



's-Hertogenbosch 26 mei
2014

Een nieuw Toetsingstijdperk

*Een onderzoek naar de gevolgen van de nieuwe Europese
Verordening voor de toetsing van medisch wetenschappelijk
onderzoek met geneesmiddelen in Nederland*

Student:	Elyse van Heertum
Studentnummer:	2037105
Stageverlener:	NVMETC
Afstudeermentor:	Dr. Frits Lekkerkerker
Opleiding:	Juridische Hogeschool Avans-Fontys
1 ^e docent:	Lydia Nuchelmans
2 ^e docent:	Tamara Wielders
Stageperiode:	2 februari 2014 – 26 mei 2014

's-Hertogenbosch 26 mei
2014

Een nieuw Toetsingstijdperk

*Een onderzoek naar de gevolgen van de nieuwe Europese
verordening voor de toetsing van medisch wetenschappelijk
onderzoek met mensen in Nederland*

Student:	Elyse van Heertum
Studentnummer:	2037105
Stageverlener:	NVMETC
Afstudeermentor:	Dr. Frits Lekkerkerker
Opleiding:	Juridische Hogeschool Avans-Fontys
1 ^e docent:	Lydia Nuchelmans
2 ^e docent:	Tamara Wielders
Stageperiode:	2 februari 2014 – 26 mei 2014

Een zorgvuldige vraag is de halve wijsheid.

F. Bacon

Voorwoord

De scriptie die voor u ligt, is het laatste werk dat ik heb opgeleverd in het kader van mijn opleiding aan de Juridische Hogeschool Avans-Fontys. Deze gedachte maakt mij een tikkeltje weemoedig, aangezien ik ontzettend heb genoten van de opleiding en de mensen die ik heb leren kennen.

Zonder de steun en toewijding van anderen was deze scriptie niet tot stand gekomen. Ik wil dan ook van de gelegenheid gebruik maken om een aantal mensen te bedanken. Als eerste de Nederlandse Vereniging voor Medisch Ethische Toetsingscommissies waarvoor ik dit onderzoek heb mogen verrichten. In het bijzonder dank ik Dr. Frits Lekkerkerker, mijn stagebegeleider voor de open en welwillende houding en de verschillende kansen die ik van hem heb gekregen. Daarnaast wil ik mijn afstudeerdocente Lydia Nuchelmans bedanken voor haar toewijding en fijne begeleiding. Ook naar mevrouw Ploem gaat mijn dank uit voor haar ondersteuning bij de totstandkoming van deze scriptie. Ook de heren Prof. Dr. Gerard Köeter, Tidde Goldhoorn en Harry Storms dank ik voor de zeer interessante en leerzame gesprekken die ik met hun heb mogen voeren.

Tenslotte verdienen mijn naasten ook een vermelding voor hun steun waardoor zij de 'laatste loodjes' net wat minder zwaar lieten zijn.

Ik hoop dat deze scriptie een bijdrage mag leveren aan de gedachtevorming over de nieuw te vormen toetsingsstructuur van medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland.

Elyse van Heertum
25 mei 2014

Inhoudsopgave

Lijst met afkortingen	
Samenvatting	
Hoofdstuk 1 Inleiding	1
1.1 De Nederlandse vereniging voor medisch ethische toetsingscommissies	1
1.2 Aanleiding	1
1.3 Probleembeschrijving	2
1.4 Vraagstelling	2
1.5 Doelstelling	2
1.6 Onderzoeksverantwoording	2
1.7 Leeswijzer	3
Hoofdstuk 2 Huidige Nederlandse toetsingsstructuur	4
2.1 De geschiedenis achter de beoordeling van medische experimenten	4
2.2 Nederland en de Richtlijn klinische proeven	4
2.3 Toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek	5
2.3.1 Soorten onderzoek	5
2.3.2 Toetsingsorganen	7
2.3.3 Indienen van een onderzoek	9
2.3.4 Beoordeling en beslistermijnen	9
2.3.5 Substantiële wijzigingen	10
Hoofdstuk 3 Het nieuwe toetsen	12
3.1 Totstandkoming van de Verordening Klinische proeven	12
3.2 Juridische werking	14
3.3 Aanvraagprocedure klinische proef	14
3.3.1 De valideringsfase	14
3.3.2 Het beoordelingsrapport	15
3.3.3 Termijnen bij de beoordeling	16
3.3.4 Het besluit en de mogelijkheid tot beroep	19
3.4 Aanvraagprocedure substantiële wijzigingen	20
Hoofdstuk 4 De verschillen en gevolgen uiteengezet	21
4.1 Van richtlijn naar Verordening	21
4.2 De verschillen in werkwijze en organisatie	21
4.2.1 Een nationaal aanspreekpunt	21
4.2.2 Communicatie via EU-portaal	22
4.2.3 De beoordeling	22
4.2.4 De ethische commissie	25
4.2.5 Beroepsmogelijkheid	26
4.2.6 Overgangsperiode	26
4.3 Het nieuwe toetsingstijdperk in Nederland	26
4.3.1 De opties bekeken vanuit de Verordening klinische proeven	27
4.3.2 Conclusie betreft de organisatievormen	29

Hoofdstuk 5 Conclusies en Aanbevelingen	31
5.1 Conclusies	31
5.2 Aanbevelingen.....	34
Evaluatie	35
Literatuurlijst.....	36

Gebruikte bijlagen:

Bijlage A

Bijlage B

Bijlage C

Bijlage D

Lijst met afkortingen

Awb:	Algemene wet bestuursrecht
Bcb:	Besluit centrale beoordeling
CCMO:	Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek
EU:	Europese Unie
GCP:	Good clinical practice
Kzbo:	Kaderwet zelfstandige bestuursorganen
METC:	Medisch Ethische Toetsingscommissie
MvT:	Memorie van Toelichting
NVMETC:	Nederlandse Vereniging voor Medisch Ethische Toetsingscommissies
WMO:	Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
VWEU	Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie
VWS:	Ministerie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Samenvatting

In Nederland wordt medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen beoordeeld door Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) en door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek. De huidige toetsingspraktijk is geheel conform de regels zoals die op dit moment gelden. Op 2 april 2014 heeft het Europees parlement echter de Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG aangenomen. Deze Verordening zal in de toekomst het toetsingskader met betrekking tot geneesmiddelenonderzoek gaan bepalen. De kans bestaat dat er actie moet worden ondernomen om ervoor te zorgen dat de toetsingspraktijk in harmonie blijft met de nieuwe regels die de Verordening gaat brengen. De Nederlandse Vereniging voor Medisch Ethische toetsingscommissies wil graag weten welke gevolgen de Verordening voor de toetsingspraktijk gaat hebben zodat zij met deze informatie samen met haar achterban ervoor kan zorgen dat de toetsingspraktijk op een lijn blijft met de wet- en regelgeving.

Door middel van een intensieve rechtsvergelijking tussen het huidige en toekomstige juridisch kader voor toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek zijn er verschillende bevindingen gedaan. Zo is gebleken dat de communicatie door de toetsende instanties met de opdrachtgevers en eventuele andere partijen in de toekomst geheel digitaal zal gaan verlopen. Op Europees niveau worden een EU-portaal en EU-databank opgezet. In de toekomst zal het EU-portaal ook de weg zijn via welke Nederlandse instanties met instanties uit andere lidstaten moeten communiceren. De interlandelijke communicatie zal nodig zijn voor aanvraagprocedures voor multinationaal ingediend geneesmiddelenonderzoek. Deze aanvragen zullen namelijk gedeeltelijk op Europees niveau plaats gaan vinden. Het doel hiervan is een meer geharmoniseerde toetsingsstructuur binnen Europa. Dit wil men bereiken via de functie van een rapporterende lidstaat die tot doel heeft de beoordeling op Europees niveau gestructureerd plaats te laten vinden. De rapporterende lidstaat zal dan ook de eindverantwoordelijkheid hebben voor het op Europees niveau beoordeelde gedeelte van de aanvraag. Een van de belangrijkste gevolgen daarvan is de inperking van de invloed van andere betrokken lidstaten ten opzichte van hun invloed nu.

Niet alleen de Europese dimensie maar ook de termijnen zijn nieuw. Voor de verschillende delen van de aanvraag zullen verschillende beoordelingstermijnen gelden. De toekomstige toetsingsprocedures worden hierdoor complexer ten opzichte van de oude situatie. Een belangrijke conclusie is dan ook dat men hier op moet inspelen door gebruiksvriendelijke handboeken en protocollen op te stellen. Deze aanbeveling is ook gedaan ten opzichte van het gebruik van de EU-portal die hierboven werd beschreven.

In Nederland is nog geen concreet voorstel gedaan over hoe men precies handen en voeten wil geven aan de Verordening klinische proeven in de Nederlandse toetsingspraktijk. Door het in kaart brengen van de discussie is bevonden dat er drie opties worden overwogen. Naar alle waarschijnlijkheid zal een keuze worden gemaakt tussen het behoud van het huidige systeem en het instellen van één landelijke commissie voor de beoordeling van multinationaal geneesmiddelenonderzoek. In het geval dat de werkdruk voor de landelijke commissie te overzien blijft, lijkt deze optie de meest voor de hand liggende. Wanneer werkdruk niet te overzien is, lijkt het beter om te kiezen voor verspreiding en deze verspreiding ligt verankerd in het huidige systeem.

Hoofdstuk 1 Inleiding

In deze inleiding wordt duidelijk welk probleem in dit rapport zal worden onderzocht. Daarnaast worden de gebruikte methoden van onderzoek toegelicht en in de laatste paragraaf is een leeswijzer te vinden om de lezer een beeld te geven van wat hem of haar staat te wachten.

1.1 De Nederlandse vereniging voor medisch ethische toetsingscommissies

De organisatie in opdracht waarvan ik mijn afstudeeronderzoek zal verrichten is de Nederlandse Vereniging voor Medisch Ethische Toetsingscommissies (NVMETC). Dit is de overkoepelende vereniging van alle erkende Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) in Nederland. De vereniging stelt zich ten doel bij te dragen aan de instandhouding en bevordering van de goede praktijk van het beoordelen van medisch-wetenschappelijk onderzoek door METC's.

1.2 Aanleiding

In 2001 is in het kader van het Europees gezondheidsrecht de Richtlijn 2001/20/EG ingevoerd.¹ De Richtlijn had als doel de administratieve bepalingen inzake klinische proeven in de Europese Unie te vereenvoudigen en te harmoniseren om zo de volksgezondheid beter te beschermen en het vrije verkeer van geneesmiddelen te stimuleren.² De Richtlijn liet met betrekking tot de toetsingsprocedure veel ruimte voor eigen invulling van de individuele lidstaten.³ Ook Nederland heeft op haar eigen manier een toetsingsstructuur opgebouwd. Het hoofddoel daarvan is de proefpersonen bij deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek te beschermen tegen onderzoeken die niet aan de minimum eisen van de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen voldoen (WMO).⁴

Na meerdere evaluaties en klachten van verschillende partijen bleek dat de Richtlijn niet voldeed. Ze zorgde vooral voor veel bureaucratie en moeizame toetsingsprocedures die per lidstaat erg van elkaar verschilden.⁵ Het was dus tijd voor een nieuwe en betere aanpak om de met de Richtlijn beoogde doelen alsnog te verwezenlijken. Deze nieuwe aanpak resulteerde in het voorstel tot een nieuwe Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (verder: Verordening klinische proeven).⁶

Op 2 april 2014 werd het voorstel tot de Verordening klinische proeven aangenomen door het Europees parlement.⁷ Meer dan in de Richtlijn zal de Verordening sturen op harmonisering van de toetsingspraktijk binnen Europa. Zo zal er onder andere een geharmoniseerde verplichte toetsingsprocedure in de Verordening worden opgenomen en zal de toetsing van een onderzoek in grofweg twee delen worden gesplitst. Het eerste deel

¹ Richtlijn 2001/20/EG

² Van Veen 2009, p. 458; *Tweede evaluatie wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen* 2012, p. 56

³ PbEG 2001, L 121/34-44

⁴ Kamerstukken II 1991/92, 22 588, 3, p. 2-3 (MvT)

⁵ Verordening 1 achtergrond voorstel p.2

⁶ COM(2012)0369

⁷ 'Heldere regels: Betere bescherming voor patiënten', Europees parlement 2 april 2014,

www.europarl.europa.eu (zoek op 'nieuws', 'laatste nieuws', 'persbericht', kies 'plenaire vergaderingen' en kies 'Plenaire vergadering van 02/04/2014 tot 03/04/2014') laatst geraadpleegd op 23-05-2014; De aangenomen tekst staat onder documentnummer: P7_TA(2014)0273

van het onderzoek zal door een door de opdrachtgever⁸ aangewezen lidstaat worden beoordeeld en het tweede deel zal in elke deelnemende lidstaat apart worden beoordeeld.

1.3 Probleembeschrijving

In Nederland wordt medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen beoordeeld door Medisch Ethische Toetsingscommissies (METC's) en door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek. De huidige toetsingspraktijk is geheel conform de regels zoals die op dit moment gelden. In de toekomst zal de Verordening klinische proeven echter het toetsingskader met betrekking tot klinische proeven met geneesmiddelen gaan bepalen. De kans bestaat dat er actie moet worden ondernomen om ervoor te zorgen dat de toetsingspraktijk in harmonie blijft met de nieuwe regels die de Verordening gaat brengen. Om die reden wil de NVMETC als vertegenwoordiger van de METC's in Nederland, graag weten of er knelpunten gaan ontstaan met de huidige toetsingspraktijk, welke aanpassingen gedaan kunnen worden om dit te voorkomen en of er nog andere gevolgen of punten zijn waarmee rekening moet worden gehouden.

1.4 Vraagstelling

Uiteindelijk heeft dit geleid tot de volgende onderzoeksvraag:

Welke gevolgen heeft de invoering van de Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG) voor de organisatie van en werkwijze bij toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek door de op basis van de WMO bevoegde toetsingscommissies?

1.5 Doelstelling

Op 26 mei 2014 heb ik in opdracht van de NVMETC een onderzoeksrapport opgeleverd over de gevolgen van de nieuwe Europese Verordening klinische proeven op de organisatie en werkwijze bij toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek. Dit zodat de NVMETC in samenwerking met andere partijen ervoor kan zorgen dat de huidige toetsingspraktijk, ook na de inwerkingtreding van de Verordening klinische proeven, in overeenstemming is met de op dat moment geldende wet- en regelgeving.

1.6 Onderzoeksverantwoording

Om tot een solide antwoord te komen op de onderzoeksvraag, zijn het huidige juridisch kader en het toekomstige juridisch kader voor de toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek tegen elkaar afgezet. Naast de studie van wet- en regelgeving op zowel nationaal als Europees niveau en andere relevante rechtsbronnen, is gebruik gemaakt van literatuur. Zowel juridische handboeken als artikelen uit verschillende medische en juridische vakbladen zijn bekeken. Tenslotte is gebruik gemaakt van verschillende officiële bekendmakingen, rapporten en bepaalde digitale bronnen. De herkomst en de context van de bronnen zijn zorgvuldig gevalideerd.

