and Compelling Ethical, Legal, and Social Challenges', *Frontiers in Medicine* 2021, 8.
- CRC 2013** CRC, *Algemene Aanbeveling No. 15*, 2013.
- Cuisinier 1986** M.C.J. Cuisinier, J.T. van Eijk, H.J. Dokter, 'Psychological care and education of the cancer patient: strengthening the physician's role', *Patient Educ Couns*. 1986, 8(1).
- Currie 2019** G. Currie, K.E. Hawk, E. Rohren, A. Vial, R. Klein, 'Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging.' *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019, 50(4).
- Dalton-Brown 2020** S. Dalton-Brown, 'The Ethics of Medical AI and the Physician-Patient Relationship', *Camb Q Health Ethics* 2020, 29(1).
- Dankwa-Mullan 2021** I. Dankwa-Mullan, E.L. Scheufele, M.E. Matheny, Y. Quintana, W.W. Chapman, G. Jackson, B.R. South, 'A Proposed Framework on Integrating Health Equity and Racial Justice into the Artificial Intelligence Development Lifecycle' *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 2021, 32(2).
- DCRF 2017** DCRF, *Adviesrapport Patiëntvriendelijke toegang tot informatie over medisch-wetenschappelijk onderzoek*, Woerden: DCRF, 2017.
- DCRF 2021** DCRF, *Aanbevelingen ter verbetering van de inclusie van deelnemers in medisch-wetenschappelijk onderzoek*, Woerden: DCRF, 2021.
- De Brún 2017** T. de Brún, M. O'Reilly-de Brún, E. Van Weel-Baumgarten, N. Burns, C. Dowrick, C. Lionis, C. O'Donnell, F.S. Mair, M. Papadakaki, A. Saridaki, W. Spiegel, C. van Weel, M. van den Muijsenbergh, A. MacFarlane, 'Using Participatory Learning & Action (PLA) research techniques for inter-stakeholder dialogue in primary healthcare: an analysis of stakeholders' experiences', *Res Involv Engagem* 2017, 3:28.
- De Regt 1997** H.B. de Regt, R.J. de Haan, J.C.J.M. de Haes, *Uitvoering van de informed consent-vereiste: een kwestie van communicatie*, Utrecht: KNMG, 1997.
- De Wilt 2010** H. de Wilt, *Chirurgische oncologie ontketend (Oratie Radboud Universiteit Nijmegen)* 2010.

- De wit 2016** M.P.T. de Wit, D. Bloemkolk, T. Teunissen, 'Aanbevelingen voor succesvolle betrokkenheid van patiënten/cliënten bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, *TSG* 2016, 94(3).
- Demiray 2023** A. Demiray, *Regulation of Artificial Intelligence in Medicine: Upholding Public Health* (masterscriptie Rotterdam), 2023.
- Detoc 2020** M. Detoc, S. Bruel, P.Frappe, B.Tardy, E. Botelho-Nevers, A. Gagneux-Brunon, 'Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic', *Vaccine* 2020, 38(45).
- Dicuonzo 2023** G. Dicuonzo, F. Donofrio, A. Fusco, M. Shini, 'Healthcare system: Moving forward with artificial intelligence', *Technovation* 2023, 120:102510.
- Doek 2009** Commissie Doek, *Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen*, Den Haag, 2009.
- DORP 2021** Dutch Oncology Research Platform, *Project: Toegankelijke informatie in de PIF. Resultaten van enquête & interviews onder onderzoekers en onderzoeksverpleegkundigen van klinische studies*, DORP, 2021.
- Dute 2004** J.C.J. Dute, R.D. Friele, H. Nys, V.A.J. Op den Drink, R.C.W. van Gils, P.E.D. Eysink, J.E. Hanssen, *Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004.
- Dute 2009** J.C.J. Dute, *De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, *TvGR* 2009.
- Dute & Heringa 2013** J.C.J. Dute, J.W. Heringa, 'Nieuwe Europese regels voor geneesmiddelenonderzoek' *TvGR* 2013.
- Edlinger 2010** M. Edlinger, E.A. Deisenhammer, M. Fiala, A. Hofer, G.Kemmler, R. Strauss, C.G. Widschwendter, W.W. Fleischhacker, 'Attitudes of patients with schizophrenia and depression towards psychiatric research', *Psychiatry Res* 2010, 177(1-2).
- Emanuel 2000** E.J. Emanuel, D. Wendler, C. Grady, 'What makes clinical research ethical?' *JAMA*, 2000, 283(20).
- Esteva 2017** A. Esteva, B. Kuprel, R.A. Novoa, J. Ko, S.M. Swetter, H.M. Blau, S. Thrun, 'Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks' *Nature* 2017, 542(7639).
- EU Survey 2023** EU Survey, *Targeted consultation on the implementation of the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014*, Factual summary report, 2023.
- Fenech 2018** M. Fenech, N. Strukel, O. Buston, 'Ethical, social, and political challenges of artificial intelligence in health', *FutureAdvocacy* 2018.
- Fisher & Rosella 2022** S. Fisher, L.C. Rosella, 'Priorities for successful use of artificial intelligence by public health organizations: a literature review', *BMC Public Health* 2022, 22(1).
- Georgiasa 2012** C. Georgiasa, A.Grunowa, M. Olderoga, A. Mayb, U. Paulus, 'Academic investigator-initiated trials and the challenge of sponsor responsibility: the Cologne Sponsor Model', *Clinical Trials* 2012, 9.
- Gerke 2020** S. Gerke, T. Minssen, G.M. Cohen, *Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare*. Elsevier, 2020.
- Gezondheidsraad 2004** Gezondheidsraad, *Signalering Ethiek en gezondheid nr. 12*, Den Haag 2004
- Gill 2023** S.K Gill, A. Karwath, A.W. Uh, V.R. Cardoso, Z. Gu, A. Barsky, L. Slater, A. Acharjee, J. Duan, L. Dall'Olio, S.E. Bouhaddani, S. Chernbumroong, S. Haynes, F.W. Asselbergs, D.E. Grobbee, M.J.C. Eijkemans, G.V. Gkoutos, D. Kotecha, 'Artificial intelligence to enhance clinical value across the spectrum of cardiovascular healthcare', *Eur Heart J* 2023, 44(9).

- Gorphea 2019** P. Gorphea, C. Jannin, Regulatory aspects of prospective and retrospective clinical research in France in 2018, *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2019, 136.
- Gorzałczany & Rudzinski 2017** M.B. Gorzałczany, F. Rudzinski, 'Interpretable and accurate medical data classification - a multi-objective genetic - fuzzy optimization approach', *Expert Systems With Applications* 2017, 71.
- Griggs 2009** R.C. Griggs, M. Batshaw, M. Dunkle, R. Gopal-Srivastava, E. Kaye, J. Krischer, T. Nguyen, K. Paulus, P.A. Merkel, 'For the rare diseases clinical research network, Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions,' *Mol Genet Metab* 2009, 96(1).
- Gurwitz & Golberg 2011** J.H. Gurwitz, R. J. Goldberg, 'Age-Based Exclusions From Cardiovascular Clinical Trials: Implications for Elderly Individuals (and for All of Us)', *Arch Intern Med*. 2011, 171(6).
- Hamet & Tremblay 2017** P. Hamet, J. Tremblay, 'Artificial intelligence in medicine', *Metabolism* 2017, 69.
- Hannun 2019** A.Y. Hannun, P. Rajpurkar, M. Haghpanahi, G.H. Tison, C. Bourn, M.P. Turakhia, A.Y. Ng, 'Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network', *Nature Medicine* 2019, 25(1).
- Hashimoto 2018** D.A. Hashimoto, G. Rosman, D. Rus, O.R. Meireles, 'Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils', *Annals of Surgery* 2018, 268(1).
- Haug & Drazen 2023** C.J. Haug, J.M. Drazen, 'Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine', *N Engl J Med* 2023, 388(13).
- Health data hub 2021** Health data hub, *Guide pédagogique Procédure d'accès aux données de santé en France*, 2021.
- Hendriks 2018** A.C. Hendriks (red.), *Bestuursrechtelijk gezondheidsrecht*, Deventer: Wolters Kluwer 2018.
- Hertfarth 2017** H.H. Herfarth, S. Jackson, B.G. Schliebe, C. Martin, A. Ivanova, K. Anton, R.S. Sandler, M.D. Long, K.L. Isaacs, M.T. Osterman, B.E. Sands, P.D. Higgins, J.D. Lewis, 'Investigator-Initiated IBD Trials in the United States: Facts, Obstacles, and Answers', *Inflamm Bowel Dis* 2017, 23.
- Horng 2002** S. Horng, E.J. Emanuel, B. Wilfond, J. Rackoff, K. Martz, C. Grady, 'Descriptions of benefits and risks in consent forms for phase 1 oncology trials, *N Engl J Med*. 2002, 347.
- Hulier-Ammar 2022** E. Hulier-Ammar, A. Chioccarello, P. Touche, A. Ivasilevitch, H.C. Stoeklé, C. Hervé, 'Recherche sur données : aspects juridiques et éthiques à travers l'expérience de l'hôpital Foch', *Médecine & Droit* 2022.
- Hulst 2010** E.H. Hulst, Redelijkheid in zaken van medische aansprakelijkheid. De Halcion-zaak nader beschouwd aan de hand van een rechterlijk vonnis uit 2010, *TMA* 2010.
- Jacobs 2018** N. Jacobs, *Ethics by committee: governing human experimentation in the Netherlands, 1945-2000*, (diss., Maastricht University), 2018.
- Jiao 2023** Z. Jiao, H. Ji, J. Yan, X. Qi, 'Application of big data and artificial intelligence in epidemic surveillance and containment', *Intell Med* 2023, 3(1).
- Kaplan & Haenlein 2019** A. Kaplan, M. Haenlein, "Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence', *Business Horizons* 2019, 62(1).
- Karatzia 2022** L. Karatzia, N. Aung, D. Aksentijevic, 'Artificial intelligence in cardiology: Hope for the future and power for the present'. *Front Cardiovasc Med* 2022, 9:945726.

- Kenter & Visser 2003** M.J.H. Kenter en H.K.A. Visser, 'Tijd voor professionalisering van het systeem van medisch-ethische toetsing in Nederland', *NTvG* 2003, 147(35).
- Kim 2018** K.Yh. Scott, J. Flory, C. Relton, 'Ethics and practice of trials within cohorts: an emerging pragmatic trial design' *Clinical Trials* 2018, 15(1).
- Kim 2018a** J.K. Kim, M.J. Choi, J.S. Lee, J.H. Hong, C. Kim, S.I. Seo, C.W. Jeong, S. Byun, K.C. Koo, B.H. Chung, Y.H. Park, J.Y. Lee, I.Y. Choi, 'A Deep Belief Network and Dempster-Shafer-Based Multiclassifier for the Pathology Stage of Prostate Cancer', *J Health Eng* 2018.
- Kirkby 2012** H.M. Kirkby, M. Calvert, H. Draper, T.Keeley, S. Wilson, 'What potential research participants want to know about research: a systematic review', *BMJ Open* 2012, 2:e000509.
- Krajcer 2022** Z. Krajcer, 'Artificial Intelligence in Cardiovascular Medicine: Historical Overview, Current Status, and Future Directions', *Tex Heart Inst J* 2022, 49(2).
- Kucia & Horowitz 2000** A.M. Kucia, J.D. Horowitz, 'Is informed consent to clinical trials an "upside selective" process in acute coronary syndromes?', *Am Heart J.* 2000, 140.
- Lång 2023** K. Lång, V. Josefsson, AM. Larsson, S. Larsson, C. Högberg, H. Sartor, S. Hofvind, I. Andersson, A. Rosso, 'Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study', *Lancet Oncol* 2023, 24(8).
- Landewé 2014** R.B.M. Landewé, J.S. Smolen, M.E. Weinblatt, P. Emery, M. Dougados, R. Fleischmann, D. Aletaha, A. Kavanaugh, D. van der Heijde, 'Can we improve the performance and reporting of investigator-initiated clinical trials? Rheumatoid arthritis as an example', *Ann Rheum Dis* 2014, 73(10).
- Ley 1979** P. Ley, 'Memory for medical information', *Br J Soc Clin Psychol.* 1979, 18.
- Li 2022** B. Li, C. De Mestral, M. Mamdani, M. Al-Omran, 'Perceptions of Canadian vascular surgeons toward artificial intelligence and machine learning', *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2022, 8(3).
- Lin 2021** A.L. Lin, W.C. Chen, J.C. Hong, Electronic health record data mining for artificial intelligence healthcare, in: L. Xing, M.L. Giger, J.K. Min (red.), *Artificial Intelligence in Medicine*, Academic Press, 2021.
- Lin 2021a** A. Lin, M. Kolossváry, M. Motwani, I. Išgum, P. Maurovich-Horvat, P.J.Slomka, D. Dey, 'Artificial intelligence in cardiovascular CT: Current status and future implications', *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2021, 15(6).
- Lingor 2021** P. Lingor, J.C. Koch, J.M. Statland, S. Hussain, C. Hennecke, J. Wu, T. Langbein, R. Ahmed, R. Günther, B. Ilse, J. Kassubek, K. Kollwe, J. Kuttler, A. Leha, T. Lengenfeld, T. Meyer, C. Neuwirth, R. Tostmann, M. Benatar, 'Challenges and opportunities for Multi-National Investigator-Initiated clinical trials for ALS: European and United States collaborations', *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021, 22(5-6) 22.
- Luo 2016** J. Luo, M. Wu, D. Gopukumar, Y. Zhao, 'Big Data Application in Biomedical Research and Health Care: A Literature Review', *Biomed Inform Insights* 2016, 8.
- Maassen 2003** H. Maassen, 'Borstkankerscreening beter en efficiënter dankzij AI', *Med Contact* 2003.
- MacKay & Saylor 2020** D. MacKay, K.W. Saylor, 'Four Faces of Fair Subject Selection', *Am J Bioeth* 2020, 20(2).

- Mascalzoni 2022** D. Mascalzoni, R. Melotti, C. Pattaro, P.P. Pramstaller, M. Gogele, A. de Grandi, R. Biasiotto', 'Ten years of dynamic consent in the CHRIS study: informed consent as a dynamic process', *Eur J Hum Genet* 2022, 30(12).
- Mateika 2021** J. Mateika, *Moeilijk bereikbaar? - Een kwestie van werving. De samenhang tussen sociaaleconomische status en effectieve wervingsmanieren voor deelname aan gezondheidsonderzoek* (masterscriptie Nijmegen), 2021.
- McDonald 2023** H.G. McDonald, E.B. Cassim, M.M. Harper, E.E. Burke, E.F. Marcinkowski, M.J. Cavnar, P.K. Pandalai, J. Kim, 'The Development of Investigator-Initiated Clinical Trials in Surgical Oncology', *Surg Oncol Clin N Am* 2023, 32.
- METC azM/UM 2022** METC azM/UM, *Jaarverslag METC*, Maastricht 2022.
- METC Brabant 2020** METC Brabant, *Jaarverslag commissie METC Brabant*, Tilburg 2020.
- METC LDD 2020** METC LDD, *Jaarverslag medisch Ethische toetsingscommissie Leiden Den Haag Delft*, Leiden 2020.
- METC Amsterdam UMC 2022** Amsterdam UMC, *Jaarverslag 2022 Medisch Ethische Toetsingscommissie Amsterdam UMC*, Amsterdam 2022.
- Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties 2018** Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties - Directoraat-generaal Overheidsorganisatie, *Evaluatie Kaderwet zelfstandige bestuursorganen 2012-2016*, Den Haag 2018.
- Michaud 2020** M. Michaud, C. Michaud Peyrot, 'Réglementation de la recherche médicale en France', *La Revue de médecine interne* 2020, 41(2).
- Morley 2022** J. Morley, L. Murphy, A. Mishra, I. Joshi, K. Karpathakis, 'Governing Data and Artificial Intelligence for Health Care: Developing an International Understanding', *JMIR Form Res* 2022, 6(1).
- Mudaranthakam 2020** D.P. Mudaranthakam, M.A. Phadnis, R. Krebill, L. Clark, J.A. Wick, J. Thompson, J. Keighley, B.J. Gajewski, D.C. Koestler, M.S. Mayo, 'Improving the efficiency of clinical trials by standardizing processes for Investigator Initiated Trials', *Contemp Clin Trials Commun* 2020, 18:100579.
- Nguyen 2022** C.Q. Nguyen, K. Alba-Concepcion, E.E. Palmer, J.L. Scully, N. Millis, M.A. Farrar, 'The involvement of rare disease patient organisations in therapeutic innovation across rare paediatric neurological conditions: a narrative review', *Orphanet J Rare Dis* 2022, 17(1).
- Nickel 2022** P.J. Nickel, 'Trust in medical artificial intelligence: a discretionary account', *Ethics and Information Technology* 2022(7).
- Nicholson 2017** P.I.W. Nicholson, 'Artificial Intelligence in Health Care: Applications and Legal Issues. 14', *SciTech Lawyer* 2017, 10.
- Nievaard 2004** M.A.F. Nievaard, R de Vos, J.C.J.M. de Haes, M. Levi, 'Redenen voor patiënten om (niet) te participeren in klinische trials; een systematisch literatuuroverzicht', *NTvG* 2004, 148.
- Oddens 1992** B.J. Oddens, A. Algra, J. Van Gijn, 'How much information is retained by participants in clinical trials?', *NTvG* 1992, 136.
- Out 2014** H.J. Out, P. van Meurs, R. van Olden (red.), *Handboek Farmaceutische Geeskunde*, Houten: Bohn Stafleu Van Loghum 2014.
- Park 2019** H.J. Park, S.M. Kim, B.L. Yun, M. Jang, B. Kim, J.Y. Jang, J.Y., Lee, S.H. Lee, 'A computer-aided diagnosis system using artificial intelligence for the diagnosis and characterization of breast masses on ultrasound: Added value for the inexperienced breast radiologist', *Medicine (Baltimore)* 2019, 98(3).

- Park 2020** C.W. Park, S.W. Seo, N. Kang, B. Ko, B.W. Choi, C.M. Park, D.K. Chang, H. Kim, H. Kim, H. Lee, J. Jang, J.C. Ye, J.H. Jeon, J.B. Seo, K.J. Kim, K.H. Jung, N. Kim, S. Paek, S.Y. Shin, H.J. Yoon, 'Artificial Intelligence in Health Care: Current Applications and Issues', *J Korean Med Sci* 2020, 35(42).
- Park 2022** J.J.H. Park, M.A. Detry, S. Murthy, G. Guyatt, E.J. Mills, 'How to use and interpret the results of a platform trial: users' guide to the medical literature', *Jama* 2022, 327(1).
- Patiëntenfederatie Nederland 2021** Patiëntenfederatie Nederland, *Rapport Delen van data in de gezondheidszorg en Monitor Delen van data in de gezondheidszorg*, Utrecht 2021.
- Patra 2021** B.G. Patra, M.m. Sharma, V. Vekaria, P. Adekkanattu, O.V. Patterson, B. Glicksberg, L.A. Lepow, E. Ryu, J.M. Biernacka, A. Furmanchuk, T.J. George, W. Hogan, Y. Wu, X. Yang, J. Bian, M. Weissman, P. Wickramaratne, J.J. Mann, M. Olfson, J. Pathak, 'Extracting social determinants of health from electronic health records using natural language processing: a systematic review', *J Am Med Inform Assoc* 2021, 28(12).
- Ploem & Terwiel 2010** M.C. Ploem, J. Terwiel, 'Experimentele behandeling of medisch-wetenschappelijk onderzoek?' *NTvG* 2010, 154:A1197.
- Ploem 2018** M.C. Ploem, N.O.M. Woestenburg, T. Floor, S. van de Vathorst, B. Geertsema, J. Legemaate, J.K. Gevers, 'Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen', Den Haag: ZonMw 2018.
- Ploem 2018a** M.C. Ploem, N.O.M. Woestenburg, S. van de Vathorst, J.K. Gevers, J. Legemaate, 'Derde evaluatie van de WMO: hoelang kan de wet nog mee?', *TvGR* 2018.
- Priestley 1992** K.A. Priestley, C. Campbell, C.B. Valentine, D.M. Denison, N.P. Buller, 'Are patient consent forms for research protocols easy to read?', *BMJ* 1992, 305(6864).
- Quer 2021** G. Quer, R. Arnaout, M. Henne, R. Arnaout, 'Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care', *J Am Coll Cardiol* 2021, 77(3).
- Resnik 2020** D.B. Resnik, 'What is ethics in research & why is it important?', *NIH, NIIH* 2020 | niehs.nih.gov
- Rodriguez-León 2021** C. Rodriguez-León, C. Villalonga, M. Munoz-Torres, J.R. Ruiz, O. Banos, 'Mobile and Wearable Technology for the Monitoring of Diabetes-Related Parameters: Systematic Review', *JMIR Mhealth Uhealth* 2021, 9(6).
- Roes 2022** M. Roes, F.L. Uribe, V. Peters-Nehrenheim, C. Smits, A. Johannessen, G. Charlesworth, S. Parveen, N. Mueller, C.H. Jones, R. Thyrian, J. Monsees, H. Tezcan-Guntekin, 'Intersectionality and its relevance for research in dementia care of people with a migration background', *Z Gerontol Geriatr* 2022, 55(4).
- Rosingh & Van der Pal-Crijns 2017** L.A. Rosingh, M.R.D. van der Pal-Crijns, 'Personalized medicine: een juridische kennismaking', *ZIP* 2017, 36(2).
- RTPO 2022** RTPO, *Jaarverslag Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek*, Leeuwarden 2022.
- Schulling & Vroonland 2022** S. Schulling, E. Vroonland, *Informatiebehoeften van patiënten voor een weloverwogen keuze om wel of niet deel te nemen aan een zorgevaluatie* (Verslag project Specifieke informatie over zorgevaluatie, anoniem en verkort), Zorgevaluatie & Gepast Gebruik 2022.
- Significant 2014** Significant, *Centraliseren, samenwerken, of ...? Onderzoek naar de mogelijkheden tot de vorming van één centrale organisatie voor registratie en kwaliteit van genees- en medische hulpmiddelen*, 2014.

- Simona 2012** P. Simona, L. Williatte Pellitteri, Le décret français de télémédecine : une garantie pour les Médecins The French decree on telemedicine: A guarantee for doctors', *European Research in Telemedicine/La Recherche Européenne en Télémédecine* 2012, 1(2).
- Slomka 2017** P.J. Slomka, D. Dey, A. Sitek, M. Motwani, D.S. Berman, G. Germano, 'Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis & interpretation', *Expert Rev Med Devices* 2017, 14(3).
- Soubiran 2019** T. Soubiran, 'Quarante ans de délibérations de la Cnil. Analyse thématique de l'évolution d'un corps de doctrine, colloque Histoire, langues et textométrie', *PIREH* 2019.
- Souchea 2022** R. Souchea, S. Masb, O. Scattond, J.-M. Fabrea, L. Gimenof, A. Herreroa, S. Gaujoux, 'French legislation on retrospective clinical research: What to know and what to do', *J Visc Surg* 2022, 159(3).
- Stukart 2012** M.J. Stukart, E.T.M. Olsthoorn-Heim, S. van der Vathorst, A. van der Heide, K. Tromp, C. de Klerk, *Tweede evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2012
- Stunkel & Grady 2011** L. Stunkel, C. Grady, 'More than the money: A review of the literature examining healthy volunteer motivations', *Contemp Clin Trials* 2011, 32(3).
- Sugarman 2014** J. Sugarman, R. M. Califf, 'Ethics and regulatory complexities for pragmatic clinical trials', *Jama* 2014, 311(23).
- Theirlynck 2022** T. Theirlynck, 'Voor het geld en de goede zaak', *NRC* 2022.
- Thomasian 2021** N.M. Thomasian, C. Eickhoff, E.Y. Adashi, 'Advancing health equity with artificial intelligence', *J Public Health Policy* 2021, 42(4).
- Tijdink 2020** J.K. Tijdink, '(Commentaar) Promoties in de geneeskunde, Verspilde onderzoeksinspanning of noodzakelijk?', *NTvG* 2020, 164:D5490.
- Ting 2017** D.S.W. Ting, C.Y. Cheung, G. Lim, G.S.W. Tan, N.D. Quang, A. Gan, H. Hamzah, R. Garcia-Franco, I.Y.S. Yeo, S.Y. Lee, E.Y.M. Wong, C. Sabanayagam, M. Baskaran, F. Ibrahim, N.C. Tan, E.A. Finkelstein, E.L. Lamoureux, I.Y. Wong, N.M. Bressler, T.Y. Wong, 'Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes', *JAMA* 2017, 318(22).
- Tobb 2022** K. Tobb, M. Kocher, R. P. Bullock-Palmer, 'Underrepresentation of women in cardiovascular trials- it is time to shatter this glass ceiling', *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2022, 13.
- Toulouse 2018** E. Toulouse, C. Maseguin, B. Lafont, G. McGurk, A. Harbonn, J.A. Roberts, S. Granier, A. Dupeyron, J.E. Bazin, 'French legal approach to clinical research', *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018, 37(6).
- Tsai 2022** S. Tsai, D.B. Evans, 'Lessons learned from investigator-initiated clinical trials for localized pancreatic cancer', *J Surg Oncol.* 2022, 125(1).
- Tyndall 2008** A. Tyndall, 'Why do we need noncommercial, investigator-initiated clinical trials?', *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008, 4(7).
- UN General Assembly 2018** UN General Assembly, *Report of the Special Rapporteur on the rights of persons with disabilities, A/73/161*, 2018.