Naast het rechtsbronnen- en literatuuronderzoek is ook onderzoek verricht naar de praktijk. Om een duidelijk beeld te vormen van de 'toetsingspraktijk' zijn tijdens de werkzaamheden bij een METC observaties verricht. Op die manier kon op sommige punten vanuit een meer praktijkgerichte blik geschreven worden. Ook is gebruik gemaakt van case-study; door middel van een casus is namelijk de huidige toetsingsstructuur verkend. Daarnaast zijn

⁸ De opdrachtgever: een persoon, bedrijf of instelling die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het opzetten van de financiering van de klinische proef, aldus art. 2 lid 14 Verordening klinische proeven.

verschillende vergaderingen en congressen bijgewoond waarbij de nieuwe Verordening klinische proeven werd besproken. De discussie die gevoerd werd gaf inzicht in de verschillende standpunten en maakte ook inzichtelijk of er eventueel misvattingen of onduidelijkheden bestonden wat betreft de Verordening. Tenslotte zijn ook gesprekken gevoerd met betrokkenen zoals de voorzitter van de CCMO en leden van verschillende directies vallend onder het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS). Op die manier is getracht de discussie omtrent de organisatie van de Nederlandse toetsingspraktijk in beeld te krijgen.

1.7 Leeswijzer

Het tweede hoofdstuk is allereerst bedoeld om de lezer een beeld te geven van wat toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek precies is en waar het ooit is ontstaan. Op toegankelijke wijze wordt de huidige toetsingsprocedure besproken. Hierbij komen onder andere de belangrijkste partijen aan bod.

Het derde hoofdstuk biedt de lezer een blik in de toekomst. Het hoofdstuk zal dieper ingaan op het ontstaan van de Verordening klinische proeven en de problematiek die wordt ervaren bij de Richtlijn klinische proeven. Aansluitend zal de aanvraagprocedure bij de aanvraag voor klinische proeven gedetailleerd worden besproken.

Hierna volgt een hoofdstuk waarin hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 worden verenigd. Het hoofdstuk geeft een uitvoerige beschrijving van de geconstateerde verschillen. Niet alleen de verschillen in de procedures maar ook de organisatie zal worden besproken. Na een uitgebreide uiteenzetting volgt hierover een wel onderbouwde conclusie.

Tenslotte worden in het laatste hoofdstuk alle conclusies samengepakt en overzichtelijk gepresenteerd. Aan de hand van de getrokken conclusies, worden tot slot ook een aantal aanbevelingen gedaan.

Hoofdstuk 2 Huidige Nederlandse toetsingsstructuur

In dit hoofdstuk zal worden beschreven welke weg een onderzoeker moet afleggen om zijn onderzoek in Nederland te laten toetsen of het voldoet aan de goede klinische praktijk⁹. Hierbij zal de focus vooral liggen op onderzoek als bedoeld in de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) en meer specifiek op de categorie geneesmiddelenonderzoek.

Voorafgaand daaraan zal eerst kort aandacht worden besteed aan de ontstaansgeschiedenis van de toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek.

2.1 De geschiedenis achter de beoordeling van medische experimenten

In augustus 1947 werd de Code van Neurenberg geformuleerd als gevolg van 'het Artsenproces'.¹⁰ Tijdens dit proces stonden 23 nazi-artsen terecht voor moord en foltering door de uitvoering van medische experimenten in concentratiekampen.¹¹ In het vonnis heeft men uiteindelijk een passage opgenomen waarin normen zijn geformuleerd waaraan medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen moet voldoen. Deze passage is omgedoopt tot Code van Neurenberg en twee van de belangrijkste bepalingen gaan over de geïnformeerde toestemming van de proefpersoon en het recht van de proefpersoon om een experiment te laten beëindigen.¹² De Code van Neurenberg vormde op zijn beurt de basis voor de Verklaring van Helsinki die in 1964 werd opgesteld door de World Medical Association.¹³ Ondertussen is de Verklaring van Helsinki al meerdere malen gewijzigd¹⁴ en is ze van grote invloed op internationale en nationale wet- en regelgeving omtrent medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Zo is de 'kern' van de Nederlandse WMO, artikel 3 WMO, gebaseerd op de Verklaring.¹⁵ Daarnaast heeft zij ook invloed op Europese regelgeving. In de toelichting bij de Richtlijn klinische proeven spreekt men over de erkende basisbeginselen voor de uitvoering van klinische proeven en noemt hierbij onder andere de Verklaring van Helsinki.¹⁶

2.2 Nederland en de Richtlijn klinische proeven

In het eerste hoofdstuk werd al geschreven dat in 2001 de Richtlijn klinische proeven is ingevoerd. In Nederland werd de Richtlijn klinische proeven in 2006 geïmplementeerd.¹⁷ De implementatie vond plaats via het *wetsvoorstel tot wijziging van de WMO ter implementatie van richtlijn 2001/20/EG*.¹⁸ De uitwerking was een nieuwe paragraaf, paragraaf 5a, speciaal gericht op geneesmiddelenonderzoek.

⁹ Goede klinische praktijk vormt een geheel van kwaliteitseisen op ethisch en wetenschappelijk gebied, welke internationaal zijn erkend en moeten worden gerespecteerd bij de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van proeven met proefpersonen. Naleving van deze goede praktijk waarborgt de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen, alsmede de geloofwaardigheid van de resultaten van de klinische proef. Artikel 1 lid 2 Richtlijn 2001/20/EG.

¹⁰ Shuster 1998, p. 974

¹¹ Shuster 1998, p. 974

¹² Shuster 1998, p. 974

¹³ WMA, 'Declaration of Helsinki; recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects', www.wma.net (zoek op: 'about us', 'history', 'declaration of helsinki') laatst geraadpleegd op 23 mei 2014.; Hawley 2009, p. 411

¹⁴ Laatste revisie in 2013

¹⁵ Kamerstukken II 1991/92, 22 588, 3, p. 25 (MvT)

¹⁶ Richtlijn 2001/20/EG, punt 2

¹⁷ Stb. 2006, 3. en Stb. 2006, 4.

¹⁸ Stb. 2006, 3. en Stb. 2006, 4.

Voordat de Richtlijn in werking trad, had Nederland als een van de weinige landen al een wet op het gebied van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen.¹⁹ Deze wet heeft een breder toepassingsgebied dan de Richtlijn die alleen van toepassing is op geneesmiddelenonderzoek. In de volgende paragrafen zullen de toepassingsgebieden verder worden uitgewerkt.

2.3 Toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek

Om een goed beeld te schetsen van toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland is hieronder een concrete casus geschetst aan de hand waarvan de procedure zal worden toegelicht:

“Epilepsie is een aandoening die zich uit in de vorm van aanvallen. Aanvallen ontstaan door een plotselinge, tijdelijke verstoring van de elektrische prikkeloverdracht in de hersenen. Aanvallen verschillen van persoon tot persoon. Dat komt doordat er veel verschillende oorzaken zijn voor epilepsie. Die oorzaken bepalen de soort aanvallen en hoe vaak de aanvallen voorkomen.”²⁰

Retigabine is een nieuw geneesmiddel en men wil onderzoeken of het een mogelijke behandeling is bij partieel beginnende epilepsie. Het doel van het onderzoek is om de veiligheid en werkzaamheid van verschillende doseringen retigabine te bestuderen. Het middel zal daartoe worden toegevoegd aan de huidige behandeling die patiënten krijgen tegen hun epileptische aanvallen.²¹ In dit voorbeeld zullen aan het onderzoek alleen wilsbekwame volwassenen deelnemen.

2.3.1 Soorten onderzoek

Om erachter te komen of en zo ja welke instantie naar de opzet van de onderzoeksopzet moet kijken, is het belangrijk dat de onderzoeker een eerste inschatting maakt van de categorie waar het onderzoek waarschijnlijk onder valt. De eerste vraag die een onderzoeker zichzelf zal moeten stellen is of het onderzoek binnen de toetsingskaders van de WMO valt (WMO-plichtig)²². Volgens artikel 1 lid 1 sub b van de WMO is een onderzoek ‘WMO-plichtig’ als het gaat om:

- medisch wetenschappelijk onderzoek **en als**;
- personen in het kader van het onderzoek aan handelingen worden onderworpen **of** als men aan hen een bepaalde gedragswijze oplegt.

Het moeilijke aan deze definitie van WMO-plichtig onderzoek is het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet nader wordt uitgelegd. Om die reden heeft de CCMO in 2005 een notitie²³ geschreven waarin ze de volgende definitie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek voorstelt die, naar eigen zeggen, in lijn is met de memorie van toelichting bij de WMO:

¹⁹ Stb. 1998, 161.

²⁰ ‘Wat is epilepsie?’, www.epilepsie.nl (zoek op informatie) laatst geraadpleegd 25-05-2014

²¹ ‘Onderzoek naar nieuw medicijn om epilepsie te behandelen’, Epilepsiefonds 2 mei 2011, www.epilepsiefonds.nl (zoek op retigabine en geneesmiddel) laatst geraadpleegd op 25-05-2014

²² Omdat niet WMO-plichtig onderzoek nagenoeg geen rol speelt in dit rapport, zal daar geen verdere aandacht aan besteed worden.

²³ ‘CCMO, ‘CCMO-notitie definitie medisch wetenschappelijk onderzoek’, Den Haag: CCMO, 2005 p. 3.

*“Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat **als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (1)** (etiologie, pathogenese, verschijnselen/ symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het **op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens (2)**. Het onderzoek beoogt **bij te dragen aan medische kennis (3)** die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie.”*

Alhoewel de CCMO in haar notitie aangeeft dat betere definiëring in de WMO wenselijk is, kan men voor nu deze definitie gebruiken als invulling van het begrip medisch-wetenschappelijk onderzoek genoemd in artikel 1 lid 1 sub b WMO.²⁴

Als een onderzoek aan de twee criteria uit artikel 1 lid 1 sub b WMO voldoet dan kan het in een tweetal gevallen toch zo zijn dat het onderzoek niet of maar gedeeltelijk binnen de reikwijdte van de WMO valt. Dit is het geval bij wetenschappelijk onderzoek dat niet verricht mag worden zonder een vergunning op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek en bij onderzoek waarvan het onderzoeksprotocol ingevolge de Embryowet een positief oordeel heeft gekregen, aldus art. 1 lid 3 WMO.

Naast de twee uitzonderingen die niet of maar gedeeltelijk onder de WMO vallen, zijn er ook bijzondere gevallen waarvoor in de WMO extra bepalingen zijn opgenomen. Zo zijn in paragraaf 5a (artikel 13a tot en met 13q) van de WMO bepalingen opgenomen die uitsluitend van toepassing zijn op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Dit soort onderzoek is in artikel 1 lid 1 sub n WMO als volgt omschreven:

“wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen”

Uit de bovenstaande formulering kan worden afgeleid dat wanneer het onderzoek bedoeld is om de effecten, de veiligheid of de werkzaamheid van een geneesmiddel te onderzoeken, er sprake is van geneesmiddelonderzoek.

²⁴ 'CCMO, 'CCMO-notitie definitie medisch wetenschappelijk onderzoek', Den Haag: CCMO, 2005 p. 3.

Eerder in dit hoofdstuk werd een onderzoek geschetst waarin men de werking van retigabine als behandeling bij partieel beginnende epilepsie wil testen. Het lijkt erop dat dit onderzoek onder de categorie WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek valt. De WMO-plichtigheid blijkt uit het feit dat het onderzoek tot doel heeft om erachter te komen of retigabine een behandeling voor epilepsie is. Dit zal gebeuren door middel van het systematisch vergaren en bestuderen van gegevens over de werkzaamheid en die kennis kan in principe voor elke patiënt met partieel beginnende epilepsie gebruikt worden. Om de gegevens te kunnen vergaren, zullen de patiënten/proefpersonen retigabine als toevoeging aan hun behandeling van epilepsie in moeten nemen. Het onderzoek onderwerpt personen dus aan een handeling en het lijkt te voldoen aan de beschrijving van medisch-wetenschappelijk onderzoek van de CCMO. Doordat de werkzaamheid van verschillende doseringen retigabine wordt onderzocht door het middel toe te voegen aan de behandeling van de epilepsiepatiënten, is hier ook sprake van geneesmiddelenonderzoek als bedoeld in artikel 1 lid 1 sub n.

2.3.2 Toetsingsorganen

Nu duidelijk is dat het om medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek gaat, zal de volgende stap de indiening bij het juiste toetsingsorgaan zijn. In Nederland opereren twee soorten toetsingscommissies, namelijk de CCMO en de METC's.

CCMO

De CCMO is de centrale commissie die in artikel 1 lid 1 sub i jo 14 WMO staat beschreven. Het is een zelfstandig bestuursorgaan (zbo) en de kaderwet zelfstandige bestuursorganen (Kzbo) is, met uitzondering van artikel 22, geheel op de CCMO van toepassing, 14 lid 1 WMO. In haar rol als centrale commissie heeft de CCMO verschillende taken en bevoegdheden. Een van die bevoegdheden is het erkennen van toetsingscommissies op grond van artikel 16 lid 1 van . Zij treedt in dat geval ook op als toezichthouder van deze commissies op grond van artikel 24 WMO. In het kader van haar taak als toezichthouder, kan de CCMO op grond van dat zelfde artikel richtlijnen vaststellen. Mocht een belanghebbende het niet eens zijn met het oordeel van een van de METC's, dan kan diegene bij de CCMO in administratief beroep. De grondslag hiervoor is te vinden in art. 23 WMO. De volgende taak van de CCMO is opmerkelijk als deze in de context van haar andere taken bekeken wordt. In sommige gevallen is de CCMO namelijk de bevoegde toetsingscommissie bij de beoordeling van medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Dit is het geval bij onderzoek dat valt onder artikel 2 lid 2 onder 2, 3 en 4 WMO jo artikel 1 Besluit centrale beoordeling (Bcb).²⁵ Ook onderzoek waarbij sprake is van minderjarigen of van wilsonbekwame volwassenen, valt binnen het toetsingsgebied van de CCMO indien het gaat om niet-therapeutisch interventieonderzoek, artikel 4 lid 1 jo artikel 2 lid 2 sub b onder 2 WMO. Hieronder worden de twee begrippen uitgelegd:

- een onderzoek is *niet-therapeutisch* wanneer het de proefpersoon niet ten goede kan komen maar alleen kan worden uitgevoerd met de categorie mensen waar de proefpersoon toe behoort;²⁶

²⁵ Bij onderzoek naar: een niet-geregistreerd vaccin; antisense oligonucleotiden; interferentie-RNA; (somatische) celtherapie; gentherapie; genetisch gemodificeerde organismen (GGO's); menselijke geslachtscellen of (rest)embryo's (met uitzondering van niet-invasief observationeel onderzoek bij de foetus); xenotransplantatie met levende cellen van dierlijke oorsprong; onderzoek met middelen die onder de Opiumwet vallen in het kader van behandeling van verslaving aan deze middelen, is de CCMO sowieso de bevoegde instantie

²⁶ CCMO, 'CCMO-notitie therapeutisch versus niet-therapeutisch', Den Haag: CCMO, 2013 p.1.