- Van den Muijsenbergh 2016** M. van den Muijsenbergh, E. Teunissen, E. van Weel-Baumgarten, C. van Weel, 'Giving voice to the voiceless: how to involve vulnerable migrants in healthcare research', *Br J Gen Pract.* 2016, 66(647).
- Van den Muijsenbergh 2018** M. van den Muijsenbergh, 'Het belang van betekenisvolle deelname', *TGE* 2018, 4.
- Van den Muijsenbergh 2019** M. van den Muijsenbergh, E. Teunissen, E. van Weel-Baumgarten, C. van Weel, 'Sociaal kwetsbare groepen in onderzoek en de praktijk', *Huisarts en Wetenschap* 2019.
- Van den Muijsenbergh 2020** M. van den Muijsenbergh, J.W. LeMaster, P. Shahiri, M. Brouwer, M. Hussain, C. Dowrick, M. Papadakaki, C. Lionis, A. MacFarlane, 'Participatory implementation research in the field of migrant health: Sustainable changes and ripple effects over time', *Health Expect.* 2020, 23(2).
- Van Leeuwen 2014** E. van Leeuwen, 'Ethische toetsing van mensgebonden onderzoek naar de werking en het gebruik van (nieuwe) geneesmiddelen', in: H.J. Out, P. Van Meurs en R. Van Olden (red.), *Handboek farmaceutische geneeskunde*, Houten: Bohn Stafleu Van Loghum 2014.
- Van Lessen Kloeke & Lisman 2012** K. van Lessen Kloeke, J.A. Lisman, 'Juridische haken en ogen met betrekking tot de toegang tot onderzoeksgeneesmiddelen na afloop van het onderzoek', *JGR Plus* 2012, 1.
- Veldt 2020** G.M. Veldt, Europese productnormen en privaatrechtelijke normstelling, *Recht en Praktijk* nr. CA22, Den: Wolters Kluwer 2020.
- Verheggen & van Wijmen 1996** F.W.S.M. Verheggen, F.C.B. van Wijmen, 'Informed consent in clinical trials', *Health Policy* 1996, 36.
- Vollebregt 2020** E.R. Vollebregt, J.T. Hiemstra, M.E. de Bruin, *Medische hulpmiddelen: eindelijk goed geregeld? (Preadvies)*, Den Haag: SDU, 2020.
- Wager 1995** E. Wager, P.J. Tooley, M.B. Emanuel, S.F. Wood, 'How to do it. Get patients' consent to enter clinical trials', *BMJ* 1995, 311(7007).
- Waitzkin 1984** H. Waitzkin, 'Doctor-patient communication. Clinical implications of social scientific research', *JAMA* 1984, 252(17).
- Werkgroep toetsingskader 2023** Werkgroep toetsingskader, *Toetsingskader medisch-wetenschappelijk niet-WMO-plichtig onderzoek*, Den Haag: VWS-programma Regeldruk Onderzoek 2023.
- White 2020** M.G. White, 'Why Human Subjects Research Protection Is Important', *Ochsner J.* 2020, 20(1).
- Young-Afat 2016** D.A. Young-Afat, H.A.M. Verkooijen, C.H. van Gils, J.M. van der Velden, J.P. Burbach, S.G. Elias, J.J. van Delden, C. Relton, M. van Vulpen, R. van der Graaf, 'Brief report: staged-informed consent in the cohort multiple randomized controlled trial design', *Epidemiology* 2016, 27(3).
- Zhang 2021** J.Z. Zhang, S.G. Nicholls, K. Carroll, H.P. Nix, C.E. Goldstein, S.P. Hwy, J.C. Brehaut, P.C. McLean, C. Weijer, D.A. Fergusson, M. Talkaard, 'Informed consent in pragmatic trials: results from a survey of trials published 2014–2019', *J Med Ethics* 2021.
- Zwaan 2016** C.M. Zwaan, *Kinderoncologie: tijd voor 'beter' beter worden...*, (Oratie Erasmus MC) 2016.

A

Samenstelling Commissie evaluatie regelgeving en Begeleidingscommissie

Commissie evaluatie regelgeving

Voorzitter

mevrouw prof. dr. D.D.M. Braat

Vice voorzitter

de heer prof. mr. J.G. Sijmons

Leden

mevrouw dr. mr. A. de Jong

mevrouw mr. K. van Lessen Kloeke

de heer prof. dr. A.A. de Roo

de heer R. A. Thieme Groen, MD, MHA

de heer prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar

de heer dr. ir. C.M. Vos

mevrouw drs. F.E. Welles

de heer prof. dr. D.L. Willems

Waarnemer

mevrouw mr. S.M. van Weezel

ZonMw

de heer mr. M. Slijper

Begeleidingscommissie

Voorzitter

de heer prof. dr. D.L. (Dick) Willems

Leden

de heer prof. dr. L.M. (Lex) Bouter

de heer dr. J. (Jörg) Hamann

mevrouw mr. K. (Koojsje) van Lessen Kloeke

mevrouw E.M. (Eveline) Loriaux

de heer prof. dr. R.A.A. (Ron) Mathot

mevrouw dr. K. (Krista) Tromp

de heer mr. A.M. (Albert) Vermaas

mevrouw drs. F.E. (Femke) Welles

Waarnemer

de heer L.M. (Lucas) Cornips (VWS)

mevrouw dr. L.A. (Louise) Veltrop-Duits (CCMO)

ZonMw

de heer mr. M. Slijper

B

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Paragraaf 1 Algemene bepalingen

- Artikel 1 1 In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:
- a Onze Minister: Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
 - b wetenschappelijk onderzoek: medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze;
 - c proefpersoon: de persoon, bedoeld onder b;
 - d onderzoeksprotocol: de volledige beschrijving van een voorgenomen wetenschappelijk onderzoek waaronder de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van het wetenschappelijk onderzoek;
 - e facilitaire instelling: instelling of bedrijf waar handelingen ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek plaatsvinden;
 - f degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;
 - g degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder f, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert;
 - h commissie: een krachtens artikel 16 erkende commissie;
 - i centrale commissie: de commissie bedoeld in artikel 14;
 - j ongewenst voorval: een schadelijk verschijnsel bij een proefpersoon dat niet noodzakelijk met het wetenschappelijk onderzoek verband houdt;
 - k ernstig ongewenst voorval: een ongewenst voorval dat dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming;

- l schriftelijke toestemming: geïnformeerde, schriftelijke, gedagtekende en ondertekende toestemming om aan een wetenschappelijk onderzoek deel te nemen;
 - m inspectie: de Inspectie gezondheidszorg en jeugd;
 - n wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen: een klinisch onderzoek waarop hoofdstuk VI van Verordening (EU) 2017/745 of een prestatiestudie waarop hoofdstuk VI van Verordening (EU) 2017/746 van toepassing is;
 - o wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen: een klinische proef waarop Verordening (EU) 536/2014 van toepassing is;
 - p Verordening (EU) 2017/745: Verordening (EU) 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PbEU 2017, L 117);
 - q Verordening (EU) 2017/746: Verordening (EU) 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie (PbEU 2017, L 117);
 - r Verordening (EU) 536/2014: verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PbEU 2014, L 158).
- 2 Het onderwerpen van personen aan handelingen en het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze uitsluitend ten behoeve van de hulpverlening aan hen is onder het eerste lid, onder b, niet begrepen.
 - 3 Deze wet is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek voor het verrichten waarvan een vergunning is vereist op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek en, met uitzondering van de artikelen 7 en 9 en de artikelen 8, 11 en 33, voor zover deze betrekking hebben op artikel 7, op wetenschappelijk onderzoek waarvan het onderzoeksprotocol ingevolge de Embryowet een positief oordeel heeft gekregen van de ingevolge artikel 3 van de Embryowet bevoegde commissie. Op oordelen van de ingevolge artikel 3 van de Embryowet bevoegde commissie is artikel 23 van deze wet van toepassing.
 - 4 Het bepaalde in de artikelen 2, eerste en derde lid, 2a, 3, 3a, eerste tot en met derde lid, 4, 5, 6, tweede tot en met negende lid, 8, tweede lid, 9, 10, 10a, 11, 12, 13, 21 en 30 is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen en op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.
 - 5 In afwijking van het vierde lid, is het bepaalde in de artikelen 2a, 3, eerste lid, onderdelen b, c, e, f, g, h en l, 3a, eerste tot en met derde lid, 6, negende lid, 10 en 10a, tweede lid, van toepassing op ander klinisch onderzoek als bedoeld in artikel 82 van Verordening (EU) 2017/745.

- Artikel 2
- 1 Wetenschappelijk onderzoek wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
 - 2 Over dit onderzoeksprotocol moet een positief oordeel zijn verkregen:
 - a van een commissie die daartoe bevoegd is, wanneer onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, niet van toepassing is;
 - b van de centrale commissie, wanneer het betreft:
 - 1° Een beslissing op een administratief beroep;
 - 2° Een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4 dat niet aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen en waarbij diens toestand opzettelijk wordt gewijzigd;
 - 3° Een wetenschappelijk onderzoek waarvan de beoordeling ingevolge artikel 19 bij de centrale commissie berust;
 - 4° Overige bij algemene maatregel van bestuur aangewezen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarvan beoordeling door de centrale commissie gewenst is gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten.
 - 3 De beoordeling door de onderscheiden commissies geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2 en 3 en de artikelen 9, 10, 11 en 12.

Artikel 2a Wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van wetenschappelijk onderzoek dat volgens één bepaald onderzoeksprotocol wordt uitgevoerd op verschillende locaties, wordt beoordeeld door één bevoegde commissie daartoe aangewezen door degene die het onderzoek verricht.

Paragraaf 2 Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen

- Artikel 3
- 1 De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:
 - a redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden;
 - b redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden;
 - c redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang van de proefpersoon en andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon, waarbij mede in aanmerking worden genomen de omstandigheden waarin personen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort, verkeren;
 - d het onderzoek slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de

- leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake;
 - e het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
 - f het onderzoek wordt uitgevoerd in daarvoor geschikte instellingen en door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste één deskundig is op het gebied van de verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden;
 - g redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar nog niet heeft bereikt;
 - h redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt;
 - i degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert en de instelling waar dit onderzoek plaatsvindt, een vergoeding ontvangen die niet hoger is dan een bedrag dat in redelijke verhouding staat tot de aard, de omvang en het doel van het wetenschappelijk onderzoek;
 - j in het onderzoeksprotocol duidelijk is aangegeven wat de belastinggraad voor de proefpersoon is en in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen;
 - k in het onderzoeksprotocol op het wetenschappelijk onderzoek toegesneden criteria voor de werving van proefpersonen zijn opgenomen;
 - l de resultaten van het onderzoek door de centrale commissie openbaar toegankelijk zullen worden gemaakt, tenzij daartegen bezwaar wordt gemaakt door degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht;
 - m het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.
- 2 Indien geen sprake is van een standaardbehandeling als bedoeld in het eerste lid, onderdeel d, kan de bevoegde commissie, onverminderd het eerste lid, een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven indien het onderzoek slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt gezien de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake.

- Artikel 3a 1 Een commissie kan een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol opschorten of intrekken indien er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaantvaardbare risico's voor de proefpersoon.

- 2 Indien er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, kan de centrale commissie de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek opschorten tot een commissie een nader positief oordeel heeft gegeven over dit onderzoeksprotocol. De centrale commissie meldt de opschorting van de uitvoering van het onderzoek aan de commissie die als laatste een positief oordeel heeft gegeven over het onderzoeksprotocol en aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht en degene die het onderzoek uitvoert.
- 3 Behoudens ingeval van dreigend gevaar, stelt de commissie of de centrale commissie alvorens het positieve oordeel op te schorten of in te trekken, dan wel de uitvoering van het wetenschappelijke onderzoek op te schorten, degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, in de gelegenheid binnen één week zijn zienswijze naar voren te brengen.
- 4 De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan:
 - a maatregelen als bedoeld in artikel 77, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014 opleggen indien zij om gemotiveerde redenen van mening is dat een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen niet wordt uitgevoerd of verricht in overeenstemming met de voorschriften van die verordening;
 - b maatregelen als bedoeld in artikel 76, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/745, of artikel 72, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/746, opleggen indien zij om gemotiveerde redenen van mening is dat een wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen niet wordt uitgevoerd of verricht in overeenstemming met de voorschriften van die verordeningen.
- 5 Bij het opleggen van een maatregel op grond van het vierde lid neemt de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie:
 - a artikel 77, tweede en derde lid, van Verordening (EU) 536/2014 in acht, indien het betreft wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen;
 - b artikel 76, tweede en derde lid, van Verordening (EU) 2017/745 en artikel 72, tweede en derde lid, van Verordening (EU) 2017/746 in acht, indien het betreft wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen.

Artikel 4 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht.

Artikel 5 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen van wie redelijkerwijs moet worden aangenomen dat zij gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over deelneming daaraan kunnen beslissen. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan

met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht.

- Artikel 6
- 1 Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten:
 - a indien de proefpersoon de leeftijd van zestien jaar heeft bereikt, en onderdeel c niet van toepassing is: zonder de schriftelijke toestemming van de betrokkene;
 - b indien de proefpersoon de leeftijd van twaalf maar nog niet die van zestien jaar heeft bereikt en onderdeel c niet van toepassing is: zonder schriftelijke toestemming van de betrokkene alsmede die van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd;
 - c indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd dan wel indien hij de leeftijd van zestien jaar heeft bereikt, van de wettelijke vertegenwoordiger van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, van de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd of, bij het ontbreken van zodanig persoon, van de echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, de ouders van de betrokkene of, indien ook dezen ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen dan wel, indien dezen eveneens ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen van de betrokkene;
 - d indien de proefpersoon de leeftijd van twaalf jaar nog niet heeft bereikt: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd.
 - 2 De in het eerste lid bedoelde toestemming kan op elektronische wijze worden verleend mits die wijze voldoende betrouwbaar en vertrouwelijk is, passend is voor het onderzoek en in het onderzoeksprotocol is vastgelegd. In het onderzoeksprotocol kan worden bepaald dat de toestemming, behoudens de hierna genoemde mogelijkheid van mondelinge toestemming, slechts op elektronische wijze kan worden verleend. Als de betrokkene niet in staat is te schrijven of op elektronische wijze toestemming te verlenen, kan de toestemming mondeling worden gegeven in de aanwezigheid van ten minste één getuige.
 - 3 De vervangende toestemming van de in het eerste lid, onder c en d, genoemde personen geeft de vermoedelijke wil van de proefpersoon weer.
 - 4 Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan worden gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in die noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.
 - 5 Alvorens toestemming wordt gevraagd draagt degene die het onderzoek uitvoert er zorg voor dat de persoon wiens toestemming is vereist, wordt ingelicht over:
 - a het doel, de aard en de duur van het onderzoek;

- b de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
 - c de risico's die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
 - d de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich zou kunnen brengen, en
 - e de wijze waarop de toestemming kan worden verleend.
- 6 De betreffende proefpersoon wordt op zo mogelijk dezelfde wijze als waarop de toestemming kan worden verleend ingelicht, op diens verzoek in ieder geval schriftelijk en desgewenst in een aan de toestemming voorafgaand onderhoud. De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze naar haar inhoud heeft begrepen. Hij krijgt een zodanige bedenktijd dat hij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kan geven. Bij ministeriële regeling kunnen nadere eisen worden gesteld aan de inlichtingen die aan betrokkene worden verstrekt.
- 7 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt ervoor zorg dat proefpersonen die de leeftijd van twaalf jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, over het onderzoek worden ingelicht door een daartoe geschoolde persoon op een wijze die past bij hun bevattingsvermogen.
- 8 De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het bepaalde in dit artikel wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
- 9 De proefpersoon dan wel, indien deze ingevolge dit artikel niet bevoegd is tot het geven van toestemming, degene die daartoe in zijn plaats bevoegd is, kan de toestemming te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

Paragraaf 3 Aansprakelijkheid en verzekering

- Artikel 7
- 1 Het wetenschappelijk onderzoek wordt slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt, een verzekering is gesloten die de bij algemene maatregel van bestuur aangewezen door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt. De verzekering behoeft niet te dekken de schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen.
 - 2 Op de verplichting van de verzekeraar tot vergoeding van de schade, bedoeld in het eerste lid, zijn van afdeling 6.1.10 van het Burgerlijk Wetboek de artikelen 95, 96, eerste lid, 97, 100 tot en met 102, 105 tot en met 107a, eerste lid, en 108 van overeenkomstige toepassing.
 - 3 Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden ter zake van de verzekering en ter zake van de omvang van de dekking van de verzekering nadere regelen gesteld. Krachtens algemene maatregel van bestuur te stellen regels betreffen slechts wijziging van in die maatregel opgenomen geldbedragen die naar hun aard met regelmaat wijziging behoeven. De algemene maatregel van bestuur treedt niet

eerder in werking dan acht weken na de datum van uitgifte van het Staatsblad, waarin hij is geplaatst. Van de plaatsing wordt onverwijld mededeling gedaan aan de beide kamers der Staten-Generaal.

- 4 De verzekering dekt uitsluitend de schade van natuurlijke personen.
- 5 Indien naar het oordeel van de commissie die belast is met de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol, aan het wetenschappelijk onderzoek voor de proefpersoon naar zijn aard geen risico's verbonden zijn, kan zij bij positief oordeel over het onderzoeksprotocol de verrichter op diens verzoek ontheffing verlenen van de verplichting een verzekering te sluiten.
- 6 Bij een onderzoek dat tot doel heeft in de kring der beroepsgenoten gebruikelijke handelingen op het gebied van de geneeskunst met elkaar te vergelijken, kan de commissie die belast is met de beoordeling van het desbetreffende onderzoeksprotocol, bij een positief oordeel de verrichter op diens verzoek ontheffing verlenen van de verplichting een verzekering te sluiten indien aan het onderzoek ten gevolge van het vergelijkende karakter daarvan naar het oordeel van de commissie voor de proefpersonen naar zijn aard hooguit verwaarloosbare risico's verbonden zijn.
- 7 De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het eerste en negende lid wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
- 8 Is degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert aansprakelijk voor de schade door dood of letsel van de proefpersoon, dan is mede aansprakelijk degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. Voor zover ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek verrichtingen plaatsvinden in een facilitaire instelling, rust deze aansprakelijkheid, ook indien het onderzoek niet door die instelling wordt verricht of uitgevoerd, mede op die instelling.
- 9 Het wetenschappelijk onderzoek wordt voorts slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt een verzekering is gesloten ter dekking van het risico van de in het achtste lid bedoelde aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, dan wel anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen.
- 10 Het eerste en negende lid zijn niet van toepassing ter zake van het verrichten van wetenschappelijk onderzoek door diensten, instellingen of bedrijven van de rijksoverheid die door Onze Minister zijn aangewezen. De benadeelde heeft jegens een dienst, instelling of bedrijf van de rijksoverheid die geen verzekering als bedoeld in het eerste lid heeft gesloten de rechten welke hij overeenkomstig dit artikel anders tegenover de verzekeraar zou hebben.
- 11 De aansprakelijkheid van de uitvoerder of, in het geval bedoeld in het achtste lid, van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of van de facilitaire instelling, kan niet worden beperkt of uitgesloten.

Paragraaf 4 Verplichtingen van diegenen die het wetenschappelijk onderzoek verrichten of uitvoeren

- Artikel 8
- 1 De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 7 rust op degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht.
 - 2 De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste en tweede lid, rust op degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht en in het geval bedoeld in artikel 7, achtste lid, tweede volzin, mede op de facilitaire instelling.
- Artikel 9
- Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, draagt er zorg voor dat de proefpersoon zich voor inlichtingen en advies betreffende het onderzoek kan wenden tot een in het onderzoeksprotocol aan te wijzen arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken of een andere deskundige die in staat moet worden geacht de proefpersoon adequaat van inlichtingen en advies betreffende het onderzoek te voorzien en die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken.
- Artikel 10
- 1 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van de ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen onmiddellijke rapportage door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, is vereist, onmiddellijk aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten, waarin de proefpersonen met codenummer worden aangeduid.
 - 2 Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van die ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen rapportage is vereist, aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie en, indien dit niet de centrale commissie is, in afschrift aan de centrale commissie.
 - 3 Tenzij in het onderzoeksprotocol andere termijnen zijn bepaald, geschiedt de rapportage, bedoeld in het tweede lid, zo spoedig mogelijk en:
 - a binnen zeven dagen nadat degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht kennis heeft genomen van de voorvallen, indien het voorvallen betreft die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, waarbij een aanvullende termijn van acht dagen geldt waarbinnen relevante informatie over de nasleep van het voorval wordt overgelegd;
 - b binnen vijftien dagen nadat degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht kennis heeft genomen van de voorvallen, indien het andere voorvallen betreft.
 - 4 Indien er tijdens het wetenschappelijk onderzoek gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon, schort degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht de uitvoering van het onderzoek op tot een nader positief oordeel is verkregen van de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie.

- 5 Onder opgave van redenen doet degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie:
 - a onmiddellijk mededeling van een beslissing tot opschorting van het onderzoek;
 - b binnen vijftien dagen mededeling van een beslissing tot voortijdige beëindiging van het onderzoek.
- 6 Voor de toepassing van dit artikel wordt onder ernstig ongewenst voorval mede verstaan een zodanig verschijnsel bij een proefpersoon dat zich naar het oordeel van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert tijdens het onderzoek zou hebben kunnen ontwikkelen tot een ernstig ongewenst voorval, maar waarbij dit ernstig ongewenst voorval zich als gevolg van ingrijpen niet heeft verwezenlijkt.
- 7 De centrale commissie brengt ieder kalenderjaar verslag uit van het aantal ernstige ongewenste voorvallen in het voorafgaande kalenderjaar, met uitzondering van die ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het onderzoeksprotocol geen rapportage is vereist.

- Artikel 10a
- 1 Indien de betrokken proefpersoon zich bij een in de artikelen 4, tweede volzin, of 5, tweede volzin, bedoeld wetenschappelijk onderzoek verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, vindt het onderzoek niet plaats met die proefpersoon.
 - 2 De bezwaren en het risico, bedoeld in artikel 3, onderdeel c, worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert.

- Artikel 11
- 1 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de proefpersoon tijdig wordt ingelicht over:
 - a het bepaalde in de artikelen 6, zesde lid, tweede volzin, en negende lid, 7, 9 en 12; en
 - b het verloop van het onderzoek, waaronder in ieder geval worden begrepen situaties als bedoeld in artikel 10, vierde lid.
 - 2 De verstrekte inlichtingen worden desgevraagd aangevuld.
 - 3 De verplichtingen, bedoeld in het eerste en tweede lid, gelden tevens ten opzichte van de andere personen van wie op grond van artikel 6 de toestemming is vereist.

Artikel 12 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat de persoonlijke levenssfeer van de proefpersoon zoveel mogelijk wordt beschermd.

Artikel 13 Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat, alvorens de uitvoering van een onderzoek een aanvang neemt, degenen wier beroepsmatige medewerking nodig is bij de uitvoering van het onderzoek, over de aard en het doel van het onderzoek zijn ingelicht.

Paragraaf 5 De commissies

Artikel 14 1 Er is een centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zij heeft ten hoogste tweeëndertig leden. De Kaderwet zelfstandige bestuursorganen is op de

centrale commissie van toepassing, met uitzondering van artikel 22 van die wet, voor zover het besluiten betreft die de centrale commissie neemt ter uitvoering van deze wet en de artikelen 10, 16 en 19 van de Embryowet.

- 2 De centrale commissie bestaat in elk geval uit een of meer artsen, en een kinderarts, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de farmacie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, medische hulpmiddelen alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon.
- 3 De leden van de centrale commissie waaronder de voorzitter, worden voor ten hoogste vier jaar benoemd. Onze Minister wijst een persoon aan die als waarnemer de vergaderingen van de commissie kan bijwonen.
- 4 De centrale commissie wijst uit haar midden een of meer plaatsvervangers voor de voorzitter aan.
- 5 Herbenoeming van de leden kan tweemaal en telkens voor ten hoogste vier jaar plaatsvinden.
- 6 De centrale commissie regelt haar werkwijze bij een reglement. Het reglement bevat een voorziening op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid van de centrale commissie niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek. In van toepassing zijnde gevallen bevat het reglement een voorziening op grond waarvan de beoordeling van onderzoeksprotocollen plaatsvindt in overeenstemming met het bepaalde in artikel 71, eerste en tweede lid, van Verordening (EU) 2017/745, artikel 67, eerste en tweede lid, van Verordening (EU) 2017/746 en artikel 9, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014.

Artikel 15 De centrale commissie heeft een secretariaat, ten behoeve waarvan Onze Minister namens de Staat, gehoord de centrale commissie, arbeidsovereenkomsten aangaat, wijzigt en beëindigt.