- *interventieonderzoek* is onderzoek waarbij de conditie van de patiënt tijdens het onderzoek opzettelijk wordt beïnvloed.²⁷

In het geval dat de belanghebbende het niet eens is met een oordeel van de CCMO dan kan hij eerst bezwaar maken bij de CCMO zelf en vervolgens in beroep bij de rechtbank op grond van hoofdstuk 8 van de Awb.²⁸ Wat zo interessant is aan het takenpakket van de CCMO tot nu toe, heeft te maken met de dubbelfuncties die zij heeft. Enerzijds is ze toezichthouder met de bevoegdheid om richtlijnen te maken voor de toetsingscommissies en anderzijds voert ze zelf ook de taken uit van toetsingscommissies. De enige situatie waarin direct toezicht is op de CCMO als toetsende instantie, is de marginale toets die verplicht is bij geneesmiddelenonderzoek.

Bij geneesmiddelenstudies is de CCMO, op grond van artikel 13i lid 2 jo artikel 2 WMO, *altijd* verplicht om een extra marginale toets uit te voeren naast de toets afgenomen door de daartoe bevoegde toetsingscommissie. Indien de CCMO bij geneesmiddelenonderzoek de bevoegde toetsingscommissie is, dan heeft de minister van VWS op grond van 13i lid 5 WMO de bevoegdheid om de in artikel 13i lid 2 WMO bedoelde marginale toets uit te voeren. Artikel 13i jo artikel 13h jo artikel 27a van de WMO vormen de basis voor de regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Hierin is nader toegelicht welke documenten moeten worden ingediend om de marginale toetsing door de CCMO of de minister van VWS mogelijk te maken, § 2.3.3 gaat verder in op de indiening van aanvragen.

METC's

De tweede soort toetsingscommissie is de erkende METC. Op dit moment zijn er in Nederland 24 erkende METC's die medisch-wetenschappelijk onderzoek toetsen.²⁹ Ook zij zijn zbo's en vinden hun grondslag in de erkenning van de CCMO op basis van artikel 16 WMO.³⁰ Deze commissies vallen niet onder de Kzbo omdat zij al vóór de inwerkingtreding van die wet bestonden en in geen enkele wet, regeling of besluit is bepaald dat zij onder de Kzbo vallen.³¹ In artikel 16 lid 1 van de WMO is opgenomen dat de erkende toetsingscommissies belast zijn met de toetsing van onderzoeksprotocollen overeenkomstig het bepaalde in de WMO of de Embryowet. In principe zijn zij bevoegd om al het medisch-wetenschappelijk onderzoek te toetsen dat niet onder de specifieke toetsingsbevoegdheid van de CCMO valt. Als er sprake is van onderzoek met minderjarigen en/of wilsonbekwame volwassenen dan mogen de METC's dat alleen toetsen als er sprake is van therapeutisch of observationeel onderzoek aldus artikel 4 lid 1 jo artikel 2 lid 2 sub a. Van therapeutisch onderzoek is sprake wanneer het (mede) aan de proefpersoon zelf ten goede komt.³² Onderzoek is observationeel als men tijdens het onderzoek alleen observeert en beschrijft, de situatie wordt met andere woorden niet veranderd maar alleen in kaart gebracht.³³

²⁷ CCMO, 'CCMO-notitie therapeutisch versus niet-therapeutisch', Den Haag: CCMO, 2013 p. 2-4.

²⁸ *Wetsevaluatie medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen* 2004, p. 79

²⁹ 'Erkende METC's', www.ccmo.nl (zoek op *Erkende METC's* en *overzicht*) laatst geraadpleegd op 25-05-2014

³⁰ www.zboregister.nl (ga naar *Overzicht per ministerie* en vervolgens naar *Ministerie Volksgezondheid welzijn en sport* en tenslotte daaronder naar *Medisch Ethische toetsingscommissies*) laatst geraadpleegd op 20-05-2014

³¹ www.zboregister.nl (ga naar *Overzicht per ministerie* en vervolgens naar *Ministerie Volksgezondheid welzijn en sport* en tenslotte daaronder naar *Medisch Ethische toetsingscommissies*) laatst geraadpleegd op 20-05-2014; Artikel 2 lid 2 jo artikel 1 onder a Kzbo

³² CCMO, 'CCMO-notitie therapeutisch versus niet-therapeutisch', Den Haag: CCMO, 2013 p.1.

³³ CCMO, 'CCMO-notitie therapeutisch versus niet-therapeutisch', Den Haag: CCMO, 2013 p.1.

Het voorbeeld van het onderzoek naar de werking van retigabine is een geneesmiddelenonderzoek. Er is in dit geval geen sprake van minderjarige of wilsonbekwame personen die aan het onderzoek deel gaan nemen. Ook valt het onderzoek naar de werking van retigabine niet onder de categorieën die in artikel 1 van het Bcb worden genoemd of onder de onderzoeken die in artikel 2 lid 2 onder 2, 3 en 4 WMO worden beschreven. Het onderzoek kan voor de normale toets bij een METC worden ingediend en voor de marginale toets bij de CCMO die op grond van artikel 13i lid 2 WMO daartoe bevoegd is.

2.3.3 Indienen van een onderzoek

De bevoegde instanties zijn bekend en het onderzoek kan nu worden ingediend. De indiening van het onderzoek moet bestaan uit een aantal basisdocumenten die nodig zijn voor een degelijke beoordeling. Om die reden heeft de CCMO een 'standaard onderzoeksdossier' samengesteld, deze is te vinden in bijlage A bij dit rapport. Het dossier is gebaseerd op punten uit de WMO die de grondslag vormen voor de beoordeling van het onderzoek door een toetsingscommissie. Op deze beoordeling wordt in de volgende paragraaf verder ingegaan. Naast de paragrafen en artikelen uit de WMO vormt ook de Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen een bron die is gebruikt bij de samenstelling van het standaard onderzoeksdossier. In art. 2 van die regeling staan namelijk expliciet stukken vermeld die onder andere bij de indiening van het onderzoek aanwezig moeten zijn. Art.2 van de Regeling omschrijft ook welke stukken ingediend moeten worden voor de marginale toets door de CCMO of de Minister van VWS.

WMO-plichtig onderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, kan men indienen bij een van de METC's of bij de CCMO als zij bevoegd is. Omdat geneesmiddelenonderzoek ook aan een marginale toets wordt onderworpen, moet het op twee plekken worden ingediend. Zowel bij de instantie die uitgebreid toetst als bij de instantie die marginaal toetst.

Eerder werd al duidelijk dat de geneesmiddelenstudie over de werking van retigabine bij een METC kon worden ingediend. De bevoegde instantie voor de marginale toets is dan automatisch de CCMO. De onderzoeker kan zijn studie dus tegelijkertijd bij zowel de METC als de CCMO indienen.

2.3.4 Beoordeling en beslistermijnen

Als het onderzoek op de juiste plek is ingediend, zal de inhoudelijke beoordeling plaatsvinden.

De punten van beoordeling staan in paragrafen 2 en 3, de artikelen 9, 11 en 12 en, in het geval dat het om geneesmiddelenonderzoek gaat, ook in paragraaf 5a van de WMO. Op grond van deze criteria kan een toetsingscommissie besluiten of een onderzoek al dan niet wordt toegelaten. Denk hierbij aan vragen zoals staan de voordelen die onderzoek op kan leveren in verhouding tot de risico's, zijn instellingen en onderzoekers geschikt en is de proefpersonen verzekering geregeld. Mocht een onderzoek zijn toegelaten en uiteindelijk blijken dat er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting ervan zou leiden tot onaanvaardbare risico's, dan kan het afgegeven oordeel worden opgeschort of ingetrokken, art. 3a WMO. Bij WMO onderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is, heeft alleen de toetsingscommissie de bevoegdheid om op te schorten of in te trekken aldus art. 3a lid 1 WMO. In het geval een beoordeling is gegeven over een klinische proef met

geneesmiddelen, dan is ook de instantie die de marginale toets verricht hiertoe bevoegd, art. 3a lid 2 WMO.

Aan de beoordeling hangen ook beslistermijnen en deze termijnen zijn voor een aantal typen onderzoek in de wet geregeld. Voor onderzoek waarvoor geen bijzondere wettelijke beslistermijnen zijn opgenomen, houdt men de redelijke termijn van de Algemene wet bestuursrecht (Awb) aan. Volgens de Awb is een redelijke beslistermijn in ieder geval verstreken indien 8 weken na de aanvraag nog geen besluit is genomen, aldus artikel 4:13 lid 2 Awb. In principe geldt dit voor al het WMO-plichtige onderzoek dat geen geneesmiddelenonderzoek is. Voor geneesmiddelenonderzoek zijn in paragraaf 5a van de WMO aparte beslistermijnen opgenomen. Zo blijkt uit artikel 13g lid 1 WMO dat de bevoegde toetsingscommissie binnen 60 dagen na ontvangst van de aanvraag een besluit moet nemen. Deze termijn kan op grond van artikel 13g lid 3 WMO met 30 dagen verlengd worden indien er sprake is van een geneesmiddelenonderzoek met gentherapie, somatische celtherapie of van onderzoek met alle middelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten. Bij besluiten die worden genomen betreffende xenogene celtherapie, is geen termijn gesteld.

Voor de marginale toets die in dit geval door de CCMO zal worden uitgevoerd, is in artikel 13i lid 3 WMO een beslistermijn van 14 dagen opgenomen. Binnen deze termijn moet het bevoegde toetsingsorgaan eventuele bezwaren tegen het onderzoek meedelen aan degene die het onderzoek verricht. In het geval dat het bevoegde toetsingsorgaan bezwaren heeft, kan de verrichter van het onderzoek eenmaal een wijziging in het dossier aanbrengen zodat het alsnog voldoet aan de eisen van het bevoegde toetsingsorgaan, artikel 13i lid 3 WMO. De beslistermijn van 14 dagen kan verlengd worden met maximaal 30 dagen in het geval van een geneesmiddelenonderzoek met gentherapie, somatische celtherapie of met alle middelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten. Dit is opgenomen in artikel 13i lid 4 WMO. Voor xenogene celtherapie geldt net als bij de hoofdbeoordeling géén beslistermijn.

De geneesmiddelenstudie over de werking van retigabine is netjes ingediend bij zowel de METC als de CCMO. Er mag vanuit worden gegaan dat in dit geval geen sprake is van onderzoek met gentherapie, somatische celtherapie of met middelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten. Daarnaast is ook geen sprake van xenogene celtherapie. Hierdoor is voor de hoofdbeoordeling een termijn van 60 dagen van toepassing op grond van artikel 13g lid 1 WMO en voor de marginale toets staat een termijn van 14 dagen als bedoeld in artikel 13i lid 3 WMO. Als door beide toetsingsinstanties een positief besluit is genomen over het onderzoek dan kan het onderzoek gaan beginnen.

2.3.5 Substantiële wijzigingen

Na de toelating van een klinische proef kan de indiener zijn protocol nog wijzigen. In het geval er sprake is van een aanzienlijke wijziging, moet de indiener deze wijziging melden bij de instantie(s) die zijn onderzoek hebben beoordeeld, art. 13k lid 2 sub a WMO. De instanties hebben vervolgens 35 dagen om hun oordeel over de wijziging te geven, art. 13k lid 4 en 5 WMO.

Volgens artikel 13k lid 2 WMO moet een wijziging aangegeven en beoordeeld worden indien:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- <i>de wijziging substantieel is en;</i>- <i>de wijziging gevolgen kan hebben voor de veiligheid van de proefpersonen of;</i>- <i>de wijziging gevolgen heeft voor de documenten die het verloop van het onderzoek onderbouwen of;</i>- <i>als de wijziging op een andere manier beduidend is.</i> |
|---|

Op deze manier blijft het onderzoek in het vizier van de METC's en kan worden voorkomen dat een onderzoek minder betrouwbaar wordt of meer risico's zal opleveren voor de proefpersoon.

Hoofdstuk 3 Het nieuwe toetsen

In het vorige hoofdstuk is uitgebreid uiteen gezet hoe de huidige toetsingsprocedure eruit ziet. Het doel hiervan is enerzijds de lezer een concreter beeld te geven van de toetsing van medisch wetenschappelijk onderzoek en anderzijds om een rechtsvergelijking mogelijk te maken. In §3.1 van dit hoofdstuk zal de aanleiding tot de nieuwe Verordening Klinische proeven uiteen worden gezet. Vervolgens zal in § 3.2 het toepassingsgebied van de betreffende Verordening worden besproken en tenslotte zal zo precies mogelijk beschreven worden hoe de nieuwe toetsingsstructuur voor onderzoek met geneesmiddelen eruit komt te zien.