- Artikel 16
- 1 De centrale commissie kan commissies erkennen, die belast zijn met de toetsing van onderzoeksprotocollen overeenkomstig het bepaalde bij of krachtens deze wet of de Embryowet.
 - 2 Voor erkenning komt slechts in aanmerking een commissie:
 - a die in elk geval bestaat uit een of meer artsen, en een kinderarts indien het betreft de toetsing van onderzoeksprotocollen voor onderzoek met een proefpersoon die de leeftijd van zestien jaar nog niet heeft bereikt, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon, en die in geval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen tevens bestaat uit een persoon die deskundig is op het gebied van medische hulpmiddelen en die ingeval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

- tevens bestaat uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie;
- b waarvan de leden voldoen aan door de centrale commissie vast te stellen nadere eisen betreffende opleiding en ervaring;
 - c waarvan de leden worden benoemd voor een periode van ten hoogste vier jaar en herbenoeming van de leden twee maal kan plaatsvinden voor telkens een periode van ten hoogste vier jaar;
 - d in welker reglement genoegzaam is voorzien in medewerking door andere deskundigen met het oog op de aard van de haar ter beoordeling voorgelegde onderzoeksprotocollen;
 - e uit welker reglement blijkt voor welke kring zij werkzaam zal zijn;
 - f in welker reglement genoegzaam is voorzien in de onafhankelijkheid ten opzichte van de organisatie die de commissie heeft ingesteld;
 - g welker reglement voorziet in een behoorlijke regeling van haar werkwijze en dat onder andere bevat een voorziening op grond waarvan de beoordeling van onderzoeksprotocollen plaatsvindt in overeenstemming met het bepaalde in artikel 9, eerste lid, van de verordening of, in van toepassing zijnde gevallen, welker reglement voorziet in een behoorlijke regeling van haar werkwijze en dat onder andere een voorziening bevat op grond waarvan de beoordeling van onderzoeksprotocollen plaatsvindt in overeenstemming met het bepaalde in artikel 71, eerste en tweede lid, van Verordening (EU) 2017/745, artikel 67, eerste en tweede lid, van Verordening (EU) 2017/746 en artikel 9, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014;
 - h waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat aan haar onderzoeksprotocollen ter beoordeling zullen worden voorgelegd tot tenminste het door de centrale commissie daartoe vastgestelde aantal.
- 3 Bij de toepassing van de voorwaarden voor erkenning, bedoeld in het tweede lid, onderdelen a, b en d, kan de centrale commissie de aard van de aan de commissie voor te leggen onderzoeksprotocollen in ogenschouw nemen.

- Artikel 17
- 1 De centrale commissie brengt een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, terstond ter kennis van Onze Minister.
 - 2 Van een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, wordt door de zorg van Onze Minister mededeling gedaan in de Staatscourant.

- Artikel 17a
- 1 Onverminderd het elders in deze wet bepaalde is de centrale commissie belast met:
 - a de communicatie over de bereidheid van Nederland om als coördinerende lidstaat op te treden, bedoeld in artikel 78, tweede lid, van Verordening (EU) 2017/745 en in artikel 74, tweede lid, van Verordening (EU) 2017/746, of om als rapporterende lidstaat op te treden, bedoeld in artikel 5, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014;
 - b de validering van aanvraagdossiers, bedoeld in de artikelen 70, eerste lid, derde volzin, van Verordening (EU) 2017/745, en 66, eerste lid, derde volzin, van

- Verordening (EU) 2017/746 en 5, derde lid, 17, tweede lid, en 20, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014;
- c de toewijzing van aanvraagdossiers als bedoeld in artikel 70, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/745, artikel 66, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/746, of in artikel 5, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014, aan commissies, met uitzondering van aanvraagdossiers die betreffen wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in artikel 2, tweede lid, aanhef en onderdeel b, onder 2° tot en met 4°, van deze wet;
 - d het beheer van de toegang tot het elektronische systeem, bedoeld in artikel 73 van Verordening (EU) 2017/745, en in artikel 69, van Verordening (EU) 2017/746, en het beheer van de toegang tot het portaal, bedoeld in artikel 80 van Verordening (EU) 536/2014;
 - e de administratieve ondersteuning van commissies die belast zijn met de beoordeling van aanvraagdossiers die betrekking hebben op wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen, en op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat niet uitsluitend in Nederland wordt verricht.
- 2 Bij de toewijzing van een aanvraagdossier aan een commissie ingevolge het eerste lid, onderdeel c, kan de centrale commissie onder meer de ervaring, samenstelling en werkwijze van de betreffende commissie in ogenschouw nemen.
 - 3 De commissie beoordeelt het aanvraagdossier dat op grond van het eerste lid, onderdeel c, aan haar is toegewezen en neemt daarbij de bepalingen van Verordening (EU) 2017/745, Verordening (EU) 2017/746 en Verordening (EU) 536/2014 in acht.
 - 4 Indien de centrale commissie een aanvraagdossier beoordeelt als bedoeld in artikel 70, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/745, artikel 66, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/746 of in artikel 5, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014, neemt zij daarbij het bepaalde bij of krachtens die verordeningen in acht.

Artikel 18 Een commissie doet van een wijziging van haar reglement en van haar opheffing schriftelijk mededeling aan de centrale commissie.

- Artikel 19
- 1 Binnen zes weken na de indiening van een protocol betreffende een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4, waarbij de toestand van de proefpersoon niet opzettelijk wordt gewijzigd, kan de commissie besluiten de beoordeling daarvan over te dragen aan de centrale commissie. De commissie doet degene die het protocol heeft ingediend, mededeling van de overdracht.
 - 2 De centrale commissie kan bepalen dat de beoordeling van protocollen betreffende een door haar aangewezen vorm van wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in het eerste lid door haar geschiedt.

Artikel 20

- 1 Indien het wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen betreft, kan de centrale commissie de kosten die samenhangen met de werkzaamheden, bedoeld in de artikelen 2, tweede lid, en 17a, ten laste brengen van degene die een

onderzoeksprotocol ter beoordeling indient. De centrale commissie vergoedt uit dit tarief een evenredig deel van de kosten van de door de bevoegde commissie verrichte werkzaamheden aan die commissie.

- 2 Indien het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen betreft, kan de centrale commissie de kosten die samenhangen met de werkzaamheden, bedoeld in de artikelen 2, tweede lid, en 17a, ten laste brengen van degene die een onderzoeksprotocol ter beoordeling indient. De centrale commissie vergoedt uit dit tarief een evenredig deel van de kosten van de door de bevoegde commissie verrichte werkzaamheden aan die commissie.
- 3 Indien het ander wetenschappelijk onderzoek betreft, kan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie de kosten die samenhangen met de werkzaamheden, bedoeld in artikel 2, tweede lid, ten laste brengen van degene die een onderzoeksprotocol ter beoordeling indient.
- 4 De maximale bedragen ter vergoeding van de kosten, bedoeld in het eerste tot en met derde lid, kunnen bij ministeriële regeling worden vastgesteld.

- Artikel 21
- 1 Bij algemene maatregel van bestuur kan worden bepaald dat de op grond van artikel 16 erkende commissies nagaan of er bij de maatregel aan te wijzen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarover de desbetreffende commissie ingevolge artikel 2 haar oordeel heeft gegeven, gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. In dat geval kan de commissie een nader oordeel over het onderzoeksprotocol geven. Artikel 10, vierde lid, is van toepassing.
 - 2 Bij algemene maatregel van bestuur kunnen nadere regels worden gesteld betreffende de wijze waarop de commissies de in het eerste lid bedoelde taak uitoefenen.
 - 3 Het eerste en tweede lid zijn van overeenkomstige toepassing ten aanzien van de centrale commissie, voor zover deze ingevolge artikel 2, tweede lid, onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, is belast met de beoordeling van onderzoeksprotocollen.

- Artikel 22
- 1 De commissie zendt aan de centrale commissie afschrift van elk ingevolge deze wet gegeven oordeel alsmede van het desbetreffende onderzoeksprotocol of de hoofdzaken daarvan binnen zeven dagen na de dag waarop het oordeel gegeven is. Voorts doet de commissie van de in artikel 10, vijfde lid, onderdeel b, bedoelde mededelingen binnen zeven dagen na ontvangst ervan melding bij de centrale commissie.
 - 2 De commissie brengt jaarlijks vóór 1 april verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen kalenderjaar. Dit verslag wordt gezonden aan de centrale commissie en wordt overigens door de commissie, tegen betaling der kosten, voor een ieder verkrijgbaar gesteld.
 - 3 De commissie verleent aan de centrale commissie alle medewerking die voor de vervulling van haar taak redelijkerwijs nodig is.

- Artikel 23 Een belanghebbende kan administratief beroep instellen bij de centrale commissie tegen een door een commissie:
- a gegeven oordeel als bedoeld in artikel 2, tweede lid, van deze wet;
 - b op rond van de verordening genomen besluit.
- Artikel 24
- 1 De centrale commissie houdt toezicht op de werkzaamheden van de commissies. Zij kan richtlijnen vaststellen ter zake van de door hen overeenkomstig deze wet te verrichten werkzaamheden. Zodanige richtlijnen worden door de zorg van Onze Minister bekend gemaakt in de Staatscourant.
 - 2 De centrale commissie draagt ervoor zorg dat de uitoefening van de taken, bedoeld in artikel 17a, eerste lid, geen afbreuk doet aan de onafhankelijke uitoefening van de taak, bedoeld in het eerste lid, eerste volzin. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden nadere regels gesteld ter waarborging van de onafhankelijkheid van de taakuitoefening door de centrale commissie.
 - 3 De voordracht voor een krachtens het tweede lid vast te stellen algemene maatregel van bestuur wordt niet gedaan dan vier weken nadat het ontwerp aan de beide kamers der Staten-Generaal is overgelegd.
- Artikel 24a
- 1 De centrale commissie kan richtlijnen vaststellen over de taal waarin een aanvraag als bedoeld in artikel 70, eerste lid, van Verordening (EU) 2017/745, of een aanvraagdossier als bedoeld in artikel 5, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014 wordt gesteld.
 - 2 De centrale commissie kan informatie betreffende wetenschappelijk onderzoek in overeenstemming met het bij of krachtens Verordening (EU) 536/2014 bepaalde verstrekken aan de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten voor zover zij die informatie behoeven voor de uitvoering van hun taak.
 - 3 Een commissie en de ambtenaren van de inspectie kunnen informatie betreffende wetenschappelijk onderzoek in overeenstemming met het bij of krachtens Verordening (EU) 536/2014, Verordening (EU) 2017/745 en Verordening (EU) 2017/746 bepaalde uitwisselen voor zover zij die informatie behoeven voor de uitvoering van hun taken.
- Artikel 25
- 1 De centrale commissie trekt een aan een commissie verleende erkenning in indien:
 - a de commissie niet langer voldoet aan een van de in artikel 16, tweede lid, onder a tot en met g, met het oog op erkenning gestelde voorwaarden;
 - b de commissie de verplichtingen die voor haar voortvloeien uit deze wet, onvoldoende nakomt;
 - c door een wijziging van het reglement van de commissie een goede uitoefening van de werkzaamheden waarmee zij ingevolge deze wet is belast, redelijkerwijs niet langer is verzekerd.
 - 2 De centrale commissie kan voorts een erkenning intrekken indien door de commissie in de laatste twee kalenderjaren een kleiner aantal onderzoeksprotocollen is beoordeeld dan het aantal, bedoeld in artikel 16, tweede lid, onder h.

- 3 Een beslissing tot intrekking van een erkenning wordt niet genomen dan nadat de commissie door de centrale commissie is gehoord.
- 4 Van de intrekking wordt schriftelijk mededeling gedaan aan de commissie. Artikel 17, tweede lid, is van overeenkomstige toepassing.

Artikel 26 [Vervallen per 01-07-2011]

Artikel 27 Elke vijf jaar brengt de centrale commissie een rapport uit aan Onze Minister, waarin de taakvervulling van de centrale commissie aan een onderzoek wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen.

Paragraaf 6 Overige bepalingen

- Artikel 27a
- 1 Bij ministeriële regeling kan worden bepaald dat toezending van informatie, die op grond van deze wet moet worden verstrekt aan de centrale commissie, de commissie of de inspectie, elektronisch geschiedt. Daarbij kunnen regels worden gesteld inzake de vorm waarin dit dient te geschieden.
 - 2 Bij ministeriële regeling kunnen nadere regels worden gesteld over de rapportages, bedoeld in artikel 10.
 - 3 Bij ministeriële regeling kunnen ten aanzien van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen regels worden gesteld ter uitvoering van richtlijn (EG) 2005/28/EG van de Commissie van de Europese Gemeenschappen van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen (PbEG 2005, L 91).
- Artikel 28
- 1 Met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet en van het bepaalde bij of krachtens de verordening en van het bepaalde bij of krachtens Verordening (EU) 2017/745, Verordening (EU) 2017/746 en Verordening (EU) 536/2014 zijn belast de ambtenaren van de inspectie.
 - 2 De in het eerste lid bedoelde ambtenaren zijn, voor zover dat voor het toezicht op de naleving van het bij of krachtens deze wet bepaalde noodzakelijk is bevoegd tot inzage van gegevens over de gezondheid van proefpersonen, het maken van kopieën daarvan en indien dat niet ter plaatse kan geschieden, de gegevens over gezondheid voor dat doel voor korte tijd mee te nemen tegen een door hen af te geven schriftelijk bewijs, en het vorderen van inlichtingen ter zake, bij degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert.
 - 3 Voor zover de desbetreffende beroepsbeoefenaar uit hoofde van ambt, beroep of overeenkomst tot geheimhouding van het dossier en de daarin opgenomen persoonsgegevens verplicht is, kan hij deze verplichting, in afwijking van artikel 5:20, tweede lid, van de Algemene wet bestuursrecht, niet inroepen tegenover de toezichthouder. Op de toezichthouder rust dezelfde geheimhoudingsplicht als op de

desbetreffende beroepsbeoefenaar.

- Artikel 29
- 1 Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, wijst voor wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen als bedoeld in artikel 62, tweede lid, tweede alinea, van Verordening (EU) 2017/745 en in artikel 58, vierde lid, tweede alinea, van Verordening (EU) 2017/746 een contactpersoon aan die in Nederland is gevestigd. Artikel 62, tweede lid, eerste alinea, van Verordening (EU) 2017/745 en artikel 58, vierde lid, eerste alinea, van Verordening (EU) 2017/746 zijn niet van toepassing.
 - 2 Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht wijst voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen als bedoeld in artikel 74, tweede en derde lid, van Verordening (EU) 536/2014, een contactpersoon aan die in Nederland is gevestigd. Artikel 74, eerste lid, van Verordening (EU) 536/2014 is niet van toepassing.
- Artikel 30 De toepassing van deze wet door de commissies geschiedt met inachtneming van de voor de rijksdienst geldende nationale en internationale voorschriften ter beveiliging van gegevens waarvan geheimhouding door het belang van de Staat of van zijn bondgenoten is geboden.
- Artikel 31
- 1 Onverminderd de artikelen 7, eerste lid, en 8, eerste lid, van de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden kan, ingeval buitengewone omstandigheden dit noodzakelijk maken, bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, artikel 32 in werking worden gesteld.
 - 2 Wanneer het in het eerste lid bedoelde besluit is genomen, wordt onverwijld een voorstel van wet aan de Tweede Kamer gezonden omtrent het voortduren van de werking van de bij dat besluit in werking gestelde bepaling.
 - 3 Wordt het voorstel van wet door de Staten-Generaal verworpen, dan wordt bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, onverwijld buiten werking gesteld.
 - 4 Bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, wordt de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, buiten werking gesteld, zodra de omstandigheden dit naar Ons oordeel toelaten.
 - 5 Het besluit, bedoel in het eerste, derde en vierde lid, wordt op de daarin te bepalen wijze bekendgemaakt. Het treedt in werking terstond na de bekendmaking.
 - 6 Het besluit, bedoeld in het eerste, derde en vierde lid, wordt in ieder geval geplaatst in het Staatsblad.
- Artikel 32 [Red: Dit artikel is nog niet in werking getreden; ingeval buitengewone omstandigheden dit noodzakelijk maken kan bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, dit artikel in werking treden.] Onze Minister kan, in overeenstemming met Onze Minister van Defensie, de artikelen 16, tweede lid, onder a, en 25, eerste lid, onder a, buiten werking stellen ten aanzien van commissies die belast zijn met de toetsing van wetenschappelijk onderzoek naar bescherming tegen de omstandigheden waaraan

militair personeel bij operationele inzet kan worden blootgesteld, voor zover dit onderzoek wordt verricht met proefpersonen die behoren tot het militair personeel.

Paragraaf 7 Handhavingsbepalingen

- Artikel 33
- 1 Overtreding van artikel 62, vierde lid, onderdeel f, van Verordening (EU) 2017/745, artikel 58, vijfde lid, onderdeel f, van Verordening (EU) 2017/746, artikel 28, eerste lid, aanhef en onderdeel c, van Verordening (EU) 536/2014, en van artikel 6, eerste lid, van deze wet, wordt gestraft met gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of geldboete van de vierde categorie.
 - 2 De in het eerste lid strafbaar gestelde feiten zijn misdrijven.

Artikel 33a De ambtenaren van de inspectie zijn bevoegd tot oplegging van een last onder dwangsom:

- a indien het wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen betreft:
 - 1° ter handhaving van de artikelen 62, met uitzondering van het tweede lid, tweede alinea, 69, met uitzondering van het eerste lid, 72, met uitzondering van het vijfde lid, 77, met uitzondering van het tweede en zesde lid, 80 en 82 van Verordening (EU) 2017/745;
 - 2° ter handhaving van de artikelen 57, 58, met uitzondering van het vierde lid, tweede alinea, 65, met uitzondering van het eerste lid, 68, met uitzondering van het vijfde lid, 73, met uitzondering van het tweede en zesde lid, en 76 van Verordening (EU) 2017/746;
 - 3° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee;
 - 4° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert terwijl de toelating voor het wetenschappelijk onderzoek is ingetrokken of het wetenschappelijk onderzoek is geschorst ingevolge artikel 76, eerste lid, onderdelen a en b, van Verordening (EU) 2017/745, of artikel 72, eerste lid, onderdelen a en b, van Verordening (EU) 2017/746, of in strijd met de eisen tot wijziging, bedoeld in artikel 76, eerste lid, onderdeel c, van Verordening (EU) 2017/745, of in artikel 72, eerste lid, onderdeel c, van Verordening (EU) 2017/746;
- b indien het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen betreft:
 - 1° ter handhaving van de artikelen 28, eerste lid, aanhef en onderdeel d, 36, 37, 38, eerste lid, 41, 42, 43, eerste lid, 47, eerste en tweede volzin, 48, 49, 54, eerste lid, 72, tweede lid, en 76, tweede lid, van Verordening (EU) 536/2014;
 - 2° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee;
 - 3° aan degene die na een tijdelijke stopzetting het wetenschappelijk onderzoek hervat zonder dat de hervatting ingevolge artikel 38, tweede lid, van Verordening (EU) 536/2014, is toegestaan;
 - 4° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert terwijl de toelating voor het wetenschappelijk onderzoek is ingetrokken of het wetenschappelijk onderzoek is geschorst ingevolge artikel 77, eerste lid, onderdelen a en b, van Verordening (EU)

536/2014, of in strijd met de eisen tot wijziging, bedoeld in artikel 77, eerste lid, onderdeel c, van Verordening (EU) 536/2014;

- c indien het ander wetenschappelijk onderzoek betreft:
 - 1° ter handhaving van de artikelen 7, eerste en derde lid, en 10, met uitzondering van het zesde en zevende lid, van deze wet;
 - 2° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee;
 - 3° aan degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert terwijl de commissie een door haar gegeven positief oordeel over het onderzoeksprotocol heeft opgeschort of ingetrokken, of de centrale commissie de uitvoering van het onderzoek heeft opgeschort.

- Artikel 33b 1 Onze Minister is bevoegd tot oplegging van een bestuurlijke boete van ten hoogste € 150.000,-:
- a indien het wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen betreft, ter handhaving van de artikelen 62, eerste, derde en vierde lid, onderdelen g en h, zesde lid, 63, met uitzondering van het zevende lid, 64, eerste lid, 65, 66, 69, met uitzondering van het eerste lid, 72, eerste en tweede lid, 75, met uitzondering van het tweede en vierde lid, 77, met uitzondering van het tweede en zesde lid, en 80 van Verordening (EU) 2017/745 en van de artikelen 57, 58, eerste, tweede, derde en vijfde lid, onderdelen f en g, zevende lid, 59, met uitzondering van het zevende lid, 60, eerste lid, 61, met uitzondering van het tweede lid, 62, 65, met uitzondering van het eerste lid, 68, eerste en tweede lid, 71, met uitzondering van het tweede en vierde lid, 73, met uitzondering van het tweede en zesde lid, en 76 van Verordening (EU) 2017/746;
 - b indien het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen betreft, ter handhaving van de artikelen 4, eerste volzin, 15, 28, aanhef en onderdelen c en d, 29, met uitzondering van het zevende en achtste lid, 30, 31, eerste lid, 32, eerste en derde lid, 33, 38, eerste lid, 41, 42, 47, eerste en tweede volzin, 48, 49, 52, met uitzondering van het tweede lid, 54, eerste en tweede lid, 76, tweede lid, en 90, laatste volzin, van Verordening (EU) 536/2014;
 - c indien het ander wetenschappelijk onderzoek betreft, ter handhaving van de artikelen 2, eerste of tweede lid, 4, 5, 6, eerste lid, 7, eerste en derde lid, 10, met uitzondering van het zesde en zevende lid, 11, 12 en 13 van deze wet.
- 2 Onze Minister is bevoegd tot oplegging van een bestuurlijke boete van ten hoogste € 33.500,- ter handhaving van de artikelen 36, 37, 43, eerste lid, 53 en 58, eerste volzin, van Verordening (EU) 536/2014.

Paragraaf 8 Slotbepalingen

Artikel 34 [Red: Wijzigt de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden.]

Artikel 35 Onze Minister wijst het nationale aanspreekpunt aan, bedoeld in artikel 83 van Verordening (EU) 536/2014.

- Artikel 36
- 1 Voor de toepassing van dit artikel wordt verstaan onder:
 - a *de bekendmaking van de mededeling*: de bekendmaking van de mededeling, bedoeld in artikel 82, derde lid, van Verordening (EU) 536/2014;
 - b *de dag met ingang waarvan de verordening van toepassing is*: de dag, bedoeld in artikel 99, tweede volzin, van Verordening (EU) 536/2014.
 - 2 De aanvraag om een beoordeling van een onderzoeksprotocol voor een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen die is gedaan voor de dag met ingang waarvan Verordening (EU) 536/2014 van toepassing is, wordt tot drie jaar na die dag beoordeeld overeenkomstig deze wet zoals deze luidde op de dag van de aanvraag.
 - 3 Indien de aanvraag om een beoordeling van een onderzoeksprotocol voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is gedaan tussen zes en achttien maanden na de dag van bekendmaking van de mededeling kan met de uitvoering van die klinische proef worden aangevangen indien is voldaan aan het bepaalde in de artikelen 2, tweede lid, 2a, 3, 4, 6, eerste tot en met achtste lid, 7, 13c, 13g en 13i, van deze wet, zoals deze luidde op dag voorafgaand aan de dag met ingang waarvan Verordening (EU) 536/2014 van toepassing is. Dit overgangsregime geldt tot tweeënvertig maanden na de dag van bekendmaking van de mededeling.
 - 4 Indien de aanvraag om een beoordeling van een onderzoeksprotocol voor een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is gedaan tussen 28 mei 2016 en 28 mei 2017 en de bekendmaking van de mededeling heeft plaatsgevonden voor 28 november 2015, kan met de uitvoering van die klinische proef worden aangevangen indien is voldaan aan het bepaalde in de artikelen 2, tweede lid, 2a, 3, 4, 6, eerste tot en met achtste lid, 7, 13c, 13g en 13i, van deze wet, zoals deze luidde op dag voorafgaand aan de dag met ingang waarvan Verordening (EU) 536/2014 van toepassing is. Dit overgangsregime geldt tot 28 mei 2019.

- Artikel 37
- 1 Onze Minister zendt binnen vier jaar na de inwerkingtreding van deze wet, en vervolgens elke vijf jaar, aan de Staten-Generaal een verslag over de doeltreffendheid en effecten van deze wet in de praktijk.
 2. De opvattingen van Onze Minister over het in artikel 27 bedoelde rapport en het verslag, bedoeld in artikel 39, eerste lid, van de Kaderwet zelfstandige bestuursorganen, zijn onderdeel van het in het eerste lid bedoelde verslag.

Artikel 38 De artikelen van deze wet treden in werking op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip, dat voor de verschillende artikelen of onderdelen daarvan verschillend kan worden gesteld.

Artikel 39 Deze wet wordt aangehaald als: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Lasten en bevelen dat deze in het Staatsblad zal worden geplaatst en dat alle ministeries, autoriteiten, colleges en ambtenaren wie zulks aangaat, aan de nauwkeurige uitvoering de hand zullen houden.