3.1 Totstandkoming van de Verordening Klinische proeven

Met de komst van de Richtlijn Klinische proeven was een nobele koers uitgezet naar een geharmoniseerde markt en minimum eisen voor de bescherming van de proefpersonen.³⁴ De beoogde harmonisatie bleek echter niet bereikt te zijn. De Richtlijn was door landen namelijk heel verschillend geïnterpreteerd en geïmplementeerd en dit had de nodige problemen tot gevolg. Het eerste rapport hierover werd opgemaakt naar aanleiding van een conferentie van de European Medicines Agency samen met de Europese Commissie in oktober 2007.³⁵

De Commissie publiceerde in 2009 een discussienota betreffende de werking van de Richtlijn klinische proeven.³⁶ De reden hiervoor was de eerder aangekondigde assessment van de betreffende Richtlijn.³⁷ In deze nota staan een aantal problemen opgesomd die zijn ontstaan na de inwerkingtreding van de Richtlijn. De nota was de basis voor de openbare raadpleging met belanghebbenden³⁸, die van 9 oktober 2009 tot en met 8 januari 2010 duurde.³⁹ Na deze eerste raadpleging organiseerde de Commissie een tweede raadpleging die ging over het ontwerpvoorstel betreffende de herziening van de richtlijn inzake klinische proeven.⁴⁰ Op de ideeën over de problematiek die met de richtlijn samenhang werd in de tweede raadpleging dieper ingegaan. Daarnaast werden de kerngegevens die aan de basis van de uiteindelijke effectenbeoordeling lagen samen met de belanghebbenden nagelopen.⁴¹

Bij de beoordeling van de Richtlijn voor klinische proeven werden de volgende problemen geconstateerd:

³⁴ Van Veen 2009, p. 458

³⁵ EMEA, 'Report of the European Commission-European Medicines Agency Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future', London: EMEA 2007

³⁶ Brussels, 09/10/2009 ENTR/F/2/SF D(2009) 32674

³⁷ COM(2008)668

³⁸ De belanghebbenden zijn in dit geval patiënten, bedrijven en onderzoekers, de lidstaten en instellingen van de Unie, dit blijkt uit punt 43 paragraaf 2,2 van het assessment

³⁹ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p. 8 punt 8

⁴⁰ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p. 8 punt 9

⁴¹ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p. 8 punt 10

Te grote administratieve belasting⁴²

Als men een klinische proef wil uitvoeren in een lidstaat, denk hierbij aan de proef in hoofdstuk 2, dan moet men deze allereerst indienen. Vervolgens komt er een beoordeling en eventuele aanpassing en tenslotte mag de proef worden uitgevoerd met in achtneming van de wet- en regelgeving die daarbij geldt. In de huidige situatie moet een onderzoeker die zijn aanvraag multinationaal uitzet, het traject voor toelating in elke deelnemende lidstaat afzonderlijk doorlopen.⁴³ Naast de beoordeling die in elk land opnieuw moet worden uitgevoerd, is er veel verschil tussen de uitvoering en regels van de lidstaten.⁴⁴ Het indienen van hetzelfde onderzoek bij verschillende lidstaten met verschillende wet- en regelgeving zorgt voor een grote administratieve belasting. Deze belasting leidt volgens het assessment tot lastige obstakels die de toegang tot nieuwe medische behandelingen vertraagt.⁴⁵

Geen nuance in veiligheidsrisico's⁴⁶

De praktijk leert ons dat veiligheidsrisico's voor proefpersonen die deelnemen aan een klinische proef, heel erg uiteen kunnen lopen. Zo is het risico voor een patiënt groot indien het om een geneesmiddel gaat waarover niets bekend is, terwijl het risico vele malen lager ligt bij een middel dat in de Europese Unie al bekend en getest is. De Richtlijn maakt nagenoeg geen onderscheid tussen verschillende risicogradaties.⁴⁷ Uit het beoordelingsrapport blijkt dan ook dat voorschriften die meer op praktische overwegingen en behoeften rusten meer dan welkom zijn.⁴⁸

Betrouwbaarheid van klinische proeven buiten Europa⁴⁹

De context waarbinnen men klinisch onderzoek uitvoert wordt steeds globaler. Klinisch onderzoek verplaatst zich onder andere naar landen waar politieke en economische instabiliteit heerst.⁵⁰ Door deze globalisering wordt het steeds moeilijker om te controleren of men zich tijdens een klinische proef aan de GCP richtlijnen heeft gehouden en weet men niet in hoeverre gegenereerde onderzoeksgegevens kloppen.⁵¹

Tot slot blijkt uit de cijfers dat het aantal aanvragen voor klinische proeven in Europa is afgenomen, dat de uitvoeringskosten zijn gestegen en dat onderzoek na de inwerkingtreding van de Richtlijn gemiddeld meer vertraging oploopt dan daarvoor.⁵²

⁴² Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 21 e.v.

⁴³ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 22 punt 60

⁴⁴ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 22 punt 61

⁴⁵ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 23

⁴⁶ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 24 e.v.

⁴⁷ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 24 punt 71

⁴⁸ B Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 26 punt 74

⁴⁹ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 26 e.v.

⁵⁰ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 27 Punt 80; Petryna 2005, p 183

⁵¹ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p 27 punt 81- 84; Petryna 2005, p. 183–197

⁵² Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p. 18- 19 punt 46-48

Voor deze problemen moest binnen de kaders van het subsidiariteitsbeginsel een oplossing komen.⁵³ Na het opstellen en afwegen van verschillende opties koos men ervoor om de tekst van de richtlijn vast te stellen door het in de vorm van een ander rechtsinstrument te gieten namelijk: de vorm van een verordening.⁵⁴ De reden hiervoor is dat de lidstaten zich dan op een identieke tekst moeten baseren; hiermee wordt de verscheidenheid van procedures zoveel mogelijk ingeperkt. Deze keuze zou moeten leiden tot een vermindering van de administratieve belasting die door de verschillende, op de richtlijn gebaseerde regelgeving, is ontstaan.⁵⁵

3.2 Juridische werking

Waar een richtlijn rechtskracht krijgt door implementatie in nationale wet- en regelgeving⁵⁶, is een Verordening direct verbindend van zichzelf zo blijkt uit art. 288 van het Verdrag betreffende de Werking van de Europese Unie. De bepalingen van de Verordening klinische proeven zullen na de inwerkingtreding dus direct van toepassing zijn in alle Europese lidstaten. Voor klinische proeven die zijn aangevraagd vóór de datum zoals bedoeld in art. 96 lid 1 jo art. 99 van de Verordening, wordt in artikel 98 van de Verordening echter een uitzondering gemaakt. Voor deze proeven blijft de Richtlijn 2001/20/EG namelijk drie jaar geldig gerekend vanaf de datum waarop de Verordening klinische proeven op zijn vroegst in werking mag treden.⁵⁷

Het toepassingsgebied van de nieuwe Verordening is globaal gezien hetzelfde als dat van de Richtlijn klinische proeven.⁵⁸ De Verordening klinische proeven is namelijk van toepassing op alle klinische proeven die binnen de EU worden uitgevoerd, met uitzondering van klinische proeven zonder interventie, aldus art. 1 Verordening Klinische proeven. Al het wetenschappelijk onderzoek met mensen waarbij geen geneesmiddelen gemoeid zijn, valt dus *niet* onder deze Verordening en de daaruit voortvloeiende procedures.

3.3 Aanvraagprocedure klinische proef

In deze paragraaf zal de aanvraagprocedure besproken worden die in de Verordening klinische proeven is opgenomen. Tijdens deze bespreking zal niet worden ingegaan op de Nederlandse taakverdeling omdat deze nog niet bekend is en omdat er zo geen verkeerd beeld van de werkelijkheid kan worden geschetst. De eventuele mogelijkheden voor de taakverdeling zullen in § 4.3 van het volgende hoofdstuk nog uitgebreid aan bod komen.

3.3.1 De valideringsfase

Het begint allemaal bij de opdrachtgever die via de 'EU-portaal' zijn aanvraag indient bij de lidstaten waar hij zijn onderzoek wil gaan uitvoeren, art. 5 lid 1 Verordening klinische proeven. Vanaf de indiening van de aanvraag via het EU portaal bij de lidstaat of lidstaten naar keuze, treedt de valideringsfase in werking. In deze fase worden twee punten bekeken, namelijk welke lidstaat rapporterende lidstaat wordt en of de aanvraag onder het toepassingsgebied van de Verordening valt, art. 5 lid 3 van de Verordening.

⁵³ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7.2012 p. 28

⁵⁴ Verordening klinische proeven, overweging punt 5 en 6

⁵⁵ Verordening Klinische proeven, overweging punt 5

⁵⁶ Amtenbrink 2013, p 182

⁵⁷ In artikel 98 wordt hiervoor verwezen naar de 2^e alinea van artikel 96 van de Verordening. Artikel 96 moet echter gelezen worden als artikel 99 2^e alinea omdat er sprake is van een vertalingsfout.

⁵⁸ COM(2012)369 p. 3-4; art. 1 Verordening klinische proeven en art. 1 Richtlijn klinische proeven

In beginsel kiest de opdrachtgever bij de indiening van de aanvraag welk land rapporterende lidstaat zal zijn, zo blijkt uit art. 5 lid 1 Verordening klinische proeven. In het eerste lid staat ook beschreven dat het gekozen land mag aangeven deze taak niet te willen uitvoeren. Daarnaast mogen andere lidstaten waar de aanvraag is ingediend (verder: betrokken lidstaten) ook aanspraak maken op de rol van rapporterende lidstaat. De laatste alinea van art. 5 lid 1 van de Verordening stelt dat binnen maximaal 6 dagen overeenstemming moet worden bereikt over wie de rol van rapporterende lidstaat op zich neemt. Wanneer de lidstaten het niet eens worden en men binnen de gestelde termijn geen beslissing neemt, krijgt de in beginsel voorgestelde lidstaat de rol alsnog toebedeeld. Wanneer er sprake is van een aanvraag die maar bij één lidstaat is ingediend dan is deze lidstaat vanzelfsprekend rapporterende lidstaat, art. 5 lid 1 Verordening klinische proeven.

Naast de vaststelling van een rapporterende lidstaat, kijken alle betrokken lidstaten ook naar de aanvraag. Deze wordt in deze fase op de volgende punten beoordeeld:

1. of de klinische proef die is aangevraagd onder het toepassingsgebied van de verordening valt, art. 5 lid 3 sub a Verordening klinische proeven;
2. of het aanvraagdossier volledig is zoals bedoeld in art. 5 lid 3 sub b van de Verordening.

De betrokken lidstaten hebben tot zeven dagen na de indiening van de aanvraag om hun opmerkingen hierover aan de rapporterende lidstaat door te geven. Deze moet binnen tien dagen na indiening de opdrachtgever via het EU-portaal op de hoogte stellen of aan beide criteria is voldaan, art. 5 lid 3 Verordening klinische proeven.

In artikel 5 lid 5 van de Verordening staat dat in het geval dat de aanvraag niet aan de criteria voldoet, de opdrachtgever hiervan op de hoogte zal worden gesteld via het EU-portaal. Naast de kennisgeving zal een termijn van maximaal tien dagen worden gesteld waarbinnen de opdrachtgever de aanvraag kan aanpassen. Na deze termijn heeft de rapporterende lidstaat vijf dagen om een definitief besluit te nemen.

3.3.2 Het beoordelingsrapport

Nu de aanvraag is gevalideerd, kan de inhoudelijke beoordeling beginnen. De termijn van deze beoordeling begint te lopen vanaf de dag dat de rapporterende lidstaat de opdrachtgever in kennis heeft gesteld van de uitkomst van de validering.

De beoordeling van het rapport bestaat uit twee delen en een ethische toets zo blijkt uit art. 4 jo art. 6 jo art. 7 van de Verordening. Deel I van de beoordeling heeft vooral betrekking op de verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, de risico's en ongemakken voor de proefpersoon, de naleving van voorschriften betreffende geneesmiddelen en de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier, art. 6 lid 1 Verordening klinische proeven. Mocht de opdrachtgever beweren dat de aangevraagde proef een klinische proef met beperkte interventie is, dan moet dit ook gecheckt worden. Voor de beoordeling van Deel I is de rapporterende lidstaat eindverantwoordelijke. Hij moet hierbij wel rekening houden met de op- en aanmerkingen van andere betrokken lidstaten hetgeen staat in art. 6 lid 5 van de Verordening.

Deel II van de beoordeling is uitgewerkt in artikel 7 van de Verordening klinische proeven en wordt door alle betrokken lidstaten afzonderlijk uitgevoerd. Deel II 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, art. 7 lid 1 van de Verordening. De reden waarom deel II door alle betrokken lidstaten individueel zal worden uitgevoerd, heeft te maken met de nationale aard van deze aspecten.⁵⁹

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 bepaald worden, zolang de termijnen waarbinnen de toets wordt uitgevoerd maar in overeenstemming zijn met de termijnen in de verordening, art. 4 Verordening klinische proeven.

De complexiteit en de verandering zit hem vooral in de beoordeling van deel I bij multinationale studies. Op dit moment zijn lidstaten gewend om zelf van elke klinische proef de gehele aanvraag te beoordelen. Straks zal bij multinationale aanvragen een rapporterende lidstaat de dienst uitmaken voor wat betreft deel I van de beoordeling, art. 6 lid 2 jo lid 4 Verordening klinische proeven. Lidstaten hebben de mogelijkheid om niet met de conclusie van de rapporterende lidstaat in te stemmen, art. 8 lid 2 jo lid 4 Verordening klinische proeven. Hiervoor moet de lidstaat dan wel gegronde redenen hebben, anders wordt de conclusie van de rapporterende lidstaat ook geacht de conclusie van de andere betrokken lidstaten te zijn, hierover later meer. Het is echter niet zo dat de betrokken lidstaten helemaal niets hebben in te brengen voor wat betreft de beoordeling van deel I. Zij mogen namelijk in de tweede fase van de beoordeling op- en aanmerkingen geven over de aanvraag, art. 6 lid 5 Verordening klinische proeven. Uit de laatste alinea van lid 5 blijkt dat rapporterende lidstaat niet verplicht is om ze direct over te nemen maar wel om er terdege rekening mee te houden. Met andere woorden: er moet interlandelijk binnen strakke termijnen over ingewikkelde zaken worden gecommuniceerd. Alhoewel het de lidstaten vrij staat zelf de taal van de aanvraag te bepalen moet men wel overwegen om voor de documentatie die niet tot de proefpersoon gericht is een taal te aanvaarden die door alle betrokkenen op medisch gebied wordt begrepen, art. 26 2^e alinea Verordening klinische proeven.⁶⁰

Nationaal ingediende aanvragen voor klinische proeven hoeven niet beoordeeld te worden door andere lidstaten. In principe blijft net zoals voorheen de verantwoordelijkheid voor de gehele beoordeling bij die lidstaat zelf.

3.3.3 Termijnen bij de beoordeling

In de Verordening zijn veel termijnen opgenomen en de termijnen die horen bij de valideringsfase zijn in paragraaf 3.3.1 al besproken. Bij de beoordelingsfase zijn een aantal verschillende tijdspaden mogelijk. Welk tijdspad doorlopen zal worden, heeft te maken met de positie van de lidstaat binnen de beoordelingsprocedure. Vanuit Nederland bekeken zijn er drie verschillende posities:

⁵⁹ Verordening klinische proeven, overweging punt 6.

⁶⁰ Verordening klinische proeven, overweging punt 26.

A. Nederland heeft de positie van rapporterende lidstaat gekregen bij de beoordelingsprocedure van een multinationaal ingediende aanvraag.

B. Nederland heeft bij de beoordelingsprocedure van een multinationale aanvraag een positie als betrokken lidstaat.

C. Nederland heeft de positie van rapporterende lidstaat gekregen bij de beoordelingsprocedure van een nationaal ingediende aanvraag.

Als Nederland rapporterende lidstaat is (positie A), heeft ze de verantwoordelijkheid om een eindbeoordeling te geven van deel I van het onderzoeksrapport, art. 6 lid 2 Verordening klinische proeven. De complete termijn die daarvoor staat is in beginsel 45 dagen, art. 6 lid 4 van de Verordening. Binnen deze termijn vallen echter drie fasen die uiteindelijk moeten leiden tot het eindrapport namelijk de initiële beoordeling, de gecoördineerde beoordeling en de geconsolideerde beoordeling. Tijdens de initiële beoordeling, die hoogstens 26 dagen duurt, stelt Nederland als rapporterende lidstaat een concept-rapport op. Dit rapport representeert als het ware de ‘persoonlijke’ beoordeling van de rapporterende lidstaat. Vervolgens kijken alle betrokken lidstaten tijdens de gecoördineerde beoordeling of zij aan de hand van het concept-rapport nog op- en aanmerkingen hebben. Deze tweede fase duurt maximaal 12 dagen. Tenslotte gaat de geconsolideerde fase in. Tijdens deze zeven dagen durende fase stelt de rapporterende lidstaat met in acht name van alle op- en aanmerkingen het definitieve eindrapport op. Deze fasen staan beschreven in art. 6 lid 5 Verordening klinische proeven.