C

Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

- Artikel 1 Als wetenschappelijk onderzoek waarvan het onderzoeksprotocol een positief oordeel moet hebben verkregen van de centrale commissie bedoeld in artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen wordt aangewezen:
- a wetenschappelijk onderzoek waarbij in menselijke lichaamscellen opzettelijk wijzigingen worden aangebracht in het erfelijk materiaal of het functioneren van het erfelijk materiaal specifiek wordt beïnvloed;
 - b wetenschappelijk onderzoek waarbij levende bestanddelen van een dier of van een foetus of embryo van een dier, dan wel een menselijk bestanddeel dat daarmee doelgericht in aanraking is gebracht, worden in- of aangebracht in of aan het lichaam van een mens;
 - c wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen;
 - d wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin;
 - e wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van celtherapie, waarbij gebruik wordt gemaakt van levende cellen;
 - f wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel dat genetisch gemodificeerde organismen als bedoeld in artikel 1.1 van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013 bevat;
 - g wetenschappelijk onderzoek met een product dat levende (micro-)organismen of virussen bevat welke zich direct richten op het bestrijden van ziekteveroorzakende factoren;
 - h wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen voor zover dit onderzoek betreft als omschreven in artikel 1, juncto artikel 2, tweede lid, onder 2, en artikel 33 van Verordening (EU) 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PbEU 2014, L 158/1);
 - i wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen voor zover dit onderzoek betreft als omschreven in artikel 1, eerste en tweede lid, juncto artikel 66 van Verordening (EU) 2017/745 van

het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PbEU 2017, L 117/1), en

j wetenschappelijk onderzoek met medische hulpmiddelen voor in-vitro-diagnostiek bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen voor zover dit onderzoek betreft als omschreven in artikel 1, eerste lid, juncto artikel 62 van Verordening (EU) 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie (PbEU 2017, L 117/176).

Artikel 2 Dit besluit treedt in werking op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip.

Artikel 3 Dit besluit wordt aangehaald als: Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

D

Onderwerpenlijst algemene interviews

Algemene werking WMO en doorwerking Europese regels

Welke gevolgen hebben recente Europese verordeningen voor de WMO, het systeem en de reikwijdte van de wet?

- Gevolgen doorwerking Europese verordeningen en richtlijnen
- Huidige decentrale toetsingssysteem en Europese verplichtingen

Het functioneren van de CCMO en METC's

Zijn de toetsingscommissies voldoende toegerust voor nieuwe taken die uit de Europese verordeningen naar voren komen?

In hoeverre is de taakuitvoering van de CCMO doelmatig en doeltreffend en hoe wordt hierover gedacht door stakeholders?

- Taakverdeling CCMO en de METC's
- Samenstelling van de toetsingscommissies
- Sterke en zwakke punten toetsingssysteem en functioneren CCMO en METC's
- Knelpunten
- Samenwerking en/of afstemming van de CCMO met CBG en IGJ
- Ondersteuning en sturing van de METC's door de CCMO
- Verbeterpunten voor de taakuitvoering door de CCMO

Bescherming van proefpersonen en de proefpersoneninformatie

Hoe functioneert de informed consent-procedure zoals neergelegd in de WMO? Is de informatie die proefpersonen ontvangen adequaat voor het geven van toestemming?

- Eisen aan het wervingsmateriaal
- Aandachtspunten bij de werving van proefpersonen

- Leesbaarheid PIF's
- Informeren proefpersonen over:
 - protocolwijzigingen tijdens de uitvoering van het onderzoek,
 - resultaten na afloop van het onderzoek
- Bescherming proefpersonen en knelpunten
- Positie kinderen en wilsonbekwame proefpersonen
- Omgang met/bescherming van data van proefpersonen

De proefpersonenverzekering

Beschermt de wettelijke regeling rond de proefpersonenverzekering de proefpersoon adequaat, mede in het licht van nieuwe technologische ontwikkelingen?

- Casuïstiek knelpunten proefpersonenverzekering
- Begrijpelijkheid verzekeringspolis
- Alternatieve systemen, zoals schadefonds

Toekomstbestendigheid van het toetsingssysteem

In hoeverre zijn de WMO en het toetsingssysteem voldoende voorbereid op recente en toekomstige ontwikkelingen alsook de nieuwe Europese verordeningen en richtlijnen?

- Recente en toekomstige ontwikkelingen, zoals biobankenonderzoek, genomonderzoek, screening en het gebruik van kunstmatige intelligentie (Artificial Intelligence)
- Toename van hoeveelheid data en personalised medicine
- Beoordelingskaders 'niet-WMO-plichtig onderzoek' en WMO-plichtig onderzoek
- Ruimte voor 'kleiner', niet commercieel onderzoek, zoals onderzoek dat geïnitieerd wordt door behandelaren en onderzoek naar zeldzame ziekten

Afsluitende vragen

- Is het systeem voldoende toekomstbestendig?
- Welke aanpassingen of mogelijke systeemwijzigingen zijn nodig om toekomstbestendigheid te vergroten?
- Op welke manier is uw organisatie hiermee bezig?

E

Onderwerpenlijst interviews organisaties perspectief doelgroep deelstudie 2

Introductie

- Functie en organisatie gesprekspartner
- Betrokkenheid gesprekspartner en organisatie bij de WMO/medisch-wetenschappelijk onderzoek/werving, informed consent/proefpersoneninformatie, participatie en evt. proefpersonenverzekering

Onderwerpen focusgroepen

Onze vraag bij elk van deze onderwerpen:

- Wat is er bekend over de ervaringen van proefpersonen met deze onderwerpen?
- Uit literatuur/onderzoek? Kan gesprekspartner literatuur(verwijzingen) delen?
- Uit ervaring van deze gesprekspartner/organisatie?
- Waar zit de weerstand, welke tegenkrachten zijn er (geweest)?

Werving

- Voorkeuren, behoeften en ervaringen proefpersonen als het gaat om werving. Bijvoorbeeld:
- Hoe moet wervingsmateriaal eruitzien?
- Hoe worden proefpersonen geworven en hoe willen ze worden geworven?

Informed consent

Bijvoorbeeld:

- Welke informatie hebben proefpersonen nodig om goed te kunnen beslissen over medisch onderzoek?
- Welke soorten informatie willen proefpersonen ontvangen en op welke manier?
- Hoe worden proefpersonen geïnformeerd?

- Hoe verloopt de toestemmingsprocedure?
- Ervaringen met het PIF
- Wat gaat goed en wat kan beter, en hoe?

Participatie

Werkdefinitie: de actieve betrokkenheid van (vertegenwoordigers van) de doelgroep van WMO-onderzoek bij het ontwerpen/opzetten en/of evt. de uitvoering van het onderzoek.

- Hoe vaak en hoe gebeurt participatie nu en wat zijn de ervaringen?
- Succes- en verbeterpunten?
- Ontwikkelingen: participatie wordt steeds belangrijker, onderzoekers moeten er sinds dit jaar bijvoorbeeld aandacht aan besteden volgens het standaard onderzoeksdossier van de CCMO

Focusgroepen

- Hulp bij werving patiënten en gezonde proefpersonen voor de focusgroepen?
- Tips en aandachtspunten voor focusgroepen? (Samenstelling, werving, inhoud, praktisch/organisatie, etc.)

Evt. proefpersonenverzekering

- Knelpunten voor proefpersonen in de praktijk bij de (informatie over de) proefpersonenverzekering?

Casuïstiek:

- schade bij proefpersonen zonder dat die is gecompenseerd?
- 'oververzekering': wel verzekering afgesloten, maar geen reëel risico op schade?)

F

Vragenlijst toetsingscommissies

Welkom en fijn dat u de tijd neemt om deze vragenlijst in te vullen. Deze enquête is onderdeel van de vierde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de evaluatie van de CCMO. Het doel van deze enquête is om te achterhalen wat uw mening is over respectievelijk uw ervaringen zijn met de WMO en de CCMO. In de enquête komen de volgende onderwerpen aan bod:

- de doorwerking van de Europese regels;
- het functioneren van de CCMO en de METC's;
- de bescherming van proefpersonen;
- de toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO.

De resultaten van deze enquête worden vertrouwelijk behandeld en **anoniem** verwerkt.

Algemeen

- 1 Wat is uw functie in de METC/CCMO?
 - a (Plaatsvervangend) voorzitter
 - b (Plaatsvervangend) lid
 - c Ambtelijk secretaris

Bij 1a of 1b

- 2 Welke discipline vertegenwoordigt u in de METC/CCMO? (meerdere antwoorden mogelijk)
 - a Arts
 - b Kinderarts
 - c Methodoloog
 - d Jurist
 - e Ethicus
 - f Klinisch farmacoloog
 - g Ziekenhuisapotheker
 - h Beoordelaar vanuit invalshoek proefpersoon
 - i Deskundige op het vlak van medische hulpmiddelen
 - j N.v.t.

- k Anders, namelijk
- 3 Is de METC waar u lid of medewerker van bent, verbonden aan een instelling in de gezondheidszorg?
- a Ja, aan een universitair medisch centrum
 - b Ja, aan (een) andere gezondheidszorginstelling(en)
 - c Ja, aan een combinatie van bovenstaande opties
 - d Nee
- 4 Bij welke toetsingsprocedure(s) bent u als METC-lid betrokken geweest in de afgelopen twee jaren? (meerdere antwoorden mogelijk)
- a WMO
 - b Niet-WMO
 - c Europese Verordening betreffende medische hulpmiddelen (MDR)
 - d European Clinical Trial Regulation (CTR)
 - e Verordening in-vitro diagnostica (IVDR)
- 5 Wat vindt u gemiddeld genomen van de manier waarop de volgende aspecten in de door u beoordeelde onderzoeksprotocollen zijn omschreven? Let op: het gaat hier niet (specifiek) om de proefpersoneninformatieformulieren (PIF's); daar worden later vragen over gesteld. (*Uitstekend, Goed, Voldoende, Matig, Onvoldoende, Geen mening*)
- a De nieuwe kennis die het onderzoek moet opleveren
 - b De risico's en nadelen voor proefpersonen
 - c De mogelijke voordelen voor proefpersonen
 - d De methodologie van het onderzoek
 - e De waarborgen voor een veilige uitvoering van het onderzoek
 - f Indien van toepassing: de verantwoording van de aan proefpersonen te betalen vergoeding
 - g De criteria voor werving van proefpersonen
 - h Indien van toepassing: de informed consent-procedure in een noodsituatie
 - i De privacyaspecten van het onderzoek

Doorwerking van Europese verordeningen

- 6 Hoe beoordeelt u de aanwezige kennis binnen uw toetsingscommissie over de volgende Europese verordeningen?
- (*voldoende, neutraal, onvoldoende, geen mening/weet ik niet, nvt*)
- a Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)
 - b European Clinical Trial Regulation (CTR)
 - c Europese Verordening betreffende medische hulpmiddelen (MDR)
 - d Datagovernanceverordening (Data Governance Act, DGA)
 - e Verordening in-vitro diagnostica (IVDR)

Stellingen

(geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)

Bij 4c, 4d of 4e

- 7 Het is in onze toetsingscommissie duidelijk wanneer welk toetsingskader (WMO, CTR, MDR, IVDR) moet worden toegepast.
- 8 Het bestaan van verschillende toetsingsystemen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO, CTR, MDR, IVDR) ervaar ik als negatief, omdat het ervoor zorgt dat er verschillen ontstaan in de kwaliteitsbewaking bij wetenschappelijk onderzoek.

Bij 4d

- 9 De inwerkingtreding van de CTR van de Europese Unie in 2022 betekent een substantiële lastenverzwaring voor toetsingscommissies.

Bij 4d

- 10 De inwerkingtreding van de CTR van de Europese Unie in 2022 betekent een substantiële lastenverzwaring voor onderzoekers.

Bij 4d

- 11 Stelling: Ik ervaar knelpunten in de toetsing van protocollen die onder de CTR vallen, op de onderstaande onderdelen.
- (geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)*
- a Het organiseren van voldoende expertise voor de beoordeling van protocollen
 - b Het voldoen aan de termijnen
 - c Het invullen van de rapporteursfunctie
 - d Administratieve lasten
 - e Het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie
 - f Het bepalen welk toetsingskader van toepassing is
 - g Anders

Bij 11a

- 12 Welke expertise mist u?
Open vraag

Bij 11g

- 13 Waarbij ervaart u nog andere knelpunten?
Open vraag

Bij 4c

- 14 Stelling: Ik ervaar knelpunten in de toetsing van protocollen die onder de MDR vallen, op de onderstaande onderdelen:
(geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)

- a Het organiseren van voldoende expertise voor de beoordeling van protocollen
- b Het voldoen aan de termijnen
- c Het invullen van de coördinatiefunctie
- d Administratieve lasten
- e Het waarborgen van de onafhankelijkheid van de commissie
- f Het bepalen welk toetsingskader van toepassing is
- g Anders

Bij 14a

15 Welke expertise mist u?

Open vraag

Bij 14g

16 Waarbij ervaart u nog andere knelpunten?

Open vraag

Het functioneren van de CCMO en METC's

17 Hoe beoordeelt u de hoeveelheid aandacht die uw commissie schenkt aan de volgende aspecten van de onderzoekprotocollen?

(Te veel, passend, te weinig, geen mening, niet van toepassing)

- a Het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek
- b Het beschermen van proefpersonen
- c De proefpersoneninformatie
- d De juridische aspecten
- e De ethische aspecten
- f De methodologische kwaliteit
- g De relevantie van de vraagstelling

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- 18 Ik vind dat mijn toetsingscommissie haar taak om protocollen te beoordelen zorgvuldig uitvoert.
- 19 Ik ben tevreden over de snelheid waarmee de toetsingscommissie protocollen beoordeelt.
- 20 Ik vind dat mijn commissie de aanpak bij beoordelingen van protocollen voldoende afstemt op en coördineert met andere toetsingscommissies.
- 21 De indiener kan tegen een negatief besluit van een METC over een onderzoeksprotocol administratief beroep instellen bij de CCMO. Vindt u het goed dat deze taak bij de CCMO is belegd?
 - a Ja, dat functioneert naar behoren

- b Nee, tegen deze besluiten zou bezwaar bij de METC zelf mogelijk moeten zijn
- c Nee, deze taak zou bij een ander orgaan dan de CCMO of de eigen METC moeten worden belegd
- d Nee, om een andere reden: (Open antwoord)

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- 22 De door de CCMO gehanteerde deskundigheidseisen voor (her)benoeming van METC-leden zijn te streng.
- 23 Het is terecht dat de CCMO de eisen aan ethici-leden van de METC's heeft aangescherpt.
- 24 Het proefpersonenlid moet een achtergrond in de patiëntenbeweging hebben.
- 25 Het proefpersonenlid moet minimaal HBO werk- en denkniveau hebben.
- 26 Binnen mijn commissies is de onafhankelijke beoordeling van protocollen goed geborgd.
- 27 De verdeling van toetsingstaken tussen de METC's en de CCMO behoeft geen bijstelling.
- 28 (Voor CCMO-leden) De werkwijze van de METC's bij de beoordeling van protocollen loopt te veel uiteen.
- 29 De werkbelasting bij METC's is zo hoog dat de kwaliteit van de beoordeling onder druk staat.
- 30 Het is voor mijn commissie een grote opgave om voldoende expertise in huis te halen om geavanceerd onderzoek* te beoordelen.
*) *Onderzoek met een nieuw/afwijkend study-design, zoals adaptive trials en post-access-trials, of randomised-cohort-trials.*

Toezicht op de naleving van de wet

- 31 Wordt in de vergaderingen van de toetsingscommissie waar u aan verbonden bent aandacht besteed aan toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen? *(Meerdere antwoorden mogelijk)*
 - a Ja, aan voortgangs- en/of eindrapportage
 - b Ja, aan informatievoorziening aan proefpersonen bij wijziging van het onderzoeksprotocol
 - c Ja, aan monitoring van SUSAR's en/of SAE's
 - d Ja, anders, namelijk...
 - e Nee
 - f Weet ik niet

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- 32 De CCMO biedt voldoende ondersteuning aan METC's bij de uitvoering van hun taken.
- 33 De CCMO houdt haar toezichhoudende taak op METC's goed gescheiden van haar overige taken.
- 34 De CCMO geeft een goede invulling aan haar taak als toezichthouder op de METC's.

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- 35 De verplichting van onderzoekers/verrichters om ernstige ongewenste voorvallen te melden wordt in de praktijk goed nagekomen.
- 36 Er is voldoende toezicht op de manier waarop onderzoekers omgaan met persoonsgegevens van deelnemers aan onderzoek.
- 37 Er is voldoende toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen.

De bescherming van proefpersonen

Werving van proefpersonen

Wat vindt u gemiddeld van de kwaliteit van de proefpersoneninformatieformulieren (PIF's)

- 38 Op welke manier toetst uw commissie de wervingsinformatie bij de beoordeling van een protocol wordt voorgelegd?
 - a De commissie hanteert een centraal opgestelde richtlijn of toetsingskader.
 - b De commissie hanteert een zelf opgesteld of aangepast toetsingskader.
 - c De commissie toetst op basis van de uitgangspunten die gelden voor proefpersoneninformatie in het algemeen.
 - d De commissie beoordeelt in de praktijk zelden of nooit de wervingsinformatie.
 - e Anders, namelijk:

Informed consentvereiste

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Weet ik niet/geen mening)

- 39 PIF's worden primair opgesteld om aan juridische eisen te voldoen, en niet om de proefpersoon te informeren.
- 40 De PIF's die door mijn commissie worden beoordeeld zijn dusdanig lang dat ze naar verwachting niet volledig gelezen worden door de proefpersoon.
- 41 Het vereiste leesniveau voor de PIF's is doorgaans te hoog.
- 42 De complexiteit van de PIF's verhindert het effectief overbrengen van informatie over de inhoud van het onderzoek aan proefpersonen.
- 43 Er ligt te veel nadruk op het PIF: ook de mondelinge informatie is van belang.
- 44 Er is voldoende toezicht door METC's en de CCMO op adequate mondelinge en schriftelijke proefpersoneninformatie.
- 45 Mijn toetsingscommissie ziet (bij het controleren van het eindrapport) voldoende toe op begrijpelijke terugkoppeling van de uitkomsten van het onderzoek naar de proefpersonen.
- 46 Het PIF is een verplicht formulier dat aan proefpersonen moet worden uitgereikt. Welke andere manieren om proefpersonen te informeren komt u tegen in de onderzoeksprotocollen?
(Meerdere antwoorden mogelijk)
- a Een verkort PIF (samenvatting, informatieblad)
 - b Een gesprek
 - c Een website
 - d Een informatiefilm
 - e Een bijeenkomst
 - f Geen
 - g Weet ik niet
 - h Anders, namelijk...
- 47 Vindt u dat de onderzoeksopzet en informatie daarover ook door een patiëntengroep moet worden beoordeeld (naast de beoordeling door de METC of CCMO)?
- a Ja
 - b Nee
 - c Geen mening
- Informed-consent vereiste bij onderzoek dat wordt uitgevoerd in een noodsituatie*
- 48 Soms vindt onderzoek plaats in situaties waar vanwege spoedeisendheid pas achteraf informed consent gegeven kan worden ('uitgestelde (deferred) consent'). Denk bijvoorbeeld aan onderzoek dat plaatsvindt op de intensive care. Worden door uw commissie wel eens dergelijke protocollen beoordeeld?
- a Ja

b Nee

Bij 48a

- 49 Stelling: De (door de CCMO opgestelde) stappenplannen voor uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties geven voldoende duidelijkheid bij de toetsing.
(*Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Weet ik niet/geen mening*)

Proefpersonenverzekering

Stellingen

(*Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening*)

- 50 De criteria voor het verlenen van ontheffing van de plicht om proefpersonen te verzekeren voor schade zijn duidelijk.
- 51 Ook na inwerkingtreding van het Besluit verplichte verzekering in 2015 is er nog steeds te veel schade van vergoeding uitgesloten.
- 52 Het instellen van een schadefonds zou een verbetering opleveren ten opzichte van het huidige systeem met proefpersonenverzekeringen.
- 53 Zijn er zaken die u problematisch vindt aan de proefpersonenverzekering?
Open vraag

De toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO

- 54 Stelling: het toetsingssysteem is voldoende ingericht op de volgende toekomstige ontwikkelingen:
(*Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening*)
- a Biobankenonderzoek
 - b Genoomonderzoek en -screening
 - c De inzet van kunstmatige intelligentie
 - d Personalised medicine
 - e Europese verordeningen
- 55 Zijn er andere ontwikkelingen waarop het toetsingssysteem onvoldoende op is ingericht?
Open vraag

Stellingen

(*Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening*)

- 56 Het is duidelijk wanneer een onderzoek onder de WMO valt.

- 57 Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet risicovol en nauwelijks belastend is moet een lichtere toetsingsprocedure gaan gelden.
- 58 Het zou beter zijn wanneer de WMO ook van toepassing zou zijn op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat nu als niet-WMO wordt gezien.

Stellingen

- 59 Er is binnen het huidige systeem voldoende ruimte voor investigator-initiated onderzoek.
- 60 Er is voldoende afstemming en coördinatie tussen de METC's onderling binnen het huidige toetsingssysteem.
- 61 Ik vind het belangrijk dat het decentrale systeem van toetsing in Nederland behouden blijft.
- 62 Ik vind het belangrijk dat de werkwijze in Nederland waarbij medisch-inhoudelijke en ethische toetsing integraal plaatsvindt, behouden blijft.

Afsluitend

- 63 Wanneer u nog andere opmerkingen wilt maken over de werking van de wet en/of knelpunten andere die in de praktijk optreden, dan kan dat in het onderstaande veld.

Open vraag

G

Vragenlijst indieners onderzoeksprotocollen

Welkom en fijn dat u de tijd neemt om deze vragenlijst in te vullen. Deze enquête is onderdeel van de vierde evaluatie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de evaluatie van de CCMO. Het doel van deze enquête is om te achterhalen wat uw mening is over respectievelijk uw ervaringen zijn met de WMO en de CCMO. In de enquête komen de volgende onderwerpen aan bod:

- de doorwerking van Europese regels;
- het functioneren van de CCMO en de METC's;
- de bescherming van proefpersonen;
- de toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO.

De resultaten van deze enquête worden **vertrouwelijk** behandeld en **anoniem** verwerkt. Na sluiting van de beantwoordingstermijn worden persoonsgegevens verwijderd en deze zullen dus bij de analyse van de respons niet meegenomen worden. In het rapport wordt niet herleidbaar naar individuen gerapporteerd.

Algemeen

- 1 Welke rol heeft u (meestal) bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek? (Meerdere antwoorden mogelijk)
 - Eindverantwoordelijke
 - Begeleider / supervisor
 - Uitvoerend onderzoeker
 - Ondersteuner
 - Sponsor
 - Opdrachtgever
 - Anders, namelijk...

BELANGRIJK: Voor deze enquête stellen we een aantal vragen over toetsingscommissies. We verzoeken u hierbij de toetsingscommissie in gedachten te houden waar u het meest mee te maken heeft.

- 2 Met welk type toetsingscommissie heeft u het meeste te maken?
 - a METC
 - b CCMO

- 3 Zijn van u in de afgelopen periode (XX jaar) alle ingediende protocollen goedgekeurd?
 - a Ja, ze zijn allemaal goedgekeurd
 - b Nee, er is minimaal een protocol afgekeurd

- 4 Om welk type onderzoek ging het bij de meeste door u ingediende protocollen?
 - a Onderzoek met een geneesmiddel
 - b Onderzoek met medische hulpmiddelen
 - c Wisselend
 - d Ander onderzoek

- 5 Ging het meestal om industry-sponsored onderzoek of investigator-initiated onderzoek?
 - a Industry-sponsored onderzoek
 - b Investigator-initiated onderzoek
 - c Wisselend

Doorwerking van Europese verordeningen

Stellingen

(geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)

- 6 De inwerkingtreding van de European Clinical Trial Regulation (CTR) betekent een substantiële lastenverzwaring voor onderzoekers.
- 7 Het is mij duidelijk wanneer welk toetsingskader (WMO, CTR, MDR, IVDR) moet worden toegepast.
- 8 Het bestaan van verschillende toetsingssystemen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO, CTR, MDR, IVDR) ervaar ik als negatief, omdat het ervoor zorgt dat er verschillen ontstaan in de kwaliteitsbewaking bij wetenschappelijk onderzoek.
- 9 Ervaart u knelpunten met betrekking tot Europese regelgeving? Zo ja, welke?
Open vraag

Het functioneren van de CCMO en METC's

Bij 2a

- 10 Met betrekking tot uw laatst ingediende protocol: waarom hebt u dit ingediend bij deze specifieke METC?

- a Deze METC is verbonden aan deinstelling waar ik werkzaam ben
- b Deze METC is verbonden aan dezelfde instelling waar (het merendeel van) de proefpersonen worden geworven
- c Vanwege de snelheid waarmee deze METC onderzoek beoordeelt
- d Vanwege de kosten die deze METC in rekening brengt voor de beoordeling
- e Vanwege de wijze waarop deze METC het onderzoeksprotocol toetst

Stellingen (over de toetsing van u laatst ingediende protocol)

(geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)

- 11 Toetsing van het onderzoeksprotocollen door de toetsingscommissies heeft geleid tot belangrijke verbeteringen.
- 12 Ik ben tevreden over de snelheid waarmee de toetsingscommissie protocollen beoordeelt.
- 13 Het oordeel van de toetsingscommissie over het onderzoeksprotocol, inclusief de gevraagde aanpassingen, is duidelijk gemotiveerd.
- 14 De toetsingscommissie besteedt voldoende aan het zorgvuldig omgaan met privacyaspecten in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

BELANGRIJK: Bij de volgende stellingen gaat het over uw algemene beeld over de afgelopen vijf jaar. Hierbij kunt u dus uw ervaringen met alle toetsingscommissies meenemen.

Stellingen (over toetsing van protocollen in het algemeen)

(geheel eens, eens, neutraal, oneens, geheel oneens, geen mening)

- 15 De beoordeling van onderzoeksprotocollen door toetsingscommissies draagt bij aan de bescherming van proefpersonen.
- 16 Ik vind dat toetsingscommissies de taak om protocollen te beoordelen zorgvuldig uitvoeren.
- 17 Ik vind dat toetsingscommissies de beoordeling van protocollen voldoende op elkaar afstemmen.
- 18 De toetsingsprocedure is - gezien de risico's en belasting van het onderzoek voor proefpersonen - te zwaar.
- 19 Het proefpersonenlid van de toetsingscommissies moet een achtergrond in de patiëntenbeweging hebben.
- 20 Er is voldoende toezicht op de uitvoering van goedgekeurde protocollen.

21 Hoeveel tijd heeft het opstellen en indienen van uw laatst ingediende protocol gekost? Geef s.v.p. een schatting in **dagen**.

(Hiermee bedoelen we alle tijd die u heeft besteed aan het geschikt maken van het onderzoeksprotocol voor beoordeling door de toetsingscommissie, het op verzoek van de commissie aanpassen van het protocol, etc.)

Open vraag, numerieke invoer

22 Wordt u bij het opstellen en indienen van voorstellen naar uw mening voldoende ondersteund?

- Ja, door mijn eigen organisatie/afdeling
- Ja, door het secretariaat van de betreffende METC (of CCMO)
- Ja, door beide
- Nee
- Geen mening

De bescherming van proefpersonen

BELANGRIJK: Houd bij de vragen die over één toetsingscommissie gaan, de **toetsingscommissie** in gedachten **waar u het meest mee te maken heeft**.

Werving van proefpersonen

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

23 De toetsingscommissies toetsen in de praktijk voldoende op de inhoud van wervingsinformatie.

24 Het is duidelijk aan welke eisen de wervingsinformatie moet voldoen.

25 De toetsing op wervingsinformatie is van toegevoegde waarde voor de bescherming van proefpersonen.

Informed consentvereiste

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

26 PIF's worden primair opgesteld om aan juridische eisen te voldoen, en niet om de proefpersoon te informeren.

27 De PIF's die door mijn onderzoeksgroep worden opgesteld zijn zo lang dat ze naar verwachting niet volledig gelezen worden door de proefpersoon.

- 28 Het vereiste leesniveau voor de PIF's is te hoog.
- 29 De complexiteit van de PIF's verhindert het effectief overbrengen van informatie over de inhoud van het onderzoek aan proefpersonen.
- 30 Er ligt te veel nadruk op het PIF: ook de mondelinge informatie is van belang.
- 31 Er was bij mijn laatst ingediende voorstel voldoende toezicht door de toetsingscommissie op adequate mondelinge en schriftelijke proefpersoneninformatie.
- 32 De nieuwe mogelijkheid (per 1 juli 2022) om een elektronische informed consent procedure te gebruiken is voor mij van toegevoegde waarde.
- 33 De toetsingscommissies zien (bij het controleren van het eindrapport) voldoende toe op begrijpelijke terugkoppeling van de uitkomsten van het onderzoek naar de proefpersonen.
- 34 Het PIF is een verplicht formulier dat aan proefpersonen moet worden uitgereikt. Welke andere manieren om proefpersonen te informeren gebruikt u in de praktijk?
(Meerdere antwoorden mogelijk)
- a Een verkort PIF (samenvatting, informatieblad)
 - b Een gesprek
 - c Een website
 - d Een informatiefilm
 - e Een bijeenkomst
 - f Een app
 - g Geen
 - h Weet ik niet
 - i Anders, namelijk...
- 35 Betreft u (potentiële) proefpersonen of patiënten bij het opzetten van onderzoek en/of keuzes bij de uitvoering van het onderzoek (participatie)?
- a Altijd
 - b Meestal
 - c Soms
 - d Zelden
 - e Nooit
 - f Weet ik niet

Bij Altijd/meestal/soms/zelden op vraag 34:

- 36 Op welke manier? (meerdere antwoorden mogelijk)
- a In een vroeg stadium meedenken over het te onderzoeken onderwerp
 - b Meedenken over de onderzoeksvragen

- c Vooraf meedenken/meelezen met het onderzoeksprotocol
 - d Meedenken over de werving van proefpersonen
 - e Meelezen met het PIF en andere informatie voor (mogelijke) proefpersonen
 - f Inspraak tijdens het onderzoek over de uitvoering
 - g Meedenken over analyse van de onderzoeksresultaten
 - h Meedenken bij het verspreiden van de onderzoeksresultaten als het onderzoek is afgerond
 - i Anders, namelijk...
- 37 Informeert u proefpersonen na afloop van het onderzoek over de uitkomsten?
- a Ja, altijd
 - b Ja, meestal
 - c Ja, soms
 - d Nee, nooit
 - e Ik heb nog geen onderzoek met proefpersonen afgerond
 - f Weet ik niet

Proefpersonenverzekering

- 38 Heeft een proefpersoon binnen uw onderzoek wel eens aanspraak gemaakt op vergoeding vanuit de proefpersonenverzekering?
- a Ja, één keer
 - b Ja, meerdere keren
 - c Nee
- 39 Indien ja, heeft de verzekeraar toen een schadevergoeding aan de proefpersoon uitgekeerd?
- a Ja, altijd
 - b Niet altijd
 - c Nee, nooit
 - d Weet ik niet
- 40 Bent u in de praktijk wel eens problemen tegengekomen bij de proefpersonenverzekering, bijvoorbeeld doordat het causale verband tussen schade en het onderzoek niet kon worden aangetoond? Zo ja, kunt u dit voorbeeld beschrijven? (*Open vraag*)

Stelling

(*Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening*)

- 41 De METC zou bij minimaal risico-onderzoek vaker vrijstelling van de verzekering moeten verlenen.
- 42 Het huidige systeem van proefpersonenverzekeringen zorgt ervoor dat eventuele schade voor proefpersonen adequaat wordt vergoed.

- 43 Het instellen van een schadefonds* zou een verbetering opleveren ten opzichte van het huidige systeem met proefpersonenverzekeringen.
*Toelichting: *) Een centraal fonds waarin onderzoeksinstellingen een bijdrage storten, zodat vanuit dat fonds aan proefpersonen die schade hebben geleden als gevolg van het onderzoek een financiële tegemoetkoming kan worden uitgekeerd.*

De toekomstbestendigheid van het systeem van de WMO

- 44 Stelling: De organisatie van het huidige toetsingssysteem biedt voldoende ruimte voor het inzetten van (externe) expertise op de volgende recente en toekomstige ontwikkelingen:
(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- a Biobankenonderzoek
- b Genoomonderzoek en -screening
- c De inzet van kunstmatige intelligentie
- d Personalised medicine
- e Europese verordeningen (zoals CTR, MDR en IVDR)
- f Onderzoek met kinderen
- g Technologische ontwikkelingen zoals het gebruik van apps
- h Klinisch onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen
- i Cohort studies
- j Genetisch gemodificeerde organismen

- 45 Zijn er andere ontwikkelingen waarop het toetsingssysteem onvoldoende is ingericht?
Open vraag

Stellingen

(Geheel eens, Eens, Neutraal, Oneens, Geheel oneens, Geen mening)

- 46 Het is duidelijk wanneer een onderzoek onder de WMO valt.
- 47 Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet risicovol en nauwelijks belastend is moet een lichtere toetsingsprocedure gaan gelden.
- 48 Het zou beter zijn wanneer de WMO ook van toepassing zou zijn op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat nu als niet-WMO wordt gezien.
- 49 Er is binnen het huidige systeem voldoende ruimte voor investigator-initiated onderzoek.
- 50 Ik vind het belangrijk dat het decentrale systeem van toetsing in Nederland behouden blijft.
- 51 Ik vind het belangrijk dat de werkwijze in Nederland waarbij medisch-inhoudelijke en ethische toetsing integraal plaatsvindt, behouden blijft.

Afsluitend

52 Wanneer u nog andere opmerkingen wilt maken over de werking van de wet, het functioneren van de CCMO en/of knelpunten die in de praktijk optreden, dan kan dat in het onderstaande veld.

Open vraag

H

Onderwerpenlijst focusgroepen METC's

Tijdens de focusgroep is de deelnemers gevraagd te reflecteren op de volgende stellingen/vragen:

Gevolgen Europese verordeningen

- 1 Door de inwerkingtreding van de Europese verordeningen (CTR, MDR, IVDR) is het beoordelen van onderzoeksprotocollen ingewikkelder (en tijdsintensiever) geworden, doordat niet altijd duidelijk is welk toetsingskader moet worden toegepast en doordat meer en andere stukken moeten worden ingediend.
- 2 Werken Europese verordeningen belemmerend voor investigator-initiated onderzoek? Is meer ondersteuning nodig?
- 3 Is door de procedures onder de MDR het ontwikkelen van medische hulpmiddelen complexer en duurder geworden?

Samenstelling en organisatie METC's

- 4 Sinds de vorige wetsevaluatie kost het METC's meer moeite om voldoende expertise en capaciteit voor de verschillende (nieuwe) taken te organiseren.

Bescherming van proefpersonen

- 5 Waarom is het zo lastig om de leesbaarheid van de PIF's te verbeteren?
- 6 Wat is nodig om informatie voor onderzoeksdeelnemers te verbeteren?
- 7 En in het bijzonder, op welke wijze kunnen toetsingscommissies daaraan (nog meer) bijdragen?

Samenwerking METC's

- 8 Voor het goed uitvoeren van al haar (huidige en toekomstige) taken is het nodig dat:
 - (1) METC's intensiever gaan samenwerken
 - (2) METC's meer gezamenlijk met de CCMO het beleid rond toetsing gaan vormgeven (denk aan onderlinge taakverdeling, harmonisatie procedures toetsingscommissies, interpretatie van regels of ontwerp van richtlijnen en templates, opleiding, versterking positie van proefpersonen e.d.).

Toekomstbestendigheid WMO

- 9 METC's (en de CCMO) moeten zich verdergaand gaan specialiseren.
- 10 De CCMO moet meer centrale regie voeren en het aantal METC's zou verder moeten afnemen.
- 11 Wat zijn momenteel de belemmeringen?

I

Onderwerpenlijst focusgroep CCMO

Tijdens de focusgroep is de deelnemers gevraagd te reflecteren op de volgende stellingen/vragen:

Samenstelling CCMO en METC's

- 1 Binnen de CCMO is voldoende expertise en kennis aanwezig voor de verschillende (nieuwe) taken.
- 2 Binnen de METC's is voldoende expertise en kennis aanwezig voor de verschillende (nieuwe) taken.

Onafhankelijkheid CCMO en METC's

- 3 De onafhankelijke beoordeling van protocollen is goed geborgd bij de CCMO.
- 4 De onafhankelijke beoordeling van protocollen is goed geborgd bij de METC's.

Bescherming van proefpersonen

- 5 In welke mate slaagt de WMO erin proefpersonen te beschermen?
- 6 Wordt daarbij de wetenschap niet onnodig belemmerd?
- 7 Welke verbeteringen zijn noodzakelijk en denkbaar?

Toekomstbestendigheid

- 8 METC's (en de CCMO) moeten zich verdergaand gaan specialiseren bij de beoordeling van protocollen.
- 9 De CCMO en de METC's moeten één organisatie gaan vormen.

J

Onderwerpenlijst focusgroepen indieners

Indieners vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisaties

Tijdens de focusgroep voor indieners vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisaties is de deelnemers gevraagd te reflecteren op de volgende stellingen/vragen:

Gevolgen Europese verordeningen

- 1 Door de inwerkingtreding van de Europese verordeningen (CTR, MDR, IVDR) is het laten toetsen van onderzoeksprotocollen ingewikkelder en tijdsintensiever geworden, doordat niet altijd duidelijk is welk toetsingskader moet worden toegepast en doordat meer en andere stukken moeten worden ingediend.
- 2 Als deelnemers zelf geen problemen zien, denken zij dan dat dit wel voor andere indieners geldt?
- 3 Werken Europese Verordeningen belemmerend voor investigator-initiated onderzoek?

Het indienen van onderzoeksprotocollen

- 4 De toetsing van onderzoeksprotocollen door METC's en de CCMO vindt deskundig en snel plaats.
- 5 Is er behoefte aan 'uitnodigen aan tafel' bij de toetsingscommissies?
- 6 Is er behoefte aan meer ondersteuning of toelichting vanuit de toetsingscommissies, bijv. in de vorm van een adviesfunctie?
- 7 Zijn er verschillen tussen METC's? Wordt daar rekening mee gehouden door bij een andere METC in te dienen?
- 8 Zijn er verschillen tussen Europese landen? (Is de toetsingsprocedure zwaarder of minder zwaar dan in andere landen?)
- 9 Wat zijn gevolgen van bijvoorbeeld te zware procedures? Neveneffecten?
- 10 Vanuit mijn organisatie is er voldoende ondersteuning bij het indienen van onderzoeksprotocollen.

Bescherming van proefpersonen

- 11 PIF's zijn te complex en niet goed leesbaar voor de gemiddelde proefpersoon.
- 12 Waarom is het zo lastig om de leesbaarheid van de PIF's te verbeteren?
- 13 Wat is nodig om informatie voor onderzoeksdeelnemers te verbeteren?
- 14 Er is voldoende balans tussen het beschermen van proefpersonen en het niet nodeloos belemmeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- 15 Wat is er nodig om proefpersonen beter te beschermen?
- 16 Op welke manier maken jullie in onderzoek gebruik van patiëntenparticipatie?

Toekomstbestendigheid WMO

- 17 Het huidige decentrale toetsingssysteem met integrale toetsing (zowel medisch-inhoudelijk als ethisch) werkt goed en moet behouden blijven.
- 18 Hoe ervaren zij het huidige toetsingssysteem? Wat zijn de voordelen voor indieners?
- 19 Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet risicovol en nauwelijks belastend is moet een lichtere toetsingsprocedure gaan gelden.
- 20 Wat zijn momenteel de belemmeringen?

Indieners van voorstellen voor investigator-initiated onderzoek

Tijdens de focusgroep voor indieners onderzoeksprotocollen investigator-initiated onderzoek is de deelnemers gevraagd te reflecteren op de volgende stellingen/vragen:

Begeleiding bij het ontwerpen van het onderzoeksvoorstel

- 1 De rol van de promotor bij het helpen schrijven van een goed onderzoeksvoorstel dat bij de METC wordt ingediend en de verwachting dat dit wordt goedgekeurd;
- 2 Bestaat er binnen je instelling een bureau waar je met je vragen rondom je zoekt voorstel terecht kunt, inclusief financiën en voorwaarden die een METC stelt aan een onderzoeksvoorstel dat moet worden voorgelegd;
- 3 Samenwerkingsverbanden met andere investigator initiated onderzoekers, zoals uitwisseling ervaringen, etc. Gestimuleerd door de promotor?
- 4 Hoe wordt het opstellen van een goede PIF ervaren; wordt daar vanuit bijvoorbeeld de begeleider of promotor of je instelling hulp bij gegeven;
- 5 Is er oog voor de bescherming van de proefpersonen in je onderzoek;

Financiën en continuïteit

- 6 Financiën: is er een genoeg geld en is er genoeg vooruitzicht dat het voorstel voldoende bekostigd wordt;
- 7 Continuïteit: is er voldoende garantie dat wanneer voorstel door een METC is goedgekeurd het ook daadwerkelijk kan worden uitgevoerd;
- 8 Begeleiding en ondersteuning tijdens de loop van het onderzoek;

Monitoren; tussentijds informeren

- 9 Tijdens het onderzoek: is er dan voldoende kennis en tijd dat dit gemonitord wordt;
- 10 Hoe wordt omgegaan met tussentijds informeren van de METC, In het bijzonder wanneer zich een accident voordoet'; en anticipeer je daar al op wanneer je je onderzoeksvoorstel in dient bij de METC;

Ervaringen met de METC

- 11 Hoe wordt de METC ervaren waar het gaat om een positieve houding. Zoals: wordt er eventueel meegedacht bij aanpassingen, te beantwoorden vragen die door de METC gesteld worden, moet er een tarief worden betaald (ook wanneer het onderzoek wordt afgewezen).
- 12 Heb je te maken met een METC die aan jouw locatie verbonden is of heb je keuzevrijheid;

EU

- 13 Hoe wordt aangekeken tegen onderzoeken die te maken hebben met CTR en MDR;
- 14 is er ervaring met onderzoek in andere lidstaten van de EU en kan iemand wellicht wat vertellen wat hij daar prettiger of slechter aan vindt.

K

Onderwerpenlijst focusgroepen proefpersonen

Wervingsmateriaal en informed consent

- 1 Wat wil je weten voordat je je aanmeldt voor een onderzoek?
 - Deelnemers schrijven dit eerst voor zichzelf op kaartje op, daarna bespreken
 - Onderzoeker schrijft in twee kolommen de antwoorden op het whiteboard. Indeling in wervingsmateriaal en informed consent.
- 2 Wat vinden jullie de belangrijkste informatie (wat moet je weten voordat je kunt beslissen om mee te doen)?
- 3 In wat voor vorm wil je de informatie krijgen?
- 4 Ervaring: heb je die informatie ook gekregen (zowel qua inhoud als vorm), wat miste je, wat vond je heel goed?
- 5 Wat vinden jullie een goede/fijne manier om toestemming te geven? Wat is belangrijk om zeker te zijn dat dit vrijwillig gebeurt?

Participatie (meedenken en meebeslissen door mensen voor wie het onderzoek bedoeld is, over opzet en evt. uitvoering van het onderzoek)

- 6 Wat zou je onderzoekers willen meegeven om het onderzoek beter te maken?
 - Deelnemers schrijven dit eerst voor zichzelf op kaartje op, daarna bespreken. Aan de hand daarvan doorvragen.
- 7 (Hoe) zou je zelf willen meedenken/meebeslissen?
- 8 (Hoe) zou je willen dat jouw belang/ervaring/perspectief wordt meegenomen? (Kan ook bijv. door vertegenwoordigers te betrekken)

9 In welke fase(n) van het onderzoek?

10 Waarom is het belangrijk/zou dit het onderzoek beter maken?

Afsluiting

11 Zijn er nog dingen die je wilt meegeven? (Die nog niet zijn besproken, maar wel belangrijk zijn?)

L

Gesprekspartners interviews

Oriënterende gesprekken

Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd; coördinerend specialistisch inspecteur, senior inspecteur
GCP en jurist

Ministerie van VWS; drie beleidsmedewerkers ethiek

Patiëntenstem.nu; voorzitter

DCRF; drie bestuurders

NVMETC; voorzitter

CCMO; voorzitter, algemeen secretaris/directeur, hoofd Landelijk Bureau en adviseur toezicht

STZ; wetenschapscoördinator

Researchplatform DORP; directeur en projectmanager

Health-RI; manager public policy and affairs

NHG; Beleidsadviseur en huisarts binnen het UNH-R

Gesprekken organisaties patiëntenperspectief

Pharos; strategisch adviseur/projectleider

PGOsupport; adviseur patiëntenparticipatie

Patiëntenfederatie; adviseur patiëntenbelang

Vereniging Kinderkanker Nederland; research coördinator

Kindermedicijn; directeur

Gesprekken METC's

METC Maxima MC; twee secretarissen

METC BEBO; algemeen manager

MEC-U; secretaris

METC Amsterdam UMC; secretaris

METC UMCG; secretaris

Verdiepende gesprekken zbo-evaluatie CCMO

CCMO; voorzitter

CCMO; algemeen secretaris/directeur

CCMO; adviseur toezicht en protocolcoördinator

CCMO; opstellers zelfevaluatie

CCMO; juristen bezwaar en beroep

CCMO; hoofd bedrijfsvoering

CCMO; hoofd Landelijk Bureau

CCMO; wetenschappelijk stafmedewerker

Ministerie van VWS; (vml.) eigenaarsadviseur pSG

Schriftelijke inbreng door het CBG

Overige verdiepende gesprekken

Verzekeraar Medirisk

Verzekeraar Chubb

Proefpersoon met ervaring proefpersonenverzekering

M

Deelnemers focusgroepen

Focusgroep secretarissen METC's

METC Amsterdam UMC

Medical Research Ethics Committees United (MEC-U)

Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO)

METC Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

METC Academisch Ziekenhuis Maastricht / Universiteit Maastricht

METC Oost-Nederland

METC Isala klinieken Zwolle (jurist-lid)

Focusgroep voorzitters METC's

METC Amsterdam UMC,

Medical Research Ethics Committees United (MEC-U),

METC Máxima Medisch Centrum,

Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (BEBO),

METC Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG),

METC Academisch Ziekenhuis Maastricht / Universiteit Maastricht

Focusgroep CCMO-leden

Arts (tevens vicevoorzitter), Jurist

Methodoloog

Ethicus

Proefpersonenlid

Klinisch farmacoloog, Deskundige op het gebied van medische hulpmiddelen

Focusgroep indieners onderzoeksprotocollen investigator-initiated onderzoek

Isala

Rijnstate

Maastricht UMC+

Erasmus MC

Focusgroep indieners onderzoeksprotocollen vanuit de farmaceutische industrie, producenten van medische hulpmiddelen en contract research organisaties

GSK

Edwards life sciences

UMCG, longarts

Julius Clinical

Roche

Janssen farmaceutica

Smeets consultant

Medtronic

N

Deelnemers expertmeeting

2 november 2022

Mieke van de Berg, lid METC Brabant
Richard Dekhuijzen, voormalig voorzitter NVMETC
Loes Markenstein, juridisch stafmedewerker, CCMO

1 december 2022

Anneke Eikelenboom, voorzitter Stichting Jongeren en Kanker
Marcel Kenter, moleculair immunoloog en tot 2012 directeur bij de CCMO
Evert-Ben van Veen, directeur van MLC Foundation en MedLaw Consult
Angelique Weel, reumatoloog Maasstad Ziekenhuis en bijzonder hoogleraar Health Technology Assessment ESHPM

14 september 2023

Monique Al, hoofd Landelijk Bureau en coördinerend/special advisor CCMO
Roland Bal, hoogleraar Health Care Governance, ESHPM
Martin Boeckhoudt, secretaris werkgroep toetsingskader niet-WMO-onderzoek, VWS-programma Regeldruk
Jacolien Coes, directeur DORP
Joop van Gerven, voorzitter CCMO en hoogleraar klinische neuropsychofarmacologie LUMC
Shona Kalkman, wetenschappelijk stafmedewerker Gezondheidsraad
Elysée Hille, coördinerend specialistisch inspecteur, IGJ
Corrette Ploem, bijzonder hoogleraar Law, Healthcare Technology and Medicine, Amsterdam UMC (tevens jurist-lid CCMO)
Evelijn Zeijdner, projectmanager DORP
Michel Zwaan, voorzitter NVMETC en hoogleraar kinderoncologie, Prinses Maxima Centrum

O

Schematisch overzicht van belangrijke mensenrechten bepalingen

Bepaling	Verplichting
Internationaal Verdrag inzake Economische, Sociale en Culturele Rechten	
Artikel 12 Het recht op gezondheid	Staten moeten medisch onderzoek bevorderen in hun strategieën om positieve gezondheidsresultaten te stimuleren
Artikel 15(1)(b) De Staten die partij zijn bij dit Verdrag erkennen het recht van een ieder [...] de voordelen te genieten van de wetenschappelijke vooruitgang en de toepassing daarvan ⁶⁰⁵	Een instrumenteel recht voor het verwezenlijken van het recht op gezondheid Medisch-wetenschappelijk onderzoek als basis van evidence-based beleid Toegang tot de toepassing van wetenschappelijke vooruitgang als kernverplichting Staten moeten gezondheidsrisico's door wetenschappelijk onderzoek zo veel mogelijk reduceren
VN Kinderverdrag	
Artikel 3 Belangen van het kind als eerste overweging	
Artikel 24 Het kinderrecht op gezondheid	Onderzoek met kinderen is alleen conform mensenrechten als het voldoet aan bepaalde principes en bepalingen.

⁶⁰⁵ Geldt ook voor het recht op gezondheid onder de thematische verdragen.

Bepaling	Verplichting
----------	--------------

VN-Verdrag Handicap

Artikel 14

Vrijheid en veiligheid van de persoon

Artikel 15

Vrijwaring van foltering en andere wrede, onmenselijke of vernederende behandeling of bestraffing

Artikel 15 lid 1: 'Niemand zal worden onderworpen aan foltering of aan wrede, onmenselijke of vernederende behandelingen of bestraffingen. In het bijzonder zal niemand zonder zijn of haar in vrijheid gegeven toestemming worden onderworpen aan medische of wetenschappelijke experimenten'.