Uiteraard bestaat de mogelijkheid dat men tijdens de beoordeling aanvullende informatie nodig heeft om tot een goede beoordeling te komen. Naar aanleiding van de gecoördineerde fase is de rapporterende lidstaat als enige bevoegd de opdrachtgever te verzoeken om informatie te verstrekken. Aan de opdrachtgever wordt een termijn gesteld van ten hoogste 12 dagen vanaf de dag van ontvangst om de verzochte informatie aan te leveren art. 6 lid 8 3^e alinea van de Verordening. Bij een overschrijding van de opgelegde termijn wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken zo beschrijft de 5^e alinea van lid 5. Ervan uitgaande dat de informatie op tijd bij de rapporterende lidstaat is aangekomen, zal deze de informatie overleggen aan de overige betrokken lidstaten. De betrokken lidstaten krijgen twaalf dagen de tijd om de informatie te bestuderen en hun op- en aanmerkingen daarover kenbaar te maken. Na die termijn heeft de rapporterende lidstaat nog 7 dagen om het eindrapport te vervolmaken. De beoordeling staat beschreven in art. 6 lid 8 4^e alinea van de Verordening klinische proeven. Naast de verlenging die door het verzoek om informatie teweeg wordt gebracht, heeft de rapporterende lidstaat nog een andere mogelijkheid tot verlenging, art. 6 lid 7 van de Verordening. De rapporterende lidstaat kan namelijk verzoeken om een verlenging van 50 dagen indien er voldaan is aan de volgende punten:

- als er sprake is van een klinische proef waarbij een geneesmiddel bij onderzoek voor geavanceerde therapie betrokken is;
- of wanneer sprake is van een van de geneesmiddelen die onder punt 1 van bijlage 1 van de Verordening (EG) nummer 726/2004.
- indien de verlenging nodig is om deskundigen te raadplegen.

Indien Nederland alleen betrokken lidstaat is bij een multinationale beoordeling (optie B), dan heeft ze als het ware alleen een adviserende functie. Ze hoeft in die positie geen beoordelingsrapport op te stellen en alleen op- en aanmerkingen te geven op basis van het rapport dat de rapporterende lidstaat heeft gemaakt. Hiervoor heeft zij een termijn van 12 dagen, art. 6 lid 5 Verordening klinische proeven. In het geval dat de rapporterende lidstaat om aanvullende informatie heeft verzocht, moet Nederland als betrokken lidstaat over deze aanvullende informatie weer binnen 12 dagen eventuele op- en aanmerkingen aanleveren aldus art. 6 lid 8 4^e alinea van de Verordening.

Bij de laatste positie die overblijft namelijk Nederland als rapporterende lidstaat bij een nationaal ingediende aanvraag (optie C) is de termijn ook 45 dagen, maar dan zonder de verschillende tussenfases, art. 6 lid 4 jo lid 5 Verordening klinische proeven. De twee opties tot verlenging zijn in lid 7 en lid 8 van artikel 6 Verordening Klinische proeven geformuleerd als acties die de rapporterende lidstaat mag nemen. In lid 8 wordt vooral uitgegaan van de situatie waarin onderzoek multinationaal is ingediend. Ondanks het voorgaande staat nergens in het artikel of in de rest van de Verordening klinische proeven dat deze bepalingen niet zouden gelden voor de situatie waarin maar één lidstaat betrokken is. Bovendien is deze lidstaat ook rapporterende lidstaat en geven beide leden de lidstaat met deze functie de bevoegdheid om verlenging in te roepen. Het enige verschil dat zich bij verlenging door een informatieverzoek voordoet, is het feit dat de gecoördineerde beoordelingsfase van 12 dagen wegvalt. De termijnen zijn dan 12 dagen voor de opdrachtgever om de informatie te verstrekken en 19 dagen voor de lidstaat om deze te verwerken.

Nu duidelijk is welke termijnen er gekoppeld zijn aan de beoordeling van deel I kan er gekeken worden naar de termijnen die gelden voor deel II. In het geval van deel II maakt het niet uit welke positie een lidstaat in de beoordeling heeft. Deel II zal namelijk door alle lidstaten afzonderlijk moeten worden beoordeeld en voor deze beoordeling staat een termijn van 45 dagen, art. 7 lid 2 Verordening klinische proeven. De lidstaat mag de opdrachtgever om aanvullende informatie verzoeken op basis van naar behoren gemotiveerde redenen aldus art. 7 lid 3 van de Verordening. Indien de lidstaat dit heeft gedaan dan moet de lidstaat een termijn stellen van ten hoogste 12 dagen vanaf ontvangst van het verzoek, waarbinnen de opdrachtgever dient te reageren. Mocht de opdrachtgever niet binnen de gegeven termijn antwoorden, dan wordt geacht dat zijn aanvraag in die lidstaat is vervallen zo blijkt uit art. 7 lid 3 4^e alinea Verordening klinische proeven. Indien de opdrachtgever wel binnen de gegeven termijn reageert, heeft de betrokken lidstaat 19 dagen om de beoordeling af te ronden en de opdrachtgever hiervan in kennis te stellen, art. 7 lid 3 3^e alinea van de Verordening.

Voor de ethische toets die ook door alle betrokken lidstaten individueel wordt uitgevoerd, zijn geen harde termijnen opgenomen. Artikel 4 van de Verordening klinische proeven zegt eigenlijk alleen dat de termijnen verenigbaar moeten zijn met de termijnen die gelden bij de beoordeling van deel I en II. Het kan dus zo zijn dat ook de ethische toets binnen 45 dagen moet worden afgerond, maar het is niet vanzelfsprekend dat de delen I en II altijd parallel aan elkaar getoetst worden. Artikel 11 van de Verordening klinische proeven geeft de opdrachtgever namelijk de mogelijkheid om op zijn verzoek in eerste instantie alleen deel I te laten beoordelen. De opdrachtgever kan binnen twee jaar na de kennisgeving van de conclusie over deel I, deel II laten beoordelen.

Tenslotte nog een opmerking over de overschrijding van termijnen. Het is uiteraard eenieders bedoeling om binnen de gegeven termijnen te handelen. Als dit echter niet gebeurt dan hangen daar consequenties aan. Bij de valideringsfase en de besluitvormende fase is namelijk stilzwijgende toelating mogelijk.⁶¹ Als de rapporterende lidstaat in de valideringsfase te laat is met het nemen van een besluit, dan wordt automatisch aangenomen dat men akkoord is, art. 5 lid 5. Bij de besluitvormende fase moet de betrokken lidstaat binnen de gegeven termijn laten weten of hij het al dan niet eens is met de beoordeling van deel I. Laat de betrokken lidstaat niets weten, dan wordt geacht dat de conclusie van de rapporterende lidstaat ook zijn conclusie is, art. 8 lid 6 van de Verordening.

3.3.4 Het besluit en de mogelijkheid tot beroep

Nederland heeft zowel deel I als deel II van de aanvraag beoordeeld en een ethische toets afgenomen. Als rapporterende lidstaat zijn zowel de opdrachtgever als de betrokken lidstaten in kennis gesteld van het beoordelingsrapport van deel I en de daaruit volgende conclusie; de datum van kennisgeving is de rapporteringsdatum. Alle betrokken lidstaten moeten binnen vijf dagen na de rapporteringsdatum de opdrachtgever in kennis stellen een eventuele toelating, van een toelating onder voorwaarden of weigering van de klinische proef.

In principe wordt aangenomen dat de conclusie die de rapporterende lidstaat over deel I heeft getrokken ook de conclusie is van de andere betrokken lidstaten. Indien de rapporterende lidstaat concludeert dat de klinische proef op grond van deel I niet toelaatbaar is, dan zijn er voor de betrokken lidstaten geen mogelijkheden om hier tegen in te gaan. Bij een positieve conclusie kan een betrokken lidstaat hier wel iets tegen doen. Om de volgende redenen kan een lidstaat namelijk niet instemmen met de getrokken conclusie over deel I, aldus art. 8 lid 2 Verordening klinische proeven:

- 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 doordat er gebruik wordt gemaakt van middelen als bedoeld in art. 90 van de Verordening;⁶²
- c) overwegingen op het gebied van de veiligheid en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens ingediend overeenkomstig artikel 6, lid 5 of 8.

Mocht een lidstaat om een of meer van deze redenen de klinische proef weigeren dan moet de lidstaat dit uitvoerig gemotiveerd meedelen aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever, aldus art. 8 lid 2 3^e alinea van de Verordening. Naast de weigering op grond van deel I kan een lidstaat de klinische proef ook weigeren indien hij negatief oordeelt over deel II of als de ethische toets een negatief oordeel tot gevolg heeft. Tegen deze weigeringen dient de lidstaat een beroepsprocedure mogelijk te maken. Deze twee punten staan beschreven in art. 8 lid 4 van de Verordening. In de Verordening staat verder heel erg

⁶¹ Verordening klinische proeven, overweging punt 8.

⁶² 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 abortiva, dan wel geneesmiddelen die narcotische stoffen bevatten in de zin van de geldende internationale verdragen, zoals het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdovende middelen van 1961.

weinig over de beroepsprocedure; het lijkt dan ook geheel aan de lidstaat zelf om hier vorm aan te geven.

In het geval dat een betrokken lidstaat instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat of binnen de daarvoor gestelde termijn niets laat weten, neemt hij de conclusie over, art. 8 lid 6 Verordening klinische proeven. In het zevende lid van dat artikel staat dat betrokken lidstaten de opdrachtgever na de rapporteringsdatum niet meer mogen verzoeken om informatie te verstrekken.

3.4 Aanvraagprocedure substantiële wijzigingen

Het is altijd mogelijk dat een klinische proef na toelating toch nog wijzigt. Deze wijzigingen kunnen betrekking hebben op alle aspecten die tijdens de aanvraag zijn beoordeeld. Op zich is het geen ramp als er een kleine wijziging wordt aangebracht die verder weinig invloed heeft op de klinische proef zelf. Wijzigingen 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 echter worden onderworpen aan een beoordeling.⁶³ Deze beoordelingsprocedure zal gelijk zijn aan de toets van een aanvraag zoals hierboven al uitgebreid is behandeld. De enige verschillen betreffen de termijnen die in sommige gevallen wat korter zijn dan de termijn die in § 3.3.3 zijn besproken. Voor de beantwoording van de onderzoeksvraag is deze constatering voldoende. Een gehele beschrijving van de aanvraagprocedure bij substantiële wijzigingen zou leiden tot veel herhaling en komt de helderheid van het rapport niet ten goede.

⁶³ Verordening klinische proeven, overweging punt 23

Hoofdstuk 4 De verschillen en gevolgen uiteengezet

In de vorige twee hoofdstukken is beschreven hoe de huidige en de toekomstige toetsingsprocedures in elkaar zitten. In dit hoofdstuk zullen deze twee procedures worden vergeleken op het gebied van werkwijze, organisatie en juridische werking. Daarnaast zal een blik worden geworpen op de organisatievormen die in Nederland eventueel zouden kunnen worden toegepast.

4.1 Van richtlijn naar Verordening

In § 2.2 is beschreven hoe de Richtlijn klinische proeven in Nederland is geïmplementeerd. Deze implementatie was nodig om aan een richtlijn rechtskracht toe te kunnen kennen. Een richtlijn is verbindend ten aanzien van het te bereiken resultaat, voor elke lidstaat waarvoor zij bestemd is, art. 288 Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). Met andere woorden; de richtlijn is een instructie aan lidstaten om deze op tijd en juridisch correct om te zetten in de nationale regelgeving.⁶⁴

In tegenstelling tot de richtlijn is een verordening wel direct toepasbaar en verbindend in al haar onderdelen, aldus artikel 288 VWEU. Een verordening mag niet worden omgezet in nationale wetgeving.⁶⁵ Het is uiteraard wel mogelijk, mits de verordening daarin voorziet, om uitvoeringsmaatregelen te nemen. Een voorbeeld daarvan bij de Verordening klinische proeven is bijvoorbeeld de verplichting om in een beroepsmogelijkheid te voorzien, zoals is opgenomen in art. 8 lid 6 van de Verordening.

4.2 De verschillen in werkwijze en organisatie

4.2.1 Een nationaal aanspreekpunt

In art. 83 van de Verordening klinische proeven 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 overweging 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.⁶⁶ Hieruit kan worden afgeleid dat de wetgever communicatie tussen lidstaten, de opdrachtgevers en andere betrokken instanties, via het nationale aanspreekpunt wil laten verlopen. Dit is een verschil met de huidige situatie waarin opdrachtgevers direct contact hebben met de toetsingscommissie die hun aanvraag beoordeelt, dit kan zowel een van de METC's als de CCMO zijn.

De coördinatie van de communicatie zal niet de enige taak van het aanspreekpunt zijn. Zij zal namelijk ook deel gaan nemen in een Europese coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven zo blijkt uit art. 85 Verordening klinische proeven. Deze adviesgroep houdt zich volgens dat artikel 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.

⁶⁴ Amtenbrink 2013, p 182

⁶⁵ Amtenbrink 2013, p. 178

⁶⁶ Verordening klinische proeven, overweging punt 69.

Enerzijds heeft het nationale aanspreekpunt de taak om de communicatie te coördineren dat snel en efficiënt moet gebeuren gezien de korte termijnen die in § 3.3.3 uitvoerig aan bod zijn gekomen. Daarnaast vertegenwoordigt zij Nederland in een adviescommissie waardoor zij toch een belangrijke invloed kan hebben op verdere uitkristallisering van de Verordening. Het is dus van belang dat het aanspreekpunt zal bestaan uit een deskundige groep mensen die groot genoeg is om deze taken aan te kunnen.

4.2.2 Communicatie via EU-portaal

Zoals in de vorige sub paragraaf al werd aangegeven, communiceren de METC's en de CCMO nu direct met de opdrachtgevers. Nergens staat dat dit na de inwerkingtreding van de Verordening Klinische proeven niet meer mogelijk is, maar er zal wel het een en ander veranderen. Voor de Verordening klinische proeven zal namelijk een EU-portaal worden opgezet. In de toekomst zal het portaal fungeren als centraal punt waar men gegevens en informatie kan indienen over de aangevraagde klinische proeven, aldus art. 80 van de Verordening. Deze gegevens worden via het portaal opgeslagen in een speciale EU-databank. Uit de toelichting blijkt dat het portaal de informatiestromen tussen opdrachtgever en lidstaten en tussen lidstaten onderling moet vergemakkelijken.⁶⁷ Het gevolg van de EU-portal is dat de METC's en de CCMO geen directe communicatie meer hebben met de opdrachtgever. Waar men nu een oordeel toestuurt naar het adres van de aanvragende instantie, zal straks alles via het portaal bekend worden gemaakt. Ook de verzoeken om informatie vinden in de toekomst plaats via het portaal. Het doel dat men met het EU-portaal en de daaraan gekoppelde EU-databank wil bereiken is meer transparantie voor zowel het aanvraagproces als voor alle EU-burgers, art. 81 Verordening klinische proeven.⁶⁸ In Nederland zijn alle METC's al verplicht om met het programma Toetsing Online te werken, art. 1 CCMO-Richtlijn, gebruik webportal toetsing online. Toetsing Online is een database waarin per aanvraag alle relevante documenten zijn opgeslagen.⁶⁹ Het verschil tussen Toetsing Online en de EU-portaal/EU-databank is dat bij Toetsing Online de stappen nadat ze zijn uitgevoerd pas worden opgenomen in het 'digitale dossier'. De EU-databank is niet alleen de informatieopslag van de genomen stappen maar een actief communicatiesysteem via welk men verplicht de informatie en gegevens moet aanleveren. Voordeel van deze verplichting is dat er geen informatie verloren kan gaan door onzorgvuldige documentatie.