Artikel 16

Bescherming van persoonlijke integriteit

'Elke persoon met een handicap heeft op voet van gelijkheid met anderen recht op eerbiediging van zijn lichamelijke en geestelijke integriteit'.

Artikel 22

Eerbiediging van de privacy

Artikel 22 lid 2: 'De Staten die Partij zijn beschermen de privacy van personen met een handicap met betrekking tot persoonsgegevens en informatie omtrent hun gezondheid en revalidatie op voet van gelijkheid met anderen'.

Artikel 25

Gezondheid

Op het gebied van gezondheid is een behandeling van een patiënt met een handicap zonder informed consent automatisch een schending van zijn of haar rechten.⁶⁰⁶

Verdrag inzake de uitbanning van alle vormen van discriminatie van vrouwen

Algemene Aanbeveling No. 24: informed consent

Handvest van de Grondrechten van de EU

Artikel 7

De eerbiediging van het privé-leven en van het familie- en gezinsleven

Artikel 8

De bescherming van persoonsgegevens

Artikel 13

De vrijheid van kunsten en wetenschappen⁶⁰⁷

606 Dit schreef de special rapporteur on the rights of persons with disabilities in een algemeen rapport, niet specifiek over Art. 25.

607 Deze bepaling is afgeleid van het recht op vrijheid van meningsuiting en van informatie.

Bepaling

Verplichting

Europees Verdrag van de Rechten van de Mens/Verdrag tot Bescherming van de Rechten van de Mens en de Fundamentele Vrijheden

Artikel 3

Informed consent

Verbod van foltering

Artikel 8

Bescherming van persoonsgegevens

Recht op eerbiediging van privé-, familie- en
gezinsleven

Europees Sociaal Handvest

Artikel 11

Recht op bescherming van de gezondheid

Verdrag inzake de Bescherming van de Rechten van de Mens en Biogeneeskunde

Alle bepalingen⁶⁰⁸

Informed consent

⁶⁰⁸ Nederland heeft dit verdrag niet geratificeerd.

P

Overzicht thema's en relevante aanbevelingen voor METC's inclusief eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
Doorwerking van EU-wetgeving		
	3: Toezien op gevolgen doorwerking EU-regelgeving voor algemene werking WMO door ministerie van VWS	
Opstellen van richtlijnen CCMO		
	5: Opstellen CCMO-richtlijn over reikwijdte van de WMO	
	6: Opstellen van richtlijnen voor de omgang met biobanken	Op 27 mei 2021 is het wetsvoorstel 'Regels voor handelingen met lichaamsmateriaal, welke worden verricht voor andere doeleinden dan geneeskundige behandeling of diagnostiek van de donor' (Wet zeggenschap lichaamsmateriaal; Wzl) ingediend. De wet vormt het nieuwe juridisch kader voor handelingen met lichaamsmateriaal. Het uitgangspunt van dit wetsvoorstel is dat de donor vrijwillig en actief toestemming moet geven voor het nader gebruik van zijn lichaamsmateriaal. De (specifiek voor de Wzl erkende) METC's en de CCMO krijgen met de Wzl een wettelijke taak en bevoegdheden op grond waarvan een bindend besluit wordt genomen jegens de

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
		<p>beheerder of gebruiker: namelijk het al dan niet toestaan van afname van lichaamsmateriaal voor opslag in een biobank of uitgifte van lichaamsmateriaal uit de biobank voor medisch- of biologisch-wetenschappelijk onderzoek⁶⁰⁹.</p> <p>Er is een aantal toetsingscommissie voor biobanken actief zie Jaarverslag METC VUmc 2018; METC Utrecht 2019; Jaarverslag Amsterdam UMC 2020.</p>
	12: Opstellen CCMO-richtlijn voor uitvoering onderzoek in noodsituatie	<p>Het standpunt van de CCMO is dat lichaamsmateriaal dat is verzameld tijdens onderzoek in een noodsituatie voordat de proefpersoon toestemming heeft kunnen geven, rechtmatig is verzameld en in het onderzoek kan worden gebruikt. In februari 2020 is de notitie 'Stappenplannen inzake uitgestelde toestemming ('deferred consent') bij onderzoek in noodsituaties gepubliceerd. De bepalingen in de Europese verordeningen zijn uitgebreider dan de WMO en zijn bindend verklaart voor alle deelnemers aan een onderzoek.</p>

Taken toetsingscommissie

4: Bijhouden van interpretatie van begrip 'geneesmiddelenonderzoek'	
9: Toezicht door toetsingscommissies op het gebruik van (de door de DCRF verbeterde) PIF template door onderzoekers	Zie ook deelstudie 2.
13: Toetsingscommissies controleren terugkoppeling onderzoeksuitkomsten aan proefpersonen in het eindrapport	Zie ook deelstudie 2
25: Ontheffing van de verzekeringsplicht	Zie ook deelstudie 2

609 Jaarverslag 2021 | Ontwikkelingen in 2021 | Juridische ontwikkelingen in 2021 | ccom.nl.

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
Functioneren toetsingscommissies		
<i>Deskundigheid en compensatie</i>	14: Evaluatie van deskundigheids- en geschiktheidseisen van commissieleden	In een gezamenlijke werkgroep van de CCMO en de NVMETC zijn de deskundigheids- c.q. geschiktheidseisen van een aantal WMO-disciplines besproken (Jaarverslag CCMO 2018). De CCMO-Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden is herzien en per 26 mei 2020 in werking getreden met een nieuwe wettelijk discipline: deskundige op gebied van medische hulpmiddelen en aangescherpte eisen voor de ethicus en het proefpersonenlid (Jaarverslag CCMO 2019)
	15: Vergoeding van commissieleden	Uit de jaarverslagen van METC's blijkt dat er nog steeds een grote variatie bestaat in vergoedingen. Sommige METC leden verbonden aan een instelling ontvangen geen aparte financiële vergoeding (bijv. METC AvL 2020 en METC Máxima Medisch Centrum 2019), andere geven een vast bedrag aan de afdelingen (bijv. METC Amsterdam UMC 2020) of de leden ontvangen vacatiegelden bestaande uit presentiegeld en een vergoeding gerelateerd aan aantal en type beoordelingen (bijv. METC Brabant).
<i>Onafhankelijkheid</i>	16: Meer waarborgen voor onafhankelijkheid instellingsgebonden METC's	
<i>Bewaking interne kwaliteit en proces</i>	17: Interne kwaliteitsbewaking	Kwaliteit, -verbetering en -bewaking zijn een vast onderdeel van het METC-jaarverslag geworden. Dit omvat diverse onderdelen zoals SOPs, scholing en intervisie en de invulling hiervan verschilt per METC.
	18: Adequate jaarverslaglegging	De METC's moeten de wettelijke verplichting om jaarlijks vóór 1 april verslag te doen van hun werkzaamheden beter naleven. Om de METC's te ondersteunen een helder en volledig jaarverslag op te stellen heeft de CCMO het bestaande template een aantal maal aangepast en met de METC's gedeeld.

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
		Vanaf 2020 wordt er een brief naar alle METC's gestuurd met aanbevelingen van algemene aard en <i>best practices</i> (Jaarverslag CCMO 2019).
	19: Rolvastheid toetsingscommissies (beperking tot aspecten die nodig zijn voor de oordeelsvorming) en heldere communicatie naar indieners	
<i>Financiering en werkdruk</i>	20: Betere toerusting van METC's en CCMO op hun taak	Uit de jaarverslagen van de METC's en de CCMO blijkt dat het aantal fte's voor de toetsingscommissie is toegenomen. Toch lijkt de werkdruk hoog gezien de moeite die het veel toetsingscommissies kost om te voldoen aan de deadlines voor beoordeling.
	21: Reflectie op huidige financiering van toetsingssysteem	

Toezicht op naleving van de wet

27: Aandacht voor toezicht op METC's	<p>In 2018 heeft de CCMO een aantal 'for cause' toezichtacties uitgevoerd, maar ontbrak het aan voldoende ondersteuning op het bureau om een nieuwe thematische doorlopende toezichtactie te starten; hiervoor is in 2019 een nieuwe stafmedewerker geworven (Jaarverslag CCMO 2018).</p> <p>Van eind 2019 tot eind 2021 heeft de CCMO een doorlopend toezichtactie uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in de wijze waarop METC's de risico's toetsen van een specifiek type geneesmiddelenonderzoek. Voor deze doorlopend toezichtactie heeft de CCMO vier METC's geselecteerd en zijn per METC de beoordeling van twee onderzoeksdossiers opgevraagd. Daarnaast heeft de stafmedewerker Toezicht in 2021 met alle METC's gesproken over hun visie op het toezicht door de CCMO. In de gesprekken kwam aan de orde wat de METC's hebben gedaan met de toezichtsrapporten van de afgelopen jaren en wat ze van de CCMO als</p>
--------------------------------------	--

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
		toezichthouder verwachten. De CCMO zal de respons van de METC's gebruiken om haar rol als toezichthouder verder vorm te geven ⁶¹⁰ .
	30: Volgen van verloop van goedgekeurde studies	Over het verloop van een studie berichten METC's over het aantal ontvangen ernstige ongewenste voorvallen en over het aantal voortijdige beëindiging. METC's spannen zich in om de nodige rapportages van de onderzoekers te ontvangen: over het begin en einde van het onderzoek, over de tussentijdse voortgang en over de studieresultaten. De CCMO heeft naar aanleiding van een initiatief van het UMC Utrecht een model gemaakt voor de jaarlijkse veiligheidsrapportage voor onderzoeker-geïnitieerd geneesmiddelen-onderzoek zodat alle essentiële informatie voor de toetsingscommissies beschikbaar is. Het model is gebaseerd op het ICH-richtsnoer <i>E2F on development safety update report</i> (Jaarverslag CCMO 2019).
	31: Toezien op publicatie van onderzoeksresultaten	

Toekomstbestendigheid

Geen specifieke aanbeveling	De derde wetsevaluatie eindigt met de opmerking: "Alles bijeen genomen rijst het beeld op van een systeem dat zich steeds moeizamer laat aanpassen aan de ingrijpende externe ontwikkelingen waarmee het te maken heeft, zowel door de veranderingen in het medisch-wetenschappelijk onderzoek als door de grotere invloed van Europa. De wetgever kan blijven kiezen voor ad hoc oplossingen, maar zal zich onvermijdelijk toch op enig moment
-----------------------------	---

610 Jaarverslag 2021 | Ontwikkelingen in 2021 | Toezicht in 2021 | ccom.nl.

Thema's	Nummer aanbeveling	Eerste schets ontwikkelingen na derde wetsevaluatie
		voor de vraag gesteld zien waar het in de toekomst met de WMO heen moet. De volgende evaluatie biedt daartoe zoals gezegd een goede gelegenheid, maar het zou beter zijn wanneer er niet nog eens vijf jaar wordt gewacht voordat deze onvermijdelijke vraag op tafel komt." In de tussentijd zijn hier geen besluiten over genomen, maar is de CCMO wel gestart om in samenspraak met de METC's, het CBG en andere stakeholders na te denken over de toekomst van het toetsingssysteem (Jaarplan CCMO 2023).

Q

Franse systeem van toetsing

Met de inwerkingtreding van de CTR, MDR en IVDR heeft mede EU-lidstaat Frankrijk haar toetsingssysteem rondom de toetsing van de toelaatbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen herzien. In de volgende paragraaf wordt het systeem van Frankrijk uiteengezet. Gekeken zal worden of en zo ja wat Nederland hiervan kan leren.

Inleiding

In Frankrijk geldt sinds 2016 de naar zijn indiener vernoemde 'Jardé-wet' over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Deze wet is onderdeel van de Code de la Santé Publique (hierna CSP). De CSP is een integrale wet met als onderwerp alle aspecten van gezondheidszorg, variërend van preventieve zorg, geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, volksgezondheid, bestuur van en inspraak in zorginstellingen en de publieke gezondheidszorg, financiering en verzekering, patiëntenrechten en dus ook medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zoals gebruikelijk in het bestuursrecht kent de wet voor bepaalde onderwerpen een nadere uitwerking in besluiten en ministeriële regelingen⁶¹¹. Een van de pijlers is dat de gezondheidszorg inspraak en samenwerking vereist. Zoals later uiteengezet is in de wet nadrukkelijk vermaatschappelijking of zo men wil democratisering van de gezondheidszorg aanwezig. Verder zijn drie categorieën of typen van onderzoek benoemd en is beter tegemoetgekomen aan ethische richtsnoeren van internationale wetenschappelijke tijdschriften.⁶¹²

In de CSP worden onder meer 'prospectieve' studies, voorheen bekend als 'biomedisch onderzoek' behandeld.⁶¹³ Er worden drie categorieën onderscheiden: type 1 is risicovol geneesmiddel- of niet-geneesmiddelinterventie-onderzoek, type 2 is laag-risicovol, laag-belastend interventie-onderzoek en type 3 is niet-interventie-onderzoek.

De besluiten van 12 april 2018 geven een lijst met onderzoekscategorieën voor categorie 2 en 3. Al deze onderzoeken worden aangeduid met de afkorting RIPH, ofwel Recherches Impliquant la

⁶¹¹ Simona 2012, p. 70-75.

⁶¹² Souchea 2022, p. 222-228.

⁶¹³ Gorphea 2019, p. 103-108.

Personne Humaine.⁶¹⁴

De initiator van het onderzoek moet zijn onderzoeksvoorstel eerst voorleggen aan een regionale Commissie voor de Bescherming van Personen (Comités de Protection des Personnes, CPP). Om het onderzoek te mogen uitvoeren dient het tevens te worden ingediend bij de ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Daarentegen behoeft retrospectief onderzoek waarbij geen enkele interventie of gedragsvoorschrift bij een mens aan de orde is aan geen van deze commissies te worden voorgelegd. Maar gezien de privacygevoeligheid is dan wel de consultatie van een jurist nodig volgens de CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés, de commissie inzake informatica en vrijheden).⁶¹⁵ De CNIL refereert aan art. 9, par. 4 waarin staten de mogelijkheid wordt geboden voorwaarden toe te voegen aan de Verordening ingeval het gaat om aan genetische en andere gezondheidsdata van personen wier data worden onderzocht. In de beslissing wordt tevens een aantal definities gegeven, zoals 'donnée à caractère personnel', ofwel persoonlijkheidsdata. De CNIL besliste dat deze extra bescherming behoeft boven hetgeen reeds in de AVG beschermd is. Dus al valt dergelijk retrospectief onderzoek buiten de 'loi Jardé', dan gelden er toch bijzondere voorwaarden. Een dergelijke uitspraak verdient in het licht van de ras toegenomen toepassing van algoritmes en kunstmatige intelligentie zeker de aandacht.

Achtereenvolgens wordt eerst de wet Jardé uit 2016 besproken waar RIPH (medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen) aan onderworpen is. Hierin komen de onderzoekscategorieën (typen van onderzoek) aan de orde, alsook de rol van regionale ethische commissies (CPP) en de nationale toetsingscommissie (ANSM) en volgt daarna een paragraaf over retrospectief onderzoek met erfelijke data en gezondheidsdata van mensen.

Het Franse recht kenmerkt zich in deze door veel precisie. Begrippen worden nauwgezet omschreven, evenals de criteria waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek aan onderworpen is. Regelgevende procedures worden uitgevoerd met de IRB en ANSM en vervolgens de commissie voor gegevensbescherming (CNIL). Retrospectief onderzoek op eerder verzamelde gegevens (behalve genetische) valt niet onder de wet Jardé en wordt geregeld door de wet op de gegevensbescherming van 1978, bijgewerkt door het toepassingsdecreet van december 2016 en de wet nr. 2018-493 van 20 juni 2018 over de bescherming van persoonsgegevens.⁶¹⁶

Wet 'Jardé'

In Frankrijk hebben diverse wetswijzigingen plaatsgevonden omtrent medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. In 2004 was dat de naar de indiener genoemde "Wet Huriot", waarmee

614 Art. L. 1121-1 CSP.

615 Journal Officiel De La République Française Texte 110 sur 149, 13 juillet 2018. In dit document wordt een reeks wettelijke regelingen opgenoemd op basis waarvan deze uitspraak is gedaan, waaronder de AVG (in het Frans de RGPD, in het Engels de GDPR). De CNIL merkt t.a.v. de AVG op 'L'article 9, paragraphe 4 du RGPD précise que les États membres peuvent maintenir ou introduire des conditions supplémentaires, y compris des limitations, en ce qui concerne le traitement des données génétiques ou des données concernant la santé' en maakt daar gebruik van.

616 Michaud 2020, p. 98-105.

uitvoering werd gegeven aan de EU-Richtlijn 2001/20/EG. Daarin werden regels inzake goede klinische praktijken bij klinisch geneesmiddelenonderzoek opgenomen.⁶¹⁷ In 2016 volgde een nieuwe wet, bekend als de 'Wet Jardé'.⁶¹⁸ Deze wet is nader uitgewerkt in een regeringsbesluit ('Ordonnance'⁶¹⁹) en twee ministeriële regelingen ('Décret'⁶²⁰). Wettelijk wordt gesproken van 'prospectieve studies' ter vervanging van de term 'biomedisch onderzoek'.

Opvallend is hoe gedetailleerd de diverse typen onderzoek in (ministeriële) besluiten nader zijn benoemd. Hieronder staat een overzicht gebaseerd op de anno 2023 geldende regelgeving. Deze kan echter door de regering of de minister eenvoudig weer worden aangepast. Het systeem doet denken aan bijvoorbeeld de WPG met het onderdeel infectieziekten waar de minister steeds aanpassingen kan doen.

Wettelijk bestaan er 3 categorieën⁶²¹ of typen van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het gaat in alle drie de categorieën om onderzoek waarin mensen worden aangeraakt of bevraagd of andere (reguliere) behandelingen plaatsvinden.

Categorie 1: interventie met risico;

Categorie 2: interventie met laag risico en lage belasting;

Categorie 3: niet-interventie.

Categorie 1: onderzoek met risico's

Categorie-1 onderzoek bij mensen wordt in artikel L. 1121-1 CSP omschreven als 'interventie-onderzoek dat een interventie op het individu inhoudt die niet gerechtvaardigd wordt door gebruikelijke zorg'. Het betreft een interventie met risico's. In deze categorie valt:

- a geneesmiddelenonderzoek in overeenstemming met EU-regelgeving voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij mensen⁶²²;
- b niet-geneesmiddelenonderzoek of andere gezondheidsproducten. Dit wordt opgesomd in artikel L. 5311-1 CSP. Onder dit onderdeel vallen medische hulpmiddelen, producten afkomstig van het menselijk lichaam (zoals weefsel, bloed en dergelijke) en risicodragend onderzoek waarbij geen gezondheidsproducten betrokken zijn, zoals studies van een chirurgische ingreep, bestralingstherapie en bepaalde beeldvormende onderzoeken die niet tot type 2 of 3 worden gerekend.

617 Loi no 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

618 Journal Officiel De La République Française du 6 mars 2012.

619 Ordonnance no 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine.

620 Décret no 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine; Décret no 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine; Een 'décret' wordt uitgevaardigd door de President of de premier.

621 Michaud 2020, p. 98-105.

622 Règlement (UE) 536/2014.

Categorie 2: Laag-risico onderzoek

Categorie-2 is interventie-onderzoek met een laag risico en lage belasting voor proefpersonen. In het besluit is bepaald dat de lage mate van risico/belasting moet worden beoordeeld op basis van de leeftijd, het geslacht, de fysieke conditie en de pathologie van de proefpersoon (indien aanwezig), en op basis van de te verwachten risico's die gepaard gaan met het type interventie en de frequentie, duur en mogelijke combinatie ervan met andere interventies of producten die worden toegediend of gebruikt⁶²³. Om een beeld te schetsen wat in het Franse recht als laag-risico onderzoek wordt verstaan wordt hier aangegeven wat in de bijlage van het ministeriële besluit (Arrêté⁶²⁴) wordt vermeld. De minister bepaalt dus wat onder dit type onderzoek valt.

Bijlage A van het decreet vermeldt 11 categorieën van toegestane interventies. Veelal gaat het om in de geneeskunde algemeen aanvaarde behandelingen en onderzoeken die in een onderzoekskader worden geplaatst. Bijlage A vermeldt het volgende:

- gerandomiseerde toekenning aan diagnostische of medische strategieën of interventies die algemeen worden gebruikt. Ofwel het vergelijken van meestal 2 soorten medisch gezien algemeen aanvaarde behandelingen waarbij deze willekeurig aan patiënten worden toebedeeld.
- toediening of gebruik van producten met een markttoelating onder de bijbehorende voorwaarden;
- toediening van hulpgeneesmiddelen onder voorwaarden die overeenkomen met hun markttoelating of veiligheids- en werkzaamheidsvoorwaarden die worden bevestigd door overtuigende en bewezen wetenschappelijke gegevens;
- procedures die gewoonlijk worden uitgevoerd als onderdeel van het onderzoek en niet vallen onder type 3;
- veneuze bloedmonsters waarvan het totale volume wordt berekend op basis van het gewicht. In principe vallen kleine bloedafnamen hieronder.
- andere biologische monsters dan bloed (huid, weefsel of uitgebreide biopsie, urine via sonde, swabs van baarmoederhals, vagina, oog of nasopharynx, uitgelokt sputum, vruchtwater, cerebrospinaal fluid);
- gegevensverzameling en -registratie via sensoren of beeldvorming, niet door de huid- of slijmvliesbarrière van de huid of slijmvliesbarrière en met inachtneming van de aanbevelingen of gebruiksaanwijzingen van de fabrikant, zonder injectie van contrastvloeistof of radiofarmaceuticum;
- externe mechanische, elektrische of magnetische stimulatie die voldoet aan de CE-etiketteringsvoorwaarden of richtlijnen voor goede praktijken;
- psychotherapie en cognitieve gedragstherapietechnieken;
- bepaalde andere interventies met betrekking tot cosmetische producten (haarafname, oogdruppelen, gebruikstest met oppervlakkig uitstrijkje, huidgevoeligheidstest);
- interviews, observaties en vragenlijsten waarvan de resultaten van invloed kunnen zijn op de gebruikelijke medische behandeling.

623 Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2 de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.

624 Een 'arrêté' is een besluit genomen door de minister van een bepaald departement, in dit geval van volksgezondheid.

Categorie-3 onderzoek zonder interventies

Categorie-3 is niet-interventioneel onderzoek zonder risico of belasting, waarbij alle handelingen en producten op de gebruikelijke wijze worden toegepast, met een lijst die is opgesteld bij besluit van het ministerie van Volksgezondheid op advies van de directeur-generaal van het ANSM.⁶²⁵ De wettelijke basis hiervan is art. L. 1121-1, 3° CSP.

Het onderzoek kan al dan niet betrekking hebben op gezondheidsproducten, handelingen en producten die op de gebruikelijke manier worden toegepast, zonder aanvullende of uitzonderlijke diagnostische, therapeutische of controleprocedure. Het meest recente decreet, van 12 april 2018, bepaalt dat de afwezigheid van risico met name moet worden beoordeeld op basis van de leeftijd, het geslacht, de fysieke toestand en de pathologie (indien aanwezig) van de onderzoeksdeelnemer, en op basis van de te verwachten risico's die verbonden zijn aan het type interventie en de frequentie, duur en mogelijke combinatie ervan met andere interventies of producten die worden toegediend of gebruikt [8]. Bijlage A geeft een overzicht van de 8 categorieën van dergelijke interventies:

- 1 minimale aanvullende verzameling van menselijke lichaamsproducten tijdens bemonstering voor zorgdoeleinden, waarbij het totale volume wordt bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht;
- 2 volledig niet-invasieve verzameling van menselijke lichaamsproducten (speeksel, slijm, urine, ontlasting, sperma, meconium, moedermelk, colostrum, haar, nagels, zweet);
- 3 een oppervlakkig uitstrijkje van de huid, neus, gehoorgang, mondholte, keelholte, anus en stoma;
- 4 gegevensverzameling door niet-invasieve sensoren, met inachtneming van de aanbevelingen of gebruiksaanwijzingen van de fabrikant in het geval van medische hulpmiddelen (elektrocardiogram, elektro-encefalogram, electro-myogram, magnetoencefalografie);
- 5 audio-, video- of foto-opnamen, anders dan medische beeldvorming;
- 6 verzamelen van elektrofysiologische gegevens van materiaal dat geïmplant is of wordt voor zorgdoeleinden;
- 7 niet-invasieve antropometrische metingen (meten aan het menselijk lichaam);
- 8 interviews, observaties, tests en vragenlijsten die de veiligheid van de proefpersoon niet in gevaar brengen of de gebruikelijke zorg niet veranderen, en met een verwaarloosbare belasting of ongemak voor de proefpersoon.

Buiten de reikwijdte van de CSP

Retrospectieve studies waarbij eerder verzamelde gegevens worden gebruikt en waarbij geen menselijke proefpersonen betrokken zijn, vallen niet onder de CSP, maar onder de wetgeving inzake gegevensbescherming.

625 ANSM is de Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (het nationale bureau voor de veiligheid van geneesmiddelen en gezondheidsproducten); Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3 de l'article L. 1121-1 CSP.