4.2.3 De beoordeling

De valideringsfase is de fase die voorafgaat aan de inhoudelijke toetsing en gaat van start als de aanvraag door de opdrachtgever is ingediend. In § 3.3.1 is uitgebreid beschreven wat deze fase inhoudt. Kort samengevat wordt in die fase de rapporterende lidstaat vastgesteld en voert men een eerste check uit op de aanvraag. Tijdens de check kijkt de rapporterende lidstaat of de aanvraag compleet is en of hij onder het toepassingsgebied van de richtlijn valt. Indien er meerdere betrokken lidstaten zijn kunnen zij hierover hun op- en aanmerkingen aanleveren, de eindverantwoordelijkheid ligt echter bij de rapporterende lidstaat zo blijkt uit art. 6 van de Verordening.

In de huidige situatie is elke lidstaat apart bevoegd om de aanvraag van indiening tot goed- of afkeuring zelf te beoordelen. In de nieuwe situatie zal dit bij multinationaal ingediende aanvragen voor klinische proeven niet meer het geval zijn. Hierbij wordt namelijk een

⁶⁷ Verordening klinische proeven, overweging punt 66

⁶⁸ Verordening klinische proeven overweging punt 67

⁶⁹ Stcrt. 2011, 19111 p. 2

rapporterende lidstaat aangesteld die eindverantwoordelijke is voor zowel de valideringsfase als de beoordeling van Deel I, die in de volgende paragraaf nader zullen worden toegelicht.

Beoordeling multinationale aanvragen

Ten opzichte van de huidige situatie zijn er wat betreft multinationale aanvragen een aantal grote verschillen. Ten eerste de te beoordelen aanvraag die in de toekomst in drie onderdelen zal worden opgedeeld. Het eerste onderdeel, Deel I, heeft vooral betrekking op het middel of de middelen die men bij de klinische proef wil gebruiken. Er wordt gekeken of de volksgezondheidsvoordelen opwegen tegen de risico's van de proefpersoon en of de middelen aan de gestelde voorschriften voldoen. Deel II heeft betrekking op zaken van nationale aard zoals patiënteninformatie, kwaliteit van onderzoekers en onderzoekscentra, verzekeringen en mogelijkheden tot schadevergoeding. Onderdeel drie is een ethische toets die naar nationale wetgeving plaatsvindt. Het is natuurlijk niet voor niets dat deze opdeling plaatsvindt. Zoals in het vorige hoofdstuk namelijk al is te lezen, zal Deel I bij multinationaal ingediende aanvragen voortaan door één lidstaat worden beoordeeld. Andere lidstaten waar dezelfde aanvraag is ingediend mogen tijdens het beoordelingsproces wel op- en aanmerkingen aanleveren maar hebben verder geen invloed op de eindbeoordeling van Deel I. Volgens de Verordening wordt geacht dat de betrokken lidstaten instemmen met dit oordeel. De enige escape die de betrokken lidstaten hebben, is een welgegrond beroep op een van de weigeringsgronden (voor weigeringsgronden zie § 3.3.4).

Zowel bij de valideringsfase als bij de beoordeling van deel I verliest een lidstaat veel invloed indien hij alleen betrokken lidstaat is. Waar elk land op dit moment het recht heeft om elke aanvraag zelf geheel te beoordelen, zal in de toekomst dat recht gedeeltelijk bij de rapporterende lidstaat liggen. Onder andere door de CCMO is uitgesproken dat men ambieert om bij 70 studies op jaarbasis rapporterende lidstaat te zijn.⁷⁰

Uiteraard is het voor Nederland mogelijk om in een aantal gevallen als rapporterende lidstaat op te treden, maar vanzelfsprekend is dit niet. Naast Nederland zullen meer landen de positie van rapporterende lidstaat ambiëren en daar aanspraak op maken. Op het moment dat betrokken lidstaten onderling geen overeenstemming bereiken over wie rapporterende lidstaat wordt, dan krijgt de door de opdrachtgever gekozen lidstaat deze positie alsnog. Het kan dus van belang zijn om als land de voorkeur van opdrachtgevers te zijn. Om die voorkeur van de opdrachtgever te krijgen is het van groot belang om snel en efficiënt te werken zonder verlies van kwaliteit. Het waren uiteindelijk vooral de opdrachtgevers die af wilden van alle bureaucratie en administratieve lasten.⁷¹ Bovendien blijkt ook dat vanuit de Verordening criteria zullen volgen waaraan een goede rapporterende lidstaat dient te voldoen. Alhoewel deze criteria nog niet zijn geformuleerd, blijkt uit de gehele Verordening klinische proeven dat men een snelle beoordeling wil van goede kwaliteit.

Tot zover even de veranderingen wat de invloed betreft. Er ontstaat namelijk ook een verschil met betrekking tot de termijnen. Om het overzicht te bewaren wordt eerst het tijdspad bij multinationaal ingediende aanvragen besproken en vervolgens het tijdspad van nationaal ingediende. Zie bijlage vragen.

⁷⁰ B voor een notitie van de CCMO over de 'veranderingen in de beoordeling van geneesmiddelen onderzoek binnen Europa – scenario's toetsingssysteem'. p. 8

⁷¹ Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7. p. 21 e.v.

Bij het indienen van de aanvraag kan de opdrachtgever verzoeken om eerst alleen deel I te laten beoordelen in plaats van de delen I en II tegelijk. Deze optie staat beschreven in art. 11 Verordening klinische proeven. Ondanks de al dan niet parallelle beoordeling, doorloopt de beoordeling van deel I een andere procedure dan deel II en de ethische toets.

Binnen een overkoepelende termijn van 45 dagen zal de beoordeling in drie fases plaatsvinden. De eerste fase heet de initiële beoordeling, in deze fase maakt de rapporterende lidstaat een conceptbeoordelingsrapport van deel I binnen een termijn van 26 dagen. De tweede fase heet de gecoördineerde beoordeling, in deze fase beoordelen alle betrokken lidstaten binnen 12 dagen de aanvraag op basis van het conceptrapport. De laatste fase heet de geconsolideerde beoordeling en in deze fase stelt de rapporterende lidstaat binnen 7 dagen het definitieve rapport op. Bij het opstellen van het definitieve rapport houdt de rapporterende lidstaat rekening met op- en aanmerkingen van de andere betrokken lidstaten. In het geval dat bij de proef een specifiek geneesmiddel onderzocht wordt of een geneesmiddel gebruikt bij een bijzondere therapie, dan kan de rapporterende lidstaat de totale termijn met 50 dagen verlengen. Ook als er behoefte is aan aanvullende informatie, kan de rapporterende lidstaat de beoordelingstermijn verlengen met 31 dagen.

De beoordeling van deel II en de ethische toets worden door alle lidstaten afzonderlijk uitgevoerd. Bij de beoordeling van deel II geldt ook een termijn van 45 dagen met een eventuele verlenging van 31 dagen indien men gegronde redenen heeft om de opdrachtgever om informatie te verzoeken. De beoordelingstermijn van de ethische toets die zowel op aspecten van deel I als deel II betrekking kan hebben, moet verenigbaar zijn met de termijnen die gelden bij de andere twee onderdelen, zo stelt art. 4 Verordening klinische proeven.

Vergeleken met de huidige situatie, komt er meer druk te staan op de toetsende instanties, zeker in het geval dat Nederland rapporterende lidstaat is. Enerzijds moet men deel I binnen 26 dagen beoordelen, dit doorgeven aan de andere lidstaten en vervolgens binnen zeven dagen een definitief beoordelingsrapport opmaken. Bij het vervolmaken van het rapport dient de rapporterende lidstaat rekening te houden met op- en aanmerkingen die de betrokken lidstaten hebben gegeven. Anderzijds moet men op het zelfde moment een gedegen beoordeling geven van deel II en een ethische toets uitvoeren. Ook al bestaat de mogelijkheid dat deel I pas na de beoordeling van deel II moet worden uitgevoerd, wil dat niet zeggen dat daar gebruik van wordt gemaakt. Uit observaties is gebleken dat men vaak zo snel mogelijk de beoordeling achter de rug wil hebben, zodat het onderzoek van start kan gaan. Deze observatie wordt bevestigd door de uitkomsten van het assessment, waaruit blijkt dat men niet blij is met vertraging en eerder een snellere doorstroom wil.⁷²

Beoordeling nationale aanvragen

Ondanks de Europasering van de toetsingsprocedures, zijn er nog altijd aanvragen voor klinische proeven die maar in één land worden ingediend. Voor deze aanvragen is de procedure eenvoudiger dan voor multinationale aanvragen. Dit komt doordat er geen interlandelijke communicatie hoeft plaats te vinden. De termijnen voor de beoordeling van

⁷² Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussels, 17.7. p. 21 e.v.

deel I, deel II en de ethische toets komen overeen met die voor multinationale aanvragen. Bij de beoordeling van deel I hoeft de betrokken lidstaat echter niet met andere lidstaten te overleggen omdat hij de enige betrokken lidstaat is. Geen overleg met andere lidstaten betekent ook dat er geen extra op- en aanmerkingen verwerkt hoeven te worden. Net als nu, zal de beoordeling van nationale aanvragen geheel binnen de verantwoordelijkheid van de desbetreffende lidstaat liggen. Ook blijft de mogelijkheid om één keer vragen te stellen gehandhaafd. De vertraging die dit op kan leveren wordt door de nieuwe Verordening wel beperkt doordat deze een maximale verlengtermijn van 31 dagen voorschrijft. Op dit punt is de wetgever ook strenger naar de indiener toe omdat deze straks ook een verplichte termijn krijgt waarbinnen hij moet reageren. Doet hij dit niet, dan mag de lidstaat ervan uitgaan dat de aanvraag is vervallen.

De gevolgen van de Verordening klinische proeven voor wat betreft de termijnen en de procedure verschillen per aanvraag. Bij aanvragen die multinationaal worden ingediend zijn de verschillen ten opzichte van de huidige procedure aanzienlijk. Er komt een aparte valideringsfase en de inhoudelijke beoordeling wordt in drie delen gehakt. Over de validering en deel I van de aanvraag, zal een rapporterende lidstaat in naam van alle betrokken lidstaten een oordeel vellen. Ondanks dat de betrokken lidstaten wel op- en aanmerkingen mogen aanleveren verliezen zij bij de nieuwe Verordening een deel van hun invloed. Bij nationaal ingediende aanvragen zijn geen andere lidstaten in het spel waardoor de betreffende lidstaat de validering en de beoordeling van deel I niet uit handen hoeft te geven.

Ook ten aanzien van de termijnen zijn de verschillen tussen de huidige situatie en de nieuwe situatie het grootst bij de multinationaal ingediende aanvragen. In plaats van de huidige termijn van 60 dagen komt in principe een termijn van 45 dagen tenzij de opdrachtgever anders beslist. De extra werkdruk bij de multinationale aanvragen ligt echter niet zozeer in de inkorting van de termijn maar in de nieuwe stappen die binnen die termijn moeten worden gezet. In het geval dat Nederland rapporterende lidstaat is, moet zij binnen 26 dagen een conceptrapport opmaken. Vervolgens hebben de betrokken lidstaten 12 dagen om aan de hand van dit rapport op- en aanmerkingen te plaatsen. Tenslotte heeft Nederland nog zeven dagen om deze opmerkingen te includeren in het rapport. Naast deze werkzaamheden moeten alle lidstaten apart nog een oordeel geven over deel II en een ethische toets uitvoeren. De communicatie met de andere betrokken lidstaten en het beoordelen van hun op- en aanmerkingen zijn werkzaamheden die in de huidige situatie en in de nieuwe situatie bij nationaal ingediende aanvragen niet voorkomen.

4.2.4 De ethische commissie

De huidige ethische commissies in Nederland voldoen voor het grootste deel aan de Verordening. Ze omvatten een aanzienlijk aantal personen met grote deskundigheid en onder hen bevindt zich altijd een patiëntvertegenwoordiger. Er is echter een heikel punt: de absolute onafhankelijkheid. Waar commissies op dit moment alleen onafhankelijk moeten zijn van de opdrachtgever, dienen ze straks ook onafhankelijk te zijn van de klinische proeflocatie, van onderzoekers en vrij te zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding, art. 9 lid 1 van de Verordening.⁷³

⁷³Verordening Klinische proeven, overweging punt 18

4.2.5 Beroepsmogelijkheid

Een land moet een beroepsmogelijkheid bieden indien zij weigert aan een klinische proef 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, art. 23 WMO. 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 rechtbank in beroep gaan op grond van hoofdstuk 8 Awb. In hoeverre het huidige systeem gehandhaafd kan blijven heeft te maken met de manier waarop toetsing in de toekomst wordt georganiseerd.

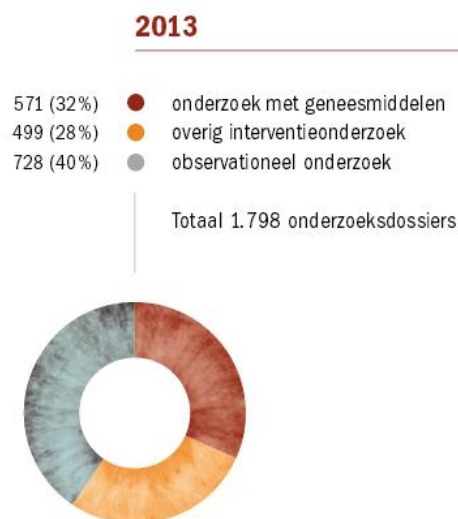
4.2.6 Overgangperiode

Op het moment dat een verzoek om toelating van een klinische proef vóór de datum van inwerkingtreding is gedaan, blijft daarvoor de huidige wetgeving, die gebaseerd is op de Richtlijn 2001/20/EG, van toepassing.⁷⁴

4.3 Het nieuwe toetsingstijdperk in Nederland

Dat er een aantal verschillen zijn tussen de huidige werkwijze en de werkwijze zoals die in de Verordening klinische proeven wordt beschreven mag duidelijk zijn. Voordat ingegaan wordt op de aanpassing van de huidige structuur aan de nieuwe structuur, is het van belang om alles weer even in perspectief te plaatsen. Zoals eerder al werd aangegeven is onderzoek met geneesmiddelen maar een onderdeel van het totaal aantal onderzoeken dat in Nederland wordt getoetst. In figuur 1.0⁷⁵ is te zien dat in het jaar 2013 in totaal 1798 onderzoeken zijn beoordeeld. Van dit totaal was 32% geneesmiddelenonderzoek.⁷⁶ Het overgrote deel van het onderzoek dat in Nederland beoordeeld wordt, zal dus niet onder het toepassingsgebied van de nieuwe Verordening vallen.

Nu de positie van geneesmiddelenonderzoek binnen Nederland in perspectief is geplaatst, kunnen de verschillende organisatiemogelijkheden worden besproken. Tot voor kort behoorde het scenario waarin één organisatie voor genees- en hulpmiddelen gevormd zou worden uit de huidige betrokken instanties nog tot de mogelijkheden. De minister van VWS heeft hier onderzoek naar laten doen en uit dat rapport is gebleken dat een dergelijke organisatie nu geen grote meerwaarde zou hebben.⁷⁷ De minister van VWS heeft het



Figuur 1.0

⁷⁴ Artikel 98 lid 1 jo art. 96 lid 1 jo art. 99 Verordening Klinische proeven; Er zal nog een overgangperiode van toepassing zijn op klinische proeven die tussen 6 tot 18 maanden na de datum van bekendmaking van de functionele EU-portal en EU-database. Dit is opgenomen in art. 96 lid 2 van de Verordening, dit lid is echter nog niet afgeschreven en moet nog nader worden ingevuld. Om die reden wordt het uit de tekst weggelaten.

⁷⁵ Afbeelding afkomstig uit CCMO, 'Jaarverslag 2013', Den Haag 2013. p.

⁷⁶ CCMO, 'Jaarverslag 2013', Den Haag 2013. p. 10

⁷⁷ R. Plu en H van Vliet, 'Centraliseren, samenwerken, of ...? Onderzoek naar de mogelijkheden tot de vorming van één centrale organisatie voor registratie en kwaliteit van genees- en medische hulpmiddelen', Barneveld: Significant 2014.

rapport op 24 april jongstleden aangeboden aan te tweede kamer. In haar begeleidende brief geeft ze duidelijk aan het eens te zijn met de conclusie die uit het onderzoek is voortgevloeid en geen initiatieven te zullen nemen ter verwezenlijking van een centrale organisatie.⁷⁸

Uit de verschillende notities⁷⁹ en gesprekken⁸⁰ over de nieuwe organisatie van toetsing bij geneesmiddelenonderzoek, bleken de volgende scenario's terug te komen als mogelijkheden:

1. Beoordeling deel I en deel II loskoppelen

In de praktijk betekent dit dat één centrale instantie deel I van de aanvraag beoordeelt en dat deel II van de aanvraag beoordeeld zal worden door de perifere ethische commissies. Waarschijnlijk zal de ethische toets dan ook door de ethische commissies worden uitgevoerd omdat dit net als deel II een nationale aangelegenheid is.

2. Landelijke Commissie

Deze commissie wordt dan bevoegde instantie voor het beoordelen van geneesmiddelenonderzoek. Als het om een multinationale studie gaat dan zal de landelijke commissie in ieder geval de bevoegde instantie voor de beoordeling van Deel I van de aanvraag zijn. De samenstelling van de landelijke commissie zou kunnen bestaan uit leden van de lokale METC's, leden van de CCMO en wellicht nieuwe leden. Een variatie hierop is een tweedeling tussen multinationale en nationale aanvragen. De multinationale aanvragen zouden dan bij de landelijke commissie thuishoren en de nationale aanvragen zouden net als voorheen bij de perifere commissies kunnen worden ondergebracht.

3. Handhaving huidige systeem

In hoofdstuk 2 is aan bod gekomen hoe het huidige systeem in Nederland werkt. Kort samengevat kan een onderzoeker in de meeste gevallen zijn aanvraag tot beoordeling indienen bij een METC. De CCMO is het bevoegde orgaan bij onderzoek dat valt onder artikel 2 lid 2 onder 2, 3 en 4 WMO jo artikel 1 Bcb. Praktisch gezien zullen de ethische commissies en de CCMO de aanvragen voor geneesmiddelenonderzoek blijven beoordelen net als voorheen maar dan uiteraard binnen de nieuwe termijnen.

4.3.1 De opties bekeken vanuit de Verordening klinische proeven

De Verordening zegt veel over de werkwijze die men bij de uitvoering ervan aan moet houden. Over de interne organisatie van lidstaten is echter veel minder te vinden. Van de lidstaten wordt als het ware verwacht dat ze een systeem hebben waarmee ze zichzelf aan de gestelde termijnen en de werkwijze kunnen houden. Daarnaast moet er een interne beroepsmogelijkheid zijn en niet onbelangrijk: een nationaal aanspreekpunt ter bevordering van de communicatie naar buiten. Iets anders waarmee bij alle mogelijkheden rekening moet worden gehouden is een bepaalde mate van flexibiliteit. Deze flexibiliteit is nodig om aanvragen op tijd te kunnen valideren en te beoordelen. In de huidige praktijk komen

⁷⁸Kamerbrief minister Schippers VWS 24-4-2014

⁷⁹Bijlage B en bijlage C

⁸⁰Bijlage D

commissies een keer in de zoveel tijd bij elkaar. De frequentie waarmee dit gebeurt verschilt, maar heeft te maken met de hoeveelheid beoordelingen die moet worden uitgevoerd.

De eerste optie waarbij deel I centraal en deel II decentraal getoetst worden lijkt op de organisatie die in veel Europese lidstaten gehanteerd wordt. Bij deze organisatievorm is het verplichte nationale aanspreekpunt prima in te bouwen bij de centrale instantie die de toetsing van deel I uitvoert. Daarnaast wordt de werklast uitgesmeerd over twee commissies die beide een onderdeel van de gehele aanvraag beoordelen. Voor de interlandelijke communicatie die bij multinationalaal ingediende aanvragen gevoerd moet worden over deel I zijn de lijnen kort. Voor wat betreft het bezwaar- en beroep systeem lijken ook geen grote problemen te ontstaan. Als de centrale instantie los zal staan van de CCMO kan de opdrachtgever net als bij oordelen van andere METC's, terecht bij de CCMO voor administratief beroep. Mocht de centrale instantie onderdeel worden van de CCMO, dan zou de weg van een intern bezwaar bij de CCMO en vervolgens beroep bij de rechtbank tot de mogelijkheden behoren.

Het zwakke punt van de organisatievorm is de opsplitsing van de beoordeling en de verdeling ervan over twee aparte commissies. In Nederland is men namelijk van mening dat de kwaliteit van de toetsing juist ligt in de 'decentrale toetsing'.⁸¹ In Engeland heeft de opgesplitste beoordeling in 2006 bovendien geleid tot een situatie waarin zes gezonde proefpersonen ternauwernood aan de dood zijn ontsnapt.⁸² Indien deze organisatievorm zou worden aangenomen dan zou de toegevoegde waarde van de Nederlandse toetsingsstructuur op dat gebied teniet gaan.

De tweede optie is de oprichting van een landelijke commissie die de multinationale aanvragen beoordeelt en het behoud van de perifere commissies voor de nationale aanvragen. Ook deze optie is goed te rijmen met het nationale aanspreekpunt, dit zou namelijk gekoppeld kunnen worden aan de landelijke commissie als bijvoorbeeld een secretariaat. Bovendien zorgt de verdeling van de aanvragen over verschillende commissies ook voor een verspreiding van de werklast. Er is echter een scenario waar rekening mee dient te worden gehouden. Het kan namelijk zo zijn dat een opdrachtgever die een aanvraag alleen bij Nederland heeft ingediend, later andere landen wil toevoegen. In dat geval wordt Nederland rapporterende lidstaat en ligt het dossier bij een van de perifere commissies. Deze constructie zou kunnen leiden tot verwarring en een verlies van overzicht aangezien het uitgangspunt is dat de landelijke commissie multinationale aanvragen beoordeelt. Het zou dan natuurlijk zo kunnen zijn dat perifere commissies zo'n aanvraag terugkoppelen naar de landelijke commissie. Dit leidt echter weer tot extra stappen die kostbare tijd in beslag nemen.

In principe lijkt ook bij deze mogelijkheid geen probleem te bestaan voor de bezwaar- en beroep mogelijkheid. In principe kan de opdrachtgever net als tegen oordelen van de METC's ook tegen oordelen van de landelijke commissie in beroep bij de CCMO.

De derde en laatste optie is het behouden van de huidige organisatievorm. Hierbij moet echter wel een nationaal aanspreekpunt worden georganiseerd. Bij deze vorm zou men ervoor kunnen kiezen om het nationale aanspreekpunt als verdeelstation te gebruiken

⁸¹ CCMO, *'Toetsing en toezicht in de toekomst Rapport toekomst van toetsen'*, Den Haag: CCMO, 2009 p. 12-13.

⁸² CCMO, *'Toetsing en toezicht in de toekomst Rapport toekomst van toetsen'*, Den Haag: CCMO, 2009 p. 12-13.

aangezien daar alle aanvragen binnen zullen komen. De samenwerking tussen de perifere toetsingscommissies en het nationale aanspreekpunt zal er in ieder geval anders uitzien dan bij de organisatievormen die eerder zijn besproken. Bij die organisatievormen heeft het nationale aanspreekpunt een meer directe betrekking met de commissie die multinationale aanvragen beoordeelt. Deze directe betrekking levert voordelen op bij de communicatie die binnen korte termijnen met andere lidstaten moet plaatsvinden. Het secretariaat is namelijk direct in staat om de stukken op te stellen en ze via de portal bij de juiste partijen aan te bieden. Het niet aanwezig zijn van tussenpartijen en extra administratieve stappen levert tijdswinst op. Indien de huidige situatie wordt behouden zullen beoordelingsrapporten en andere documenten worden opgesteld door de secretariaten van de verschillende perifere commissies. Vervolgens moeten de stukken naar het nationale aanspreekpunt, die ze tenslotte uitzet naar de juiste partijen. Met andere woorden: er zijn meer administratieve stappen nodig en ook meer samenwerking van verschillende partijen om de aanvraagprocedures te doorlopen. Tenslotte is ook hier de huidige beroepsmogelijkheid gewoon toe te passen.

4.3.2 Conclusie betreft de organisatievormen

In principe bieden alle opties mogelijkheden voor de toekomst. Het is daarom voor de beoordeling van belang om terug te vallen op de basis waarvoor in Nederland ooit de beoordeling van onderzoek is ingevoerd: dat was enerzijds om enige garanties te bieden aan de proefpersoon en anderzijds om garanties te bieden voor de betrouwbaarheid van het onderzoek.⁸³ Hiervoor dient een degelijke toets te worden uitgevoerd en de termijnen die de Verordening klinische proeven hanteert maken dit tot een uitdaging. De twee mogelijkheden waarbij voor een centrale toetsing wordt gepleit bieden enerzijds mogelijkheden om korte lijnen te creëren met het nationale aanspreekpunt en daardoor indirect met de andere lidstaten. De vraag is echter hoe frequent deze centrale commissies bij elkaar kunnen komen. Bovendien kunnen aanvragen ook niet altijd 'doorgeschoven' worden naar een volgende vergadering, indien de eerstvolgende vergadering te vol is. Een ander punt is de onzekerheid over de exacte werklust. Op dit moment zeggen de cijfers dat 47% van het totaal aantal ingediende geneesmiddelenonderzoeken multinationaal is.⁸⁴ Dit zijn ongeveer 235 te beoordelen aanvragen wat een groot aantal is voor één commissie. Daarnaast blijkt uit de overweging bij de Verordening klinische proeven dat er een globaliserende tendens op gang is⁸⁵, hetgeen kan betekenen dat het huidige aantal gaat stijgen.

Bij efficiënt gebruik van het bestaande netwerk van perifere commissies is frequentie geen punt. Er is meer flexibiliteit omdat gekozen kan worden uit verschillende commissies, zou de ene commissie het te druk hebben of niet op tijd vergaderen, dan kan een andere commissie opgeroepen worden. Bovendien kan bij deze mogelijkheid ook het bestaande bezwaar- en beroep systeem blijven bestaan. Eventueel kunnen kwaliteitseisen of minimeisen aan de METC's worden gesteld om deel te mogen zijn van het netwerk voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek.

Mocht frequentie van bijeenkomsten geen punt probleem zijn, dan zouden de directe lijnen van de commissie met het aanspreekpunt en daardoor met de lidstaten doorslaggevend kunnen zijn bij de organisatiekeuze. In dat geval zouden de opties waarbij gebruik wordt

⁸³ *Kamerstukken II 1991/92, 22 588, 3, p. 3 (MvT),*

⁸⁴ *Bijlage B p. 3*

⁸⁵ *Verordening klinische proeven, overweging punt 4.*

gemaakt van een centrale commissie voor de hand liggen. Beide opties hebben echter een nadeel. Bij een landelijke commissie voor multinationale aanvragen en de perifere commissies voor de nationale aanvragen dient men rekening te houden met het scenario waarin een nationale aanvraag door de toevoeging van een lidstaat, een multinationale aanvraag kan worden. Of en zo ja in welke omvang dit een probleem zou kunnen zijn is niet duidelijk. Waarschijnlijk is een probleem al te voorkomen door een duidelijk beleid te maken op dit gebied. Het nadeel dat aan een aparte beoordeling van deel I en deel II door verschillende commissies kleeft is duidelijk. Dit is namelijk geïllustreerd door het incident dat in Engeland heeft plaatsgevonden in 2006. Gesteld wordt dan ook dat deze keuze niet voor de hand ligt, omdat men dan zou kiezen voor een organisatievorm waarbij aannemelijke vermoedens bestaan dat hierdoor de kwaliteit van de toetsing kan verslechteren.

Hoofdstuk 5 Conclusies en Aanbevelingen

Het begon allemaal bij de vraag welke gevolgen de invoering van de Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG) zou hebben voor de organisatie van en werkwijze bij toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek door de op basis van de WMO bevoegde toetsingscommissies. In dit hoofdstuk zullen de conclusies op een rij worden gezet en vervolgens een aantal aanbevelingen worden gedaan.

5.1 Conclusies

Het eerste dat geconcludeerd kan worden is dat de Verordening klinische proeven op het moment dat ze in werking treedt van directe toepassing is op het individu en daarmee op de Nederlandse toetsingsprocedure.

Communicatie via EU-portaal

In Europa komt een 'EU-portaal' met een daaraan gekoppelde 'EU-databank'. Alle communicatie tussen opdrachtgevers, lidstaten en andere betrokken organen zal via dit EU-portaal gaan plaatsvinden. Deze verplichte communicatie via het EU-portaal zal niet alleen gelden voor studies die multinationalaal worden ingediend maar ook voor nationaal ingediende studies. Er vindt in de huidige situatie wel direct contact plaats tussen de toetsende instanties en de opdrachtgevers en onderzoekers. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de Nederlandse werkwijze waarbij men direct communiceert met betrokkenen dus zal moeten worden aangepast en dat van directe communicatie met de betrokkenen voornamelijk op indirecte communicatie via het EU-portaal wordt overgestapt.

Een nationaal aanspreekpunt

De Verordening klinische proeven heeft als uitgangspunt dat alle lidstaten één nationaal aanspreekpunt moeten aanwijzen, ongeacht het aantal organen dat bij de beoordeling betrokken is. In de huidige situatie communiceren METC's en de CCMO direct met de opdrachtgevers. Als het aan de Verordening ligt, zal de communicatie in de toekomst voornamelijk verlopen via het nationale aanspreekpunt. Met name de communicatie die Nederland 'binnenkomt' moet gericht kunnen zijn aan één instantie zijnde: het nationale aanspreekpunt. Men zal de Nederlandse werkwijze zo moeten aanpassen dat een nationaal aanspreekpunt daarin kan worden geïntegreerd. Waar de communicatie bij het aanspreekpunt binnenkomt, zal deze vervolgens moeten worden doorgezet naar de juiste partijen. Hiervoor zijn precisie en snelheid een vereiste.

Naast de communicatieve taak binnen Nederland, zal het nationale aanspreekpunt ook deel gaan nemen in een Europese coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven. Deze adviesgroep zal zich bezig houden met de ervaringen die worden opgedaan bij de toepassing van de Verordening, de ondersteuning bieden bij de samenwerking tussen lidstaten en met het formuleren van criteria waaraan een rapporterende lidstaat moet voldoen. Geconcludeerd kan worden dat voor de uitvoering van dit veelzijdige takenpakket, een bemanning nodig is met voldoende expertise en mankracht.

De beoordeling

De beoordeling geschiedt op dit moment in elke lidstaat afzonderlijk ongeacht of dezelfde aanvraag ook bij andere lidstaten is ingediend. Ten opzichte van één toetsingsprocedure in de huidige situatie kunnen er in de toekomst twee soorten procedures worden onderscheiden. Namelijk een procedure bij nationaal ingediende aanvragen en een procedure bij multinationalaal ingediende aanvragen.

Geconcludeerd kan worden dat de termijnen, die gelden bij aanvragen van klinische proeven en substantiële wijzigingen, gaan veranderen. Veelal worden de termijnen korter en komen er verschillende ‘tussentermijnen’ die horen bij nieuwe fases van de beoordeling. Daarnaast wordt de inhoudelijke beoordeling opgesplitst in drie verschillende onderdelen. Deze nieuwe opsplitsing is vooral bij multinationale aanvragen cruciaal doordat het eerste onderdeel (deel I) op Europees niveau beoordeeld zal worden. Hierbij zal een rapporterende lidstaat aangewezen worden die eindverantwoordelijke is voor het beoordelingsrapport van deel I. Binnen Nederland zal de nodige herstructurering in de organisatie en werkwijze bij de toetsing van klinische proeven nodig zijn. Vooral bij multinationale aanvragen zal een nieuwe werkwijze geformuleerd moeten worden. Enerzijds om de interlandelijke communicatie te kunnen integreren en anderzijds om de haalbaarheid van de nieuwe termijnen te bewerkstelligen.

Organisatiemogelijkheden

De volgende organisatiemogelijkheden worden op dit moment overwogen om in Nederland handen en voeten te geven aan de uitvoering van de Verordening klinisch proeven:

1. *Het loskoppelen van de beoordeling van deel I en deel II:* deel I zou door een centrale instantie beoordeeld moeten worden en deel II door de bestaande perifere commissies.
2. *Landelijke commissie voor multinationale aanvragen:* voor nationale aanvragen blijven de perifere commissies bevoegd en voor de multinationale aanvragen zal een landelijke commissie worden ingericht. Toetsing van de onderdelen vindt collectief bij één commissie plaats.
3. *Handhaving huidige systeem:* de commissies en de CCMO zullen net als nu alle aanvragen voor geneesmiddelenonderzoek blijven beoordelen.

Uit de bestudering van de Verordening bleek zij op drie punten duidelijke organisatorische verplichtingen stelde. Zo is een lidstaat verplicht om voor bepaalde besluiten een beroepsmogelijkheid te verschaffen, zal elke lidstaat een nationaal aanspreekpunt moeten organiseren en worden eisen gesteld aan de samenstelling en aan de leden van een ethische commissie.

Met betrekking tot de hierboven genoemde organisatiemogelijkheden kan geconcludeerd worden dat het eerste en het tweede systeem de meest directe aansluiting kunnen vinden bij het nationale aanspreekpunt. Bij de eerste optie zou het nationaal aanspreekpunt onderdeel van de centrale instantie kunnen zijn en bij de tweede optie zou het als secretariaat van de

landelijke commissie kunnen fungeren. Bij de derde optie zal de verhouding er anders uit zien aangezien alle perifere commissies een eigen organisatie zijn. Bij een goede inrichting van het aanspreekpunt en strakke regels en procedures voor wat betreft de communicatie zouden ook de perifere commissies aan kunnen sluiten bij het nationale aanspreekpunt.

Wat betreft de bezwaar- en beroep mogelijkheden kan zonder meer worden geconcludeerd dat deze bij de derde optie goed geregeld zijn. Ook voor de eerste en tweede optie zijn er mogelijkheden om een degelijke bezwaar- en beroep mogelijkheid te creëren. Hierbij is echter wel belangrijk om te bepalen in welke mate de CCMO een rol heeft in de centrale instantie en de landelijke commissie. Mocht zij hier los van staan net als van de METC's in de huidige structuur, dan zou een mogelijkheid tot administratief beroep bij de CCMO mogelijk zijn. Indien de CCMO wel directe banden heeft met de centrale instantie of de landelijke commissie, dan zou de bezwaar- en beroepsmogelijkheid die geldend is voor de CCMO hier dienst kunnen doen.

Geconcludeerd wordt dat op het eerste gezicht de tweede optie het meest voor de hand ligt. De optie is namelijk heel goed te combineren met een nationaal aanspreekpunt waardoor de communicatielijnen zo kort mogelijk zijn. Hierdoor hoeven minder administratieve stappen gezet te worden in verhouding met bijvoorbeeld de derde optie waarbij meer afstand bestaat tot het nationale aanspreekpunt. Waarom de tweede 'centrale' optie beter is dan de eerste heeft te maken met de kwaliteit. De organisatiestructuur van de eerste optie wordt in een aantal landen gebruikt en heeft al eens geleid tot grove fouten. De collectieve toetsing door één commissie blijkt een meerwaarde te hebben. Zowel de collectieve toetsing als de korte communicatiebanden worden het beste verenigd in de tweede optie.

Bij de bovenstaande verantwoording moet echter wel een kanttekening worden geplaatst. Er is namelijk geen exacte duidelijkheid over de uiteindelijke werklast waar de landelijke commissie mee te maken krijgt. Bij een te grote werklast is de kans groter dat termijnen worden overschreden met eventuele stilzwijgende toestemming tot gevolg. Daarnaast zou tijdgebrek kunnen leiden tot vermindering van toetsingskwaliteit. Indien aannemelijk is dat deze situatie gaat ontstaan, zou de derde optie toch de voorkeur moeten genieten. Door de verdeling van aanvragen over het netwerk van METC's kan het probleem van een te grote werklast namelijk goed ondervangen worden. Gesteld wordt dat hoewel de derde optie meer omslachtig is dan de tweede optie, dit niet opweegt tegen de voorziene problemen met de eerste optie.

Tenslotte kan geconcludeerd worden dat de huidige samenstelling van ethische commissies in Nederland bijna geheel voldoet aan de Verordening. Ze omvat een aanzienlijk aantal personen met grote deskundigheid en onder hen bevindt zich altijd een patiëntvertegenwoordiger. Er is echter een heikel punt: de absolute onafhankelijkheid. Waar commissies op dit moment alleen onafhankelijk moeten zijn van de opdrachtgever, dienen ze straks ook onafhankelijk te zijn van de klinische proeflocatie, van onderzoekers en vrij te zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding. In Nederland zijn in de huidige praktijk niet alle commissieleden en commissies onafhankelijk van de proeflocatie. Bij de toewijzing van de aanvragen dienen in de toekomst dus striktere regels te worden gesteld ten aanzien van de onafhankelijkheid.

5.2 Aanbevelingen

Om ervoor te zorgen dat de communicerende instanties op een juiste manier gebruik zullen maken van het Europese portaal / databank, wordt aanbevolen om een duidelijk protocol op te stellen waarin regels zijn opgenomen over wie in bepaalde situaties met welke partijen mag communiceren.

Daarnaast wordt met betrekking tot goed gebruik van het EU-portaal en EU-databank aanbevolen dat partijen die daarmee moeten werken een cursus krijgen. Op die manier leren mensen op een juiste manier om te gaan met deze nieuwe techniek en lijkt het aannemelijk dat zij hierdoor minder snel teruggrijpen op oude vertrouwde manieren om te communiceren.

Een laatste aanbeveling met betrekking tot het gebruik van het EU-portaal en de EU-databank is het opstellen van een overzichtelijk handboek waarin stapsgewijs alle benodigde informatie is opgenomen om met het portaal en de databank te kunnen werken.

Om duidelijk en overzichtelijk te maken hoe de nieuwe beoordelingsprocedures in elkaar zitten en om duidelijk te krijgen welke communicatie op welk moment met wie gevoerd moet worden, is het aan te bevelen om hierover een handboek op te stellen. In dit handboek zouden per procedure de werkzaamheden kunnen worden beschreven van de betrokken partijen.

Met betrekking tot de verschillende mogelijkheden wordt aanbevolen om een onderzoek te doen naar de werklast waarmee een eventuele landelijke commissie geconfronteerd zal worden op het moment dat deze aanvragen gaat beoordelen. Daarnaast zou ook onderzoek gedaan kunnen worden naar de frequentie waarmee een commissie als deze bij elkaar kan komen. Dit onderzoek kan bijdragen aan een goed onderbouwde keuze tussen de verschillende organisatiemogelijkheden.

Tenslotte wordt een aanbeveling gedaan ten aanzien van de METC's. Om de onafhankelijkheid van de commissieleden ten opzichte van de onderzoeksinstellingen en de onderzoekers bij geneesmiddelenonderzoek te bewerkstelligen zou een protocol kunnen worden opgesteld. In dit protocol kan men dan bepalingen opnemen over de onafhankelijkheid en over eventuele overdracht van een dossier op het moment dat niet aan de onafhankelijkheid kan worden voldaan.

Evaluatie

In dit rapport is onderzoek gedaan naar de gevolgen van de Verordening klinische proeven voor de organisatie en werkwijze bij toetsing van medisch wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek door de op basis van de WMO bevoegde toetsingscommissies. Op deze vraag kon maar gedeeltelijk een antwoord worden gegeven doordat nog niet bekend is op welke manier Nederland haar toetsingsstructuur gaat inrichten. Hierop is ingespeeld door de verschillende organisatiemogelijkheden die nu onderwerp zijn bij de verkenningen, toe te lichten. Daarnaast zijn ook de mogelijke implicaties of juist mogelijkheden van deze vormen bekeken vanuit het kader dat de nieuwe Verordening biedt. Op het moment dat men in Nederland daadwerkelijk een beleidskeuze heeft gemaakt op het gebied van de toetsingsstructuur voor geneesmiddelenonderzoek zou een vervolgonderzoek mogelijk zijn. In dat onderzoek zou men dieper in kunnen gaan op de gekozen structuur en de daarmee samenhangende gevolgen. Bovendien kunnen de aanbevelingen dan ook meer gericht zijn tot specifieke partijen omdat hier dan meer duidelijkheid over is.

Tenslotte kan in de toekomst ook onderzoek kunnen worden gedaan naar hoe de toetsende instanties hun nieuwe werkwijze voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek het beste kunnen rijmen met de werkwijze die zij dienen te hanteren bij ander WMO-plichtig onderzoek.

Literatuurlijst

Amtenbrink & Vedder 2013

F. Amtenbrink en H.H.B. van Vedder, *Recht van de Europese Unie*, Den Haag: Bju 2013

Hawley 2009

Hawley, *Ethiek in de klinische praktijk*, Amsterdam: Pearson education benelux 2009

Petryna 2005

A. Petryna, 'Ethical variability: Drug development and globalizing clinical trials', *American Ethnologist* 2005, volume 32

Shuster 1998

E. Shuster, 'The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and human rights', *THE LANCET* 1998, volume 351

Van Veen, Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2009

E.B. van Veen, 'De implementatie van Richtlijn 2001/20/EC in Europa', *Tijdschrift voor gezondheidsrecht* 2009, 6-Oktober

Digitale bronnen

'Wat is epilepsie?'

<www.epilepsie.nl> (zoek op *informatie*) laatst geraadpleegd op 25-05-2014

'Onderzoek naar nieuw medicijn om epilepsie te behandelen'

<www.epilepsiefonds.nl> (zoek op *retigabine* en *geneesmiddel*) laatst geraadpleegd op 25-05-2014

'Erkende METC's'

<www.ccmo.nl> (zoek op *Erkende METC's* en *overzicht*) laatst geraadpleegd op 25-05-2014

Overzicht erkende METC's

<www.zboregister.nl> (ga naar *Overzicht per ministerie* en vervolgens naar *Ministerie Volksgezondheid welzijn en sport* en tenslotte daaronder naar *Medisch Ethische toetsingscommissies*) laatst geraadpleegd op 20-05-2014

'WMA, Declaration of Helsinki; recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects'

<www.wma.net> (zoek op: *about us*, dan *'history'* en tenslotte *'declaration of helsinki'*) laatst geraadpleegd op 23 mei 2014

'Heldere regels: Betere bescherming voor patiënten'

<www.europarl.europa.eu> (zoek op 'nieuws', 'laatste nieuws', 'persbericht', kies 'plenaire vergaderingen' en kies 'Plenaire vergadering van 02/04/2014 tot 03/04/2014') laatst geraadpleegd op 20-05-2014

Rapporten

CCMO

CCMO, 'Jaarverslag 2013', Den Haag: 2013

CCMO

CCMO, 'Toetsing en toezicht in de toekomst Rapport toekomst van toetsen', Den Haag: CCMO, 2009 p.

Dute

J.C.J. Dute e.a., Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Reeks evaluatie regelgeving: deel 17, Den Haag: ZonMw 2004.

EMA

Report of the European Commission-European Medicines Agency Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future, London: EMA 2007.

Europese Commissie

Impact assessment report on the revision of the "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC. Brussel: 2012

Plu & Van Vliet

R. Plu en H van Vliet, 'Centraliseren, samenwerken, of ...? Onderzoek naar de mogelijkheden tot de vorming van één centrale organisatie voor registratie en kwaliteit van genees- en medische hulpmiddelen', Barneveld: Significat 2014.

Stukart

M.J. Stukart e.a., *Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Reeks evaluatie regelgeving: deel 30, Den Haag: ZonMw 2012.

Notities

CCMO

CCMO, 'CCMO-notitie therapeutisch versus niet-therapeutisch', Den Haag: CCMO, 2013

CCMO

'CCMO, 'CCMO-notitie definitie medisch wetenschappelijk onderzoek', Den Haag: CCMO, 2005