Beoordeling van onderzoeksvorstellen

Voor alle drie de categorieën geldt dat het onderzoeksvorstel eerst aan een CPP moet worden voorgelegd. De CPP moet positief advies uitbrengen, anders kan voor wat betreft categorie-1 onderzoek dit niet aan de nationale commissie, de ANSM worden voorgelegd om een vergunning te verkrijgen om het uit te mogen voeren (zie later).

Voor categorie-2 en categorie-3 onderzoek geldt dat de CPP de enige instantie is die het moet goedkeuren. Bij goedkeuring wordt het onderzoeksvorstel gemeld bij de ANSM.

Commissies voor de Bescherming van Personen (Comités de Protection des Personnes, CPP)

De CPP is het orgaan dat verantwoordelijk is voor de bescherming van personen, de beoordeling van de relevantie van het onderzoek, de risico-batenverhouding en de schadeloosstelling van patiënten. Het is de equivalent van de Nederlandse medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Volgens de wet op de volksgezondheid (Chapitre III; Articles L1123-1 à L1123-14 CSP) zijn de ethische commissies verantwoordelijk voor beslissingen over:

- interventiestudies;
- zorgstandaardstudies;
- medische en andere gezondheidsproducten;
- andere onderzoeksgebieden, zoals genetica en fysiologie.

De CPP geeft advies over de voorwaarden voor de geldigheid van het onderzoek, rekening houdend met de bescherming van deelnemers (proefpersonen), de wervings-, informatie- en compensatieprocedures, de relevantie van het onderzoek, de kwalificaties van de onderzoekers en de beoordeling van de voordelen en risico's.⁶²⁶

Er zijn 40 CPP's verspreid over 7 regio's. De CPP zijn sinds maart 2022 uitgebreid van 28 naar 36 leden verdeeld over twee colleges van ieder 18 leden, in overeenstemming met de bepalingen van artikel L. 1114-1 en artikel R. 1123-4 CSP. De samenstelling is als volgt:

- 18 leden uit de medische wereld, waaronder tenminste: artsen gekwalificeerd in onderzoek (8 leden, waaronder ten minste vier artsen en twee mensen met expertise in biostatistiek of epidemiologie), huisartsen (2), apothekers (2) en medisch assistenten (2);
- 18 leden die behoren tot de "burgermaatschappij", waaronder ten minste twee gekwalificeerde in de ethiek, vier gekwalificeerde in de menselijke en sociale wetenschappen of in sociale actie, vier juristen en zes vertegenwoordigers van erkende verenigingen van patiënten of gebruikers van het gezondheidszorgsysteem.⁶²⁷

626 Michaud 2020, p. 98-105; Gorphea 2019, p. 103-108.

627 Sous-section 2: Composition et nomination (Articles R1123-4 à R1123-10).

Per regio zijn er diverse CPP's. Alleen regio Île de France rond Parijs heeft 10 commissies.⁶²⁸ Elke CPP is bevoegd voor de hele regio. De CPP zijn wettelijk verenigd in de Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP)⁶²⁹, in zekere zin vergelijkbaar met de Nederlandse NVMETC. Op de website is de verdeling van de CPP's te zien.⁶³⁰

Elke commissie telt onder zijn leden een persoon die gekwalificeerd is op het gebied van gegevensbescherming, en voor elke categorie wordt onder dezelfde voorwaarden een aantal plaatsvervangende leden benoemd dat gelijk is aan het aantal gewone leden. Ook kinderartsen en specialisten voor onderzoeken met kinderen of volwassenen die niet in staat zijn om hun toestemming te geven, maken deel uit van de commissie.

Het zijn onafhankelijke commissies die zijn goedgekeurd door het ministerie van Volksgezondheid. De leden worden benoemd voor een periode van 3 jaar.

Een advies wordt binnen 45 dagen na indiening van het onderzoeksvoorstel afgegeven.⁶³¹

De Nationale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (ANSM)⁶³² coördineert en harmoniseert de werking van de verschillende CPP's.

De Commissies voor de bescherming van personen (CPP) zijn medisch-ethische commissies. Een CPP brengt over een aan deze commissie voorgelegd onderzoek advies uit over de voorwaarden waaraan elk onderzoek waarbij de mens betrokken is, dient te voldoen. Er wordt getoetst aan de criteria zoals gedefinieerd in artikel L 1123-7 CSP. Hierin staat een tamelijk uitvoerige opsomming van aspecten waaraan een CPP moet toetsen. Als dit advies niet gunstig is, mag het onderzoek niet worden uitgevoerd. In een dergelijk geval staat voor de indiener hoger beroep open bij de ANSM. Overeenkomstig artikel L 1123-7 CSP zien de commissies erop toe dat deelnemers aan onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, worden beschermd (voorafgaande informatie, toestemming, uitsluitingstermijn, bedenktijd, enz.)

Een CPP moet *tenminste* toetsen op de volgende aspecten:

- de bescherming van deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek (de proefpersonen);
- geïnformeerde toestemming: het gaat hierbij om:
 - 1 de informatie zelf: de adequaatheid, volledigheid en begrijpelijkheid van de te verstrekken schriftelijke informatie,
 - 2 de te volgen procedure voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming;
 - 3 de rechtvaardiging voor onderzoek bij personen die niet in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of, indien van toepassing, voor het verifiëren van de afwezigheid van verzet;

628 CPP's vallen onder de artikelen L 1121-1 tot L 1126-11 van de CSP.

629 Conférence nationale des comités de protection des personnes | cncpp.fr.

630 Conférence nationale des comités de protection des personnes | La carte interactive des CPP | cncpp.fr.

631 Comites de protection des personnes (CPP) | iledefrance.ars.sante.fr.

632 La Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH).

- 4 de eventuele noodzaak van een bedenktijd en zo ja de lengte van de bedenktijd voor deelname door de proefpersoon;
- of het protocol een verbod op gelijktijdige deelname aan ander onderzoek of een periode van uitsluiting dient te bevatten;
- de relevantie van het onderzoek en of de aangegeven evaluatie (verwachtingen) van de verwachte voordelen en risico's en de degelijkheid van de conclusies voor het onderzoek wettelijk deugen.⁶³³
- de geschiktheid van de nagestreefde doelstellingen en de ingezette middelen;
- de kwalificaties van de onderzoeker(s);
- de bedragen en procedures voor de vergoeding van de proefpersonen;
- de manier waarop proefpersonen worden gerekruteerd;
- de wetenschappelijke en ethische relevantie van projecten voor het aanleggen van verzamelingen van biologische monsters in het kader van onderzoek waarbij de mens betrokken is;
- de methodologie van het onderzoek met betrekking tot de doelstellingen van het project en de gebruikte middelen;
- de methodologie van het onderzoek met betrekking tot de bepalingen van de wet nr. 78-17 van 6 januari 1978 betreffende de informatica, de gegevensbestanden en de individuele vrijheden, de noodzaak om persoonlijke gegevens te verzamelen en te verwerken en de relevantie van deze gegevens voor het doel van het onderzoek, voorafgaand aan de voorlegging aan de Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). De CNIL kan, met het oog op de uitvoering van haar taken zoals omschreven in artikel 66 van de gewijzigde wet nr. 78-17 van 6 januari 1978, de zaak voor advies voorleggen aan het Comité d'expertise pour les recherches, les études et l'évaluation dans le domaine de la santé (CEREES).

Samengevat komt dit neer op de voorwaarden waaronder de sponsor van het onderzoek de bescherming van proefpersonen waarborgt, alsook de verdiensten en relevantie van het onderzoeksproject en de methodologische kwaliteit.

Naast deze rol bij onderzoek waarbij het menselijk lichaam betrokken is, bepaalt het reglement (2° van artikel L 1121-1 en artikel L 1123-7 CSP) dat de commissies ook geraadpleegd worden in geval van een onderzoeksproject dat betrekking heeft op routinezorg, het aanleggen van een collectie biologische stalen onder de voorwaarden van artikel L 1243-3 CSP en in geval van gebruik van elementen en producten van het menselijk lichaam voor wetenschappelijke doeleinden waarbij het doel substantieel gewijzigd wordt ten opzichte van de aanvankelijk gegeven toestemming. De leden moeten een openbare belangenverklaring afleggen (artikel L 1123-3 van de CSP). De CPP's vallen onder de artikelen L 1121-1 tot L 1126-11 van de CSP.

633 Deze voorwaarden zijn op hun beurt weer nader geregeld in 1° van artikel L 1121-1 CSP: reguliere behandelingen zonder nadere voorwaarden die afwijken van de medische standaard vallen buiten het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ook moet het niet gaan over een product als vermeld in artikel L 5311-1 CSP en voor het onderzoek vermeld in 2° en 3° van artikel L 1121-1 CSP.

De ANSM

De L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) is de nationale Franse autoriteit die de veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen bewaakt. Ze werd op 1 mei 2012 opgericht en heeft anno 2023 een budget van ruim 158 miljoen euro. Dit orgaan kent thans circa 1000 medewerkers en heeft 3 vestigingen, bij Parijs (Saint Denis, de hoofdvestiging), Lyon en Montpellier-Vendargues.⁶³⁴ Men stelt zich onder meer ten doel om iedereen te informeren over allerlei aspecten van geneeskunde en gezondheidszorg, naar eigen zeggen in begrijpelijke taal. Er staan diverse filmpjes op hun website waarin diverse onderwerpen worden uitgelegd.⁶³⁵ De 1000 medewerkers hebben zeer diverse disciplinaire achtergronden variërend van arts, apotheker, medisch technoloog, laborant, bioloog, bestuurskundige, epidemioloog, dataspecialist, ethicus, jurist en inspecteur. Men omschrijft als hoofddoelstelling ervoor te zorgen de 'balance bénéfice-risque', de afweging tussen baat en risico, in het voordeel van de patiënt te laten doorslaan. Dit omvat een hele reeks aspecten, waarbij het uiteindelijk gaat om toegang van patiënten tot innovatieve geneeskundige producten en diensten die bijdragen aan een steeds betere gezondheidszorg. Daarbij geldt een permanente controle en inspectie op reeds bestaande producten en diensten. Om dit te bewerkstelligen staat de organisatie constant in contact met hulpverleners (artsen, paramedici, psychologen, etc), patiënten. Alle geneeskundige middelen dienen veilig en effectief te zijn en voor iedere patiënt toegankelijk.

Het bestuur bestaat uit 27 leden, waaronder 9 zorgprofessionals, 9 parlementsleden en 9 vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties. De stemmenverhouding is dat elk parlements lid 2 stemmen heeft en de andere 2 groeperingen ieder 1 stem. Totaal dus 36 stemmen. De directieleden van het dagelijks bestuur worden door de Minister van Volksgezondheid benoemd. Daarnaast bestaat er een wetenschappelijke raad, waarvan de leden een ervaring hebben in de wetenschap. Zij worden telkens voor een termijn van 3 jaar benoemd. Een belangrijk doel is open te staan voor alle stakeholders, zowel beroepsbeoefenaren in de zorg als patiëntenorganisaties. De in 2019 opgerichte 15 permanente wetenschappelijke commissies vormen daarbij een belangrijke spil. Men wil zoveel mogelijk binding met de maatschappij.⁶³⁶ Elk der commissies bevat leden namens patiënten. De leden worden voor 4 jaar benoemd. Er worden onder meer regionale bijeenkomsten georganiseerd om voeling met de maatschappij te houden. Onderwerpen als bijvoorbeeld de behoefte aan medische cannabis⁶³⁷ en dergelijke worden dan besproken. Een concreet voorbeeld zijn de besprekingen rond de productiestop van een insulinepomp in 2019. De ANSM organiseerde toen een bijeenkomst met patiënten, diabetes experts en de producent om de gevolgen van het stoppen te bespreken. Het is nadrukkelijk de bedoeling dat burgers de ANSM beter leren kennen en er met vragen terecht kunnen.⁶³⁸ Men werkt er verder aan de website zo toegankelijk mogelijk te maken voor iedere

634 À la découverte de l'ANSM, Livret de l'usager; L'ANSM en bref | ansm.sante.fr.

635 L'ANSM en bref | ansm.sante.fr.

636 ANSM 2019, p. 20, 31 e.v.; In 2018/2019 werden belangrijke hervormingen toegepast ter vermaatschappelijking van de ANSM.

637 ANSM 2019, p. 18, 29-30.

638 ANSM 2019; A La une | ansm.sante.fr.

belangstellende.⁶³⁹ Ook wordt er jaarlijks deelgenomen in een jaarlijks congres waaraan zo'n 5000 huisartsen meedoen.⁶⁴⁰

Men zou dit alles kunnen duiden als een vermaatschappelijking van de ANSM.⁶⁴¹ Daarnaast bestaan er tijdelijke wetenschapscommissies die zich over een specifiek onderwerp buigen.⁶⁴² Voor alle leden geldt dat er geen belangenverstrengeling mag bestaan.⁶⁴³ Ethiek vormt in alle adviezen en beslissingen de rode draad. Er is een aparte ethische commissie om in allerlei opzichten de ethiek te bewaken, zoals mogelijke belangenverstrengeling en twijfel over risico's. Deze commissie rapporteert aan de Raad van Bestuur (directieraad) en de wetenschappelijke commissie.

Wettelijke taken ANSM

Wettelijke taken van de ANSM behelzen het adviseren bij regelgeving en herziening van wetgeving op het gebied van de gezondheidszorg. Verder gaat het om het ontvangen van rapporten over medicatiefouten. In dat kader kan de ANSM aanbevelingen doen en regelend optreden door bijvoorbeeld een verbod uit te vaardigen, zoals het gebruik van een bepaalde merknaam.⁶⁴⁴ De ANSM is lid van de ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities). Doel daarvan is vooral kennisuitwisseling omtrent gezondheidsissues.

Verder vormt risicomanagement een belangrijke taak. Het gaat om kwesties als epidemiologische studies, crisissituaties en (dreigende) medicijntekorten en medicatieveiligheid.⁶⁴⁵

Verder kan de ANSM farma-epidemiologische studies starten om na te gaan wat gezondheidsproducten in het werkelijke leven betekenen. Daarbij moedigt de organisatie ook veiligheidsstudies aan bij academische instellingen nadat een medicijn op de markt is toegelaten. Zo wordt bijvoorbeeld nagegaan of een geneesmiddel na toelating en toepassing nog steeds voldoet aan een positieve baat-risico verhouding, ofwel dat het medicijn daadwerkelijk bijdraagt aan verbetering van de gezondheidstoestand en dat dit niet wordt overschaduwd door te ernstige bijwerkingen. Bij een negatieve balans kan de ANSM de toelating intrekken.⁶⁴⁶

Nog weer een andere rol is toezicht op kindervaccinaties, die in Frankrijk soms verplicht kunnen zijn.⁶⁴⁷ Ook dienen advertenties voor medicatie – zowel direct gericht op de bevolking als op zorg professionals – eerst langs de ANSM te worden gevoerd ter goedkeuring.⁶⁴⁸ Naast medische hulpmiddelen controleert de ANSM ook cosmetica en tatoeage, alsook gezondheidsproducten.⁶⁴⁹

639 ANSM 2019, p. 27.

640 ANSM 2019, p. 31.

641 Notre role dans le systeme de sante | ansm.sante.fr.

642 ANSM 2019, p. 21.

643 ANSM 2019, p. 22 e.v..

644 ANSM 2019, p. 39.

645 ANSM 2019, p. 54 e.v., p. 81 e.v..

646 ANSM 2019, p. 74-75. Zo werd besloten dat paracetamol weliswaar zonder doktersrecept verkrijgbaar blijft, maar enkel achter de balie. Vrij pakken mag niet meer, Het gevaar van paracetamol is dat het leverproblemen kan veroorzaken, ANSM 2019, p. 85 e.v..

647 ANSM 2019, p. 57, 58.

648 ANSM 2019, p. 88, 89, 126.

649 ANSM 2019, p. 119 e.v.; ANSM 2019, p. 131-135.

De ANSM kan ingrijpen bij een niet door de ANSM goedgekeurd onderzoeksprotocol, onder meer door de zaak neer te leggen bij het Openbaar Ministerie. In dergelijke gevallen zal de ANSM tevens als vraagbaak dienen voor iedereen die in een dergelijk onderzoek is geïnccludeerd.⁶⁵⁰ Verder bevordert ANSM samenwerking op Europees niveau, zoals bijvoorbeeld het monitoren van medische hulpmiddelen op veiligheid en werkzaamheid.⁶⁵¹ De ANSM beoordeelt een medische trial en geeft daarvoor vergunning af indien deze is goedgekeurd. En controleert of de trial naar genoegen verloopt en bijvoorbeeld geen te gunstig beeld schetst van verkregen resultaten.⁶⁵² Dit wordt hierna nog uitgewerkt.

De rol van ANSM bij beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

De ANSM is de bevoegde autoriteit voor de beoordeling en afgeven van vergunningen voor klinische proeven in Frankrijk.⁶⁵³ Het gaat om elk gezondheidsproduct (geneesmiddel, medisch hulpmiddel, behandelmethode) in kwestie. De ANSM beoordeelt bij de aanvragen voor toelating tot klinische proeven de veiligheid en kwaliteit van de producten die tijdens de klinische proef worden gebruikt, evenals de veiligheid van de personen die aan deze studies deelnemen.

Degene die een onderzoek wil starten wordt aangeduid als 'promoteur'. De promoteur dient het onderzoeksvoorstel ('essai clinique') in bij de ANSM. Het gaat in het jargon om een RIP1, ofwel om 'Recherches impliquant la personne humaine mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur des dispositifs médicaux'. De gebruikers van de gezondheidszorg hebben thans zitting in alle adviesraden die op basis van expertise zijn samengesteld. Dat geldt dus ook voor patiënten.⁶⁵⁴

Op de website kan de aanvrager doorklikken op het soort onderzoek of activiteit waarvoor hij vergunning vraagt.⁶⁵⁵

650 ANSM 2019, p. 122-123.

651 ANSM 2019, p. 123 e.v..

652 ANSM 2019, p. 125.

653 'Demander une autorisation pour un essai clinique'.

654 ANSM 2019, p. 17.

655 Vos démarches | Essais cliniques | ansm.sante.fr; Demander un avis scientifique pour un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse | ansm.sante.fr.

Médicaments – Demander une autorisation pour un essai clinique	Dispositifs médicaux - Demander une autorisation pour une investigation clinique
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro – Demander une autorisation pour une étude des performances	Hors produits de santé - Demander une autorisation pour un essai clinique
Cosmétiques et Tatouages - Demander une autorisation pour une investigation clinique	RIPH 2 et 3 (sauf Dispositifs médicaux) - Demander une autorisation pour un essai clinique
Médicaments - Vigilance des essais cliniques	Dispositifs médicaux – Vigilance des investigations cliniques
Dispositifs de diagnostic in vitro - Vigilance des investigations cliniques	Médicaments composés d'OGM - déclarations d'utilisation confinée ou demande d'autorisation de dissémination volontaire

Door op één van de knoppen te klikken wordt de aanvrager verder geleid naar de voorwaarden en is onder meer te zien welke wettelijke regelingen van toepassing zijn. Er staat op internet ook een document aan de hand waarvan een onderzoeker kan vaststellen onder welke categorie zijn onderzoeksvorstel valt.⁶⁵⁶

656 Health data hub 2021.

Réglementation française - Références législatives et réglementaires		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JORF
Loi RIPH	Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine	6 mars 2012
	Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine	17 juin 2016
Décret RIPH	Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.	17 novembre 2016
	Décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.	10 mai 2017
Arrêté RIPH catégorie 2	Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	17 avril 2018
Arrêté RIPH catégorie 3	Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique	17 avril 2018
Décision AEC	Décision du 12 décembre 2016 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'ANSM du dossier de demande d'autorisation d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro	
Arrêté Avis CPP	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant le contenu et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament	9 décembre 2016
Arrêté MS	Arrêté du 2 décembre 2016 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament auprès de l'ANSM et du Comité de protection des personnes	7 décembre 2016
Arrêté Fin	Arrêté du 30 janvier 2018 relatif au contenu et aux modalités de présentation des informations relatives à la fin d'une recherche mentionnée au 1o de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament à usage humain	2 février 2018
Décision Effets indésirables et faits nouveaux	Décision du 24 mars 2017 modifiant la décision du 26 décembre 2016 fixant la forme, le contenu et les modalités de déclaration des effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique portant sur un médicament	

Réglementation européenne		
Titre abrégé	Titre complet	Publication au JOUE
Directive 2001/20/CE	Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain	1 ^{er} mai 2001
Indication CT-1	Indications détaillées portant sur la demande présentée aux autorités compétentes en vue d'obtenir l'autorisation de procéder à l'essai clinique d'un médicament à usage humain, sur la notification de modifications substantielles et sur la déclaration de fin de l'essai clinique	19 mai 2011

- **Recherche impliquant la personne humaine**

| Article L. 1121-1 et R. 1121-1 du CSP

Les RIPH sont définies comme « les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » qui visent à évaluer :

1° les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique,
2° l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques.

- **RIPH portant sur un médicament**

- o Définition générale

| - Article R. 1121-1 du CSP

| - Article 2 de la directive 2001/20/CE

Il s'agit de « tout essai clinique (EC) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

On distingue les RIPH portant sur le médicament qui sont interventionnelles de celles qui sont non interventionnelles.

- **RIPH non interventionnelle**

| - Articles L. 1121-1 et R. 1121-2 du CSP

- o Définition générale

Ce sont les RIPH qui ne comportent aucun risque et contrainte, au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

- o **RIPH non interventionnelle portant sur un médicament**

Les RIPH non interventionnelles portant sur un médicament sont des RIPH non interventionnelles au cours desquelles les médicaments sont prescrits de manière habituelle, conformément aux conditions fixées dans leurs autorisations de mise sur le marché (AMM). L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance

En zo zijn er een diverse knoppen over allerlei aspecten van een in te dienen medisch-wetenschappelijk onderzoek, waaronder een algemeen formulier, vergelijkbaar met het Nederlandse ABR en een begrippenlijst.

Het oogt wellicht uitgebreid en ingewikkeld, maar deskundigen kunnen hier wel baat bij hebben, omdat aan de hand van deze omschrijvingen duidelijk wordt of het onderzoek onder het zware regime valt (type 1) of onder een lichter regime (type 2 en 3) of wellicht helemaal geen vergunning behoeft.

Medische hulpmiddelen

De ANSM omschrijft medische hulpmiddelen als een instrument, materiaal, apparaat, implantaat of programmatuur gebruikt voor medische doeleinden in mensen, welke de beoogde werking niet bereikt met farmacologische, immunologische of metabolische middelen.⁶⁵⁷ Toelating gebeurt op Europees niveau, met toekenning van het CE-keurmerk. De producent heeft hierbij de plicht om de veiligheid in de gaten te houden.⁶⁵⁸

⁶⁵⁷ ANSM 2019, p. 101.

⁶⁵⁸ Zo wordt Philips gedaagd vanwege mogelijke tekortkomingen in een door Philips op de markt gebracht beademingsapparaat, zie: Ruim 200 fransen klagen Philips aan om apneuapparaten | fe.nl; ANSM 2019, p. 101-113.

Spoedprocedure voor experimentele behandeling

Soms bestaan er voor patiënten geen behandelalternatieven meer in de algemene geneeskunde, maar zou er mogelijk resultaten kunnen worden behaald met een medicijn of behandeling in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In dergelijke gevallen kan er versneld vergunning worden afgegeven voor een dergelijk medisch-wetenschappelijk onderzoek gepaard aan een tijdelijke vergunning voor de proefmedicatie bij de patiënt die aan het onderzoek deelneemt. Het gaat om een zogenoemde ATU (autorisation temporaire d'utilisation). Het doel van de ATU is om vroege toegang tot nieuwe behandelingen mogelijk te maken wanneer er een reële behoefte is voor de volksgezondheid, d.w.z. wanneer het gaat om de behandeling van patiënten met ernstige of zeldzame aandoeningen, terwijl er geen geschikte behandeling is en de behandeling niet kan worden uitgesteld. In wezen gaat het om experimentele behandeling met een (nog) niet algemeen toegelaten medicijn. De laboratorium exploitant moet de aanvraag indienen.

De tweede vorm betreft het tijdelijk toelaten van een niet in Frankrijk geregistreerd medicijn waarmee één of meer patiënten met slechte gezondheidsvooruitzichten toch mag worden behandeld. Voorwaarde is wel dat er een gefundeerde verwachting is dat het medicijn kan helpen en de bijwerkingen aanvaardbaar zijn. Een dergelijke aanvraag wordt ingediend door de ziekenhuisapotheker.

Voorwaarde is dat er niet reeds een reguliere trial loopt met het desbetreffende medicijn.

Vanzelfsprekend dient de ANSM over alle relevante gegevens rond het medicijn te beschikken.

Een voorbeeld van zo'n spoedtoekenning was een medicijn tegen eierstokkanker. Alvorens dit toe te kennen werd de permanente wetenschappelijke commissie voor oncologie/hematologie geraadpleegd.⁶⁵⁹

Tussentijdse intrekking van de vergunning is onder meer om redenen van de volksgezondheid en veiligheid te allen tijde mogelijk.

Retrospectief onderzoek met gezondheidsdata

In Frankrijk behoeft een retrospectief onderzoek met data uit patiëntendossiers en overige data rond de gezondheid van mensen goedkeuring van de CEESRES. Dit zogeheten 'RNIPH', hetgeen staat voor recherches n'impliquant pas la personne humaine, ofwel die niet de menselijke persoon zelf betreffen, kan bestaan uit onderzoek met data waarvoor geen medewerking nodig is van degenen van wie de gezondheidsdata afkomstig zijn. Denk aan data-onderzoek die uit patiëntendossiers komen om bijvoorbeeld het effect van een bepaald medicijn achteraf te bestuderen.⁶⁶⁰ Sinds 2018 is dergelijk onderzoek juridisch ingekaderd in de in elke EU-lidstaat geldende AVG, en in Frankrijk in de CSP en de Loi Informatique et Libertés (LIL). De data dienen op zijn minst gepseudonimiseerd te zijn, d.w.z. voor de buitenstaander niet herleidbaar tot een bepaalde persoon, of geanonimiseerd, ofwel voor niemand meer hersleutelbaar tot een bepaalde persoon. Tevens dienen enkel die data te worden gebruikt die nodig zijn voor het onderzoek. Bij multicenteronderzoek en ander onderzoek waarbij de data buiten het behandelend team terechtkomen en toestemming vragen aan de desbetreffende

659 ANSM 2019, p. 143.

660 Hulier-Ammar 2022, p. 8-14.

patiënten in redelijkheid niet mogelijk is, dient gewerkt te worden volgens een door de CNIL (zie hieronder) voorgeschreven model⁶⁶¹ of dient vooraf toestemming te worden gevraagd aan de CNIL.⁶⁶² Dat is het geval als er een risico bestaat dat het onderzoek gevolgen kan hebben voor de patiënten van wie de data afkomstig zijn.⁶⁶³ Dit wordt een ‘analyse d’impact sur la protection des données’ (AIPD) genoemd.⁶⁶⁴ Dat is onder meer het geval wanneer erfelijkheidsdata uit patiëntendossiers worden gehaald. In ieder door de CNIL voorgeschreven model worden begrippen nauwkeurig omschreven, zoals bijvoorbeeld genetische data.⁶⁶⁵

Patiënten kunnen overigens in hun dossier laten aantekenen dat hun data niet mogen worden gebruikt voor welk onderzoek dan ook.

Ingeval toestemming nodig is van de CNIL legt de CNIL het protocol voor aan het Comité d’Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES) (zie onder).⁶⁶⁶ De CESREES is ook bekend als de Health data Hub (HDH), welke in 2021 bij wet werd ingesteld. De onderzoeker kan zijn onderzoeksprotocol op de website van de CESREES indienen.⁶⁶⁷

CNIL

De CNIL heeft tot taak het privéleven en de mensenrechten te beschermen. Belangrijk onderdeel daarvan zijn persoonsgegevens. De CNIL hanteert een breed privacybegrip: ‘toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable (ci-après dénommée «personne concernée»); est réputée être une «personne physique identifiable» une personne physique qui peut être identifiée, directement ou indirectement, notamment par référence à un identifiant, tel qu’un nom, un numéro d’identification, des données de localisation, un identifiant en ligne, ou à un ou plusieurs éléments spécifiques propres à son identité physique, physiologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale’⁶⁶⁸. Ofwel erfelijkheidsdata en data over iemands gezondheid, en daarmee dus alle data opgenomen in patiëntendossiers, gegevens waar iemand geweest is (tracking, geolocatie), lichaamskenmerken en andere economische, sociale en culturele kenmerken. Iedereen (ook als vereniging) kan zich tot de CNIL richten ingeval hij of zij meent dat diens persoonlijkheidsrechten geschonden zijn. Het kan bijvoorbeeld gaan om klachten over iemands reputatie op internet, het krijgen van ongewenste e-mails, cameracontroles, geolocatie (data waar je

661 Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n’impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004); De zogeheten méthodologie de référence (MR) zijn te vinden op de website van de CNIL, Les traitements nécessitant une déclaration de conformité | cnil.fr.

662 Section 3 LIL, chapitre 3, Titre 2 LIL; Art. 66 III LIL.

663 Hulier-Ammar 2022, p. 10.

664 Recherche médicale : quel est le cadre légal | cnil.fr.

665 données génétiques : données à caractère personnel relatives aux caractéristiques génétiques héréditaires ou acquises d’une personne physique qui donnent des informations uniques sur la physiologie ou l’état de santé de cette personne physique et qui résultent, notamment, d’une analyse d’un échantillon biologique de la personne physique en question.

666 Art. 76 20 LIL.

667 Calendrier du CESREES | health-data-hub.fr.

668 Journal Officiel De La République Française 13 juillet 2018, Texte 110 sur 149.

bent geweest), bankgegevens.⁶⁶⁹ In 2021 ontving de CNIL 14.143 klachten van burgers en organisaties. De meeste klachten betroffen spreiding van gevoelige data op het internet. Er kunnen sancties worden opgelegd. Ook heeft de CNIL regelgevende bevoegdheid.⁶⁷⁰ De CNIL bestaat uit 18 leden met verschillende maatschappelijke achtergronden. In de webfolder CNIL en brief (2022) noemt de CNIL sociologen, economen, antropologen, filosofen, ondernemers, onderzoekers, auteurs, advocaten en journalisten.

CESREES

Sinds 2021 functioneert de CESRES (Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé).⁶⁷¹ Deze commissie hanteert een eigen website waarop allerhande informatie te vinden. Het is een breed samengestelde commissie van 15 leden.⁶⁷² De commissie wordt in voorkomende gevallen en onderzoeksaanvragen ingeroepen door de CNIL. Men bekijkt het doel en de methodologie van het onderzoek, de behoefte aan het gebruik van persoonlijke gezondheidsgegevens, ethische relevantie, de wetenschappelijke kwaliteit van het project en indien nodig of sprake is van het dienen van het algemeen belang. Aan de CESREES is de Health Data Hub (HDH) verbonden. Deze kan adviseren omtrent zaken als dataverwerking en -opslag en het delen van kennis.

Beschouwing

Het Franse systeem van beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek heeft een aantal opvallende kenmerken. Ten eerste worden allerlei vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek vergaand gedefinieerd. Er worden zoveel mogelijk voor dergelijk onderzoek relevante begrippen gedefinieerd. Daardoor is de verwachting dat er op een zoveel mogelijk eenvormige wijze door de 40 verschillende ethische commissies wordt beoordeeld en geadviseerd. De website van de ANSM is uitvoerig ingericht. Onderzoekers en andere geïnteresseerden kunnen op allerlei begrippen en voorwaarden doorklikken. Er is anders gezegd sprake van strakke en gedetailleerde wettelijke begrippen, die welhaast automatisch de CPP's begeleiden in ten eerste de kwalificatie van een onderzoek in een bepaalde categorie. En dit wordt gepaard aan een waslijst aan criteria waaraan het voorgelegde onderzoeksvoorstel dient te worden getoetst. De onderzoeker kan zelf al aan de hand van een gids nagaan onder welke categorie zijn onderzoek valt.

Een tweede aspect dat opvalt is de categorisering van soorten van medisch-wetenschappelijk onderzoek uiteenlopend van voor proefpersonen belastende onderzoeken tot lichte onderzoeken en onderzoeken waarin geen interventie plaatsvindt. De ethische commissies (CPP) vormen voor de lichtste twee categorieën gelijk het eindstation, Hier is dus sprake van *decentrale* toetsing. Alleen de zwaarste categorie wordt centraal door de ANSM getoetst, maar zo'n voorstel is dan al wel door de

669 La CNIL en bref 2022 | cnil.fr.

670 Soubiran 2019.

671 Ingesteld bij Loi du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et la transformation du système de santé.

672 Zie voor de samenstelling van en betrokken instanties, Notre organisation | health-data-hub.fr.

sluis van een decentrale CPP gegaan. Zonder positief advies van zo'n CPP kan de onderzoeker zijn voorstel niet bij de ANSM indienen.

Een derde aspect is de brede samenstelling van met name de ANSM. Er is serieuze aandacht gegeven aan de inbreng van de patiënt. Ook elke CPP kent overigens deze inbreng. In dit kader valt te noemen de vermaatschappelijking van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De ANSM is door het gehele land heen gevestigd en organiseert op gezette tijden bijeenkomsten, ook voor geïnteresseerde burgers. Een van de doelstellingen van de ANSM luidt dan ook dat iedereen antwoord moet kunnen krijgen op vragen. Men probeert de website daarvoor laagdrempelig in te richten en mogelijkheden te creëren dat zoveel mogelijk in de maatschappij levende vragen kunnen worden beantwoord.

De ANSM is zoals gezegd het centrale toetsingslichaam voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat belastend kan zijn voor proefpersonen en risico's voor hen heeft. Een dergelijk centrale toetsing zou als voordeel kunnen hebben dat er eenduidig getoetst wordt in tegenstelling tot decentrale toetsing waarbij wellicht meer verschillen kunnen optreden. De ANSM is een breed samengestelde commissie waarbij oog is voor de rol die informatica (en thans de snel toenemende kunstmatige intelligentie) speelt in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Medisch-wetenschappelijk onderzoek moet door de bevolking breed worden gedragen. Mede in dit licht is er uitvoerige aandacht voor de ethische kant van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dat maakt onderzoek wellicht minder een black box en dat zou ertoe kunnen leiden dat ook ethisch meer omstreden onderzoek draagvlak onder de bevolking zou kunnen krijgen, terwijl andersom de medische wetenschap in al zijn enthousiasme bijgestuurd wordt wanneer omstreden handelingen en dergelijke worden voorgesteld. In het licht van de razendsnelle ontwikkelingen die met name op het gebied van erfelijkheid en gepersonaliseerde geneeskunde, alsook de toepassing van kunstmatige intelligentie (waaronder mede begrepen onderzoek waarbij computers autonome beslissingen zouden moeten gaan nemen) is een dergelijke vermaatschappelijking mogelijk waardevol. Het kan leiden tot brede maatschappelijke discussies en het versterkt wellicht het vertrouwen in de medische stand.

Dit komt ook in een vierde aspect tot uiting, namelijk dat ook gewoon data-onderzoek waarbij data buiten de directe behandelaars van een patiënt worden gebracht, onderworpen is aan goedkeuring. Niet door de ANSM, maar door de nationale commissie CNIL.

De keerzijde zou kunnen zijn dat er wel erg veel eisen worden gesteld en verstarring zou kunnen optreden door het uitvoerige geheel van definities en criteria. Dat zou dan juist onderzoek kunnen belemmeren.

De categorisering van onderzoek zou licht kunnen werpen op de in Nederland bestaande discussie of er niet een soort variant van WMO-light zou moeten komen. Thans is de tweedeling dat er of wel of geheel geen oordeel van enige erkende commissie wettelijk vereist is omtrent een onderzoeksvoorstel, hetgeen weer gevolgen kan hebben voor de bescherming van proefpersonen. Het Franse systeem kent dit probleem niet aangezien ook lichte categorieën bescherming van de proefpersoon in het vaandel hebben staan en dergelijk onderzoek ook methodologisch en medisch-wetenschappelijk gezien aan bepaalde door de wet en besluiten uitgewerkte criteria moet voldoen, hetgeen de kwaliteit ten goede kan komen. Ook worden bepaalde discussies vermeden, zoals bijvoorbeeld de vraag of een enkele kleine interventie als bloedprikken een onderzoek gelijk onder het zware regime zou moeten plaatsen.

Al genoemd, maar zeker de moeite waard is de aandacht in Frankrijk voor de bescherming van data

gekoppeld aan mensen. Onderzoek dat enkel op data uit patiëntendossiers is gebaseerd wordt toch op zijn merites beoordeeld door specialisten op het gebied van privacy (door de CNIL). Met de vergaande ontwikkelingen op het gebied van algoritmes, kunstmatige intelligentie, geautomatiseerde beslissingen door computers op het gebied van behandeling, alsook de sterke tendens om erfelijke gegevens van mensen te verzamelen, kan dit een factor van bescherming zijn. Niet enkel voor het individu, maar ook voor de maatschappij als geheel.

R

Aspecten van AI

AI is een onmisbare techniek om de geneeskunde verder te brengen. Het is ook een zich snel ontwikkelende en ingewikkelde techniek. De mogelijkheden van AI hangen samen met de enorm toegenomen rekensnelheid van computers en ongetwijfeld ook de forse prijsdaling waardoor deze geavanceerde technieken inmiddels wereldwijd worden toegepast. Een kleine indruk staat hieronder opgesomd.⁶⁷³

De EU heeft eind 2022 de Verordening op de Kunstmatige Intelligentie (AI Act) aangenomen. Het doel is ervoor te zorgen dat de AI-systemen die in de EU worden gebruikt, veilig, transparant, traceerbaar, niet-discriminerend en milieuvriendelijk zijn. AI-systemen moeten onder toezicht staan van mensen, in plaats van door automatisering, om schadelijke gevolgen te voorkomen.⁶⁷⁴ Alle zogeheten hoogrisicosystemen die worden uitgebracht dienen volgens deze verordening eerst te worden gecontroleerd op aspecten als voornoemd alvorens het op de markt mag worden gebracht. Het is de vraag in hoeverre bepaalde AI-systemen bedoeld voor gebruik in de geneeskunde eerst deze sluis dienen te passeren alvorens medisch-wetenschappelijk onderzoek mag worden verricht. AI-toepassingen zijn reeds wijd en wereldwijd verbreid.

Het gebruik van AI in de geneeskunde wordt in 6 categorieën ingedeeld, namelijk:

- 1 Ziektesurveillance, (volksgezondheid), zoals identificatie van uitbraken, monitoring van lokale factoren en progressie van epidemieën, contacttracering en analyse van gevallen en uitkomsten⁶⁷⁵;
- 2 Beeldanalyse (diagnostisch), zoals analyse van electrocardiogrammen⁶⁷⁶. Differentiële telling van witte bloedcellen uit een bloedmonster,⁶⁷⁷ analyse van beelden van het netvlies,⁶⁷⁸ identificatie van kwaadaardige pathologieën op basis van microscopische beelden⁶⁷⁹. Identificatie van ziekten

673 Demiray 2023.

674 European Parliament | EU AI Act: first regulation on artificial intelligence | europarl.europa.eu.

675 Jiao 2023, p. 36-43.

676 Hannun 2019, p. 65-69.

677 Haug & Drazen 2023, p. 1201-1208.

678 Ting 2017, p.2211-2223.

679 Berbis 2023.

- door het interpreteren van radiologische beeldvormingstechnieken, waaronder computertomografie (CT), magnetische resonantie beeldvorming, echografie;^{680, 681, 682} identificatie van huidlaesies en de detectie van huidkanker,⁶⁸³ enz.;
- 3 Disease Management, (therapeutisch) zoals voorspelling van het beloop van ziekten, ontwikkeling van medische hulpmiddelen, ondersteuning van patiënten;^{684, 685} ontwikkeling van hulpmiddelen ter ondersteuning van de besluitvorming over behandelingen en medicijnen,⁶⁸⁶ enz.;
 - 4 Medisch onderzoek (klinische onderzoeken), zoals identificatie en rekrutering van patiënten, beslissingsondersteuning bij het ontwerp van klinische onderzoeken, monitoring van uitkomsten en bijwerkingen, enz.;
 - 5 Ophalen van medische informatie (gegevensbeheer), zoals het gebruik van meerdere medische bronnen om beslissingen te nemen in de gezondheidszorg, gebruik en versleuteling van elektronische medische dossiers (EMR's),^{687, 688} enz.;
 - 6 Operationele organisatie, zoals follow-up van patiënten, planning van de operatiekamer en facturering.⁶⁸⁹

Gevaren van AI zijn:

- 1 Het verliezen van de menselijke maat in de gezondheidszorg door een overmatig vertrouwen op AI-technologieën en devaluatie van empathie, de arts-patiëntrelatie en menselijke oordelen⁶⁹⁰;
- 2 Het vergroten van discriminerende gezondheidsresultaten tegen gemarginaliseerde of ondervertegenwoordigde bevolkingsgroepen vanwege hun potentiële vooroordelen;
- 3 Het in gevaar brengen van de patiëntveiligheid en de volksgezondheid vanwege hun onvoorspelbare aard van blackbox-problemen met een gebrek aan transparantie en verantwoording⁶⁹¹;
- 4 Het vergroten van de bestaande kloven binnen de gezondheidszorg en het verergeren van de verschillen op gezondheidsgebied vanwege hun beperkingen⁶⁹²;
- 5 Het naar voren brengen van verschillende ethische problemen als gevolg van het gebruik van gevoelige gezondheidsgegevens, de privacy van patiënten, gegevensbeveiliging en de mogelijkheid van ongeoorloofde toegang of misbruik⁶⁹³

680 Currie 2019, p. 477-487.

681 Kim 2018a, p. 4651582-4651588.

682 Park 2019.

683 Esteva 2017, p. 115-118.

684 Dankwa-Mullan 2021, p. 300-317.

685 Rodriguez-León 2021.

686 Bertsimas 2022, p. 669-688.

687 Park 2020, p. e379.

688 Patra 2021, p. 2716-2727.

689 Haug & Drazen 2023, p. 1201-1208.

690 Cordeiro 2021, p. 647897.

691 Fisher & Rosella 2022, p. 2146.

692 Thomasian 2021, p. 602-611.

Gebruik van AI in de geneeskunde. Een voorbeeld uit de cardiologie.

Loucia Karatzia, Nay Aung en Dunja Aksentijevic beschrijven *Artificial intelligence* bij de toepassing van algoritmes in de cardiologie.⁶⁹⁴ Cardiologie loopt momenteel voorop waar het gaat om de inzet van computers voor dataverzameling en klinische besluitvorming omtrent behandeling van hartpatiënten.

Zij beschrijven AI in dit kader als volgt: 'Artificial Intelligence (AI) is a field in computer science that studies the design of intelligent agents which take the best feasible action in a situation. It incorporates the use of computational algorithms which simulate and perform tasks that traditionally require human intelligence such as problem solving and learning'. Zij beschrijven dat behandeling van patiënten met hart- en vaatziekten afhangt van een reeks data, zoals de (ziekte)geschiedenis van de patiënt, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoeken (bloedwaarden) en data verkregen uit beeldvormend onderzoek, zoals een MRI-scan. Op basis van deze data moet een cardioloog voor zijn patiënt beslissingen nemen. Die datastroom is echter vanwege steeds verfijndere technieken fors gegroeid. Zo levert de medische wetenschap constant nieuwe inzichten en genereren 'intelligente' apparaten als bijvoorbeeld een wearable constant nieuwe data over de fysieke toestand van de patiënt. De computer combineert deze data en neemt beslissingen of adviseert de cardioloog tot bepaalde behandelingen. De auteurs benoemen naast AI ook apart machine learning (ML): de computer leert aan de hand van data steeds meer bij met als oogmerk tot meer accurate beslissingen en adviezen te komen. De auteurs noemen deze geautomatiseerde beslissingen 'intelligent' als de door de computer gegenereerde beslissing niet meer te onderscheiden is van wat een expert zou beslissen. Zij halen een definitie van Kaplan and Haenlein (2019) van AI aan: "a system's ability to interpret data correctly, to learn from such data, and to use those learnings to achieve specific goals and tasks through flexible learning". Doel is te komen tot volstrekt rationele beslissingen die logisch volgen uit alle verzamelde data. Geavanceerde snelle computers kunnen veel meer data tegelijk aan om op basis daarvan tot beslissingen te komen, dan wat mensen zouden kunnen doen.

Op basis van verkregen data leert de computer om tot steeds betere beslissingen te komen, machine learning: 'It uses algorithms that learn from data, identify specific patterns, and make decisions/predict outcomes based on the learned model (10). Once the ML algorithm is trained with data, the ML model will be provided with an input. The output will be a predictive model, based on the data that trained the model. In ML, the machine learns from the data through three different methods: supervised, unsupervised, and reinforcement learning'.⁶⁹⁵

- 1 Supervised learning behelst het op basis van data doen van voorspellingen.
- 2 Unsupervised learning gaat om het autonoom leren door de computer zonder invoer van data door mensen. Een voorbeeld is het categoriseren van patiënten op basis van hun aandoeningen.
- 3 Reinforcement learning behelst het door de computer ontdekken van de kwalitatief beste beslissingen. Ook hier is geen sprake van menselijke interventie.

693 Morley 2022, p. e31623.

694 Karatzia 2022.

695 Hashimoto 2018, p. 70-76.

De auteurs benoemen vervolgens deep learning als een specifieke vorm van ML waarin gestreefd wordt het menselijk brein na te doen. Het menselijk brein is een zeer complex netwerk van verbindingen waardoor het combineren van allerlei data weer tot nieuwe inzichten leiden. Dit kan bijvoorbeeld leiden tot voorspellingen over het ziektebeeld van een bepaalde hartpatiënt. Deep learning mag gezien worden als de meest geavanceerde vorm van besluitvorming door de computer. Voor dergelijke geavanceerde processen is invoer van vele data noodzakelijk (bekend als big data), omdat dat ook de wijze is waarop mensen uiteindelijk hun beslissingen nemen.

De auteurs beschrijven ook de beperkingen van AI. Zo is het de vraag of de computer alle data wel op hun waarde weet te waarderen. Het gaat over zeer verschillende data als labmetingen en data verkregen uit beeldonderzoek zoals de MRI-scan en ziektegeschiedenis in combinatie met erfelijke eigenschappen en data uit medisch-wetenschappelijk onderzoek. De medische wetenschap werkt vaak met statische data welke in wezen gebaseerd zijn op waarschijnlijkheden. Dat laat ruimte voor multi-interpretabiliteit. Maar ook daar wordt naarstig naar oplossingen gezocht.⁶⁹⁶

In de cardiologie vormt het ECG (Electrocardiogram) een belangrijk diagnose-instrument voor de toestand van het hart. Het is ook een complex geheel van informatie die de cardioloog krijgt en die heel wat ervaring eist om alle informatie op zijn waarde te schatten. Daarmee is het relatief tijdrovend, maar bestaat ook de kans dat toch nog informatie over het hoofd wordt gezien. Langzamerhand kan dankzij krachtige computers de interpretatie van een ECG geautomatiseerd gaan worden en verwacht men tot een nog meer betrouwbare set aan informatie te komen dan wanneer de cardioloog het ECG interpreteert. Dit proces van betrouwbare interpretatie krijgt mede vorm dankzij deep learning. De computer leert voortdurend bij en krijgt steeds meer vat op de gegevens die uit het ECG voortvloeien.⁶⁹⁷

Daarnaast kunnen wearables en andere instrumenten een continue stroom aan data genereren, die vervolgens bij de computer terecht komen en die bijdragen aan deep learning waardoor de computer beslissingen autonoom zou kunnen nemen. Een wearable is een (slim) elektronisch apparaat bedoeld om bepaalde data te verzamelen. Het apparaat kan worden verwerkt in kleding of kan op het lichaam gedragen worden. Vaak ziet het eruit als een soort horloge, maar het kan ook een implantaat zijn, dat bijvoorbeeld door een chirurg in het lichaam is geplaatst, zoals bijvoorbeeld een intelligente pacemaker, die autonoom corrigeert op impulsen van de hartspier. Er zijn in relatief korte tijd al heel wat studies verricht met dergelijke apparatuur, waaruit zou blijken dat dit al fors bijdraagt aan een betere behandeling van hartpatiënten. Maar het gaat nog verder. De computer stelt vragen zoals een dokter dat doet en de patiënt kan daarop antwoorden. Vervolgens verwerkt de computer de gegeven antwoorden tot bruikbare data. Een techniek die ook elders al wordt ingezet, zoals bij diabetespatiënten. De auteurs maken al met al duidelijk dat de inzet van ML en daarbij behorende randapparatuur als wearables al onmisbaar zijn geworden in de behandeling van hartpatiënten.

696 Gorzalczany & Rudzinski 2017, p. 26-39.

697 Gill 2023, p. 713-725, pleiten ervoor dat zorgmedewerkers bijgeschoold worden op het gebied van AI en intelligente apparatuur.

- 41 Evaluatie Wet Kinderombudsman
- 42 Derde evaluatie Wet inzake bloedvoorziening
- 43 Eerste evaluatie Jeugdwet
- 44 Derde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen
- 45 Tweede evaluatie Wet donorgegevens kunstmatige bevruchting
- 46 Tweede evaluatie Wet verwijfsindex risicojongeren
- 47 Evaluatie Wet verplichte meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling
- 48 Tweede evaluatie Wet afbreking zwangerschap
- 49 Evaluatie Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg
- 50 Derde evaluatie Embryowet
- 51 Eerste evaluatie Wet verplichte geestelijke gezondheidszorg en Wet zorg en dwang, deel 1
- 52 Evaluatie Regeling beoordelingscommissie late zwangerschapsafbreking en levensbeëindiging bij pasgeborenen
- 53 Eerste evaluatie Wet verplichte geestelijke gezondheidszorg en Wet zorg en dwang, deel 2
- 54 Vierde evaluatie Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding
- 55 Vierde evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en evaluatie Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

Deze rapporten zijn te downloaden en in de meeste gevallen ook te bestellen via www.zonmw.nl/evaluatieregelgeving

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl