

Toezicht op het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen: het in kaart brengen van een multi-centered speelveld

Augustus 2015

Dr. K.J. (Kor) Grit

Drs. J.C.F (Jacqueline) van Oijen

Dit onderzoek is uitgevoerd in de Academische Werkplaats Toezicht. In deze werkplaats werken samen ZonMw, de IGZ en vier kennisinstututen: IQ healthcare (RadboudUmc), instituut Beleid & Management Gezondheidszorg (Erasmus Universiteit Rotterdam), NIVEL (Utrecht) en EMGO+ (VUmc). In de Academische Werkplaats Toezicht wordt een door ZonMw gefinancierd onderzoeksprogramma uitgevoerd naar de effectiviteit van toezicht en de determinanten daarvan. Doel van het onderzoek is een bijdrage te leveren aan de verbetering en vernieuwing van het toezicht.

Voorwoord

De Academische Werkplaats (AWT) biedt een forum om het onderzoeksprogramma Effectief Toezicht van ZonMw uit te diepen zowel vanuit een opleidings-, onderzoeks- als praktijkperspectief. Binnen de AWT werkt de IGZ samen met vier kennisinstituten, te weten: iBMG, EMGO+, IQ healthcare en NIVEL. Het onderzoeksprogramma Effectief Toezicht beoogt een bijdrage te leveren aan [a] de transparantie en verantwoording van de IGZ en [b] kennis te vergaren op basis waarvan de Inspectie strategische keuzes kan maken en [c] de professionalisering van het toezicht.

Eén van de onderzoekslijnen in de AWT betreft de zogenaamde ‘Klein maar Fijn projecten’. Het in dit rapport beschreven ‘Klein maar Fijn project’, uitgevoerd door iBMG, is gericht op toezicht op WMO-plichtig onderzoek. Voor de Inspectie is dit werkveld arbeidsintensief omdat het toezicht studiespecifiek is. Daarnaast wordt een deel van het medisch-wetenschappelijk onderzoek op meerdere locaties uitgevoerd waarbij tal van actoren zijn betrokken. Hoewel dit project primair gericht is op het werk van de Inspectie, wordt ook uitvoerig gekeken naar de buitenwereld, de actoren rondom de Inspectie die het speelveld mede vorm en inhoud geven. Naast het bestuderen van de inspectiewerkzaamheden van de IGZ is ook gekeken naar de positie van de IGZ en de relaties die zij met andere actoren onderhoudt.

Het rapport levert conclusies en aanbevelingen op over hoe het toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen effectiever en efficiënter kan worden ingericht en de rol van IGZ hierbij. Deze zijn beschreven in hoofdstuk 8 en dit hoofdstuk kan als bijzonderlijk deel van dit rapport worden gelezen. De hoofdstukken 1 – 7 leveren de bouwstenen voor deze conclusies en aanbevelingen. De theoretische bouwstenen worden gevormd door de toezichttheorie, het wetgevend kader en een beschrijving van het veld van spelers en de internationale context. De empirische bouwstenen gaan in op onderwerpen als de taakverdeling en de uitvoering van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek.

Wij willen onze respondenten, de medewerkers van IGZ en de partijen betrokken bij het WMO-plichtig onderzoek, bedanken voor het in ons gestelde vertrouwen, de bereidheid om ons te woord te staan en het kritisch meelezen van de onderzoeksresultaten. Tevens willen wij de studentassistenten Eva Klaasman en Amanda Christianen bedanken voor hun ondersteuning bij de literatuurstudies gericht op het wettelijke kader en de internationale context. Katharina Paul en Sam Adams bedanken we voor hun belangrijke rol bij de start en de eerste fase van het onderzoek, zoals het opstellen van de projectaanvraag en het opstarten van het empirische onderzoek. Tot slot bedanken wij de leden van de Begeleidingscommissie voor hun waardevolle commentaren tijdens de voortgangsrapportage en het eindrapport van dit project.

Rotterdam, 2015

Samenvatting

De Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) beoogt de belangen van proefpersonen en patiënten te beschermen zodat zij er op kunnen vertrouwen dat klinisch onderzoek zorgvuldig en deskundig wordt opgezet, getoetst en uitgevoerd. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is belast met het toezicht op deze wet. Uit een recente wetsevaluatie naar de WMO is naar voren gekomen dat toezicht op het onderzoek dat hieronder valt, verbeterd kan worden. De IGZ wil het toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO-plichtig onderzoek) effectiever en efficiënter inrichten.

Toezicht op WMO-plichtig onderzoek is bijzonder, omdat het plaatsvindt in een veld met diverse spelers en meerdere locaties. Het toezicht is daardoor arbeidsintensief. Er is weinig onderzoek gedaan naar deze vorm van toezicht waardoor het noodzakelijk en wenselijk is de kennis op dit gebied te vergroten. Daarom is in dit Klein maar Fijn project van de Academische Werkplaats Toezicht een verkennende studie uitgevoerd, waarmee het veld, de spelers, de werkprocessen en de bijbehorende knelpunten in kaart worden gebracht. Dit kan als een spiegel voor de IGZ en andere spelers dienen en genereert vragen en aandachtspunten voor vervolgonderzoek op dit gebied. De onderzoeksvraag luidt:

Welke context, processen en condities beïnvloeden de effectiviteit van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in de huidige praktijk?

Het onderzoek omvat twee delen. Ten eerste is desk research uitgevoerd naar het wettelijk kader en de beleidstheorie. Middels een reconstructie van de beleidstheorie worden de veronderstellingen waarop het beleid berust zichtbaar gemaakt. Hier betreft het dan de veronderstellingen die ten grondslag hebben gelegen aan de totstandkoming van de WMO en ander relevante wetgeving. Het tweede deel van het onderzoek zoomt in op de toezichtspraktijk. Voor dit deel zijn interviews (n=35) gehouden met inspecteurs, ketenpartners (CCMO, CBG), toetsingscommissies, VWS en veldpartijen (profit en non-profit) en zijn observaties gedaan bij vier inspectiebezoeken en een meldingenoverleg.

Beleidstheorie en wettelijk kader

Er bestaat geen eenduidige toezichttheorie voor toezicht op WMO-plichtig onderzoek. Wel zijn bepaalde patronen te herkennen. Een belangrijk kenmerk is dat veel actoren betrokken zijn bij het toezicht op WMO-plichtig onderzoek. Naast de IGZ zijn er andere publiekrechtelijke toezichthoudende organen (CCMO/METC's en CBG) actief op dit terrein. Bij overtredingen kan het OM handhavend optreden en er kan bij handelen in strijd met de tuchtnormen van de Wet BIG een tuchtklacht worden ingediend bij de tuchtcolleges (bij BIG-geregistreerde onderzoekers). Verder bestaan er allerlei private vormen van kwaliteitsbewaking en toezicht, zoals toezicht vanuit verrichters (de opdrachtgevers van een studie), toezicht door contract research organisaties (CRO's) die ingehuurd worden om bijvoorbeeld het onderzoek te monitoren en het interne toezicht dat door het bestuur van onderzoekslocaties wordt georganiseerd. Doordat sprake is van toezicht en kwaliteitsborging in meervoud kunnen de diverse actoren elkaar versterken of aanvullen, zodat er een krachtige keten van toezicht ontstaat. Door de vele spelers kunnen er echter ook inconsistenties, witte plekken en conflicten ontstaan, bijvoorbeeld wanneer de ene speler verwacht dat de andere het wel oppakt. Als de taken van tussen de toezichthouder en toezichthoudende actoren in de keten niet goed op elkaar zijn afgestemd, kunnen er doublures en toezichthiaten ontstaan.

Het wettelijk kader is juridisch complex, vanwege een amalgaam van nationale en internationale wet- en regelgeving. Weliswaar bestaat er veel overlap in wettelijke kaders, maar Nederland kent ook een eigen traditie in de inrichting van het toezicht. Nederland beschikt, in tegenstelling tot de meeste lidstaten van de

EU, over meerdere bevoegde instanties die als toezichthoudend orgaan kunnen optreden. Daarnaast heeft de wetgever gekozen voor een decentrale inrichting van het toetsingssysteem (de METC's). Het Nederlandse systeem van toezicht biedt een aantal voordelen (integrale toetsing en meer ruimte voor advisering en leereffecten), maar het is ingewikkeld en het wijkt af van dat van veel andere Europese landen. Daardoor ontstaat er bij nieuwe Europese wetgeving een telkens weer spanning om die wetgeving passend te maken voor de Nederlandse inrichting van het toezicht.

Hoewel de wetgever heeft getracht het toezicht op WMO-plichtig onderzoek te verhelder en voldoende toe te rusten, blijkt uit eerdere wetsevaluaties dat de implementatie van het wettelijk kader van de WMO toch voor de nodige problemen zorgt. Hierbij kan onder andere gedacht worden aan het gebrek aan handhavingsinstrumenten, aan de taakverdeling tussen de toezichthouder en verschillende toezichthoudende organen en aan capaciteitsproblemen bij de METC's.

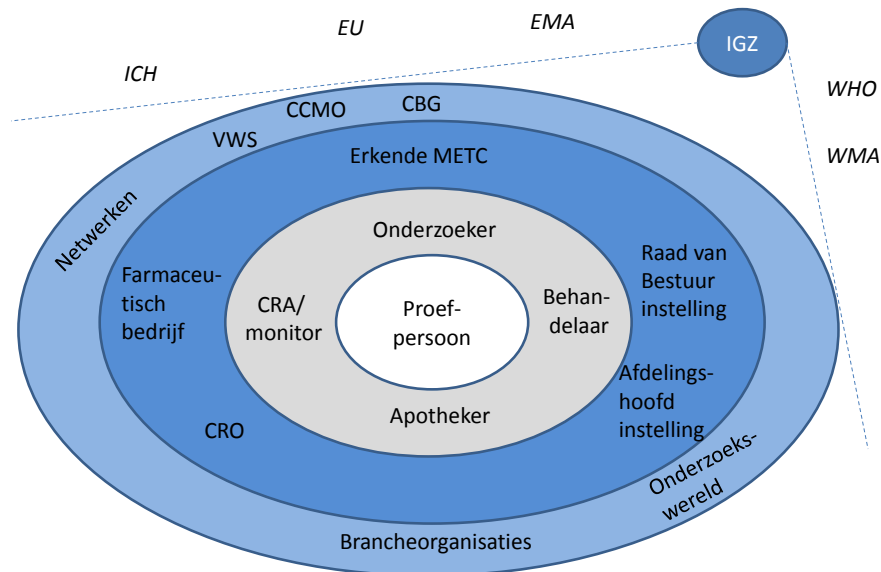
Naast het wettelijk kader is de gekozen stijl van toezicht bepalend voor het optreden van de toezichthouder. In de toezichttheorie wordt een onderscheid gemaakt tussen een lerende stijl (coöperatief, adviserend en gebaseerd op vertrouwen) en een sanctionerende stijl (op afstand, beoordelend en meer repressief) van toezicht. Het hanteren van twee verschillende stijlen past bij het idee van proportioneel handhaven, waarbij afhankelijk van de situatie voor een van beide stijlen wordt gekozen. De ernst van de bevindingen is dan bepalend voor het optreden van de Inspectie. Indien verrichters, onderzoekers en andere betrokken actoren zich voldoende inspannen en competent zijn om de kwaliteit van het medisch-wetenschappelijke onderzoek te garanderen, kan worden volstaan met een adviserende rol van de Inspectie. En omgekeerd, indien er sprake is van een ernstige afwijking van het onderzoeksprotocol of een ernstige onverwachte gebeurtenis ten gevolge van tekortkomingen, treedt de Inspectie streng en waar nodig repressief op.

Het idee van proportioneel handhaven beoogt tevens de doelmatigheid van het toezicht te vergroten. Dat is nodig want de Inspectie beschikt over een te beperkte capaciteit om op alle WMO-plichtige studies (circa 1800 per jaar) afzonderlijk goed toe te zien. Het effectief en doelmatig inzetten van toezicht is ook wenselijk, vanwege de administratieve lasten die het toezicht voor de onder toezicht gestelde met zich meebrengt. De IGZ heeft voor het proportioneel handhaven niet alleen een breed arsenaal van instrumenten nodig om waar nodig streng te kunnen optreden, maar ook om effectief zacht te kunnen optreden. Toezichthouders zijn beter in staat om zacht te handhaven als zij een stevige stok achter de deur hebben.

Veld van spelers

Het speelveld van actoren in klinisch onderzoek is dynamisch en hierin vervult de Inspectie als toezichthouder een dubbelrol. De Inspectie treedt op als toezichthouder op het lopende onderzoek *en* als toezichthouder op het nationale speelveld in het kader van artikel 28 WMO (toezicht op naleving van de wet). Aan de ene kant is de Inspectie dus een toezichthouder naast andere toezichthoudende organen met een aantal bijzondere taken, zoals het toezien op uitvoerend onderzoek naar aanleiding van meldingen (het incidententoezicht). Aan de andere kant is de positie van de Inspectie bijzonder omdat zij toezicht houdt op alle betrokken spelers (zie onderstaande figuur waarin deze laatste toezichtstaak is weergegeven).

Het veld van spelers kenmerkt zich verder door een gezamenlijke focus op de kwaliteit van klinisch onderzoek, gericht op de bescherming van proefpersonen en data-validiteit. Tegelijkertijd hebben veel spelers ook een eigenbelang, zoals het genereren van bedrijfswinsten of het vestigen van een wetenschappelijke reputatie. Er zijn diverse mechanismen van kwaliteitsborging door de betrokken actoren ontwikkeld om de kwaliteit van het medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen en het toezicht daarop te verbeteren.



Om een afdoende kwaliteitsniveau af te dwingen en te behouden is een mix van *government* (verticaal) en *governance* (horizontaal) benaderingen nodig. De WMO op zich is een voorbeeld van *government*, waarmee de Nederlandse overheid via centrale regelgeving de bescherming van proefpersonen heeft geregeld. Verrichters en onderzoekers mogen pas een studie beginnen na goedkeuring van een medisch ethische toetsingscommissie (METC). Ook bij toezicht van de CCMO op de METC's is sprake van *government*, omdat METC's door de CCMO erkend moeten zijn en zij zich actief moeten verantwoorden. Een verticale *government* benadering door de IGZ is nodig om effectief handhavend te kunnen optreden bij incidenten, maar kent ook sterke beperkingen, bijvoorbeeld ten aanzien van de capaciteit van de toezichthouder. Een *governance* benadering kan daarnaast behulpzaam zijn. Zo'n benadering vertrekt vanuit het idee dat de Inspectie 'het niet alleen kan' en dat zij één van de actoren is binnen een netwerk van publieke organen en private partijen die toezien op de kwaliteit van klinisch onderzoek. In een dergelijke benadering probeert de IGZ gebruik te maken van al aanwezige *checks and balances*. Voor de effectiviteit van het toezicht dient de Inspectie dan na te gaan hoe zij private partijen kan stimuleren in hun optreden als 'surrogaatregulators'. Dat vraagt ook een agenderende functie van de IGZ als meta-toezichthouder, waarbij ontwikkelingen en problemen worden gesignaleerd en geagendeerd. Voor de IGZ, als eindverantwoordelijke van de keten van toezicht, is het de kunst om enerzijds voldoende afstand tot het veld te behouden om indien noodzakelijk (bijvoorbeeld bij incidenten) een *government* benadering toe te passen. Anderzijds vergt een succesvolle *governance* benadering dialoog en afstemming met onder toezicht gestelden. Voor beide is gezag en vertrouwen vereist.

Bevindingen, conclusies en aanbevelingen

De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in de volgende zes bevindingen:

1. Het bijzondere van toezicht op WMO-plichtig onderzoek

Toezicht op WMO-plichtig onderzoek kent een aantal bijzondere kenmerken: het primaire belang van klinisch onderzoek is wetenschappelijk van aard of gelegen in het bevorderen van de volksgezondheid; een complex juridisch kader van nationale en internationale wet- en regelgeving; veldspelers die internationaal opereren; de procedurele en regelgeleide inrichting van het klinisch onderzoek; en de beperkte

mogelijkheden tot openbaarmaking vanwege het belang van databescherming. Dit leidt er toe dat de toezichtpraktijk voor klinisch onderzoek gedeeltelijk afwijkt van het toezicht op de kwaliteit van zorg.

2. Toezicht vooraf sterk ontwikkeld; toezicht op de uitvoering zwakke schakel

Er bestaan grote verschillen in de mate waarop METC's toezicht houden op de uitvoering van het onderzoek. METC's die maar beperkt toezicht houden op de uitvoering geven aan dat zij geen capaciteit hebben om de veelheid aan meldingen en documenten te beoordelen. Tevens geven ze aan dat ze vaak nadere informatie missen om een goed oordeel te kunnen geven. Tussenrapportages en meldingen dreigen daardoor een papieren exercitie te worden zonder toezicht. Er ontstaat een vacuüm in het toezicht als er wel wordt gemeld, maar geen inhoudelijke beoordeling plaatsvindt. Deze knelpunten in het toezicht worden ook door een fundamenteel probleem veroorzaakt: er bestaat geen heldere rol voor METC's bij de uitvoering van het onderzoek. Dit rapport bepleit een grotere rol van de METC bij de uitvoering van studies. Omdat METC's het protocol beoordelen, is het effectief om hen ook primair het lopende onderzoek te laten beoordelen. Indien er sprake is van een ernstig incident komt alsnog de Inspectie in beeld, die waar nodig sanctionerend kan optreden. Dit vergt een samenwerkingsovereenkomst tussen Inspectie, CCMO en de METC's waarin de hernieuwde taakafbakening (inclusief een 'escalatiemodel') verder wordt uitgewerkt. Een dergelijk pleidooi vergt wel meer staf bij METC's, of een bundeling met de staf van de CCMO, en een meer selectieve meldplicht met hogere eisen aan verrichters ten aanzien van de geleverde informatie over meldingen. Dat laatste betekent ook dat de bewijslast voor de ernst van een afwijking of de oorzaak van een ernstige onvoorziene gebeurtenis bij de verrichter ligt, die immers ook primair verantwoordelijk is voor de kwaliteit van het klinische onderzoek. Een pleidooi voor een grotere rol van de METC's bij de uitvoering van klinisch onderzoek impliceert een aanbeveling voor het systeem van toezicht en richt zich op alle betrokken spelers bij de inrichting van het publieke toezicht: IGZ, CBG, CCMO, de METC's en het Ministerie van VWS.

Aanbeveling 1: Versterk de rol van de METC's bij toezicht op de uitvoering van het onderzoek.

3. Werkwijze Inspectie: mogelijkheden om de effectiviteit te vergroten

Het incidententoezicht en het thematoezicht zoals uitgevoerd door de Inspectie is ingrijpend voor onder toezicht gestelden, maar het wordt gewaardeerd. Wel bestaat er kritiek op de wijze waarop het thematisch toezicht wordt uitgevoerd en onder toezicht gestelden zijn het niet altijd eens met de gradering van de bevindingen. De controlerende stijl zou ook worden toegepast in situaties waarbij een lerende stijl effectiever is. Sanctioneren blijft te allen tijde nodig indien de veiligheid van proefpersonen of de datavaliditeit serieus in het geding is. De toezichthouder IGZ mag een lerende stijl alleen hanteren als zij ook snel en adequaat kan doorschakelen naar een sanctionerende stijl als dat nodig is.

Een goede informatie-uitwisseling tussen toezichthoudende actoren en binnen eenzelfde toezichthoudende organisatie is eveneens van belang voor de effectiviteit van het toezicht. Er is behoefte aan een goede en toegankelijke nationale en, bij voorkeur, internationale database. Binnen de IGZ bestaan er mogelijkheden om informatie-uitwisseling met programma's die verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit van zorg te vergroten, bijvoorbeeld door ook risico-indicatoren voor klinisch onderzoek te ontwikkelen en nog meer afstemming te zoeken met de accounthouders van ziekenhuizen en zorginstellingen die klinisch onderzoek verrichten. Daarnaast is het toezicht in het kader van de WMO nu vooral ingericht op studies. De ervaringen in Het VK en de ervaringen met het toezicht op de kwaliteit van zorg laten zien dat er mogelijkheden zijn om meer te doen met systeemtoezicht, waarbij het kwaliteitssysteem voor klinisch onderzoek wordt beoordeeld.

Aanbeveling 2: De effectiviteit van het toezicht kan worden vergroot door een verdere intensivering van het programma-overstijgend werken binnen de Inspectie, door een meer lerende stijl van toezicht buiten het domein van het incidententoezicht en door het accent te verschuiven naar systeemtoezicht.

4. Handhavinginstrumenten: de piramide compleet maken

De wetgever heeft de CCMO, de METC's en de Inspectie voorzien van een beperkt handhavingsinstrumentarium in de WMO. De toezichthoudende organen CCMO en de METC's beschikken over zware instrumenten als het niet toestaan of het stoppen van een studie en over lichte instrumenten als advisering. Voor de IGZ zelf is het ontbreken van het middendeel van de toezichtpiramide, zoals gehanteerd in haar handhavingskader, meer problematisch. Indien het IGZ beleidsuitgangspunt *van proportioneel handhaven* wordt toegepast op het toezicht op WMO-plichtig onderzoek, dan is een breder arsenaal van instrumenten nodig. Het idee van proportioneel handhaven ('zacht als het kan, hard als het moet') vergt dat de Inspectie snel moeten kunnen schakelen als een aanvankelijk toegekend vertrouwen niet langer geldig is. Dat schakelen gaat eenvoudiger indien de verschillen in zwaarte tussen de opeenvolgende instrumenten niet te groot zijn. De last onder dwangsom, de bestuurlijke boete en het verscherpte toezicht kunnen dan zelfs effectiever zijn dan het ingrijpende middel van het stopzetten van een studie. De last onder dwangsom veronderstelt dat correctie nog mogelijk is en zou ook in combinatie met het plan van aanpak ingezet kunnen worden. De bestuurlijke boete zou meer passen bij overtredingen die niet meer ongedaan kunnen worden gemaakt of al zijn hersteld en om herhaalde overtreding te voorkomen. Het verscherpte toezicht maakt het mogelijk om het systeemtoezicht te versterken. Deze suggesties voor aanvullende handhavinginstrumenten zijn weliswaar bedoeld om de effectiviteit van de IGZ te vergroten, maar het uitbreiden van de toezichtpiramide is uiteindelijk een taak die door het Ministerie van VWS en de wetgever opgepakt moet worden.

Aanbeveling 3: Onderzoek de mogelijkheden voor het uitbreiden van de toezichtpiramide: stel vast welke aanvullende handhavinginstrumenten noodzakelijk zijn voor de taakuitoefening.

5. Meer accent op governance

Op dit moment vindt al op diverse manieren afstemming met het veld plaats via informeel overleg en via overleg met de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF). Toch is er ruimte voor nog meer afstemming tussen IGZ en veldpartijen, bijvoorbeeld door de agenderende functie van de IGZ te versterken en door de dialoog met het veld te intensiveren. De Inspectie kan nog meer als aanjager van verbeteringen optreden als zij de agenderende rol op zich neemt. Deze rol past ook bij de Inspectie, omdat zij als enige partij via het inspectiewerk overzicht op het veld kan houden en op basis van inspectiebezoeken geaggregeerde analyses kan opstellen. Dat een dergelijke functie door het veld wordt gewaardeerd is begrijpelijk, omdat onder andere veldspelers geen inzage hebben in inspectierapporten en dus daaruit geen lessen kunnen trekken. Het thematisch toezicht past ook goed bij een agenderende rol. Daarbij is het wel wenselijk om meer gewicht te geven aan het thematisch rapport en feedback richting het veld en minder zwaar in te zetten op uitgebreide reguliere inspectiebezoeken met een eindrapport met bevindingen. Op deze manier wordt voorkomen dat de lessen alleen worden achtergelaten bij de instelling waar een inspectiebezoek heeft plaatsgevonden. Meer afstemming en dialoog met het veld kan onder toezicht gestelden stimuleren om hun verantwoordelijkheid meer waar te maken en vergoot daarmee de effectiviteit van het toezicht. Onderwerpen als de normstelling (de reikwijdte en de interpretatie van handhavingnormen) en de werkwijze van de Inspectie bij het thematisch toezicht (de stijl en de focus van het toezicht) lenen zich voor meer dialoog met het veld.

Aanbeveling 4: Versterk de agenderende functie van de IGZ en intensiveer de dialoog met het veld over onder andere de normstelling en de wijze van toezicht.

6. Internationale dimensie

Het vinden van best practices is niet eenvoudig, omdat de internationale literatuur over toezicht op klinisch onderzoek bescheiden van omvang is en respondenten weinig kennis hebben over best practices in andere landen. Het toezicht door een nationale inspectie op eigener beweging, zonder een verzoek van de Europese registratie autoriteit de EMA, op globale studies en spelers kan spanningen opleveren, omdat de reikwijdte van een nationale inspectie beperkt is vanwege haar primaire oriëntatie op proefpersonen en activiteiten binnen het Nederlandse grondgebied. Om als nationale inspectie toezicht te kunnen houden op internationale studies en actoren is afstemming met inspecteurs van andere lidstaten van groot belang, net zoals het van groot belang is om een bijdrage te blijven leveren aan gezamenlijke inspecties op verzoek van de EMA. Daarmee kan ook worden voorkomen dat een nationale inspectie wordt uitgespeeld met het argument dat het niet zou gaan om een juiste interpretatie van internationale handhavingsnormen.

Versterk de institutionele effectiviteit

Naast aandacht voor de instrumentele effectiviteit dient de IGZ ook voldoende aandacht te besteden aan de institutionele effectiviteit. De institutionele effectiviteit veronderstelt dat louter het bestaan van een inspectie al een effectieve interventie of handhaving kan zijn en aldus preventief kan werken. Voor deze institutionele effectiviteit is het noodzakelijk dat de toezichthouder over voldoende gezag en vertrouwen beschikt. Hoewel er voorbeelden worden genoemd die wijzen op de institutionele effectiviteit van het toezicht, zoals de Inspectie als aanjager van verbeterinitiatieven, kan deze vorm van effectiviteit nog versterkt worden. Diverse respondenten uit het veld hebben naast waardering voor het werk ook kritisch gesproken over het optreden van de Inspectie. Het gaat daarbij vooral om een verschil in verwachtingen tussen het veld en de Inspectie bij activiteiten buiten het incidententoezicht. Conflicterende verwachtingen spelen bij de handhavingsnormen (reikwijdte en toepassing) en de werkwijze van het toezicht (te procedureel en controlerend). Het gaat dan om situaties waarin de Inspectie iets anders doet dan wordt verwacht. Er is dan meer afstemming nodig met het veld. Inspelen op verwachtingen van het veld impliceert overigens niet dat de Inspectie haar onafhankelijke en eigenstandige positie zou opgeven.

In het kader van de institutionele effectiviteit is het tevens wenselijk om de inrichting van het Nederlandse systeem opnieuw te bezien. Het Nederlandse decentrale systeem met een toezichthouder en meerdere toezichthoudende organen biedt het voordeel van leerprocessen dicht bij de praktijk en in theorie extra mogelijkheden om toe te zien op de kwaliteit van het WMO-plichtig onderzoek. Tegelijkertijd is het ingewikkeld, waardoor zich afstemmingsproblemen voordoen, zoals de taakverdeling bij het toezicht op het lopende onderzoek, en zijn de condities waaronder METC's hun werk doen niet optimaal. Doordat het Nederlandse systeem afwijkt van veel andere Europese landen ontstaat er bij nieuwe Europese wetgeving een voortdurende spanning om die wetgeving passend te maken bij de Nederlandse inrichting van het toezicht.

Kernboodschap: Meer afstemming met ketenpartners (onder andere over taakverdeling) en veldpartijen (onder andere over de normstelling en de werkwijze), uitbreiding van de handhavingsinstrumenten en meer proportioneel handhaven kan de effectiviteit van het toezicht vergroten.

Inhoud

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
1. Inleiding.....	11
1.1 Probleemstelling	11
1.2 Doel en vraagstelling.....	11
1.3 Relevantie.....	12
1.4 Onderzoeksdesign	13
1.5 Leeswijzer.....	17
2. Wettelijk kader	18
2.1 Verklaring van Helsinki.....	18
2.2 ICH richtsnoer voor Good Clinical Practice	19
2.3 De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)	19
2.4 EU Richtlijn 2001/20/EG.....	24
2.5 Toekomstige wetsvoorstellen.....	27
2.6 Conclusie	29
3. Toezichttheorie Toezicht op WMO-plichtig onderzoek.....	31
3.1 Aanleiding	31
3.2 Toezicht in een complexe juridische werkelijkheid.....	32
3.3 Toezicht in meervoud	33
3.4 Toezicht als een governance vraagstuk	37
3.5 Stijlen van toezicht	38
3.6 Effectief en doelmatig toezicht	41
3.7 Conclusie	42
4. Veld van spelers	43
4.1 Gelaagdheid in het toezicht	43
4.2 Actoren in een wagenwiel model.....	44
4.3 Verschillende sociale werelden	45
4.4 De arena van klinisch onderzoek en bijbehorende toezicht	58
4.5 Conclusie	61
5. Taakverdeling.....	62
5.1 Effecten van toezicht: veel verbeterinitiatieven – geen grote misstanden	62
5.2 Verwachtingen omtrent taak van het toezicht	71
5.3 Taakverdeling toezichthouder en publiekrechtelijke toezichthoudende organen.....	74
5.4 Van government naar governance.....	78

5.5	Wie houdt overzicht? Agenderende functie IGZ.....	82
5.6	Conclusie	85
6.	De praktijk van toezicht	86
6.1	Minder toezicht op uitvoering van onderzoek.....	86
6.2	Handhavingsnormen	88
6.3	Afhankelijk van informatievoorziening	92
6.4	Focus op procedures en details. Waar zit het risico?	95
6.5	De stijl van toezicht: controleren versus leren.....	98
6.6	Focus op studies in plaats van systemen/organisaties	101
6.7	Toezicht op multi-center onderzoek (internationale context).....	104
6.8	Handhavingsinstrumenten.....	106
6.9	Conclusie	107
7.	Internationaal	109
7.1	Internationale harmonisatie bij geneesmiddelenonderzoek.....	109
7.2	EMA.....	110
7.3	Toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in andere landen.....	114
7.4	Conclusie	119
8.	Conclusies en aanbevelingen	120
8.1	Het bijzondere van toezicht op WMO-plichtig onderzoek.....	120
8.2	Toezicht vooraf sterk ontwikkeld, toezicht op uitvoering zwakke schakel.....	121
8.3	Werkwijze Inspectie: zoektocht naar de goede informatievoorziening, juiste stijl en focus	123
8.4	Handhavingsinstrumenten: de piramide compleet maken	125
8.5	Meer accent op governance.....	126
8.6	Internationale dimensie: een continue en inhoudelijke bijdrage van IGZ is vereist	128
8.7	Beantwoording onderzoeksvraag	129
	Referenties	132
	Bijlage A Afkortingen	140
	Bijlage B Kerndefinities	142
	Bijlage C Respondentenlijst	145
	Bijlage D Leden van de Begeleidingscommissie	146
	Bijlage E. Aanbevelingen voor verder onderzoek.....	147

1. Inleiding

1.1 Probleemstelling

In Nederland bepaalt sinds 1 december 1999 de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) de wettelijke kaders waarbinnen medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen uitgevoerd wordt. Volgens deze wet moeten de met onderzoek te dienen belangen in evenredige verhouding staan tot de bezwaren en de mogelijke risico's voor de proefpersoon. Bovendien moeten proefpersonen en patiënten erop kunnen vertrouwen dat onderzoek zorgvuldig en deskundig wordt opgezet, getoetst en uitgevoerd.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) is op grond van artikel 28 van de WMO *'belast met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet'*. Dit is geen eenvoudige opdracht. Ten eerste is het veld van WMO-plichtig onderzoek divers. In principe kan iedereen WMO-plichtig onderzoek uitvoeren, waardoor een groot aantal actoren in de gezondheidszorgsector (mogelijk) onder dit onderdeel van het staatstoezicht valt. Ten tweede is er vaak sprake van *multi-center* onderzoek. Door beide kenmerken is het toezicht door de IGZ ingewikkeld en arbeidsintensief. Ten slotte heeft de afdeling binnen IGZ die verantwoordelijk is voor dit toezichtgebied beperkte menskracht en middelen. Het toezicht na meldingen over incidenten met betrekking tot WMO-plichtig onderzoek is de laatste jaren fors toegenomen en de werkdruk is daarmee deels onvoorspelbaar. Daarnaast beschikt de IGZ over onvoldoende handhavingsmogelijkheden binnen de toezichtspiramide met betrekking tot WMO-plichtig onderzoek.¹

De IGZ worstelt met de vraag of ze haar menskracht en middelen op de juiste facetten inzet. De WMO is twee keer geëvalueerd (in 2004 en in 2012). Hoewel de werking, effecten en consequenties van het toezicht op de WMO in deze evaluaties niet expliciet is onderzocht, is tijdens de tweede evaluatie toch een gebrek aan gestructureerd toezicht geconstateerd², waarbij opgemerkt werd dat hier ook het 'toezicht' door de veldpartijen en de METCs werd bedoeld. Binnen de IGZ is de wens uitgesproken onderzoek uit te voeren dat kan uitwijzen hoe het toezicht binnen de huidige juridische kaders en met de beschikbare middelen effectiever en efficiënter kan worden ingericht. Om zulk onderzoek mogelijk te maken werd eerst een verkennende studie noodzakelijk geacht, die het veld, de spelers, de werkprocessen (en de bijbehorende knelpunten) in kaart zou brengen en die als een spiegel op het werk van de IGZ kan functioneren.

1.2 Doel en vraagstelling

Het doel van dit Klein maar Fijn project was de theoretische en empirische kennis aangaande toezicht op WMO-plichtig onderzoek te vergroten en zicht te krijgen op mogelijkheden ter verhoging van de effectiviteit van het toezicht.

De onderzoeksvraag luidde:

Welke context, processen en condities beïnvloeden de effectiviteit van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in de huidige praktijk?

¹ IGZ Meerjarenbeleidsplan 2011.

² ZonMw 2012, p.11.

Deze onderzoeksvraag is beantwoord aan de hand van vier deelvragen:

- a) Hoe ziet het speelveld waarin het toezicht op WMO-plichtig onderzoek plaatsvindt eruit?
- b) Wat zijn de doelstellingen en verwachtingen van toezicht op WMO-plichtig onderzoek vanuit beleid, ketenpartners en veldpartijen?
- c) Welke effecten en mogelijke knelpunten ontstaan door het uitvoeren van toezicht op verschillende locaties voor zowel het WMO-plichtig onderzoek als de daarbij betrokken partijen?
- d) Welke *best practices* zijn internationaal te vinden met betrekking tot effectief toezicht op klinisch onderzoek met proefpersonen?

Met toezicht worden alle toezichtsactiviteiten van de toezichthouder (IGZ), de publiekrechtelijke toezichthoudende organen en de veldpartijen bedoeld. Weliswaar is de IGZ een kernspeler in het toezicht, maar zeker niet de enige speler. Ten eerste, zijn er publiekrechtelijke toezichthoudende organen actief, zoals de CCMO, de METC's en het CBG. Samen met de IGZ hebben zij de taak het publieke toezicht op WMO-plichtig onderzoek uit te voeren. Daarnaast wordt er door allerlei private actoren 'toezicht' gehouden, zoals verrichters (sponsors), CRO's en besturen van onderzoekslocaties (het interne toezicht). Dit rapport hanteert dus geen strikt juridische definitie van het concept 'toezicht', waarbij alleen het staats-toezicht als toezicht wordt opgevat, maar een *governance* benadering, waarbij naar de totale toezichtketen of het bredere krachtenveld van toezichthoudende actoren wordt gekeken.³ Met toezichthoudende actoren worden alle actoren bedoeld die activiteiten verrichten die voldoen aan de volgende algemeen gehanteerde definitie van toezicht: 'het verzamelen van informatie over de vraag of een handeling of zaak voldoet aan de daaraan gestelde eisen, het zich daarna vormen van een oordeel daarover en het eventueel naar aanleiding daarvan interveniëren'.⁴

1.3 Relevantie

Klinisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland heeft een hoog niveau⁵ en de opbrengst van klinisch onderzoek op basis van wetenschappelijke publicaties behoort tot de top in Europa. De WMO strekt er ook toe een afweging te maken tussen de belangen van proefpersonen en het belang van innovatief medisch-wetenschappelijk onderzoek. In de bovengenoemde evaluaties van de WMO (2004, 2012) is de toepassing van de wet vanuit het perspectief van proefpersonen, onderzoekers, erkende toetsingscommissies en CCMO geëvalueerd.⁶ In aanvulling hierop richtte dit Klein maar Fijn onderzoek zich op de werking, effecten en consequenties van toezicht door de IGZ op WMO-plichtig onderzoek. Deze studie richt zich primair, na consultatie van de Inspectie⁷, op WMO-plichtig geneesmiddelenonderzoek omdat de regelgeving voor geneesmiddelen zeer gedetailleerd is afgebakend en daarom de meeste toetsingsgronden voor de toezichthouder biedt.⁸

De maatschappelijke relevantie is dat het onderzoek kennis oplevert over de vraag in welke vorm en onder welke voorwaarden toezicht op de WMO zoals uitgevoerd door de Inspectie, effectief en toepasbaar kan zijn. De in dit onderzoek verworven theoretische en empirische kennis kan worden

³ Legemaate et al. 2013; WRR 2013a.

⁴ Legemaate et al. 2013, p. 35.

⁵ CCMO 2011a, p. 7.

⁶ ZonMw 2012, p. 17.

⁷ In dit rapport gebruiken we de afkorting IGZ en de term Inspectie (met hoofdletter) voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg.

⁸ ZonMw 2012, p.11-13.

toegepast bij het toezicht, door middel van wetenschappelijke en professionele artikelen en via bijdragen aan de opleiding voor inspecteurs en klinisch onderzoekers. Het onderzoeksvoorstel is in nauw overleg met medewerkers van de IGZ, betrokken bij het toezicht op de WMO, geschreven en ook gedurende het onderzoek is er intensief contact geweest met de betrokken inspecteurs. Door de bevindingen van het onderzoek in een focusgroep met IGZ-medewerkers te presenteren, is het onderwerp meer gaan 'leven', wat een bijdrage levert aan het implementatieproces.

Wij verwachten dat het onderzoek leidt tot onder andere meer afstemming tussen de IGZ en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Omdat de CCMO toezicht houdt op de 24 Medisch Ethische Toetsings Commissies in instellingen (METCs) in Nederland, is in dit onderzoek ook onderzocht of de METCs een meer signalerende rol zouden kunnen aannemen in het toezichttraject om zo de kwaliteit en continuïteit van communicatie te waarborgen. Op deze manier verwachten wij te kunnen bijdragen aan een effectievere werkwijze van de IGZ ten opzichte van samenwerking met de METCs via de CCMO. Dit onderzoek draagt verder bij aan een sterkere rol van de IGZ in de discussie omtrent Europese wetgeving, in het bijzonder de recent aangenomen *Verordening betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik* (in plaats van de nu geldende Richtlijn 2001/20). Deze verordening zal tot aanpassing van de WMO leiden.

Ook de wetenschappelijke relevantie van dit onderzoek is hoog. Zowel nationaal als internationaal is er veel belangstelling voor de regulering van en het toezicht op mensgebonden onderzoek, terwijl daar nog maar beperkt wetenschappelijk onderzoek naar is verricht. Het project beoogt bij te dragen aan een langdurige en productieve relatie tussen wetenschap en praktijk, en er zijn ook suggesties gedaan voor vervolgonderzoek.

1.4 Onderzoeksdesign

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden is een kwalitatief design gehanteerd. Ten eerste is door middel van desk research een nadere inventarisatie gemaakt van de achtergronden van het toezicht. Ten tweede zijn interviews uitgevoerd met betrokken partijen en vervolgens is door middel van observaties het toezicht in de dagelijkse praktijk gevolgd. Na een eerste analyse van de data zijn nog gesprekken met een focusgroep gehouden met inspecteurs uit de IGZ-programmagroep (KO-GCP) die belast is met het toezicht op de WMO.

Desk Research

Om de empirische data goed in te kaderen, is als eerste aan de theoretische verkenning en inbedding van dit onderzoek gewerkt.

De meerwaarde van kwalitatieve methoden ter begeleiding van klinisch onderzoek is in de afgelopen jaren in verschillende disciplines aangetoond.⁹ Deze studies hielden zich echter voornamelijk bezig met de motivatie voor het onderzoek¹⁰, de rol van proefpersonen¹¹, bijvoorbeeld in relatie tot informed consent¹², en potentiële conflicten tussen onderzoek en patiëntgerichte zorg.¹³ Cambrosio et al. pleiten voor meer onderzoek naar de activiteiten van 'regulatory agencies' (daaronder vallen de

⁹ Lawton et al. 2011.

¹⁰ Abadie 2010; Canvin & Jacoby 2006.

¹¹ Donovan et al. 2002.

¹² Featherstone & Donovan, 2002.

¹³ Taylor 1992.

regelgevende instanties en toezichtorganen als de Inspectie) zoals de US Food and Drug Administration (FDA) en organisaties die standaarden voor klinisch onderzoek ontwerpen en toetsen.¹⁴ Uit onderzoek naar de FDA is gebleken dat regulering een creatief element inhoudt en vervlochten is met ontwikkelingen in biomedische concepten en technieken, leidend tot 'regulatory objectivity'.¹⁵ Voor de praktijk betekent dit dat klinisch onderzoek en het toezicht daarop uit meerdere 'sociale werelden' bestaan¹⁶: onder andere de werelden van proefpersonen¹⁷, professionals, onderzoekers, verrichters, uitvoerders, beleidsmakers, inspecteurs, publieke toezichthoudende organen en veldpartijen. Effectief toezicht, zo wordt gesuggereerd in deze literatuur, slaagt erin verbanden tussen deze sociale werelden te leggen. Als onderdeel van dit onderzoek hebben wij daarom een beeld van deze 'sociale werelden' geschetst, waarbij de focus vooral ligt op het belang van rekening houden met de diversiteit in deze sociale werelden om zo efficiënt en effectief mogelijk te werken.

Verder is desk research gebruikt om (deels) antwoord te kunnen geven op de deelvragen (a) en (b). Hierdoor zijn de doelstellingen en verwachtingen van toezicht op klinisch onderzoek vanuit beleid en praktijk onderzocht. Eén onderdeel van deze desk research naar doelstellingen en verwachtingen (deelvraag a) omvatte een analyse van documenten met betrekking tot toezicht op de WMO en een inventarisatie van de methoden die de IGZ in haar toezicht op WMO-plichtig onderzoek hanteert. Hierbij is rekening gehouden met de parlementaire geschiedenis van de WMO en de twee evaluaties van de wet. Dit is gedaan door middel van documentenanalyse van officiële bekendmakingen (Agenda's, Handelingen, Kamerstukken, Staatsblad, Staatscourant van dossier 29963). Daarnaast hebben wij recente initiatieven van ketenpartners en veldpartijen geïnventariseerd, zoals de in 2004 door de CCMO opgerichte secretarissenwerkgroep, de toezichtactiviteiten van de CCMO ('doorlopend toezicht'), de activiteiten van de werkgroep Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en het masterplan van de Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF).¹⁸

Ten slotte is desk research gebruikt om informatie over best practices te vergaren (deelvraag d). Hiervoor is een literatuur- en webstudie uitgevoerd, gericht op een inventarisatie van de huidige kennis/informatie over dit onderwerp, zowel nationaal als internationaal. Onderzoek naar webbronnen is belangrijk omdat steeds meer uitwisseling van relevante wetenschappelijke informatie en publicaties via dit kanaal gaat. Daarom is de zoektocht gestart via PubMed en Google Scholar. We zijn gericht gaan zoeken naar literatuur van bekende auteurs op dit gebied en daarna gebruikten we een sneeuwbalmethode om aanvullende bronnen te vinden. Daarnaast is naar richtlijnen en andere publicaties gezocht in websites van de relevante (Europese) organisaties, zoals de European Medicines Agency (EMA) en nationale inspecties.

Interviews

De desk research is aangevuld met semigestructureerde interviews (*totaal n = 36*). Om antwoord te geven op de deelvragen (b) en (c) zijn interviews gehouden met beleidsmakers en wetgevingsjuristen van het Ministerie van VWS, medewerkers van de IGZ, ketenpartners [i.e. CCMO, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), en METC's], veldpartijen [i.e. vertegenwoordigers van patiënten/proefpersonen, verrichters, klinisch onderzoekers, study nurses, ziekenhuizen, raden van bestuur, en koepelorganisaties zoals Nefarma, ACRON, de DCTF en de NFU]. De respondenten zijn vooral benaderd vanwege hun

¹⁴ Cambrosio et al. 2009.

¹⁵ Moreira et al. 2009.

¹⁶ Clarke 2005.

¹⁷ cf. Canvin en Jacoby 2006; Felt et al. 2009.

¹⁸ cf. CCMO 2011a: 64-5; cf. NFU 2010; Weda en Hegger 2006.

ervaringen en betrokkenheid met het toezicht op WMO-plichtig onderzoek en ze hoeven niet per se het formele standpunt van hun organisatie weer te geven. De interviews dienden ter schetsing van een gedetailleerd beeld omtrent de doelstellingen en verwachtingen vanuit beleid en praktijk (deelvraag b). Bovendien hielpen de interviews bij het nader uitwerken van de diversiteit in deze 'sociale werelden'. Omdat de ervaringen en oordelen van verschillende actoren kunnen verschillen, is het in kaart brengen van deze verschillende beelden een verrijking van het onderzoek. Naast de verwachte verschillen is gezocht naar patronen ten aanzien van de specifieke problematiek en mogelijkheden die naar voren komen in de verschillende projecten en organisaties. Op deze manier is getracht op de achterliggende verwachtingen vanuit beleid en de praktijk te reflecteren.

Tevens zijn er observatiebezoeken afgelegd in de praktijk (zie hieronder) en zijn er interviews (n = 8) gehouden met inspecteurs en hun leidinggevendenden om verder antwoord te kunnen geven op deelvraag (c). Dit heeft de mogelijkheid geboden dieper door te vragen op de observaties zodat de onderzoekers de verschillende praktijksituaties juist konden interpreteren, wat de betrouwbaarheid van gegevens en de validiteit van de conclusies vergroot. Daarnaast is aan medewerkers van de IGZ de kans geboden te reflecteren op hun werkpraktijken, wat behulpzaam was bij het formuleren van aanbevelingen aan het einde van het project.

Daarnaast zijn met betrekking tot deelvraag (d) interviews (n = 2) gehouden met buitenlandse toezichthouders: de Europese toezichthouder EMA en de Britse toezichthouder Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Doordat de interviews semigestructureerd waren, konden we enerzijds die thema's aan de orde stellen die wij relevant achten voor onze studie en hadden anderzijds respondenten voldoende mogelijkheden om eigen thema's in te brengen. Van elk interview is een geluidsopname en een transcript gemaakt. De verwerkte data zijn ter goedkeuring voorgelegd aan de respondenten.

Observaties

Om beter inzicht te krijgen in de dagelijkse praktijk (deelvragen a, c en d), hebben wij in het eerste halfjaar van 2014 vier inspectiebezoeken van de IGZ geobserveerd (totaal zes dagen). Dit op afspraak met de betrokken inspecteurs en de onder toezicht gestelden. De IGZ heeft in het kader van het thematisch toezicht meerdere inspecties bij Contract Research Organisaties (CRO's) en de betrokken sponsors uitgevoerd. De keuze van de CRO's door de IGZ was gedeeltelijk risicogestuurd op basis van impact (aantal studies in Nederland en hoeveelheid taken). Er is per geselecteerde CRO een studie gekozen, zodat de Inspectie ook de CRO-praktijk kan testen. De studie is geselecteerd op basis van de reikwijdte van de taken van de CRO en diende representatief te zijn voor het werk van de CRO. De CRO (twee dagen) en de betrokken sponsor (een dag) zijn bezocht voor een inspectiebezoek. In tegenstelling tot normaal zijn er dit keer geen onderzoekssites door de IGZ geïnspecteerd, omdat de focus op de CRO lag en op de afstemming van taken tussen CRO en sponsor. Naast deze inspectiebezoeken is er een meldingenoverleg (incidententoezicht) geobserveerd.

Deze observaties gaven inzicht in de dagelijkse praktijk, oftewel de 'sociale wereld' van de IGZ. Met de observaties hebben wij specifiek bestudeerd wat inspecteurs werkelijk doen, hoe zij zich gedragen, wat zij zeggen of opschrijven (inclusief welke symbolen, documenten, instrumenten en organisatorische structuren zij daarbij gebruiken), en de betekenis die betrokkenen daar weer aan geven. Deze vorm van observatie leverde belangrijke inzichten op, bijvoorbeeld inzichten in zowel de gehanteerde strategieën als

de knelpunten waar de toezichthouder mee geconfronteerd wordt. Hierbij is uiteraard opgelet dat er geen extra toezichtlast voor de geïnspecteerden ontstaat en de vertrouwelijkheid van de inspecties gegarandeerd bleef.

Focusgroep

Omdat het onderzoek een spiegel wil zijn voor de inspectiepraktijk is een thematische focusgroep sessie (zes deelnemers) gehouden met de betrokken inspecteurs. Hierdoor heeft er een discussie over de stand van zaken in de huidige praktijk (deelvragen a, b, en c) plaatsgevonden en is het uitwisselen van best practices in Nederland (deelvraag d) gefaciliteerd. Tevens bood het de mogelijkheid om de eerste bevindingen van het onderzoek aan de betrokken medewerkers van de IGZ voor te leggen en daarop reactie te vragen. De focusgroep is gefaciliteerd door twee onderzoekers en een notulist om zowel de inhoud als het proces goed in de gaten te houden.¹⁹

Analyse, rapportage, kwaliteitsbewaking

Alle interviews en de focusgroep sessie zijn met toestemming digitaal opgenomen, uitgetypt, en opgeslagen. Van de observaties zijn de veldnotulen uitgewerkt in een transcript. Met dit materiaal is uiteraard vertrouwelijk omgegaan; alleen de betrokken onderzoekers hebben hier toegang toe in lijn met de Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening en de adviezen van de KNAW commissie onder voorzitterschap van prof. dr. mr. C.J.M. (Kees) Schuyt.²⁰ Het materiaal is geanalyseerd door in twee rondes te coderen: eerst inductief en vervolgens deductief. Inductief coderen betekent dat er niet met vooraf opgestelde concepten is gewerkt maar dat de codes 'naar boven' komen uit het materiaal zelf. In eerste instantie werden de data door elke onderzoeker onafhankelijk gecodeerd. Vervolgens werden deze codes vergeleken, gegroepeerd tot patronen en gestandaardiseerd in een begrippenlijst die opnieuw op alle data werd toegepast.²¹ Om onderzoekersbias te voorkomen in dit analytische proces werd in de tweede codeerronde deductief gecodeerd door sleutelbegrippen uit het vooraf opgestelde theoretisch kader toe te passen op de data.

Inzichten uit de deelonderzoeken (verschillende stappen) zijn tussentijds mondeling teruggekoppeld aan de IGZ en de begeleidingscommissie (zie bijlage C). De uitkomsten en het verloop van de verschillende deelonderzoeken werden in samenhang met elkaar beschreven in een eindrapport dat vervolgens in concept aan de begeleidingscommissie is voorgelegd.

Zoals hierboven genoemd sluit dit onderzoek aan bij eerder onderzoek op dit gebied en is het aanvullend op de twee eerdere evaluaties van de WMO. Door het onderzoek in te kaderen in zowel de bestaande theorie over de verbinding tussen praktijk, onderzoek en kennisverspreiding als in andere praktijkgerichte studies naar toezicht, werd de validiteit van het onderzoek vergroot. Daarnaast is de IGZ nauw betrokken geweest bij het opzetten van het onderzoek.

Door de IGZ actief te betrekken bij het opzetten van het onderzoek hebben wij getracht een cultuur van toetsbaarheid te bevorderen.²² Tegelijkertijd is door het gebruik van een onafhankelijke begeleidingscommissie, die de onderzoekers op meerdere punten van feedback voorzag, voorkomen dat

¹⁹ Krueger en Casey 2000.

²⁰ VSNU 2012; KNAW 2012.

²¹ Boyatzis 1998.

²² Collins en Evans 2002; Gezondheidsraad 2011.

het proces te intern gericht werd. Door de hierboven beschreven onderzoeksopzet en het plan van aanpak werd gebruik gemaakt van vier soorten triangulatie: methodetriangulatie (literatuur/webreview, interviews, focusgroep en observaties), datatriangulatie (achtergrond informatie, meningen en ervaringen en gedetailleerd zicht op de praktijk), theoretische triangulatie en onderzoekerstriangulatie.²³ Deze combinatie zorgde ervoor dat de kwaliteit van het onderzoek op meerdere niveaus en op meerdere manieren werd gewaarborgd.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk twee is het wettelijk kader beschreven. In hoofdstuk drie wordt ingegaan op de doelstellingen en verwachtingen van toezicht op WMO-plichtig onderzoek vanuit het beleid en de literatuur (de toezichttheorie). Daarmee wordt al gedeeltelijk antwoord gegeven op deelvraag b. De deelvragen zijn vervolgens in de afzonderlijke hoofdstukken op de volgende manier aan bod gekomen:

Deelvraag	Hoofdstuk
a) Hoe ziet het speelveld waarin het toezicht op WMO-plichtig onderzoek plaatsvindt eruit?	4
b) Wat zijn de doelstellingen en verwachtingen van toezicht op WMO-plichtig onderzoek vanuit ketenpartners en veldpartijen?	5
c) Welke effecten en mogelijke knelpunten ontstaan door het uitvoeren van toezicht op verschillende locaties voor zowel het WMO-plichtig onderzoek als de daarbij betrokken partijen?	6
d) Welke <i>best practices</i> zijn internationaal te vinden met betrekking tot effectief toezicht op klinisch onderzoek met proefpersonen?	7

In hoofdstuk acht volgen de conclusies en aanbevelingen voor de inrichting en praktijk van toezicht. In bijlage E worden enkele aanbevelingen voor verder onderzoek gepresenteerd.

In dit document worden tal van begrippen en afkortingen gehanteerd die gebruikelijk zijn in het domein van WMO-plichtig onderzoek. In bijlage A is een afkortingenlijst opgenomen en bijlage B bevat de kerndefinities van begrippen.

²³ Mortelmans 2009.

2. Wettelijk kader

Het wettelijk kader met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is sinds jaar en dag een combinatie van nationale en internationale bepalingen.²⁴ De relevante wet- en regelgeving wordt in chronologische volgorde besproken, vanwege het feit dat er in de loop der tijd een steeds nauwkeuriger invulling wordt gegeven aan de regels voor het wetenschappelijk onderzoek met mensen. Daarnaast geeft een historische weergave ook meer inzicht in hoe de Nederlandse inrichting van het toezicht op klinisch onderzoek zich verhoudt met internationale en in het bijzonder de Europese regelgeving. De Nederlandse traditie op dit terrein (via de WMO) blijkt niet altijd goed te matchen met wat elders in Europa gebeurt en daarmee met latere Europese regelgeving.

2.1 Verklaring van Helsinki

De Verklaring van Helsinki dateert uit 1964 en wordt tot op heden regelmatig geactualiseerd. De laatste versie van het verdrag is in 2013 geactualiseerd. Het verdrag volgde de zogeheten Code van Neurenberg op (1947). De bepalingen uit de Neurenberg Code zijn in de Verklaring van Helsinki verder uitgewerkt en omgezet naar praktische bepalingen die onderzoekers richtlijnen moeten bieden waar het gaat om ethische principes²⁵. Kort na de Tweede Wereldoorlog ontstond er een *sense of urgency* waar het ging om het belang van bescherming van proefpersonen. Het Verdrag van Helsinki werd opgesteld door de World Medical Association (WMA). De WMA is een internationale organisatie die artsen vertegenwoordigt. In de preambule van de Verklaring van Helsinki is te lezen dat de Verklaring in de eerste plaats gericht is op artsen en dat voor anderen die te maken hebben met wetenschappelijk onderzoek met mensen wordt aanbevolen ook gebruik te maken van de Verklaring. De Verklaring van Helsinki richt zich niet enkel op onderzoek met geneesmiddelen maar op alle soorten medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

De Verklaring van Helsinki geeft richtlijnen aan onderzoekers. In de Verklaring wordt naast aandacht voor proefpersonen ook aandacht besteed aan de ethische commissie. De Verklaring van Helsinki wijst onderzoekers er in paragraaf 23 op dat het belang van een transparante gang van zaken en een onafhankelijke commissie bij onder andere de beoordeling van het onderzoeksprotocol van belang zijn. Daarnaast wordt er op gewezen dat de commissie het recht moet hebben om lopend onderzoek te volgen. Ook dient de onderzoeker de commissie controle-informatie te verschaffen over het onderzoek, vooral over ernstige onverwachte gebeurtenissen. Daarnaast moet de onderzoeker na het afsluiten van het onderzoek de commissie een eindverslag sturen met daarin onder andere een samenvatting met de resultaten van het onderzoek. In de laatste versie van de Verklaring is meer aandacht besteed aan transparantie, verantwoording en patiëntveiligheid.²⁶

Voor wat betreft de doorwerking van de Verklaring van Helsinki in Nederland geldt het volgende. In de WMO is in artikel 3 sub j als regel voor onderzoek met mensen opgenomen dat het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen. Dit houdt volgens de Memorie van Toelichting in dat gedacht kan worden aan de principes afkomstig uit de Verklaring van Helsinki. Verder zouden de principes hun doorwerking moeten kunnen vinden via de CCMO en de METC's. De wet zou deze instanties

²⁴ In deze studie wordt specifieke wet- en regelgeving met betrekking tot klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen buiten beschouwing gelaten, omdat deze studie zich primair richt op geneesmiddelenstudies.

²⁵ Kool en Koster-Reidsma 2009.

²⁶ World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Brazil, 2013.

de ruimte bieden aanvullende toetsingsnormen te formuleren waarbij onder andere geput kan worden uit de Verklaring van Helsinki. Buiten de zojuist genoemde invloed van de Verklaring is er geen sprake van een wettelijke verankering.²⁷

2.2 ICH richtsnoer voor Good Clinical Practice

In 1990 ging in Brussel de eerste International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH conferentie) van start om uiteindelijk een internationaal richtsnoer voor Good Clinical Practice te ontwerpen. De conferentie bracht regulerende instanties en de farmaceutische industrie uit de Europese Unie (EU), Japan en de Verenigde Staten bij elkaar om wetenschappelijke en technische aspecten van geneesmiddelenregistratie te bespreken. Het doel van het ICH richtsnoer voor GCP (eerste versie september 1993, laatste versie maart 2003) is om de betrokken landen een uniforme standaard te verschaffen om de wederzijdse acceptatie van klinische gegevens door de bevoegde autoriteit(en) in deze rechtsgebieden te bevorderen. Het richtsnoer staat voor ethische en wetenschappelijke kwaliteitsnormen voor het ontwerpen, uitvoeren, registreren en rapporteren van onderzoeken met proefpersonen om ervoor te zorgen dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd, dit in overeenstemming met de principes die zijn neergelegd in de Verklaring van Helsinki.²⁸ De normen die zijn opgenomen in dit richtsnoer zijn, hoewel er nooit wettelijke verankering heeft plaatsgevonden, nog steeds van belang in de onderzoekspraktijk.

Op grond van de Nederlandse wetgeving is het richtsnoer voor GCP alleen van toepassing op onderzoek met ongeregistreerde geneesmiddelen. De partijen die de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (die is gebaseerd op het Reclamebesluit geneesmiddelen) hebben ondertekend, hebben dit richtsnoer voor GCP ook van toepassing verklaard op onderzoek met geneesmiddelen binnen een reeds eerder geregistreerde indicatie: zogenaamd fase IV onderzoek.²⁹ Het ICH-GCP richtsnoer wordt in Nederland door het veld gedragen. Verschillende koepel- en brancheorganisaties, zoals de NFU en Nefarma, verwachten van hun leden dat zij werken volgens het ICH-GCP richtsnoer.

2.3 De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)

Al in 1982/1983 werd er in de Tweede Kamer gesproken over het feit dat de positie van proefpersonen met onvoldoende waarborgen omkleed zou zijn en dat bepaalde rechten van de proefpersoon in het geding zouden kunnen komen door degene die het experiment uitvoert³⁰. Al in 1985 werd er een concept wetsvoorstel ingediend dat er toe strekte dat medische experimenten met mensen enkel uitgevoerd mochten worden met toestemming van een toetsingscommissie. De WMO zoals wij die nu kennen heeft dus enige tijd op zich laten wachten. De WMO trad in 1999 gefaseerd in werking. Al voor die tijd bestonden er toetsingscommissies, die veelal gebonden waren aan ziekenhuizen.³¹ Het besef van het belang van controle op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen was in die zin niet nieuw. Naast het feit dat regels met betrekking tot medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen werden vastgelegd en

²⁷ Dute et al. 2004, p.53. Kamerstukken II 1991-1992, 22 588, 3, p.25.

²⁸ CCMO 2003; ICH-GCP richtsnoer.

²⁹ CCMO 2003, p. 71-72.

³⁰ Kamerstukken II 1982-1983, 16 771 nr.14. (voortgangsnota patiëntenbeleid).

³¹ Dute et al. 2004, p. 8.

daarmee de bescherming voor proefpersonen toenam, was ook de instelling van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) nieuw.

Artikel 28 WMO geeft aan dat de IGZ belast is met het toezicht op de naleving van hetgeen bepaald is bij of krachtens de WMO. Uit de Memorie van Antwoord (MvA) blijkt dat dit concreet inhoudt dat de IGZ is belast met het toezicht op de uitvoering van de wet. Dit is een vrij ruime beschrijving van de toezichtstaak. In de MvA wordt toegelicht hoe het toezicht van de Inspectie zich verhoudt ten opzichte van het toezicht van de CCMO. In de MvA wordt geduid dat de Inspectie toezicht dient te houden op het *functioneren van het systeem*. Het gaat daarbij niet om direct toezicht zoals de centrale commissie dat heeft. De rol van de Inspectie is er meer een op afstand.³²

In de MvA wordt door de minister gesteld dat er geen onduidelijkheid bestaat over de toebedeling van verantwoordelijkheden met betrekking tot het toezicht tussen de METC's, de CCMO en de IGZ. De METC is bevoegd een oordeel te geven over de onderzoeksprotocollen betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen, behalve op de terreinen waar de CCMO krachtens artikel 2 lid 2 sub b jo. 16a WMO bevoegd is. Daarnaast is de CCMO bevoegd toezicht te houden op de werkzaamheden van de METC's. Ook heeft de CCMO de bevoegdheid tot het vaststellen van richtlijnen voor de METC's.³³

Tijdens de behandeling van wijzigingen zijn vragen gesteld met betrekking tot tussentijdse toetsing door de toetsingscommissie. De minister is van mening geweest dat in artikel 33 WMO en artikel 8 WMO wordt aangegeven dat ten eerste afwijken van het protocol strafbaar is en dat er daarnaast de verplichting bestaat om, wanneer er sprake is van een noemenswaardig ongunstiger beloop dan vooraf in het onderzoeksprotocol voorzien, dit te melden aan de commissie, zodat de commissie zich hierover nader kan beraden. De minister verwacht niet dat de Inspectie extra middelen nodig zal hebben omdat deze taak van de Inspectie samenvalt met de algemene taak van de Inspectie.³⁴

Het Nederlandse systeem

Kenmerkend voor het Nederlandse systeem van toezicht op wetenschappelijk onderzoek met mensen zijn de decentrale inrichting en het feit dat verschillende publiekrechtelijke actoren een rol spelen, zoals de METC's, de CCMO, het CBG en de IGZ. De IGZ is belast met toezicht op naleving van de WMO en onderdeel van het Ministerie van VWS. De overige instanties hebben de status van een Zelfstandig Bestuursorgaan (ZBO).

METC

De Medisch-Ethische ToetsingsCommissies zijn regionale commissies die zoals eerder opgemerkt vaak vanuit het 'pre-WMO' tijdperk aan ziekenhuizen zijn verbonden. Inmiddels hebben METC's een publiekrechtelijke ZBO status. Nederland telt 24 erkende METC's. In de WMO is aan deze commissies de taak opgelegd om het onderzoeksprotocol te beoordelen.³⁵ De regionale toetsingscommissies dienen aangeleverde protocollen goed te keuren alvorens er met het onderzoek gestart kan worden. De commissies hebben de bevoegdheid om onderzoeksprotocollen te beoordelen en om ze op te schorten of in te trekken wanneer voortzetting van het onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor proefpersonen.³⁶

³² Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr.7, p.61.

³³ Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr.7, p.61.

³⁴ Kamerstukken II 1995-1996, 22 588, nr.7.

³⁵ Art. 2 en art. 3 WMO.

³⁶ Art. 3a lid 1 WMO.

CCMO

De CCMO heeft een voorwaardenscheppende en controlerende rol. De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek middels toetsing aan de daarvoor gestelde wettelijke bepalingen en met inachtneming van het belang van de voortgang van de medische wetenschap. Een van de taken van de centrale commissie is het erkennen van en het toezicht houden op de METC's. Daarnaast is de CCMO belast met het nemen van beslissingen over administratief beroep. Ook dient de CCMO onderzoeksprotocollen goed te keuren wanneer het een specifiek soort onderzoek betreft, bijvoorbeeld wanneer het gaat om onderzoek met een minderjarige terwijl het onderzoek de minderjarige zelf niet ten goede komt.

CBG

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is een van de drie bevoegde instanties krachtens de WMO. Het CBG is verantwoordelijk voor de toelating van geneesmiddelen in Nederland.³⁷ De te volgen werkwijzen bij alle procedures zijn aan formele regels gebonden. Het CBG is belast met de in artikel 9 van de Geneesmiddelenwet genoemde taken. Dit betreft onder meer het nemen van besluiten met betrekking tot handelsvergunningen, het nemen van besluiten met betrekking tot de indeling van geneesmiddelen, geneesmiddelenbewaking, het desgevraagd verstrekken van wetenschappelijk advies over farmaceutische, preklinische en klinische studies met geneesmiddelen aan een fabrikant of onderzoeker alsmede het invoeren van klinische gegevens in een Europese databank.³⁸

IGZ

De Inspectie voor de Gezondheidszorg houdt toezicht op de WMO. In artikel 28 WMO is te lezen dat de IGZ met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet is belast. Verderop in dit hoofdstuk zal de rol van de IGZ verder besproken worden in combinatie met de handhavinginstrumenten voor de wet.

Nadere uitwerking taken IGZ en CCMO/METC

CCMO

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, de CCMO, is verantwoordelijk voor verschillende aspecten die te maken hebben met mensgebonden onderzoek. Sinds haar oprichting in 1999 heeft de CCMO er verschillende taken bij gekregen. Zo is de CCMO nu naast een toetsingscommissie in bepaalde gevallen ook, wanneer het geneesmiddelenonderzoek betreft, een bevoegde instantie en toetst de CCMO dus marginaal of het geneesmiddelenonderzoek aan bepaalde vereisten voldoet. De CCMO dient daarnaast toezicht te houden op de erkende METC's. De toezichthoudende taak van de CCMO op METC's is in drie categorieën te verdelen:

- a. *Toezicht vooraf* door middel van de erkenning van een METC. Deze vorm van toezicht heeft een sanctionerend karakter.
- b. *For cause* toezicht naar aanleiding van incidenten, meldingen, signalen en dergelijke.
- c. *Doorlopend toezicht*. Hierbij staat het bewaken van de kwaliteit van het toetsingsproces centraal en wordt samen met de erkende METC's gestreefd naar continue verbetering ervan.³⁹ Deze vorm van toezicht heeft een horizontaal en lerend karakter waarbij de CCMO vertrouwt op de intrinsieke

³⁷ CBG 2014.

³⁸ Brief van minister van VWS aan Tweede Kamer 31 januari 2008.

³⁹ CCMO 2014.

motivatie van de leden van de METC's en ze probeert de kwaliteit te stimuleren in dialoog met deze leden.

Daarnaast vaardigt de CCMO ook zelf richtlijnen uit, zie tabel 2. In de afgelopen jaren heeft de CCMO acties opgezet die het toezicht in de toekomst dienen te verbeteren, zoals gerichte investeringen in de toetsing en het doorlopend toezicht en in het bewaken van de kwaliteit van het toetsingsproces. Samen met de METC's wordt er gestreefd naar continue verbetering van de kwaliteit.⁴⁰

Tabel 2. Uitvoeringsregelingen afgekondigd door de CCMO

Uitvoeringsregelingen o.a.
-Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (1999/2006)
-Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (1999/2006)
-Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen (2005)
-CCMO-Richtlijn ABR-formulier (2001)
-CCMO-Richtlijn Externe Toetsing (2004/2012)
-CCMO-Richtlijn Deskundigheidseisen METC-leden (2002/2007)
-CCMO-Richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten (2008)
-CCMO-Richtlijn Gebruik webportal toetsingonline (2011)
-CCMO-Richtlijn ABR formulier (2014)
-CCMO-Richtlijn Organisatie en Werkwijze Medisch Ethische Toetscommissie (2003/2014)

Beleidsregels IGZ

Op de website van de IGZ is te lezen dat de Inspectie toezicht houdt op de WMO om er voor te zorgen dat onderzoek veilig wordt uitgevoerd en dat uitkomsten toetsbaar, degelijk en betrouwbaar zijn.⁴¹ Vanwege het aantal klinische onderzoeken en de beperkte capaciteit, dient de Inspectie een onderbouwde keuze te maken op basis van de vraag waar toezicht van belang is. Dit gebeurt onder andere op basis van te verwachten risico's en op basis van meldingen die bij de Inspectie worden gedaan. Hoewel de website informatie beschikbaar stelt over relevante wet- en regelgeving met betrekking tot klinisch onderzoek, ontbreekt het aan informatie over de concrete invulling van het toezicht dat de Inspectie op deze wet- en regelgeving houdt.⁴²

In januari 2013 is het IGZ-handhavingskader herzien. In dit document wordt in zekere mate inzichtelijk gemaakt op welke wijze de Inspectie handhaaft. Het document gaat niet in op specifieke wetgeving of onderwerpen. Er wordt aangegeven dat de handhaving vooral gericht is op de vermindering van risico's op gezondheidsschade.⁴³

In het Meerjarenbeleidsplan 2012-2015 van de IGZ wordt er weinig aandacht besteed aan de specifieke toezichtstaak met betrekking tot de WMO. Wel wordt duidelijk gemaakt dat de Inspectie toezicht houdt op veel verschillende actoren. Daarbij wordt gesproken over het feit dat de Inspectie vertrouwen geeft aan het veld en dat wanneer dit vertrouwen geschonden wordt er maatregelen getroffen zullen worden, conform het idee van proportioneel handhaven. Vertrouwen zou een verbeterklimaat scheppen.

⁴⁰ CCMO 2010a; CCMO 2014, p. 57.

⁴¹ IGZ 2014a.

⁴² De IGZ heeft wel enige informatie op de website geplaatst over projecten in het kader van het thematische toezicht. Daarnaast is de leidraad Meldingen IGZ 2013 ook van toepassing voor meldingen die het WMO-plichtig onderzoek betreffen.

⁴³ IGZ 2013a, p.5.

Tijdens de eerste wetsevaluatie van de WMO, in 2004, bleek er behoefte aan meer duidelijkheid met betrekking tot de taakverdeling tussen de IGZ en de CCMO. De toezichthoudende taak van de CCMO zou vooral gericht zijn op het traject tot en met de goedkeuring van het protocol, de IGZ zou dan vooral toezicht houden op de uitvoering van het onderzoek.⁴⁴ De auteurs van de eerste wetsevaluatie zijn van mening dat de toezichthoudende taak van de IGZ zich uitstrekt tot alle aspecten van de naleving van de wet, inclusief het toezicht op de regionale toetsingscommissies. Toch stellen de auteurs dat het toezicht op de METC's vanuit doelmatig en daadkrachtig oogpunt enkel tot de toezichtstaak van de CCMO zou moeten behoren. De IGZ komt pas in beeld wanneer de CCMO tekort blijkt te schieten in haar toezichtstaak. Volgens de evaluatie ligt het dan voor de hand dat de IGZ de CCMO daarop aanspreekt in plaats van zelf toezicht uit te oefenen op de METC's.

Naar aanleiding van de eerste wetsevaluatie kan dus geconcludeerd worden dat wet- en regelgeving de nodige gebreken vertoont waar het gaat om een duidelijke taakomschrijving van de CCMO en de IGZ. Naar aanleiding van deze evaluatie kwam de regering in 2005 met een regeringsstandpunt. Met betrekking tot de taakverdeling tussen beide organen werd het volgende schema gebruikt om de taakverdeling te duiden:

Schema taakverdeling IGZ-CCMO

- 1)** Toezicht gericht op kwaliteitsverbetering en harmonisatie van de erkende METC's, zoals: het erkennen van METC's, goedkeuren van nieuwe leden van erkende METC's, goedkeuren van (wijzigingen van) het reglement, thematisch oordelen van erkende METC's vergelijken, beoordelen of procesmatig en inhoudelijk de erkende METC tot een goed oordeel is gekomen, beoordelen of de erkende METC's de wet naleven, nagaan of voor oordelen wel het quorum aanwezig is, optreden bij incidenten die zich concentreren op de beoordeling van onderzoek door de erkende METC's, stappen zetten gericht op intrekken van erkenning.
- 2)** Toezicht op de naleving in de praktijk, zoals: wordt het onderzoek volgens het protocol uitgevoerd, zijn toestemmingsprocedures adequaat uitgevoerd, is er een verzekering, is de artikel-9-arts bereikbaar op de tijden die zijn aangegeven.
- 3)** Toezicht op de CCMO, zoals: bezien of de CCMO uit beleidsmatig oogpunt haar werk goed doet, of zij behoorlijk en zorgvuldig te werk gaat, of zij haar budget doelmatig besteedt, beoordelen of de CCMO de wet naleeft, zoals beoordelen of de CCMO haar toezichthoudende taak t.a.v. de erkende METC's conform de wet uitvoert en beoordelen of procesmatig en inhoudelijk de CCMO tot een goed oordeel is gekomen.
- 4)** Toezicht naar aanleiding van een incident bij de uitvoering van een onderzoek, zoals: nagaan of bij de uitvoering van het onderzoek het protocol is gevolgd en of de wet (bijv. toestemming, verzekering) is nageleefd, wanneer noodzakelijk daarbij nagaan hoe de oordeelsvorming van het betreffende protocol in de METC is geweest, in gang zetten van tucht- of strafrechtelijke procedures.

Taakafbakening

De hiervoor beschreven taken worden als volgt verdeeld:

- de taken onder 1) worden uitgevoerd door de CCMO
- de taken onder 2) worden uitgevoerd door de IGZ
- de taken onder 3) worden voor zover het gaat om de beleidsmatige aspecten uitgevoerd door de minister en waar het gaat om de naleving van de wet door de IGZ
- de taken onder 4) worden uitgevoerd door IGZ, eventueel samen met de CCMO

Met deze afbakening is zoveel mogelijk aangesloten bij de in de wet geformuleerde taken en is geen afbreuk gedaan aan de algemene toezichthoudende rol van de IGZ.⁴⁵

Naar aanleiding van het regeringsstandpunt blijkt duidelijk dat de IGZ verantwoordelijk is voor het houden van toezicht op het lopende onderzoek en op de uitvoering van toestemmingsprocedures. Daarmee lijkt het Nederlandse systeem enigszins af te wijken van de principes zoals die zijn verwoord in de Verklaring van Helsinki, waarin de onafhankelijke commissie naast de beoordeling van het onderzoeksprotocol ook het recht moet hebben om het lopende onderzoek te volgen.

⁴⁴ Dute et al. 2004.

⁴⁵ Kamerstukken II, 2004–2005, 29 963, nr. 2.

In de tweede wetsevaluatie, in 2012, werd minder uitgebreid aandacht besteed aan toezicht door de CCMO en de IGZ. Wel heeft het regeringsstandpunt enige duidelijkheid gebracht met betrekking tot de verantwoordelijkheden van beide partijen.⁴⁶

2.4 EU Richtlijn 2001/20/EG

In 1965 werd de eerste Europese richtlijn betreffende farmaceutische producten van kracht. Deze richtlijn betrof nog geen bepalingen over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen maar zorgde wel voor een toenemend belang van regels met betrekking tot mensgebonden onderzoek. In richtlijn 91/507/EG werden op Europees niveau voor het eerst regels voor mensgebonden onderzoek en goede klinische praktijken vastgelegd.

De Europese Richtlijn voor Good Clinical Practice uit 2001 (2001/20/EG) is in Nederland geïmplementeerd in de WMO in 2006. De richtlijn had als voornaamste doel de bescherming van proefpersonen en het waarborgen van de bescherming van de volksgezondheid met het oog op regelgeving op het gebied van geneesmiddelen.⁴⁷ Daarnaast was het van belang om de administratieve en procedurele lasten te verlagen ten behoeve van de bevordering van de interne markt. De richtlijn is van toepassing op mensgebonden onderzoek met geneesmiddelen en geldt niet voor onderzoek zonder interventie.

Hoewel de EU richtlijn en het ICH-GCP richtsnoer grotendeels overeenkomstige normen voor good clinical practice formuleren, zijn er ook verschillen tussen beide. De Europese richtlijn 2001/20/EG heeft in tegenstelling tot het GCP-ICH richtsnoer een bindend karakter en gaat daardoor voor het richtsnoer. Een ander belangrijk verschil van de richtlijn ten opzichte van het ICH-GCP richtsnoer betreft de bredere werkingssfeer. Anders dan het ICH-GCP richtsnoer, dat specifiek ontwikkeld was voor onderzoek ten behoeve van de registratie van geneesmiddelen, omvat de definitie van klinische studie in de richtlijn ieder onderzoek met geneesmiddelen, onafhankelijk van de aard en het doel. Dat betekent dat met de richtlijn ook onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, veelal niet-commercieel of niet-farmaceutisch geneesmiddelenonderzoek, bindend werd gereguleerd.⁴⁸ Een aantal aspecten uit de richtlijn is in Nederland wel voor al het mensgebonden onderzoek ingevoerd. Hiervan zijn voorbeelden te vinden in de artikelen 2a en 3a. Zo geldt bijvoorbeeld dat een positief oordeel opgeschort kan worden voor al het WMO-plichtig onderzoek en niet enkel voor onderzoek met geneesmiddelen.

Ten opzichte van het WMO-systeem van vóór 2006 bracht de richtlijn met name de volgende veranderingen voor geneesmiddelenonderzoek: een systeem van dubbele toetsing, namelijk naast een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) een 'bevoegde autoriteit', termijnen waarbinnen de toetsing moet zijn afgerond, een Europese database (EurdraCT) waarin de gegevens over een voorgenomen onderzoek worden geregistreerd, een gedetailleerde regeling voor het indienen van substantiële amendementen en de consequenties daarvan, bepalingen over het in te dienen onderzoeksdossier, een regeling van de melding van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, de registratie hiervan en van de consequenties in een Europese database (Eudravigilance).⁴⁹

De richtlijn uit 2001 introduceerde in Nederland het begrip duale toetsing. Het systeem van dubbele of duale toetsing houdt in dat er door twee verschillende organen wordt gekeken naar het onderzoeksprotocol. De ethische commissie beoordeelt primair de ethische aspecten en de bevoegde

⁴⁶ Stukart et al. 2012, p. 49.

⁴⁷ Stukart et al. 2012, p. 56.

⁴⁸ Stukart et al. 2012, p. 56.

⁴⁹ Van Veen 2009.

instantie de medisch-wetenschappelijke aspecten van het protocol. Nederland kende, en kent nog steeds, een systeem waarbij de medisch-ethische toetsingscommissie beide aspecten integraal beoordeelt, naast de toetsing die tegenwoordig door de bevoegde instantie wordt gedaan.

In artikel 2 sub k van de richtlijn 2001/20/EG wordt uitgelegd wat een ethische commissie is. De ethische commissie dient toezicht te houden op de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen die aan een klinische studie deelnemen, en het publiek waarborgen te bieden van die bescherming met name door met name een oordeel uit te spreken over het protocol van de studie, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en de methoden en documenten die worden gebruikt om de proefpersonen te informeren en hun geïnformeerde schriftelijke toestemming te verkrijgen. In de richtlijn is in artikel 6 een aantal zaken met betrekking tot de ethische commissie opgenomen, zoals op welke elementen de ethische commissie moet letten bij het geven van het oordeel. Uit de tekst van artikel 2 sub k richtlijn 2001/20/EG komt naar voren dat het toezicht dat de ethische commissie dient te houden nauw verbonden is met het welzijn van de proefpersonen. In een toelichting wordt over de ethische commissie gezegd dat de eisen die gesteld worden aan een lid van de ethische commissie bepaald worden door de lidstaat in kwestie.⁵⁰

De bevoegde instantie keurt het protocol goed. Daarnaast is de bevoegde instantie verantwoordelijk voor het doen van de inspecties. De inspectie wordt in de volgende sub van artikel 2 als volgt omschreven.

Officiële evaluatie door een bevoegde instantie van documenten, faciliteiten, protocollen, regelingen voor kwaliteitswaarborging en alle andere middelen die volgens die bevoegde instantie verband houden met de klinische proef en die zich bevinden op de locatie van de proef, in gebouwen van de opdrachtgever en/of de organisatie voor contractonderzoek of op enige andere locatie die de bevoegde instantie relevant acht.

De richtlijn lijkt niet expliciet uitspraak te doen over de wijze van invulling van de bevoegde instantie. Het woordgebruik in artikel 2 waar de inspectie wordt omschreven kan zo worden geïnterpreteerd dat de mogelijkheid er is om meerdere bevoegde instanties te hebben. Er staat immers “Officiële evaluatie door een bevoegde instantie”. Op andere plekken in de richtlijn wordt echter gesproken over *de* bevoegde instantie. In de richtlijn zelf wordt niet gesteld dat er slechts één bevoegde instantie dient te zijn.

In Nederland werd met de eis van duale toetsing iets anders omgesprongen dan men in andere landen deed. Zo werd het takenpakket van de bevoegde instantie dat voortvloeit uit de richtlijn verdeeld over verschillende Nederlandse instanties: het CBG, de CCMO, het Ministerie van VWS en de IGZ. Een taak waar het CBG mee wordt belast is het in ontvangst nemen van bijwerkingen uit klinisch geneesmiddelenonderzoek en het doorzenden van deze gegevens naar de databank voor bijwerkingen van geneesmiddelen.⁵¹ In artikel 9 van richtlijn 2001/20/EG is te lezen dat opdracht geven van een klinische studie niet mag voordat de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht en voor zover de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren heeft kenbaar gemaakt. In de Nederlandse situatie betreft de ethische commissie in de meeste gevallen de METC en in enkele gevallen de CCMO. Wanneer het zaken betreft waar de METC de eerste beoordelaar is, is de CCMO de zogeheten bevoegde instantie. Wanneer de CCMO de eerste beoordelaar is, is het Ministerie van VWS de bevoegde instantie. De bevoegde instantie kan binnen veertien dagen gemotiveerd bezwaar maken bij de opdrachtgever. De IGZ is verantwoordelijk voor het doen van inspecties.

⁵⁰ Europese Commissie 2013, Questions & Answers, versie 11.0.

⁵¹ Profess 2008.

Uit verschillende documenten van de Eerste en Tweede Kamer blijkt dat bij de implementatie van de richtlijn 2001/20/EG alles in het werk is gesteld om het mensgebonden onderzoek op zo goed mogelijke wijze te faciliteren en niet onnodig te belemmeren.⁵² Toenmalig staatsecretaris Ross-van Dorp verklaarde tijdens de behandeling in 2003 dat er voor de invulling van duale toetsing gezocht is naar een systeem dat zo goed mogelijk aansluit bij de bestaande situatie, omdat we anders het gevaar zouden lopen van allerlei administratieve lasten en veranderingen van rollen, hetgeen het proces minder goed zou doen verlopen. Een essentiële wijziging zou ook voor het onderzoeksklimaat niet gunstig zijn. Verder verklaarde de staatssecretaris dat er door de rol van de METC sprake is van inhoudelijke toetsing. Door de bevoegde instantie wordt er marginaal getoetst. De keuze voor deze taak van de bevoegde instantie is een hele bewuste. Die moet liefst geen overlap hebben met de taak van de METC en dient enkel een 'lichte' toets te zijn. Bewust is er in Nederland voor gekozen om het zwaartepunt van de toetsing bij de METC's te houden. Daarnaast stelt de staatssecretaris dat de eindverantwoordelijkheid bij bijvoorbeeld missers bij de erkende METC's ligt. De Nederlandse inrichting is volgens de staatsecretaris in overeenstemming met de richtlijn en het heeft volgens haar het grote voordeel dat geen onduidelijkheid kan bestaan over de vraag welke instantie welke gegevens beoordeelt.

In Nederland heeft implementatie van de richtlijn het nodige werk gekost. De daadwerkelijke implementatie vond plaats in 2006, waarna duidelijk werd dat implementatie in de WMO niet toereikend was. In 2012 werden er daarom een aantal extra wijzigingen doorgevoerd onder andere met betrekking tot de proefpersonenverzekering.⁵³

Richtlijn 2005/28/EG⁵⁴ en het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Richtlijn 2005/28/EG, daterend uit 2005, heeft als doel te waarborgen dat alle deskundigen en individuen die betrokken zijn bij het ontwerpen, opzetten, uitvoeren en vastleggen van klinische studies dezelfde normen voor goede klinische praktijken toepassen (een geharmoniseerde aanpak). Daarnaast moeten beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken worden vastgelegd. Hoewel de richtlijn een stimulans beoogt te geven aan een geharmoniseerde aanpak, blokkeert dezelfde richtlijn nog steeds de openbaarmaking van inspectierapporten, waardoor een vlotte uitwisseling van ervaringen met inspecties niet mogelijk is.

In Richtlijn 2005/28/EG is een aantal bepalingen uit Richtlijn 2001/20/EG nader uitgewerkt.⁵⁵ De beginselen van Good Clinical Practice worden vastgesteld en tevens zijn er eisen geformuleerd ten aanzien van vergunningen voor de productie van geneesmiddelen voor klinisch onderzoek, voor het onderzoeks dossier, voor inspecteurs en inspectieprocedures. Volgens deze richtlijn mogen lidstaten voor niet-commercieel onderzoek specifieke regelingen treffen, bijvoorbeeld ten aanzien van de bereidingsvergunning en het onderzoeks dossier. Voor de implementatie van Richtlijn 2005/28/EG is per 1 maart 2006 van kracht het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met de daarbij behorende Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.⁵⁶

⁵² Stukart et al. 2012, p. 58.

⁵³ Kamerstukken II, 2011-2012, 31 452 nr. C.

⁵⁴ Richtlijn 2005/28/EG tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen.

⁵⁵ De richtlijn 2005/28/EG is een commissierichtlijn in tegenstelling tot de 2001/20/EG dat een "echte" richtlijn is van de Europese Raad.

⁵⁶ Weda en Hegger 2006, p.28.

2.5 Toekomstige wetsvoorstellen

Openbare raadpleging Europese Commissie

In 2011 werd er door de Europese Commissie een openbare raadpleging gehouden betreffende de herziening van richtlijn 2001/20/EG. In de consultation paper die hieraan vooraf ging werden verschillende opties en mogelijkheden besproken.⁵⁷ De CCMO reageerde inhoudelijk op de eventuele herziening van de richtlijn en reageerde op het huidige systeem. De CCMO liet weten het nieuwe beoogde duale toetsingsstelsel niet op zorgvuldige wijze overwogen te vinden. De introductie van dit duale beoordelingssysteem gaat volgens de CCMO gepaard met onnodige bureaucratie, waarin zowel de bevoegde instantie als de METC een slecht gedefinieerde rol hebben in de beoordeling van de klinische studieaanvragen.⁵⁸

In de reactie van de CCMO is te lezen dat de Europese Commissie de mogelijkheden bespreekt om de rol van de ethische commissie te beperken. In de Nederlandse situatie is de rol van de METC echter uitgebreider dan enkel het toetsen van de ethische aspecten. De CCMO geeft aan dat het beperken van de rol en de verantwoordelijkheid van de METC niet zal resulteren in het beperken van de bureaucratie en de vertragingen en ook niet zal leiden tot een betere beoordeling. Een beperking van de rol van de METC zou juist leiden tot verschillende discussies over het principe van subsidiariteit dat is vastgelegd in het verdrag van Maastricht in 1992. De CCMO adviseert de Europese Commissie vervolgens om het duale toetsingsstelsel om te zetten naar een systeem waar slechts één orgaan verantwoordelijk is voor de goedkeuring van een klinische proef. Dit orgaan zou dan geheel verantwoordelijk zijn voor het goedkeuren van de proef.⁵⁹

Verordening

In 2016 zal er een nieuwe verordening worden geïmplementeerd.⁶⁰ Deze verordening zal de EU richtlijn 2001/20/EG vervangen. Er is gekozen voor een verordening in plaats van voor een richtlijn zodat alle EU-lidstaten gelijke regelgeving hebben met betrekking tot het uitvoeren van klinische studies. Deze nieuwe verordening heeft onder andere als doel het stimuleren van klinische studies in de EU en daarmee het terug veroveren van de concurrentiepositie die de EU eerder had. Het aantal klinische studies is namelijk met 25% gedaald tussen 2007 en 2011.⁶¹

Hoewel de richtlijn daterend uit 2001 veel verbeteringen met zich heeft meegebracht, is de richtlijn al lange tijd een punt van kritiek bij verschillende partijen, zowel patiënten als het bedrijfsleven als partijen die zich bezig houden met wetenschappelijk onderzoek. Zo daalde het aantal klinische studies, namen de kosten toe en nam ook het aantal dagen voordat een klinische studie kon beginnen toe.⁶² De Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL)-studie heeft onderzocht wat de impact was van de implementatie van de richtlijn op de verschillende stakeholders die zijn betrokken bij geneesmiddelenonderzoek.⁶³ Respondenten van zowel commerciële als niet-commerciële sponsors (verrichters) en ethische commissies zijn van mening dat de implementatie van de richtlijn niet alleen positieve, maar ook grote negatieve invloeden heeft gehad. Zo zijn de administratieve lasten vergroot en de

⁵⁷ European Commission 2014.

⁵⁸ CCMO 2011b.

⁵⁹ CCMO 2011b.

⁶⁰ VERORDENING (EU) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_nl.pdf.

⁶¹ European Commission 2012a.

⁶² Europese Commissie 2012b, p2/3.

⁶³ EFGCP 2009.

kosten voor de uitvoering van geneesmiddelenonderzoek gestegen (EFGCP 2009; AMS 2011). De administratieve lasten voor ethische commissies zijn met name verhoogd doordat er vaker wijzigingen in het protocol nodig zijn en door het toegenomen aantal meldingen in SUSAR rapporten aan de ethische commissies (EFGCP 2009). Bij commerciële sponsors was er sprake van bijna een verdubbeling in het aantal FTE om te kunnen voldoen aan alle administratieve taken behorende bij de aanvraag voor geneesmiddelenonderzoek (EFGCP 2009). Door richtlijn 2001/20/EG te vervangen door de verordening dient de hinder die met het uitvoeren van klinische studies gepaard gaat, weggenomen te worden, waardoor er een toename van klinisch onderzoek wordt verwacht.

In de verordening is te lezen dat de organisatorische opzet waarmee aan de toelatingsprocedure van deze verordening wordt voldaan, wordt overgelaten aan de lidstaat. De verordening zal dus niet bepalen welk orgaan binnen de lidstaat verantwoordelijk is voor de toetsing⁶⁴. Daarnaast stelt het voorstel dat de werking van de ethische commissie wordt ingevuld door de lidstaat zelf, in die zin dat de Europese Unie niet de werking van de ethische commissies in verschillende landen harmoniseert. Daarnaast worden, in overeenstemming met hetgeen Nederland al sinds de invoering van de WMO hanteert, het ethische en het wetenschappelijke aspect niet van elkaar gescheiden. In het METC-forum van de Nederlandse vereniging voor METC's van oktober 2013 is te lezen dat, in overeenstemming met wat Nederland al tijdens uitdraagt, er maar eenmaal getoetst moet worden en wel door een gedecentraliseerde METC. Dat standpunt is ook in Brussel verkondigd. De Europese Commissie heeft dat eigenlijk in de nieuwe ontwerp verordening ook overgenomen. Verder stelt de richtlijn dat het van het grootste belang is dat er binnen de vastgestelde termijnen een onafhankelijk en kwalitatief hoogwaardige beoordeling plaatsvindt. Er worden daarom eisen gesteld aan bijvoorbeeld deskundigheid.

In de overwegingen voorafgaande aan de daadwerkelijke artikelen van de verordening zijn een aantal overwegingen opgenomen die ingaan op de wijze waarop de lidstaat de beoordeling en het toezicht op onderzoek behoort in te vullen. Opvallend is dat er geen expliciete regels worden opgelegd ten aanzien van de nationale organisatie. Dit blijkt onder andere uit overweging 18:

Het moet aan de betrokken lidstaat worden overgelaten om te bepalen welk orgaan of welke organen bij de beoordeling van de aanvraag tot het uitvoeren van een klinische proef betrokken zijn en om de betrokkenheid van ethische commissies te organiseren binnen de termijnen voor de toelating van die klinische proef als bepaald in deze verordening. Deze beslissingen betreffen de interne organisatie van elke lidstaat.

Wel wordt er een kader geschetst waaraan de lidstaat dient te voldoen, zoals het zorgen voor betrokkenheid van leken en het waarborgen van voldoende deskundigheid. In overweging 69 staat te lezen dat binnen een lidstaat verscheidene organen bij de toelating van klinische studies betrokken kunnen zijn. Deze overweging geeft aan dat het niet noodzakelijk is om één orgaan aan te wijzen. Wel moet er één aanspreekpunt aangewezen worden om samenwerking tussen verschillende lidstaten mogelijk te maken.

In artikel 2 worden onder andere de begrippen ethische commissie en inspectie behandeld. In sub 11 van artikel 2 wordt het begrip ethische commissie kort toegelicht. Dit is een onafhankelijk orgaan dat in een lidstaat is gevestigd en dat de bevoegdheid heeft om oordelen te geven in het licht van de doeleinden van deze verordening. Ook de ethische commissie lijkt dus ingevuld te kunnen worden door de lidstaat zelf. Hetzelfde geldt voor de inspectie, er dient sprake te zijn van een officiële evaluatie door een bevoegde autoriteit.

De huidige Nederlandse situatie wijkt af van de wijze waarop toetsing in veel andere Europese landen is geregeld. In Nederland vindt de toetsing van zowel ethische als medisch-wetenschappelijke

⁶⁴ Europese Commissie 2012b, p.5.

aspecten plaats door dezelfde commissie. In veel andere Europese landen vinden deze onderdelen vaak afzonderlijk plaats. De verordening lijkt geen duidelijkheid te geven over de manier waarop toetsing na invoering van de verordening plaats zal moeten vinden. In artikel 4 van de verordening staat dat er voor een klinische studie een wetenschappelijke en ethische toetsing en toelating is vereist. De toetsing is opgesplitst in twee delen, deel I en deel II, respectievelijk artikel 6 en artikel 7. De beoordeling van de ethische commissie kan zowel betrekking hebben op deel I aspecten als op deel II aspecten.

Een vertegenwoordiger van een patiëntenorganisatie geeft aan dat indien de EU verordening leidt tot verdere centralisatie, en dus minder METC's, het eenvoudiger is om daarin het patiëntenperspectief te betrekken. Dit omdat het niet mogelijk is om met het huidige aantal METC's patiëntenvertegenwoordigers van voldoende kwaliteit af te vaardigen. (interview vertegenwoordiger patiëntenorganisatie).

Momenteel is er een werkgroep van VWS bezig om met verschillende betrokken partijen de gevolgen voor de Nederlandse situatie in kaart te brengen. Op de vraag wat de gevolgen voor het Nederlandse systeem van decentrale toetsing zijn is dus nog moeilijk antwoord te geven.

Handhaving

Daar waar de WMO erg beperkte mogelijkheden tot sanctioneren bood, zijn de gevolgen van de inwerkingtreding van de Verordening op dit vlak nog niet duidelijk. De lidstaat krijgt de ruimte om de regels vast te leggen voor sancties die van toepassing zijn bij inbreuken op deze verordening, zo is opgenomen in artikel 94. De straffen dienen doeltreffend, evenredig en afschrikkend te zijn. Uit een interview met een jurist van de IGZ komt naar voren dat er van uit wordt gegaan dat het huidige instrumentarium voor wat betreft handhavingsmogelijkheden wordt uitgebreid. Welke implicaties de Verordening heeft voor de WMO zal moeten blijken. Voor het toezicht op de kwaliteit van zorg heeft de IGZ inmiddels wel meer sanctiemogelijkheden gekregen, maar dit geldt nog niet voor het toezicht op WMO-plichtig onderzoek (interview jurist IGZ).

2.6 Conclusie

Het wettelijk kader dat betrekking heeft op mensgebonden onderzoek wordt vormgegeven door verschillende nationale en internationale documenten die vaak een verschillende juridische status hebben. De verschillen in afdwingbaarheid en status zorgen voor een complexe juridische werkelijkheid. Nederland heeft in verhouding tot andere Europese landen een tijd lang voorop gelopen waar het gaat om regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. De kracht van Nederland is de relatief lange traditie in het houden van toezicht op onderzoek. Tegelijkertijd blijkt daar ook een moeilijkheid te zitten. Omdat Nederland een eigen decentraal systeem had alvorens er Europese verplichtingen werden opgelegd, zorgde de implementatie voor de nodige strubbelingen. De reikwijdte van de Europese richtlijn was beperkter dan van de WMO. Verschillende landen kozen er voor de regelgeving uit de richtlijn toe te passen op alle soorten onderzoek. Nederland koos ervoor om dit te verdelen, sommige bepalingen werden opgenomen voor bredere toepassing, anderen enkel voor geneesmiddelenonderzoek.

Tekenend voor de implementatie van het wettelijk kader zijn de problemen die vooraf als 'non-issues' werden bestempeld en achteraf toch voor de nodige problemen leken te zorgen. Hierbij kan onder andere gedacht worden aan het huidige gebrek van handhavingsinstrumenten, de taakverdeling tussen verschillende toezichthoudende instanties en capaciteitsproblemen bij verschillende toezichthoudende instanties. In de eerste wetsevaluatie van de WMO werd al gewezen op de spanning tussen de EU richtlijn en de wijze van invullen van het Nederlandse duale toetsingssysteem. De marginale toetsing door de

bevoegde instantie zou volgens de auteurs geen steun vinden in de richtlijn.⁶⁵ Men kan zich afvragen of de staatsecretaris de richtlijn en de implementatie daarvan vanuit het juiste perspectief gezien heeft. De staatssecretaris handelde vanuit het beperken van de lasten en van de impact voor het Nederlandse onderzoeksklimaat. Mogelijkerwijs heeft het zo beperkt mogelijk implementeren van de richtlijn als resultaat gehad dat de situatie na implementatie ervan de nodige vraagtekens heeft opgeroepen. Ten aanzien van de toekomstige wetgeving, de Europese Verordening, is er nog geen helder beeld over welke koers er in Nederland gevaren zal gaan worden. Hoewel de afgelopen decennia al hard aan de weg is getimmerd om het toezicht constant te verbeteren en internationaal te harmoniseren, zal met de nieuwe verordening nog moeten blijken hoe er conform de nieuwe internationale vereisten op doeltreffende en doelmatige wijze invulling wordt gegeven aan toezicht op geneesmiddelenonderzoek

⁶⁵ Dute et al. 2004, p.108.

3. Toezichttheorie Toezicht op WMO-plichtig onderzoek

Dit hoofdstuk beoogt een eerste antwoord te geven op de tweede deelvraag: *Wat zijn de doelstellingen en verwachtingen van toezicht op WMO-plichtig onderzoek vanuit beleid, ketenpartners en veldpartijen?* In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de doelen en verwachtingen vanuit beleid; de verwachtingen van ketenpartners als de CCMO en van de veldpartijen worden in hoofdstuk 4 besproken. In dit hoofdstuk staan de ideeën centraal die ten grondslag hebben gelegen aan de totstandkoming van de WMO en ander relevante wetgeving en de toezichtpraktijk. Middels een reconstructie van de toezichttheorie of *beleidstheorie* wordt het geheel van veronderstellingen waarop beleid berust (onder andere de kenmerken van het probleem, de verdeling van verantwoordelijkheden en de werking van gekozen instrumenten) zichtbaar gemaakt. Een beleidstheorie is geen wetenschappelijke theorie, maar een handelingstheorie uit de beleidspraktijk.⁶⁶ Er bestaat echter geen eenduidige toezichttheorie voor toezicht op WMO-plichtig onderzoek. Bestuursrechtelijk toezicht in de gezondheidszorg is geen constante, maar voortdurend in beweging ten gevolge van politieke, bestuurlijke, maatschappelijke en sectorale ontwikkelingen.⁶⁷ Wel zijn bepaalde patronen te herkennen.

3.1 Aanleiding

Na ernstige misstanden tijdens experimenten met mensen in de Tweede Wereldoorlog ontstond internationaal de behoefte proefpersonen bescherming te bieden wanneer zij participeren in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dit resulteerde in diverse internationale verdragen en richtlijnen, zoals de Code van Neurenberg (1947), de Verklaring van Helsinki (1964) en Europese geneesmiddelenwetgeving (vanaf 1965). Ook latere schandalen en incidenten gaven een impuls aan verdergaande afspraken omtrent onderzoek met mensen, zoals het ICH richtsnoer voor *Good Clinical Practice* (1996). In de jaren tachtig van de vorige eeuw begonnen al de voorbereidingen voor de WMO. Een belangrijke aanleiding was dat het accent in wetenschappelijk onderzoek verschoof van fundamenteel onderzoek naar meer toepassingsgericht onderzoek, waardoor meer regelgeving om proefpersonen in toegepast onderzoek te beschermen wenselijk werd gevonden.⁶⁸

Op 1 december 1999 is na een lange voorbereidingsperiode de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Voor de invoering werden al diverse internationale, nationale en lokale (deels private) initiatieven genomen om proefpersonen te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO beoogde dan ook de codificatie en uniformering van reeds geaccepteerde veldvormen en zorgvuldigheidseisen.⁶⁹ Met de introductie van de wet behoorde Nederland destijds tot de koplopers om de kwaliteit van klinisch onderzoek te bevorderen en proefpersonen wettelijk te beschermen.

De WMO kenmerkt zich door een inherente spanning, omdat het enerzijds proefpersonen wil beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek en anderzijds de vooruitgang van de medische wetenschap niet onnodig beoogt te belemmeren. Vanuit het belang van volksgezondheid is wetenschappelijke vooruitgang wenselijk, maar proefpersonen dienen er wel op te vertrouwen dat deelname wetenschappelijk en ethisch aanvaardbaar is. Zo moet het onderzoek relevant en wetenschappelijke deugdelijk zijn en het belang van het onderzoek moet in verhouding staan tot de

⁶⁶ Hoogerwerf en Herweijer 2008.

⁶⁷ Legemaate et al. 2013.

⁶⁸ Stukart et al. 2012.

⁶⁹ Stukart et al. 2012.

risico's en bezwaren voor de proefpersoon. Daarnaast is het onderzoek met wilsonbekwamen aan een aantal extra eisen gebonden (artikelen 3-5).⁷⁰ Bovendien betreft het domein van wetenschappelijk onderzoek een bijzonder veld van nationale en internationale spelers, waar naast het belang van de volksgezondheid en de patiënt ook commerciële en wetenschapspolitieke belangen van de industrie en onderzoekers een rol spelen. Tevens is het een veld dat voortdurend verandert, waardoor het klassieke onderscheid tussen arts-onderzoeker en farmaceut begint te vervagen. Door deze bijzondere context wijkt het toezicht op WMO-plichtig onderzoek af van het reguliere toezicht op de kwaliteit van zorg.

3.2 Toezicht in een complexe juridische werkelijkheid

Het wettelijk kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen wordt gevormd door nationale en internationale wet- en regelgeving, zoals de WMO en de Verklaring van Helsinki, de EU Richtlijn 2001/20/EG en het ICH-GCP richtsnoer.⁷¹ Door deze combinatie van nationale en internationale bepalingen, die verschillen qua juridische status en afdwingbaarheid, opereert het toezicht in een complexe juridische werkelijkheid. Doordat bij uitbreiding van juridische bepalingen voortdurend naar eerdere bepalingen wordt verwezen en doordat daarop wordt voortgebouwd, is er wel sprake van een toenemende internationale convergentie, met name op het gebied van de standaarden waaraan medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dient te voldoen. Toch bestaan er op het terrein van de organisatie van het toezicht nog grote verschillen tussen de Europese landen. De Nederlandse wetgever heeft ervoor gekozen om bij de implementatie van internationale richtlijnen zoveel mogelijk het bestaande Nederlandse systeem van toetsing en toezicht in stand te houden om administratieve lasten en verstoring van gangbare processen van toetsing te voorkomen.⁷²

Het toezicht op de naleving van de WMO is opgedragen aan de IGZ. Dat neemt niet weg dat er naast de Inspectie publiekrechtelijke toezichthoudende organen, de CCMO/METC's en het CBG, een belangrijke rol spelen in het toezicht op WMO-plichtig onderzoek. Doordat Nederland het toezicht op wetenschappelijk onderzoek met mensen heeft verdeeld over meerdere bevoegde instanties is het Nederlandse systeem nog eens extra complex. In het Nederlandse decentrale systeem zijn de regionale toetsingscommissies (METC 's - in bepaalde gevallen treedt echter de CCMO op als toetsingscommissie) primair belast met het toetsen van onderzoeksaanvragen. Een decentrale organisatie van toetsing zou leiden tot commissies die qua expertise dicht bij de praktijk van het onderzoek staan en kunnen bijdragen aan een verdere verbetering van de kwaliteit van onderzoeksaanvragen. Daarnaast hebben toetsingscommissies ook een rol in het toezien op het lopende onderzoek, hoewel die taak ook bij de IGZ is neergelegd. Tijdens de parlementaire behandeling van het wetsvoorstel voor de WMO is het onderwerp 'toezicht' desondanks geen heet hangijzer geweest.⁷³

Hoewel de normen voor het toezicht mede worden bepaald door internationale verdragen en richtlijnen, blijft het toezicht door de Inspectie zich afspelen binnen de geografische grenzen van het Nederlandse bestuursrecht. Wel kan de IGZ bij inspecties in Nederland indien relevant naar aspecten kijken die buiten de landsgrenzen worden georganiseerd en kan zij een bijdrage leveren aan internationale inspecties.

⁷⁰ Stukart et al. 2012.

⁷¹ In hoofdstuk 3, *Wettelijk kader*, worden de diverse wet en regelgevingen meer in detail uitgewerkt.

⁷² Zie hoofdstuk 3 voor een nadere uitleg over de doorwerking van internationale bepalingen in het Nederlandse rechtssysteem.

⁷³ Legemaate et al. 2013, p. 103.

3.3 Toezicht in meervoud⁷⁴

Hoewel deze studie zich richt op het toezicht door de IGZ, kan haar taak en functioneren niet los gezien worden van het werk van andere toezichthoudende actoren die toezien op medisch-wetenschappelijk onderzoek. Een eenzijdige focus op de IGZ doet geen recht op aan de andere actoren die het werk van de IGZ mede beïnvloeden dan wel een rol spelen in het toezicht op onderzoek met mensen, zoals publiekrechtelijke toezichthoudende organen en allerlei private vormen van toezicht. Daarnaast kunnen bij ernstige overtredingen het OM en de tuchtcolleges (bij BIG-geregistreerde onderzoekers) ook nog handhavend optreden. Tal van spelers zijn betrokken bij het toezien op de opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Doordat er sprake is van toezicht in meervoud kunnen de diverse actoren elkaar versterken of aanvullen, maar er kunnen ook inconsistenties, witte plekken en conflicten ontstaan. Als de positionering van de toezichthouder en de verschillende toezichthoudende organen in de keten niet goed is, kunnen er doublures en toezichthiaten ontstaan.⁷⁵ Daarnaast kan zich het probleem van de vele handen voordoen, waarbij de ene speler verwacht dat de andere het wel oppakt.⁷⁶ Of de diverse toezichthoudende instanties kunnen zich weliswaar probleemeigenaar voelen, maar dan voor een deelgebied, waarbij niet het geheel goed afgedekt hoeft te zijn, of er geen partij is die het overzicht houdt. De WMO heeft getracht deze problematiek te voorkomen door de IGZ als partij aan te wijzen die toezicht houdt op naleving van de wet.

Bovengenoemde taak van de IGZ impliceert dat zij toezicht kan houden op andere toezichthoudende actoren. Het werk van de Inspectie valt dan te typeren als ‘toezicht op toezicht’, waarvoor ook wel termen als ‘metatoezicht’ en ‘systeemtoezicht’ worden gebruikt. Het idee van ‘toezicht op toezicht’ is de afgelopen decennia ook ontwikkeld voor het toezicht op de kwaliteit van zorg en beoogt dat het overheidstoezicht minder gedetailleerd toeziet op de kwaliteit van daadwerkelijk verleende zorg, maar meer op de wijze waarop zorgaanbieders zelf hun kwaliteitsbewaking organiseren.⁷⁷ De kunst van toezicht op toezicht is om de onder toezicht gestelde verantwoordelijk te maken voor het naleven en bewaken van de norm.⁷⁸ Binnen de WMO impliceert dit idee dat de verrichter en onderzoeker er primair voor verantwoordelijk is om de kwaliteit van het onderzoek te bewaken en de rechten van proefpersonen te beschermen. De IGZ samen met de CCMO/METC's en CBG zien er dan op toe of veldpartijen hun verantwoordelijkheden nakomen.

Het idee van toezicht op toezicht impliceert tevens dat de overheid minder hoeft toe te zien indien sectoren en bedrijven hun toezichtbeleid op orde hebben. Deze gedachtegang komt eveneens naar voren in het rapport van de commissie Borghouts (2001): “Het verticale toezicht is proportioneel aan de horizontale en interne instrumenten en wordt derhalve aangepast op de aanwezigheid en het niveau van functioneren daarvan.”⁷⁹ In deze benaderingswijze worden het private toezicht en het publieke toezicht als inwisselbare vormen van toezicht opgevat. Het toezicht werkt dan als communicerende vaten, waarbij het staatstoezicht zich gedeeltelijk zou kunnen terugtrekken indien private partijen zelf in staat zijn om goed toezicht te houden, maar ingrijpt indien private partijen er niet in slagen zelf toe te zien op de kwaliteit van onderzoek en de bescherming van proefpersonen.⁸⁰

⁷⁴ Het veld van spelers wordt ook nog uitgewerkt in hoofdstuk 4.

⁷⁵ WRR 2013a.

⁷⁶ Bovens 1990.

⁷⁷ Legemaate et al. 2013.

⁷⁸ Helderma en Honingh 2009.

⁷⁹ Commissie Borghouts 2001, p. 10.

⁸⁰ Legemaate et al. 2013.

Tegelijkertijd is er de afgelopen decennia ook een beweging geweest waarbij de verwachtingen ten aanzien van het staatstoezicht juist zijn toegenomen, vanwege toenemende marktwerking en een veranderende perceptie van risico's. De besturingsfilosofie bij (gereguleerde) marktwerking is gebaseerd op het idee van de overheid op afstand. Het toezicht wordt vervolgens ingezet om die afstand weer te overbruggen, zo nodig op basis van nieuwe wettelijke regels die de positie van de toezichthouder IGZ moeten versterken. Middels toezicht kan de overheid controle uitoefenen over publieke taken zonder teveel de uitvoering ervan te bepalen. De grondwettelijke plicht van de overheid om zorg te dragen voor de volksgezondheid wordt in toenemende mate via toezicht waargemaakt.⁸¹

De veranderende perceptie van risico's komt mede voort uit de ontwikkeling van de moderne samenleving tot een risicosamenleving.⁸² Vanuit het besef dat steeds meer risico's door de mens of de samenleving worden veroorzaakt, ontstaat het idee dat het de taak van de overheid is om maatschappelijke risico's op te sporen en maatregelen te nemen om burgers tegen deze risico's te beschermen.⁸³ Binnen het domein van klinisch onderzoek gaat het dan om de bescherming van proefpersonen en toekomstige patiënten (tegen ondeugdelijke geneesmiddelen). De samenleving zou zelfs risico-avers geworden zijn door een toenemend besef van risico's en het idee dat deze veelal in principe vermijdbaar zijn.⁸⁴ Met het besef dat (moderne) risico's van menselijke oorsprong zijn, is ook de schuldvraag steeds belangrijker geworden. In de media en het politieke debat bestaat er niet alleen veel aandacht voor het optreden van incidenten, maar vooral voor de vraag wie er verantwoordelijk is voor het incident en ter verantwoording geroepen moet worden. Naast de aandacht voor de directe veroorzaker (bijvoorbeeld aanbieder, producent of onderzoeker) is een toenemende aandacht voor de rol van de publieke toezichthouder te constateren, waarbij de aandacht voor de verantwoordelijkheid van het ontstaan en voorkomen van risico's verschuift van de onder toezicht gestelde naar de toezichthouder.⁸⁵

Problemen van afstemming

Hoewel tijdens de parlementaire behandeling van het wetsvoorstel voor de WMO geen grote problemen werden verwacht met het toezicht op de wet, blijkt uit de twee wetsevaluaties van de WMO dat er wel degelijk problemen waren met de taakafbakening en afstemming tussen IGZ en CCMO/METC's. In principe ziet de CCMO toe op toetsing door de METC's en de Inspectie op de uitvoering van het medisch-wetenschappelijk onderzoek in de praktijk. Toch is die taakafbakening niet eenduidig, omdat toetsingscommissies ook een rol hebben in het toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek. Uit de eerste wetsevaluatie bleek dat van een gestructureerd toezicht op de uitvoering van het onderzoek geen sprake was, vanwege de grote werkbelasting voor METC's. Er wordt daarom de aanbeveling gedaan om de verrichter te verplichten een monitoring commissie in te laten stellen.

Uit de tweede wetsevaluatie komt eveneens naar voren dat de METC's geen eenduidig beleid voeren in het toezicht op de uitvoering van goedgekeurd onderzoek.⁸⁶ Een enquête onder leden van toetsingscommissies liet zien dat er nogal verschillend werd gedacht over de vraag of het houden van toezicht op de uitvoering van onderzoek een taak van de METC is (57% erkent deze taak). De meeste toetsingscommissies vinden toezicht weliswaar belangrijk, maar geven aan geen mensen en financiële middelen te hebben om goed toezicht te kunnen houden. Daarnaast vragen niet alle commissies naar een

⁸¹ Legemaate et al. 2013.

⁸² Beck 1992.

⁸³ Helsloot et al. 2010; Winter 2010; Noordegraaf en de Wit 2013.

⁸⁴ Douglas en Wildawsky 1982.

⁸⁵ Van Twist et al 2013; Legemaate et al.2013.

⁸⁶ Stukart et al. 2012, p.146-148.

jaarlijkse voortgangsrapportage. Voor onderzoek met geneesmiddelen geldt hiervoor een wettelijke verplichting (inclusief een lijst van bijwerkingen en een veiligheidsrapport), maar voor overig onderzoek geldt er geen wettelijke verplichting of CCMO beleid.⁸⁷

Toetsingscommissies zijn in twee situaties bevoegd om een lopend onderzoek (tijdelijk) stop te zetten. De toetsingscommissies dienen geïnformeerd te worden (meldplicht) over sterfgevallen (onderdeel van SAE's) en onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's).⁸⁸ In de praktijk vragen de meeste METC's voor alle onderzoek om melding van SAE's en SUSAR's. Dit heeft geleid tot een onoverzichtelijke stroom van meldingen (veel SAE's worden onterecht als SUSAR's gemeld) en een enorme belasting voor de toetsingscommissies. Leden van toetsingscommissies geven aan dat een adequate beoordeling van SUSAR's en SAE's niet goed mogelijk is vanwege ontbrekende kennis en informatie. Daarnaast geven ze aan dat zij het idee hebben dat de onderzoekers hun verantwoordelijkheden enigszins op hen afschuiven. Toch ondernemen verscheidene toetsingscommissies soms actie naar aanleiding van een melding, zoals het tijdelijk stopzetten van een studie. Toetsingscommissies zien toetsing van de onderzoeksaanvraag als hun voornaamste taak en monitoring (het bewaken van de uitvoering van het onderzoek, inclusief de vastlegging van de onderzoeksdata) dient dan als taak vooral te liggen bij de onderzoeker zelf of bij hun instelling. De verplichte *on-site* monitoring bij geneesmiddelenonderzoek blijkt vooral voor *investigator initiated* onderzoek een grote belasting te zijn. Onderzoekers hebben moeite onafhankelijke monitors te vinden en kampen met de hoge kosten van monitoring. Er is daarnaast behoefte aan een duidelijker richtlijn voor monitoring. Kortom, de tweede wetsevaluatie signaleert mede vanwege afstemmingsproblemen nog tal van problemen bij het toezicht op de uitvoering van onderzoek.⁸⁹

Recentelijk heeft het ministerie van VWS een onderzoek laten uitvoeren naar de mogelijkheden van één centrale organisatie voor registratie en kwaliteit van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, waarbij het CBG, de CCMO en de METC's worden samengevoegd tot één publiekrechtelijke ZBO.⁹⁰ De onderzoekers hebben daarover met alle ketenpartijen afzonderlijke en plenair gesproken over de inrichting van één centrale organisatie. Volgens het rapport is een dergelijke vergaande maatregel niet nodig om de huidige knelpunten op te lossen, zoals afstemmingsproblemen, de kwetsbare ondersteuning van de METC's en het ontbreken van een overkoepelende visie op de Europese ontwikkelingen. De bijhorende transitiekosten en het ontstaan van nieuwe kloven zouden niet opwegen tegen de te behalen voordelen. De CCMO en de METC's hebben bijvoorbeeld een breder takenpakket dan de CBG (alleen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen). Ketenpartijen zijn van mening dat de geconstateerde knelpunten en verbeterpunten prima opgepakt kunnen worden binnen de huidige ketens. Wel zijn er mogelijkheden om de ondersteuning van de METC's te professionaliseren en de ondersteuning van het CBG en CCMO samen te brengen.⁹¹

Vormen van toezicht

Het toezicht door de Inspectie is in beginsel risico-gebaseerd. Daarom is het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in eerste instantie gericht op geneesmiddelenstudies en worden bij het thematisch onderzoek thema's gekozen aan de hand van risico-inschatting.⁹² De laatste jaren is er ook meer aandacht gekomen

⁸⁷ Naar aanleiding van de PROPATRIA-studie is hier inmiddels een wetsvoorstel voor opgesteld en goedgekeurd door de Raad van State. Nog verwerken: zie W.13.13.0046.

⁸⁸ Deze dienen ook aan andere instanties gemeld te worden. Zo zijn indieners van *investigator initiated* onderzoek verplicht alle SAE's en SUSAR's van hun onderzoek te melden via de CCMO-webportal ToesingOnline.

⁸⁹ Stukart et al. 2012.

⁹⁰ Plu en Van Vliet 2014.

⁹¹ Plu en Van Vliet 2014, p. 4.

⁹² Stukart et al. 2012.

voor studies met medische hulpmiddelen. De Inspectie beschikt over de volgende vormen van toezicht: risico-indicatoren toezicht, incidententoezicht, thematisch toezicht, systeemtoezicht en opsporing.⁹³ In het nieuwe werkplan van de IGZ zijn het risico-indicatoren toezicht, het thematisch toezicht en het systeemtoezicht samen onder de paraplu van risicotoezicht gebracht.⁹⁴

Risico-indicatoren toezicht

Risico-indicatoren toezicht is een vorm van proactief toezicht, waarbij vooral gekeken wordt bij die onder toezicht staande organisaties waar de risico's het grootst zijn. Op basis van risicoanalyse en risicoprofielen kan de toezichthouder achterhalen waar de grote risico's zitten, zodat de toezichtcapaciteit gericht kan worden ingezet. In de praktijk blijken risico's niet zo eenvoudig en eenduidig te bepalen en kan toezicht verworden tot een papieren exercitie.⁹⁵ Om indicatoren voor risico's vast te kunnen stellen heeft de IGZ in 2001 in samenwerking met het RIVM een *datadriven* risicomodel ontwikkeld. Hierbij vond een eerste ordening van risico's plaats op basis van de ervaringskennis van inspecteurs. In de periode tot 2005 is het risicomodel verder ontwikkeld, waarbij data werden geanalyseerd, modellen en vragenlijsten werden ontwikkeld en getest. In de periode hierna komt steeds meer aandacht voor de kwaliteit van indicatoren en transparantie; de focus op risico's wordt verbreed naar kwaliteit van zorg. De IGZ heeft, in samenspraak met het veld, kwaliteit van zorg gedefinieerd in normenkaders en/of kwaliteitskaders. Deze kaders expliciteren wanneer de zorg verantwoord is.⁹⁶ Het risico-indicatoren toezicht is vooral ontwikkeld voor ziekenhuizen en zorginstellingen en hierbij hebben de (scores op de) indicatoren een agenderende functie verworven in de gesprekken met bestuurders.

Bij het huidige risico-indicatoren toezicht op de ziekenhuizen worden geen indicatoren voor klinisch onderzoek meegenomen. De Inspectie hanteert wel een apart risico model voor geneesmiddelenonderzoek⁹⁷ en inspecteert op basis daarvan jaarlijks ongeveer vier studies. Op dit moment loopt er een promotieonderzoek naar risico-indicatoren met betrekking tot de kwaliteit van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Hierbij wordt een risicomodel ontwikkeld voor het uitvoeren van een structurele risicoanalyse in dit veld. Het project betreft een samenwerking tussen de Universiteit Utrecht, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), IGZ, CBG en de CCMO.⁹⁸

Incidententoezicht

Verrichters zijn verplicht om ernstige gebeurtenissen (SAE's) en ernstige bijwerkingen (SUSAR's) te melden bij de METC. Er is op dit moment geen wettelijke plicht om melding te doen van 'ondeugdelijke zaken' (afwijkingen van protocol of wet- en regelgeving) rondom klinisch onderzoek bij de IGZ; dit gaat veranderen bij de invoering van de nieuwe EU verordening. Meldingen en signalen voor de Inspectie kunnen uit het veld komen maar ook van de ketenpartners zoals de CCMO als er bijvoorbeeld twijfels zijn over de uitvoering. Op jaarbasis ontvangt de Inspectie met betrekking tot klinisch onderzoek met geneesmiddelen zo'n 10-15 meldingen. Incidenten en ernstige tekortkomingen zijn belangrijk voor het toezicht door de Inspectie. De meldingen hebben veelal te maken met het onderzoeksproduct, de wetenschappelijke integriteit of protocol non-compliance. De IGZ ontvangt ook meldingen van WMO-plichtig onderzoek dat niet als zodanig is aangemeld en beoordeeld door een METC. De meldingen die worden ontvangen dienen

⁹³ In hoofdstuk 3 wordt het beleid van de IGZ nog verder uitgewerkt aan de hand van de beleidsregels IGZ.

⁹⁴ IGZ 2014b.

⁹⁵ WRR 2013a, p. 48.

⁹⁶ Kruikemeier et al. 2010.

⁹⁷ Op basis van het risicomodel worden geneesmiddelenstudies geclassificeerd aan de hand van een aantal basisgegevens (uit het ABR-formulier) met betrekking tot de studie, welke iets zeggen over mogelijke risico's. Dit wordt weergegeven in een risicoscore (0-200) per studie. (Academische Werkplaats Toezicht, Jaarwerkplan september 2012 – september 2013)

⁹⁸ <https://www.academictransfer.com/15263>

veelal nader onderzocht te worden door IGZ dan wel de instelling. In 3-5 van de 10-15 gevallen per jaar wordt besloten een inspectiebezoek uit te voeren. Meldingen kunnen leiden tot handhavingsmaatregelen; het incidententoezicht is daarmee een vorm van reactief toezicht.⁹⁹ Daarnaast zijn meldingen een bron van informatie over de kwaliteit van klinisch onderzoek.

Thematisch toezicht

Thematisch toezicht is gericht op gebieden waarover onvoldoende inzicht in de kwaliteit bestaat en/of op risicovolle aspecten en gebieden. Ten tijde van het onderzoek werd er een thematoezichtproject uitgevoerd naar de kwaliteit van Clinical Research Organisations (CRO's).

Systeemtoezicht

Systeemtoezicht gaat uit van de veronderstelling dat organisaties zelf verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit. Het publieke toezicht op de naleving kan dan beperkt worden tot toezicht op (de werking van) het zelf opgezette 'systeem' om kwaliteit en veiligheid te borgen en risico's te beheersen.¹⁰⁰ Deze vorm van toezicht past ook bij het idee van 'toezicht op toezicht'. Op dit moment wordt binnen het toezicht op WMO-plichtig onderzoek geen gebruik gemaakt van deze methode van toezicht.

Opsporing

Opsporing (vanuit Bureau Opsporing en Boetes) wordt ingezet als er een verdenking is van een strafrechtelijk feit. Opsporing door de IGZ kan leiden tot aangifte bij het Openbaar Ministerie.

3.4 Toezicht als een *governance* vraagstuk

In het WRR-rapport *Toezen op publieke belangen* wordt aangegeven dat gedreven door de hoge en soms tegenstrijdige verwachtingen toezichthouders hun plaats moeten bepalen in een dynamisch krachtenveld.¹⁰¹ Burgers, bedrijven en instellingen verwachten enerzijds van staatstoezichthouders dat zij beschermd worden tegen allerlei risico's, maar anderzijds klagen zij over regeldruk en administratieve lasten. Er is dan tegelijkertijd te weinig en te veel toezicht. Toezichthouders proberen tevens aan te sluiten bij de veranderende, meer horizontale verantwoordelijkheidsverdeling tussen overheid en samenleving. Dat de overheid niet in staat is om op eigen houtje maatschappelijke problemen op te lossen en wel moet samenwerken met tal van andere partijen en ketens, heeft ook gevolgen voor de wijze waarop inspecties hun 'veld' bejegenen. Het bestaan van meerdere publiekrechtelijke en private vormen van toezicht en het besef dat de Inspectie 'het niet alleen kan' vragen om een *governance* benadering van toezicht.¹⁰²

Een *governance based* toezicht gericht op het totale krachtenveld, waarbij de Inspectie gebruikmaakt van reeds aanwezige *checks and balances* en tegenkrachten, vergt wel een cultuurverandering bij beleidsmakers en toezichthouders, omdat de focus niet langer louter gericht kan zijn op naleving in individuele gevallen:

Goed toezicht heeft oog voor het onderkennen van sterke en zwakke belangen, beweegredenen van actoren en relevante maatschappelijke en technologische ontwikkelingen. Toezichtkennis dient bij te dragen aan het identificeren van risico's én kansen in relatie tot de publieke belangen waarop het toezicht gericht is. Een op het krachtenveld gerichte toezichthouder heeft oog voor 'the big picture' en vraagt zich daarbij ook voortdurend af wat de gevolgen zijn voor zijn eigen functie, rol en taakuitoefening.¹⁰³

⁹⁹ IGZ 2013.

¹⁰⁰ Stoopendaal et al. 2014.

¹⁰¹ WRR 2013a.

¹⁰² Legemaate et al. 2013; WRR 2013a.

¹⁰³ WRR 2013a, p. 154.

Voor de effectiviteit van het toezicht dient te worden nagegaan in hoeverre het mogelijk is dat de overheid private partijen ondersteunt in hun optreden als ‘surrogaatregulatoren’. Met dit idee van *smart regulation* kan de overheid geld besparen en de schaarse capaciteiten aanwenden voor andere taken en verantwoordelijkheden.¹⁰⁴

Een belangrijke kwestie daarbij is de vraag welke *functies* het toezicht zou kunnen en moeten vervullen. Een functionele vraag is of het toezicht zich primair moet richten op (strikte) naleving en het garanderen van een minimum kwaliteit of ook op kwaliteitsverbetering en het stimuleren van het lerend vermogen van de onder toezicht gestelden.¹⁰⁵ Met name de laatste functie vergt een *governance* benadering van het toezicht, waarbij de Inspectie een specifieke (meta)toezichttaak heeft ten opzichte van andere vormen van toezicht. Deze metatoezichttaak is ook impliciet verwoord in artikel 28 van de WMO, dat stelt de Inspectie toezicht houdt op naleving van de wet. Vanuit deze taak dient de toezichthouder oog te hebben voor de ‘big picture’ en zich daarbij ook voortdurend af te vragen wat de gevolgen zijn voor zijn eigen functie, rol en taakuitoefening. Voor een dergelijke reflexieve toezichthouder is de agenderende functie van groot belang, waarbij ontwikkelingen en problemen worden gesignaleerd en geagendeerd.¹⁰⁶ Voor een reflexieve functie is een onafhankelijke positie van de staatstoezichthouder ten opzicht van het veld en het politieke bestuur een essentiële voorwaarde. De oordelen van de Inspectie dienen weloverwogen en het toezicht dient geloofwaardig te zijn in de ogen van burgers en onder toezicht gestelden. Volgens de WRR is onpartijdigheid en onafhankelijkheid nodig, omdat “betekenisvol en publiekelijk terugpraten alleen kan in een omgeving waarbij geen oneigenlijke druk wordt uitgeoefend via expliciete of impliciete afhankelijkheidsrelaties.¹⁰⁷ In de *Thematische Wetsevaluatie Bestuursrechtelijk toezicht op de kwaliteit van zorg* wordt eveneens een pleidooi gehouden voor een meer eigenstandige en onafhankelijke positie van de IGZ.¹⁰⁸

3.5 Stijlen van toezicht

De beleidstheorie van het toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen vormt geen constante theorie, maar is voortdurend in beweging als gevolg van allerlei sectorale, maatschappelijke en politieke ontwikkelingen. De dynamiek is vooral zichtbaar in de praktijk van het toezicht, waar geswitcht kan worden tussen verschillende stijlen van toezicht. Volgens Legemaate et al. is de gekozen stijl van toezicht vaak bepalender voor het optreden van de toezichthouder dan het wettelijk kader van waaruit de toezichthouder werkt.¹⁰⁹ Legemaate et al. onderscheiden twee stijlen van toezicht: een *lerende* en een *sanctionerende* toezichtstijl. Hoewel het wettelijk kader voor het toezicht op de kwaliteit van zorg in de afgelopen jaren niet zeer wezenlijk is veranderd, is onomstotelijk sprake van een andere opstelling van de IGZ.

In de jaren negentig werd met verwijzing naar de veranderende maatschappelijke en bestuurlijke verhoudingen (de overheid op afstand) meer de nadruk gelegd op horizontale instrumenten ingezet door het veld, waarop de Inspectie op metaniveau toezicht houdt. De Inspectie heeft in principe vertrouwen in het veld en treedt alleen op als het veld niet meewerkt.¹¹⁰ Daarbij past een coöperatieve of lerende

¹⁰⁴ WRR 2013a.

¹⁰⁵ WRR 2013a, p. 30.

¹⁰⁶ WRR 2013a, p. 154-155.

¹⁰⁷ WRR 2013a, p. 156.

¹⁰⁸ Legemaate et al. 2013.

¹⁰⁹ Legemaate et al. 2013.

¹¹⁰ Legemaate et al. 2013, p. 81.

toezichtstijl. De lerende toezichtstijl heeft een toezichthouder die aansluit bij het veld en vertrouwt op de intrinsieke motivatie van het veld, die probeert kwaliteit te stimuleren (vaak in dialoog met het veld) en die discretionaire ruimte heeft om zelf afwegingen te maken. De laatste jaren klinkt in het maatschappelijke en politieke debat, mede onder invloed van incidenten die veel media- en politieke aandacht hebben gehad, de roep om juist meer verticale instrumenten (stevig handhaven en straffen) in te zetten.¹¹¹ Deze sanctionerende toezichtstijl legt de nadruk op repressief optreden en streng handhaven op basis van heldere, expliciete minimumnormen. Daarvoor is meer afstand (onafhankelijkheid in de oordeelsvorming) nodig tussen toezichthouder en de onder toezicht staande. Het optreden van de toezichthouder is meer centraal geregeld en individuele inspecteurs hebben hierdoor minder discretionaire ruimte. In tabel 1 zijn beide stijlen samengevat.

Tabel 1. Twee stijlen van toezicht (Legemaate et al. 2013: 82).

Leren	Sanctioneren
Coöperatie / compliance	Repressie / deterrence
Nabijheid	Afstand
Vertrouwen	Wantrouwen
Streefnormen	Minimumnormen
– Werkbare indicatoren	– Valide indicatoren
– Veldnormen	– Inspectienormen
Discretionair handelen	Kookboektoezicht
Lust – intrinsieke motivatie	Last – extrinsieke motivatie
Kwaliteit van zorg	Patiëntveiligheid
Zelfregulering	Geconditioneerde zelfregulering

Legemaate et al. presenteren de veranderingen in het toezicht echter niet als een breuk met het verleden of een paradigmawisseling, maar als een accentverschuiving van de meer coöperatieve naar de meer repressieve toezichtstijl. De twee verschillende toezichtstijlen hebben altijd naast elkaar bestaan en bij de modernisering van de IGZ is de oude manier van toezicht houden niet helemaal overboord gezet. Het hanteren van twee verschillende toezichtstijlen past ook bij het idee van proportioneel handhaven (responsief toezicht), waarbij afhankelijk van de situatie voor een van beide stijlen wordt gekozen. Het werk van de toezichthouder IGZ is dan een vraagstuk van proportionaliteit en gesitueerdheid.¹¹²

Op vergelijkbare wijze maakt ook De Jong in zijn onderzoek naar ethische toetsingscommissies een onderscheid tussen twee filosofieën voor het doen van goed (ethisch) toezicht: ‘goed/afkeurend’ ((dis)approving) en ‘verbeterend’.¹¹³ Een beoordelende benadering beoogt een onderzoek goed of af te keuren door vast te stellen of het onderzoek ethisch verantwoord is, en wordt uitgevoerd binnen een relatie gebaseerd op autoriteit en focust zich op documenten. Het idee is om op basis van vooraf opgestelde eenduidige regels en reguleringen een finaal oordeel te vellen over een onderzoeksvoorstel. Binnen een beoordelende stijl dient de ethische kwaliteit gegarandeerd te zijn – op basis waarvan al dan niet goedkeuring wordt verleend – zoals vanuit een sanctionerende stijl de minimumkwaliteit van zorg veilig gesteld dient te worden. Onderzoekers ‘moeten’ hun onderzoeksvoorstellen verhelderen, motiveren of veranderen en via compliance monitoring kunnen zij gedisciplineerd worden en verplicht worden tot het nemen van corrigerende maatregelen. Een verbeterende benadering daarentegen beoogt de ethische kwaliteit van het onderzoek te verbeteren via het geven van adviezen op maat. Het toezicht wordt

¹¹¹ Legemaate et al. 2013, p. 82.

¹¹² Legemaate et al. 2013, p. 84; Robben et al. 2013.

¹¹³ De Jong 2013, p. 127.

uitgevoerd binnen een meer gelijkwaardige relatie tussen onderzoekers en partijen die toezien op het onderzoek en het focust zich op de werkelijke praktijk. In het laatste geval beperkt het toezicht zich niet tot papierwerk, maar worden onderzoekslocaties bezocht en gesprekken gevoerd met onderzoekers. In een meer gelijkwaardige relatie kunnen partijen feedback op elkaar geven over hoe het onderzoek en het toezicht te verbeteren. In een beoordelende benadering wordt een 'repertoire van regels' gehanteerd waarmee voorstellen of praktijken worden gewogen, terwijl in een verbeterende benadering een 'repertoire van productie' wordt gebruikt met aandacht voor de effectiviteit en doelmatigheid van het toezicht.¹¹⁴

De Jong bepleit een combinatie van beide benaderingen of toezichtstijlen, omdat elke benadering sterke en zwakke kanten kent.¹¹⁵ Een beoordelende of sanctionerende stijl van toezicht heeft als voordeel dat elk onderzoeksvoorstel wordt beoordeeld en dezelfde regels en standaarden in elke casus van toepassing zijn. Daarmee kunnen excessen zoveel mogelijk voorkomen worden. De keerzijde is dat een sterke focus op het navolgen van gedetailleerde regels en standaarden ten koste gaat van de wetenschappelijke vooruitgang en te weinig rekening houdt met bijzondere situaties. Hoewel een beoordelende benadering de mogelijkheid biedt om onderzoekers aan banden te leggen die ernstig tekortschieten in het onderzoek, kan het gebruik van punitieve maatregelen interne, vrijwillige vormen van toezicht tenietdoen. Een belangrijke kracht van een verbeterende stijl van toezicht is dat die beoogt onderzoekers praktisch advies op maat te geven, waarmee ze hun voorstellen kunnen verbeteren. Daarnaast kunnen educatieve activiteiten een bijdrage leveren aan een kwaliteitsverhoging binnen de hele wetenschappelijke gemeenschap. Een meer gelijkwaardige relatie tussen partijen bevordert ook een goede informatie-uitwisseling tussen onderzoekers en toezichthoudende actoren. Het interne toezicht of het toezicht door veldpartijen komt ook het beste tot bloei in een sfeer van vertrouwen. Het flexibele karakter van een verbeterende stijl brengt het gevaar met zich mee dat niet al het onderzoek scherp wordt beoordeeld en voldoet aan de vereisten. Daarnaast kunnen de normen op basis waarvan toezicht wordt gehouden minder helder zijn. Een belangrijke keerzijde is ook dat het binnen een gelijkwaardige relatie moeilijker is om corrigerende maatregelen te nemen indien onderzoekers niet voldoen aan de ethische standaarden.¹¹⁶

Vanwege de sterke en zwakke elementen van beide toezichtstijlen worden ze in de praktijk vaak naast elkaar of tezamen gebruikt. Die ambiguïteit ten aanzien van de gewenste toezichtstijl kwam al tot uiting in de analyses van de commissie Borghouts, die enerzijds toezicht ziet als een instrument ter ondersteuning van de ministeriële verantwoordelijkheid en anderzijds als een instrument ter versterking van de maatschappelijke effectiviteit van de onder toezicht staande organisatie en sector.¹¹⁷ Toezicht is dan een instrument om zowel te controleren als te leren en te verbeteren. En de kans op leren is het grootst indien de Inspectie ook beschikt over repressieve bevoegdheden. Er is sprake van een spanning tussen twee verschillende toezichtstijlen, waarbinnen een voortdurende zoektocht plaatsvindt in wat op een bepaald moment een goede toezichtstijl zou zijn.¹¹⁸

¹¹⁴ De Jong 2013.

¹¹⁵ De Jong 2013, p. 134 e.v.

¹¹⁶ De Jong 2013.

¹¹⁷ Commissie Borghouts 2001.

¹¹⁸ Legemaate et al. 2013, p. 84.

3.6 Effectief en doelmatig toezicht

In Nederland worden jaarlijks circa 1800 studies, waarvan ongeveer een derde betrekking heeft op geneesmiddelen, initieel beoordeeld die WMO-plichtig zijn (CCMO 2014). De toezichthouder IGZ beschikt echter over een te beperkte capaciteit om op al die studies afzonderlijk goed toe te zien. Het is daarom belangrijk om het toezicht effectief en doelmatig in te zetten, ook vanuit het besef dat toezicht administratieve lasten voor de onder toezicht gestelde met zich meebrengt. Meer in het algemeen zijn in de laatste twee decennia dit soort overwegingen van rechtseconomie een belangrijke rol gaan spelen binnen het denken over het staatstoezicht, ook al blijken ten tijde van incidenten deze overwegingen weer naar de achtergrond te schuiven.¹¹⁹ Vanuit de noodzaak van een effectieve en doelmatige inzet van schaarse middelen is het idee van *proportioneel handhaven* ontstaan, dat uitgaat van effectief en proportioneel handhaven. De intensiteit van het toezicht en de zwaarte van handhaven is afhankelijk van de kwaliteit van de zorg of, in deze casus, van de kwaliteit van het klinische onderzoek. Voor het toezicht op klinisch onderzoek zou dit betekenen dat, indien verrichters of onderzoekers zich voldoende inspannen en competent zijn om proefpersonen te beschermen en de datavaliditeit te garanderen, kan worden volstaan met een adviserende rol van de Inspectie. Repressiever optreden door de Inspectie kan deze rol verstoren.

Vaker en strenger optreden kan de rol van de Inspectie als adviseur of stimulator negatief beïnvloeden. Doorslaggevend voor onze aanpak is dat we de maatregel kiezen die het meest effectief is, het meest bijdraagt aan verbetering van de kwaliteit en veiligheid van zorg. We handhaven proportioneel. Zacht als het kan, hard als het moet!¹²⁰

Het beleid van proportioneel handhaven staat bekend onder de stelregel *high trust, high penalty*, waarbij de toezichthouder IGZ afhankelijk van de omstandigheden zowel tartend als vergevingsgezind kunnen zijn.¹²¹ Daarbij is wel een breed arsenaal van instrumenten nodig. Sterker nog, toezichthouders zijn beter in staat om zacht te handhaven als zij een stevige stok achter de deur hebben. Dat leidt tot de paradoxale situatie dat des te steviger en meer gevarieerd deze stokken zijn, des te groter het succes zal zijn van toezichthouders die zacht optreden. Daarnaast is straffen duur en overtuigen goedkoop. Interventies met een zwaar handhavend karakter zijn tijdrovend en risicovol. Hoe meer de toezichthouder ingrijpt in de praktijk van de onder toezicht gestelde, des te meer dient de toezichthouder verantwoording te kunnen afleggen over de proportionaliteit en effectiviteit van de gepleegde interventie. Onder toezicht gestelde organisaties blijken zich steeds vaker met juridische middelen te weren, waardoor staatstoezichthouders – hoewel daartoe op grond van de Algemene wet bestuursrecht (Awb) toch al gehouden – een grotere alertheid betrachten op een juridisch zorgvuldige voorbereiding van handhaving. Van Beek en Hübner spreken zelfs over een verzwaring van eisen ten aanzien van de inzet van de zwaardere bevoegdheden van het bestuursrechtelijk toezicht.

Het blijkt in de praktijk dat wanneer deze fase is aangebroken dat de juridische, maar ook inhoudelijke basis van constateren en het daarop volgende bestuursrechtelijke optreden steeds vaker door de rechter onder een vergrootglas wordt gelegd en achteraf wordt getoetst. De toets op de aangegeven motieven en bewijslast is de afgelopen jaren verzwaard en meer naar een strafrechtelijk toetsingsniveau gegroeid.¹²²

¹¹⁹ Legemaate et al. 2013.

¹²⁰ Van der Wal 2009.

¹²¹ Ayers en Braitwaite 1992.

¹²² Van Beek en Hübner 2008, p. 32.

Een specifiek probleem bij het toezicht op WMO-plichtig onderzoek is dat de IGZ over een beperkt handhavingsinstrumentarium beschikt. Met de Wet tot uitbreiding bestuurlijke handhaving volksgezondheidswetgeving (Wubhv) werden diverse ‘zorgwetten’ aangevuld met meer toezichtbevoegdheden en bestuursrechtelijke sanctiemogelijkheden. Met de introductie van de bestuurlijke boete voor verschillende overtredingen werd een effectievere handhaving beoogd. De Wubhv is echter niet van toepassing op de WMO, waardoor de IGZ bij het toezicht op WMO-plichtig onderzoek niet kan beschikken over een uitgebreide toezichtpiramide (oplopend van advies, stimulering en correctie tot bestuursrechtelijke verbetermaatregelen, zo nodig volgend door bestuursdwang).

In de afgelopen jaren zijn er diverse maatregelen ontwikkeld om binnen het Klinisch Onderzoek – Good Clinical Practice (KO-GCP) programma van de IGZ de effectiviteit te vergroten, zoals de selectie van studies op basis van risicofactoren en het thematische toezicht. Het idee van proportioneel handhaven dat inspeelt op de medewerking van de onder toezicht gestelde is gedeeltelijk ontwikkeld voor dit domein – zo kent de Inspectie het mechanisme dat de ernst van de bevindingen bepalend is voor het optreden van de Inspectie. Om in te kunnen spelen op de medewerking van actoren is echter vertrouwen nodig, maar in de literatuur wordt ook gewaarschuwd voor het gevaar van capture, waarbij de toezichthouder te veel ingekapseld raakt. Een oplossing daarvoor zou kunnen zijn om de functies van ‘compliance’ en ‘verbetering’, ofwel van sanctioneren en leren te scheiden, zoals dat eerder is ontwikkeld voor het toezicht op de kwaliteit van zorg. De inspecteur die als accounthouder functioneert voor een instelling kan bijvoorbeeld werken aan vertrouwen en zich meer richten op leren, maar bij incidenten kan een landelijke afdeling (in casu het Landelijk Meldpunt Overleg) meer handhavend en sanctionerend optreden.¹²³

In het toezicht gaat het niet alleen om de instrumentele effectiviteit, maar ook om het belang van institutionele effectiviteit.¹²⁴ Louter de aanwezigheid van de Inspectie draagt al bij aan de kwaliteit van klinisch onderzoek en het beschermen van belangen van proefpersonen. Het bestaan van toezicht kan al een effectieve interventie of handhaving op zich zijn en aldus preventief werken. Voor het bereiken van institutionele effectiviteit is het noodzakelijk dat de toezichthouder IGZ over voldoende gezag en vertrouwen beschikt.

3.7 Conclusie

Doordat sprake is van toezicht in meervoud kunnen de diverse publieke en private actoren elkaar versterken of aanvullen, zodat er een krachtige keten van toezicht ontstaat. Door de vele spelers kunnen er echter ook inconsistenties, witte plekken en conflicten ontstaan, bijvoorbeeld wanneer de ene speler verwacht dat de andere het wel oppakt. Als de taken van tussen de toezichthouder en toezichthoudende actoren in de keten niet goed op elkaar zijn afgestemd, kunnen er doublures en toezichthiaten ontstaan.

Naast het wettelijk kader is de gekozen stijl van toezicht bepalend voor het optreden van de toezichthouder. In de toezichttheorie wordt een onderscheid gemaakt tussen een lerende stijl en een sanctionerende stijl van toezicht. Het hanteren van twee verschillende stijlen past bij het idee van proportioneel handhaven, waarbij afhankelijk van de situatie voor een van beide stijlen wordt gekozen. Het idee van proportioneel handhaven beoogt tevens de doelmatigheid van het toezicht te vergroten. De Inspectie heeft daarvoor wel een breed arsenaal van handhavingsinstrumenten nodig. In het toezicht is ook de institutionele effectiviteit van groot belang, omdat louter het bestaan van toezicht al een effectieve interventie of handhaving op zich kan zijn en aldus preventief werken.

¹²³ Legemaate et al. 2013; De Jong 2013: 63.

¹²⁴ Legemaate et al. 2013.

4. Veld van spelers

In dit hoofdstuk wordt het dynamische speelveld van actoren in WMO-plichtig onderzoek geschetst conform deelvraag 1 van het onderzoek: Hoe ziet het speelveld waarin het toezicht op WMO-plichtig onderzoek plaatsvindt eruit? In dit speelveld zijn zowel de toezichthouder IGZ als diverse toezichthoudende organen actief. De plaatsbepaling en verhouding tussen de toezichthouder en de toezichthoudende organen is nader uitgewerkt in paragraaf 4.1. De onderlinge verhouding tussen de actoren worden in paragraaf 4.2 gepresenteerd in een wagenwiel model. In paragraaf 4.3 worden de sociale werelden van deze actoren geschetst en in paragraaf 4.4 wordt de arena (speelveld) van klinisch onderzoek en het bijhorende toezicht besproken.

Het speelveld van actoren is bijzonder. Naast spelers op nationaal niveau zijn farmaceutische bedrijven en CRO's vaak mondiaal georiënteerd. Er zijn diverse partijen betrokken bij klinisch onderzoek, zoals proefpersonen, arts-onderzoekers, de Raad van Bestuur van een instelling waar het klinisch onderzoek wordt uitgevoerd, farmaceutische bedrijven (verrichter), de IGZ, de CCMO, de METC, CBG en EMA. In deze opsomming van partijen mogen de apotheker, Clinical Research Associate (CRA)/monitor, de redactie van wetenschappelijke tijdschriften en de publieksmedia niet ontbreken. Veel partijen hebben zich georganiseerd in branche-, c.q. belangenverenigingen en beroepsverenigingen.

4.1 Gelaagdheid in het toezicht

Zoals reeds besproken in de voorgaande hoofdstukken kent het toezicht op WMO-plichtig onderzoek vele verschijningsvormen. Er zijn diverse partijen bezig met toezicht op lokaal, nationaal en/of Europees niveau, zowel publieke als private. Naast actoren die direct toezien op een concrete studie wordt er ook toezicht gehouden op deze actoren, zoals het toezicht van de CCMO op de erkende METC's, het intern toezicht door Raden van Bestuur van een (ziekenhuis)instelling, private vormen van toezicht via accreditatie en certificering en het toezicht door belangenorganisaties op de eigen gedragscodes of andere vormen van zelfregulering. In tabel 3 is de gelaagdheid van de diverse partijen die een rol spelen in het toezicht bij WMO-plichtig onderzoek in kaart gebracht.

Tabel 3: Actoren in het toezicht op WMO-plichtig onderzoek

	Lokaal	Regionaal	Nationaal	Internationaal
Publiek	Erkende instellingsgebonden* en academische METC	Erkende niet-instellingsgebonden METC	Ministerie van VWS, IGZ, CCMO, CBG	EMA FDA
Privaat	Onderzoeker/verrichter Raad van Bestuur instelling** Raad van Toezicht instelling** Apotheker***		Verrichter (sponsor/opdrachtgever) CRO Belangenorganisaties	Verrichter (sponsor/opdrachtgever) CRO

*een aantal instellingsgebonden METC's werken voor meerdere ziekenhuizen en kunnen derhalve ook een regionale functie vervullen.

**met uitzondering van de formeel publiekrechtelijke status van de openbare universiteiten en hun (door de minister benoemde) Raad van Toezicht.

***zie de Geneesmiddelenwet

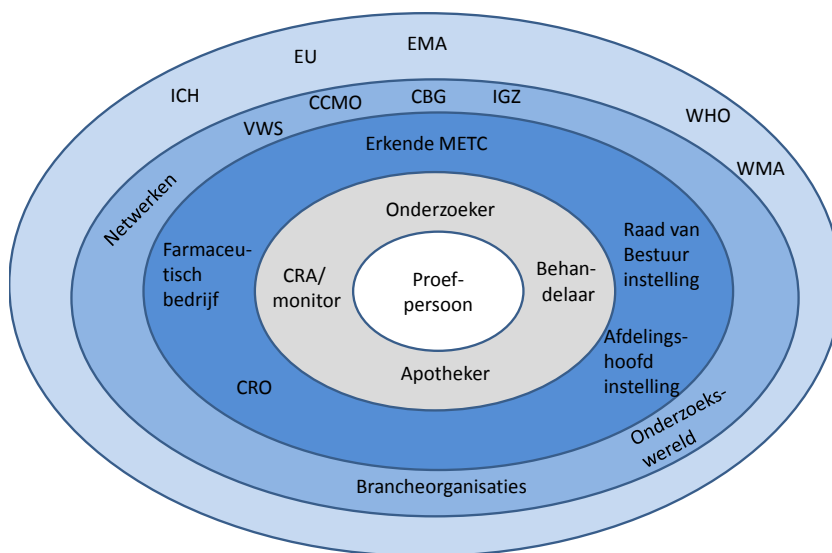
In het WMO-plichtig onderzoek heeft het overheidstoezicht door de IGZ een bijzondere positie. De IGZ is

verantwoordelijkheid voor het toezicht op de uitvoeringspraktijk.¹²⁵ Bijzonder is dat de IGZ daarnaast ook toezicht houdt op de andere toezichthoudende organen (meta-toezicht), waarmee de IGZ het sluitstuk vormt van een keten van diverse toezichthoudende organen en kwaliteitsbewakende private organisaties. Het is van belang de plaats en de verhouding tussen de toezichthouder en de andere toezichthoudende actoren in dit dynamische krachtenveld te bepalen in het licht van de onderzoeksvraag gericht op de effectiviteit van het toezicht. Toezichthoudende actoren dienen optimaal samen te werken zodat er geen inconsistenties, witte plekken of conflicten ontstaan.¹²⁶

4.2 Actoren in een wagenwiel model

Om de actoren die een rol spelen bij WMO-plichtig onderzoek in kaart te brengen, is gebruik gemaakt van het wagenwiel model (figuur 1).¹²⁷ In de binnenste ring staat de proefpersoon vermeld. In de daarop volgende ring staan de actoren die direct betrokken zijn bij de uitvoering van het WMO-plichtig onderzoek, zoals de onderzoeker en behandelaar. In deze ring zijn ook de vertegenwoordigers van het farmaceutische bedrijf of CRO – in de rol van CRA – geplaatst. Alhoewel het farmaceutisch bedrijf (of de CRO) geen direct onderdeel is van de instelling, bepaalt zij wel in hoge mate de procesgang van WMO-plichtig onderzoek indien het bedrijf dit onderzoek heeft gesponsord, waardoor zij nog redelijk dicht bij de proefpersoon zijn gesitueerd. De buitenste ringen vertegenwoordigen de nationale en internationale context, zoals publiekrechtelijke actoren, brancheorganisaties en Europese en internationale organisaties als de EU, EMA, WMA, WHO en ICH.

Figuur 1: Een wagenwiel van de actoren die betrokken zijn bij WMO-plichtig onderzoek



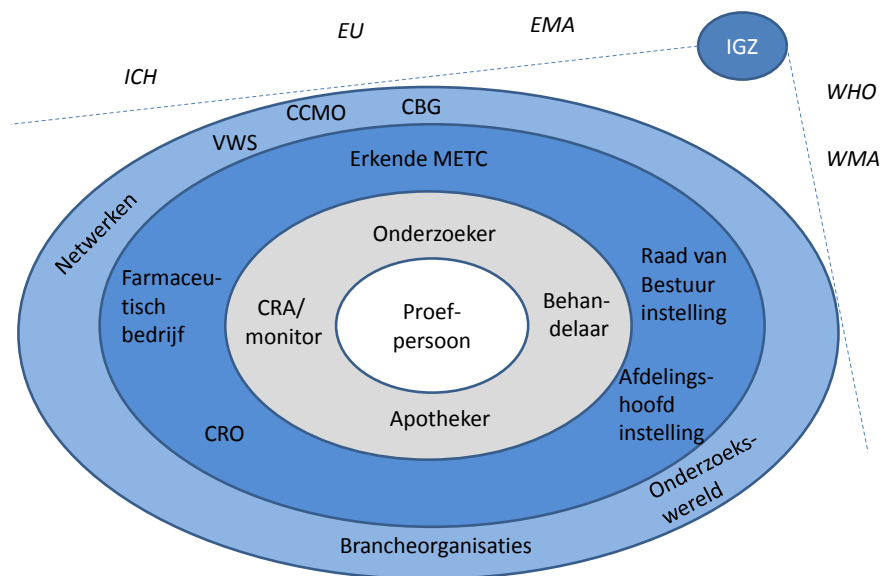
De positionering van de Inspectie (IGZ) is in het wagenwiel in figuur 1 gepresenteerd als één van de actoren in het nationale en internationale speelveld, vanwege haar rol als toezichthouder op de uitvoeringspraktijk.

¹²⁵ Kamerstukken II, 2004–2005, 29 963, nr. 2.

¹²⁶ WRR 2013a.

¹²⁷ De Caluwé en Vermaak 2006.

Figuur 2: De positionering van IGZ als toezichthouder op de naleving van de WMO.



In figuur 2 is zichtbaar gemaakt dat de Inspectie - als toezichthouder - ook toezicht houdt op het nationale speelveld in het kader van artikel 28 WMO (toezicht op naleving van de wet). Dat betekent dat de IGZ feitelijk een dubbele rol vervult in het toezicht op de WMO: de Inspectie is zowel toezichthouder die functioneert naast diverse toezichthoudende organen als de meta-toezichthouder.

4.3 Verschillende sociale werelden

Om de praktijk van klinisch onderzoek en het toezicht te duiden gebruiken we de theorie van 'sociale werelden' en de bijbehorende methode van de 'arena map'.¹²⁸ Deze sociale werelden worden beschreven op meso-niveau en bestaan uit een mengeling van micro en macro interpretaties van de onderzochte situatie, verwijzend naar de sociale, organisatorische en institutionele dimensies. Er zijn verschillende sociale werelden, dat wil zeggen, collectieven die deelnemen aan hetzelfde discours binnen een arena.¹²⁹ In deze studie wordt het klinisch onderzoek en het bijbehorende toezicht als een arena geduid, die bestaat uit verschillende sociale werelden zoals de sociale wereld van proefpersonen, professionals, onderzoekers, verrichters, uitvoerders, beleidsmakers, de toezichthouder en toezichthoudende organen. Binnen elke sociale wereld heerst een zekere stabiliteit en opereren de betrokkenen in een bepaalde onderlinge afhankelijkheid. In deze paragraaf schetsen we eerst de diverse sociale werelden en vervolgens in paragraaf 4.4 de arena map.

Het reconstrueren van de arena van WMO-plichtig onderzoek en het bijbehorende toezicht is bedoeld om de aard van de relaties en acties tussen verschillende spelers in een arena te begrijpen en start met de vraag: Wat zijn de patronen van collectieve inzet en wat zijn de meest opvallende sociale werelden binnen deze arena? Wat zijn hun perspectieven en wat hopen ze via hun collectieve actie(s) te bereiken? Wat zijn hun eigenschappen? Welke beperkingen, mogelijkheden en middelen bieden ze in die wereld?¹³⁰

¹²⁸ Clarke 2005.

¹²⁹ Mathar 2008.

¹³⁰ Clarke 2005, p. 110.

Deze aanpak is slechts een wijze om het speelveld van de actoren weer te geven; er zijn ook andere focussen te bedenken waarmee de sociale werelden/arena map kan worden geportretteerd.¹³¹ Het nader in beeld brengen van deze sociale werelden is een eerste stap om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. Een efficiënte en effectieve inzet van het toezicht kan worden bereikt door verbindingen te maken tussen deze sociale werelden waarbij rekening wordt gehouden met de diversiteit tussen deze sociale werelden.

Gekozen is het klinisch onderzoek, met als focus WMO-plichtig onderzoek, en het bijhorende toezicht onder te verdelen in vijf te onderscheiden categorieën van sociale werelden: van actoren betrokken bij de directe uitvoering van WMO-plichtig onderzoek; van actoren die optreden als verrichter (sponsor/opdrachtgever); van actoren die optreden onder de noemer van 'de overheid'; van actoren die optreden in netwerk- c.q. samenwerkingsverbanden en de sociale werelden van de overige actoren. Binnen elke sociale wereld worden de diverse betrokken actoren besproken. In de arena map wordt het gehele speelveld weergegeven (zie paragraaf 4.4).

De sociale werelden van actoren betrokken bij de directe uitvoering van onderzoek

Proefpersoon

Klinische studies richten zich op de werkzaamheden (effectiviteit) en de bijwerkingen (veiligheid) van een nieuw geneesmiddel of van een andere medische interventie. In het primaire proces speelt de proefpersoon (een gezonde vrijwilliger of een patiënt) een centrale rol. Geneesmiddelenonderzoek is afhankelijk van de vrijwillige deelname van proefpersonen in klinische trials om vooruitgang te boeken in de behandelingen. In 2013 participeerden er bijna 317.000 proefpersonen in een onderzoek; een vergelijkbaar aantal als in voorgaande jaren. Bijna 191.000 (60%) proefpersonen waren betrokken bij observationeel onderzoek, ruim 85.000 (27%) bij interventieonderzoek en bijna 41.000 (13%) bij geneesmiddelenonderzoek.¹³²

De positie van de patiënt is de afgelopen decennia versterkt en meer geformaliseerd, vooral door de wet- en regelgeving. Diverse algemene wetgevende kaders maken het de patiënt mogelijk om beter voor zijn rechten op te komen. De Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO, 1995) regelt het informatierecht van de patiënt en de informatieplicht van de arts. De patiënt moet vooraf toestemming verlenen voor behandeling en verzorging. Zorginstellingen dienen volgens de Kwaliteitswet Zorginstellingen (1996) verantwoorde zorg te leveren. De Wet Klachtrecht Cliënten Zorgsector (WKCZ, 1995) schrijft een laagdrempelige klachtenvoorziening voor.

Meer specifiek voor het geneesmiddelenonderzoek geldt dat het ICH-GCP richtsnoer en de WMO diverse beschermende maatregelen bevat voor de patiënt zoals is belicht in hoofdstuk 2. In 2005 heeft Nefarma in samenspraak met de universitaire medische centra en de patiëntenverenigingen besloten in het onderzoeksprotocol in te bouwen dat aan het einde van een onderzoek de medisch specialist de resultaten van het onderzoek bespreekt met de proefpersoon.¹³³

Daarnaast is door individualisering van de maatschappij, toegenomen welvaart en de beschikbaarheid van meer informatiebronnen (denk hierbij de invloed van medische en consumentenprogramma's op de televisie, internet en sociale media) het bewustzijn en de mondigheid van een (beperkte) groep van patiënten versterkt.

De rechtsbescherming van de proefpersoon en de toegenomen mondigheid kunnen niet altijd voorkomen dat in de praktijk de patiënt kwetsbaar blijft. De individuele patiënt beschikt over te weinig

¹³¹ Clarke 2003.

¹³² CCMO 2014.

¹³³ CCMO 2006.

macht om een centrale plaats in het geneesmiddelenonderzoek op te eisen en blijft kwetsbaar omdat het zijn eigen gezondheid betreft. De relatie tussen arts/behandelaar en proefpersoon wordt gekenmerkt door informatie-asymmetrie. Daarnaast bestaat er een gevaar van afhankelijkheid indien de behandelend arts tevens als contractant van een onderzoek optreedt. Patiënten verwachten wel dat hun behandeld arts transparant is over zijn of haar relatie met de industrie.¹³⁴ 'Informed consent' bij geneesmiddelenonderzoek blijft problematisch, zo is uit een veelheid van empirische studies gebleken. Moeilijk valt na te gaan of proefpersonen werkelijk geïnformeerd zijn en of zij weloverwogen toestemming geven. Soms kan worden vastgesteld dat zij na gegeven toestemming basale informatie niet kunnen reproduceren. Soms blijken proefpersonen simpelweg toe te stemmen omdat zij de arts/behandelaar vertrouwen.¹³⁵

(Arts)onderzoeker/behandelaar

Een arts vervult in het klinisch onderzoek in ieder geval de rol van behandelaar en kan ook de rol van onderzoeker uitvoeren. Deze rollen worden achtereenvolgens toegelicht. De behandelaar is een voorname speler in het klinisch geneesmiddelenonderzoek, vanwege diens rol en kennis en ervaring in het rekruteren en behandelen van proefpersonen. Hij/zij is een hoog opgeleide professional, die op grond van zijn kennis en ervaring, de standaarden van zijn beroepsgroep en een vorm van persoonlijke certificering (BIG register), zelfstandig beslissingen neemt bij de uitoefening van zijn vak. Het handelen van de individuele artsbehandelaar wordt ingeperkt door de professionele standaards, de opleiding, de visitatie en de registratie. In hoofdstuk 2 hebben we gezien dat de professional werkzaam in het terrein van WMO-plichtig onderzoek ook steeds meer aan regels is gebonden, zowel door (inter)nationale wet- en regelgeving als vanuit het ziekenhuis of de instelling – via onder meer de research code.

De onderzoeker kan op twee manieren betrokken zijn bij een klinische studie. Ten eerste kan de hij/zij meedoen in een klinisch onderzoek waarbij de industrie als verrichter optreedt. De onderzoeker dient een registratiedossier voor elke proefpersoon bij te houden, samengesteld conform het ICH-GCP richtsnoer, op basis waarvan de verrichter de registratie van een nieuw of voor een nieuwe toepassing aangeboden geneesmiddel c.q. medisch apparaat kan vragen en verkrijgen.¹³⁶ Ten tweede kan de onderzoeker zelf het initiatief nemen tot onderzoek. In dit zogenaamde *investigator initiated* onderzoek gaat het vaak om studies die het fundamentele begrip van ziekten proberen te vergroten en de gezondheidszorg te verbeteren. Er kunnen intrinsieke conflicten optreden als de behandelaar ook de onderzoeker is, omdat hun rollen verschillend van aard zijn. Daarnaast kan de onderzoeker het vertrouwen dat de patiënten in hem/haar heeft als behandelaar gebruiken bij zijn taakuitvoering. Het is dan de vraag of het principe van 'informed consent' altijd wel een volledige bescherming van de patiënt geeft.¹³⁷

Er kunnen tevens verschillende conflicten optreden die samenhangen met de context c.q. de financiering van het onderzoek: industrie gefinancierd of *investigator initiated* onderzoek vormen ieder een eigen subwereld. Als we kijken naar het onderzoek dat wordt gefinancierd door de industrie zien we al enige decennia een groeiende interactie tussen (arts)onderzoekers/behandelaars en de farmaceutische

¹³⁴ Kim et al. 2004; Hampson et al. 2006; Tattersall et al. 2009.

¹³⁵ Van Wijmen 1997.

¹³⁶ Elks 1995 en Bergsma 1997.

¹³⁷ Elks 1995.

industrie. In de internationale medische literatuur leidt dit tot bezorgdheid over belangenconflicten.^{138 139} In verscheidene studies is onder meer aangetoond dat bij auteurs met een belangenconflict de data-integriteit in het geding is, omdat zij meer geneigd zijn om positievere resultaten ten gunste van de verrichter te rapporteren¹⁴⁰, minder vaak resultaten publiceren¹⁴¹ en vaker een vertraging in publicatie hebben.¹⁴²

De toenemende invloed van de farmaceutische industrie is een reden voor bezorgdheid. De auteurs stellen dat de invloed van industrie op klinisch onderzoek te sterk is en moeilijk te ontrafelen. Al jaren blijkt dat het geen eenvoudige zaak is voor de onderzoeker om een onafhankelijke positie in te nemen.¹⁴³ Om deze reden staan onderwerpen als het informed consent, toezicht op de onderzoeksprotocollen door een erkende METC, het rapporteren van adverse events en de belangenconflicten in de schijnwerpers.¹⁴⁴

Bij de (arts)onderzoeker/behandelaar is een bewustwordingsproces op gang gekomen, mede ingegeven vanuit de media, ten aanzien van de invloed van de farmaceutische industrie op onder andere de uitvoering en publicatie van geneesmiddelenonderzoek. Diverse auteurs¹⁴⁵ zijn van mening dat de medische professie 'aan zet is' om aard, omvang en consequenties van de interacties met de farmaceutische bedrijven te beteugelen.

Bij *investigator initiated* onderzoek speelt eigenlijk een omgekeerde situatie. De (arts)onderzoeker kan veelal gezien zijn professionaliteit en autoriteit relatief autonoom beslissen welke onderzoeksgebieden van belang zijn. Indien hierbij de persoonlijke professionele belangen niet worden gecorrigeerd, kan de onafhankelijkheid van de (arts)onderzoeker in het geding zijn. De vraag is of dit corrigerend vermogen voldoende aanwezig is aangezien bij *investigator initiated* onderzoek de infrastructuur, database management, kwaliteitsborging en monitoring vaak gebrekkig functioneren c.q. ontbreken.¹⁴⁶ De toenemende vraag naar efficiëntie in klinisch werk in ziekenhuizen maakt dat klinisch patiëntgerichte onderzoek als te tijdrovend en te arbeidsintensief wordt gezien. Daarnaast wordt de bureaucrativering, die klinisch onderzoek typeert, als last ervaren. Een goede financiering voor *investigator initiated* onderzoek ontbreekt vaak. De European Science Foundation roept daarom op tot het ontwikkelen van strategieën voor het verhogen/vergroten van de hoeveelheid onderzoeken, de beschikbare tijd van klinische onderzoeker, de financiële middelen en de algemene ondersteuning voor *investigator initiated* onderzoek.¹⁴⁷

¹³⁸ Opgemerkt wordt dat in de literatuur niet alleen de financiële belangenconflicten belichten in de relaties tussen de (arts)onderzoekers/behandelaars en farmaceutische industrie, maar ook tussen de farmaceutische industrie en universiteiten, academische/medische centra (Blumenthal et al. 1996; Coyle 2002; Angell 2004; Schafer 2004; Campbell et al. 2007), METC leden (Campbell et al. 2006), redacteurs van tijdschriften (Lexchin 2006), artsorganisaties (Toiviainen et al. 2003), patiëntenorganisaties (Choudhry et al. 2005; Rijn van Alkemade 2005; Mintzes 2007; Kent 2007), auteurs van klinische richtlijnen (Choudhry et al., 2002; Smulders en Thijs 2007; IGZ 2007) en de wetenschappelijke adviesraden (bijvoorbeeld FDA) (Krimsky 2003, Lurie et al. 2006)

¹³⁹ Angell 2000; Bodenheimer 2000; Wazana 2000; DeAngelis 2000; Lo, Wolf en Berkeley 2000; Nathan en Weatherhall 2002; Bekelman, Li en Gross 2003; Schafer 2004; Studdert, Mello en Brennan 2004; Blumenthal 2004.

¹⁴⁰ Davidson 1986; Bero et al. 1992; Cho en Bero 1996; Wahlbeck en Adams 1999; Kjaegard en Als-Nielsen 2002; Yank et al 2007; Sismondo 2008.

¹⁴¹ Steinbrook 2002.

¹⁴² o.a. Friedberg et al. 1999.

¹⁴³ Roos 1999; Ten Cate 1999.

¹⁴⁴ Shalala 2000.

¹⁴⁵ Blumenthal 2004; Kassirer 2006; Schetky 2008.

¹⁴⁶ European Science Foundation 2009.

¹⁴⁷ European Science Foundation 2009.

Apotheker

Bij de uitvoering van een onderzoeksprotocol is daar waar het gaat om geneesmiddelenbewaking een rol weggelegd voor de apotheker (vrij gevestigd of verbonden aan een instelling). De apotheker zal in hoofdlijnen de volgende diensten verzorgen: toezicht inklaring medicatie die wordt geleverd door de farmaceutische industrie (fabrikant), opslag medicatie, toezicht en controle uitgifte medicatie aan de (arts)onderzoeker, toezicht en controle retournering medicatie, toezicht uitklaring medicatie en documentatie medicatiebeheer. De regels daarvoor zijn vastgelegd in onder meer de Geneesmiddelenwet en het ICH-GCP richtsnoer.

Clinical Research Associate/monitor

Voor farmaceutische bedrijven of CRO's is het vermijden van fouten en het waarborgen van data-integriteit in het klinisch onderzoek van essentieel belang. Om die reden wordt een onderzoek/studie vanuit het farmaceutische bedrijf of CRO vanaf het eerste moment intensief begeleid door een monitor. Diverse controlesystemen, onder meer 'investigators meetings', 'pre-visit audits', het controleren van het laboratorium waar bepalingen worden uitgevoerd en toestemming verkrijgen van de METC, moeten fouten zo goed als uitsluiten.¹⁴⁸ De CRA/monitor is werkzaam voor een farmaceutische bedrijf of een CRO en heeft als belangrijkste taak het monitoren van klinische studies. Zij zien erop toe dat de data die wordt geproduceerd in het klinisch onderzoek accuraat is, zodat dit de goedkeuring van een geneesmiddelenautoriteit kan verkrijgen. Uit een onderzoek van Fisher blijkt dat zij het helpen van de research verpleegkundige/coördinator om de datavaliditeit te verhogen als hun voornaamste taak beschouwen.¹⁴⁹ Vanuit het ICH-GCP richtsnoer is de farmaceutische industrie / CRO verplicht om ernstige en aanhoudende niet-naleving door de onderzoeker/ instelling te melden aan de bevoegde autoriteit(en). De monitor speelt hierbij een essentiële rol.

Ook bij *investigator initiated* onderzoek in de ziekenhuisbranche komt steeds gericht aandacht voor monitoringsystemen waarin medewerkers als monitor zijn aangesteld. Belangrijk aandachtspunt is de onafhankelijke positie van deze medewerkers ten opzichte van het onderzoek in kwestie.¹⁵⁰

De sociale werelden van de actoren die optreden als verrichter (sponsor/opdrachtgever)

De verrichter is een (rechts)persoon die verantwoordelijk is voor het starten, het beheer of de financiering van het onderzoek. Deze rol kan worden vervuld door onder meer het farmaceutische bedrijf in het geval van gesponsord onderzoek, al dan niet met gedelegeerde taken aan de CRO, of door de Raad van Bestuur in het geval van 'investigator initiated' onderzoek.

Farmaceutische bedrijf

Het farmaceutische bedrijf heeft als doel het (mede)ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en vervolgens het produceren en verkopen van deze middelen. Zij dragen bij aan de gezondheid van patiënten vanuit een winstoogmerk. De research-georiënteerde farmaceutische bedrijven in Nederland vormen een innovatieve en kennisintensieve branche die werkgelegenheid biedt aan ruim 14.000 personen (in 2012).¹⁵¹ De farmaceutische industrie is mondiaal georiënteerd en de ondernemersrisico's zijn groot. Beslissingen in de ontwikkeling van een geneesmiddel worden te allen tijde afgewogen tegen de kosten om een vervolgstap te initiëren of achterwege te laten. Alvorens gestart kan worden met een klinische

¹⁴⁸ Feenstra 1999.

¹⁴⁹ Fisher; Results from 2005 Survey of the Clinical Trials Industry.

¹⁵⁰ Stukart et al. 2012.

¹⁵¹ CBS 2013.

onderzoeksfase (fasen I-IV) dient de farmaceutische industrie een patent voor het nader te onderzoeken geneesmiddel aan te vragen.¹⁵² De periode van patent is meestal 20 jaar en duurt vanaf het moment dat het middel is geregistreerd. Het kan dan nog wel 10 jaar duren voordat het geneesmiddel bij de apotheker verkrijgbaar is. Dit betekent dat bedrijven binnen een korte periode de R&D kosten moeten terugverdienen, want na afloop van het patent kunnen de concurrenten het geneesmiddel ook produceren.

De farmaceutische industrie vormt een onmisbare pijler voor de gezondheidszorg. Zij heeft een sociaal maatschappelijke doelstelling: het ontwikkelen en produceren van geneesmiddelen. Het private karakter van de onderneming maakt dat het streven naar winst een centrale plaats inneemt, wat mede bepalend is voor welke geneesmiddelen er ontwikkeld worden (het aanbod). De farmaceutische industrie onderneemt diverse acties om de winstgevendheid te behouden. Door overnames, fusies en samenwerkingsverbanden binnen de farmaceutische branche worden meerdere aanbieders in eenzelfde productsegment geëlimineerd en dit vergroot de winstgevendheid. Daarnaast richten de farmaceutische bedrijven zich op de marketing van producten, veelal 'me-too' geneesmiddelen, om de winstgevendheid te behouden¹⁵³ en daardoor hun marktaandeel.¹⁵⁴ Op deze wijze kan de industrie een zolang mogelijke patentverlenging, dus exclusieve marktrechten, voor haar producten verkrijgen.¹⁵⁵ Diverse auteurs stellen dat de farmaceutische industrie meer geld spendeert aan promotie dan aan R&D. Echter, betrouwbare cijfers zijn niet eenvoudig te achterhalen.

De doelstellingen, het streven naar winst en de sociaal maatschappelijke doelstelling dienen in evenwicht te zijn. Echter, sinds de jaren 80 staat het streven naar winst onder druk, mede doordat er minder producten in de pijplijn zitten. Tevens is de farmaceutische industrie onder steeds meer prijsdruk komen te staan door het beleid van kostenbeheersing van de diverse overheden en de toenemende concurrentie. Het is belangrijk de tijd voor de ontwikkeling van geneesmiddelen te verkorten, de kosten terug te dringen en de preklinische en klinische fasen verder te stroomlijnen. Om kostenbesparingen te realiseren en de tijdslijnen te verkorten vinden klinische studies steeds meer op wereldwijde schaal plaats. Hierbij geldt de ICH-GCP richtsnoer als internationale kwaliteitsstandaard. Er is onder andere een trend waarneembaar dat meer onderzoeken plaatsvinden in ontwikkelingslanden als India en landen in Zuid-Amerika. Dit omdat de loonkosten in deze landen beduidend lager zijn en de rekrutering aanzienlijk kan worden versneld gezien het grote aantal potentiële deelnemers.¹⁵⁶

De farmaceutische industrie bepaalt met wie zij samenwerkt om het R&D proces vorm te geven. De zoektocht naar substanties voor nieuwe geneesmiddelen c.q. hulpmiddelen wordt steeds vaker uitgevoerd door biotechnologiebedrijven.¹⁵⁷

Bij de uitvoering zijn logistieke aandachtspunten voor de farmaceutische bedrijven het rekruteren en includeren van proefpersonen voor klinisch onderzoek. Dit zijn tevens voornaamste factoren die tot een vertraging kunnen leiden. Vanuit een logistiek oogpunt is monitoring noodzakelijk om na te gaan of het onderzoeksprotocol wordt gevolgd. In de praktijk wordt echter regelmatig afgeweken van het onderzoeksprotocol. Bijvoorbeeld als de bedoelde inclusie van proefpersonen niet wordt gehaald of als zich ongewenste voorvallen voordoen die dwingen tot een herziening van het protocol. Bij geneesmiddelenonderzoek geldt dat het aan de verrichter (sponsor/opdrachtgever) is om te bepalen of er sprake van een substantieel amendement waarvoor opnieuw een oordeel van de METC nodig is.¹⁵⁸

¹⁵² The Economist 1998.

¹⁵³ Henry en Lexchin 2002.

¹⁵⁴ Schetky 2008.

¹⁵⁵ Angell 2000; Overdijk 2006.

¹⁵⁶ Glickman et al. 2009.

¹⁵⁷ Shibayama et al. 2008.

¹⁵⁸ ccmo.nl.

Contract Research Organisatie

In Amerika heeft een verschuiving plaatsgevonden van klinisch onderzoek van academisch centra naar onder meer de commercieel georiënteerde CRO's. In 1990 werd 80% van het farmaceutisch onderzoek uitgevoerd in academische centra; in 2005 was dit nog slechts 25%.¹⁵⁹ ¹⁶⁰ De reden hiervoor is dat farmaceutische bedrijven zich richten op outsourcing, het snijden in de kosten en het maximaliseren van de winst ten behoeve van een zo snel en goedkoop mogelijke ontwikkeling van geneesmiddelen.¹⁶¹ De CRO's kunnen hun onderzoeksdiensten tegen lagere kosten aanbieden, hebben minder administratieve lasten¹⁶² en stellen geen publicatie-eis.¹⁶³ Er blijkt een diversiteit aan organisaties te bestaan die taken overnemen van de verrichter. Tal van organisaties kunnen alle mogelijke diensten overnemen ('full service organisaties') tot aan organisaties die indirecte diensten verrichten ter ondersteuning van het onderzoek en zich bewegen in een niche markt. Bij de ACRON, de brancheorganisatie van CRO's in Nederland, zijn ongeveer 40 organisaties aangesloten. De ACRON heeft zelf geen richtlijnen of regels geformuleerd voor haar leden ten behoeve van een goede uitvoering van klinisch onderzoek. In 2011 voerde het RIVM in opdracht van IGZ onderzoek uit naar de CRO's in Nederland die betrokken zijn bij klinisch geneesmiddelenonderzoek om de CRO's en hun kwaliteitsniveau in kaart te brengen.¹⁶⁴ Er zijn tenminste 114 organisaties actief in Nederland en volgens de geïnterviewden in dit RIVM onderzoek is het kwaliteitsniveau van de CRO's in het algemeen hoog. Op dit moment rondt de IGZ een thematisch toezicht project onder CRO's af.

Raad van Bestuur van een zorgorganisatie

Voor zorgorganisaties is maatschappelijk ondernemerschap en maatschappelijke verantwoording van belang en deze wordt via wetgeving vanuit de overheid en regelgeving vanuit de brancheorganisaties afgedwongen. In de Kwaliteitswet zorginstellingen is vastgelegd dat de zorgaanbieder (veelal het bestuur van een zorgorganisatie) verantwoordelijk is voor het verlenen van verantwoorde zorg. Deze kaderwet stelt eisen aan de wijze waarop zorginstellingen de kwaliteit moeten borgen via onder meer het hebben van een goed functionerend integraal kwaliteitssysteem en het jaarlijks uitbrengen van een kwaliteitsjaarverslag. Dit verslag speelt een belangrijke rol in de publieke verantwoording, evenals het meewerken aan vergelijkende consumenteninformatie (bijvoorbeeld de prestatie-indicatoren van de IGZ). De IGZ hanteert sinds 2002 een jaardocument Maatschappelijke Verantwoording waarvan prestatie-indicatoren deel uit maken. De zogenaamde Basisset Prestatie-indicatoren voor ziekenhuizen wordt jaarlijks geactualiseerd. Daarnaast dienen ziekenhuizen zelf de resultaten openbaar te maken via de website en/of jaarverslag, voorzien van een toelichting.¹⁶⁵

Sinds 2006 geldt er een Zorgbrede Governancecode waarin regels zijn opgesteld voor goed bestuur en toezicht voor zorginstellingen. Deze code is herzien in 2010. Deze code is niet vrijblijvend. Naleving van deze code geldt als lidmaatschapsverplichting voor de brancheorganisaties die zijn aangesloten bij de Brancheorganisaties Zorg (BoZ), waaronder de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ). Met ingang van 2008 heeft de NFU voor zijn leden een eigen governancecode ingevoerd, met de Zorgbrede Governancecode als uitgangspunt. De code werkt net als de governancecode voor ondernemingen met het

¹⁵⁹ Bodenheimer 2000.

¹⁶⁰ Shuchman 2007.

¹⁶¹ Fisher 2009.

¹⁶² Shuchman 2007.

¹⁶³ Davidoff et al. 2001.

¹⁶⁴ Notenboom, Molema-Buursma & Hegger, 2011.

¹⁶⁵ IGZ, NVZ, NFU en Orde van Medisch Specialisten 2006.

‘pas toe of leg uit’-beginsel. Daarnaast vervult de code diverse functies van het bieden van een gemeenschappelijk referentiekader, het bijdragen aan het vertrouwen van de omgeving in de zorgorganisatie tot het overtuigen van de overheid dat door de sector adequaat invulling wordt gegeven aan maatschappelijk ondernemerschap. Het is een vorm van zelfregulering.¹⁶⁶ Opgemerkt wordt dat vanuit een *governance* optiek gezien de overheid weinig invloed heeft op een ziekenhuis. Als een zorgaanbieder wanbeleid voert, kan de overheid niet direct ingrijpen. Bij zorgaanbieders waarbij de IGZ onvoldoende kwaliteit vaststelt, kan zij wel sancties opleggen om te proberen kwaliteitsverbetering af te dwingen.¹⁶⁷

De zorgorganisatie heeft tevens te maken met de spelregels en omgangsvormen van de professionals. Belangrijk is te beseffen dat indien buiten de sociale wereld van de zorgorganisatie, bijvoorbeeld door een landelijke beroepsorganisatie, inhoudelijke keuzen worden gemaakt, dit direct invloed heeft op het beleid en de uitvoering binnen een zorgorganisatie. Sinds de invoering van managementparticipatie van medisch specialisten dragen de medici mede verantwoordelijkheid voor het beleid en de dagelijkse organisatie in het ziekenhuis.¹⁶⁸

Als gevolg van de WMO zijn besturen en directies van ziekenhuizen nadrukkelijker een partij geworden in het onderzoeksproces. In een CCMO richtlijn uit 2001 vastgelegd dat de Raad van Bestuur van een instelling voor elk voorgesteld (multi-center) klinisch geneesmiddelenonderzoek een verklaring van haalbaarheid en uitvoerbaarheid afgeeft.¹⁶⁹ In een onderzoek onder de Raden van Bestuur uit 2003 werd reeds aanbevolen bij de implementatie van de EU-richtlijn ‘Goede Klinische Praktijken’ (2001/20/EG) de betrokkenheid van organisaties (‘locaties’) die het geneesmiddelenonderzoek uitvoeren geen vrijblijvende zaak te laten zijn en dit niet beperken tot een ‘papier exercitie’.¹⁷⁰ De afgelopen jaren is deze dubbele toetsing bij multi-center onderzoek onderwerp van onderzoek en aandacht. De ziekenhuisdirecties leggen reeds goedgekeurde onderzoeksvoorstellen nogmaals voor aan de eigen METC ten behoeve van de lokale uitvoerbaarheidsverklaring en hierdoor worden de beoordelingstermijnen aanzienlijk overschreden.¹⁷¹ De CCMO heeft in de afgelopen 15 jaar een richtlijn in deze tot drie maal toe aanpast om het gedrag van de Raden van Bestuur te stroomlijnen. Door de invoering van de Richtlijn Externe Toetsing (RET) in 2012 wordt nu de onderzoeksverklaring door afdelingshoofd c.q. zorggroepmanager geëist. De lokale uitvoerbaarheidsverklaring door Raad van Bestuur van een instelling komt te vervallen. Zij dienen nog steeds een algemene toestemming voor de uitvoering van onderzoek af te geven nadat een METC een onderzoeks dossier positief heeft beoordeeld.¹⁷²

Al lange tijd is bekend dat de ervaringen met ziekenhuisbudgettering leert dat financiële beperkingen ziekenhuizen prikkelen tot het verwerven van extra inkomsten, o.a. via de farmaceutische industrie.¹⁷³ De (arts)onderzoekers en ziekenhuizen zijn op zoek naar geldstromen om daarmee onderzoek te kunnen financieren. De opbrengsten van klinische onderzoeken (derde geldstroom) vormen een voorname bron van inkomsten om daarmee ander, bijvoorbeeld fundamenteel georiënteerd onderzoek en ‘*investigator initiated trials*’ te kunnen financieren. In de internationale literatuur zien we dat sinds het begin van deze eeuw er een roep is om het toezicht vanuit de (academische) instituten op industrie

¹⁶⁶ BoZ 2010.

¹⁶⁷ Hoek 2007.

¹⁶⁸ Hoek 2007.

¹⁶⁹ De CCMO richtlijn Toetsingsprocedure Multicenteronderzoek van 1 januari 2001 is vervangen per 1 mei 2004 door de Richtlijn Externe Toetsing (RET); deze RET richtlijn is tevens herzien op 1 maart 2012.

¹⁷⁰ Van Oijen, Klazinga en Klasen 2007.

¹⁷¹ ZonMw 2004, Ooms, Ansink en Burger 2006, Brouwer de Koning-Breuker 2007, Weda en Heger 2007, Nefarma 2008, CCMO 2011a.

¹⁷² CCMO 2014.

¹⁷³ RVZ 1996.

gesponsorde trials te verbeteren.¹⁷⁴ Steeds meer universiteiten/ziekenhuizen besteden aandacht aan de effecten van deze samenwerking en ontwikkelen regels en beleid ten aanzien van belangenconflicten. Diverse onderzoeken rapporteren echter grote variabiliteit tussen academische centra in het benoemen, interpreteren en handhaven van regels ten aanzien van belangenconflicten.¹⁷⁵ Vooraanstaande auteurs deden in 2006 een krachtige aanbeveling richting de (academische) instituten om hun leiderschapsrol op zich te nemen ten aanzien van de vitale banden met de industrie door het vaststellen van beleid en procedures voor de melding, evaluatie en management van belangenconflicten.¹⁷⁶ In Nederland stellen steeds meer (ziekenhuis)instellingen gedragsregels op voor artsen/onderzoekers die financiering van de industrie ontvangen (bijvoorbeeld in een researchcode). In Nederlandse ziekenhuizen worden de laatste jaren steeds meer activiteiten uitgerold die de kwaliteit van het onderzoek, en daarmee de betrokkenheid van de onderzoekers, positief beogen te beïnvloeden. Zo wordt bijvoorbeeld in samenwerking met de NFU (junior) onderzoekers in UMC's getraind via de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK).

De sociale werelden van actoren die behoren tot 'de overheid'

De overheid wordt in deze paragraaf uitgewerkt op nationaal en Europees/internationaal niveau.

Nationaal niveau

De overheid neemt als de hoeder van het algemeen belang een belangrijke positie in vanwege haar voorwaardenscheppende, controlerende en toezichthoudende rol. De overheid bepaalt ook het kader van waaruit de IGZ en de publiekrechtelijke toezichthoudende organen de CCMO, de METC's en het CBG opereren. Over de rol die de overheid hierbij speelt, wordt verschillend gedacht. De ene stroming ziet de overheid als eindverantwoordelijke voor beleid en uitvoering.¹⁷⁷ Een andere stroming gaat uit van het paradigma dat de overheid één van de onderhandelingspartners is in een sterk gedifferentieerd veld van partijen met alle hun eigen belangen. Hier moet zij voortdurend onderhandelen met 'neo-corporatistische systemen' van gemengde overheids- en private netwerken en systemen van maatschappelijke zelfregulering.¹⁷⁸ De eerste stroming past bij een *government* benadering en de tweede bij een *governance* benadering.

Openbaar Ministerie

Het Openbaar Ministerie (OM) ressorteert onder het ministerie van Veiligheid en Justitie. Het OM vormt in het strafrecht samen met de rechters de rechtelijke macht. Het werkterrein van het OM speelt zich hoofdzakelijk af in het strafrecht. Het OM komt alleen in actie als iemand een strafbaar feit begaat, c.q. daarvan verdacht wordt. Het OM zorgt ervoor dat strafbare feiten worden opgespoord en vervolgd. Er wordt hierbij samengewerkt met politie en andere opsporingsdiensten zoals de Inspectie. De officier van justitie leidt het opsporingsonderzoek. Het OM heeft ook de taak om te zorgen dat het vonnis van de rechter wordt uitgevoerd.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS)

Het ministerie van VWS is verantwoordelijk voor een aantal wetten waaronder de WMO. Het ministerie

¹⁷⁴ Bodenheimer 2000; Montaner et al. 2001.

¹⁷⁵ Cho et al. 2000; Lo, Wolf en Berkeley 2000; Brennan et al. 2006; Ehringhaus et al. 2008.

¹⁷⁶ Brennan et al. 2006.

¹⁷⁷ Mayntz 1999.

¹⁷⁸ Pollitt en Bouckaert 2000.

treedt op als beleidsmaker, zij ontwerpt, evolueert of wijzigt een wettelijk kader. Het geldende wettelijke kader is uitgangspunt voor het werk van de toezichthouder en de publiekrechtelijke toezichthoudende organen. Het ministerie van VWS treedt bij geneesmiddelenonderzoek op als bevoegde instantie op het moment dat de CCMO als toetsingscommissie is opgetreden. Deze taak is vervolgens gedelegeerd aan het agentschap van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

De overheid is echter niet alleen belast met het reguleren van medische technologie, waaronder geneesmiddelen, maar heeft ook een taak in het stimuleren van innovatie en onderzoek. De Nederlandse overheid heeft op diverse manieren actief het innovatieve geneesmiddelenonderzoek gestimuleerd. Zij ondersteunde activiteiten zoals het Stimuleringsprogramma Innovatief Geneesmiddelenonderzoek (STIGO), Life Science actieplan 'Biopartner', Stuurgroep Weesgeneesmiddelen¹⁷⁹ en het Topinstituut Pharma (TI Pharma). Daarnaast is de overheid op andere manieren betrokken bij de financiering van biomedisch onderzoek, via de eerste en tweede geldstroom en via de academische component voor topreferente zorg.

Publiekrechtelijke toezichthoudende organen

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

De CCMO erkende METC's zijn publiekrechtelijke ZBO's, die overheidstaken uitvoeren, maar niet direct onder het gezag vallen van het ministerie van VWS. Ze zijn gerechtigd om voor de burger bindende besluiten (in dit geval WMO-oordelen) te nemen. In 2013 beoordeelden de erkende METC's en de CCMO 1798 onderzoeksdossiers; ongeveer evenveel onderzoeksdossiers als in 2012. De afgelopen jaren heeft ongeveer een derde van alle beoordeelde onderzoeksdossiers betrekking op geneesmiddelenonderzoek. Meer dan de helft van geneesmiddelenonderzoek (rond de 60%) wordt ingediend door de farmaceutische industrie en richt zich voornamelijk op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met als einddoel de registratie van het geneesmiddel voor de markt. Het overige geneesmiddelenonderzoek (ongeveer 40%) wordt uitgevoerd door en op initiatief van (academische) onderzoekers. Dit onderzoek wordt vooral gedaan om aanvullende wetenschappelijke kennis te verkrijgen en de toepassing van de bestaande middelen te optimaliseren of uit te breiden. Net als in voorgaande jaren bestond in 2013 meer dan de helft van alle beoordeelde onderzoeksdossiers uit interventieonderzoek (60%). De rest (40%) viel onder de categorie observationeel onderzoek. In 40% van de aanvragen gaat het om medisch-wetenschappelijk onderzoek dat plaats heeft in meer dan een centrum (multi-center onderzoek), vaak in internationaal verband. Dit aandeel is al jaren vrij constant.

De CCMO heeft de afgelopen jaren diverse uitvoeringsregelingen afgekondigd om de procesgang van WMO-plichtig onderzoek te stroomlijnen. Heden ten dage hecht de CCMO veel belang aan het creëren van steun en draagvlak voor haar richtlijnen bij betrokken partijen. Zo zijn voor de evaluatie van de richtlijn Beoordeling Onderzoekscontracten de betrokken partijen schriftelijk geconsulteerd.¹⁸⁰ Deze richtlijn verplicht sinds 1 januari 2009 de erkende METC's dat zij het onderzoekscontract betrekken bij de beoordeling van nieuw ingediende onderzoeksdossiers. In 2013 bereikten STZ, NFU, Nefarma overeenstemming over de ingebruikname van twee uniforme modelovereenkomsten inzake klinisch geneesmiddelenonderzoek dat wordt uitgevoerd op initiatief van farmaceutische bedrijven. Beide overeenkomsten zijn in overeenstemming met de CCMO-richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten.

¹⁷⁹ Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor ziekten waaraan weinig mensen leiden.

¹⁸⁰ CCMO 2011a.

Erkende METC

De erkende METC's in Nederland staan onder druk sinds de invoering van de WMO. De CCMO heeft in de periode 1999-2007 diverse regels opgelegd aan de METC's. Eén van de gevolgen is dat in deze periode het aantal erkende METC's in Nederland meer dan gehalveerd (afname is 60%) is; in 2013 zijn er nog 24 erkende METC's actief¹⁸¹. Mede door de komst van de EU-richtlijn worden hoge eisen gesteld aan de secretariaten van de METC's.¹⁸² Door de gewijzigde WMO is voor de erkende METC's de zwaarte van de beoordeling toegenomen.¹⁸³ In het kader van kwaliteitsbewaking en verbetering van het werk van METC's heeft de Nederlandse Vereniging van METC's (NVMETC) het private toezicht gewijzigd van een verticale aanpak (visitatie) naar een horizontale aanpak in de vorm van intervisie. Deze aanpak is te typeren als een 'lerende' toezichtstijl.

Het meeste onderzoek wordt getoetst door de acht erkende METC's die zijn verbonden aan een universitair medisch centrum. 12 METC's zijn verbonden aan de overige ziekenhuisinstellingen. Deze instellingsgebonden METC's hebben een ambigue positie; enerzijds beoordelen de leden van deze METC's het werk van collega's en anderzijds opereren zij als een publiekrechtelijke zelfstandig bestuursorgaan. In Nederland zijn vier METC's actief die niet aan een ziekenhuis zijn verbonden inclusief de CCMO (zogenaamde niet- instellingsbonden METC).¹⁸⁴

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

De farmaceutische industrie kan een EU-handelsvergunning aanvragen of een nationale handelsvergunning. In Nederland kan een nationale handelsvergunning worden aangevraagd bij het CBG, dat als registratieautoriteit verantwoordelijk is voor de toelating en bewaking van werkzame geneesmiddelen op de Nederlandse markt en medeverantwoordelijk voor de toelating in de gehele Europese Unie.

Inspectie voor de Gezondheidszorg

Reeds is aangegeven dat de IGZ als wettelijke taak heeft het toezicht op de naleving van de wet (artikel 28) en zij houdt dus niet alleen toezicht op de betrokken actoren bij WMO-plichtig onderzoek, maar ook op de andere toezichthoudende organen ('toezicht op toezicht'). Daarnaast heeft de Inspectie als taak toezicht te houden op de uitvoering van het onderzoek. In het internationale speelveld heeft de IGZ verplichtingen ten aanzien van het uitvoeren van inspecties op verzoek van EMA.

De IGZ dient oog te hebben voor initiatieven in het veld door andere toezichthoudende actoren en zich voortdurend af te vragen wat de consequenties hiervan zijn voor het eigen functioneren, taakuitvoering en rol. In het krachtenveld van WMO-plichtig onderzoek is voldoende afstand nodig voor een eindverantwoordelijke toezichthouder. Bij goed toezicht spelen kernwaarden als onpartijdigheid, onafhankelijkheid en publieke verantwoording een rol. In het WRR rapport 'Toezien op publieke belangen' wordt benoemd dat bij toezichthouders het denken en discussiëren over deze kernwaarden naar de achtergrond is verschoven en om hernieuwde aandacht vraagt.¹⁸⁵

¹⁸¹ Thans vinden er tal van fusiebesprekingen plaats tussen de diverse erkende METC's waardoor het aantal erkende METC verder zal worden ingeperkt.

¹⁸² CCMO 2006.

¹⁸³ Breuker 2005.

¹⁸⁴ CCMO 2014.

¹⁸⁵ WRR 2013a.

European Medicines Agency

De voornaamste verantwoordelijkheid van de EMA is de bescherming en bevordering van de volksgezondheid door de wetenschappelijke beoordelingen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het aanvragen van een EU-handelsvergunning voor een geneesmiddel verloopt via het Agentschap. Aan de hand van de uitkomst van de evaluatie van het Agentschap wordt door de Europese Commissie besloten of een geneesmiddel kan worden toegelaten voor de verkoop in de Europese Unie. Het Agentschap houdt ook toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen in de EU nadat ze zijn goedgekeurd. Het Agentschap kan ook wetenschappelijke adviezen over geneesmiddelen geven op verzoek van de lidstaten of de Europese Commissie.¹⁸⁶

De sociale werelden van actoren die optreden in netwerk- c.q. samenwerkingsverband

Het neo-corporatisme dat Nederland typeert, verwijst naar de machtspositie die de georganiseerde koepelorganisaties innemen in het maatschappelijk leven en indirect in de politieke besluitvorming. Dit bepaalt in hoge mate de infrastructuur en cultuur die beroepsverenigingen en brancheorganisaties kennen. Hierbij staat het eigen belang voorop, maar is er ook oog voor het publieke belang. Het is daarom van belang in te gaan op bestaande netwerk- en samenwerkingsverbanden.

Onderzoekswereld

De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) heeft in samenwerking met de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en de Vereniging van Universiteiten (VSNU) diverse notities uitgegeven over wetenschappelijke integriteit¹⁸⁷. Ook hebben zij een landelijk meldpunt voor wetenschappelijk wangedrag bij de KNAW ingesteld: het Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit (LOWI).¹⁸⁸

Medische tijdschriften zijn verantwoordelijk voor het evalueren van de wetenschappelijke validiteit en geloofwaardigheid van onderzoek dat wordt aangeboden voor mogelijke publicatie. De ICMJE heeft diverse edities van 'the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals' uitgegeven.¹⁸⁹ In deze uniforme voorschriften voor inzenders van manuscripten staan onder meer waarborgen ten aanzien van de data-integriteit.

Netwerken

Er zijn diverse netwerken actief in het klinisch geneesmiddelenonderzoek:

a. De Federatie voor Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland (FIGON) is gericht op het bevorderen van interacties tussen individuele onderzoekers vanuit de academische en industriële setting in Nederland.

b. De DCTF, een sectorbreed samenwerkingsverband, die het (inter)nationale bedrijfsleven wil verbinden aan de Nederlandse medische kennisinfrastructuur op het gebied van klinisch onderzoek. De DCTF is op 1 februari 2007 opgericht om de positie van Nederland op het terrein van klinisch wetenschappelijk onderzoek te versterken. Het doel is de aantrekkelijkheid van Nederland als onderzoeksland te vergroten,

¹⁸⁶ www.ema.europa.eu

¹⁸⁷ Onder meer de 'Notitie inzake wetenschappelijk wangedrag' (1995).

¹⁸⁸ www.knaw.nl

¹⁸⁹ www.icjme.org

zodat Nederland een significante rol kan blijven spelen in de ontwikkeling van innovatieve genees- en hulpmiddelen.

De DCTF en het ministerie van VWS werken samen in een zogenaamd Masterplan aan het verbeteren van klinisch onderzoek in Nederland. Doel is het wegwerken van vertragingen en ondoelmatige procedures. Dat gebeurt onder de regie van de DCTF, een samenwerkingsplatform van verschillende partijen die betrokken zijn bij het klinisch onderzoek. Het bijzondere aan dit project is dat het partijen bij elkaar brengt en laat samenwerken, die nooit eerder op dusdanige schaal coöperatief zaken hebben geagendeerd.

Brancheorganisaties

Partijen kiezen ervoor hun belangen te behartigen via hun brancheorganisatie. Er zijn verscheidene gedragscodes c.q. richtlijnen opgesteld door de diverse brancheorganisaties die van belang zijn bij WMO-plichtig onderzoek zoals patiëntenorganisaties (o.a. de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisatie (VSOP)), de Bond van Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin), Nefarma, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMP), de NVMETC, NFU, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) en de vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ), Kennisinstituut Medisch Specialisten (KIMS), Vereniging van Nederlandse Universiteiten (VSNU) en ACRON, zie tabel 4. De initiatieven uit het veld kunnen als doel hebben het beschermen van de reputatie van de sector. Daarnaast is zelfregulering ook een manier om overheidsregulering op afstand te houden.

Tabel 4. Een overzicht van branchegebonden gedragsregels

<ul style="list-style-type: none">-Researchcodes in ziekenhuizen-Zorgbrede Governancecode 2010, Brancheorganisaties Zorg (BoG) waaronder de NVZ-Stichting Code Geneesmiddelenreclame (CGR¹⁹⁰): gedragscode Geneesmiddelenreclame (1998), gedragsregels sponsoring patiëntenorganisaties (2006), gedragsregels sponsoring (2008).-KNMG gedragsregels voor artsen, inclusief de gedragsregel 'De arts en het bedrijfsleven' (25 juni 2002)-Gedragscode Farmaceutische Bedrijfstak (GFB): de farmaceutische industrie geeft via deze Gedragscode invulling aan het begrip maatschappelijk ondernemen (61) (in 2002 herzien, bindend voor bedrijven aangesloten bij Nefarma)-Gedragscode inzake verwerking persoonsgegevens (Nefarma), goedgekeurd door het College Bescherming Persoonsgegevens (2010)-VSNU: Gedragscode gebruik persoonsgegevens wetenschappelijk onderzoek (2006)-KNAW/NSNU/NWO: notitie inzake wetenschappelijk wangedrag, nader uitgewerkt in notitie wetenschappelijke integriteit (2001); wetenschappelijk onderzoek: dilemma's en verleidingen (KNAW, 2005)- Good publication practice for communicating company sponsored medical research: the GPP2 guidelines¹⁹¹- STZ, NFU, Nefarma nemen in 2013 twee uniforme modelovereenkomsten in gebruik inzake klinisch geneesmiddelenonderzoek dat uitgevoerd wordt op initiatief van farmaceutische bedrijven.

Binnen de diverse brancheorganisaties is de focus gericht op kwaliteitsborging. Voor de leden van de NFU is het document 'Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek 2.0'¹⁹² een belangrijk instrument voor het bewaken van deze voorwaarden voor verantwoord onderzoek met proefpersonen. Het document is opgesteld door de werkgroep Klinisch Onderzoek. Het advies richt zich op kwaliteitsborging van de uitvoering van WMO-plichtig onderzoek én overig medisch-wetenschappelijke onderzoek met proefpersonen waarvoor de Raad van Bestuur van een UMC opdrachtgever is.

¹⁹⁰ Oprichters en deelnemende partijen van de CGR zijn Nefarma, KNMG, KNMP, Neprofarm, BOGIN, de Stichting Drogistenfederatie Pharmcon en BG Pharma.

¹⁹¹ Graf, Battisti, Bridges et al. 2009.

¹⁹² NFU 2012.

Het NFU platform Klinisch Onderzoek speelt een belangrijke rol in het afstemmen van de wijze waarop het beleid in de UMC's wordt geïmplementeerd. Het doel van het platform is het uitwisseling van kennis, het afstemmen van processen en procedures, het stimuleren van concrete samenwerkingsverbanden en door het verbeteren van regelgeving verder bij te dragen aan de Nederlandse positie van het klinisch onderzoek. Het platform richt zich op al het klinisch onderzoek dat door onderzoeksinstituten wordt geïnitieerd.¹⁹³ Sinds 2006 wordt in alle UMC's een nationaal scholingsprogramma aangeboden: de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK).

Het Kennisinstituut Medisch Specialisten adviseert wetenschappelijke verenigingen bij het ontwikkelen van een samenhangend kwaliteitsbeleid, waarbij het ontwikkelen van een meerjarenplan en de integratie tussen richtlijnen en andere kwaliteitsinstrumenten op de voorgrond staan.¹⁹⁴

De sociale werelden van overige actoren¹⁹⁵

De media zijn geplaatst in de categorie 'overige' actoren. Dit omdat zij zeker een rol vervullen in het klinisch geneesmiddelenonderzoek, echter niet altijd een prominente rol. De media komt vooral in actie als er nieuws is; bij het rapporteren over een veelbelovend onderzoek of over een incident.

Media

De onderlinge relaties tussen partijen in met name het geneesmiddelenonderzoek, vooral die tussen de farmaceutische industrie en medisch specialisten, krijgen ruime aandacht in de media. Hierbij kan het gaan om medisch-ethische kwesties rond bepaalde (genees)middelen en behandeling zoals bij een fraudezaak in 1995¹⁹⁶ of bij een incident zoals in 2008 waarbij er sprake was van een verhoogde sterfte bij patiënten in een medisch- wetenschappelijk onderzoek, de Propatria-studie.^{197 198} Of via publicaties zoals het boek van Joop Bouma¹⁹⁹ *Slikken. Hoe ziek is de farmaceutische industrie?* dan wel van de politieke partij SP over de macht van de farmaceutische industrie²⁰⁰. De boodschap van deze publicaties is dat op de geneesmiddelenmarkt het streven naar maatschappelijk profijt wordt overvleugeld door het streven naar commercieel gewin.²⁰¹

4.4 De arena van klinisch onderzoek en bijbehorende toezicht

De sociale werelden van de betrokken actoren zijn samen te brengen in een arena map (figuur 3). De grootste cirkel vertegenwoordigt de arena of het speelveld waarop dit onderzoek betrekking heeft, WMO-plichtig onderzoek en het toezicht. In het centrum zijn de actoren benoemd die betrokken zijn bij de directe uitvoering van het onderzoek; deze actoren zijn weergegeven in gele cirkels. Actoren die behoren tot de overheid zijn weergegeven in de groene cirkels. IGZ is bewust net iets buiten de grootste cirkel geplaatst om weer te geven dat zij zowel toezicht houdt op de uitvoering van WMO-plichtig onderzoek als toezicht houdt op het nationale speelveld. De actoren die optreden als verrichter zijn weergegeven in donkerblauwe

¹⁹³ <http://www.nfu.nl/thema/klinisch-onderzoek/>

¹⁹⁴ <http://kims.orde.nl/>

¹⁹⁵ Er zijn nog andere actoren actief zoals financiers van onderzoek, bijvoorbeeld fondsen, ZonMw en zorgverzekeraars. Deze zijn buiten beschouwing gelaten, omdat ze geen of maar een beperkte rol hebben als toezichthoudende actor in klinisch onderzoek.

¹⁹⁶ Hoeksema et al. 2003.

¹⁹⁷ Besselink et al. 2008.

¹⁹⁸ IGZ, CCMO & VWA 2009.

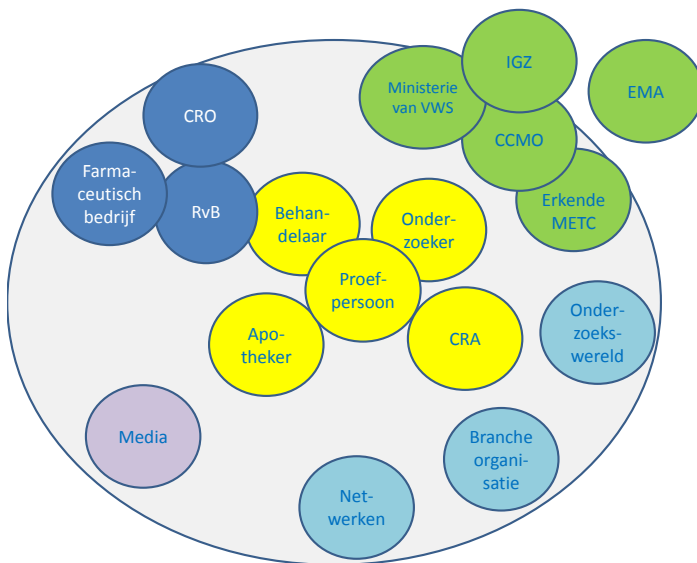
¹⁹⁹ Bouma 2006.

²⁰⁰ Kant en Palm 2005.

²⁰¹ Pieters 2006.

cirkels, de actoren die optreden in netwerk- c.q. samenwerkingsverband zijn weergegeven in lichtblauwe cirkels en tot slot de actor die valt in de categorie 'overige' in een paarse cirkel.

Figuur 3: Arena map van WMO-plichtig onderzoek en bijbehorend toezicht



De beschrijving van de sociale werelden van actoren toont dat deze werelden ieder hun eigen dynamiek kennen en ten dele autonoom kunnen functioneren. Partijen kennen een eigen belang waarbinnen twee gemeenschappelijke uitgangspunten te destilleren zijn. Het eigenbelang kan gericht zijn op het winnen van het maatschappelijke vertrouwen dan wel op het beschermen van de reputatie van de actor en in sommige gevallen dat van de sector; dit laatste geldt bijvoorbeeld voor actoren die optreden vanuit netwerk- c.q. samenwerkingsverband. De sociale werelden van de actoren staan bovenal in verbinding met elkaar. Hierbij draait het primair om het waarborgen van de kwaliteit van klinisch (en daarmee ook WMO-plichtig) onderzoek. De focus ligt meer specifiek op de ethische en wetenschappelijke integriteit van het onderzoek. Met andere woorden de bescherming van proefpersonen en data-validiteit zijn de centrale kernwaarden binnen deze arena. Echter, actoren kennen ook andere overwegingen die de kernwaarden kunnen ondermijnen c.q. bedreigen.

In het middelpunt van de arena staat de proefpersoon. De bescherming van proefpersonen is inherent verbonden aan WMO-plichtig onderzoek. Bij alle betrokken actoren, die om deze binnenste ring heen actief zijn, staan de mechanismen die zorgen voor de kwaliteitsborging van het klinisch onderzoek hoog in het vaandel, met inbegrip van (onafhankelijk) toezicht, evaluatie, monitoring en zelfregulering. Indien een (arts)onderzoeker/behandelaar onderzoek uitvoert dat door de farmaceutische industrie is gefinancierd kunnen er diverse belangenconflicten optreden die het patiëntenbelang dan wel de data-integriteit ondermijnen. De objectieve, onafhankelijke oordeelsvorming van de (arts)onderzoeker/behandelaar kan zijn beïnvloed door persoonlijke financiële belangen. Bij *investigator initiated* onderzoek kunnen de persoonlijke professionele belangen niet altijd voldoende worden gecorrigeerd door kwaliteitswaarborgen als infrastructuur, database management en monitoring omdat zij gebrekkig functioneren dan wel ontbreken.

In de sociale wereld van actoren die optreden als verrichter zien we dat vertrouwen in de kwaliteit en integriteit van het bestuur zowel in de profit sector (farmaceutische bedrijven) als non-profit sector (bijv. ziekenhuisorganisaties) niet meer vanzelfsprekend is. Beide sectoren hebben gezocht naar extra spelregels in de vorm van een *governance* code die worden opgelegd door belangenorganisaties. Met

andere woorden: zelfregulering wordt ingezet als middel om het maatschappelijke vertrouwen te winnen. De rol van de CRO kan vele gedaanten aannemen en is daarmee nog steeds relatief ongrijpbaar, zeker nu er nog geen algemeen geldende richtlijnen of regels vanuit de branche voorhanden zijn. Naast de taak van intern toezicht heeft de Raad van Bestuur van een zorgorganisatie ook een formele rol in het onderzoeksproces. Hierbij dient zij toestemming te verlenen dat het WMO-plichtig onderzoek mag worden uitgevoerd binnen de muren van hun instelling.

In de sociale wereld van de overheid kunnen de CCMO en erkende METC's ZBO autonoom beslissingen nemen over de kwaliteit van het onderzoeks dossier. Het aanbod van onderzoeks dossiers is al jaren stabiel. In het verleden zijn de activiteiten op het gebied van kwaliteit vanuit een verticale en controlerende stijl vormgegeven ten behoeve van het waarborgen van de kwaliteit van het klinisch onderzoek. Thans is er bij de toezichthoudende organen meer ruimte voor een horizontale aanpak waarbij het leren centraal staat. De IGZ hanteert als eindverantwoordelijke toezichthouder het uitgangspunt van proportioneel handhaven.

Voor actoren die optreden in netwerken en samenwerkingsverbanden ligt de klemtoon op zelfregulering ten behoeve van het beschermen en versterken van de reputatie van de sector. De richtlijnen, gedragscodes, onderlinge afstemming en afspraken e.d. hebben als nevensdoel de overheid om afstand te houden.

Voor de IGZ is het van belang rekening te houden met de hierboven geschetste diversiteit in de verschillende sociale werelden teneinde het toezicht zo efficiënt en effectief mogelijk in te kleden. Daarnaast kan worden geconstateerd dat een belangrijke verbindende factor in de arena van klinisch onderzoek het ICH-GCP richtsnoer is. Dit richtsnoer wordt door de partijen in deze arena gedragen. Het ICH-GCP richtsnoer is waardevol vanwege de technische standaarden en de uitwerking van het ethisch toezicht op klinische studies.²⁰² Tevens zijn de verschillende verantwoordelijkheden van de betrokken partijen in de arena hierin beschreven. In termen van Clarke & Star dient het ICH-GCP richtsnoer als 'grensobject'. De verschillende betekenissen die het grensobject heeft voor de participerende groepen stelt hen in staat om samen te werken zonder tot volledige consensus te hoeven komen en hierdoor kunnen organisaties hun verschillende missies handhaven.²⁰³ Organisaties kunnen bijvoorbeeld binnen de vereisten van het ICH-GCP richtsnoer hun eigenbelang behartigen.

De diverse sociale werelden komen in een specifieke arena bij elkaar. Dit is terug te zien in de diverse netwerkiniciatieven waarbij de klemtoon ligt op samenwerking. De DCTF heeft als doel het proces van klinisch onderzoek te verbeteren en TI Pharma is meer gericht op inhoudelijke thema's in het werkveld. Vanuit het bundelen van krachten wordt getracht het speelveld te beïnvloeden. Ook kunnen binnen de diverse sociale werelden bedreigingen spelen, zoals financiële belangen en reputatie overwegingen die de relaties met andere partijen in de arena kunnen beïnvloeden. Naast een gezamenlijk publiek belang, het borgen van de kwaliteit van klinisch onderzoek, kennen actoren ook een eigenbelang zoals het vergroten van de wetenschappelijke reputatie, het beschermen van de eigen professionele autonomie, het creëren van bedrijfswinsten, de continuering van de organisatie via voldoende omzet en dergelijke. De diverse overwegingen kunnen met elkaar botsen, zoals tussen het belang van de wetenschap en de bescherming van proefpersonen of tussen het bewaken van de kwaliteit en het beheersen van de kosten. Gezamenlijke waarden (de kwaliteit van klinisch onderzoek), grensobjecten (ICH-GCP richtsnoer), netwerkiniciatieven en dergelijke zijn bedoeld om de bedreigingen te verminderen.

²⁰² Orr et al. 2007.

²⁰³ Clarke en Star 2008.

4.5 Conclusie

De beschrijving van het speelveld van actoren in WMO-plichtig onderzoek is vanuit diverse invalshoeken vormgegeven. In het wagenwiel is de verhouding tussen actoren getypeerd waarbij de uitvoering van het onderzoek in het centrum is geplaatst. Hierbij is tevens gevisualiseerd dat de Inspectie als toezichthouder in dit speelveld een tweevoudige rol heeft. De Inspectie treedt op als toezichthouder op de uitvoeringspraktijk én als toezichthouder op het nationale speelveld. Daarnaast is het speelveld gezien als één arena waarin het WMO-plichtig onderzoek en het toezicht vorm krijgt. Vanuit vijf categorieën zijn de sociale werelden van de diverse actoren belicht; de sociale werelden van actoren die betrokken zijn bij de directe uitvoering van het onderzoek, die optreden als verrichter, die behoren tot 'de overheid', die optreden in een netwerk-c.q. samenwerkingsverband en tot slot de actoren die behoren tot de categorie 'overige'.

De veelheid aan actoren, die actief in het veld van klinisch onderzoek zijn, hebben elk een eigen taak en belang. Uit de beschrijving van sociale werelden van de actoren blijkt dat deze werelden met elkaar in verbinding staan door de wederzijdse bezorgdheid over en commitment voor actie daar waar het gaat om de kwaliteit van WMO-plichtig onderzoek gericht op de bescherming van proefpersonen en data-validiteit. Er wordt een aanzienlijke waarde gehecht aan zelfregulering, monitoring en toezicht; dit omdat de sector niet vanzelfsprekend het vertrouwen van het publiek heeft. In dit speelveld is het ICH-GCP richtsnoer te typeren als 'grensobject'. De ingezette mechanismen van kwaliteitsborging door de verschillende betrokken actoren beogen de kwaliteit van het medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen en het toezicht daarop te verbeteren. Hierbij spelen een mix van *government* (verticaal) en *governance* (horizontaal) benaderingen een rol.

De Nederlandse overheid heeft via centrale regelgeving (*government*), de WMO, de bescherming van proefpersonen geregeld. Ook tussen de toezichthoudende organen, met name tussen de CCMO en erkende METC's, is sprake van *government*. Hierbij dienen de onder toezicht gestelden zich actief te verantwoorden en wordt actief toezicht ingezet. Deze verticale en controlerende aanpak heeft een grote impact op het bevorderen van het kwaliteitsniveau van de uitvoeringspraktijk waarbij verbeteringen worden opgelegd c.q. afgedwongen.

De laatste jaren is tevens ruimte ontstaan voor een meer *governance* (horizontale) benadering waarbij het uitgangspunt een lerende toezichtstijl is. Bij bijvoorbeeld de CCMO richtlijnen die ook veldpartijen treffen, speelt consensusvorming tijdens de ontwikkeling van een richtlijn een belangrijke rol. De *governance* benadering is tevens zichtbaar bij verschillende brancheorganisaties die proberen via zelfregulatie het gedrag van hun leden te beïnvloeden en te sturen. Zij verwachten bijvoorbeeld dat hun organisaties zich actief verantwoorden aan de hand van de vooraf afgesproken regelgeving. Geconcludeerd kan worden dat de pluriforme spelers bij WMO-plichtig onderzoek voor het bevorderen van het kwaliteitsniveau van de uitvoeringspraktijk afhankelijk zijn van elkaar.

5. Taakverdeling

In de voorafgaande hoofdstukken zijn de toezichttheorie en het wettelijk kader van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek geschetst en is het veld van de partijen die actief zijn op dit terrein verkend. In dit hoofdstuk staat de taakverdeling tussen deze partijen centraal en worden de ervaringen met de Nederlandse inrichting van het toezicht op klinisch onderzoek besproken (de structuur van het toezicht). In het volgende hoofdstuk belichten we meer de concrete ervaringen van betrokkenen met de uitvoering van het toezicht. Deze twee empirische hoofdstukken zijn vooral gebaseerd op interviews met inspecteurs, toezichthoudende organen en veldpartijen, de focusgroep met inspecteurs en op observaties van inspectiebezoeken in het kader van het CRO-project (thematisch toezicht) en het meldingenoverleg (incidententoezicht) binnen de IGZ programmagroep KO-GCP dat verantwoordelijk is voor het toezicht op WMO-plichtig onderzoek.

In dit hoofdstuk onderzoeken we de verbeterinitiatieven (paragraaf 5.1), de verwachtingen van de keten- en veldpartijen omtrent het (publiekrechtelijke) toezicht (paragraaf 5.2), de rolverdeling tussen de toezichthouder en de publiekrechtelijke toezichthoudende organen (paragraaf 5.3), het vraagstuk van *governance* (paragraaf 5.4) en hoe de agenderende functie van de Inspectie vorm en inhoud krijgt (paragraaf 5.5).

5.1 Effecten van toezicht: veel verbeterinitiatieven – geen grote misstanden

In het algemeen kan worden gesteld dat er geen grote misstanden plaatsvinden in Nederland. Een uitzondering vormt de PROPATRIA-studie, waarbij aan het einde van de studie (begin 2008) bleek dat significant meer proefpersonen waren overleden²⁰⁴ na toediening van een middel bestaande uit probiotica.²⁰⁵ Er worden weliswaar voortdurend bevindingen gedaan door de IGZ dat bij een studie bepaalde zaken niet op orde zijn, maar respondenten uit het veld geven aan dat sinds de PROPATRIA-studie er geen grote gezondheidsrisico's geconstateerd zijn.²⁰⁶

Het Openbaar Ministerie zou niet snel in actie komen of een deel van het veld zou weinig geneigd zijn om verdere verbeteringen door te voeren, mede doordat er geen grote schade is opgetreden bij proefpersonen.²⁰⁷

En we hebben een aantal zaken neergelegd bij het OM, en die zegt dan: "Niet voldoende urgent voor ons. Er is geen aangetoonde gezondheidsschade." Daardoor pakken ze het niet op. Terwijl het wel een strafbepaling is in de WMO. (interview inspecteur²⁰⁸, IGZ)

Een respondent geeft aan dat het stoppen van studie vaak door de buitenwereld als incident wordt beschouwd, maar dat zou niet altijd terecht zijn. Indien een studie op basis van monitoring wordt stopgezet, is dat volgens de respondent van de NFU geen incident maar een weloverwogen besluit en dient dat niet als een misstand te worden opgevat (interview vertegenwoordiger, NFU). Toch zijn er ook studies die niet op basis van monitoring stop zijn gezet of waar bij de CCMO besloten heeft om te melden bij de Inspectie. Deze studies worden door de IGZ als een incident beschouwd en nader onderzocht.

²⁰⁴ 24 van de 152 proefpersonen in vergelijking met 9 van de 144 in de placebogroep.

²⁰⁵ IGZ/CCMO/VWA 2009.

²⁰⁶ In paragraaf 6.4 wordt dit verder uitgewerkt.

²⁰⁷ In hoofdstuk 6 wordt nader ingegaan op de inzet van handhavinginstrumenten.

²⁰⁸ Voor dit onderzoek zijn verschillende inspecteurs geïnterviewd. Vanwege de anonimiteit is niet zichtbaar gemaakt met welk type inspecteur is gesproken.

Hieronder bespreken we verbeterinitiatieven van de verschillende publiek- en private toezichthoudende actoren en de rol van de Inspectie daarbij.

Inspectie als aanjager voor verbeterlagen

De impact van incidententoezicht

De PROPATRIA-studie staat bij de respondenten bekend als het grote incident binnen WMO-plichtig onderzoek. De IGZ geeft aan dat dit incident het bewustzijn en het denken over kwaliteit heeft vergroot en allerlei verbeteringen op gang heeft gebracht.

We hebben de PROPATRIA-studie gehad, en daar is de NFU mee aan de slag gegaan. (...) Als we het hebben over het kwaliteitsdenken, dan zat dat bij verrichters vanuit de farmaceutische industrie al aardig op het netvlies en bij de academische centra minder. Naar aanleiding van de PROPATRIA-studie zijn er, vanuit de academische centra maar ook de algemene ziekenhuizen, stappen gezet (interview inspecteur, IGZ)

De belangrijke rol van de IGZ bij incidenten wordt door veel respondenten uit het veld erkend, ook door onder toezicht gestelden die incidenten hebben meegemaakt. De laatste geven aan dat de Inspectie de vinger wel op de goede plek weet te leggen en dat zij hebben geleerd van de inspecties van de IGZ.

Als ik even door mijn ooghaan kijk wat de ervaring tot nu toe is: Grosso modo – je kunt natuurlijk altijd over kleine dingetjes zeuren – dat daar weinig onredelijks bij zit. (interview vertegenwoordiger, NFU)

De Inspectie had een heel hoog detailniveau. Gewoon echt industriële niveau. We hebben er dan ook veel van geleerd. Maar het was met name dat je even flink met de neus op de feiten werd gedrukt. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Leren van thematisch toezicht

Het thematisch toezicht door de Inspectie brengt ook tal van verbeterlagen op gang, zoals bij het project gericht op klinisch onderzoek met kinderen. Medewerkers van een topklinisch ziekenhuis geven bijvoorbeeld aan dat zij onder andere de procedure voor informed consent en de monitoring hebben verbeterd naar aanleiding van de bevindingen door de Inspectie. Deels gaat het ook om zaken waarvan het ziekenhuis wel beseftte dat er problemen waren en deze zijn naar aanleiding van bevindingen door de Inspectie verbeterd.

Ook dingen die je wel wist, maar die niet lukken. Wat wij wel hebben geleerd: als je [de toestemming] niet van beide ouders hebt, documenteer dat dan heel erg goed. Dat hadden we wel gedaan, maar te veel op kladblaadje niveau... Het goede was dan ook dat we daarna een heleboel papierwerk op orde hebben gebracht. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Dat kregen we echt pinnig over ons heen, of we niet wisten wat monitoring en wat auditing was. Dat hadden we inderdaad niet goed op ons netvlies.(...) Wij hebben nu de monitoring zo aangepast dat alle informed consents gemonitord worden en alle dataverwerking van het primaire eindpunt. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

De aangekondigde komst van de Inspectie zou een goed moment zijn om te onderzoeken of “we alles goed op orde hebben”. Een CRO-medewerker verwacht van een inspectiebezoek “iets te kunnen leren.” (interview CRO 2) Een inspectiebezoek vergt wel veel voorbereiding, zoals de sponsor of de klant inlichten,

andere afdelingen consulteren en het geven van een interviewtraining aan medewerkers. Maar het hoofdwerk bestaat vooral uit “intern kijken”, zoals het opfrissen van wat er is gebeurd in de studie, het aanleveren van de documenten en nagaan wat er aan bod kan komen. Er wordt nog eens goed naar de files gekeken. Bij de voorbereiding komen er al dingen boven tafel: “dan ontdek je al iets of dat het niet zo is gelopen zoals het moet.” (interview CRO 2)

Veldpartijen uiten ook kritiek op de aanpak van het thematisch toezicht, waardoor potentiële leereffecten mogelijk uitblijven. In hoofdstuk 6 wordt dit nader uitgewerkt, waarbij ook ervaringen met het lopende CRO-project in het kader van het thematisch toezicht worden besproken.

Initiatieven van de CCMO

De CCMO is verantwoordelijk voor het toezicht op de erkende METC's. De CCMO ontvangt middels de portal Toetsing On Line (ToL) een kopie van alle METC besluiten en kan de dossiers van de toetsingscommissies opvragen en ToL inzien, waardoor zij nauwgezet de werkzaamheden van een erkende METC volgen. Circa twee jaar geleden is de CCMO gestart met doorlopend toezicht, waarbij de CCMO aan de hand van een thema (bijv. medische hulpmiddelenstudies of veiligheidsmeldingen) bekijkt of de kwaliteit van de METC aan de eisen voldoet. De METC's zelf zijn primair verantwoordelijk voor de kwaliteit van hun werk. De CCMO geeft bij een toezichtsactie daarover feedback en vraagt de METC daarop te reageren. Handhavinginstrumenten kunnen worden ingezet als de veiligheid van de proefpersonen of de data-integriteit in het geding is. Volgens een secretaris van een METC is echter het toezicht en de gestelde eisen door de CCMO op hun werkzaamheden toegenomen. METC's dienen ook steeds meer uniform te werken en de besluiten op een uniformere wijze aan te leveren. Een secretaris van een METC stelt de vraag of het opleggen van deze standaardisatie en de toenemende regels voor de organisatie en werkwijze van een METC wel past bij de ZBO status.

Zelfs het format van de brieven en het jaarverslag worden eigenlijk opgelegd. Het moet allemaal op dezelfde manier. Ik snap het ook wel, het is voor hen natuurlijk makkelijker om te screenen, kun je het beter vergelijken. Maar de mensen in de METC vinden het ook wel prettig om wat ruimte te hebben, natuurlijk. Het is toch een zelfstandig bestuursorgaan. (interview secretaris, METC 1)

Initiatieven van METC's

Beoordelende versus adviserende rol

Een secretaris van een METC geeft aan dat hun commissie destijds er bewust voor heeft gekozen om met name een toetsende rol op zich te nemen. Aanvankelijk gaven ze ten opzichte van andere METC's relatief veel negatieve besluiten, maar zij zagen ook dat deze werkwijze kan bijdragen aan het verhogen van de kwaliteit van de onderzoeksaanvragen.

Wanneer bij de indiening al duidelijk was dat het niet goed in elkaar zat, kon je al veel vragenrondes voorzien waarbij de commissie veel moet bijsturen en repareren. Dat is niet de taak van een toetsingscommissie. Op een gegeven waren we geloof ik nummer 2 van Nederland met het aantal negatieve besluiten. Maar dat is gelukkig niet meer zo. Dus de kwaliteit is echt verbeterd. (interview secretaris, METC 1)

Echter, naast een beoordelende functie nemen de METC's ook vaak een adviserende rol aan. METC's bewegen tussen de uiterste uiteinden van hun toezichthoudende taak; aan de ene kant worden er negatieve besluiten gegeven indien een protocol niet op orde is, aan de andere kant geven zij inhoudelijke adviezen om het protocol te verbeteren. Er zijn ook respondenten die juist benadrukken dat een adviserende rol uiteindelijk de kwaliteit van de onderzoeksprotocollen verhoogt.

Voor een academische onderzoeker, die zelf een idee voor een onderzoek heeft en zelf moet beginnen, zelf een onderzoek wil opzetten, is dit ook wel heel moeilijk als ten eerste het kader niet altijd duidelijk is en ten tweede de faciliteiten beperkt zijn. Het verschilt heel erg hoe gaat een METC daarmee omgaat. Er zijn zeer bereidwillige METC's, die de onderzoeker heel veel helpen. (interview BROK coördinator)

Meerdere respondenten stellen wel de kritische vraag in hoeverre een adviserende functie een taak behoort te zijn van de METC. Zij vrezen dat dit ten koste gaat van andere taken van de toetsingscommissie.

METC's bemoeien zich soms ook heel erg met het design van de studie, bijvoorbeeld: "Is dit wel de beste manier om de vraag te beantwoorden?" Zonder dat ze echt de ins en outs van de situatie weten. Het design van de studie hoort er ook wel zeker bij, maar je zit er eigenlijk primair om die patiënt te beschermen en te zorgen dat hij goed wordt geïnformeerd als hij deelneemt. Dat vergeten METC's soms nog wel eens. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Het blijkt in de praktijk dus ook dat METC's heel veel petten op hebben die in de loop van de tijd zo zijn gegroeid, waardoor hun agenda over- en overvol is. Ze zijn o.a. adviseur van investigators over de kwaliteit en opzet van studies en protocol. Soms worden door onderzoekers incomplete protocollen en dossiers ingediend met de vraag om advies aan de METC of dit voldoende is voor een beoordeling. Afhankelijk van de interesse van de leden van de METC wordt dan wel of niet inhoudelijk met de onderzoeker meegedacht om het compleet te hebben. Deze taak hoort eerder thuis bij een wetenschapsbureau en dat is niet de rol van de METC. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Volgens de respondent van Nefarma dient een ander instituut binnen het ziekenhuis de onderzoekers te ondersteunen: "Dat moet je in het ziekenhuis regelen, dat jouw investigators goed in het ziekenhuis worden opgeleid. En dat er een groep is die hen kan bijstaan." Dit soort taken zouden dan niet bij de METC thuis horen.

Aanscherping eisen van toetsingscommissie

In de loop der tijd zijn ook de eisen voor onderzoek aangescherpt, bijvoorbeeld ten aanzien van de monitoring van de veiligheid voor proefpersonen gedurende de uitvoering van het onderzoek. Voor steeds meer hoog risico studies wordt als voorwaarde het instellen van een Data Safety Monitoring Board (DSMB) gesteld, zoals voor device studies waarbij een device voor het eerst in de mens wordt toegepast (interview secretaris, METC 1). De toetsingscommissie toetst het DSMB charter dat bij de beoordeling van dergelijke studies moet worden ingediend.

Stel: de DSMB heeft besloten om het aantal proefpersonen te verhogen van 160 naar 320, dan zegt mijn secretaris: ja, maar er staat geen enkele argumentatie in. En dan zeg ik: nee, dat is de taak van de DSMB. Die argumentatie hoeven wij niet te toetsen. Dat is hun taak. (interview voorzitter, NVMETC)

NVMETC-METC: van verticaal naar meer horizontaal toezicht

Naast initiatieven richting het werkveld hebben de METC's ook veranderingen doorgevoerd om hun eigen werk te verbeteren. In het kader van de onderlinge kwaliteitsbewaking en -verbetering is de NVMETC in het verleden begonnen met visitaties van hun leden, maar de eerste ervaringen waren niet meteen positief. De verticale benadering door de NVMETC zou te weinig stimulerend zijn, terwijl zij niet over een doorzettingsmacht beschikt.

Een paar jaar geleden hadden we echt een visitatie, en dat was een beetje vergelijkbaar met de Inspectie. Er was geen sprake van een dialoog. Eerst dachten we: we doen het best goed, maar in het rapport stonden dan toch allerlei detailpunten zo beschreven dat het net leek of dingen minder goed waren. En dan denk je: waar gaat het nou eigenlijk over? (interview secretaris, METC 1)

De grootste klacht op het visitatiesysteem was eigenlijk dat er geen doorzettingsmacht was. Dus de visitatiecommissie van de NVMETC kon wel wat vinden, maar als zo'n METC dacht van: doe, mazzel, dan gebeurde er gewoon niets. Dus dat frustreerde een aantal partijen in het veld ook wel. (interview medewerker 1, CCMO)

De eerdere visitaties hebben recentelijk plaatsgemaakt voor intervisie. Deze horizontale benadering zou volgens een secretaris van een METC effectiever zijn, omdat de betrokkenen dan meer bereid zijn om van elkaar te leren:

Bij de NVMETC hebben we [nu] intervisie, waarbij ook METC leden rouleren, die kijken ook bij elkaar, gaan de vergaderingen bijwonen en geven daarna terug wat hen is opgevallen of wat dan ook. Het idee daarbij is wat gaat goed en wat kan beter? Daar leer je heel veel van. Het stimuleert en motiveert ook veel meer als het meer op gelijkwaardig niveau [plaatsvindt]. (interview secretaris, METC 1)

Initiatieven ziekenhuizen

Meer aandacht voor verantwoordelijkheid Raad van Bestuur

Conform de aanbeveling van voormalig minister Klink in 2010 is de Raad van Bestuur verantwoordelijk voor de *investigator initiated* trials in het eigen ziekenhuis.²⁰⁹ Binnen de ziekenhuiswereld zijn er diverse initiatieven genomen om de infrastructuur voor klinisch onderzoek te verbeteren. Het zijn vooral de ervaringen met de PROPATRIA-studie geweest die bij Raden van Bestuur van academische centra en ziekenhuizen het besef aanwakkerde dat zij verantwoordelijk zijn voor een adequaat kwaliteitssysteem en goede infrastructuur voor het uitvoeren van klinisch onderzoek.

Als je aan de Raad van Bestuur een paar jaar geleden had gevraagd: hoeveel fase 1 studies lopen er eigenlijk in jullie ziekenhuis? Ze zouden het niet weten. Het zijn over het algemeen relatief hoog risicostudies. Daar hadden ze geen idee van. Die PROPATRIA-studie, dat was een beetje de *wake up call*.... (arts-onderzoeker, UMC)

In het verleden was het doen van klinisch wetenschappelijk onderzoek de hobby van actieve professors. Hoe die dat deed moest hij vooral zelf weten. Hij moest zeker de Raad van Bestuur daarmee niet lastig vallen. Nu krijg je steeds meer, dat een voorzitter van de Raad van Bestuur zich verantwoordelijk moet voelen voor datgene wat er onder zijn dak gebeurd. (interview medewerker 3, CCMO)

Jaren geleden was er bij de academische centra minder aandacht voor een infrastructuur voor klinisch onderzoek. We zien dat de Raden van Bestuur van academische centra zich steeds meer realiseren hoe belangrijk onderzoek is. (interview inspecteur, IGZ)

Binnen ziekenhuisinstellingen wordt gezocht naar mogelijkheden om het interne toezicht via audits vorm en inhoud te geven. Een UMC is recent begonnen om bij de interne audit naast de kwaliteit van zorg ook het klinisch wetenschappelijk onderzoek in de beoordeling mee te nemen (interview directeur, UMC).

²⁰⁹ Kamerstukken II, 2010/32 123, XVI nr. 130 bijlagen – brief. Deze bestuurlijke verantwoordelijkheid werd al benoemd in het IGZ-rapport over de PROPATRIA-studie (IGZ/CCMO/VWA 2009).

Binnen het veld ontstond het beeld – en volgens sommige respondenten is dat nog steeds het geval - dat de waarborgen voor patiëntveiligheid en datavaliditeit bij *investigator initiated* onderzoek minder goed ontwikkeld waren dan bij gesponsord onderzoek door de farmaceutische industrie. In de afgelopen jaren zijn er binnen de ziekenhuiswereld tal van verbeteringen gericht op de randvoorwaarden doorgevoerd, zoals meer aandacht voor de kwaliteit van het protocol, de ontwikkeling van BROK-cursussen om klinisch onderzoekers te scholen en de verbeterde monitoring. Een inspecteur benadrukt dat het belangrijk is dat er een goede informatie-infrastructuur bestaat in het ziekenhuis voor het doen van klinisch onderzoek.

De laatste tijd is er ook echt aandacht gekomen voor die *investigator initiated trial* en de rol van de Raad van Bestuur. Integriteit en data blijven natuurlijk ook belangrijk thema's. En ook voortdurend die worsteling van: hoe krijg je gemakkelijk en snel inzicht in wat er gaande is. Goede informatie, zodat je snel tot een oordeel kunt komen, van: hier is gewoon iets niet pluis. Zodat je daar dieper op in gaat en denkt... hier zijn grote risico's of hier gaan dingen fout. (interview inspecteur, IGZ)

Kwaliteit protocol

Geconstateerd wordt dat de kwaliteit van de protocollen van *investigator initiated trials* een aandachtspunt is, zeker als dit wordt vergeleken met de industrieprotocollen. Dit heeft vooral te maken met de mate waarin er op georganiseerde wijze aandacht is geweest voor het opstellen en redigeren van het protocol (interview directeur, UMC).

Wat in de industrie goed gedaan wordt, maar in de academische setting minder goed geborgd is, is teamwork. Je ontwikkelt een protocol met een team van deskundigen van verschillende pluimage – dus clinici, statistici, datamanagers, farmacologen – dat is in de industrie geïnstitutionaliseerd. Daar is het echt vanaf dag één dat een protocol ontwikkeld wordt, helder welk team dat is en wordt hun deskundigheid direct ingebracht. Daar gaat ook aanzienlijk meer tijd in zitten dan in de voorbereiding van een protocol, zoals ik dat aan de academische kant zie. (interview vertegenwoordiger, NFU)

De kwaliteit van een protocol beïnvloedt in hoge mate de snelheid waarmee deze wordt goedgekeurd door een erkende METC. Volgens een directeur van een UMC is de termijn van goedkeuring van een industrieprotocol korter, doordat de industrie meer aandacht besteedt aan de voorbereiding. Binnen academische centra zou het ontwerpen en schrijven van onderzoeksprotocollen te veel worden overgelaten aan minder ervaren onderzoekers die niet altijd optimaal worden begeleid (interview directeur, UMC). De ziekenhuiswereld zoekt naar mogelijkheden om de kwaliteit van de protocollen te verbeteren. Een oplossing is het mogelijk maken dat deskundigen kunnen worden geraadpleegd door de onderzoeker, echter dit kost geld.

Een van de hinderpalen van teamwork is dat dat geld kost. Een onderzoeker krijgt niet zomaar even een statisticus die meedenkt, want in veel gevallen moet daarvoor betaald worden. Dat proberen we in het ziekenhuis wel voor elkaar te krijgen, maar het is best lastig. Want waar komt dat geld dan nu precies vandaan? En ik denk dat als je dat goed structureert, dat de kwaliteit van de protocollen toeneemt. Hier ligt een verantwoordelijkheid voor bestuurders (interview vertegenwoordiger, NFU)

Binnen een UMC hebben ze voor de kostenproblematiek een oplossing gevonden doordat onderzoekers tot een beperkt aantal uren (maximaal twintig) voor een 'vriendenprijs' gebruik kunnen maken van een expertisecentrum van de eigen organisatie, omdat een groot deel van de kosten wordt gedragen door de instelling. Door deze consultancy functie voor een laag tarief aan te bieden, zijn onderzoekers beter in staat om een goed onderzoeksprotocol op te stellen (interview arts-onderzoeker, UMC).

Scholing

Sinds 2006 zijn klinische onderzoekers in academische centra verplicht de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (BROK) te volgen. Hoewel de BROK al redelijk goed is geaccepteerd, is de NFU bezig om de traditionele vorm van onderwijs binnen deze cursus te vervangen door e-learning (interview BROK coördinator). Een medewerker van een UMC ziet wel de meerwaarde van e-learning, maar waarschuwt dat nog steeds een zekere vorm van klassikaal onderwijs nodig is met direct contact met docenten. Vooral senior onderzoekers zouden daarbij nodig zijn, vanwege hun voorbeeldfunctie (door zelf docent te zijn) naar junior onderzoekers. Senior onderzoekers dienen dan wel hun verantwoordelijkheid te nemen door mee te doen en hun kennis op peil te brengen en te houden (interview directeur, UMC).

We hebben voor senior onderzoekers een masterclass opgezet, alleen voor hoogleraren. Dat hebben we denk ik twee of drie keer hier in huis gehad. Er zijn heel wat senior onderzoekers toen geweest. Maar ik weet zeker dat er ook nog wel een aardig groepje is die zich daar tot nu toe aan onttrokken heeft. (interview arts-onderzoeker, UMC)

Monitoring

Binnen een aantal ziekenhuizen komt steeds meer aandacht voor het opzetten van een systeem van monitoring, zeker voor *investigator initiated trials*. Bij geneesmiddelenstudies van de farmaceutische industrie was het instellen van een DSMB al gebruikelijk, maar voor *investigator initiated research* werd dat minder relevant gevonden of te kostbaar. Een respondent geeft aan dat zij zich er altijd over heeft verbaasd dat er bij gesponsord onderzoek gemonitord wordt “en bij eigen geïnitieerd onderzoek hoeft helemaal niks.” (interview secretaris, METC 1). Een aantal academische centra heeft een oplossing gevonden voor het probleem van de financiering van monitoring door voor elkaar de functie van een DSMB te vervullen om op die manier de kosten te drukken (interview directeur, UMC). Binnen een topklinisch ziekenhuis is gekozen voor een intern systeem met gesloten beurzen.

Naar aanleiding van de bevindingen van de Inspectie hebben wij hebben dus nu die monitoring zo aangepast dat alle informed consents gemonitord worden en alle dataverwerking van het primaire eindpunt. En wat wij afgesproken hebben is dat we het over en weer doen en met gesloten beurzen. Dus de cardiologen doen het voor longstudies, waar ze zelf absoluut niet bij betrokken zijn. Ik denk haast dat het effect van monitoring door eigen mensen veel groter is; het leereffect is veel groter dan wanneer er een meneer of mevrouw van buiten komt. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Deze respondent van het ziekenhuis geeft aan dat hij het een voordeel vindt als bepaalde toezichthoudende taken, zoals monitoring, zoveel mogelijk intern of lokaal worden uitgevoerd, omdat de betrokken onderzoekers leren als zij mede toezien op het werk van anderen.

Initiatieven op koepel- en brancheniveau

Er zijn diverse initiatieven opgezet vanuit verschillende veldpartijen op brancheniveau om meer samen te werken op diverse gebieden zoals kwaliteitsborging, datamanagement en scholing. Vanuit de NFU is er het NFU platform Klinisch Onderzoek om op het gebied van datamanagement, methodologie en kwaliteitsborging meer samen op te trekken. Recentelijk bekijkt het platform de mogelijkheden om elkaar in monitoring te gaan opleiden, zodat leden de monitoring beter en meer gestructureerd gaan opzetten. (interview BROK coördinator)

Daarnaast werken de diverse brancheorganisaties - en ook de CCMO – samen, binnen een programma van de DCTF, aan een standaardisatie van documenten. Dit leidt onder andere tot standaarden voor de Patiënteninformatie folder (PIF) en het Clinical Trial Agreement (CTA). Bij initiatieven vanuit de

brancheorganisaties is het wel van belang dat hun leden, die niet altijd bij de ontwikkeling betrokken zijn geweest, de gemaakte afspraken accepteren en doorvoeren. Dit geldt ook als de hoofdkantoren van de leden buiten Nederland zijn gehuisvest.

Implementatie is dan ook een cruciaal moment. Als organisaties geen gebruik maken van de standaarden dan heeft dat deels te maken met communicatie of met het feit dat zij niet betrokken zijn bij de ontwikkeling en daarom dat model niet accepteren. Met de deelnemers in de werkgroepen is afgesproken dat zij ervoor zorg dragen dat de organisaties die zij vertegenwoordigen de ontwikkelde standaarddocumenten zullen gebruiken. Zo is aan Nefarma gevraagd ervoor zorg te dragen dat er afstemming met internationale hoofdkantoren plaatsvindt en de NFU en STZ is verzocht te bevorderen dat universiteiten en top-klinische ziekenhuizen de standaards accepteren. (interview projectleider, DCTF)

De DCTF heeft geen mogelijkheden om afspraken af te dwingen, daarom hebben de afspraken momenteel de status van een *gentleman's agreement*. De overheid heeft uiteindelijk de mogelijkheid om het wetsinstrument in te zetten. Dit instrument wordt om meerdere (praktische) redenen terughoudend ingezet. Wel bestaat er druk op partijen om mee te doen, omdat de gemaakte standaarddocumenten de kwaliteit van het contract en de PIF borgen en het proces van afstemmen en onderhandelen versnellen. Daarmee zijn de organisaties die de standaarden gebruiken aantrekkelijk als samenwerkingspartner voor onderzoekers en sponsors. (interview projectleider, DCTF).

Verbeteringen bieden geen harde garanties

Hoewel respondenten het belang van verbeterinitiatieven zoals de verplichte BROK cursus en meer monitoring onderschrijven, realiseren veel respondenten zich ook dat daarmee nog niet is gegarandeerd dat er niet iets meer mis kan gaan. Kwalificatie eisen kunnen bijvoorbeeld omzeild worden door 'formeel' iemand anders binnen de afdeling op te voeren. (interview BROK coördinator) Een BROK-certificaat biedt nog geen garantie dat alles goed gaat.

Nu is er de afgelopen jaren heel erg gehamerd op dat onderzoekers BROK-certificaten moeten hebben en GCP cursussen moeten volgen. En wat je dan in praktijk wel ziet is dat zo'n papiertje keurig in een map zit, maar dat dit nog geen garantie is dat iemand goed onderzoek doet. Dat is wel lastig. (interview inspecteur, IGZ)

Ervaringen uit het verleden hebben geleerd dat individuele onderzoekers altijd kunnen proberen om eisen ten aanzien van klinisch onderzoek te negeren. Volgens een respondent is naast certificering van elke onderzoeker het van groot belang dat onderzoekers in teams werken om individuele fouten en uitwassen te vermijden.

Je kunt wel én monitoren én een gevalideerde database gebruiken voor de verzamelde onderzoeksgegevens én auditen, maar iemand die echt kwaad wil, die kan er toch onderuit. Dat is heel mooi verwoord in een van de conclusies van de commissie Levelt, van het Stapel debacle, die zei: 'Wat heel belangrijk is, is teamwork.' teamwork is een soort garantie van dat dingen goed gaan. (interview BROK coördinator)

Hoewel respondenten dus initiatieven ter verbetering kunnen opnoemen, zien zij ook nog mogelijkheden om zaken verder te verbeteren. Een respondent van een UMC heeft de indruk dat de eigen Raad van Bestuur nog meer initiatieven kan nemen om de kwaliteit van klinisch onderzoek te bewaken en te faciliteren:

Het heeft mij altijd verbaasd dat de Raad van Bestuur niet af en toe eens een audit doet onder afdelingen. Gewoon eens even vragen: Jullie doen redelijk veel onderzoek hier, hoe heb je dat nou eigenlijk georganiseerd? Heb je een trial bureau? Hebben jullie research nurses of moeten jullie individuele onderzoekers dat zelf doen? Kan ik eens een onderzoeker spreken, over hoe die vindt dat het loopt, wat z'n frustraties zijn? Zijn er nog dingen die we kunnen verbeteren aan de kwaliteit van jullie onderzoek? Dat hebben ze tot nu toe slechts op zeer beperkte schaal gedaan. Maar dat is meer kritiek op onze eigen Raad van Bestuur – dat ze mijns inziens nog te weinig doen om ervoor te zorgen dat de afdelingen daadwerkelijk de zaakjes op orde hebben. Ik durf wel op een papiertje drie afdelingen hier in het ziekenhuis te schrijven waarvan ik denk dat het qua infrastructuur slecht geregeld is... (interview arts-onderzoeker, UMC)

Daarnaast kunnen er zich beperkingen voor doen in de infrastructuur (toegang tot data) en hebben onderzoekers in ziekenhuizen te maken met beperkte financiële middelen. Onderzoekers hebben soms praktische bezwaren bij het beoordelen van klinisch onderzoek in een audit, zoals het feit dat auditors toegang moeten hebben tot alle protocollen en tot relevante patiëntgegevens. Een medewerker van een UMC heeft de indruk dat zijn organisatie "soms roomser is dan de paus." (interview directeur, UMC)

UMC's gaan verschillend om met de beperkingen, waardoor op diverse manieren de infrastructuur voor klinisch onderzoek is ingericht. Volgens een inspecteur pakken UMC's de kwaliteitsborging van klinisch onderzoek verschillend op: "Wat ze regelen, hoe ze dat regelen en hoe ze het verplichten." (interview inspecteur, IGZ)

Voor de UMC's biedt de NFU richtlijn 'Kwaliteitsborging mensgebonden onderzoek' handvatten. Onderzoekers houden zich hier in wisselende mate aan; probleem is vaak dat er maar beperkte financiële middelen zijn. En dan hangt het er heel erg van af hoe ieder UMC erin staat, welke faciliteiten beschikbaar zijn en wat de cultuur in een UMC is. En of de Raad van Bestuur bereid is om daar vanuit centrale middelen geld voor vrij te maken. Er is een heel groot verschil in hoe het georganiseerd is per UMC. Maar wel bepalend voor de uiteindelijke kwaliteit. (interview BROK coördinator)

Ook de visie en mogelijkheden van de financier van het onderzoek op het leveren van een bijdrage aan monitoring of datamanagement is evident.

... dat subsidieverstrekkingen of collectebusfondsen niet per definitie zeggen dat het budget dat je opvoert voor monitoring of voor datamanagement: 'Dat is overhead'. Dan denk ik: ja, dit is geen overhead, dit is gewoon een substantieel, een integraal deel van je onderzoeksbudget. Je hoort daar gewoon een stukje budget voor te reserveren. (interview BROK coördinator)

Conclusie

Na het incident rond de PROPATRIA-studie zijn tal van initiatieven genomen om de kwaliteit van het klinisch onderzoek te verbeteren en de proefpersonen beter te beschermen. In het algemeen geldt dat de onder toezicht gestelden verbeterlagen maken na zowel incidententoezicht als thematisch toezicht. De toezichthoudende organen nemen initiatieven om hun beoordelende rol te verstevigen. Daarnaast kiezen een aantal METC's ook voor een adviserende rol ten behoeve van het verbeteren van een protocol; een deel van de respondenten stelt de vraag of deze rol ook tot het taakgebied van een METC behoort. In het veld vinden samenwerkingsinitiatieven tussen (branche)organisaties plaats op gebieden als scholing, kwaliteitsborging, monitoring en het standaardiseren van documenten.

5.2 Verwachtingen omtrent taak van het toezicht

Hoewel het toezicht op klinisch onderzoek zeker raakvlakken heeft met het meer bekende toezicht op de kwaliteit van zorg, beschouwen respondenten het ook als een bijzondere vorm van toezicht. Een overeenkomst is dat het in beide gevallen gaat om de bescherming van proefpersonen of patiënten, zoals het borgen van de veiligheid en het minimaliseren van risico's. Daartoe behoort ook het voorkomen dat proefpersonen meedoen aan niet zinvol onderzoek – wat mede wordt bewaakt door de toetsingscommissies. Het bijzondere van toezicht op klinisch onderzoek is het belang van de data-integriteit, waarbij het niet zozeer gaat om het belang van de individuele patiënt, maar veeleer om de volksgezondheid (het belang van alle potentiële gebruikers van een medisch middel).

Maar ik denk dat bij onderzoek ook wel een tweede aspect is, waar niet zozeer de proefpersoon direct als persoon schade van zal ondervinden, maar wel de groep patiënten als geheel. Dat is gewoon de integriteit van data. Het zal bij andere toezichtactiviteiten meespelen, dat weet ik niet helemaal, maar wel dat je wilt dat onderzoek wat gedaan wordt zinvol is en dat het leidt tot valide resultaten. (interview medewerker 1, CCMO)

Bij klinisch onderzoek met medische producten is de borging heel erg met regels belegd. En dus met die ICH/GCP ontzettend gereguleerd. En de kans dat er iets fout gaat is klein. Maar als dat gebeurt, is het vaak wereldwijd. Eigenlijk hebben we hele goede producten. (interview inspecteur, IGZ)

Door de betere regulering en het uitgebreide toezicht (vooraf, tijdens en achteraf) is de kans op fouten gering, maar als misgaat, kunnen de gevolgen veel groter zijn dan bij incidenten in de gezondheidszorg. Om te voorkomen dat er ondeugdelijke geneesmiddelen of interventies worden ontwikkeld en toegelaten, is het toezicht op klinisch onderzoek van oudsher op studieniveau gericht. Een inspecteur van de IGZ typeert daarom hun werk als het toezien houden op het traject van productontwikkeling, waarbij er indien nodig wordt teruggekeken op eerdere fasen in het traject.

Het bijzondere is: Je kijkt niet echt naar de zorg, dus of er goede zorg wordt verleend of verstrekt of voorgeschreven. Je kijkt eigenlijk ook niet echt naar het product: is dit een veilig product? Geneesmiddelen, medische hulpmiddelen of wat dan ook. Maar je kijkt naar een traject. Je kijkt eigenlijk of het traject van ontwikkeling tot een product op een goede manier wordt afgelegd. En dat is dus het bijzondere. Dat maakt het ingewikkeld. En dat maakt ook dat je soms terug moet kijken in de tijd. (interview inspecteur, IGZ)

Een extra risico van klinisch onderzoek is dat actoren een ander belang kunnen hebben dan (alleen) een focus op het belang van de patiënt. Volgens een beleidsmedewerker van VWS heeft medisch-wetenschappelijk onderzoek een andere invalshoek dan de reguliere gezondheidszorg, omdat het belang op een andere plek ligt. Bij de gewone zorg staat de hulpvraag en het belang van de patiënt steeds centraal, ook in de overwegingen van de hulpverlener, maar onderzoek kent ook een wetenschappelijk doel dat ten koste kan gaan van de belangen van proefpersonen.

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek staat het wetenschappelijk nut, het doel van de wetenschapper centraal. Die heeft voor zichzelf voor ogen: Ik wil iets nieuws ontdekken, ik wil gegevens verzamelen om daar een conclusie uit te trekken. En daar zijn soms mensen voor nodig. Dus de proefpersonen zijn een middel om bij het wetenschappelijke doel te komen. De proefpersonen die meedoen, kunnen risico's lopen en een belasting ondervinden. Van belang is dat de bescherming van proefpersonen niet uit het oog wordt verloren.

Dat is in het verleden wel voorgekomen. Daar zijn, ook internationaal, waarborgen voor ontwikkeld.
(Interview beleidsmedewerker, VWS)

Toezicht op maat: risicogericht

Het veld verwacht van de Inspectie dat zij bij hun werk rekening houden met de ernst van eventuele tekortkomingen/ mogelijke risico's. Toezicht is daardoor risicogericht, maar over waar de meeste risico's zich bevinden, lijkt geen consensus te bestaan of moeilijk te bepalen. Een eerste manier is om risico's te relateren aan de nabijheid of afstand tot de praktijk van onderzoek. Volgens een CRO directeur liggen de grootste risico's bij arts-onderzoekers, omdat als het fout loopt zij tijdig moeten melden. "Het is uiteindelijk de arts die daarvoor verantwoordelijk is" (interview CRO 2). Vanuit dit idee spelen de risico's voor de proefpersoon vooral bij de personen die direct met de proefpersonen werken: de onderzoekers en de monitors. Door meer op deze professionals te focussen, zouden veel risico's te voorkomen zijn.

We hebben een risicomodel gemaakt van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. We hebben dat model toegepast bij het thematisch toezicht 'klinisch onderzoek met kinderen'. En daar hebben we een aantal studies risico hoog, midden en laag geïnspecteerd. En dan merk je dat de uitvoering van klinisch onderzoek mede afhangt van of een onderzoeker het uitvoeren van onderzoek volgens ICH-GCP in de vingers heeft. (interview inspecteur, IGZ)

Ik vind dat je een facilitair stempel moet kunnen krijgen, dat de mensen die deelnemen aan het onderzoek, de behandelaars, een aantoonbaar fatsoenlijke training hebben gehad. (interview CRO 1)

Bij een van de geobserveerde inspectiebezoeken spraken inspecteurs in een onderling overleg hun zorgen uit dat de CRO haast een blind vertrouwen lijkt te hebben in de betrokken medewerker die als monitor optreedt. Onduidelijk blijft of de CRO wel voldoende doet om de kwaliteit van de monitoring te controleren en te borgen.

Er zijn ook respondenten die juist benadrukken dat risico's zich meer op afstand (in de tweede ring) bevinden, zoals bij sponsors/CRO's of ziekenhuisbesturen. Het CRO project in het kader van het thematisch toezicht is ontstaan vanuit de zorg dat verrichters uit de industrie onvoldoende overzicht behouden als zij taken uitbesteden of dat er problemen van afstemming kunnen ontstaan tussen sponsor en CRO. De rol van Raden van Bestuur van ziekenhuizen zou sterk bepalend zijn voor de kwaliteit van de onderzoeksinfrastructuur.²¹⁰

En mate van risico is mede afhankelijk van de opstelling van de Raad van Bestuur van een ziekenhuis (interview inspecteur, IGZ).

Een andere manier is om risico's te koppelen aan het type van organisatie. In de media en literatuur is al diverse malen gewezen op de risico's van commercieel onderzoek dat zou kunnen leiden tot positief gekleurde onderzoeksresultaten. Een inspecteur geeft echter aan dat klinisch onderzoek in ziekenhuizen ook kwetsbaar kan zijn.

De meeste CRO's zijn erop ingericht om onderzoek te doen en ze doen niets anders. En in ziekenhuizen is men in eerste instantie gericht op patiëntzorg, dan is onderzoek een van de dingen die artsen naast de zorgtaken doen. Daar heeft het misschien ook wel mee te maken, maar daar heb ik geen bewijs voor. (interview inspecteur, IGZ)

²¹⁰ In paragraaf 6.3 wordt de (toenemende) rol van de Raad van Bestuur nog verder uitgewerkt.

Een derde manier is om risico's te associëren met het type van onderzoek. In de vorige paragraaf kwam ook al naar voren dat een deel van de respondenten zich vooral zorgen maakt over de kwaliteit van *investigator initiated* onderzoek. Er zijn ook respondenten die vooral wijzen op de fase waarin het onderzoek verkeert. Een fase 1 studie kan riskant zijn, omdat het vaak gaat om exploratief onderzoek waarbij de kennis mogelijk beperkt is. In het verleden is de IGZ een keer stevig opgetreden tegen een organisatie dat fase 1 studies verrichtte en waar een kleine unit op last van de IGZ werd gesloten (interview inspecteur, IGZ). Een directeur van een bedrijf dat veel fase 1 studie begeleidt, benadrukt dat fase 1 studies juist in het algemeen veilig zijn vanwege de sterke focus op veiligheid:

Bij een gezonde vrijwilliger ga je er vanuit dat er niks gaat gebeuren. Dus is elk risico al meer dan wat je verwacht. En de beoordeling van onze protocollen, zowel intern als door de METC, wordt gedaan vanuit de gedachtegang dat de kans op fouten, de kans op schade niet groter mag zijn dan deelname aan normaal maatschappelijk verkeer. Als je de straat overloopt, heb je kans aangereden te worden. Er kan iets misgaan. Die kans hier mag niet groter zijn. Het is heel moeilijk om die kans letterlijk vast te stellen. Daar kun je geen getal aan hangen. Dat begrijp ik ook. Maar als je kijkt naar wat voor enorme veiligheidscriteria er aangelegd worden voor het preklinisch dossier, het onderzoeksvoorstel, de veiligheid in de kliniek. Ik zou zelfs wel geneigd zijn dat je hier in veiliger handen bent dan dat je thuis bent. We hebben hier ook wel eens mensen gehad die iets kregen waarvan je blij bent dat ze dat thuis niet hadden gekregen. Dat had dan niks met het onderzoek te maken, maar ja. (interview CRO 1)

Bij latere fases spelen dan weer andere risico's, omdat een tekortschietende datavaliditeit kan leiden tot een onterechte registratie van een geneesmiddel wat een grote impact kan hebben op een bepaalde patiëntenpopulatie.

Reikwijdte WMO

De brede reikwijdte van de WMO, waardoor ook minder ingrijpende interventies WMO-plichtig zijn, leidt tot frustraties over hoge administratieve lasten bij verschillende stakeholders. Een voorbeeld dat meerdere keren werd genoemd, is een onderzoek waarbij een buisje bloed wordt afgenomen bij een proefpersoon.²¹¹ Stakeholders stellen niet alleen de vraag in hoeverre dergelijke interventies met een geringe belasting wel WMO-plichtig behoren te zijn, maar wijzen erop dat het niet goed mogelijk is om dit soort onderzoek aan een 'lichtere' vorm van toetsing te onderwerpen.

Dat vind ik wel heel frustrerend, dat je ook onderzoek in die zin belemmert door te veel gegevens te vragen, daar komt het eigenlijk op neer. Terwijl in het buitenland, daar kan je zeggen: het is een heel brede toets activiteit, maar als het niet een interventie is dan zijn dat andere mensen die dat beoordelen. Maar hier moet dan dat hele METC gebeuren opgezet worden om te kijken of één buisje bloed... al die formulieren. (interview voorzitter, METC 3)

Wat mij enorm frustriert: Als je geïnteresseerd bent in een bepaald ziektebeeld... We hebben een cohort patiënten, die willen we vijf jaar volgen en willen op drie tijdstippen één buisje bloed hebben van die patiënten. Dit lijkt me niet WMO-plichtig. De proefpersoon loopt geen enkel risico. Het is niet belastend. Daar moeten we niet al te moeilijk over doen. [Maar] dit onderzoek is tegenwoordig WMO-plichtig. Dat betekent dat je het plenair in de medisch-ethische toetsingscommissie moet laten toetsen. Je moet voldoen aan al die vreselijke regelgeving die eromheen hangt. Niemand is ermee gebaat. En het vervelende is: je overbelast de onderzoeker, je overbelast de [leden van] METC die het echt al heel erg druk hebben met honderdduizenden

²¹¹ Vanuit de IGZ wordt aangegeven dat een dergelijk onderzoek niet per definitie WMO-plichtig is.

andere dingen. Dus dit type onderzoek zou je eigenlijk veel beter uit die gecompliceerde regelgeving weg kunnen halen. (interview arts-onderzoeker, UMC)

Daarnaast bestaat er ook onbegrip over dat onderzoek naar reguliere en geaccepteerde vormen van zorg WMO-plichtig worden en in een uitgebreide procedure terecht komen, terwijl de risico's niet groter zouden zijn dan in de reguliere zorg.

Als je eerlijk bent, hebben we nogal wat niet evidence based keuzes in de zorg. Doe ik het bijvoorbeeld met medicijn A of B? En allebei zijn op de markt, worden gebruikt, worden ook verschillend gebruikt in Nederland. Stel dat je inderdaad twee keuzes hebt voor geneesmiddelen of doseringen en die onderling wilt vergelijken en je gaat randomiseren. Dan wordt het geneesmiddelenonderzoek. En dan krijg je in de huidige situatie te maken met alle regelgeving; geneesmiddelenonderzoek kent de strengste normen. Terwijl, als je als onderdeel van de zorg een keuze maakt tussen dezelfde alternatieven, je –enigszins gechargeerd - kunt doen wat je wilt. Dat geeft wel wat onbegrip. Waarom is daar zulk grof geschut voor nodig, terwijl we eigenlijk een hele praktische vraag beantwoorden? (interview vertegenwoordiger, NFU)

De WMO maakt geen onderscheid tussen minder en meer belastend WMO-plichtig onderzoek, zodat al het onderzoek dat onder de WMO valt een bepaalde procedure dient door te lopen en plenair in een METC moet worden besproken. Volgens de respondent van de UMC zou de eigen organisatie prima minder belastend WMO-plichtig onderzoek kunnen toetsen, waardoor de METC's minder worden belast. Vanuit de IGZ wordt gesteld dat er binnen METC's ruimte bestaat om keuzen te maken hoe WMO-plichtig onderzoek zal worden besproken; onderzoeksprotocollen met een geringe belasting kunnen als hamerstuk worden behandeld.

Het is aan de organisatie om zelf een goed onderscheid te maken tussen niet-WMO-plichtig onderzoek en WMO-plichtig onderzoek. Wanneer het om WMO-plichtig onderzoek gaat is het dan een hamerstuk of discussiestuk. (focusgroep IGZ)

Conclusie

Het bijzondere van klinisch onderzoek is dat er ook risico's voor de volksgezondheid bestaan, indien de datavaliditeit en –integriteit niet in orde is. Er zijn verschillende manieren om tegen risico's aan te kijken. Uit de gesprekken komt naar voren dat betrokkenen verschillende ideeën hebben over waar de meeste risico's zich bevinden en welke factor de grootste impact heeft op het risico: de plaats in de organisatie of keten, de aard van de organisatie of het type onderzoek. Tevens bestaat er discussie over de reikwijdte van de wet WMO, zeker als het onderzoeken betreffen met een geringe belasting.

5.3 Taakverdeling toezichthouder en publiekrechtelijke toezichthoudende organen

De IGZ taak om toezicht te houden op naleving van de wet WMO impliceert dat de IGZ ook toezicht houdt op het hele systeem dat is ingericht voor WMO-plichtig onderzoek. Dat zou betekenen dat de IGZ ook toezicht houdt op de andere publiekrechtelijke toezichthoudende organen, maar dat blijkt een gevoelige taak te zijn.

En soms is het ook een kwestie van het goed met elkaar regelen, met de CCMO en de METC's, maar daar is volgens mij nog zeker winst te behalen in die samenwerking en wat we dan wel of niet goed vinden. En ook: volgens mij zijn wij strikt genomen toezichthouder voor alles, dus ook voor de CCMO en de METC's en zelfs

CBG. Maar ja, dat vindt men natuurlijk niet leuk, dus dat zal men nooit erkennen. (interview inspecteur, IGZ)²¹²

Afhankelijkheden en afstemmingsvraagstukken

De onderlinge afhankelijkheden en afstemmingsmogelijkheden tussen de diverse publiekrechtelijke toezichthoudende organen worden hieronder nader geduid.

IGZ en CCMO

De vraag rijst in hoeverre de IGZ - in haar toezichthoudende rol - formeel iets te zeggen heeft over de CCMO of heeft de CCMO als zelfstandige bestuursorgaan een grote mate van zelfstandigheid en eigen verantwoordelijkheid. Dit toont aan dat de IGZ in meer of mindere mate afhankelijk is van andere publiekrechtelijke organen in het realiseren van de eigen inspectietaken.

IGZ is afhankelijk van taakinvulling van de CCMO, maar heeft daarover niet iets te zeggen (interview medewerker 3, CCMO)

De Inspectie kijkt bijvoorbeeld achteraf naar de uitvoering van het onderzoek, nadat de goedkeuring van de METC al heeft plaatsgevonden. Respondenten vinden het vreemd om naar aanleiding van bevindingen door de Inspectie soms nog gevraagd te worden zaken aan te passen, zoals een patiënteninformatiebrief die eerder door een toetsingscommissie zijn goedgekeurd.

Als het bij de Inspectie komt, zijn de documenten dus al beoordeeld door een METC. En dan komt het wat vreemd over als ze de onderzoeker vragen om nog iets aan te passen. Dan zijn de taken en verantwoordelijkheden niet altijd duidelijk dat is dan een beetje grijs [gebied]. (interview secretaris, METC 1)

In de afgelopen jaren hebben IGZ en de CCMO hun taakverdeling steeds duidelijker afgestemd onder meer naar aanleiding van incidenten. Ten behoeve van het onderzoek naar de PROPATRIA-studie werd afgesproken dat de CCMO de toetsing van deze studie door de betrokken METC onderzoekt en IGZ de uitvoering van de studie ter hand neemt²¹³. Dit heeft geleid tot een gezamenlijk eindrapport, samen met de VWA.

Over de taakverdeling tussen CCMO en IGZ heeft ook de minister een uitspraak gedaan om duidelijk te maken wanneer de CCMO en wanneer de IGZ aan zet is. Dat is de taakverdeling zoals we hem nu hebben. IGZ houdt alleen toezicht op een METC in het kader van het incidententoezicht naar aanleiding van een melding. De CCMO erkent METC's en houdt toezicht op ze. Dat is duidelijk afgesproken en zo werkt het nu. Als we onze twijfels hebben bij het toezicht van de CCMO op METC's dan moeten we een manier vinden om dit te agenderen bijvoorbeeld via het ambtelijk of bestuurlijke overleg. Er is nog een stok achter de deur indien dit overleg niet afdoende werkt. IGZ kan de minister (ongevraagd) adviseren over gang van zaken bij CCMO. Via de Kaderwet ZBO's kan minister bij CCMO 'ingrijpen'; dan moet het uiteraard wel een ernstige kwestie betreffen. (focusgroep IGZ)

In ieder geval is er vanuit de minister toen gezegd: daar leggen wij ook duidelijk de grens. Dus als er ook een onderzoek is waarbij zowel de METC als de onderzoeker ter discussie staat, PROPATRIA-studie is daar een

²¹² De inspecteur spreekt ook haar zorgen uit over de kwaliteit van METC's – die door fusies verbeterd zou kunnen worden.

²¹³ IGZ, CCMO en VWA 2009.

goed voorbeeld van, dan trekken wij gewoon samen op en anders is het gewoon gescheiden. Uiteindelijk zijn daar afspraken over gemaakt en vooralsnog gaat dat een stuk beter. (interview medewerker 1, CCMO)

IGZ en CBG

Het CBG en IGZ hebben elk in principe een onafhankelijke positie ten opzicht van de markt. Doordat het CBG qua financiering wel afhankelijk is van de markt zou het gunstig zijn om het toezicht door de Inspectie meer op afstand te houden.

Het CBG is wel een onafhankelijke partij overigens, dat wil ik wel voorop stellen, maar het verdient wel zijn geld aan het registreren van geneesmiddelen. Er is een duidelijke scheiding van verantwoordelijkheden. Het CBG en toezicht kunnen onafhankelijk van elkaar opereren. Het toezicht staat duidelijk op afstand van toelating op de markt. Als er wat is, dan kan het de toezichthouder nooit verweten worden, dat ze de marktpartijen naar de mond praten, omdat ze minder scherp zijn. Dus dat is een voordeel. Nadeel is dat je dus wel heel veel afstemming moet hebben en als er dan iets aan de hand is, dan moet je elkaar wel weten te vinden. Wie doet de woordvoering? (interview medewerker 2, CCMO)

Doordat Nederland de taken van publiekrechtelijke toezichthoudende organen heeft verdeeld over verschillende bevoegde instanties is afstemming een belangrijke voorwaarde om goed te kunnen opereren. De IGZ en het CBG hanteren bijvoorbeeld deels een verschillende definitie bij de registratie – het CBG volgt de Europese definitie, zodat alle nationale registratie autoriteiten in EU-verband kunnen samenwerken en elkaars beoordelingen kunnen overnemen (interview beleidsmedewerker, CBG). In de afgelopen jaren zijn er steeds meer afstemmingsmomenten tussen IGZ en CBG gerealiseerd, waarbij diverse cultuurverschillen overwonnen dienen te worden.

We hebben één keer in de zoveel maanden een themaochtend. Dat vond eigenlijk iedereen, heel verhelderend. (...) Het zijn echt totaal verschillende werelden. Wij hebben nu bijvoorbeeld dezelfde casus behandeld: er was iets gebeurd. Tussen de IGZ en het CBG is in zeker zin een cultuurverschil, dit is op te lossen door veel overleg te hebben zowel op de werkvloer als op bestuurlijk niveau. (interview beleidsmedewerker, CBG)

De afstemming tussen het CBG en de IGZ zorgt ook voor een verscherping van de werkwijze. Het CBG beoordeelt de registratiedossiers en kan naar aanleiding daarvan de IGZ verzoeken om een inspectie te verrichten.

Geneesmiddelenketen

Over een ding zijn de respondenten het eens, dat in Nederland de geneesmiddelenketen ingewikkeld en versnipperd is vormgegeven.

Het is in Nederland allemaal zo verdeeld: IGZ, CCMO, CBG, CVZ. De geneesmiddelenketen is versnipperd en daardoor moeten er veel partijen samenwerken en afstemmen terwijl het wel onderwerpen betreft waar soms heel snel gehandeld moet worden (denk aan een GMP issue). (interview beleidsmedewerker, CBG)

Nederland heeft een heel ingewikkelde geneesmiddelenautoriteit. (interview voorzitter, NVMETC)

Dat blijft ingewikkeld in Nederland, dat is mijn persoonlijke mening. Wij hebben het wel heel erg versnipperd. Het heeft voordelen, maar het is soms ook wel een beetje onoverzichtelijk. (interview medewerker 2, CCMO)

Binnen de geneesmiddelenketen vindt afstemming plaats in een zogenoemd ketenoverleg, waarin onder voorzitterschap van VWS met enige regelmaat IGZ, CCMO, CBG, RIVM en CIBG bij elkaar komen. Dit is zeker een belangrijk gremium geworden voor bijvoorbeeld het afstemmen van wie waarvoor verantwoordelijk is.

Je mist daarbij de industrie en de universiteit, dat is een andere keten. De invalshoek van het overleg is productveiligheid. Het is ooit begonnen in 2006, omdat er toen heel veel knelpunten waren. Onderling kwamen ze er niet meer uit. Wie gaat over wat? Dat moest gewoon goed uitgesproken worden. En dan hielp het om iedereen rondom de tafel te zetten en uitspreken wat de wederzijdse verwachtingen en de onderlinge irritaties waren. Die waren soms flink. Zo is het begonnen. Het gaat om een goede taakverdeling en elkaar daarin scherp houden. Bijvoorbeeld de CCMO en de IGZ: toezicht. Nou, toezicht op wat? Probeer daar een duidelijke grens te trekken, waar de verantwoording van de een ophoudt en waar begint de verantwoording van de ander. Waar je elkaar dan nodig hebt hou je elkaar dan bij de hand, en waar je elkaar in de weg zit, dan moet je dat ook kunnen benoemen. En dat is natuurlijk ook niet alleen om onderling de verhoudingen te verbeteren, maar ook richting het veld, die het soms ook niet meer snappen. Bij wie moet ik nou waarvoor zijn? (interview medewerker 2, CCMO)

Wie houdt toezicht op de uitvoering van onderzoek?

Al eerder is besproken dat formeel de Inspectie is aangewezen om toezicht te houden op het lopende onderzoek, maar dat toetsingscommissies daarin ook een rol hebben via de SAE meldingen en de voortgangsrapportages die zij ontvangen. Toetsingscommissies hebben ook de bevoegdheid om een lopend onderzoek te stoppen indien er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon. In het veld bestaan er verschillende ideeën over wie het beste toezicht kan houden op het lopende onderzoek. Vanwege de overbelasting van METC's wordt de suggestie gedaan om de IGZ of het CBG verantwoordelijk te maken voor het toezicht op de SUSAR meldingen. Daartegenover zijn er ook respondenten die juist METC's een grotere taak willen geven in het toezicht op de uitvoering, door meer te controleren of het onderzoek conform het protocol wordt uitgevoerd, met name in situaties waarbij het mogelijk lastig is om conform het protocol te handelen.

De functie van de METC, formeel gezien, gaat alleen maar over het nemen van een besluit op basis van de criteria die in de WMO staan. (...) De METC heeft geen actieve – daar verschillen de meningen over – taak in het monitoren van de studie zodra die gestart is. (interview medewerker 1, CCMO)

Eén van de discussies die speelt en waar ik me van afvraag hoe je daar op een goede manier mee om kan gaan, wat betreft het toezicht, zijn de meldingen (SUSARS). Deze moeten worden gemeld aan de METC. De METC heeft de opdracht deze meldingen te beoordelen en te bepalen of het ethisch verantwoord is om het onderzoek te blijven uitvoeren gelet op de onverwachte, voor de proefpersoon risicovolle, resultaten van een onderzoek. Maar de METC's hebben een overload aan werk en het zijn vrij kleine organisaties. Voor mij is de vraag: ligt de beoordeling van de meldingen op de juiste plek? Zou de IGZ bij het beoordelen van de meldingen geen rol kunnen spelen? (interview projectleider, DCTF)

Met name de geneesmiddelenbijwerking [trial] is iets wat de METC's eigenlijk niet goed kunnen doen. En dan heb je een taak als bevoegde autoriteit. En niet als METC. Het hoort met name thuis bij het CBG omdat het geneesmiddelen betreft. Die hebben de expertise. [Wat betreft] de uitvoering van de trials: daar heeft de METC maar heel beperkte mogelijkheden en macht. En ook geen wettelijke macht om daarnaar te kijken en om maatregelen te nemen. Ja, de METC kan een trial stopzetten. Dat is wettelijk te regelen. Dat is het enige. (interview voorzitter, NVMETC)

Maar goed, als METC en ook vanuit ZonMw perspectief heb je ook nog wel eens van: ja, wij toetsen dit nu, maar gaat die uitvoering dan zoals nu wordt voorgelegd in het protocol? Nou weet ik dat dat voorbehouden is aan de Inspectie om daarop te toetsen, maar je zou dus ook wel kunnen kijken dat je daar een beetje de vinger aan de pols houdt als METC die het toetst. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

De voorzitter van een universitaire METC stelt zich op het standpunt dat een METC niet verantwoordelijk is voor de uitvoering, maar primair het afdelingshoofd.

Er is natuurlijk altijd discussie, dan heb ik het principe, ik ben niet verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek, de afdelingshoofd is verantwoordelijk voor de uitvoering van het onderzoek. Dat is zijn primaire taak. Wij kunnen als METC niet verantwoordelijk zijn, volgens mij staat dat ook niet in de wet. (interview voorzitter, METC 2)

Conclusie

De geneesmiddelenketen is ingewikkeld en versnipperd vormgegeven; onderlinge afstemming vindt zowel plaats tussen de diverse organisaties als in een ketenoverleg. IGZ houdt toezicht op de naleving van de wet WMO; wat dit in de praktijk betekent voor het toezicht op de andere publiekrechtelijke toezichthoudende organen is niet duidelijk. De meningen van respondenten zijn verdeeld wie nu het beste toezicht kan houden op de uitvoering van het onderzoek.

5.4 Van *government* naar *governance*

Incidenten en de reflex van *government*

Tal van respondenten geven aan dat een incident, als een soort automatische reflex, leidt tot meer regelgeving vanuit de overheid. Deze drang naar *government* wordt verklaard doordat incidententoezicht enerzijds achteraf plaatsvindt en anderzijds de schuldvraag – zeker ook vanuit een maatschappelijke en politieke druk – een belangrijke rol speelt. De vraag rijst of de reflex naar *government* terecht is. Een respondent geeft aan dat het probleem juist is dat de betrokkenen zich niet aan de regelgeving houden. Deze constatering zou juist meer om een *governance* oplossing vragen.

Dat incidententoezicht is prachtig, maar je loopt altijd achter de feiten aan. Dat is gewoon een nadeel van die wijze van werken. Dat is altijd wel waar de maatschappij de politiek vraagt van: wat is er fout gegaan? En dan springen wij allemaal in de stress en dan komen wij met allemaal regeltjes enzo. Consequentie van incidenten; leidt alleen maar tot meer regelgeving en tot meer regeldruk. (interview medewerker 1, CCMO)

Er komen steeds meer regels bij, maar er gaan nooit iets af. (interview vertegenwoordiger, NFU)

En in Nederland zijn we daar heel sterk in: er gebeurt iets en dan heeft men eerder de neiging om een nieuwe wet of richtlijn in te stellen, en minder naar de inhoud van de wet te kijken. Als deze voldoet, is de vraag of betrokkenen zich aan de wet hebben gehouden? Als dit niet zo is, dan is educatie en training over toepassing van die wet eerder op z'n plaats. En dat gebeurt te weinig. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Respondenten geven ook allerlei voorbeelden waar de regeldruk in hun ogen soms onnodig is toegenomen en waardoor de positie van Nederland als onderzoeksland onder druk staat.

Eén van de dingen is bijvoorbeeld een DSMB. In Europa moet je [daarvoor] een soort kader hebben: dit is ongeveer wat we verwachten, zo moet het eruit zien. Zo wordt het internationaal ook geregeld en zo kan het

bij alle andere landen ingediend worden, behalve in Nederland. Daar moet je man en paard noemen. Daar moet het [de samenstelling etc.] helemaal al klaar zijn. Dat is vaak niet het geval, dus verliezen we tijd en zijn minder aantrekkelijk als onderzoeksland. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Er is wereldwijd toch een neiging om meer en meer te gaan werken met DSMBs, een onafhankelijke, meest gedeblindeerde club mensen die halverwege kan kijken naar de onderzoeksresultaten. De voorbeelden die dan gebruikt worden zijn de Yakult studie. (...) Voor grote fase III trials kan dit heel nuttig zijn. Vraag is of je dat dan 1 op 1 ook moet vertalen naar alle (lees: fase I) trials. Het is weer een extra Board, een extra investering, een extra tijdsbesteding, een extra review, enzovoort. En dat terwijl een dergelijke safety-review nu veelal al wekelijks wordt gehouden. Wordt het werk hier er nou beter, veiliger van? Ik betwijfel het. (interview CRO 1)

Governancevraagstukken

Het werk van de toezichthouder is afhankelijk van de invulling die veldpartijen geven aan hun eigen verantwoordelijkheden en toezichthoudende taken. “Er zijn veel partijen verantwoordelijk. En die moeten allemaal hun verantwoording nemen” (interview medewerker 2, CCMO). De vraag rijst in hoeverre is het mogelijk om als IGZ op het diverse veld van actoren goed overzicht te houden en bij haar taakinfilling rekening te houden met wat anderen daarin doen. Afstemming tussen actoren blijkt een belangrijke crux te zijn in het toezicht en dit vindt voor een belangrijk deel plaats via overleg met een min of meer informeel karakter. De CCMO en IGZ zouden bij vermoedens van problemen in de uitvoering contact met elkaar zoeken.

Als het al een keer voorkomt, dan kunnen wij goed met elkaar optrekken. Dan is het heel goed dat de contactpersonen elkaar makkelijk weten te vinden en elkaar even berichten en visa versa. Hoe zit dit? Met enige regelmaat hebben wij vanuit de Inspectie dat er een vraag komt bij de CCMO: welke studies lopen er bij deze instelling en hebben jullie aanwijzingen over dat iets niet lekker loopt? Maar nee, ik heb geen reden om aan te nemen dat het hier heel vaak niet goed gaat. (interview medewerker 2, CCMO)

Borging door veld versus handhaving IGZ

Meerdere respondenten zien mogelijkheden om de (borging van de) kwaliteit van het WMO-toezicht te verbeteren, maar dat betekent nog niet dat het dan ook wettelijk of door de Inspectie geregeld dient te worden. Een voorbeeld is het idee om registers en accreditaties voor individuele professionals (monitors en onderzoekers) te organiseren, zoals dat ook geldt voor onder andere artsen. Hoewel dat idee positief wordt omarmd door één van de inspecteurs, vindt zij het de verantwoordelijkheid van het veld om dit te organiseren.

Een register van erkende CRA's. Dat zijn allemaal dingen waar het veld mee bezig is. En dat is goed.

Interviewer: Maar zie je daar ook een rol als Inspectie om dat veld daarin in beweging te krijgen? Of is dat iets van: uiteindelijk is dat iets van het veld, daar bemoeien we ons ons verder niet mee.

Wij gaan het niet doen. Wij kunnen hooguit aangeven dat wij het zouden toejuichen als het veld zoiets zou organiseren. (interview inspecteur, IGZ)

Het overdragen van verantwoordelijkheden naar andere partijen blijft een lastig dilemma, omdat de Inspectie van oordeel is dat bij tekortkomingen in het kader van de WMO zij dan ook op basis daarvan handhavend moeten blijven optreden.

Wie is waar voor verantwoordelijk

In het toezicht op WMO-plichtig onderzoek zijn vele partijen actief, waardoor het niet altijd meteen duidelijk wie waar voor verantwoordelijk is of hoever de grenzen reiken van de verantwoordelijkheid van een betrokken actor. Bij veel geneesmiddelenstudies is het gebruikelijk dat CRO's taken overneemt van de sponsor. De Inspectie is een thematisch toezicht gestart, omdat zij bezorgd zijn dat de verrichter wel veel taken delegeert aan de CRO, terwijl de verrichter wel eindverantwoordelijk blijft.

En wat je dan meteen als gevaar ziet, dat zijn dan de studies die we bekeken hebben, daar hebben de CRO's vaak heel veel sponsortaken overgenomen. En dan vragen we ons op een aantal vlakken wel af hoe goed die sponsor dan in de gaten heeft en houdt bij wat er nu werkelijk speelt. Of die CRO niet eigenlijk zichzelf te veel macht heeft toegeëigend, of hoe die sponsor daar dan het beste mee om zou kunnen gaan. Uiteindelijk is die sponsor verantwoordelijk. (interview inspecteur, IGZ)

Tijdens de inspectiebezoeken is daarom de wijze waarop de CRO en de sponsor omgaan met 'afwijkingen' ten opzicht van het protocol een belangrijk aandachtspunt, omdat dit zichtbaar maakt wie de verantwoordelijkheid oppakt als er iets misgaat binnen een studie. De inspecteurs willen weten of bij afwijkingen altijd de sponsor wordt benaderd en hoe het verder wordt afgehandeld. Tijdens een inspectie blijkt dat een CRA (Clinical Research Associate) een vraag heeft uitgezet bij de sponsor, maar daarop geen duidelijk antwoord heeft gekregen. De inspecteurs zijn niet helemaal tevreden met dit antwoord en willen daarom dit ook bij de sponsor aan de orde stellen. Voor de Inspectie is het belangrijk dat de verdeling van taken tussen de sponsor en CRO helder is, dat er goede afstemming is tussen beide partijen en dat de sponsor als verrichter zijn eindverantwoordelijke rol waarmaakt.

De kwestie is vooral ingewikkeld als er zich een afwijking voordoet bij een derde partij, de vendor, die wordt ingehuurd door de sponsor om een specifieke taak te verrichten. De inspecteurs willen dan weten wat de rol is van de CRO en sponsor om afwijkingen bij andere vendors te managen. In het eindrapport constateert de IGZ een ernstige bevinding over het vendor management, omdat bij issues met derde vendors niet duidelijk is of de sponsor of CRO voldoende maatregelen nemen om herhaling te voorkomen. De taken en verantwoordelijkheden zouden daarbij onvoldoende zijn gespecificeerd.

Omgekeerd, worden er ook zorgen geuit over partijen die te veel 'verantwoordelijkheid' naar zich toetrekken. Een voorbeeld daarvan is de beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid van multi-center onderzoek. Het gaat dan om een onderzoeksprotocol dat al door een toetsingscommissie van buiten is beoordeeld en opnieuw door een lokale METC wordt beoordeeld. Volgens een medewerker van een UMC is het onwenselijk dat het in zijn geheel weer wordt getoetst. Hoewel in het verleden was afgesproken dat afdelingshoofden nagaan of de afdeling kan en mag meedoen, zou er nu toch weer sprake zijn van een meer uitgebreide toetsing:

Ik begreep onlangs dat het weer ingewikkelder is gemaakt. Dus in beginsel lijkt het geregeld, maar dan lijkt het toch op de één of andere manier een vorm van terugveren naar een oude situatie. Kijk, als je zelf primair verantwoordelijk bent, dan moet je goed kijken. Maar als een ander UMC dat al heeft gedaan, dan is dit (...) het checklistje wat we nog even nakijken. (interview directeur, UMC)

De programmamanager van de DCTF stelt daarom dat de ruimte die een METC heeft voor aanpassingen bij multi-center onderzoek vooraf bekend dient te zijn. Daartegenover staat dat de METC dan aangeeft wat de door hen gevraagde informatie/aanpassing bijdraagt aan de beoordeling van het onderzoek: is het bedoeld als verheldering, is het bedoeld als verbetering of is het een aanpassing die beslissend is voor een positief besluit van de METC.

Waar het om gaat is dat onderlinge communicatie tussen indiener van het onderzoek en de toetsende partij het proces van toetsing positief beïnvloedt. Daarom heeft één van de DCTF-werkgroepen voorgesteld dat er afspraken worden gemaakt over het elkaar wederzijds informeren. Zodat als een onderzoek wordt ingediend bij een METC de beoordelaar weet waar de ruimte voor de METC ligt om nog aanpassingen te doen. Als blijkt dat bij een, door de FDA goedgekeurd, internationaal multi-center onderzoek er helemaal geen ruimte is voor aanpassing dan is het voor de METC de afweging of dit onderzoek in Nederland mag worden uitgevoerd; zitten er te veel risico's aan voor de proefpersoon, of past het niet in ons systeem? (interview projectleider, DCTF)

Indien de Inspectie een bevinding (een ongewenste afwijking of niet naleving) constateert, is het niet altijd vanzelfsprekend wie verantwoordelijk is voor die bevinding. Een bevinding dient aan een concrete actor toegekend te worden die als het ware 'schuld' draagt aan het geconstateerde. In een aantal gevallen geven onder toezicht gestelden aan dat een bevinding naar hun oordeel niet op de juiste plek terecht komt.

Vanuit IGZ is dit belangrijk, want het gaat om o.a. kwaliteit van data en hier zijn regelmatig auditfindings op. Dit wordt gerapporteerd aan de uitvoerder, bijvoorbeeld een bedrijf. Voor vastleggen van onderzoeksdata is echter niet alleen het bedrijf verantwoordelijk en vaak afhankelijk van welk systeem er in het betreffende onderzoeksinstituut wordt gebruikt. Het zou misschien wel aardig zijn bij een finding, ook aan te geven waartoe dit te herleiden is zodat verantwoordelijke partijen richting krijgen voor verbeteringen. Audits zijn adviezen voor verbeteringen. Heeft de sponsor het dan niet goed geregeld, of heeft het ziekenhuis (nog) geen adequaat systeem? Op wiens bordje ligt nu het initiatief voor verbetering? Een overleg over dit samenspel zou zeker zinvol zijn om een soort 'awareness' bij bedrijven, onderzoekers en de ziekenhuizen te creëren. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

De respondent van Nefarma lijkt te suggereren dat de Inspectie te veel een formeel standpunt hanteert door bij een bevinding deze automatisch aan de verrichter toe te kennen (deze is immers eindverantwoordelijk voor de studie). Bij de observaties van de inspectiebezoeken kwam ook een voorbeeld naar voren waarbij de CRO/sponsor het verweer geeft dat ze de METC hebben geïnformeerd over een afwijking en dat de betreffende toetsingscommissie daartegen geen bezwaar heeft gemaakt. In de reactie op het conceptrapport van de IGZ doen zij (impliciet) de suggestie dat de bevinding eigenlijk voor een andere actor is bedoeld.

Een vergelijkbare kwestie over de verdeling van verantwoordelijkheden speelt er binnen ziekenhuizen, waar het gaat om de vraag in hoeverre het bestuur zorg dient te dragen voor de kwaliteit van klinisch onderzoek. Inmiddels is er binnen instellingen veel bestuurlijke aandacht voor de kwaliteit van zorg, maar dat geldt nog niet altijd voor de kwaliteit van mensgebonden onderzoek.

Er wordt heel ernstig gekeken naar kwaliteit van zorg. (...) Voor de kwaliteit van het mensgebonden onderzoek, daar is relatief weinig bestuurlijke aandacht voor. Dat wordt overgelaten aan het afdelingshoofd. Die het eigenlijk overlaat aan de senior onderzoeker, en die laat het weer over aan, enzovoort. Je kan zeggen: dat is niet juist. En ik denk ook dat die verantwoordelijkheid wel nadrukkelijker moet worden gepakt. Het is zo nu en dan ook wel geprobeerd. Sommige pogingen daarvan zijn in effect gekomen. Maar het is jarenlang anders geweest. (interview directeur, UMC)

Initiatieven en problemen van samenwerking

Respondenten geven aan dat de bereidheid om gezamenlijk specifieke aandachtspunten uit te werken groot is. Dit is een goede spin-off van zowel het Masterplan van de DCTF als vanuit de eigen brancheorganisaties. De eerder genoemde BROK cursus is bijvoorbeeld een uitvloeisel van de

samenwerking tussen UMC's. Naast gezamenlijke initiatieven (zie masterplan, platform en standaardisatie van contracten) bestaan er ook nog wrijvingen tussen verschillende actoren, waardoor opties ter verbetering niet altijd worden benut. Bij de verspreiding van de BROK-cursus liepen de STZ-ziekenhuizen tegen het probleem aan dat zij niet mochten aansluiten bij de cursus.

De BROK was moeizaam. Wij wilden wel, maar het mocht niet, want 'jullie zijn geen academie'. Ik zei: nou, zullen we hem dan organiseren? Nee, mag niet, beschermde titel, academisch. Nou, mogen we dan meedoen? In sommige UMC's mag je niet meedoen en een ander deel is niet zinvol, omdat je ook in die drie dagen de interne logistiek van dat academisch ziekenhuis leert kennen. Inmiddels is er goede hoop, door de NFU en STZ is er samengewerkt om een elektronische BROK cursus voor STZ huizen te ontwikkelen. De eerste cursus kan in het voorjaar 2015 gegeven worden. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Doordat er een amalgaam van actoren betrokken is bij het toezien op klinisch onderzoek ontstaat er een stapeling van toezicht, wat vertragend kan werken voor het starten van klinisch onderzoek. In een aantal gevallen gaat een studie bij een onderzoekssite uiteindelijk niet door.

"Ja, sorry, deze site kan niet meer mee, want we zijn te laat met includeren van proefpersonen in vergelijking met de andere sites." Inmiddels zijn dan vaak in andere centra al voldoende proefpersonen geïncludeerd en worden andere sites helaas niet meer meegenomen in het onderzoek. En het lastige is dat mensen die van goede wil zijn en heel graag mee willen doen, geconfronteerd worden met de resultante van die hele keten van goedkeuring, infrastructuur etc. De ene vertraging wordt op de andere gestapeld en de proefpersonen die al geselecteerd zijn of de onderzoeker snapt niet waarom het niet goed is gegaan. "Hoezo, waarom?" (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Volgens de respondent van Nefarma zou Nederland bij sommige internationale studies weinig patiënten includeren, doordat de werving wordt stopgezet bij voldoende proefpersonen.

Conclusie

De ervaring leert dat na incidenten de regelgeving vanuit de overheid toeneemt, als een soort reflex naar *government*. Deze regeldruk kan de positie van Nederland onder druk zetten. Toezicht vraagt om afstemming tussen actoren die belast zijn met een toezichthoudende taak (*governance*), zeker op gebieden waar minder duidelijk is wie waar voor verantwoordelijk is en hoever deze verantwoordelijkheid reikt. Deze kwestie speelt bijvoorbeeld tussen een verrichter en een CRO. Hoewel er veel gezamenlijke initiatieven door veldpartijen zijn opgezet, verloopt de samenwerking tussen betrokken actoren soms nog moeizaam, wat kan leiden tot vertragingen bij de start van klinisch onderzoek.

5.5 Wie houdt overzicht? Agenderende functie IGZ

De agenderende functie zou bij de IGZ passen, omdat zij vanuit het toezicht zien wat er niet goed gaat in het veld. De respondent van Nefarma reageert positief op het idee dat de Inspectie een rol kan vervullen om het veld in beweging te krijgen, bijvoorbeeld om veldnormen op te stellen. Volgens deze respondent kan de Inspectie samen met veldpartijen zichtbaar maken hoe het klinisch onderzoek in Nederland zich kan verbeteren. De Inspectie kan dan vergelijkingen in de tijd maken om te zien of bepaalde problemen worden opgepakt en opgelost.

Want zij [de IGZ] kunnen zien wat er spaak loopt. En juist om dan ook met elkaar in gesprek te gaan en te bespreken: maar hoe komt het dat het spaak loopt? Waar komt dat nu door? Want dan kan je dingen

veranderen en dan kan je dingen verbeteren. En daar heeft ieder een rol in. (...) Juist door het op de feiten te baseren ben je in staat om met elkaar naar verbeteringen te zoeken (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Meerdere respondenten hebben suggesties gedaan om de agenderende functie van het toezicht te versterken, zoals het beïnvloeden van de beleidsagenda van veldspelers. De ervaringen van de Inspectie zijn bijvoorbeeld bruikbaar geweest om het masterplan van DTCF te realiseren. De Inspectie heeft via regulier overleg met de programmaleider input geleverd voor het masterplan. Toch kan de Inspectie meer doen om het veld te stimuleren om stappen te maken. De ervaring die de Inspectie heeft, zou ook bruikbaar zijn binnen de werkgroepen van de DTCF, omdat deelname aan de discussies en de inhoudelijke inbreng van alle stakeholders bij het zoeken naar oplossingen een meerwaarde heeft.

Ik vind het belangrijk om van de ervaringen van de Inspectie gebruik te maken, omdat zij juist in het kader van toezicht inzicht zouden moeten hebben in datgene wat er binnen die organisaties mist, om te zorgen dat ze dat wetenschappelijk onderzoek goed in beeld hebben.

We hebben nu twee DCTF rapporten liggen van de werkgroep Toetsing en de werkgroep Scholing. We hebben de IGZ gevraagd om daarop te reflecteren. En dat hebben ze ook gedaan. Ik vind het jammer dat ze voor deelname in de werkgroep hebben bedankt. Terwijl juist de ervaring van de IGZ en de interactie tussen al de verschillende partijen een meerwaarde heeft om te komen tot gezamenlijk oplossingen voor de optimalisering van de processen, werkwijze en onderlinge afhankelijkheden. (interview projectleider, DCTF)

Wij zijn duidelijk in gesprek met hen [IGZ]. Voor wat betreft het Masterplan van DCTF realiseren we ons dat zij een bepaalde taak hebben te vervullen en daarom hebben we hen juist gevraagd: geef vanuit jullie rol aan wat je vindt dat je als Inspectie kunt doen op dit moment en in deze fase van het Masterplan. (...) IGZ heeft bijvoorbeeld voor het DCTF congres een keer een verhaal gehouden over wat ze bij inspecties van kinderstudies aangetroffen hebben. Heel leerzaam. Dat zou best vaker mogen worden gepresenteerd. (...) Ons een spiegel voorhouden en wel op een positieve manier. Dat is een deel van hun rol waar ze zeker een bijdrage leveren voor de kwaliteit van onderzoek. Maar daarom is het ook goed om te benoemen in welke rol in dit geval IGZ aanwezig is en wat jouw rol op dat moment is. Dat vraagt ook continu om uitleg, maar ook dat de partijen die daaromheen staan dat respecteren. En dat is een kwestie van ervaring, van lering. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Een respondent van een CRO reageert enerzijds positief op het idee dat de Inspectie meer hun ervaringen bundelt en deelt met het veld, maar is anderzijds bezorgd dat dit soort geaggregeerde informatie wordt gebruikt om nieuwe wetgeving te ontwerpen.

Over het idee ben ik heel erg enthousiast (agenderende functie voor IGZ). Een risico dat ik daar mogelijk in zie, en dat is wat ik nou zie gebeuren bij de FDA: die gebruikt dat mechanisme ook als een instrument om nieuwe wetgeving uit te vaardigen. Ze zeggen: als wij drie keer die bevinding doen, dan weten we zeker dat vanaf dat moment iedereen het weer anders gaat doen. (...) Waar je denk ik wel mee op moet passen, is dat je dan niet vervolgens op basis van die bevindingen een soort nieuwe wetgeving gaat uitvaardigen of regels gaat invoeren die, laten we zeggen, voor tachtig procent de zaak dekken. De neiging is dan groot om iets generieks te doen en ja, dat is lang niet altijd van toepassing. (interview CRO 1)

Agenderende functie in relatie tot beperkte capaciteit en onafhankelijke positie IGZ

De Inspectie herkent het belang van de agenderende functie en dat "zij als IGZ ook een uitspraak kunnen doen over de kwaliteit van klinisch onderzoek in Nederland." (interview inspecteur). Inspecteurs merken daarbij op dat zij daarvoor een te beperkte capaciteit hebben gezien de lopende verplichtingen van het reguliere inspectiewerk. Dat inspectiewerk is ook noodzakelijk voor een agenderende functie.

Je kunt geen agenderende functie hebben als je niet in het veld bent en inspecties doet. Waar we het hardst tegen aanlopen is de beperkte capaciteit die we hebben. (focusgroep IGZ)

Ik denk dat als je kijkt naar wat het risicotoezicht inhoudt, dat zegt ook heel nadrukkelijk: als je risico's verzamelt, dan moet je ook naar je meldingen kijken. Je hebt verschillende bronnen waar je naar kunt kijken [met betrekking tot] wat er in het veld gebeurt, et cetera. En als je dan iets een risico vindt, moet je kijken: wat is het type risico, is dat eenvoudig, of ambigu. En afhankelijk van het type risico zou je dus of met het veld in overleg moeten treden, van: er ontbreken hier normen, kunnen jullie die maken? Of inderdaad meer een agenderende functie. Dus er wordt meer in voorzien, maar het gebeurt nu nog onvoldoende voor klinisch onderzoek, denk ik. De resultante tot nu toe is in ieder geval dat we bijvoorbeeld op congressen daar een presentatie over zullen houden. Dus dan is dat ons moment om daar iets over te vertellen richting het veld. Waarbij ik zo nodig van tevoren contact zoek met veldpartijen. Maar de agenderende functie is wel iets waarvan we tot nu toe, naar mijn idee, te weinig gebruik van maken. Wat we veel vaker doen is gewoon één op één: je hebt een inspectie gedaan en volgt dat op. En je weet ook niet altijd of het een veel groter probleem is. Dus daar zit een deel ook van de aarzeling. (interview inspecteur, IGZ)

In het laatste citaat geeft een inspecteur aan dat inspecties zich richten op een studie of een organisatie en dat dan niet meteen duidelijk is of een bevinding ook wijst op een structureel probleem binnen het klinisch onderzoek. Naast pragmatische redenen zijn er ook bestuursrechtelijke aarzelingen bij het verder uitbreiden van de agenderende functie. De Inspectie wil als toezichthouder voldoende afstand tot het veld behouden en geen verantwoordelijkheid dragen voor de afspraken die in het veld worden gemaakt, omdat de Inspectie uiteindelijk als toezichthouder een oordeel velt over het functioneren van veldpartijen.

Een toezichthouder laat zich over het algemeen niet gauw verleiden tot advisering aan de organisaties waar zij toezicht op houden. Deelname aan programma's die bepalend zijn voor de (optimalisatie) van opzet en werking van organisaties waarover de toezichthouder daarna een oordeel moet geven is altijd lastig. Dus ik kan me wel voorstellen dat zij die positie kiezen. (interview projectleider, DCTF)

De Inspectie geeft aan dat zij daarbij [bij overleg met veldpartijen] in een lastige positie zit: als toezichthouder kan zij zeker inbreng geven, maar een toezichthouder dient niet te dicht bij de afspraken van het veld te zitten. Bij de DTCF bijvoorbeeld heeft de IGZ er voor gekozen om als toehoorder (via de programmadirecteur) bij de vergaderingen van de DCTF aanwezig te zijn, waardoor in een vroeg stadium de Inspectie vanuit hun expertise en wettelijke taak input kan leveren op de voorstellen van de DCTF. De Inspectie bezoekt niet alle vergaderingen, vanwege de tijdsinvestering en het vermijden dat zij in een rol gedrukt wordt die niet passend zou zijn voor de Inspectie (focusgroep IGZ).

Conclusie

Diverse respondenten benadrukken het belang van de agenderende functie van de IGZ en dat zij die functie nog verder zou kan versterken. Inspecteurs zien daartoe mogelijkheden, maar geven aan dat zij ook in reguliere inspecties moeten blijven investeren en dat voldoende afstand dienen te houden van afspraken die veldpartijen maken.

5.6 Conclusie

Met uitzondering van de PROPATRIA-casus lijkt het aantal ernstige incidenten niet groot binnen dit IGZ-programma. Dit komt mede door de vele initiatieven die in het verleden, zeker ook na de PROPATRIA-studie, zijn genomen om de kwaliteit van het klinisch onderzoek te verbeteren en de proefpersonen beter te beschermen. Vanuit dit oogpunt wordt er op tal van gebieden samengewerkt zoals de scholing, de kwaliteitsborging, de monitoring en het standaardiseren van documenten.

Dat neemt niet weg dat er risico's zitten aan klinisch onderzoek. Over waar deze risico's zich vooral bevinden lijkt geen consensus te bestaan. Is het grootste risico verbonden aan de operationele praktijk, waar proefpersonen, onderzoekers en monitors elkaar ontmoeten of meer bij Raden van Bestuur? Zijn de risico's het grootst bij de latere fase studies, wanneer de uitkomsten relevant zijn voor toelating tot registratie, of meer in het begin en wel specifiek bij de *investigator initiated trials*?

De reikwijdte van de WMO is voldoende groot om de belangen van proefpersonen goed te beschermen. De keerzijde is dat ook minder ingrijpende interventies, waarbij het risico niet groter is dan in de reguliere zorg, WMO-plichtig zijn, wat tot onbegrip en frustraties in het veld leidt. Het veld pleit daarom voor een lichtere vorm van toetsing. De Inspectie beaamt dat deze mogelijkheid bestaat door dergelijke studies als 'hamerstuk' binnen een METC te behandelen en stelt zich op het standpunt dat de instelling zelf een goed onderscheid dient te maken tussen wel of niet WMO-plichtig onderzoek.

Positief is dat veel actoren zich verantwoordelijk voelen voor de kwaliteit van klinisch onderzoek en de belangen van proefpersonen. Tegelijkertijd is daardoor het toezicht op klinisch onderzoek complex en ingewikkeld en kunnen er onduidelijkheden ontstaan over de reikwijdte van verantwoordelijkheden van de verschillende actoren. Bij een ongewenste afwijking of bij niet naleving is niet altijd duidelijk voor iedereen wie verantwoordelijk is en bij wie een bevinding neergelegd moet worden.

Vooraf over de taak van de METC bestaat veel discussie. Ten eerste over de vraag of de METC een adviserende taak heeft. Een deel van de METC's geeft inhoudelijke adviezen om de kwaliteit van een protocol te verbeteren, terwijl anderen zich beperken tot een beoordelende functie en een negatief besluit afgeven als een protocol niet op de orde is. In het laatste geval is vooral de taak van de instelling om een goede ondersteuning bij het opstellen van een protocol te regelen. Ten tweede is er discussie over of en de mate waarin een METC toezicht moet houden op de uitvoering van onderzoek. De vraag rijst of de METC die het protocol heeft beoordeeld of dat de IGZ/CBG als bevoegde autoriteit beter toezicht kunnen houden op het lopende onderzoek. In het volgende hoofdstuk zal nog verder op het toezicht op de uitvoering worden ingegaan.

Er bestaan een aantal onduidelijkheden over de taakverdeling tussen de toezichthouder en de verschillende publiekrechtelijke toezichthoudende organen, en daardoor in de toedeling van verantwoordelijkheden. Inmiddels bestaan er formele en informele afstemmingsmomenten waardoor veel onduidelijkheden zijn weggenomen, zoals over de rol van de IGZ en de CCMO bij incidenten. Toch blijft de kans op spanningen aanwezig, omdat de IGZ afhankelijk is van publiekrechtelijke organen terwijl deze een zekere autonomie kennen via hun ZBO status.

Veldspelers zien mogelijkheden om de agenderende functie van de IGZ te versterken. Via inspectiebezoeken ontstaat er een geaggregeerd beeld wat goed en minder goed gaat in het veld, welke de IGZ kan rapporteren aan het veld. Dit laatste wordt ook door inspecteurs herkend, maar zij waarschuwen dat dan de rol van de Inspectie helder moet zijn (zij wil geen deel van het veld worden). Tevens ligt - door de beperkte capaciteit - de focus van de Inspectie op de reguliere inspectietaken. Veldspelers geven aan dat de agenderende functie vooral bedoeld is voor het veld en niet zozeer voor de wetgever om aan de hand daarvan de hoeveelheid wet- en regelgeving uit te breiden.

6. De praktijk van toezicht

In dit hoofdstuk staan de ervaringen met inspecties die door IGZ worden uitgevoerd centraal. Waar relevant voor de taakuitvoering van de IGZ worden ook de ervaringen met het toezicht door andere toezichthoudende organen meegenomen. De volgende onderwerpen worden besproken: toezicht op uitvoering van onderzoek (paragraaf 6.1), handhavingsnormen (paragraaf 6.2), het belang van de informatievoorziening (paragraaf 6.3), de focus op procedures en details (paragraaf 6.4), de stijl van het toezicht; controleren versus leren (paragraaf 6.5), de focus op studies in plaats van organisaties (paragraaf 6.6), toezicht op multi-center onderzoek, waarbij de internationale context van belang is (paragraaf 6.7) en de handhavinginstrumenten (paragraaf 6.8).

6.1 Minder toezicht op uitvoering van onderzoek

Toezichthoudende organen besteden veel aandacht en energie aan de voorkant van de uitvoering, het beoordelingstraject voordat het onderzoek van start gaat. De WMO stelt ook hoge eisen voordat een studie toegelaten mag worden. Een voorzitter van een METC's geeft aan dat het beoordelen van een onderzoeksaanvraag is geen harde wetenschap.

Je kunt niet zeggen dat alle METC's op precies dezelfde wijze een oordeel vellen. Om te toetsen of zij identiek werken, zou je bijvoorbeeld een paar protocollen naar verschillende METC's kunnen uitzetten en dan kijken wat het oordeel is, wat zijn de inhoudelijke vragen etc. Ik ben ervan overtuigd dat je niet identieke brieven terug krijgt. Voor een deel omdat het interpretatie en mensenwerk is. Voor een deel omdat er ook wisselende samenstelling van personen aanwezig zijn. In die zin is het geen harde wetenschap wat wij bedrijven. (interview voorzitter, METC 2)

In het vorige hoofdstuk kwam al naar voren dat toetsingscommissies (METC's) formeel geen actieve rol zouden hebben in de uitvoeringsfase. In de uitvoerende fase lijkt minder toezicht gehouden te worden, mede doordat toetsingscommissies het beoordelen van onderzoeksaanvragen als hun primaire taak zien. Daarnaast zijn er nog andere redenen die maken dat er minder toezicht is op de uitvoering van het onderzoek. Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter – de opdrachtgever - om substantiële amendementen, zoals wijzigingen op het onderzoeksprotocol en veiligheidsinformatie, voor te leggen aan een METC. In een aantal gevallen is dan een oordeel van de METC's nodig of het onderzoek op basis van de nieuwe gegevens doorgang mag hebben. Verder ontvangen de METC's meldingen en rapportages over het lopende onderzoek. Veel commissies zouden niet de capaciteit hebben om al die informatie goed te analyseren.

Eerlijker dan eerlijk: elke week heb ik zo'n stapel waarbij de onderzoeker heeft aangegeven, deze SAE, is geen belemmering op de voortgang van de studie. Ik geloof hem op zijn blauwe ogen. Ik teken blind. Wat de secretaris doet, die kijkt er naar en die zegt: oké. Ik geef een paraaf dat ik het gezien heb. Ik kan het inhoudelijk niet beoordelen. Administratief klopt het. Maar mijn bijdrage is daar zero. Er gaat bij ons niet een automatische reminder uit van: waar is uw tussenrapportage? Althans, voor zover ik weet. (interview voorzitter METC 2)

Eigenlijk heeft de METC ook als taak om gedurende het onderzoek toezicht te houden. Ze komen er niet aan toe. En ik snap het helemaal. Wat ik van onze secretaris hoor: absoluut geen mankracht, ze hebben daar geen tijd en ook de financiële middelen niet voor. (interview BROK coördinator)

In het voorgaande hoofdstuk bleek dat het voorkomt dat verrichters afwijkingen melden bij de METC zonder een verzoek van herbeoordeling. Indien zij geen inhoudelijke reactie krijgen op deze kennisgevingen bestaat het gevaar dat zij ten onrechte veronderstellen dat de METC het gemelde heeft goedgekeurd, omdat METC's veelal niet de capaciteit hebben om dit daadwerkelijk te beoordelen. Een respondent geeft ook aan dat door de tijdsbelasting het moeilijker wordt om goede mensen voor toetsingscommissies te vinden: "Dan schiet je jezelf in de voet. Ik snap ook wel dat dit niet oplosbaar is, maar dat is wel jammer. Want wat krijg je dan: of minder mensen of die met emeritaat gaan bijvoorbeeld" (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis). Dat mensen met emeritaat commissiewerk doen is op zich geen enkel probleem, maar het gevaar is dat zij na verloop van tijd (benoemingen zijn voor vele jaren) minder op de hoogte raken van de laatste ontwikkelingen.

Uit de gesprekken met respondenten komt naar voren dat er door de METC's verschillende werkwijzen worden gehanteerd bij de beoordeling van veiligheidsmeldingen na de start van de studie. In ons onderzoek hebben we met een universitair/instellingsgebonden en een niet-instellingsgebonden METC gesproken. De laatste METC blijkt beduidend meer te doen met Serious Adverse Event (SAE) meldingen dan de METC die aan een UMC is verbonden. De secretaris van de laatste METC geeft aan dat zij niet het overzicht hebben van alle meldingen (i.t.t. de verrichter), waardoor zij niet altijd goed in staat zijn om een melding te beoordelen. Eerdere meldingen zijn ook relevant voor de beoordeling.

[SAE] is echt een probleem. Alle METC's lopen daar tegenaan. Want je beoordeelt het, maar eigenlijk kan je het niet goed beoordelen, want je hebt niet de data en de context. En heel vaak, als iemand overlijdt, zou dat heel goed gebeurd kunnen zijn door de ziekte die hij had. En het is zoveel. Het risico daarvan is dat er iets tussen zit wat je over het hoofd ziet. Maar er moet eigenlijk wel wat voor geregeld worden. Wat wel helpt is dat ze nu in Toetsing online voor eigen geïnitieerd onderzoek een soort formulier invullen wat dingen filtert, waardoor sommige dingen niet meer gemeld worden die niet meer gemeld hoeven te worden. Maar voor gesponsorde onderzoeken is een dergelijke filtering nog niet verplicht. We hebben er al een keer met Nefarma over gepraat, vanuit de NVMETC, hoe dat anders kan worden ingericht. Maar door die nieuwe EU Verordening is besloten dat even te laten rusten, omdat het hele systeem daardoor gaat veranderen. (interview secretaris, METC 1)

De niet-instellingsgebonden METC uit onderzoek blijkt een bijzondere positie in te nemen. Zij behandelen nagenoeg geen *investigator initiated* onderzoek; de indieners van onderzoeksvoorstellen zijn meestal Contract Research Organisaties (CRO's) of farmaceutische bedrijven. Zij beoordelen veel fase-1 en fase-2 studies. Deze METC houdt ook nadrukkelijk toezicht op de uitvoering, door nauwgezet meldingen te volgen en te beoordelen. Een respondent vanuit het bedrijfsleven die als indiener van onderzoeksvoorstellen veel met deze METC te maken heeft, bevestigt dat deze METC tijdens de uitvoeringsfase een voortdurende dialoog onderhoudt met de verrichters.

Wij maken eigenlijk altijd gebruik van de METC in [...]. Ze hebben een hele sterke fase-1 focus. Ze vallen in wat in de politiek geloof ik genoemd wordt commerciële METC's. En dat komt omdat ze niet instituutgebonden zijn. Het is een stichting. Ik heb de indruk dat die nog wel wat meer onder het vergrootglas liggen dan de institutioneel gebonden METC's. En daardoor moet je denk ik toch altijd een tandje extra bijzetten. Ze zijn zich daar ook heel erg van bewust. Als het gaat om kwaliteit van de commissieleden, de CV's, de kennis en kunde, de procedures, de SOP's, al dat soort zaken. (...) Daarnaast hebben we, veel meer denk ik dan bij andere METC's, ook tijdens de uitvoering een continue dialoog. (interview CRO 1)

De respondent is ook erg tevreden over deze METC, omdat ze hoofdzakelijk fase-1 protocollen beoordelen en in tegenstelling tot andere METC's een korte doorlooptijd bij aanvragen. Daarmee heeft Nederland voor

single center toetsing, voor fase-1 onderzoek de snelste beoordelingstermijn van heel Europa (interview CRO 1). Daarnaast voert deze METC onderzoek uit op de onderzoekslocatie.

Wij zoeken zelf de onderzoekslocaties op. Om een voorbeeld te noemen: ten minste één keer per jaar komen wij bij onze grote afnemers. En daar doen wij een visitatie als METC, om te kijken of faciliteiten, procedures, proefpersonen, dus [of dat goed geregeld is]. At random trekken wij een van de lopende studies eruit. Dan gaan we daar op bezoek en we praten met een of meer proefpersonen. “Wat is u allemaal verteld over die trial,” en weet ik wat meer. Dus wij spelen een beetje Inspectie. De status van het verslag is soms een advies en soms is het een eis. (interview voorzitter, METC 3)

Naast het werk door toetsingscommissies kent ook het interne toezicht binnen ziekenhuizen een sterke focus op het goedkeuren van het protocol. Overigens past de focus op toetsing vooraf wel bij pleidooien om vooral te zorgen dat aan de voorkant de kwaliteit van zorg in orde is.²¹⁴ Sinds het PROPATRIA-incident lijkt het kritisch vooraf beoordelen of er voldoende waarborgen zijn voor een goede uitvoering van het onderzoek wel meer aandacht te krijgen, met name het element van monitoring en opleiding van onderzoekers (zie ook hoofdstuk 5).

Conclusie

De toetsingscommissies voelen zich primair verantwoordelijk voor het beoordelen van onderzoeksaanvragen; in welke mate zij verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van het onderzoek is minder eenduidig te beantwoorden. De ene METC's volgt nauwgezet meldingen, een ander beduidend minder omdat de capaciteit, contextinformatie en een gedegen overzicht van alle meldingen ontbreekt. Ook het interne toezicht vanuit ziekenhuizen is gericht op het goedkeuren van het protocol en met name op het beoordelen of er voldoende waarborgen zijn voor een goede uitvoering van het onderzoek.

6.2 Handhavingsnormen

De Inspectie beoordeelt de onder toezicht gestelden op basis van handhavingsnormen, zoals vastgelegd in wetten, richtlijnen en veldnormen. Vanuit de Inspectie wordt aangegeven dat het wetten- en normenkader niet altijd eenduidig is en dat dan tevens een beoordeling vanuit gezond verstand nodig is. Het gevolg daarvan is dat de toepassing van handhavingsnormen discussie kan oproepen en in een enkel geval kan dat leiden tot een rechtszaak als de onder toezicht gestelde in bezwaar gaat.

Dus op een gegeven moment moet je als IGZ met een combinatie van de wet en soms een soort van normenkader en je eigen gezond verstand zeggen: dit vinden we wel goed, dit vinden we niet goed. En daar krijg je natuurlijk altijd gedoe over, dat weet je van tevoren. Dus je doet het zo goed mogelijk en dan denk je: nou ja, hier en daar krijg ik gedoe en dat krijg je dan ook. Dan ga je in discussie met elkaar en soms kun je zeggen: je hebt gelijk, ik doe een beetje water bij de wijn. En soms zeg je: jongens, het is echt jammer, maar je ging toch over de schreef. Ja.. En soms zie je elkaar bij de rechter. *Such is life*. (interview inspecteur, IGZ)

Ja, ja die normen. Kijk de Geneesmiddelenwet is hartstikke makkelijk. Het is verboden om... dan staan er hele heldere normen in. Dat soort hele heldere normen zie je nu nog minder terug keren bij de WMO. Daar gaat het bijvoorbeeld om dat informatie goed moet zijn overgedragen. Ja. Hoe ga je dat vaststellen? Nogmaals de oplossing is niet dat we elke overtreding die we zien gaan beboeten. (interview jurist IGZ)

²¹⁴ Legemaate et al. 2013.

In de volgende subparagrafen wordt besproken hoe veldpartijen de toepassing van de normen en het oordeel van de IGZ ervaren hebben.

Ziekenhuizen

Diverse respondenten uit de ziekenhuisbranche geven aan dat de toepassing van normen tal van discussiepunten oplevert tijdens een inspectie. Hierbij komt tevens de redelijkheid en billijkheid bij het beoordelen van de naleving van deze normen door de Inspectie ter sprake.

Ik vind wel dat de IGZ voor een aantal dingen wel heel strenge normen aanhoudt waarvan ... als je een klein beetje nuchter naar alles kijkt, zegt: Dit is niet meer realistisch. Hier is niemand bij gebaat. (Interview arts-onderzoeker, UMC)

En als je het hebt over bewaartermijnen op papier. Want we hadden het geloof ik alleen digitaal. Nee, dat moest op papier. Dan kan ik je voorspellen: dat is een hele hoop werk en papier en heel lang bewaren. En dan vraag je het aan een collega van diezelfde persoon bij IGZ. En die zegt: het is een interpretatie van de wet, maar het hoeft helemaal niet. ²¹⁵Dan denk ik: ja... het kan best wel een tandje minder. (...) Een ander voorbeeld is de uitvoering van onderzoek door subcontractors. En dan is de vraag: hoe ver gaat je verantwoordelijkheid als UMC? Maar om nou te zeggen: ik wil de oorspronkelijke of de eerste aannemer screenen, daar heb ik vertrouwen in. Goed. Maar degene die door die aannemer wordt ingehuurd, moet ik die dan ook nog gaan controleren? Nou, dat was zo'n punt. (interview directeur, UMC)

Het laatste voorbeeld over de subcontractors laat zien dat de discussie over de juiste toepassing van handhavingsnormen ook gaat over reikwijdte van verantwoordelijkheden en in hoeverre een verrichter controle dient te houden op een subcontractor die in een studie door een subcontractor wordt ingehuurd.

De Inspectie hanteert bij de beoordeling van studies zoveel mogelijk de internationale GCP normen voor geneesmiddelen studies. Ziekenhuizen die opdrachtgever zijn bij *investigator initiated trials* vinden dat zij deels andere studies uitvoeren dan de farmaceutische industrie, waarvoor andere handhavingsnormen zouden moeten gelden.

Als ik naar de Inspectie kijk, ik denk wel uiteindelijk dat zij als denkmodel wel hebben: hoe de farmaceutische industrie in elkaar zit en hoe daar de kwaliteitsborging in elkaar zit, en de vraag is of dat zo moet blijven. Het denken over kwaliteit is erg GCP en geneesmiddelenonderzoek gedreven. Terwijl we ook heel veel ander onderzoek doen, dat net iets anders is, en wat daar niet onder valt. Je kunt je afvragen: moet dat allemaal hetzelfde zijn? (...) (interview vertegenwoordiger, NFU)

Nou, wat ik heel erg vond is dat zij [inspecteurs] zuiver een industrieperspectief hadden. [De normen] komen gewoon vanuit de farmaceutische industrie. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Farmaceutische bedrijven en CRO's

Binnen de farmaceutische industrie bestaat in het algemeen het beeld dat de handhaving van het interne toezicht bij de farmaceutische bedrijven stringenter van aard is dan de inspecties uitgevoerd door de Inspectie: "Eigenlijk zijn hun eigen, interne audits [bij de farmaceutische industrie] nog strenger dan de IGZ." (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma) In het algemeen wordt een zekere mate van strengheid van toezichthoudende actoren door de farmaceutische branche op prijs gesteld. Toch kwamen we ook situaties tegen waarbij juist de 'strengheid' van de IGZ als onredelijk werd ervaren.

²¹⁵ Hierbij dient opgemerkt te worden dat niet valt na te gaan of er daadwerkelijk verschillende interpretaties door inspecteurs worden gehanteerd.

Bij beide inspectiebezoeken in het kader van het thematisch toezicht naar CRO's speelde de discussie of de verdeling van taken en verantwoordelijkheden tussen sponsor en CRO voldoende helder en of dit ook (tijdig) in contractuele afspraken is vastgelegd. In beide casus benadrukken de sponsor en CRO hun goede samenwerking, maar dat is volgens de inspecteurs nog niet genoeg voor een heldere verantwoordelijkheidsverdeling. Bij een inspectiebezoek ging de discussie ook over de vraag of de CRO (die zelf ook een subcontractor is) of de sponsor er op toe moet zien of een derde subcontractor conform het protocol handelt. De Inspectie heeft kritisch gekeken of de afstemming over de onderlinge taakverdeling tussen CRO en sponsor voldoende helder en allesomvattend is. Volgens de Inspectie zouden de onderlinge afspraken over het monitoren van subcontractors onvoldoende helder zijn. Daarnaast zouden wijzigingen in de contracten tussen de sponsor en de CRO niet tijdig zijn ondertekend (dit speelde ook in de andere casus). De respondent van de CRO betreurt dat Inspectie onvoldoende de kwaliteit van de samenwerking tussen CRO en sponsor overziet en heeft er moeite mee dat er toch bevindingen daarover worden gerapporteerd. Dat zou een onterecht beeld opleveren dat de samenwerking niet goed zou zijn.

We [sponsor en CRO] zaten op dezelfde golflengte. Maar het begrip over hoe wij samenwerken, hoe wij van elkaar weten wat wij doen, is niet begrepen door de inspecteurs. Ofwel omdat ze daar geen ervaring in hebben, zien ze ook niet dat we aan dezelfde kant staan. Het is niet zo dat omdat X de sponsor is en wij de CRO dat wij aan verschillende kanten staan. En zo zijn er een aantal bevindingen die op die manier opgevat zijn, waarbij gezegd wordt: de sponsor moet iets tekenen, de sponsor moet iets goedkeuren, de sponsor moet daaraan meewerken. Wij werken in een soort van met volmacht, zoals beschreven in ICH-GCP in overstemming met de Nederlandse wetgeving met betrekking tot volmachten. Dus als wij on behalf of werken, omdat de sponsor die taken heeft uitbesteed aan de CRO, ja, dan werken wij als de sponsor. En dat is niet volledig begrepen. (interview CRO 2)

De betrokken CRO blijkt vooral moeite te hebben met het toekennen van bevindingen en ernstige bevindingen in een situatie waarin de samenwerking tussen CRO en sponsor verder goed verloopt. De geïnspecteerde CRO betwist meerdere graderingen van gevonden afwijkingen en vraagt zich af of de inspecteurs voldoende ervaring hebben met het reilen en zeilen in de wereld van klinisch-onderzoek en met het samenwerken tussen CRO's en sponsors. Volgens de Inspectie gaat het in de kwestie van de contracten niet om de vraag of de samenwerking goed verloopt, maar dat de afspraken niet goed zijn vastgelegd. Indien in zo'n geval de samenwerking een deuk krijgt en er conflicten ontstaan, zou dit een gevaar kunnen vormen voor de veiligheid van proefpersonen en de datavaliditeit.

Bij alle onderzochten CRO's zijn er bevindingen geconstateerd, die een plan van aanpak vergen van de CRO en/of sponsor. Eén van de onderzochte vijf CRO's bleek erg veel moeite te hebben met meerdere van de geconstateerde bevindingen. Volgens de respondent van de CRO valt een aantal vereiste maatregelen in de categorie *nice to have*.

Wat wij in de industrie soms zeggen: de *nice to have* en de *need to have*. De *nice to have*, ja sorry, daar is geen wetgeving voor ons voor. Dat kan misschien wel leuk zijn om iets te doen, maar dat is onze beslissing, van: zo hoeven we het niet te doen. Het blijft een business beslissing. Maar de wetgeving dat zijn de *need to have* rules. (interview CRO 2)

Bij het niet navolgen van een *nice to have* norm zou een opmerking (bijvoorbeeld een suggestie voor een andere aanpak) terecht zijn, maar het toekennen van een (ernstige) bevinding is dan niet op zijn plaats. De respondent geeft aan dat het daadwerkelijk doorvoeren van alle voorzorgsmaatregelen veel kosten met zich meebrengt, terwijl juist het beleid is om onnodige kostenstijgingen te vermijden. De CRO wil niet op de

kwaliteit beknibbelen, maar vreest dat het volgen van de bevindingen van de Inspectie leidt tot “onnodige kosten. Laten we die vermijden.” (interview CRO 2). Bij een aantal bevindingen werd daarom door de CRO gevraagd naar een referentie waaruit zou blijken dat het handelen van de CRO niet conform de regelgeving is. In de reacties op feitelijke onjuistheden naar aanleiding van het concept-rapport door de CRO en sponsor werden niet alleen de ‘feitelijkheden’ ter discussie gesteld, maar ook het oordeel van de Inspectie, doordat er interpretatieverschillen bestaan tussen toezichthouder en onder toezicht gestelde over (het toepassen van) een regel. Bij verschil van mening tussen toezichthouder en onder toezicht gestelde over de betekenis of de zwaarte van de regel ontstaan er discussies over de gradering van een gevonden afwijking.

Bij de andere geïnspecteerde CRO's en sponsors werd er in de reacties op het conceptrapport van de Inspectie niet expliciet de toepassing van de normen ter discussie gesteld. Er hebben geen interviews in het kader van dit onderzoeksproject plaatsgevonden met geïnspecteerde organisaties om verder te onderzoeken of er vaker mogelijke verschillen bestaan in opvatting omtrent de toepassing van regels tussen de Inspectie en de CRO's. Inspecteurs geven aan dat zij altijd verwijzen naar wettelijke handhavingsnormen. Formeel gezien neemt de Inspectie een standpunt in over de uitleg van een regel en de rechter kan dit toetsen (focusgroep IGZ).

Bij wie ligt de bewijslast?

Tijdens een inspectie in het kader van het thematisch toezicht op CRO's hebben de inspecteurs een afwijking gezien ten opzicht van het onderzoeksprotocol. De inspecteurs vragen zich af of daarmee de datavaliditeit in het geding. In de documentatie van de studie wordt hierover geen duidelijkheid gegeven en de inspecteurs vinden de mondelinge toelichting tijdens de inspectie niet bevredigend. Omdat de inspecteurs zelf onvoldoende expertise hebben over de specifieke kwestie geven zij aan dat zij daarover experts zullen consulteren. Door zelf een antwoord te willen geven op de kwestie lijkt de bewijslast – of er sprake is van een afwijking die de datavaliditeit aantast – verschoven te zijn van de onder toezicht gestelde naar de Inspectie. Nadat de inspectie is afgerond hebben we deze kwestie voorgelegd aan één van de inspecteurs.

Interviewer: Maar is het misschien ook een probleem van de conceptrapportage dat je het risico loopt dat je zelf in die inhoudelijke discussie wordt geduwd en dat jij moet gaan oordelen of een afwijking al dan niet toelaatbaar is.

Ja, daar heb ik me wel toe laten verleiden.

Interviewer: Terwijl je ook kunt zeggen: er is een afwijking, daar gaan wij geen oordeel over vellen, maar het is aan jullie om aan te tonen of het een zodanige afwijking is om het aan de METC voor te leggen of dat geen probleem is. En dan is het weer dichtgetimmerd.

Ja, dat klopt. We hadden zoiets van: we weten hier gewoon te weinig van af, hoe dat dan precies zit en hoe dat allemaal werkt. En dat is dan het gevaar, ik heb gewoon een expert geraadpleegd en dan laat je je inderdaad tot een inhoudelijke discussie verleiden.

Interviewer: En dan komt de bal bij jou te liggen, van: toon dan maar aan dat deze afwijking niet pluis is.

Ja, nou ja, nog steeds is het niet volgens protocol. Daar had ik ook gewoon bij kunnen blijven. En zo staat het er nu.

Dit betekent dat de Inspectie normaal niet zelf de inhoud van een geconstateerde afwijking beoordeelt, maar kijkt of de verrichter in staat is om op competente en adequate manier een dergelijke afwijking weet af te handelen. Deze aanpak wordt al toegepast in het hedendaagse incidententoezicht op de kwaliteit van

zorg, waar inspecteurs steeds meer wegblijven van een inhoudelijk oordeel over het medisch handelen tijdens een incident en meer beoordelen of het bestuur van de instelling ‘in control’ is.²¹⁶

Conclusie

Hoewel het domein van klinisch onderzoek relatief ver is uitgewerkt qua regelgeving, blijkt in de praktijk dat de handhavingsnormen niet altijd helder en eenduidig zijn geformuleerd. Dit maakt dat de interpretatie ervan voor meerdere uitleg vatbaar is en tot discussie kan leiden. Bij de ziekenhuizen spitst deze discussie zich toe op de strengheid van de beoordeling van de naleving van de normen door de Inspectie en reikwijdte van de verantwoordelijkheden. Daarnaast speelt de vraag of de normen van toepassing zijn voor *investigator initiated* trials. Bij farmaceutische bedrijven en CRO's wordt de strengheid van de Inspectie soms als onredelijk ervaren. Hierbij is bijvoorbeeld discussie over de zwaarte van een norm (betreft het een *need to have* norm of een *nice to have* regel?) en daarmee over de gradering van een bevinding. Tevens is een aandachtspunt bij wie de bewijslast over de risico's ligt.

6.3 Afhankelijk van informatievoorziening

De IGZ is voor hun functioneren afhankelijk van de informatievoorziening door onder toezicht gestelden en andere toezichthoudende organen. Informatievoorziening refereert zowel aan de toegankelijkheid van informatie als aan de condities en wijze waarop de informatie-uitwisseling kan plaatsvinden. Tijdens het onderzoek is bij de toezichthouder en diverse toezichthoudende organen navraag gedaan naar hun ervaringen op het gebied van informatievoorziening.

Inspectie

Het verkrijgen van informatie door de Inspectie is formeel geen discussiepunt. De Inspectie heeft een ruime bevoegdheid om informatie te vorderen. Hierdoor is het toeleveren van informatie op basis van een vordering in de praktijk altijd mogelijk.

Tijdens observaties viel op dat toegang tot informatie formeel wel is geregeld, maar dat het inspectieoordeel mede afhankelijk is van de kwaliteit van de aangeleverde informatie. Allereerst kwam het een paar keer voor dat tijdens een onderzoek naar de rol van de sponsor, die vaak in het buitenland zit, de verbinding niet optimaal was, zoals geen goede lijn of geen beeldverbinding. Blijkbaar hebben organisaties die globaal opereren af en toe ook moeite om een goede werkbare communicatieverbinding tot stand te brengen. Doordat er geen face-to-face contact is, lijkt het lastiger voor inspecteurs om bij een respondent goed door te vragen. Na afloop gaf één van de inspecteurs aan dat ze daardoor minder grip hadden op het interview, want de respondent “praat dan eerder door.” In beide casussen kwam het ook voor dat op een enkel onderdeel de beantwoording van vragen niet helemaal naar tevredenheid was van de inspecteurs. Indien bijvoorbeeld antwoorden erg vaag of abstract blijven, is het moeilijk om een goed beeld te vormen van de praktijk. Volgens een respondent van een CRO kwam dat mede door vragen die soms erg algemeen waren, waardoor de antwoorden minder concreet werden. Daarnaast speelde mee dat de Inspectie, volgens de respondent, maar een deel van een studie (alleen het Nederlandse deel) beoordeelt, waardoor er geen goed beeld ontstaat van de totale studie (interview CRO 2).

De inspecteurs benoemen tijdens een onderling overleg bij een inspectiebezoek de ambiguïteit van de informatievoorziening. Bij de ene onderzoekssite komen veel meer issues boven tafel dan bij de andere site. Dat roept de vraag op of er bij de ene site meer speelt en dingen niet goed gaan of dat die site juist

²¹⁶ Legemaate 2013.

beter de kwaliteit van de studie bewaakt. In het laatste geval zijn weinig issues dan een uiting van een fundamenteel probleem.

Meldingen

Het incidententoezicht uitgevoerd door de Inspectie is gebaseerd op meldingen die worden gedaan door diverse partijen. Er is sprake van een stijging van het aantal meldingen en daarmee de werklast van de Inspectie.

We krijgen meldingen van burgers, maar ook van andere partijen zoals diverse zorgaanbieders binnen via het Meldpunt. Vanuit de Inspectie pakken we ook zelf zaken op die bijvoorbeeld in de media verschijnen, bijvoorbeeld een onderzoeker of arts die fraude heeft gepleegd. Als er vanuit de CCMO een melding is of vanuit een METC die hen daarover heeft geïnformeerd, dan komt dat via de CCMO bij ons terecht. Het lijkt dat we steeds meer meldingen ontvangen. (interview inspecteur, IGZ)

Elke melding dient te worden beoordeeld, conform de Leidraad Meldingen, of het wel of niet in verdere behandeling moet worden genomen. Een inspecteur geeft aan dat het vaak lastig is te bepalen wat de vervolgstap zou moeten zijn als een melding is binnengekomen, omdat zij te weinig informatie hebben om dat gelijk te beoordelen. De Inspectie vraagt daarom meestal om meer informatie. (interview inspecteur, IGZ).

Afstemming binnen de programma's bij Inspectie

Bij een melding wordt afstemming gepleegd om te bezien binnen welk programma van de Inspectie de melding het beste past en wie met de melding aan de slag gaat. De kwetsbaarheid van dit systeem, het zogenaamde programma-overstijgend werken, is dat het afhankelijk is van de alertheid van professionals die de eerste verdeling over de IGZ-programma's doen. Deze inspecteurs werken niet bij het programma KO-GCP, maar zij bepalen wel of een melding te relateren is aan een specifieke studie. Dit vereist inzicht in de aard van de melding.

Wat je ziet is, dat met name in het incidententoezicht, meldingen over een mogelijke calamiteit zoals gedefinieerd in de Kwaliteitswet zorginstellingen, vanuit het meldpunt van de IGZ doorgezet worden naar het LMO van het programma waar de instelling onder valt (meestal ziekenhuizen). En dan hangt het ervan af hoe in de melding omschreven staat of een patiënt die bijvoorbeeld onverwachts overleden is ook in een studie zat. Dan moet dat LMO erop gespitst zijn om ons ook in te schakelen en anders heb je ook gewoon kans dat gemist wordt, dat de patiënt in een studie zat. Dan komen wij het dus ook niet te weten. (interview inspecteur, IGZ)

Indien het KO-GCP programma actie onderneemt wordt de inspecteur-accounthouder van het ziekenhuis over de melding en de verdere aanpak geïnformeerd. Tevens krijgt de inspecteur van dat ziekenhuis een afschrift van de correspondentie.

Binnen de Inspectie is al eerder geprobeerd programma's meer te laten samenwerken in het toezicht, maar (nog) niet altijd met succes. Er is een poging gedaan om het toezicht op de WMO te verbinden met het toezicht op de kwaliteit van zorg. Het idee was dat in de basisset van kwaliteitsindicatoren die worden gebruikt voor het risicotoezicht van ziekenhuizen ook indicatoren voor klinisch onderzoek zouden worden opgenomen.²¹⁷

²¹⁷ http://www.igz.nl/onderwerpen/handhaving_en_toezicht/risicoindicatorentoezicht/basissets/index.aspx

Dat is jaren geleden al een keer geprobeerd. Alle ziekenhuizen krijgen één keer per jaar een boekje, dan moeten ze een lijst met gegevens over alle indicatoren aanleveren. En dat is een lijst van zo'n 340 parameters. In feite is het zo dat als men wil dat er iets bij gaat, dan er ook iets af moet. Er is dus ooit geprobeerd om daar klinisch onderzoek in te krijgen, dat is toen niet gelukt en ik heb op mijn to-do-lijstje staan om opnieuw contact te hebben met degene die daarover gaan. (interview inspecteur, IGZ)

Door mee te doen in de basisset van kwaliteitsindicatoren worden automatisch alle instellingen aangeschreven om informatie aan te leveren over klinisch onderzoek.

CCMO

In het kader van toezicht beheert de CCMO een nationale database, een registratiesysteem, waarin alle studies worden geregistreerd die in Nederland worden uitgevoerd. De Inspectie kan in het kader van haar eigen toezicht gebruik maken van deze database. De toegankelijkheid en mogelijkheden (bruikbaarheid) van de CCMO database is een discussiepunt voor de diverse publiekrechtelijke toezichthoudende actoren. De database is niet direct toegankelijk voor inspecteurs en geschiedt altijd via de contactpersonen van de IGZ en de CCMO. De vraag is of dit effectief is.

De informatie-uitwisseling tussen de partijen verdient aandacht. Want transparantie naar iedereen en alles gaat dan misschien te ver, maar onderling is het echt heel moeizaam. Zoals de IGZ moet toezicht houden op klinisch onderzoek, maar ze hebben zelf geen database waarin ze kunnen zien welk klinisch onderzoek er nou eigenlijk loopt. Dus dat moet dan bij de CCMO worden opgevraagd. Dat is niet van deze tijd, in mijn beleving. (interview onderzoeker, RIVM)

Je hebt elkaar nodig. Ik zou persoonlijk heel graag zelf in de database kunnen. Dat ik op elk willekeurig moment - net zoals ik in de Europese EudraCT-database voor klinisch geneesmiddelen onderzoek kan - kan zien: loopt een studie, zijn er ernstige onverwachte bijwerkingen? Eigenlijk wil je in de database meer informatie hebben dat de studie bijvoorbeeld ook echt gestart is. Die informatie is er niet altijd. Ik weet ook dat die database veel meer een registratiesysteem is en niet heel makkelijk toegankelijk is. Misschien is het dus maar goed ook dat daar iemand van de CCMO tussen zit, die de juiste informatie, het goede eruit kan filteren. Over het algemeen gaat het ook snel hoor, als je vragen hebt. Overigens zijn er recent ontwikkelingen. De CCMO is bezig met aanpassingen aan ToetsingOnline, waardoor het in de nabije toekomst mogelijk is dat de Inspectie directe toegang tot de database kan krijgen. (interview inspecteur, IGZ)

Databases kunnen een cruciale rol spelen in het toezicht, maar er bestaan zorgen omtrent het naast elkaar bestaan van diverse databases en de onderlinge aansluiting, ook op Europees niveau. Volgens een respondent van het RIVM is de Nederlandse informatievoorziening niet in lijn met hoe het verder in Europa gaat. (Interview onderzoeker, RIVM) Respondenten geven aan dat het niet zozeer een afschermprobleem is, maar vooral ook een technisch probleem. De CCMO database dient een registratiedoel, waardoor het onvoldoende is ingericht voor andere doeleinden, zoals een geaggregeerde analyse of een koppeling maken voor het registreren van bijvoorbeeld bijwerkingen bij trials. Volgens de voorzitter van de NVMETC heeft de gebrekkige informatievoorziening invloed op de goede beoordeling door de METC.

Die database is naar mijn mening volstrekt onvoldoende om te beoordelen of daar een relatie is ja of nee. Je krijgt onvoldoende informatie en je kan geen opmerkingen maken en om een koppeling vragen. Er moet een vertaalslag gemaakt worden door het CBG om de Nederlandse rapportage om te zetten in het systeem voor EudraCT. Dat sluit niet aan, nee. Nefarma heeft daar erg zijn best voor gedaan. En daar hebben we indertijd in het CBG al over gevochten met voormalig secretaris van de CCMO. Die heeft erg vastgehouden aan het systeem van de CCMO. Veel te veel nationaal kijken. *Waste of time*. (interview voorzitter, NVMETC)

Een groot probleem is dus dat de database van de CCMO niet meteen is ingericht voor de analyse en uitwisseling van gegevens. Volgens een inspecteur van de IGZ is de database oorspronkelijk zo rudimentair opgebouwd dat anderen daar moeilijk gebruik van kunnen maken en om praktische redenen de database afschermd (interview inspecteur, IGZ). Momenteel wordt er gezocht naar mogelijke oplossingsrichtingen, zodat toezichthoudende actoren van elkaars gegevens gebruik kunnen maken en effectief en efficiënt met Europa kunnen communiceren.

Erkende METC's

Het werk van de METC blijft afhankelijk van de (kwaliteit van de) informatievoorziening van verrichters. De voortgangsrapportages en de verplichte SAE meldingen vormen een belangrijke bron van informatie in het toezicht van de METC's, maar deze dienen nog wel verwerkt te worden. Meer informatie is niet altijd een oplossing, omdat de hoeveelheid data nog wel gefilterd moet worden op wat is belangrijk en wat is minder belangrijk, of waar zitten de grote risico's. Zoals geschetst in paragraaf 6.1 speelt hierbij het probleem dat een METC in de meeste gevallen niet over voldoende contextinformatie en aanvullende data beschikt om de melding of rapportage goed te beoordelen. Hierdoor rijst de vraag of SAE meldingen op dit moment een effectieve bron van informatie zijn in het toezicht op de uitvoering door METC's. Daarnaast moeten leden van toetsingscommissies steeds meer documenten verwerken, waardoor een goede inhoudelijke beoordeling steeds moeilijker wordt.

Het detailniveau is zo toegenomen dat de werklast enorm is. (...) Normaal krijg [kreeg] ik zo'n stapeltje op zondagavond. Nu kan het niet meer door de brievenbus. Alleen maar cd's. Soms krijg je twee cd's. Ja, dat is eigenlijk heel kansloos. Je moet oppassen dat je nog wel de hoofdzaken eruit pikt. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Kijk, onderzoekers moeten jaarlijks wel een voortgangsrapportage indienen, maar zo'n METC gaat dat nog niet eens controleren hoe volledig zo'n rapportage is en dat geldt eigenlijk voor alle aspecten. In die zin zijn ze wel betrokken bij een aantal uitvoeringsaspecten, maar meer naar wat bij hun voorgelegd wordt dan dat ze daar een actieve rol in hebben. (Interview medewerker 1, CCMO)

Conclusie

De wijze waarop de informatievoorziening werkt, verloopt voor de toezichthouder en de toezichthoudende organen nog niet optimaal. Er is onder meer behoefte aan afstemming en een goede toegankelijke database. Tevens is de hoeveelheid en de kwaliteit van de aangeleverde informatie door de verrichter bepalend voor de kwaliteit van het toezicht op klinisch onderzoek.

6.4 Focus op procedures en details. Waar zit het risico?

Uit de observaties en interviews komt naar voren dat onder toezicht gestelden de Inspectie door de sterke aandacht voor details en procedures als punctueel ervaren. Een respondent geeft aan dat de IGZ een beetje de reputatie heeft gekregen dat zij "op de vierkante centimeter onbenullige dingetjes zitten te bestuderen en de grote lijnen een beetje kwijt zijn geraakt." (interview arts-onderzoeker, UMC) De Inspectie zou, volgens veldpartijen, weinig flexibel zijn om in hun oordeel de context en gevolgen van een afwijking mee te nemen.

Het is lastig op dat moment. Dat ze [de Inspectie] je aan het controleren zijn en allerlei opmerkingen maken, dan voel je je toch altijd een beetje brom-brom, hè. En dan heb je ook het idee dat ze echt op elke slak zout leggen.

Als ze dan een van die slakken in één keer nog een ernstige bevinding noemen, dan word je helemaal onprettig verrast. Tegelijkertijd heb ik nog niet meegemaakt dat zo'n ernstige bevinding naar mijn inschatting ook werkelijk een heel groot probleem was. Ik heb natuurlijk ook niet alles gezien in de afgelopen jaren. Kijk, diep in je hart weet je dat het nodig is, dat je zo nu en dan eens even nauwgezet op de vingers gekeken wordt. En natuurlijk hebben ze een formele wettelijke taak. Die moeten ze ook waarmaken. Dus ik ben er niet op tegen, maar soms vind ik het evenwicht wat zoek. De Inspectie die zijn zo flexibel als een loden deur in de winter (interview directeur, UMC)

Tijdens de inspectiebezoeken in het kader van het thematisch toezicht naar CRO's worden er talrijke vragen gesteld om te zien of voor een activiteit of handeling een procedure bestaat of dat iets is vastgelegd. Inspecteurs maken zich zorgen als procedures vaag zijn geformuleerd of als niet duidelijk is vastgelegd wie over een bepaalde kwestie besluit. Bij een van de inspectiebezoeken benadrukten de sponsor en de CRO te veel dat "wij alles samen doen", terwijl de inspecteurs verwachten dat één van beide aangeeft verantwoordelijk te zijn. Indien het gaat om afwijkingen van het studieprotocol vraagt de Inspectie om een procedure of documentatie waaruit blijkt dat een dergelijke afwijking is toegestaan. De inspecteurs hebben ter voorbereiding een lange lijst van onderwerpen en vragen gemaakt die ze tijdens het inspectiebezoek willen bespreken.

Daarnaast proberen de inspecteurs na te gaan en te controleren of de procedure daadwerkelijk wordt gevolgd. Inspecteurs besteden aandacht aan hoe er met procedures wordt omgegaan en wat er gebeurt als er een nieuwe procedure wordt aangenomen. Zo vragen de inspecteurs bijvoorbeeld hoe aan het licht komt als het informatiesysteem niet werkt en de procedures niet beschikbaar zijn. Verder wordt bij bepaalde kwesties gecontroleerd of de documentatie compleet is. Een van de inspecteurs geeft aan dat hun programma (KO-GCP) in tegenstelling tot sommige andere programma's veel verder gaat in het controleren of de actoren zich in de praktijk aan de procedure houden. (interview inspecteur, IGZ)

Overall beoordeling

Meerdere respondenten hebben aangegeven dat bij inspecties de grote lijn werd gemist. Zij zouden graag zien dat bij een inspectie ook een soort van 'overall beoordeling' wordt gegeven. Vanuit een CRO wordt bijvoorbeeld aangegeven dat bij het opstellen van een rapport door de Inspectie onvoldoende rekening wordt gehouden met hoe in het algemeen de samenwerking tussen hun en de sponsor verloopt, waardoor geconstateerde feiten niet goed op hun impact worden beoordeeld (interview CRO 2). Opvallend is dat inspecteurs wel tijdens inspectiebezoeken af en toe vragen stellen die proberen een algemeen beeld van de kwaliteit van het klinisch onderzoek te vormen, maar dat in de rapportage een dergelijk oordeel niet voorkomt. Inspecteurs vragen bijvoorbeeld aan de sponsor of zij tevreden zijn met de performance van een CRO of zij stellen algemene vragen als "Hoe weet u dat alles goed gaat?" en "Hoe weet u of de kwaliteit goed is geregeld? Wanneer trekt u aan de bel? Ligt u wel eens wakker?" Dit soort type vragen wijken af van de gebruikelijke manier van vragen, waardoor soms de betrokkene even verrast lijkt te zijn door de vraag of dat het gaat om een vraag die lastiger is te beantwoorden. Inspecteurs bespreken onderling ook hun algemene indrukken, bijvoorbeeld of de afstemming tussen sponsor en CRO goed is en of ze verontrustende dingen hebben gezien. In de rapportage komen dit soort algemene indrukken niet terug. Er wordt weliswaar vastgesteld of de studie al dan niet conform de wet en de internationale richtlijnen wordt uitgevoerd, maar daarbij worden verder geen gradaties gebruikt. Op onderdelen worden er wel gradaties toegekend. Deze gradaties zijn primair gebaseerd op constatering waarbij er iets niet conform de normen gaat.

Uit het gesprek met inspecteurs in de focusgroep komt naar voren dat zij wel het idee hebben dat zij een overall oordeel geven. Eén van de inspecteurs verwoordt hoe de terugkoppeling van bevindingen in de rapportage geschiedt.

In een bevinding zeggen we vaak bijvoorbeeld dat informed consent niet op orde is. Dan zeggen we 'dit voldoet niet aan ICH-GCP en WMO' en eigenlijk gaat dit met name om ethische aspecten.

Hierbij wordt niet expliciet benoemd op welke thema's er geen bevindingen zijn of wat goed gaat; ook al gaat een deel van het veld mee in de redenering dat dit geen taak is van de Inspectie. Het veld ervaart daarom het inspectierapport niet als een overall beoordeling. Veld en Inspectie blijken verschillende ideeën te hebben over wat een 'overall beoordeling' van de Inspectie zou kunnen zijn. De Inspectie geeft in de focusgroep aan dat ze hierover wel onderling in discussie willen gaan en dat dit een verbeterpunt voor de Inspectie is.

Waar zit het risico?

Een ander genoemd kritiekpunt is gerelateerd aan de vraag 'waar zit het risico?'. Meerdere respondenten gaven aan dat inspecteurs onvoldoende rekening zouden houden met de (verwaarloosbare) impact van een afwijking op de veiligheid van proefpersonen en de datavaliditeit. De Inspectie zou dan geen inschatting maken van de situatie.

De crux is dat je wilt dat je onderzoek reproduceerbaar is en klopt met de data zoals die verzameld zijn. Maar dat wordt wel heel erg in detail gecontroleerd, waarbij je je af kunt vragen: heeft dat impact op die basale kwaliteit? En kan dat niet een tandje minder. (interview vertegenwoordiger, NFU)

Bij een inspectiebezoek in het kader van het thematisch toezicht naar CRO's constateren de inspecteurs enkele potentiële problemen, maar de CRO is van mening dat er voldoende waarborgen zijn om bij fouten dit te corrigeren, zodat de datakwaliteit niet in het geding komt. Volgens de CRO zouden opmerkingen daarover terecht zijn, maar is het onjuist om ze als een bevinding of ernstige bevinding te classificeren (interview CRO 2). De respondent van de CRO vindt dat de IGZ bij een bevinding meer moet onderbouwen wat de invloed is op de kwaliteit van het onderzoek:

Van de Inspectie mag je verwachten, om de gezondheid en de veiligheid van Nederlandse patiënten te vrijwaren, dat bij elke bevinding wordt aangegeven in welke hoedanigheid die activiteit invloed heeft op de data of de patiëntveiligheid. Er zijn een aantal van dergelijke bevindingen waarvan je zegt: waar zit het hier fout? En zelfs vanuit een risicoperspectief denk ik: oké, we moeten systemen hebben die voldoende garantie bieden op een juist verloop, maar... Het is niet gestoeld op een referentie en op een observatie die duidt: wat jullie doen heeft tot gevolg dat er ergens problemen zijn. (interview CRO 2)

Een respondent van de CCMO geeft aan dat door de focus op procedures door de Inspectie een goede afweging van risico's uit het oog verloren is.

Ik weet ook niet altijd of de IGZ toegerust is om het klinisch wetenschappelijk onderzoek goed te beoordelen. Daar zijn ze natuurlijk erg van de procedures; je moet eigenlijk dan terug naar het protocol en dan kijken: waar zitten hier de risico's? Waar loopt de proefpersoon nu gevaar? (interview medewerker 3, CCMO)

Deze opmerking van de CCMO is voorgelegd aan de leden van de focusgroep. Er wordt tweeledig gereageerd. Enerzijds zou er (in bepaalde gevallen) afstemming zijn met de CCMO over mogelijke risico's, die een extra houvast en context bieden bij de uit te voeren inspectie. Anderzijds wordt gesteld dat de IGZ risico's vooral inschat vanuit haar eigen perspectief, namelijk vanuit het toezicht op naleving van wet- en

regelgeving door verschillende typen organisaties en de daarbij door hen gehanteerde werkwijzen bij de uitvoering van het klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Ik vind het in die zin wel een zinnige opmerking dat als je op inspectie gaat en als je die inspectie bespreekt met de CCMO of METC en - als je het hebt over die communicerende vaten - met de inspectie kunt focussen op waar volgens hen de mogelijke risico's zitten. Dat betekent niet dat je je daar aan moet houden, maar het geeft wel een stuk extra context die je in eerste instantie niet hebt. Ik denk dat we het al wel doen (nagaan waar de risico's zitten), maar wij beoordelen een ander stadium van het onderzoek dan de CCMO. De CCMO/METC beoordelen vooraf het risico bij het beoordelen van het protocol; zij kijken meer naar patiëntrisico. Wij beoordelen het risico bij de uitvoering van het onderzoek en kijken daarbij naar het type organisatie, de standaard werkwijze en waar ga je het snelst de mist in en daar gaan wij kijken. We gaan niet de beoordeling van de METC over doen, wij kijken juist naar de uitvoering. (focusgroep IGZ)

Conclusie

Het veld geeft aan dat bij inspecties de focus primair is gericht op procedures en beduidend minder op het geven van een goed onderbouwde overall beoordeling. Er is discussie over de vraag 'waar het risico zit' en wat de impact is op de veiligheid en datavaliditeit.

6.5 De stijl van toezicht: controleren versus leren

Inspectie

Hiervoor is besproken dat de focus van de Inspectie sterk gericht is op procedures en details. Met andere woorden de Inspectie handelt veelal vanuit een controlerende stijl. Bij thematisch toezicht met kinderen in klinisch geneesmiddelenonderzoek in een algemeen ziekenhuis zou de controlerende stijl de overhand hebben gehad. Dit wordt benoemd door diverse professionals die hierbij direct betrokken waren.

Maar als je dan een soort kruisverhoor krijgt van iemand... De toon is zo belangrijk. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Nee, de toon was niet fijn. Er was geen dialoog. En ik had ook nergens het idee dat het echt om het belang van de patiënt ging. (interview apotheker-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Tijdens een van de inspectiebezoeken reflecteren de inspecteurs onderling over de toon van de gesprekken met de respondenten. Een van de inspecteurs merkt op dat haar collega de je-vorm gebruikt en de respondenten ook aanspreekt met voornamen. Zij zegt dat zij dat niet doet en liever meer afstand bewaart; zeker ook bij inspecties waarbij bevindingen worden gepresenteerd. De collega geeft aan dat tutoyeren de gesprekspartner opener kan maken. Vousvoyeren past dan het beste bij een controlerende stijl en tutoyeren bij een lerende stijl.

Binnen de ziekenhuiswereld wordt er op gewezen dat professionals moeite hebben met een sterk controlerende stijl die alleen gericht is op naleving.

Je zit met professionals die niet per se lopen voor de politie. Die willen toch inhoudelijk overtuigd worden (interview vertegenwoordiger, NFU)

In Nederland wordt gezegd dat de Inspectie er alleen maar is om te zeggen dat je iets fout doet en niet om te komen met oplossingen. (interview verpleegkundig specialist, UMC)

De onder toezicht gestelden erkennen dat de Inspectie afwijkingen aan de orde dient te stellen, maar zij ontvangen na een inspectiebezoek naast de correcte bevindingen ook graag positieve feedback. Ze bepleiten een meer coöperatief georiënteerde interactie, dat past bij een lerende stijl.

Het is niet hun [IGZ] taak om te zeggen dat jij iets goed gedaan hebt. Het is de taak te zeggen waar je afwijkt. En dat is denk ik ook leerzaam voor een dokter. (...) Maar dat is mijn hartenkreet naar de Inspectie: noem ook even wat goed gaat. En dokters, realiseer je dat de Inspectie daar niet voor is, om te benoemen wat goed gaat. Maar als je nou een proces wilt hebben waarin je die verbetercyclus aan de praat krijgt, helpen ze wel heel erg. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Dus ik denk dat de diepte in helemaal niet verkeerd is, maar misschien kan de frequentie anders, of moet de insteek vooral positief gericht zijn (interview verpleegkundig specialist, UMC)

Aangegeven wordt dat de Inspectie vanuit de dialoog een rol kunnen spelen om onderzoekers meer bewust te maken van een goede inrichting van het klinisch onderzoek.

Eigenlijk was het helemaal niet onplezierig. *Fair enough* was het. We hadden an sich wel een hele goede inhoudelijke discussie met de Inspectie. En als je dan laat zien: ik zet niet bij voorbaat mijn hakken in het zand, maar beargumenteert zaken vanuit een onderzoekersperspectief, ook inhoudelijk, en laat zien dat je kennis van zaken hebt op het gebied van wet- en regelgeving, dan is een inspectie helemaal niet zo erg, maar juist een kans voor verbetering. De Inspectie zou best wel, ook al is het haar taak eigenlijk niet, en dat geldt ook voor de CCMO, een rol kunnen spelen in het bewustwordingsproces bij onderzoekers. (interview BROK coördinator)

Tevens zou de Inspectie kunnen kijken naar de feedback en beoordelingssystematieken binnen andere accreditatie- en visitatiesystemen. Volgens een respondent is daar meer interactie mogelijk dan bij de totstandkoming van een inspectieoordeel. De sterke bewoording aan het eind van de onderstaande quote – aan de schandpaal – laat tevens zien dat het oordeel van de Inspectie als zwaarder (een grotere impact op betrokkene) wordt ervaren dan het oordeel door de eigen beroepsgroep.

De Inspectie zou de 'Pendleton rules' van het geven van feedback moeten weten. En er zijn ook een paar hiaten in de wet- en regelgeving. Dan denk ik: als het iets zou zijn waar iedereen van zou moeten leren, dan had het ook wel wat 'prettiger interactief gemogen'. (interview Raad van Bestuur topklinisch ziekenhuis)

Maar goed, je kan feedback op verschillende manieren geven. Je kan een analogie maken, bijvoorbeeld naar de beoordelingen van de specialistenopleidingen, waar je ook die ernstige bevindingen hebt en zo. Daar kan je altijd nog weer op de een of andere manier bezwaar tegen aantekenen. Dan wordt er opnieuw naar gekeken en kun je er een toelichting op geven. Dan is wel gelijk duidelijk: er is iets aan de hand, maar het is nog niet meteen: aan de schandpaal. (interview directeur, UMC)

In de focusgroep met IGZ geeft een inspecteur aan dat er steeds meer ook positieve zaken worden benoemd in de inspectierapporten. Ze constateert dat er wel beweging is, maar zij kan zich voorstellen dat het veld dit nog meer zouden willen zien.

CRO project: geen oordeel maar verkenning

Zoals toegelicht is de Inspectie een thematisch toezicht gestart onder een aantal CRO's die actief zijn in Nederland. Een inspecteur van de IGZ geeft aan dat het project is gestart om te onderzoeken hoe

kwetsbaar de rol van de CRO's is. (interview inspecteur, IGZ) Volgens een andere inspecteur is er sprake van een blinde vlek in het toezicht, omdat CRO's niet verplicht worden geregistreerd.

Het CRO project is ontstaan vanwege het feit dat de sponsor en de onderzoeker goed gedefinieerd zijn, maar dat dus die gedelegeerde taak naar de CRO, dat die eigenlijk niet zo goed opgeschreven is. Die partijen hoeven zich in Nederland bij de CCMO database niet kenbaar te maken. Dus daarom was het een soort van blinde vlek. Wie zijn die CRO's die in Nederland actief zijn en wat doen ze dan precies? Hoe stemmen ze dat dan af? Zo is dat project eigenlijk ontstaan. (interview inspecteur, IGZ).

Het CRO project lijkt daarmee een vorm van thematisch toezicht te zijn dat vooral op leren is gericht. Respondenten hebben de indruk dat de focus primair gericht was op controleren. De Inspectie zou te snel met oordelen zijn gestart en zich vooraf onvoldoende hebben verdiept in de context waarin een CRO opereert. De veronderstelling bij het veld was dat de Inspectie wilde leren hoe deze wereld er in werkelijkheid uitziet, maar uiteindelijk hebben de bezoeken het karakter gekregen van een reguliere inspectie inclusief bevindingen, zonder dit expliciet vooraf te communiceren.

CRO's hebben niet het idee dat de Inspectie voldoende weet van het werk en de positie van een CRO om daar een goed oordeel over te kunnen geven. Mijn gesprekspartners geven aan dat de IGZ een inspectie heeft gedaan waar een heleboel vragen en opmerkingen uitkomen die de plank volledig misslaan. Zij zijn van mening dat dit komt omdat ze zich van tevoren niet verdiept hebben in hoe het systeem werkt. En dan denk ik: wil je als Inspectie serieus genomen worden, dan zul je je in ieder geval moeten verdiepen in je omgeving en wat daar speelt bij het toezichtobject. Ik weet dat de IGZ een paar jaar geleden heeft gezegd dat zij de CRO's in hun toezicht willen betrekken, want daar gebeurt zoveel en we weten totaal niet wat er gebeurt. En dan kan ik me voorstellen. Dus ja, daar zit nog wel een kritische kanttekening. (interview anoniem)

In het format van een regulier inspectiebezoek worden er bevindingen gedaan op grond waarvan de onder toezicht gestelde een plan van aanpak moet maken en indienen bij de Inspectie. Dat wekt de indruk dat de focus binnen dit thematische toezicht meer gericht is op controleren dan leren. De onder toezicht gestelden voelen zich daardoor niet uitgedaagd tot leren. Een medewerker van een CRO spreekt zelfs over ontgoocheling. Een andere aanpak met opmerkingen en meer dialoog zou positiever werken (interview CRO 2). Overigens, dient wel opgemerkt te worden dat een thematisch toezicht altijd ook een controlerend element in zich heeft, al was het alleen maar dat de Inspectie geacht wordt op te treden indien zij tijdens de inspectie ernstige tekortkomingen waarneemt. De vraag is of een thematoezicht inspectie ook anders gezien kan worden dan een 'gewone' inspectie. Indien een thematoezicht de bedoeling heeft om beter inzicht te krijgen in de risico's kan zij ook op leren, inclusief leren door veldpartijen, gericht zijn.

Er schuilt nog een ander risico in een thematisch toezicht dat is ingericht als reguliere inspectiebezoeken. Dergelijke inspectiebezoeken met afsluitende rapportages en bevindingen zijn zeer arbeidsintensief, waardoor het gevaar bestaat dat het moeilijk is om op korte termijn een thematisch rapport op te leveren, waarvan het veld zou kunnen leren.

De toezichthoudende actoren

Het controleren versus leren dilemma speelt niet alleen binnen de Inspectie. Ook bij het toezicht van de CCMO op de METC's en het interne toezicht in de ziekenhuisbranche is het belangrijk dat de gekozen stijl past bij de situatie. Uit de gesprekken komt naar voren dat zij wat meer afstand hebben genomen van een stijl die puur op controleren is gericht.

Het gaat om begrippen als integriteit, transparantie, controleerbaarheid. En om die begrippen waar te maken heb je honderd controlesystemen waarmee je het helemaal dichttimmerd, maar dan schiet je je doel voorbij. Onderzoekers aan de voorkant van het proces helpen, werkt beter dan aan de achterkant controleren en met het vingertje te wijzen met een politiepet op. (interview BROK coördinator)

Bij doorlopend toezicht [door de CCMO] hebben wij er voor gekozen om meer verantwoordelijkheid bij de METC te leggen. Dus niet als een politieagent zeggen dat je dit of dat moet doen, want dan krijg je straf. Maar heel duidelijk gezegd: zo is het eigenlijk ook, de verantwoordelijkheid ligt in eerste instantie bij de METC. Jullie moeten zorgen dat de kwaliteit op orde is. Wij geven dan aan waar het aan schort. Als wij in ons doorlopend toezicht zien dat er wél iets is gebeurd waar werkelijk de veiligheid van de proefpersoon in het geding is óf de integriteit van data, dan gaan wij een ander traject in. (interview medewerker 1, CCMO)

Conclusie

Zowel bij IGZ als bij de CCMO en METC's en het interne toezicht in de ziekenhuizen is het van belang een juiste balans te vinden tussen het motiveren van betrokkenen (een lerende stijl) en het aanspreken van betrokkenen indien zaken niet op orde zijn (controlerende stijl). Afhankelijk van de bevindingen kan de gekozen stijl worden aangepast.

6.6 Focus op studies in plaats van systemen/organisaties

In haar werkzaamheden is de focus van de Inspectie, zoals gedefinieerd in de WMO, met name gericht op studies. Vanuit een efficiency optiek doet de vraag zich voor of deze aanpak een juiste is gezien de omvang van het aantal studies in Nederland (ongeveer 1800 studies worden jaarlijks ingediend) en de beperkte capaciteit van de IGZ. Kan een focus op systemen of organisaties geen efficiency slag betekenen?

Er worden diverse termen gebruikt om de focus op systemen of organisaties te duiden, zoals 'toezicht op toezicht', 'systeemtoezicht' of 'focus op organisaties', die leiden tot diverse denkbelden en associaties bij respondenten. In het gesprek met een inspecteur is het idee van 'toezicht op toezicht' besproken. Dit idee is binnen de gezondheidszorg destijds gelanceerd bij het in werking treden van de Kwaliteitswet. Dit is gedeeltelijk gerealiseerd. Het veiligheidsmanagementsysteem (VMS) is een voorbeeld waarin dat is gelukt. Het VMS van ziekenhuizen wordt geaccrediteerd door het NIAZ. Indien ziekenhuizen de NIAZ accreditatie niet halen, komen zij onder verscherpt toezicht van de IGZ te staan (interview inspecteur, IGZ).

Diverse respondenten verwachten dat de Inspectie een efficiëncyslag kan maken door ook de organisatie van klinisch onderzoek mee te nemen in het toezicht. Een respondent van een UMC geeft aan ook voorstander te zijn van systeemtoezicht en af en toe daarbij dieper kijken, maar een dergelijk systeem dient dan wel gebaseerd te zijn op vertrouwen en niet op wantrouwen (interview directeur, UMC). De uitwerking van zo'n aanpak is nog niet zo eenvoudig en mede afhankelijk van wat veldpartijen daarin al hebben gerealiseerd, zeker op het gebied van datamanagement is de toegankelijkheid en uitwisselbaarheid van data een belangrijke voorwaarde. (interview vertegenwoordiger, NFU) Systeemtoezicht, het idee van toezien of de organisatie 'in control' is, vergt tevens een ander soort inspectie.²¹⁸

Een logische aanpak begint met de beoordeling van de organisatorische opzet en processen, vervolgens de werkwijze steekproefsgewijs toetst en bij negatieve bevindingen een diepergaand onderzoek indienen. Voor mensgebonden wetenschappelijk onderzoek betekent dat in mijn ogen dat je vraagt naar de inrichting van de organisatie, de aanwezigheid van een beleidsplan, hoe de indiening verloopt van onderzoek en hoe

²¹⁸ In hoofdstuk 7 wordt nog verder ingegaan op de Britse ervaringen met systeemtoezicht.

omgegaan wordt met meldingen. Zijn er waarborgen binnen de organisatie en werken die in de praktijk? Zo'n soort aanpak zou ik van een moderne Inspectie verwachten. (interview projectleider, DCTF)

Vanuit de NFU wordt opgemerkt dat zij graag zien dat de IGZ via toezicht controle gaat uitvoeren op studiesites of op 'subcontractors' (bijvoorbeeld apothekers), maar dat dit niet zou matchen met de wijze waarop de Inspectie hun handhavingsnormen toepast.

Strikt genomen, als je het GCP volgt dan moeten wij voor elke studie apart zeker stellen dat de apotheker in het UMC de zaakjes op orde heeft. Ja, dan vraag je je wel af: wat zijn we eigenlijk aan het doen? Wij zijn zelf als NFU aan het nadenken: moeten we niet veel meer naar een iets moderner manier van kwaliteitsbeheersing en die systemen kijken? Als een apotheek in Groningen het op orde heeft voor studies, in zijn algemeenheid, dan moeten daar meerdere studies probleemloos doorheen kunnen. En hoeft ik niet meer elke studie daarop te evalueren, maar moet ik met regelmaat een gedegen audit doen en die onderzoekslocatie inspecteren. En dat is een proces wat wij heel graag in gang willen zetten, zeker voor multi-center onderzoek in Nederland. Maar het staat nog haaks op hoe inspecties plaatsvinden. (interview vertegenwoordiger, NFU)

De IGZ zou handhavingsnormen primair koppelen aan studies en niet aan organisaties die klinisch onderzoek uitvoeren of daarbij gedeeltelijk betrokken zijn. Een respondent van een CRO heeft in het verleden naar de Inspectie zelfs aangegeven dat zij behoefte hebben aan een inspectiebezoek, maar er zou voor inspecties van CRO's geen wettelijke basis zijn.

Ik heb ook destijds met de inspecteur gesproken. Die heb ik gewoon gevraagd: kunnen jullie niet gewoon bij ons komen en gewoon onze organisatie doorlichten. Kom maar langs. We willen graag vanuit de inspectie iets van bevestiging, dan kunnen we dat laten zien. En één van zijn argumenten was: 'Ja, maar een CRO als organisatie is voor ons niks. Een ziekenhuis heeft een status, een bepaalde wettelijke status..' Ik kreeg de indruk dat dat het onder andere de Inspectie moeilijk maakt om daar vervolgens wat mee te gaan doen. (interview CRO 1)

Naar analogie van de ontwikkelingen in het toezicht op de kwaliteit van zorg is er binnen de Inspectie een discussie gaande om de inspecties meer op organisatieniveau in te richten.

Wat is nu de beste manier van risicogestuurd inspecteren? Zou dat mogelijk op instellingsniveau kunnen zijn? Waar zitten nu de grote risicopunten? Misschien toch bij de academische centra, de topklinische centra en de algemene ziekenhuizen die onderzoek uitvoeren. Dan kunnen we wellicht meer focussen op die aanbieders en dan voornamelijk de *high risk* studies, waar de Raad van Bestuur sponsor is. "Hoe is dat nu georganiseerd in dat centrum?" Dan kijk je iets meer systeemniveau naar dat ziekenhuis of naar dat centrum, in plaats van dat je alleen op studieniveau kijkt. (interview inspecteur, IGZ)

En misschien moet je wel zeggen: ik kijk naar de opdrachtgever, naar de sponsor van de studie, en hoe die functioneert. En of die het allemaal op orde heeft en alles goed geregeld heeft voor die studie. Of ik kijk naar zo'n CRO die hele grote taken overneemt, of die het goed doet. En dat hoeft dan niet studiespecifiek te zijn, dat kun je ook in generieke termen doen. (interview inspecteur, IGZ)

Enkele inspecteurs verwijzen naar het idee van dashboards (een beknopt overzicht van belangrijke performance data en plus- en minpunten) zoals dat is ontwikkeld voor het monitoren van de kwaliteit van zorg van ziekenhuizen. Dergelijke dashboards zouden ook voor klinisch onderzoek ontwikkeld kunnen worden, zowel voor onderzoekslocaties als voor sponsors en CRO's. Een dashboard levert een risicoprofiel op van de organisatie op basis waarvan de Inspectie haar toezichtcapaciteit gericht kan inzetten.

Daarnaast zou het toezicht op WMO-plichtig onderzoek kunnen aansluiten bij de jaargesprekken tussen de IGZ en ziekenhuizen. Dit vergt echter wel goede afstemming met andere programma's binnen de IGZ, maar hiermee is al eerder ervaring opgedaan.

Twee jaar geleden hebben we op basis van inspecties in academische centra een afsluitend gesprek gedaan op het niveau van de Raad van Bestuur om te zien of ze in control waren. We willen er weer naar gaan kijken om in het toezichtpalet toe te voegen, omdat het goed werkte. (focusgroep IGZ)

Een systeembenadering betekent niet op voorhand dat de IGZ minder wil gaan inspecteren. Inspecteurs hebben moeite met het idee van communicerende vaten, omdat naar hun oordeel de Inspectie zich niet kan terugtrekken als het veld meer zaken zou oppakken. Een meer systeemgerichte aanpak kan wel gevolgen hebben voor de werkwijze van de Inspectie, maar inspecteurs verwachten niet direct dat dit leidt tot minder inspectiewerk, mede ook omdat de Inspectie op dit moment al niet veelvuldig in het veld aanwezig is.

Het blijft natuurlijk wel ons toezichtveld. Je kunt wel zeggen: het wordt door de Raad van Bestuur verder opgepakt, dat is zeker een goede ontwikkeling, maar dat betekent niet dat we daar dan niet meer gaan inspecteren omdat zij er zelf mee bezig zijn. Dus dat zie ik niet zo direct. Het is dan een afweging van hoe we willen werken: van breed werken (een volledige GCP inspectie) en dan minder verschillende organisaties zien of smaller kijken (korte inspectie met focus op één onderwerp) waarbij je niet de hele studie overziet maar wel op meer plekken (d.w.z. bij meer organisaties) komt? Dat is ook een afweging in de discussie die wel interessant is. (interview inspecteur, IGZ)

Een respondent beaamt ook dat het een goed idee is om beide mogelijkheden, studie- en systeemgericht, naast elkaar te laten bestaan.

Wij hebben ontzettend veel geleerd van die inspectie in de diepte. En die was er misschien ook wel gekomen als er geïnspecteerd was op: hebben jullie als ziekenhuis het systeem [op orde]? Want dan ga je één studie monitoren, wat zij gedaan hebben, of je gaat het hele systeem auditen. En ik denk dat je een beetje van beide moet doen. Of misschien soms het één en soms het ander. En dat je van beide kunt leren. (interview arts-onderzoeker, topklinisch ziekenhuis)

Onder toezicht gestelden bepleiten om bij systeemtoezicht gebruik te maken van vormen van certificering of visitatie. De NFU overweegt om zelf studiesites te certificeren. Andere genoemde opties zijn NIAZ accreditaties en de visitaties en accreditaties van beroepsverenigingen (interview Raad van Bestuur topklinisch ziekenhuis). Sommigen doen de suggestie dat de Inspectie zelf een dergelijk keurmerk zou kunnen afgeven aan een organisatie die zijn zaken op orde heeft (interview medewerker 3, CCMO). Als de private kant van het toezicht steviger wordt gemaakt, kan wellicht de bestuursrechtelijke kant van de Inspectie lichter worden of anders worden ingericht. Volgens een respondent van een UMC is de kans daarop klein en wordt het probleem slechts verplaatst, omdat de Inspectie zich niet kan terugtrekken. "Dus het enige wat je bereikt is verdubbeling" (interview directeur, UMC). In plaats van accrediteren zouden belangenorganisaties een grotere rol kunnen spelen in het stimuleren om meer van elkaar te leren. Organisaties kunnen van elkaar leren en zouden "elkaar niet moeten beconcurreren op de manier waarop je de veiligheid hebt geborgd voor patiënten" (interview directeur, UMC).

Conclusie

De wettelijke taak van de Inspectie zoals verankerd in de WMO maakt dat de primaire focus is gericht op studieniveau. Diverse betrokken partijen benoemen dat een inspectie op organisatieniveau een meerwaarde kan bieden en een efficiencyslag kan opleveren.

6.7 Toezicht op multi-center onderzoek (internationale context)

Bij het toezicht op multi-center onderzoek in een internationale context spelen diverse aandachtspunten, vanwege een mengeling van nationale en internationale elementen. De aard en omvang van deze aandachtspunten worden hieronder belicht. Nagegaan wordt of deze aandachtspunten van invloed zijn op de rolinvulling en uitvoeringsmogelijkheden van de Inspectie op nationaal niveau.

Reikwijdte nationale inspectie

Bij lopend internationaal onderzoek kan de IGZ het deel dat binnen het Nederlandse grondgebied plaatsvindt inspecteren. Minder duidelijk is de reikwijdte van een nationale inspectie over het deel van de studie dat elders wordt uitgevoerd. De vraag is wat gaat een CRO of sponsor doen met een bevinding die verder reikt dan het Nederlandse deel van de studie. Een aantal bevindingen wordt overgenomen en verwerkt in een verbeterproces, maar het kan ook voorkomen dat een bevinding ter discussie wordt gesteld, omdat het onwenselijk zou zijn als deze het karakter krijgt van een internationale norm. Daarvoor zou eerst meer afstemming nodig zijn (interview CRO 2). Indien de onder toezicht gestelde niet is overtuigd van een bevinding bestaat het gevaar dat de motivatie om te leren en zaken aan te pakken gering is:

Er zijn wel acties ondernomen en die staan er dus wel in. Maar het heeft weinig gemotiveerd om echt een grondige doorlichting te voeren van onze organisatie. En het is niet omwille van de mening van de Nederlandse Inspectie dat wij nu plotseling alle mogelijke procedures gaan bijwerken op basis van een bevinding voor welke geen correcte referentie of vereiste werd aangegeven. We werken niet alleen voor Nederland. Wij werken wereldwijd en we werken met globale procedures die in lijn zijn met ICH-GCP, Europese richtlijnen en die niet in conflict treden met lokale (*in casu* Nederlandse) wetgeving. (interview CRO 2)

Indien een internationaal opgezet onderzoek deels in Nederland plaatsvindt, valt dat deel van de uitvoeringshandelingen onder de Nederlandse wetgeving. Volgens een jurist van de IGZ is het lastig om de verrichter op tekortkomingen aan te spreken die de hele studie betreffen.

Je kan de verrichter in het buitenland wel aanspreken, alleen de kans dat je antwoord krijgt dan wel dat hij het gaat aanpassen dat wordt weer een ander verhaal. Je kan natuurlijk altijd een collega toezichthouder in het buitenland informeren. Zeker in Europa is dat goed mogelijk. Als je meer sanctiemogelijkheden gaat krijgen, er van uitgaande dat dat deels een bestuurlijke boete is, dan kan je die ook opleggen, maar ik zie een hoop beren op de weg voor wat betreft het opleggen en eventueel innen in het buitenland. (interview jurist IGZ)

Bij de beoordeling van internationaal multi-center onderzoek door toetsingscommissies doet zich een vergelijkbaar probleem voor. Dan is er niet zo veel ruimte om dingen te laten veranderen.

Bij internationaal onderzoek dat wordt gesponsord door een firma, is het heel lastig om het protocol überhaupt aangepast te krijgen. "Want het is al goedgekeurd en de studie loopt al in andere landen." Wat je vaak ziet is dat de patiënteninformatie heel lang is, soms meer een contract, en niet goed vertaald is in het

Nederlands. De kwaliteit van de patiënteninformatie bij een dergelijke studie vind ik niet altijd beter dan die van zelf geïnitieerd onderzoek. (interview secretaris, METC 1)

Een oplossingsrichting zou kunnen zijn een meer Europese benadering. Zo'n benadering kan behulpzaam zijn de nationale en internationale behoeften goed te koppelen. Hierbij kan de aanpak bij geneesmiddelenbewaking als voorbeeld dienen.

Voor het onderdeel farmacovigilantie, geneesmiddelenbewaking, heb je voor ieder bedrijf een persoon, dat is de EU-QPPV, de European Quality Person for Pharmaco Vigilance. Die zit in een land. En de afspraak binnen de EMA is dat alle landen hun eigen EU-QPPV's inspecteren. Zo'n EU-QPPV resideert dan bijvoorbeeld in Nederland voor een wereldwijde organisatie. Dat ieder land dat voor zijn grondgebied doet, één keer per drie jaar. Voor klinisch onderzoek heb je zo'n persoon niet en is het daarmee ook niet mogelijk. Terwijl ik denk dat het wel een goede benadering is, de Europese benadering. Want dan zijn nationaal en internationaal maximaal aan elkaar verbonden. (interview inspecteur, IGZ)

Problemen bij start van onderzoekssites

Volgens respondenten uit het veld is Nederland traag in het includeren van onderzoekssites voor een multi-center studie nadat de initiële goedkeuring door een METC's heeft plaatsgevonden.

Kijk, een initiële toets bij een METC kan relatief snel gaan, maar voordat je dan – zeker in multi-center studies, met alle Raden van Bestuur overeenstemming hebt en je daadwerkelijk kan beginnen, dan ben je een eind verder. Ik weet dat de CCMO, dat was in 2011 ergens denk ik, met een presentatie kwam, waarin duidelijk was dat als het gaat om de eerste goedkeuring, Nederland een van de snelste landen is. Maar als je kijkt wanneer het laatste centrum in Nederland kan starten in een multi-center studie, dan zijn wij de langzaamste van heel Europa. (interview bestuurder, ACRON)

Eén van de redenen is dat er teveel en onnodig toezicht vanuit de instelling (de lokale toetsing) plaatsvindt en dat kost tijd. Op lokaal niveau blijkt dat actoren niet durven te vertrouwen op een oordeel van een andere toetsingscommissies of menen ook een eigen oordeel te moeten vormen.

Tussen METC's, of tussen METC's en wetenschapscommissies. Tussen Raden van Bestuur en instellingleidingen en weer METC's van andere instellingen. Iedereen gaat dingen dubbel doen of accepteren geen oordeel van de ander. (interview medewerker 1, CCMO)

Het beeld dat er problemen zijn met het tijdig includeren van proefpersonen bij multi-center onderzoek kwam ook naar voren tijdens beide studies uit het CRO-project, waarbij de inspectiebezoeken zijn geobserveerd. Er werden minder proefpersonen in Nederland geïnccludeerd dan het onderzoeksprotocol beoogde, bijvoorbeeld doordat het lang duurde voordat op lokaal niveau ook toestemming werd verleend.

Uitvoeringspraktijk

Op de werkvloer betekent het uitvoeren van internationaal onderzoek dat het moet voldoen aan meerdere wetgevende kaders: de Nederlandse WMO, de Europese regelgeving en de FDA eisen. Medewerkers ervaren dit als arbeidsintensief, waarvan de meerwaarde niet duidelijk is. (interview verpleegkundig specialist, UMC) Voor de uitvoeringspraktijk zou het handig zijn om bij indiening geen scheiding aan te brengen tussen nationaal en internationaal onderzoek.

Dus geen scheiding tussen nationaal en internationaal, want dat werkt alleen maar verwarrend voor vooral onderzoekers. Want de ene keer, als je onderzoeker (uitvoerder) bent, moet je het linker poortje hebben en

dan moet je bepaalde dossiers aanleveren. En doe je met een studie mee van een sponsor, dan moet je het andere poortje hebben en moet je andere dossiers inleveren. (interview senior beleidsmedewerker, Nefarma)

Conclusie

Bij multi-center onderzoek speelt de vraag of een toetsingscommissie nog het protocol kan laten wijzigen en wat de reikwijdte is van bevindingen van een nationale inspectie. Tevens is het traag includeren van onderzoekssites én proefpersonen bij multi-center onderzoek een probleem dat mede wordt veroorzaakt door het toezicht vanuit de instelling. Het voldoen aan meerdere nationale en internationale wetgevende kaders blijkt in de praktijk arbeidsintensief te zijn.

6.8 Handhavinginstrumenten

Inspectie

De handhavinginstrumenten bij WMO plichtig onderzoek op basis van wet- en regelgeving zijn beperkt. De METC beschikt over het zware sanctiemiddel van het stopzetten van een studie. De IGZ kan een aantal sanctiemiddelen inzetten zoals het constateren van bevindingen en het eisen van een plan van aanpak. De IGZ kan voor geneesmiddelenstudies geen gebruik maken van het 'dwangmiddel' van openbaarmaking, omdat deze beperking in de Europese richtlijn (2001/20/EG) is opgenomen. De publiekrechtelijke toezichthoudende organen beschikken over een beperkt arsenaal aan handhavinginstrumenten en het middengebied van de toezichtpiramide ontbreekt, zoals een boete, verscherpt toezicht en openbaarmaking.

Uit de interviews met inspecteurs wordt duidelijk dat er behoefte bestaat aan meer instrumenten in het zogenaamde middengebied, zoals een boete. Zeker omdat vanuit het strafrecht het Openbaar Ministerie alleen in actie komt bij ernstige voorvallen en er sprake is van serieuze verwijtbaarheid, zoals opzet of grove nalatigheid. Het ontbreken van een breed arsenaal aan instrumenten maakt dat de Inspectie mogelijk niet effectief kan optreden tegen tekortschietende onder toezicht gestelden.

Er zijn een aantal artikelen in de WMO die strafrechtelijk bestraft kunnen worden. Bijvoorbeeld protocollen die niet bij de METC zijn voorgelegd voor een positief oordeel maar wel uitgevoerd worden, dan kan strafrechtelijke vervolging plaatsvinden. Meldingen die strafrechtelijk bestraft kunnen worden, zijn met Bureau Opsporing besproken en ook bij het OM voorgelegd. Het probleem is dat het OM een eigen prioritering heeft om zaken op te pakken. Als je onze casussen vergelijkt met andere zaken waar het OM mee bezig is, scoren onze zaken niet hoog. We hebben dus wel strafrechtelijke maatregelen die genomen kunnen worden, maar dan moet het wel heel ernstig zijn voordat het OM dit oppakt. Het opleggen van een bestuurlijke boete kunnen we niet op basis van de WMO. (interview inspecteur, IGZ)

Bij de WMO heb je die beboetbaarheid niet, dus dan zit je in het strafrecht. Als het OM niet geïnteresseerd is, dan kom je daar helemaal niet terecht. Dus kun je het ook niet toetsen. Dus kom je ook niet met elkaar op dat niveau in gesprek. (interview inspecteur, IGZ)

We zitten nu bijvoorbeeld een beetje met datamanipulatie in onze maag en het OM pakt dat vaak niet op en het is wel een strafbaar feit. Maar het is heel moeilijk voor het OM om dat precies vast te leggen enzo. Fraudeonderzoeken zijn vaak moeilijke onderzoeken en de vraag is of je dat oplost door te zeggen: 'Dan gaan we het wel zelf doen en dan verzinnen we een soort gelijk iets in de WMO of dat je dan tegen hetzelfde probleem als het OM aanloopt en dat de bewijslast gewoon heel lastig is.' Dus dat zijn van die dingen waar je een beetje naar kijkt. (interview inspecteur, IGZ)

CCMO

Ook bij CCMO zijn de handhavingsmogelijkheden beperkt – alleen intrekking van de erkenning van een erkende METC. In praktijk is wel gewerkt met een soort van onder curatele stelling of het staken van tijdelijke werkzaamheden, al is dat wettelijk niet geregeld. CCMO probeert meer samen op te trekken, dan van bovenaf ‘rode kaarten’ uit te delen (interview medewerker 1, CCMO).

Daar waar de uitvoerder in gebreken is gebleken, dan komt de IGZ om de hoek kijken. Als blijkt dat de onderzoeker wel volledig is geweest in het verstrekken van de informatie en de METC heeft dat niet adequaat beoordeeld, dan kunnen wij optreden richting een METC. Overigens is dat nog vrij beperkt. In de wet staat wat je allemaal kan doen om erkenning van een METC in te trekken, maar dan krap je nog wel eens achter de oren. Niet dat dat vaak aan de orde is, voor alle duidelijkheid. Dus je ziet soms wel eens dat zo'n METC niet functioneert en dan proberen wij op te treden en daarbij te zorgen dat de procedures verbeteren. Hierbij moet ik wel zeggen dat de wet ons daar weinig middelen toe geeft. (interview medewerker 1, CCMO)

Conclusie

Er is vooral bij de Inspectie behoefte aan meer handavingsinstrumenten voor het effectief kunnen uitvoeren van hun toezichtstaak.

6.9 Conclusie

Het bestuursrechtelijke toezicht op de uitvoering van het onderzoek is minder sterk ontwikkeld dan het toezicht vooraf, waarbij het onderzoeksprotocol wordt beoordeeld. Het lijkt erop dat de METC's te weinig capaciteit hebben om de veelheid aan meldingen goed te volgen en daarnaast ontbreekt de juiste contextinformatie om de ernst van de melding te beoordelen. Dit is een punt bekend uit eerdere wetevaluaties en onderzoek. In hoofdstuk 5 is reeds besproken dat niet helder is wie nu de verantwoordelijkheid draagt voor toezicht op de uitvoering. In afwachting van de implementatievoorstellen voor de nieuwe EU verordening wordt nader bezien welke mogelijkheden er zijn om bovengenoemde praktijksituatie te verbeteren.

In het toezicht op WMO-plichtig onderzoek worden de handavingsnormen sterk bepaald door het wettelijk kader. In vergelijking met het toezicht op de kwaliteit van zorg zijn de wettelijk normen minder open geformuleerd en is het toezicht daardoor minder sterk afhankelijk van veldnormen. Dit betekent nog niet dat daarmee de referentienormen niet meer ter discussie kunnen staan. Veldspelers vinden in een aantal gevallen dat de Inspectie de normen te streng toepast (onvoldoende rekening met de impact van een afwijking van een norm) of normen die bedoeld zijn voor geneesmiddelenstudies opgezet vanuit de industrie ook toepast op *investigator initiated* geneesmiddelenstudies. Overigens zijn er ook respondenten die aangeven dat (in het verleden) normen onvoldoende aan *investigator initiated* studies werden opgelegd. Doordat referentienormen vooral procedureel van aard zijn, kan het lastig zijn voor de Inspectie om deze toepassen bij een inhoudelijk oordeel over een afwijking van de norm. Bij toepassing loopt de Inspectie het risico dat de bewijslast bij de toezichthouder komt te liggen.

Bij de Inspectie ligt er een sterke focus op procedures. Dit is deels eigen aan klinisch onderzoek gericht op het voorkomen van schade aan proefpersonen en het garanderen van de datavaliditeit. Dit betekent dat het handelen conform het protocol erg belangrijk is, omdat anders data niet goed met elkaar vergeleken kunnen worden. Volgens het veld houdt de Inspectie in haar oordeel minder rekening met de mate van risico en komt een overall beoordeling bij een inspectie niet goed uit de verf. Een koppeling tussen risico's en de impact daarvan op de veiligheid en datavaliditeit is van belang.

De inrichting van de informatie-uitwisseling tussen toezichthoudende actoren en binnen de toezichthouder functioneert nog niet optimaal, al zijn er wel verbeteringen doorgevoerd. Het incidententoezicht kent een toenemend aantal meldingen en daarmee de werklast van inspectie. Een controlerende stijl van de Inspectie zou goed kunnen passen bij incidententoezicht naar aanleiding van melding of incident. De vraag rijst of deze stijl ook past bij thematisch toezicht en reguliere inspectiebezoeken. Veldspelers bepleiten dat de Inspectie een meer lerende stijl hanteert en als aanjager of stimulator optreedt door in algemene termen belangrijke bevindingen terug te geven aan het veld zodat zij hiermee aan de slag kunnen gaan.

Er worden voorstellen gedaan om de beperkte capaciteit effectiever in te zetten, zoals het hanteren van een 'lichtere' METC-procedure voor het beoordelen van minder ingrijpende interventies. Een ander voorbeeld is de scope van de inspectie meer te richten op de organisatie van het klinisch onderzoek.

Er is geen reden om te twijfelen aan de instrumentele effectiviteit van het toezicht bij ernstige incidenten. Er bestaat wel een gevaar dat de institutionele effectiviteit van de IGZ wordt aangetast. Het ontbreken van eenduidige handhavingsnormen, de sterke focus op procedures, de op studies gerichte aanpak en de kritiek uit het veld dat het toezicht te controlerend is en het beperkte handhavingsinstrumentarium kan het gezag van de Inspectie aantasten. Daarnaast maakt de internationale context van klinisch onderzoek het toezicht extra complex zoals verder zal worden geschetst in hoofdstuk 7.

7. Internationaal

Internationale wet- en regelgeving reguleert en harmoniseert grotendeels de uitvoering van klinisch onderzoek. Alle landen hebben echter ook een traditie van nationale wet- en regelgeving die leidend is in hoe er verder invulling gegeven wordt aan deze internationale wet- en regelgeving. De invloed van zowel internationale als nationale wet- en regelgeving werkt ook door in de wijze waarop het toezicht wordt vormgegeven. In dit hoofdstuk zal dit nader uitgewerkt worden. Hierbij belichten de rol en invloed van de EMA in het internationale speelveld (paragraaf 7.2) en tonen we aan de hand van voorbeelden hoe het toezicht op geneesmiddelenonderzoek in andere landen wordt vormgegeven (paragraaf 7.3).

7.1 Internationale harmonisatie bij geneesmiddelenonderzoek

De implementatie van de Europese richtlijn (2001/20/EG) had als doel om geneesmiddelenonderzoek met mensen in Europa te uniformeren en harmoniseren.²¹⁹ De implementatie heeft als gevolg gehad dat het bewustzijn voor de eisen aan de uitvoering van een geneesmiddelenonderzoek bij alle lidstaten vergroot is. Dit heeft er voor gezorgd dat de infrastructuur voor geneesmiddelenonderzoek en de naleving van de ICH-GCP-richtsnoer verbeterd is.²²⁰ Echter, verschillende artikelen en rapporten stellen dat het beoogde effect van harmonisatie niet volledig behaald is.²²¹ De implementatie van de richtlijn gaat gepaard met blijvende verschillen op internationaal niveau.²²² De lidstaten hadden een periode van 36 maanden om de richtlijn in hun nationale wet- en regelgeving op te nemen. De Europese Commissie publiceerde echter pas een maand voor de deadline richtlijnen betreffende de implementatie van de GCP-richtlijn, waardoor de lidstaten individueel al wettelijke bepalingen op basis van de richtlijn hadden ontwikkeld. Dit is volgens The Academy of Medical Science de voornaamste reden voor de inconsistente implementatie van de richtlijn in de verschillende lidstaten.²²³

Er wordt bijvoorbeeld in de verschillende EU lidstaten een andere definitie van de term ‘investigational medicinal product’ gehanteerd.²²⁴ Dit blijkt uit een onderzoek in 10 EU-landen.²²⁵ Uit dit onderzoek blijkt dat van deze landen alleen Oostenrijk de definitie direct vanuit de richtlijn (2001/20/EG) overgenomen heeft. De andere landen hebben wel een vergelijkbare definitie, maar deze is niet precies hetzelfde. Dit kan tot problemen leiden voor multinationale klinisch onderzoeken wanneer een geneesmiddel in het ene land wel en in het andere land niet als ‘investigational medicinal product’ aangemerkt wordt.²²⁶ In reactie op dit probleem heeft de Europese Commissie een richtlijn ontwikkeld betreffende ‘investigational medicinal products’ en ‘non-investigational medicinal products’ om de nationale regelgevingen verder te harmoniseren.²²⁷

Daarnaast is een belangrijk aandachtspunt het stroomlijnen van de aanvragen voor de multi-center onderzoek. De ervaring laat zien dat de EU Richtlijn (2001/20/EG), die gezamenlijke regels voor de

²¹⁹ EC 2009.

²²⁰ EMA 2007.

²²¹ EC 2009; Hernandez et al. 2009; EFGCP 2009; AMS 2011; Gluud et al. 2012.

²²² Hartman & Hartmann-Vareilles 2006; EC 2009; AMS 2011; Gluud et al. 2012.

²²³ AMS 2011.

²²⁴ EMA 2007; EG 2009; AMS 2011; Gluud et al. 2012.

²²⁵ Gluud et al. 2012.

²²⁶ EC 2009; AMS 2011; Gluud et al. 2012.

²²⁷ EC 2011.

autorisatie van geneesmiddelenonderzoek uiteenzet, verschillend worden toegepast door de nationale bevoegde autoriteiten van de lidstaten.²²⁸ Omdat aanvragen getoetst worden aan divergente nationale wetgevingen kan het voorkomen dat verschillende landen tot een ander besluit komen of andere aanpassingen vereisen met betrekking tot de aanvraag voor een multi-center geneesmiddelenonderzoek.²²⁹ Ten behoeve van het stroomlijnen van deze aanvragen heeft de Heads of Medicines Agency de Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) geïmplementeerd.²³⁰ Hiermee kan de aanvraag voor een multi-center geneesmiddelenonderzoek worden gecoördineerd.

De richtlijn had ook ten doel de beoordeling door ethische commissies te harmoniseren. De landen hebben echter op basis van hun bestaande systeem en traditie aansluiting gezocht bij de richtlijn. Met als gevolg dat de samenstelling en de organisatie van de ethische commissies per land verschillend is gebleven.²³¹ In Nederland staat bij de toetsing van geneesmiddelenonderzoek bijvoorbeeld de visie centraal dat wetenschap en ethiek niet los van elkaar gezien kunnen worden. Deze twee aspecten komen daarom samen in een geïntegreerde beoordeling. Deze inhoudelijke toetsing van geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd door een gedecentraliseerde METC.²³² Daarnaast vindt in Nederland een marginale toetsing plaats door de CCMO of VWS (zie hoofdstuk 2). Dit in tegenstelling tot andere Europese landen, zoals het Verenigd Koninkrijk (VK) en Italië waar de ethische en methodologische aspecten door losstaande instanties getoetst worden alvorens een geneesmiddelenonderzoek van start kan gaan (zie paragraaf 7.3).²³³

7.2 EMA

De nationale inspectieorganen zijn niet alleen verantwoordelijk voor de nationale inspecties vóór, tijdens of na de uitvoering van klinische proeven, maar ze dragen ook bij aan internationale inspecties in het kader van de toetsing van aanvragen voor een handelsvergunning of als vervolg op het verlenen van een handelsvergunning - bijvoorbeeld het verzoek van de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA om een inspectie in het kader van de gecentraliseerde procedure.

Sinds 1995 is de EMA verantwoordelijk voor de wetenschappelijke beoordeling van de aanvragen voor EU handelsvergunningen voor humane en veterinaire geneesmiddelen in de gecentraliseerde procedure. De EMA is verantwoordelijk voor de coördinatie van het EU veiligheid-bewakingsstelsel ('*pharmacovigilance*') voor geneesmiddelen. Zij controleert voortdurend de veiligheid van geneesmiddelen via het EU-netwerk en kan actie ondernemen als uit informatie blijkt dat de balans tussen voordelen en risico's van een geneesmiddel is veranderd sinds het werd goedgekeurd.

De GCP-inspecties, aangevraagd door de CHMP en gecoördineerd door de EMA, zijn gezamenlijke inspecties die op routine of op basis van een oorzaak door inspecteurs van tenminste twee verschillende lidstaten wordt uitgevoerd²³⁴. Inspecteurs die betrokken zijn bij een gezamenlijke inspectie dienen het eens te worden over de conclusies van de inspectie die is verricht, hoewel er soms verschillen zijn in de manier waarop bevindingen worden beoordeeld door elke lidstaat. (interview EMA)

²²⁸ EC 2009.

²²⁹ EC 2009; CTFG 2010; AMS 2011; Gluud et al. 2012.

²³⁰ CTFG 2010.

²³¹ Hernandez et al. 2009; De Weerd 2013.

²³² Lekkerkerker 2013.

²³³ De Feo et al. 2012; De Weerd 2013.

²³⁴ EMA 2009-2013.

Sinds 2008 stelt *GCP Inspectors Working Group* van de EMA jaarverslagen op die toegankelijk zijn voor het publiek via haar website. Deze rapporten bevatten statistieken van de uitgevoerde inspecties en er wordt geaggregeerde informatie gegeven over de bevindingen van de inspecties. Art. 15 (2) van de Richtlijn 2001/20 / EG bepaalt dat GCP inspectierapporten niet openbaar gemaakt mogen worden, maar alleen door lidstaten, ethische commissies of EMA opgevraagd kunnen worden indien daar een goede reden voor is.

Van 2008 tot 2013 zijn er respectievelijk 50, 43, 69, 46, 71, 83 inspecties uitgevoerd. Relatief vinden de meeste inspecties plaats bij geneesmiddelenstudies binnen de EU/EEA/EFTA. De afgelopen drie jaar betroffen deze inspecties 37% van het totaal aantal GCP-inspecties. Daarnaast vinden veel inspecties plaats in de United States (18-26%) en in Midden Oosten/Azië/Pacific (10-17%). De overige inspecties worden uitgevoerd in Afrika, Zuid-Amerika, Australië, Canada en Oost-Europese landen die niet tot de EU behoren. Voor het overgrote deel worden klinische onderzoeksites geïnspecteerd. Per jaar worden een klein aantal inspecties uitgevoerd bij sponsors, CRO's en laboratoria.

De *EU-GCP Inspectors Working Group* (EU-GCP IWG) komt op een regelmatige basis, vier keer per jaar, bijeen voor de duur van twee of drie dagen. De EMA biedt secretariële ondersteuning aan deze groep. Tijdens de reguliere vergaderingen van de *EU-GCP IWG* worden verschillende onderwerpen besproken, zoals de laatste ontwikkelingen in de regelgeving en richtlijnen en over kwesties die zijn vastgesteld tijdens de nationale en/of EMA inspecties. Inspecteurs bespreken ook hoe bevindingen worden geïnterpreteerd en hoe deze te graderen, wat hun impact is en tot slot hoe een geharmoniseerde aanpak van de toepassing van GCP kan worden gerealiseerd.

Er zijn enkele verschillen in de manier waarop bevindingen worden gegradeerd. Het harmoniseren hoe bevindingen worden ingedeeld in de hele EU kan een uitdaging zijn, vanwege verschillende culturen en verschillende persoonlijkheden van de inspecteurs. Echter, de EMA zorgt ervoor dat de EU GCP inspecteurs regelmatig oefenen hoe GCP inspectie bevindingen kunnen worden gerangschikt. Dit gebeurt niet alleen tijdens de jaarlijkse workshops, maar ook tijdens de GCP IWG vergaderingen. Alhoewel er niet altijd overeenstemming is over de gradatie van de bevindingen, is er altijd wel consensus over de impact van de bevindingen. Bovendien is er altijd consensus onder de EU GCP inspecteurs over de conclusie van de inspectie uitkomst, d.w.z. of een trial conform GCP is uitgevoerd of niet en of de gegevens uit klinische studies betrouwbaar zijn. (interview EMA)

De *Inspectors Working Group* bereidt tevens *reflection papers* voor over verschillende belangrijke onderwerpen, biedt een on-line basis training en jaarlijkse workshops. Tevens worden gezamenlijke bijeenkomsten met stakeholders georganiseerd over actuele onderwerpen. De *EU-GCP IWG* publiceert ook *reflection papers* en vragen en antwoorden die verduidelijken hoe de Europese inspecteurs samen met de EMA de toepassing van GCP interpreteren. De *reflection papers* zijn behulpzaam voor inspecteurs en onder toezicht gestelden, omdat zij een duidelijke omschrijving geven van de verwachtingen van de *EU-GCP IWG* en hoe de GCP-principes toegepast dienen te worden. Onlangs is er bijvoorbeeld een *reflection paper* gepubliceerd over *risk based quality management* in klinische studies. Deze discussienota kwam via diverse consultatierondes, op basis van consensus, tot stand. (interview EMA) Doordat de EMA procedures gericht zijn op consensus kan het soms lang duren voordat *reflection papers* worden aangenomen.

Ik denk dat het een langdurig proces is om overeenstemming te bereiken over een *reflection paper* en soms weten we niet waarom sommige discussies zo lang duurden. Het is nuttig om consensus te krijgen, maar er is schaduwzijde aan de manier waarop het gebeurt. Een project kan eenvoudig zijn en een andere keer duurt het langer omdat er enige onenigheid is; het hangt af van het onderwerp. Meestal is er onenigheid omdat de lidstaten situaties of regelgeving anders interpreteren of sommige lidstaten worden beperkt door hun nationale wettelijke eisen. Neem bijvoorbeeld de geïnformeerde toestemming; een lidstaat staat het toe dat

verpleegkundigen de informed consent procedure mogen afhandelen. Een ander voorbeeld is gerelateerd aan bijlage 13 van de GMP waarin wordt gesteld dat de vervaldata niet op het etiket hoeft, maar in sommige lidstaten is in de nationale voorschriften opgenomen dat de vervaldata verplicht is op Investigational Medicinal Products. (interview inspecteur, MHRA).

Daarnaast organiseert de EMA elk jaar een training workshop voor GCP-inspecteurs. De workshops worden reeds 10 jaar georganiseerd en inmiddels worden hiervoor ook niet-EU-inspecteurs uitgenodigd. Meer dan honderd deelnemers van over de hele wereld, waaronder de Amerikaanse FDA en de WHO, hebben deelgenomen en tevens afgevaardigden van regelgevende instanties van derde wereld landen. Tijdens de workshops wisselen de GCP-inspecteurs van gedachten over de verschillende benaderingen van inspecties, leren over de laatste ontwikkelingen in het veld en tijdens de *breakout*-sessies nemen zij deel aan groepsdiscussies over specifieke case studies. Deze workshops bieden een uitstekende gelegenheid voor internationale samenwerking en netwerken. (interview EMA) De verschillende rapporten en documenten, die beschikbaar zijn via de EMA-website zijn, geven aan dat de EMA hoge prioriteit geeft aan transparantie, de mogelijkheden van afstemming en het leren door alle deelnemende partijen en het voorkomen van redundantie.

Sinds juli 2009 werken de EMA en de FDA nauw samen in het zogenaamde EMA-FDA GCP initiatief om hun werkzaamheden te harmoniseren en hun internationale samenwerking op het gebied van geneesmiddelenbewaking te versterken. Belangrijke doelen van het initiatief zijn het uitwisselen van informatie over geplande en uitgevoerde de inspecties, het uitvoeren van parallelle of gezamenlijke GCP-inspecties en het delen van informatie over de interpretatie van GCP. Het uiteindelijke doel is het verbeteren van het bereik van inspectie, het efficiënter inzetten van de beschikbare inspectiemiddelen, het verminderen van de belasting voor de geïnspecteerden en het harmoniseren van de inspectie aanpak. Er wordt regelmatig informatie uitgewisseld en er is een tweemaandelijks telefonisch contact tussen het EMA en de FDA. (interview EMA)

Een inspecteur van de IGZ geeft aan dat het voor risicogestuurd toezicht het beste zou zijn om informatie over geneesmiddelenstudies internationaal te bundelen in een database, welke ook informatie en indicatoren op basis van eerdere inspecties bevat.

Ik vind dat er één centrale Europese database moet komen, waar naast alle trials en meldingen ook de inspectieresultaten in komen.²³⁵ En die mag best decentraal gevuld worden, dus dat moet je heel handig doen. Maar niet allemaal verschillende databases. En dat ook er ook echt gegevens uitgehaald kunnen worden voor risicogestuurd toezicht, op een geautomatiseerde manier. Dat je gewoon kan zeggen: ik wil nu op die en die indicatoren die studies door. En dat je daar gewoon statistieken op los kunt laten en dat je daar dan met een risicomodel achter kunt gaan zitten en zeggen: waarom gaan we nou waar kijken? (interview inspecteur, IGZ)

De programmadirecteur GCP bij IGZ houdt een pleidooi voor één centrale Europese database. Het ontbreken van een toegankelijke database die snel analyses kan genereren ten behoeve van het risicogestuurde toezicht is een zwakke plek in het toezicht. En dit terwijl de Inspectie bij een onder toezicht gestelde eist dat de data correct bewaard worden en eenvoudig beschikbaar zijn.

In het geval van GCP-inspecties, met betrekking tot de inspecties op verzoek van de CHMP in het kader van de EMA-activiteiten, zijn inspectierapporten in het Engels geschreven, tenzij de landelijke

²³⁵ De nieuwe EU verordening regelt een nieuwe database als opvolger van de EudraCT database. In hoeverre inspectieresultaten daarin beschikbaar zijn, is nog niet duidelijk.

regelgeving vereist dat dit in de eigen taal geschied. Voor de andere GCP-inspecties uitgevoerd door de lidstaten worden de rapportage van de bevindingen en conclusies opgesteld in de taal van het land waar de inspectie is uitgevoerd. Door deze taalbarrière is er een gebrek aan directe toegankelijkheid van informatie voor de inspecteurs van de lidstaten van de EU. Echter de EU-inspecteurs kunnen wel onderling communiceren om nadere opheldering te krijgen over inspectie-uitkomsten. (interview EMA)

Er zijn verschillende wrijvingspunten als het gaat om internationale inspecties in opdracht van de EMA die door de inspectieorganen van de lidstaten worden uitgevoerd. Als eerste zijn er tussen de lidstaten grote verschillen in de hoeveelheid capaciteit beschikbaar voor de internationale inspecties, waardoor sommige landen meer worstelen om aan hun internationale verplichtingen te voldoen dan andere landen.

Als we het hebben over België: die hadden recentelijk nog maar twee inspecteurs voor het klinisch onderzoek. Hebben we het over Spanje: die hebben per gebied hun eigen nationale inspecteurs en daarnaast hebben ze ook nog een apart team van inspecteurs die het internationale toezicht doet. Dus daar zit zeker verschil in. (...) Als we het hebben over de uitvoering in Nederland: We hebben vijf inspecteurs, nog geen vijf fte. Dus we kunnen niet alles doen, maar eigenlijk moeten we wel alles doen. We moeten meldingen behandelen, we hebben nationaal toezicht en hebben ook internationale verplichtingen. (interview inspecteur, IGZ)

De beperkte capaciteit bij IGZ is een belangrijke randvoorwaarde bij de uitvoering van nationale en internationale verplichtingen. Nederland wordt gezien als een land die een klein aandeel heeft in de EMA-inspecties, niet zozeer in het algemeen, maar ten opzichte van het aantal studies waar Nederland rapporteur of co-rapporteur is.

En als je eigenlijk zou kijken hoeveel inspecties EMA doet, bij hoeveel dossiers Nederland betrokken is als rapporteur of co-rapporteur, dan inspecteren wij twee EMA-dossiers. Dat, tussen de vijf en zeven inspectiesites wat we nu ongeveer op jaarbasis doen, is te weinig. En dat merk je ook als je in het internationale gremium zit, wordt er met een scheef oog naar Nederland gekeken. Wij krijgen ook meer verzoeken van de EMA, zowel routine als getriggerde, dan waar we 'ja' tegen zeggen en kunnen zeggen. (interview inspecteur, IGZ)

Er is binnen de EMA afgesproken dat *for cause inspections* (op basis van meldingen of *triggers*) altijd worden uitgevoerd door de inspectie van het rapporteurland (het eerste land waar een product wordt aangemeld) en dit dienen gezamenlijke inspecties te zijn. EU-inspecteurs streven naar een evenwicht tussen nationale belangen en CHMP verzoeken van de EMA. Het is nog niet voorgekomen dat een *for cause inspection* niet kon worden uitgevoerd wegens gebrek aan middelen. Volgens de EMA bestaat er een goede samenwerking en wederzijds begrip binnen Europa. (interview EMA)

Een tweede wrijvingspunt is het harmoniseren van de nationale en internationale inspecties. Op nationaal niveau worden er door de inspectie bepaalde dingen belangrijker gevonden dan op internationaal niveau door de European Medicines Agency's CHMP.

Op nationaal niveau hebben we hier de vrijheid om te zeggen: dit vinden wij triggers, binnen de IGZ en binnen GCP. Op internationaal niveau is dat anders, het zijn indieningsdossiers voor marketing autorisatie en daar gelden andere focuspunten en andere regels voor. In Nederland worden heel veel studies gedaan ter onderbouwing of als voorstudie voor een klinisch onderzoek voor marketing autorisatie, ander type studies en een EMA dossier is altijd: komt een product op de markt of niet? Daar liggen dus andere triggers, en daar heb je een wrijvingspunt: triggers nationaal versus triggers internationaal. Je kunt nationaal afspreken dat we bepaalde dingen gaan we wel inspecteren en andere dingen niet. Internationaal kun je dat niet zo makkelijk

bijsturen, want dan heb je te maken met 27 MS en wat de CHMP wil en heeft bepaald en daar liggen ook documenten aan ten grondslag. Dus je wilt wel proberen om dat een beetje bij elkaar te brengen, maar helemaal te harmoniseren is lastig. (interview inspecteur, IGZ)

In het kader van de harmonisatie stelt het CHMP wetenschappelijke richtlijnen op in overleg met de regelgevende instanties in de lidstaten van de EU.²³⁶ Dergelijke richtlijnen helpen ook fabrikanten bij het verkrijgen van een handelsvergunning voor een geneesmiddel voor menselijk gebruik. De communautaire richtlijnen beschrijven de wijze waarop de EU-lidstaten en de EMA de gedetailleerde eisen interpreteren die worden toegepast om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid aan te tonen. Deze richtlijnen zijn vastgesteld op basis van consensus door middel van verschillende overlegondes. (interview EMA).

Een derde wrijvingspunt is dat lidstaten verplichtingen hebben in het uitvoeren van internationale inspecties. Het uitvoeren van internationale inspecties wil echter niet altijd zeggen dat het ook van toegevoegde waarde is voor het eigen land. Soms is een lidstaat betrokken bij een internationale inspectie waarvan geen enkel raakvlak is met de activiteiten die in deze lidstaat uitgevoerd worden. Een inspecteur van de IGZ zegt hierover het volgende:

Het belang daarvan (internationale inspecties) voor Nederland is niet direct af te meten op de nationale GCP, op de nationale inspecties en op de nationale veiligheid en kwaliteit, maar wel op Nederlands internationale verplichtingen binnen Europa. (interview inspecteur, IGZ)

7.3 Toezicht op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in andere landen

Het is interessant om te kijken hoe andere landen het toezicht op wetenschappelijk onderzoek met mensen hebben ingericht. Kennis en ervaringen van andere landen kunnen bijdragen aan het efficiënter inrichten van het toezicht. Echter, uit deskresearch is gebleken dat er met name vanuit de Engelse situatie informatie publiekelijk beschikbaar is. Andere landen lijken minder open te zijn in het publiceren van daadwerkelijke ervaringen, statistieken of uitkomsten met betrekking tot toezicht. Ook de professionals ervaren het probleem dat er weinig informatie vanuit andere landen beschikbaar is. Een senior onderzoeker bij het RIVM zegt hierover het volgende:

Het probleem is een beetje dat de informatie die je daarover kunt vinden is vaak.. hoe moet je dat nou zeggen.. de officiële informatie. En hoe dat dan werkelijk in de praktijk uitpakt, of het echt zo werkt als ze het presenteren op hun website of zo, dat weet ik niet. (Interview onderzoeker, RIVM)

Ook een inspecteur van de IGZ geeft aan dat inspecties uit andere landen niet altijd informatie willen delen, waardoor het lastig is om inzicht te krijgen in hoe andere landen het toezicht op geneesmiddelenonderzoek ingericht hebben.

Ieder land heeft weer bepaalde eigen aspecten en de vraag is ook hoe makkelijk en hoeveel ze daarvan met niet-inspectoraat delen. Ik bedoel, sommigen hebben het op de website staan. MHRA is heel open, dus dat gaat misschien wel lukken. Maar sommige anderen zullen zeggen: ja, hoe wij bepaalde interne dingen oplossen is aan ons. (Interview inspecteur, IGZ)

²³⁶ In het kader van de GCP-inspecties heeft de EMA bijvoorbeeld een document gepubliceerd over inspecties: 'Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for "routine" and/or "for cause" inspections, their investigation and scope of such inspections'.

Het probleem is dat er weinig gedetailleerde informatie over de aard en omvang van de GCP-inspecties in Europa beschikbaar is. De EMA en nationale toezichthouders publiceren wel jaarverslagen, maar deze geven alleen een globaal beeld van de inspecties. Göbel et al. hebben daarom getracht het aantal, type en bevindingen van daadwerkelijk uitgevoerde inspecties tussen januari 2005 en juli 2007 in Europese landen in kaart te brengen.²³⁷ Hiervoor hebben zij een vragenlijst uitgezet bij 45 farmaceutische bedrijven. Slechts 15 farmaceutische bedrijven hebben de vragenlijst ingevuld en teruggestuurd, waarvan meer dan 2/3 Duitse bedrijven waren. Deze poging heeft daarom wederom geen volledig inzicht gegeven in de daadwerkelijk uitgevoerde inspecties in Europa.

Naast het feit dat er weinig informatie publiekelijk beschikbaar is, blijkt ook dat de meeste respondenten geen goed beeld hebben van hetgeen in andere landen op het gebied van toezicht op geneesmiddelenstudies gebeurt. Zo geven respondenten aan dat ze niet weten wat best-practices op dit gebied zijn, waar andere landen zwaktes in het systeem zien of zelfs dat ze weinig kennis hebben over het toezicht in andere landen.

En andere landen (behalve Engeland), zoals Duitsland of Frankrijk – geen idee! (interview onderzoeker, RIVM)

Enkele respondenten geven aan dat zij verwachten dat de IGZ meer kennis heeft op het gebied van toezicht in andere landen. De programmadirecteur GCP van de IGZ geeft echter zelf aan benieuwd te zijn naar de zwaktes en uitdagingen van andere landen betreffende het systeem omtrent toezicht.

We hebben wel alle dingen vrij uitputtend aan bod gehad waar zwaktes of uitdagingen in het systeem zitten. Waar ik ook heel benieuwd naar ben, is hoe dat in andere landen is. (interview inspecteur, IGZ)

De meeste kennis van het toezicht op geneesmiddelenonderzoek in andere landen lijkt in Nederland met name bij één persoon te liggen, namelijk de inspecteur van de IGZ die internationale inspecties als aandachtsgebied heeft. Deze inspecteur draagt voorbeelden aan van de toezichtspraktijk in Italië, het VK en Frankrijk. Daarnaast zijn er nog twee inspecteurs opgeleid voor het doen van internationale inspecties, die ook de nodige kennis hebben over dit terrein.

Gebaseerd op deze informatie en de gevonden literatuur bespreken we twee andere lidstaten: het VK en Italië. Bij het VK zoomen we nader in op de rol en werkzaamheden van de Britse inspectie (MHRA). Hiervoor is een inspecteur van de MHRA geïnterviewd. Italië biedt een interessante casus omdat zij - voor zover wij hebben kunnen nagaan - als enige EU lidstaat regelgeving ten aanzien van CRO heeft afgekondigd.

Verenigd Koninkrijk

In het VK is er de MHRA. Dit is een overheidsorganisatie met verschillende taken in relatie tot geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, ATMP's en transfusiebloed. Drie taken zijn te onderscheiden wat betreft geneesmiddelen.

Ten eerste is goedkeuring van de MHRA nodig om een geneesmiddelenonderzoek te starten. Ook wordt een positief advies verlangd van een ethische commissie; dit is een afzonderlijk proces. Kortom voor het starten van een studie in het VK dient de sponsor twee goedkeuringsprocessen te doorlopen, die indien gewenst parallel kunnen worden gestart. Een ethische commissie houdt geen toezicht op de uitvoering van een studie. Als deze commissie relevante informatie ontvangt, bijvoorbeeld het niet naleven van GCP in een lopend onderzoek, geeft zij dit door aan de MHRA. Partijen hebben een 'memorandum of understanding'

²³⁷ Göbel et al. 2009.

opgesteld die onderlinge coördinatie tussen de MHRA en de toezichthouder voor de ethische commissies beschrijft. (interview inspecteur, MHRA)

Wij reguleren niet, zoals in sommige andere landen, de ethische commissie. De ethische commissie valt onder een andere toezichthouder. Dus wij inspecteren ethische commissies niet fysiek, zoals bijvoorbeeld de FDA. Een ethische commissie zal bijvoorbeeld specifiek de informatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt bezien en of de organisatie in staat is om het onderzoek te verrichten of niet. Dit laatste deel is nu overgedragen aan de instelling waar het onderzoek plaatsvindt, maar deze verantwoordelijkheid behoort nog steeds tot de ethische commissie. Veiligheid is de verantwoordelijkheid van de MHRA (interview inspecteur, MHRA)

Ten tweede is de MHRA het orgaan wat bepaalt of marktautorisatie voor nieuw geneesmiddel wordt toegekend. Ten derde is de MHRA verantwoordelijk voor het toezicht op de veiligheid en kwaliteit van klinisch onderzoek, maar ook op de fabricatie en distributie van medicijnen. Deze derde taak, het toezicht, wordt op verschillende manieren vormgegeven, zoals door het uitvoeren van inspecties, het publiceren van standaarden betreffende kwaliteit en ingrediënten van medicatie en het verzamelen van informatie zoals bijwerkingen en illegale medicatie.²³⁸ In Nederland zijn deze taken belegd bij drie verschillende organisaties: CCMO, CBG en IGZ. Het is onduidelijk of het hebben van één overheidsorganisatie die al deze taken uitvoert een best-practice is. Er is weinig (vergelijkende) informatie te vinden over de ervaringen met verschillende systemen van toezicht op klinisch onderzoek. In paragraaf 2.3 kwam al naar voren dat de ketenpartners vonden dat de voordelen van een centrale organisatie niet opwegen tegen de nadelen.²³⁹ Een senior onderzoeker van het RIVM twijfelt ook over of één agentschap de beste oplossing is:

Daar (in Engeland) heb je één agentschap waar alles in zit. En dat heeft denk ik voordelen, maar wie weet is daar ook wel heel erg een hokjesgeest in zo'n groot agentschap. Ik kan dat niet beoordelen als buitenstaander. (interview onderzoeker, RIVM)

Sinds 2009 voert de MHRA GCP-inspecties uit op basis van een 'risk-based' inspectie programma. Op deze manier wil de MHRA haar inspectiecapaciteit inzetten op die gebieden waar de bescherming van proefpersonen gemaximaliseerd moet worden. Sponsors, CRO's en andere organisaties die geneesmiddelenonderzoeken uitvoeren, worden gevraagd om tweejaarlijks een 'compliance report' in te vullen over het aantal geneesmiddelenonderzoeken waar de organisatie bij betrokken is, de typen van geneesmiddelenonderzoek en het aantal proefpersonen. Deze informatie wordt in een databestand verzameld met andere informatie, zoals interne informatie van de MHRA over eerdere inspecties. Daarnaast wordt alle relevante informatie uit diverse bronnen ingevoerd in de database. De verzamelde informatie heeft invloed op de 'ranking' van een organisatie. Op basis van alle informatie berekent het algoritme een risicoscore. Elk jaar wordt vastgesteld, op basis van de inspectiecapaciteit, hoeveel en welke organisaties geïnspecteerd zullen worden. Er zijn afspraken binnen de MHRA over de frequentie waarmee organisaties worden bezocht, meestal één keer per drie tot vier jaar. Een wijziging in de ranking van een organisatie kan van invloed zijn op deze frequentie. (interview inspecteur, MHRA)

De 'risk-based' inspecties kunnen zowel systeem- als studiespecifieke inspecties zijn.²⁴⁰ Interessant is echter dat de MHRA, voornamelijk de laatste jaren, geen studiespecifieke, maar alleen systeemspecifieke

²³⁸ MHRA 2012.

²³⁹ Zie Plu en Van Vliet 2014.

²⁴⁰ MHRA 2014a.

inspecties uitvoert.²⁴¹ Dit heeft als gevolg dat de meeste inspecties bij de sponsor plaatsvinden, soms gecombineerd met een inspectie van de onderzoekssite.

In aanvulling op de 'risk-based' inspecties voert de MHRA ook *for cause GCP inspections* uit. Deze laatste zijn ad-hoc inspecties die getriggerd worden door een vergunningsaanvraag (marketing authorization) of een rapport waaruit blijkt dat er sprake is van een schending van de wet- en regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek.²⁴² Conform de regelgeving in het VK dient een sponsor binnen zeven dagen een gedetailleerde rapportage over een ernstig voorval op te leveren over non-compliances of over protocol afwijkingen die een significante impact kunnen hebben op de veiligheid van proefpersonen en de data-integriteit. Er zijn ongeveer 100-120 rapporten per jaar. De kwaliteit van de aangeleverde informatie wordt veelal als voldoende ervaren in termen data en context; dit hangt met name af van de ervaring van de sponsor. De informatie in deze rapportages kan een trigger zijn om een inspectie uit te voeren. (interview inspecteur, MHRA) De werkwijze van de MHRA ten aanzien van rapportages ten aanzien van een ernstig voorval wordt met ingang van de nieuwe Verordening 'de standaard', waarbij deze rapportages gemeld dienen te worden via de EU-Portal.

Over het algemeen wordt een inspectie vooraf bij de betreffende organisatie gemeld. Alleen in zeldzame gevallen is dit niet het geval.²⁴³

Het is een vereiste voor de onderzoeker om de ethische commissie te informeren over schendingen van GCP of het protocol. De ethische commissie heeft niet de bevoegdheid om dit onderzoeken, dus geven zij deze informatie aan ons door. Ernstige schendingen kan een inspectie triggeren. Dit is afhankelijk van de ernst van de situatie en of er sprake is van een algemeen belang, bijvoorbeeld als iemand tijdens een proef in verdachte omstandigheden is overleden. Het eerste verslag van de sponsor is vrij kort, omdat zij ons binnen zeven dagen dienen te informeren over schendingen; we vragen meestal om een follow-up: bijvoorbeeld wat is de impact op de patiënt en de uitkomst; wat is de impact op de andere onderzoekslocaties, is er een systematisch probleem dat meer dan één locatie beïnvloedt. Dus de sponsor biedt een gedetailleerd rapport, afhankelijk van de omstandigheden wat er mis is gegaan.

Interviewer: Kunt u een goede beslissing nemen op basis van het rapport?

Dit is afhankelijk van de kwaliteit van de sponsor; sommige zijn meer ervaren en anderen minder ervaren. Deze procedure bestaat sinds 2006 en de meeste mensen die betrokken zijn bij een onderzoek hebben een procedure hiervoor. Op een routine-inspectie doen we een check of de organisatie zo'n systeem ook daadwerkelijk aanwezig is. (interview inspecteur, MHRA)

De MHRA voert jaarlijks ongeveer 120 nationale GCP inspecties uit bij commerciële sponsors, CRO's, niet-commerciële sponsors, fase 1 clinical research units en onderzoekssites.²⁴⁴ Hierbij worden ook nichespelers bezocht. In de regel geldt dat als een organisatie klinische studies uitvoert in de UK, de MHRA een inspectie uitvoert. Niet alle onderzoeksites worden bezocht maar hieruit wordt een selectie gemaakt. In het algemeen vinden de meeste inspecties plaats binnen de UK. Het aantal inspecties per jaar is goed te doen qua capaciteit. Voor het uitvoeren van een inspectie ontvangt de MHRA een inspectievergoeding van de onder toezicht gestelde. In het verleden duurde een inspectie bij grote organisaties gemiddeld een week met vijf inspecteurs en het zou onder het huidige vergoedingensysteem redelijk kostbaar zijn. Tegenwoordig is er meer oog voor het kostenaspect; al blijft de omvang van de inspectie mede afhankelijk van de risicogradatie van een organisatie. (interview inspecteur, MHRA)

²⁴¹ MHRA 2014c.

²⁴² Dit soort inspecties zijn vergelijkbaar met IGZ-inspecties in het kader van het incidententoezicht.

²⁴³ MHRA 2014b.

²⁴⁴ MHRA 2014c.

De MHRA is - net als de EMA - transparant wat betreft algemene informatie over de inspecties die zij uitgevoerd hebben. Jaarlijks wordt er geaggregeerde informatie over de uitgevoerde inspecties van dat jaar op hun website openbaar gemaakt. Deze samenvatting bevat informatie over het aantal en type inspecties, het aantal bevindingen, soort bevindingen en de thema's waarin bevindingen zijn gedaan. De bevindingen worden weergegeven in drie categorieën: kritische, ernstige (major) en andere bevindingen. Een enkele keer wordt er een kritische bevinding gedaan. Ernstige en andere bevindingen komen veelvuldig voor. Uit deze rapporten blijkt dat de meeste ernstige bevindingen te maken hebben met het kwaliteitssysteem van de organisaties. Verder hebben een groot deel van de ernstige bevindingen te maken met IMP Management. Dit geldt voor alle organisaties, met uitzondering van CRO's. Problemen met pharmacovigilance worden vanzelfsprekend met name bij sponsors gevonden. Bij commerciële sponsors en CRO's zijn ernstige bevindingen met betrekking tot contracten en overeenkomsten veelvuldig gerapporteerd. Als laatste valt het op dat bij niet-commerciële sponsors, in tegenstelling tot de andere organisaties, vaak bevindingen over 'organisations oversight in clinical trials' gedaan worden.

Het delen van informatie, inclusief het uitwisselen van rapporten, kan volgens de EU richtlijn alleen plaatsvinden tussen de EU lidstaten. Hierdoor mogen inspecties uit landen van buiten de EU, zoals de FDA, alleen een 'briefing' van de bevindingen ontvangen. Er wordt tevens informatie uitgewisseld tijdens conferenties waarin zowel de EMA als FDA participeren. (interview inspecteur, MHRA)

De nieuwe EU Verordening heeft vooral impact op de tijdslijnen van beoordelen die moeten worden gerealiseerd door de MHRA en dit vraagt een goede inrichting van de IT-infrastructuur. (interview inspecteur, MHRA)

The Academy of Medical Science (AMS) heeft onderzoek gedaan naar ervaringen van zowel commerciële als niet-commerciële sponsors met betrekking tot inspectiebezoeken van de MHRA.²⁴⁵ Hieruit blijkt dat sommige respondenten de inspectiebezoeken als constructief ervaren, maar dat ook een groot deel van de respondenten bezorgd is over de aanpak van de MHRA. Zo vinden zij dat inspecteurs in sommige situaties onprofessioneel en intimiderend gedrag, in plaats van een constructieve aanpak, vertoonden. Daarnaast wordt er aangegeven dat de voorbereiding van een inspectie erg veel tijd vergt, met name voor de niet-commerciële sponsors. Een organisatie rapporteerde dat de voorbereiding voor het inspectiedossier door drie fulltime medewerkers gedaan is met een inzet van 20 dagen per medewerker. Deze tijd kan vanzelfsprekend niet aan andere essentiële werkzaamheden besteed worden. In aanvulling op de nodige tijdsinvestering worden er zorgen uitgesproken door de niet-commerciële sponsors over de financiële kosten (20.000 – 30.000 pond) per inspectievoorbereiding. Het is moeilijk om een objectief oordeel uit te spreken over hoeveel tijd de voorbereiding van een inspectiebezoek kost, omdat de benodigde tijd ook afhankelijk is van de mate waarin organisaties hun dossiers goed op orde hebben.

Italië

Italië heeft in een besluit eisen opgesteld waar CRO's zich aan moeten houden.²⁴⁶ Dit besluit is in maart 2008 in werking getreden. Het besluit bevat voornamelijk opleidings- en kwalificatie-eisen voor alle onderzoeksmedewerkers. Ook moeten alle CRO's zich registreren in de National Monitoring Centre on Clinical Trials of Drugs tenminste 30 dagen voordat ze starten met werkzaamheden. Daarnaast mag een CRO in Italië pas activiteiten betreffende geneesmiddelenonderzoek uitvoeren wanneer de CRO aan de gestelde eisen voldoet. De eisen gelden ook voor CRO's die niet gevestigd zijn in Italië, maar hier wel activiteiten willen uitvoeren. Op deze manier zou de Italiaanse overheid goed in beeld moeten hebben

²⁴⁵ AMS 2011.

²⁴⁶ Italian Ministry of Health, Decree November 15, 2001, Definition of the minimum requirements which Contract Research Organizations (CROs) shall satisfy in order to work within clinical trials on medicinal products.

welke CRO's werkzaam zijn binnen hun grenzen. "Er zijn een aantal landen waar bijvoorbeeld CRO's zich verplicht moeten aanmelden. Daar is dus wettelijk een register, dus er zijn andere landen die al hun veldpartijen in kaart brengen." (interview inspecteur, IGZ). Daarnaast zou het besluit ten goede moeten komen aan de kwaliteit en veiligheid van de werkzaamheden van de CRO. In de literatuur wordt echter twijfel geuit of de overheid daadwerkelijk grip heeft op het controleren van de nakoming van het besluit door de CRO's.²⁴⁷ Helaas is er geen literatuur gevonden over de ervaringen met betrekking tot dit besluit.

Een andere ontwikkeling binnen Italië is dat er een project gestart is in samenwerking met de Italian Medicines Agency om de werkzaamheden van de ethische commissies te harmoniseren.²⁴⁸ De doelen van dit project zijn: het terugdringen van het aantal ethische commissies (er zijn meer dan 260 ethische commissies in Italië) en het standaardiseren van de procedure betreffende klinische studie aanvragen waarbij ook gefocust zal worden op het standaardiseren van de administratieve procedures. Daarnaast zijn er in Italië drie bevoegde autoriteiten afhankelijk van de aard van de klinische studie. Een ander doel is het inkrimpen naar één bevoegde autoriteit voor alle klinische studies.

7.4 Conclusie

Op internationaal niveau is gekeken naar het toezicht op geneesmiddelenstudies; een aantal zaken zijn hierbij zijn opvallend. Hoewel de Clinical Trials richtlijn (2001/20/EG) heeft geleid tot toenemende harmonisatie tussen de verschillende lidstaten blijken er in de praktijk toch nog verschillen te zijn. Ieder land heeft eigen interpretaties over hoe definities met betrekking tot geneesmiddelenstudies gebruikt en toegepast moeten worden. Daarnaast speelt cultuur een belangrijke rol in hoe het toezicht op geneesmiddelenstudies ingericht is. Ieder land heeft dan ook haar eigen systeem waardoor vergelijking niet goed mogelijk is. Er is bescheiden informatie beschikbaar over de ervaringen van de systemen en manieren van toezicht in andere landen. Zo is bijvoorbeeld bekend dat Italië eisen aan de CRO's in hun land heeft gesteld en dat het VK de taken van het CBG, de IGZ en de CCMO combineert in één agentschap. Gebleken is dat de aanpak van de MHRA ten aanzien van GCP inspecties gebaseerd is op een 'risk-based' programma. Dit programma wordt ondersteund door een database waarin relevante informatie vanuit diverse bronnen is opgenomen die de 'ranking' van een organisatie beïnvloedt.

Gebleken is dat tal van respondenten uit Nederland weinig kennis hebben over best-practices in andere landen. Dit beperkt de mogelijkheden om van de ervaringen van andere landen te leren. Als laatste zijn er verschillende wrijvingspunten benoemd over inspecties van internationale geneesmiddelenstudies uitgevoerd door de nationale inspectieorganen, zoals de beperkte capaciteit bij de IGZ voor internationale inspecties versus de verplichting medewerking te verlenen aan deze inspecties, de nationale inspectierapporten die niet vrij toegankelijk zijn voor inspectie-organen van andere lidstaten en het verschil in internationale en nationale triggers om te gaan inspecteren. Dit bemoeilijkt de effectiviteit en efficiëntie van inspecties van internationale geneesmiddelenstudies op nationaal niveau.

²⁴⁷ Corrado 2009.

²⁴⁸ De Feo et al. 2012.

8. Conclusies en aanbevelingen

In dit hoofdstuk worden op basis van het voorgaande conclusies getrokken en aanbevelingen gedaan. In dit deel komen we terug op de hoofdvraag van het onderzoek:

Welke context, processen en condities beïnvloeden de effectiviteit van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in de huidige praktijk?

De deelvragen zijn in de afzonderlijke hoofdstukken aan bod gekomen. Voor een overzicht verwijzen wij naar de leeswijzer in paragraaf 1.5. In dit concluderend hoofdstuk worden de deelvragen in samenhang met elkaar beschouwd. De opbouw van dit hoofdstuk is gerelateerd aan de belangrijkste bevindingen uit het onderzoek, te weten: het bijzondere van toezicht op WMO-plichtig onderzoek, het toezicht vooraf en het toezicht op uitvoering, de werkwijze van de Inspectie, de handhavingsinstrumenten, het *governance* vraagstuk en de internationale dimensie. Tot slot beantwoorden we de vraagstelling van het onderzoek, waarbij de effectiviteit van het toezicht centraal staat.

8.1 Het bijzondere van toezicht op WMO-plichtig onderzoek

Uit de toezichttheorie komt naar voren dat het toezicht op WMO-plichtig onderzoek een aantal kenmerken kent en ontwikkelingen doormaakt die ook spelen bij het toezicht op andere domeinen in de gezondheidszorg. Er zijn een tal van publieke en private toezichthoudende actoren actief en het toezicht is daardoor ook een *governance* vraagstuk. Het betreft een dynamisch speelveld, zowel in termen van actoren als in termen van handhavingsnormen – normen kunnen bijvoorbeeld evolueren als gevolg van technologische, maatschappelijke en politieke ontwikkelingen. Bijzonder is wel dat bij klinisch onderzoek meerdere publiekrechtelijke toezichthoudende organen een taak hebben bij het borgen van de kwaliteit van het onderzoek. METC's en de Inspectie hebben beiden een rol in het toezicht op het lopende onderzoek. Internationaal gezien is dat laatste opmerkelijk, omdat de meeste Europese landen deze taak hebben uitbesteed aan één autoriteit.

Een tweede overeenkomst met het toezicht op andere zorgdomeinen is het probleem van de beperkte capaciteit. IGZ-inspecties zijn zeer arbeidsintensief, maar er is een beperkt aantal inspecteurs (6 fte) beschikbaar voor de 1800 studies die jaarlijks in Nederland worden beoordeeld. Binnen het domein van het KO-GCP wordt er, zoals ook in andere domeinen, gezocht naar een effectieve en doelmatige inzet van het toezicht.

Het WMO-plichtig onderzoek en het bijhorende toezicht kennen echter ook een aantal bijzondere kenmerken, waarmee het afwijkt van andere toezichtsdomeinen in de gezondheidszorg. Een eerste bijzonder kenmerk betreft het speelveld en de belangen en doelen van de spelers. In tegenstelling tot de reguliere zorg is het klinisch onderzoek niet gericht op de genezing van een individuele patiënt. Het primaire belang is vooral een wetenschappelijk doel, al beoogt de kennisvermeerdering wel uiteindelijk de volksgezondheid of de zorg voor toekomstige patiënten te verbeteren. Bij onderzoek spelen vaak tegenstrijdige publieke belangen die tegen elkaar afgewogen dienen te worden, zoals de bescherming van de proefpersoon versus de toename van medische kennis. De actoren binnen het speelveld van klinisch onderzoek delen wel een gezamenlijke waarde, namelijk de borging en de verbetering van de kwaliteit van klinisch onderzoek. Veel private partijen kennen echter ook een eigenbelang, zoals het verhogen van de wetenschappelijke reputatie of het genereren van bedrijfswinst. De sector is tevens van economisch belang voor Nederland en Europa en stakeholders willen hun aandeel in het klinisch onderzoek niet graag opgeven aan andere delen van de wereld.

Een tweede bijzonder kenmerk is de sterke internationale dimensie. Naast de Nederlandse WMO wordt het wettelijk kader bepaald door internationale regelgeving, zoals het Verdrag van Helsinki, het ICH-GCP richtsnoer en de Europese richtlijn 2001/20/EG. Bijzonder is tevens dat toezicht wordt gehouden op een aantal spelers die internationaal opereren, zoals de farmaceutische industrie of CRO's. Ook het onderzoek waarop toezicht wordt gehouden kent in veel gevallen een internationale dimensie.

Een derde bijzonder kenmerk is dat het publieke toezicht is ingericht op studies en niet op (het bestuur of het kwaliteitssysteem van) organisaties. Tot op zekere hoogte is daar een parallel met het toezicht op de kwaliteit van zorg dat van oudsher sterk was gefocust op het handelen van de individuele professional, maar waarbij recentelijk steeds meer aandacht gekomen is voor (het bestuur van) de organisatie als een belangrijke voorwaarde voor de kwaliteit van de zorg.²⁴⁹

Een vierde bijzonder kenmerk is dat het klinisch onderzoek procedureel en regelgeleid is ingericht om de kwaliteit daarvan te borgen. Dat de *mindset* van het klinisch onderzoek, in het bijzonder van de GCP, sterk is geprotocolleerd, wordt mede veroorzaakt door het belang van datavaliditeit. De validiteit van het onderzoek komt bijvoorbeeld in het geding indien niet iedereen het onderzoeksprotocol volgt.

Een vijfde bijzonder kenmerk betreft de beperkte mogelijkheden tot openbaarmaking, vanwege het belang van databescherming. De beperkte openbaarheid maakt dat de kwaliteit van klinisch onderzoek en de eventuele knelpunten minder transparant zijn voor de buitenwereld. Indien we een parallel trekken met het toezicht op de kwaliteit van zorg zien we dat daar aanvankelijk de privacy van de patiënten en het beroepsgeheim een probleem vormden om toegang te krijgen tot patiëntendossiers en rapporten van inspecties en visitatieorganen. De laatste jaren zijn opvattingen daarover aan het schuiven en steeds meer informatie wordt toegankelijk gemaakt voor relevante toezichthoudende actoren en deels voor het publiek. Binnen het klinisch onderzoek treden ook dit soort ontwikkelingen op, zoals monitors die meer toegang krijgen tot studies onder beding van een beroepsgeheim. Daarnaast is er vanuit de EMA en naar aanleiding van de nieuwe EU verordening beweging om alsnog inspectierapporten openbaar te maken. Maar op dit moment is de sector van het klinisch onderzoek nog sterk gesloten voor het publiek en het is onduidelijk of dit op korte termijn zal veranderen.

8.2 Toezicht vooraf sterk ontwikkeld, toezicht op uitvoering zwakke schakel

Toetsing vooraf

In het decentrale systeem wordt gewerkt met regionale toetsingscommissies (METC's) en in een aantal gevallen de CCMO. Het voordeel daarvan is dat de leden qua expertise dicht bij de praktijk staan en hierdoor ook een adviserende rol kunnen vervullen voor indieners van onderzoek. Een nadeel is dat er zorgen kunnen ontstaan over de onafhankelijkheid van toetsingscommissies, indien zij aanvragen van collega's moeten beoordelen.

De WMO voorziet in een duidelijke procedure voor het vooraf toetsen van klinisch onderzoek. Uit de interviews die in het kader van dit onderzoek zijn afgenomen komt naar voren dat er geen aanwijzingen zijn dat deze procedure ernstige tekortkomingen bevat. De METC's zijn voldoende professioneel, al spreken sommige respondenten wel hun zorgen uit over de vraag of dat zo zal blijven. Het werk wordt meer belastend, waardoor het meer moeite kan gaan kosten om goede leden aan te trekken. Het is de verwachting dat met de komst van de nieuwe Europese verordening de druk op METC's zal toenemen om de kwaliteit en onafhankelijkheid te vergroten.

Knelpunten bij toezicht op uitvoering door METC's

²⁴⁹ Zie Legemaate et al. 2013. De veranderende werkwijze wordt nog verder uitgewerkt in paragraaf 8.4.

Uit de resultaten blijkt dat er grote verschillen bestaan tussen METC's in de mate waarop ze toezicht houden op de uitvoering van het onderzoek. Instellingsgebonden METC's zijn vaak passief en afwachtend en besteden weinig aandacht aan meldingen en rapportages. Een niet-instellingsgebonden METC die zich richt op eerste fase onderzoek beoordeelt niet alleen veel uitgebreider de meldingen en voortgangsrapportages, maar voert ook audits uit bij verrichters.

Bij een belangrijke wijziging in het protocol op basis van bijvoorbeeld ervaringen of nieuwe inzichten tijdens de uitvoering heeft de METC wel een duidelijke rol, omdat de verrichter verplicht is om een amendement aan de toetsingscommissie voor te leggen. Een lastig punt daarbij in de praktijk is om te bepalen wanneer een afwijking zodanig is dat een nieuwe beoordeling wenselijk is.

METC's die maar beperkt toezicht houden op de uitvoering geven aan dat zij geen capaciteit hebben om de veelheid aan meldingen en documenten te beoordelen en dat ze vaak nadere informatie missen om een goed oordeel te kunnen geven. Tussenrapportages en meldingen dreigen daardoor een papieren exercitie te worden zonder toezicht. Er ontstaat een vacuüm in het toezicht als er wel wordt gemeld, maar geen inhoudelijke beoordeling plaatsvindt. Deze knelpunten in het toezicht worden ook door een fundamenteeler probleem veroorzaakt: er bestaat geen heldere rol voor METC's bij de uitvoering van het onderzoek.

Meerdere respondenten geven aan dat toetsingscommissies formeel geen *actieve* taak hebben bij het toezicht op de uitvoering. Wettelijk is weliswaar geregeld, conform internationale standaarden en Europese richtlijnen, dat METC's worden geïnformeerd over bijzonderheden in het lopende onderzoek, maar METC's bepalen zelf wat zij met die informatie doen. De verwarring wordt mede veroorzaakt door de wetgever, omdat zij een dubbele boodschap afgeeft over wie verantwoordelijk is voor dit deel van het onderzoek. In eerdere werkafspraken is er een (kunstmatige) taakverdeling afgesproken tussen IGZ en CCMO en deze is bekrachtigd door de minister. Bij een incident geldt de afspraak dat de CCMO toezicht houdt op de METC's en de Inspectie op de uitvoering. In de praktijk komt het erop neer dat zowel de METC als IGZ toezien op de uitvoeringspraktijk. De werkafspraken die door tussenkomst van de minister tot stand is gekomen, biedt in feite geen goede oplossing. De Inspectie houdt toezicht op de uitvoering, maar de verrichters dienen wel de METC's te informeren over het (ongunstige) verloop van het onderzoek. Het probleem is dat er ook veel zaken bij de METC's worden gemeld die niet meteen in de categorie van een incident vallen - bij het laatste is actie vanuit de IGZ geboden - en waarop niet altijd duidelijk toezicht wordt gehouden. Doordat de taakverdeling niet helder is, kunnen er onterechte verwachtingen ontstaan bij de verrichter. De verrichters kunnen het beeld hebben dat een SAE of SUSAR melding geen probleem vormt of dat een herbeoordeling van het protocol niet nodig is, omdat de METC geen actie onderneemt.

De IGZ heeft niet alleen een toezichthoudende taak bij de uitvoering. De IGZ heeft tevens een overkoepelende toezichtstaak omdat zij verantwoordelijk is voor het toezicht op de naleving van de WMO. Een complicerende factor is dat naast de IGZ ook de CCMO/METC en het CBG optreden als publiekrechtelijke toezichthoudende organen. Het Nederlandse systeem van toezicht op de geneesmiddelenketen wordt als ingewikkeld gezien. De IGZ is afhankelijk van de andere publiekrechtelijke toezichthoudende organen om haar toezichtstaak van 'naleving op de WMO' te realiseren, maar heeft geen directe zeggenschap over deze organen. De mate waarin toezicht door de Inspectie ook toezicht op de CCMO en de erkende METC's dient te omvatten is onduidelijk en ligt gevoelig. Wel vindt er steeds meer afstemming en overleg plaats tussen de verschillende publieke partijen, zoals via het ketenoverleg, themaochtenden en informele wijzen van afstemming.

Al heeft de Inspectie formeel geen directe zeggenschap over de andere publiekrechtelijke toezichthoudende organen, zij is vanwege haar overkoepelende toezichtstaak (op naleving van de wet) wel bij uitstek het orgaan dat knelpunten bij het toezicht op de uitvoering bij de CCMO en wetgever (Ministerie van VWS) aan de orde kan stellen. Er is reflectie nodig over de taakopdracht van METC's, zodat er een

heldere taakverdeling ontstaat tussen CCMO/METC's en de IGZ bij het toezicht op de uitvoering van WMO-plichtig onderzoek. Tevens is een nadere afweging nodig bij wat wel en niet gemeld dient te worden. Een meer selectieve meldingsplicht, zoals ook geldt in het VK voor de MHRA, kan de monitorende rol van METC's versterken. Bij een verlaging van het aantal meldingen kunnen de eisen aan verrichters betreffende de informatievoorziening verscherpt worden, zodat METC's beter in staat zijn om meldingen goed te beoordelen. Bij afwijkingen van het protocol kan nog sterker de verantwoordelijkheid van de verrichter worden benadrukt om zelf te motiveren of een herbeoordeling nodig is. Via een betere informatievoorziening kan zo de rol van METC's versterkt worden.

Aanbeveling 1: Versterk de rol van METC's bij toezicht op de uitvoering van het onderzoek.

Een pleidooi voor een grote rol van de METC's bij de uitvoering wordt gedaan vanuit het idee van 'dingen bij elkaar houden die bij elkaar horen'. Omdat METC's het protocol beoordelen is het effectief om hen ook primair het lopende onderzoek te laten beoordelen. Indien er sprake is van een ernstig incident komt alsnog de Inspectie in beeld, die waar nodig sanctionerend kan optreden. Inspectie, CCMO en de METC's kunnen dan in een samenwerkingsovereenkomst benoemen wat ieders taak en werkwijze is en via een 'escalatiemodel' verder uitwerken wanneer een melding of rapportage naar de Inspectie doorgeleid dient te worden.

Een pleidooi voor een sterkere rol vergt wel meer staf bij METC's. Dit kan leiden tot problemen van financiering, omdat instellingen hun instellingsgebonden METC's mede financieren en ze geen drempels willen opwerpen voor *investigator initiated research*, dat nu gratis gebruik kan maken van het werk van medisch ethische toetsingscommissies. Een mogelijke oplossing voor dit probleem is dat METC's in aanmerking komen voor (mede)financiering door de overheid, zoals dat ook gebeurt voor de CCMO. Daarnaast kan de expertise worden versterkt door het bundelen van de staf van de CCMO en de METC's, hoewel dit mogelijk lastig te realiseren is binnen de decentrale inrichting van het systeem van toetsing. Een pleidooi voor een grotere rol van de METC's bij de uitvoering impliceert een aanbeveling voor het systeem van toezicht en richt zich daarom op alle betrokken spelers bij de inrichting van het publieke toezicht: IGZ, CBG, CCMO, de METC's en het Ministerie van VWS.

8.3 Werkwijze Inspectie: zoektocht naar de goede informatievoorziening, juiste stijl en focus

In deze paragraaf wordt de werkwijze van het inspectiewerk van de IGZ besproken.

Aanpak incidententoezicht door IGZ positiever gewaardeerd dan thematische toezicht

Het incidenten- en thematisch toezicht zoals uitgevoerd door de Inspectie is ingrijpend voor onder toezicht gestelden, maar het wordt gewaardeerd. Onder toezicht gestelden benoemen dat de Inspectie grondig en gedetailleerd te werk gaat en afwijkingen en knelpunten goed weet bloot te leggen. Een inspectiebezoek levert goede leermomenten op. Daarnaast hebben incidenten zoals de PROPATRIA-studie tot tal van initiatieven en verbeteringen geleid, zeker in de ziekenhuiswereld. Wel bestaat er kritiek op de wijze waarop het thematisch toezicht wordt uitgevoerd en onder toezicht gestelden zijn het niet altijd eens met de gradering van de bevindingen.

Belang van goede informatievoorziening

De gelaagdheid in het systeem van toetsing vereist een goede inrichting van de informatie-uitwisseling tussen toezichthoudende actoren. De IGZ werkt via het IGZ-programma KO-GCP op nationaal niveau nauw samen met de CCMO en zoekt binnen de eigen muren onder andere afstemming met het programma Specialistische somatische zorg en met de accounthouder van een ziekenhuis.

Op nationaal niveau maakt de IGZ gebruik van de CCMO database. Deze database is op dit moment echter niet direct toegankelijk voor een IGZ inspecteur en toegang verloopt via contactpersonen. De kwaliteit van de data in deze database kan worden verbeterd door het meer in te richten voor (geaggregeerde) analyse. Daarnaast speelt het probleem dat wettelijk is vastgelegd dat de IGZ rapporten over klinisch onderzoek niet openbaar zijn voor derden, waardoor zij niet direct lering kunnen trekken uit IGZ bevindingen.

Internationaal gezien is het zo dat de samenvattingen van rapporten van andere EU lidstaten en de EMA openbaar zijn voor de IGZ. In theorie kan IGZ deze rapporten inzien, maar zij beschikt ook hier niet over een directe toegang. Tevens kan er sprake zijn van een taalbarrière. De rapporten van de nationale inspecties zijn in de eigen moedertaal geschreven; er is hooguit een Engelse samenvatting beschikbaar. Er is behoefte aan een goede en toegankelijke nationale en Europese database.

Bij voorkeur dienen inspecteurs verschillende databases snel te kunnen raadplegen om hieruit de benodigde informatie te destilleren en in het eigen systeem te uploaden. De mogelijkheden van samenwerking op het gebied van informatie-uitwisseling met andere programma's die binnen de IGZ verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit van de zorg kan nader verkend worden. Risico-indicatoren die bijvoorbeeld worden verzameld in de ziekenhuisbranche in het kader van de kwaliteit van de zorg kunnen worden aangevuld met risico-indicatoren voor klinisch onderzoek. Op deze wijze wordt er periodiek informatie verzameld bij de ziekenhuizen in Nederland, die vervolgens worden verwerkt in de IGZ database voor de ziekenhuizen. Hierbij past ook een rol voor de accounthouder, die het contact met het ziekenhuis onderhoudt. Hij/zij kan desgewenst een gedeelde verantwoordelijkheid toebedeeld krijgen daar waar het gaat om klinisch onderzoek door bijvoorbeeld in de gesprekken met het bestuur ook de kwaliteit van het klinisch onderzoek aan de orde te stellen.

Proportioneel handhaven: zoektocht naar de juiste stijl

Proportioneel handhaven kan bijdragen aan een effectieve en doelmatige inzet van schaarse middelen bij toezicht. Uitgangspunt hierbij is dat indien betrokken partijen zich voldoende inspannen om de kwaliteit van het onderzoek te borgen, de Inspectie kan volstaan met een adviserende en coachende rol. Met andere woorden, een 'lerende' toezichtstijl betekent onder andere dat de IGZ vertrouwt op de intrinsieke motivatie van het veld en probeert in dialoog met het veld de kwaliteit te stimuleren waarbij voldoende discretionaire ruimte blijft bestaan. Een sanctionerende toezichtstijl legt de nadruk op repressief optreden en streng handhaven op basis van heldere, expliciete normen. Deze stijl wordt toegepast bij ernstige incidenten of bij weinig competente en/of weinig welwillende onder toezicht gestelden.

Diverse soorten inspecties kunnen via verschillende stijlen van toezicht uitgevoerd worden. Op dit moment maakt de Inspectie geen scherp onderscheid in toezichtstijl tussen een meer verkennend inspectiebezoek in het kader van thematisch toezicht en een incidententoezicht naar aanleiding van een melding. Er bestaat in het veld verwarring over de toezichtstijl bij thematisch toezicht. Het veld verwacht van dergelijke inspectiebezoeken te leren, maar in de praktijk is de stijl controlerend en (bijna) niet lerend. De ervaring vanuit het veld is dat er weinig ruimte is voor dialoog, doordat het controleren overheerst. Onder toezicht gestelden zijn verrast dat na een inspectie een rapport volgt met ernstige bevindingen en dat er in de rapportage van de Inspectie weinig aandacht is voor positieve feedback en een 'overall' oordeel over de kwaliteit van het klinisch onderzoek of het functioneren van de organisatie en de afstemming met

contractpartners. Dit roept de vraag op of de controlerende stijl niet te veel wordt toegepast in situaties waarin een lerende stijl effectiever lijkt.

Sanctioneren blijft te allen tijde nodig indien de veiligheid van proefpersonen of de datavaliditeit serieus in het geding is. Een toezichthouder mag een lerende stijl alleen hanteren als zij ook snel en adequaat kan doorschakelen naar een sanctionerende stijl als dat nodig is.

Focus: meer systeemtoezicht

Elke probleemanalyse kost veel tijd, waardoor het reguliere inspectiewerk zeer arbeidsintensief is. Het beoordelen van een afwijking of een onverwachte gebeurtenis is tijdrovend en vergt de nodige expertise van een toetsingscommissie of de Inspectie. Daarom is het wenselijk om, naar analogie van ontwikkelingen in het incidententoezicht op de kwaliteit van de zorg, de bewijslast zoveel mogelijk bij de verrichter te laten, die immers ook primair verantwoordelijk is voor de kwaliteit van het klinisch onderzoek. Bij het toezicht op de kwaliteit van zorg naar aanleiding van een calamiteitenmelding doet de Inspectie alleen in extreme gevallen zelf onderzoek en probeert zij in andere gevallen niet de inhoud van de calamiteit te analyseren, maar vooral te beoordelen, op basis van de rapportage, of het bestuur 'in control' is. Daarbij wordt op een meer generieke manier naar een calamiteitenrapportage gekeken. Deze manier van beoordelen kan ook meer worden toegepast in het toezicht op klinisch onderzoek. De verscherpte eisen ten aanzien van de rapportage door de verrichter (die werden gesuggereerd in de conclusie voorafgaand aan aanbeveling 1) dienen METC's vooral te helpen om te zien of de verrichter 'in control' is – conform het idee van toezicht op toezicht.

Het toezicht in het kader van de WMO is nu vooral ingericht voor studies. De ervaringen van de MHRA en de ervaringen met het toezicht op de kwaliteit van zorg laten zien dat er mogelijkheden zijn om meer te doen met systeemtoezicht, waarbij het kwaliteitssysteem voor klinisch onderzoek wordt beoordeeld. Zoals al eerder gebeurde voor de kwaliteit van de zorg is recentelijk de rol van de Raad van Bestuur bij het interne toezicht op de kwaliteit van het klinisch onderzoek groeiende en deze rol wordt ook steeds meer zichtbaar. De aandacht van Raad van Bestuur dient gericht te zijn op de datavaliditeit en het beschermen van de proefpersonen. De MHRA heeft goede ervaringen met het beoordelen van het kwaliteitssysteem van verrichters, CRO's en onderzoekslocaties. Vanuit het veld wordt aangegeven dat het wenselijk is om meer gebruik te maken van systeemtoezicht. Daarvoor worden ook al private initiatieven voorbereid.

Aanbeveling 2: De effectiviteit van het toezicht kan worden vergroot door een verdere intensivering van het programma overstijgend werken binnen de Inspectie, een meer lerende stijl van toezicht buiten het domein van het incidententoezicht en door het accent te verschuiven naar systeemtoezicht.

8.4 Handhavinginstrumenten: de piramide compleet maken

De wetgever heeft de CCMO, de METC's en de Inspectie voorzien van een beperkt handhavingsinstrumentarium. Weliswaar beschikken de publiekrechtelijke toezichthoudende organen naast lichte instrumenten zoals advies over zware instrumenten als het niet toestaan of het stoppen van een studie (door de CCMO of METC), maar in een middendeel van de toezichtpiramide is niet voorzien. Recente uitbreidingen in het instrumentarium (Wubhv), zoals de bestuurlijke boete en de last onder dwangsom, zijn niet van toepassing op de WMO. Daarnaast wordt er binnen het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in principe geen gebruik gemaakt van openbaarmaking.

Het gemis aan instrumenten voor de handhaving wordt het sterkst gevoeld door de Inspectie. De METC's lijken eerder te kampen met capaciteitsproblemen in de handhaving dan met een tekort aan handhavingsmogelijkheden. De CCMO heeft inmiddels al via andere wegen een manier gevonden om goed te kunnen toezien op de METC's. Via onderlinge visitatie en een soort van 'verscherpt toezicht' zijn nieuwe toezichtsinstrumenten ontworpen voor het bewaken en het stimuleren van de kwaliteit van METC's. Dat roept de vraag op of een breder arsenaal van instrumenten in de wet geregeld dient te worden of dat er nieuwe maatregelen ontwikkeld kunnen worden in de toezichtpraktijk. Er zijn in de praktijk van het toezicht al meer mogelijkheden gecreëerd, zoals het 'plan van aanpak' bij WMO-plichtig onderzoek en het verscherpte toezicht bij de kwaliteit van zorg is. Legemaate et al. bepleiten desondanks voor het wettelijk regelen van de diverse instrumenten van handhaving, zodat onder toezicht gestelden voldoende wettelijk zijn beschermd via beroepsmogelijkheden. Zij pleiten daarom voor één toezichtwet waarin het handavingsinstrumentarium voor de verschillende wetten meer uniform kan worden geregeld.²⁵⁰

Indien het IGZ beleidsuitgangspunt *van proportioneel handhaven* wordt toegepast op het toezicht op WMO-plichtig onderzoek, dan is een breder arsenaal van instrumenten nodig. Proportioneel handhaven ('zacht als het kan, hard als het moet') vergt dat de Inspectie snel moeten kunnen schakelen als een aanvankelijk toegekend vertrouwen niet langer geldig is. Dat schakelen gaat eenvoudiger indien het verschil in zwaarte van de instrumenten niet te groot is. Daarnaast speelt de paradoxale situatie dat een toezichthouder vaak beter in staat is om zacht te handhaven als zij een stevige stok achter de deur heeft, maar deze stok mag ook weer niet zo zwaar zijn dat het niet geloofwaardig is dat de Inspectie snel naar een dergelijk middel zal grijpen. Het verscherpte toezicht, de last onder dwangsom en de bestuurlijke boete zijn minder ingrijpende middelen dan het stopzetten van een studie, maar kunnen wel werken als meer effectieve stok achter de deur. Het verscherpte toezicht kan vooral vormen van systeem toezicht versterken, wanneer er twijfel bestaat over het functioneren van het management en het algemene kwaliteitssysteem van een organisatie dat betrokken is bij meerdere studies. De last onder dwangsom is effectief indien de overtreder in de gelegenheid is een bepaalde concrete situatie te corrigeren binnen een redelijke termijn en kan, waar nodig, in combinatie van het 'plan van aanpak' dit laatste handavingsinstrument versterken. De bestuurlijke boete zou meer passen bij overtredingen die niet meer ongedaan kunnen worden gemaakt of al zijn hersteld en om herhaalde overtreding te voorkomen.²⁵¹ Deze suggesties voor aanvullende handavingsinstrumenten zijn weliswaar bedoeld om de effectiviteit van het werk van de IGZ te vergroten, maar het uitbreiden van de toezichtpiramide is uiteindelijk een taak die door het Ministerie van VWS en de wetgever opgepakt moet worden.

*Aanbeveling 3: Onderzoek de mogelijkheden voor het uitbreiden van de toezichtpiramide: stel vast welke aanvullende handavingsinstrumenten noodzakelijk zijn voor de taakuitoefening.*²⁵²

8.5 Meer accent op governance

Het toezicht is afhankelijk van de invulling die veldpartijen geven aan hun eigen verantwoordelijkheden en toezichthoudende taken. Naast een *government* benadering waarbij de Inspectie controleert of in individuele gevallen de wet wordt nageleefd (de sanctionerende stijl) kan de Inspectie ook via een *governance* benadering afstemming zoeken met het veld om de onder toezicht gestelden te stimuleren hun

²⁵⁰ Legemaate et al. 2013.

²⁵¹ Legemaate et al. 2013, p. 190.

²⁵² Deze aanbeveling is weliswaar gericht op de IGZ om vast te stellen welke aanvullende handavingsinstrumenten nodig zijn, maar uiteindelijk is deze natuurlijk ook bedoeld voor het Ministerie van VWS en de wetgever.

verantwoordelijkheid waar te maken. De toezichthouder probeert dan in het krachtenveld te sturen op publieke belangen. Op dit moment vindt al op diverse manieren afstemming plaats via informeel overleg (bijvoorbeeld met Nefarma) en bij initiatieven van de DCTF wordt de IGZ geïnformeerd over de stand van zaken en kan zij commentaar leveren op documenten. Toch is er ruimte voor nog meer afstemming tussen IGZ en veldpartijen, zoals via het versterken van de agenderende functie en meer dialoog met het veld.

Agenderende functie

In de literatuur wordt benadrukt dat het verticale toezicht proportioneel is aan het horizontale toezicht. Hierbij worden het private toezicht en het publieke toezicht als inwisselbare vormen van toezicht opgevat. Het toezicht werkt dan als communicerende vaten: het staatstoezicht kan zich ten dele terugtrekken indien private partijen zelf in staat zijn om goed toezicht te houden. Echter, het staatstoezicht grijpt in indien private partijen er niet in slagen zelf toe te zien op de kwaliteit van onderzoek en de bescherming van proefpersonen.

De Inspectie hoeft niet passief af te wachten of private partijen zelf extra initiatieven gaan nemen, zoals het verbeteren van interne processen, het opzetten van accreditatiesystemen en vormen van certificering. De Inspectie kan ook als aanjager voor allerlei verbeteringen optreden via de agenderende functie. Deze rol past ook bij de Inspectie, omdat zij als enige partij via het inspectiewerk overzicht op het veld kan houden of op basis van inspectiebezoeken geaggregeerde analyses kan maken. Hoewel de IGZ via onder meer presentaties en deelname aan overlegfora de agenderende functie steeds meer aan het ontwikkelen is, geven veldspelers aan dat zij daarin nog meer kan doen. Dat een dergelijke functie door het veld wordt gewaardeerd is begrijpelijk, omdat veldspelers geen inzage hebben in inspectierapporten en dus daaruit geen lessen kunnen trekken. Het thematisch toezicht past ook goed bij een agenderende rol. Daarbij is het wel wenselijk om meer gewicht te geven aan het thematisch rapport en feedback richting het veld en minder zwaar in te zetten op reguliere inspectiebezoeken met een eindrapport met bevindingen. Op deze manier wordt voorkomen dat de lessen alleen worden achtergelaten bij de instelling waar een inspectiebezoek heeft plaatsgevonden.

Dialoog met het veld

Uit het onderzoek komen een paar onderwerpen naar voren die zich lenen voor een dialoog met het veld. Een eerste onderwerp is de normstelling. Het klinisch onderzoek wordt weliswaar geregeld door een aantal duidelijke internationale richtlijnen (in het bijzonder de ICH-GCP), toch blijken de handhavingsnormen zodanig complex te zijn dat er onenigheid bestaat over de reikwijdte en de interpretatie van normen. Er is veel discussie of de ICH-GCP normen ook van toepassing zijn voor *investigator initiated trials*. Er zijn normen waarvan de status - *nice to have* norm of *need to have* regel – niet duidelijk is, waardoor verschil van mening heerst over hoe een gevonden afwijking gegradeerd dient te worden (opmerking – bevinding - ernstige bevinding?). Het toekennen van bevindingen is ook omstreden in situaties waarbij voor de onder toezicht gestelde niet meteen duidelijk is wat het risico is van de afwijking. Handhavingsnormen zijn minder onomstreden dan het wettelijk kader suggereert. Daarom is dialoog met het veld en internationale afstemming (binnen de EMA) hierover wenselijk. Dat hoeft niet onmiddellijk te betekenen dat de Inspectie in dergelijke gevallen altijd haar oordeel dient te bezien; in een aantal gevallen zal het eerder gaan om meer communicatie over waarom een concrete norm op een bepaalde manier wordt geïnterpreteerd en toegepast.

Een tweede onderwerp is de werkwijze van de Inspectie. De gehanteerde stijl is niet altijd transparant. Bij het thematisch toezicht lijken veldpartijen een meer lerende stijl te verwachten, terwijl de Inspectie een meer controlerende stijl hanteert. Daarnaast wordt de Inspectie als procedureel ervaren. Dat er binnen dit IGZ-programma meer procedureel wordt gekeken dan in andere programma's is deels

begrijpelijk gezien de aard van het toezichtobject. Voor de datavaliditeit is het eenduidig toepassen van een onderzoeksprotocol van groot belang. Waar nodig kan meer communicatie hierover wenselijk zijn. Dat neemt niet weg dat de Inspectie in dialoog met het veld kan onderzoeken of naast de procedurele wijze van inspecteren andere vormen verder ontwikkeld kunnen worden, zoals het geven van een 'overall' oordeel over een studie of een organisatie. Vanuit het idee van systeemtoezicht wordt bijvoorbeeld ook al gekeken of het bestuur 'in control' is, waarbij de aspecten van management en cultuur en de inrichting van het kwaliteitssysteem meer gewicht krijgen. Het is niet zo dat deze aspecten thans niet meegewogen worden in het inspectiewerk in het domein van klinisch onderzoek, maar ze lijken minder ver ontwikkeld te zijn of minder zichtbaar voor de onder toezicht gestelden dan in andere gebieden van toezicht.

Aanbeveling 4: Versterk de agenderende functie van de IGZ en intensiveer de dialoog met het veld over onder andere de normstelling en de wijze van toezicht.

De opvatting om de IGZ als sluitstuk te laten functioneren in het toezicht op de naleving van de WMO betekent dus niet automatisch een pleidooi voor een versterking van de *government* benadering. Juist in het meta-toezicht is een *governance* invalshoek nodig vanuit het idee 'de Inspectie kan het niet alleen'. In tegenstelling tot een *government* benadering – waarbij de toezichthouder aan strikte regels en procedures is gebonden - biedt juist een *governance* benadering de Inspectie meer speelruimte om actie te ondernemen in een dynamisch speelveld. Een uitbreiding van het handhavingsinstrumentarium is dan niet alleen bedoeld om de mogelijkheden van *government* te vergroten, maar vooral ook om een *governance* aanpak te versterken omdat de Inspectie over meer mogelijkheden beschikt om andere wegen te bewandelen indien een *governance* aanpak onvoldoende effect sorteert.

Een bezwaar tegen een *governance* benadering is het gevaar dat de Inspectie haar onafhankelijke en eigenstandige positie dreigt te verliezen als zij te dicht bij het veld komt te staan. Het is daarom van belang dat de Inspectie helder is omtrent de rol die zij op dat moment vervult. Binnen een individuele gevalsbehandeling bijvoorbeeld naar aanleiding van een incident of bij een regulier inspectiebezoek is er beperkte ruimte voor een echte dialoog, maar binnen het bredere speelveld van het klinisch onderzoek kan de Inspectie wel agenderend en meer interactief optreden. Het thematisch toezicht kan op meerdere manieren worden ingericht en daarom is meer helderheid over de rol van de IGZ per project wenselijk.

8.6 Internationale dimensie: een continue en inhoudelijke bijdrage van IGZ is vereist

De internationale dimensie is beperkt uitgewerkt in dit onderzoek. Het vinden van best practices is niet eenvoudig. Onderzoek wordt deels belemmerd doordat er sprake is van een 'gesloten' systeem, omdat inspectierapporten niet openbaar mogen worden gemaakt. Daarnaast is weinig concrete informatie uit de praktijk voorhanden. De internationale literatuur over dit onderwerp is bescheiden van omvang en respondenten hebben weinig kennis over best practices in andere landen. Een goede vergelijking van uitkomsten (mate van bevindingen) wordt verder bemoeilijkt doordat lidstaten verschillende interpretaties van de Clinical Trial Directive kunnen hanteren (al wordt dit zoveel mogelijk voorkomen via afstemming in de GCP Inspectors Working Group van de EMA) en elke lidstaat een eigen toetsings- en toezichtstelsel heeft ontworpen dat past bij de eigen traditie. Dit beperkt de mogelijkheden om van de ervaringen van andere landen te leren. Wel werd door de internationale vergelijking zichtbaar dat Nederlandse inrichting van het toezicht ingewikkeld is en dat er elders (de MHRA in het VK) al goede ervaringen zijn met systeemtoezicht.

Rol van nationale Inspectie binnen een internationaal speelveld

De taakverdeling tussen de inspecteurs van de IGZ onderling is zodanig dat er bescheiden menskracht beschikbaar is voor het internationale en Europese werkgebied. Toch is aansluiting behouden bij het internationale speelveld van groot belang. Het toezicht van een nationale inspectie (zonder een EMA verzoek) op globale studies en spelers kan spanningen opleveren, omdat de reikwijdte van een nationale inspectie beperkt is. Om als nationale inspectie toezicht te kunnen houden op internationale studies en actoren is afstemming met inspecteurs van andere lidstaten en een bijdrage aan gezamenlijke inspecties op verzoek van de EMA essentieel. Binnen de EMA is de GCP Inspectors Working Group een belangrijk gremium om ervaringen uit te wisselen en consensus te bereiken over relevante onderwerpen. Door afstemming te zoeken in EMA verband kan ook worden voorkomen dat een nationale Inspectie wordt uitgespeeld met het argument dat het niet zou gaan om een juiste interpretatie van internationale handhavingsnormen.

Het thematisch toezicht op CRO's kan nog meer benut worden. De opgedane kennis en ervaring bij het CRO project maken duidelijk dat de invloedssfeer van de IGZ beperkt is bij veldspelers die sterk internationaal zijn ingericht. Mede door de nieuwe Europese Verordening kan een inspectie van multinationale sponsors en CRO's beter vanuit internationale context (FDA en EMA) georganiseerd worden. Dit is een lastig punt omdat dit een Europese kwestie is en meer internationale afstemming vraagt. De Inspectie dient een zichtbare en goede gesprekspartner te blijven bij de internationale afstemming over toezicht op internationaal multi-center onderzoek en daar waar mogelijk 'know-how' en capaciteit in te zetten om een constructieve bijdrage te leveren.

De Inspectie kan, naast het leveren van een bijdrage aan internationale inspecties, zich bij de nationale inspecties naar internationale studies meer gaan richten op aspecten die binnen het Nederlandse domein vallen en op de actoren die het dichtst bij de proefpersonen staan. Dit creëert onder meer de mogelijkheid voor de Inspectie om zich via systeemtoezicht te richten op onderzoekslocaties, *investigator initiated* trials en eerste fase studies, zodat de kwaliteit binnen het Nederlandse grondgebied is geborgd.

8.7 Beantwoording onderzoeksvraag

In deze afsluitende paragraaf beantwoorden we de onderzoeksvraag, die luidt:

Welke context, processen en condities beïnvloeden de effectiviteit van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek in de huidige praktijk?

De context: kansen en risico's

De context van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek herbergt een aantal kenmerken die kansen en risico's met zich meebrengen. Het speelveld van het klinisch onderzoek kent een gezamenlijke waarde en belang om proefpersonen te beschermen en de datavaliditeit te borgen. Tegelijkertijd kennen de stakeholders ook een eigenbelang waardoor die waarde bedreigd kan worden. Het bestaan van meerdere toezichthoudende organen biedt extra mogelijkheden en garanties om de kwaliteit van het klinisch onderzoek te bevorderen en te handhaven, maar er kunnen zich daarbij ook afstemmingsproblemen voordoen, zoals de taakverdeling bij het toezicht op het lopende onderzoek.

De decentrale inrichting van het Nederlandse toetsingssysteem biedt het voordeel van het genereren van leerprocessen dicht bij de praktijk, maar de condities waaronder de METC's hun werk doen, maken dat het toezicht op het lopende onderzoek een zwakke schakel is. Het Nederlandse systeem van toezicht kent weliswaar een aantal voordelen, maar het is ingewikkeld en het wijkt af van het

toezichtstelsysteem in veel andere Europese landen. Daardoor ontstaat er bij nieuwe Europese wetgeving een voortdurende spanning om die wetgeving passend te maken bij de Nederlandse inrichting van het toezicht.

De impact van de context op het proces

De context van het toezicht heeft ook invloed op de processen. Het klinisch onderzoek is procedureel en regelgeleid ingericht om de kwaliteit daarvan te borgen, wat ook zijn weerslag heeft op de werkwijzen van de toezichthouder. De stijl van het toezicht is mede daardoor sterk procedureel en controlerend, waardoor de mogelijkheden van een meer lerende stijl niet altijd worden benut. Inspectiewerk via een controlerende stijl is belastend en zeer arbeidsintensief, terwijl de capaciteit beperkt is. Een lerende stijl is veelal minder tijdrovend en beoogt meer aan het veld over te laten. Het bestuursrechtelijk toezicht is ingericht op studies, waardoor andere effectieve werkwijzen (systeemtoezicht zoals dat eerder is gedaan bij het toezicht op de kwaliteit van zorg) minder snel worden ontwikkeld. Daarnaast heeft de wetgever de publiekrechtelijke toezichthoudende organen voorzien van een beperkt aantal handhavingsinstrumenten uit de toezichtpiramide, waardoor de Inspectie (of eventueel de METC) onvoldoende een geloofwaardige stok achter de deur heeft bij de inzet van lichte instrumenten.

In het voorgaande zijn een aantal aanbevelingen gedaan om de effectiviteit van het toezicht te vergroten, zoals (1) het versterken van de rol van de METC bij het toezicht op de uitvoering van het onderzoek, (2) meer aandacht voor een lerende stijl en systeemtoezicht en (3) een uitbreiding van het handhavingsinstrumentarium. Vooral bij aanbeveling 1 en 3 is ook een rol weggelegd voor de wetgever en/of het ministerie, omdat zij verantwoordelijk zijn voor de wettelijke en bestuurlijke *context* waarbinnen de Inspectie kan optreden. De voorstellen beogen het proces (de werkwijze van het toezicht) te verbeteren waardoor de effectiviteit toeneemt.

De aanbeveling voor meer aandacht voor systeemtoezicht sluit ook aan bij initiatieven vanuit het veld. Certificering door het veld kan echter nimmer het publieke toezicht volledig vervangen, maar de Inspectie kan wel, indien het goed gaat, haar tijd effectiever inzetten. Systeemtoezicht vergt wel een deels andere manier van toezicht houden, omdat zij minder sterk gericht is op naleving van procedures in een individuele studie. De aanbeveling voor een meer lerende stijl sluit aan bij het idee dat proportioneel handhaven de effectiviteit vergroot. Door de stijl meer aan te passen aan de ernst van de situatie kan de bereidheid tot leren bij welwillende en competente onder toezicht gestelden meer gestimuleerd worden. Echter, een lerende stijl kan en mag alleen toegepast worden indien de IGZ in staat is om snel en adequaat door te schakelen naar een meer sanctionerende stijl wanneer dat nodig is.

Een cruciale conditie: het gezag van de Inspectie

Om een cruciale conditie voor de effectiviteit van het toezicht op WMO-plichtig onderzoek te duiden, komen we terug op het onderscheid tussen de instrumentele en institutionele effectiviteit van het toezicht, zoals dat al is besproken bij de toezichttheorie. Bij instrumentele effectiviteit gaat het om de vraag: wat levert het toepassen van een toezichtsinstrument concreet op – dit is een *procesfactor*. Diverse respondenten geven voorbeelden waaruit de instrumentele effectiviteit van toezicht zou blijken. METC's voorkomen dat er ondeugdelijk onderzoek wordt gestart en beschermen de belangen van proefpersonen. In het incidententoezicht worden tekortkomingen of misstanden gecorrigeerd en de aangesprokenen leren veel van het toezicht. Of, door beter toe te zien op de trainingen van arts-onderzoekers (BROK-cursus) wordt de kwaliteit van het klinisch onderzoek verbeterd.

De institutionele effectiviteit veronderstelt dat de aanwezigheid van de institutie toezicht bijdraagt aan het realiseren van publieke doelen. Het bestaan van toezicht kan al een effectieve interventie of handhaving op zich zijn en aldus preventief werken. Voor deze institutionele effectiviteit is het noodzakelijk dat de toezichthouder IGZ over voldoende gezag en vertrouwen beschikt - dit is een cruciale *conditie*.

Hoewel er meerdere voorbeelden worden genoemd die wijzen op de institutionele effectiviteit van het toezicht, zoals de Inspectie als aanjager van verbeterinitiatieven, kan deze vorm van effectiviteit nog verbeterd worden.

Diverse respondenten uit het veld hebben, naast dat ze hun waardering voor het werk van de Inspectie hebben uitgesproken, ook kritisch gesproken over het optreden van de Inspectie. Het gaat daarbij vooral om een verschil in verwachtingen tussen veld en Inspectie bij activiteiten buiten het incidententoezicht, wat uiteindelijk ten koste kan gaan van het gezag van de Inspectie. Conflicterende verwachtingen spelen bij de handhavingsnormen (reikwijdte en toepassing) en de werkwijze bij het toezicht (te procedureel en controlerend). Er is dan meer afstemming nodig met het veld (aanbeveling 4). Inspelen op verwachtingen van het veld impliceert niet dat de Inspectie haar onafhankelijke en eigenstandige positie moet opgeven.

In het kader van de institutionele effectiviteit is het wenselijk om de inrichting van het Nederlandse systeem opnieuw te bezien. Het Nederlandse decentrale systeem met meerdere toezichthoudende organen biedt weliswaar voordelen, maar tegelijkertijd lijkt het belemmerend te werken voor een effectief toezicht op het lopende onderzoek. Binnen Europa wordt vaak uitgegaan van het idee dat de instantie die primair verantwoordelijk is voor de medisch-inhoudelijke goedkeuring van het onderzoeksprotocol ook primair toezicht houdt op de uitvoering van het onderzoek. Het is wenselijk om dit uitgangspunt ook in Nederland mee te nemen bij de verdere ontwikkeling van de inrichting van het toezicht.

Meer accent op governance

Bovenstaande suggesties beogen dat de IGZ vanuit een *governance* benadering nog meer inspeelt op het krachtenveld. Het bestaan van meerdere publiekrechtelijke en private vormen van toezicht en het besef dat de Inspectie 'het niet alleen kan' vragen om een *governance*-benadering van toezicht. Vanuit dat idee is meer zichtbaarheid beter dan meer inspecties. Een *governance-based* toezicht dat is gericht op het speelveld van klinisch onderzoek, waarbij de Inspectie gebruik maakt van al aanwezige *checks and balances* en tegenkrachten, vergt wel een cultuurverandering bij beleidsmakers en de toezichthouder. De focus van de IGZ is dan niet langer louter gericht op naleving in individuele gevallen.

Ten slotte, de IGZ is naast het sluitstuk van toezicht ook het knooppunt van informatie en kennis doordat derden geen toegang hebben tot (volledige) inspectierapporten. De beperkte openbaarheid van het toezicht binnen het domein van klinisch onderzoek maakt de agenderende functie van de IGZ binnen dit programma des te belangrijker. Deze taak wordt ook door het veld gevraagd. De IGZ doet al een en ander op dat terrein, maar kan nog meer deze rol oppakken. Daarnaast kan de IGZ ook responsiever optreden en vaker een lerende stijl hanteren. Naast het directe toezicht op naleving van de wet kan de IGZ nog meer gebruik maken van de kunst om de onder toezicht gestelde verantwoordelijk te maken voor het naleven en bewaken van de norm.

Kernboodschap: Meer afstemming met ketenpartners (onder andere over taakverdeling) en veldpartijen (onder andere over de normstelling en de werkwijze), uitbreiding van de handhavinginstrumenten en meer proportioneel handhaven kan de effectiviteit van het toezicht vergroten.

Referenties

- Abadie, R. 2010. *The professional Guinea pig: Big pharma and the risky world of human subjects*. London: Duke University Press.
- Angell, M. 2000. 'Is academic medicine for sale?' *NEJM* 342: 1516-8.
- Angell, M. 2004. *The truth about the drug companies – How they deceive us and what to do about it*. New York: Random House.
- AMS (The Academy of Medical Science). 2011. *A new pathway for the regulation and governance of health research*. London: The Academy of Medical Science.
- Ayres, I. en J. Braithwaite. 1992. *Responsive regulation: Transcending the deregulation debate*. Oxford: Oxford University Press.
- Beck, U. 1992. *Risk Society. Towards a New Modernity*. London: SAGE Publications.
- Bekelman, J.E., Y. Li en C.P. Gross. 2003. 'Scope and impact of financial conflict of interest in biomedical research. A systematic review'. *JAMA* 289: 454-65.
- Bergsma, J.H. 1997. 'Naar kwaliteit en transparantie. Medisch Ethische Toetsingscommissie en geneesmiddelenonderzoek(er)'. *Medisch Contact* 52: 1143-44.
- Bero, L., A. Galbraith en D. Rennie. 1992. 'The publication of sponsored symposiums in medical journals'. *NEJM* 327: 1135-40.
- Besselink, M.G.H., H.C. van Santvoort, E. Buskens et al. 2008. 'Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial'. *The Lancet* 371: 651-59.
- Blumenthal, D., N. Causino, E. Campbell en K.S. Louis. 1996. 'Relationships between academic institutions and industry in life sciences – an industry survey'. *NEJM* 334(6): 368-73.
- Blumenthal, D. 2004. 'Doctors and drug companies'. *The New England Journal of Medicine* 351(18): 1885-90.
- Bodenheimer, T. 2000. 'Uneasy alliance: Clinical Investigator and the Pharmaceutical industry'. *NEJM* 342: 1539-44.
- Boyatzis, R. E. 1998. *Transforming Qualitative Data: Thematic Analysis and Code Development*. Thousand Oaks: Sage.
- Bouma, J. 2006. *Slikken. Hoe ziek is de farmaceutische industrie?* LJ Veen, Amsterdam.
- Bovens, M.A.P. 1990. *Verantwoordelijkheid en organisatie. Beschouwingen over aansprakelijkheid, institutioneel burgerschap en ambtelijke gehoorzaamheid*. Zwolle: Tjeenk Willink.
- BoZ (Branchorganisatie Zorg). 2009. *Zorgbrede Governancecode 2010*. www.brancheorganisatieszorg.nl.
- Brennan, T.A., D.J. Rothman, L. Blank, D. Blumenthal, S.C. Chimonas, J.J. Cohen, J. Goldman, J.P. Kassirer, H. Kimball, J. Naughton en N. Smelser. 2006. 'Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers'. *JAMA* 295(4): 429-33.
- Breuker, K.M. 2005. 'De Wmwo en de EG-richtlijn: winst of verlies?' *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* (8): 634-49.
- Brouwer de Koning-Breuker, K.M. 2007. 'De betekenis van de Awb voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* (1): 149-57.
- Buis, W.M.N.J., M.M.J. Schuurmans en A.J.M. Loonen. 1999. 'Arts en farmaceutische industrie; een onafscheidelijke duo?'. *Medisch Contact* 54: 32-4.
- Cambrosio, A., P. Keating, T. Schlich en G. Weisz. 2009. 'Biomedical conventions and regulatory objectivity: a few introductory remarks'. *Social Studies of Science* 39: 651-64.
- Canvin, K., en A. Jacoby. 2006. 'Duty, desire or indifference? A qualitative study of patient decisions about recruitment to an epilepsy treatment trial'. *Trials* 7: 32.

- Campbell, E.G., J.S. Weissman, C. Vogeli, B.R. Clarridge, M. Abraham, J.E. Marder en G. Koski. 2006. 'Financial relationships between institutional review board members and industry'. *NEJM* 355(22): 2321-9.
- Campbell, E.G., J.S. Weissman, S. Ehringhaus, S.R. Rao, B. Moy, S. Feibelman en S.D. Goold. 2007. 'Institutional academic industry relationships'. *JAMA* 298(15): 1779-86.
- CBG. 2014. *Geneesmiddelen voor Mensen registratiezaken* [Internet], [aangehaald op 01-05-2014] Bereikbaar op <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/registratiezaken/>
- CBS (Centraal Bureau voor de Statistiek). 2013. *Banen van werknemers; bedrijfsgrootte en economische activiteit (SBI2008)*. Voorburg/Heerlen: CBS [aangehaald op 12-12-2014] Bereikbaar op <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=81497ned&D1=a&D2=28&D3=a&VW=T>
- CCMO. 2003. *Internationaal Richtsnoer voor Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen vertaling naar de Nederlandse praktijk, 03-2003* [aangehaald op 10-05-2014] Bereikbaar op <http://www.ccmo.nl/attachments/files/ich-gcp-richtsnoer-gcp-vertaald-mrt-2003.pdf>
- CCMO. 2006. *Jaarverslag 2005*. Den Haag: CCMO.
- CCMO. 2010. *Jaarverslag 2009*. Den Haag: CCMO.
- CCMO. 2011a. *Jaarverslag 2010*. Den Haag: CCMO.
- CCMO. 2011b. CCMO (NL) response consultation paper revision Clinical Trial Directive 2001/20/EG. 12-05-2011.
- CCMO. 2012. *Jaarverslag 2011*. Den Haag: CCMO.
- CCMO. 2014. *Jaarverslag 2013*. Den Haag: CCMO.
- Cho, M.K. en L.A. Bero. 1996. 'The quality of drug studies published in symposium proceedings'. *Ann Intern Med* 124: 485-89.
- Cho, M.K., R. Shohara, A. Schissel en D. Rennie. 2000. 'Policies on faculty conflicts of interest at US universities'. *JAMA* 284(17): 2203-8.
- Choudhry, N.K., H.T. Stelfox en A.S. Detsky. 2002. 'Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry'. *JAMA* 287(5): 612-7.
- Clarke, A. 2005. *Situational Analysis - Grounded Theory After the Postmodern Turn*. Thousand Oaks, California: Sage.
- Clarke A.E. en S.L. Star. 2008. The Social Worlds Framework: A Theory/Methods Package. In: E.J. Hackett, O. Amsterdamska, M. Luch en J. Wajcman (Eds). *The handbook of science and technology studies*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology.
- Collins, H.M. en R. Evans. 2002. 'The Third Wave of Science Studies: Studies of Expertise and Experience'. *Social Studies of Science* 32(2): 235-96.
- Commissie Borghouts. 2001. *Vertrouwen in onafhankelijkheid. Eindadvies Ambtelijke Commissie Toezicht-I*. Den Haag.
- Corrado, M. 2009. *Great expectations: CROs face change in Italy* [Internet]. Applied Clinical Trials Online, 01-11-2009 [aangehaald op 08-07-2014] Bereikbaar op <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=640459&sk=&date=&pageID=2>
- Coyle, S.L. 2002. 'Ethics and Human Rights Committee, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Physician-industry relations. Part 1: individual physicians'. *Ann Intern Med*. 136(5): 396-402. 'Part 2: organizational issues'. *Ann Intern Med*. 136(5): 403-6.
- CTFG (Clinical Trials Facilitation Group). 2010. *Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*. CTFG//VHP/2010/Rev1

- Davidoff, F., C.D. DeAngelis, J.M. Drazen, J. Hoey, L. Højgaard, R. Horton, S. Kotzin, M.G. Nicholls, M. Nylenna, A.J. Overbeke, H.C. Sox, M.B. Van der Weyden en M.S. Wilkes. 2001. 'Sponsorship, authorship, and accountability'. *Obstet Gynecol.* 98(6): 1143-6.
- Davidson, R.A. 1986. 'Source of funding and outcome of clinical trials'. *J Gen Intern Med* 1 (3): 155-8.
- DeAngelis, C.D. 2000. 'Conflict of interest and the public trust'. *JAMA* 284: 2237-8.
- DeAngelis, C.D., P.B. Fontanarosa en A. Flanagin. 2001. 'Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors'. *JAMA* 286(1): 89-91.
- DeAngelis, C.D., J.M. Drazen, F.A. Frizelle, C. Haug, J. Hoey, R. Horton, S. Kotzin, C. Laine, A. Marusic, A.J. Overbeke, T.V. Schroeder, H.C. Sox en M.B. Van Der Weyden. 2004. 'International Committee of Medical Journal Editors. 'Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors'. *JAMA* 292 (11): 1363-4.
- De Caluwé, L en H. Vermaak. 2006. *Leren veranderen; een handboek voor de veranderkundige*. Deventer: Kluwer.
- De Feo, G., G. Chiabrando, N. Cannovo, A. Galluccio en C. Tomino. 2012. 'Harmonization of the practice of independent ethics committees in Italy: Project e-submission.' *Plos One* 7(11): 1-6.
- De Jong, J.P. 2013. *Ethics in Action. Approving and Improving Medical Research with Human Subjects*. Amsterdam: University of Amsterdam.
- De Weerd, S. 2013. 'Eurecnet'. *NVMEFC Forum* 17(1): 3-4.
- Donovan, J., N. Mills, M. Smith, L. Brindle, A. Jacoby, T. Peters, et al. 2002. 'Improving design and conduct of randomized trials by embedding them in qualitative research: Protect (prostate testing for cancer and treatment) study'. *BMJ* 325, 766-70.
- Douglas, M. en A. Wildavsky. 1982. *Risk and Culture*. Berkeley: University of California Press.
- Dute, J.C.J. et al. 2004. *Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Den Haag: ZonMw.
- EC (European Commission). 2009. *Assessment of the function of the 'Clinical Trials Richtlijn' 2001/20/EG. Public consultation paper*. Brussel: ENTR/F/2/SF D(2009) 32674.
- EC (European Commission). 2011. *The rules governing medicinal products in the European Union volume 10 – guidance document applying to clinical trials: guidance on investigational medicinal products (IMPs) and non investigational products (NIMPs)*. Brussel: European Commission.
- EC (European Commission). 2012a. *Proposal for a Clinical Trials Regulation - Questions and answers*. MEMO/12/566, 17 juli 2012.
- EC (Europese Commissie). 2012b. *Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG*. Brussel 17 juli 2012.
- EC (European Commission). 2014. *Clinical Trials* [Internet] European Commission Public Health, 08-08-2014 [aangehaald op 8-8-2014] Bereikbaar op ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm#rlctd
- EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice). 2009. *Impact on Clinical Research of European Legislation (ICREL): Final report – first version*. Brussel: EFGCP.
- Ehringhaus, S.H., J.S. Weissman, J.L. Sears, S.D. Gould, S. Feibelman en E.G. Campbell. 2008. 'Responses of medical schools to institutional conflicts of interest'. *JAMA* 299(6): 665-71.
- Elks M.L. 1995. 'Conflict of interest and the physician-researcher'. *J Lab Clin Med* 126: 19-23.
- EMA (European Medicines Agency). 2007. *European Commission-European Medicines Agency Conference on the Operation of the Clinical Trials Richtlijn (Richtlijn 2001/20/EG) and perspectives for the future: report on the conference*. Londen: EMEA/565466/2007.

- EMA (European Medicines Agency). 2009-2013. *Annual report of the Good Clinical Practice Inspectors Working Group* Londen: EMA/INS/GCP/782679/2009; EMA/INS/GCP/711391/2010; EMA/INS/GCP/972336/2011; EMA/627138/2012 & EMA/INS/GCP/123295/2013.
- European Science Foundation. 2009. *Forward Look. Investigator-Driven Clinical Trials*. Strasbourg: ESF-EMRC.
- Featherstone, K. en J. Donovan. 2002. 'Why don't they just tell me straight, why allocate it?' The struggle to make sense of participating in a randomized controlled trial'. *Social Science & Medicine*, 5: 709-19.
- Feenstra, G. 1999. 'Medicijn tegen fraude'. *Volkscrant*. 19 juni 1999.
- Felt, U., M.D. Bister, M. Strassnig en U. Wagner. 2009. 'Refusing the information paradigm. Informed consent, medical research, and patient participation'. *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness and Medicine* 13: 87-106.
- Fisher, J.A. Results from 2005 Survey of the Clinical Trials Industry. [aangehaald op 2-10-2014] Bereikbaar op www.jillfisher.net.
- Fisher, J.A. 2009. *Medical Research for hire. The political economy of pharmaceutical clinical trials*. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
- Friedberg, M., B. Saffran, T.J. Stinson, W. Nelson en C.L. Bennett. 1999. 'Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology'. *JAMA* 282: 1453-7.
- Gezondheidsraad. 2011. *Op weg naar evidence based toezicht. Het onderzoek naar effecten van toezicht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg*. Den Haag: Gezondheidsraad.
- Glickman, S.W. et al. 2009. 'Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research'. *NEJM* 360(8): 816-23.
- Gluud, C. et al. 2012. 'Typical investigational medicinal products follow relatively uniform regulations in 10 European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) countries.' *Trials* 13: 27.
- Göbel, C., D. Baier, B. Ruhfus en F. Hundt. 2009. 'GCP inspections in Germany and Europe following the implementation of the Richtlijn 2001/20/EG.' *GMS Medical Science* 7: 1-9.
- Graf, C., W.P. Battisti, D. Bridges, et al. 2009. 'Good publication practice for communicating company sponsored medical research: the GPP2 guidelines'. *BMJ* 2009 (339): b4330.
- Hampson, L.A., M. Agrawal, S. Joffe, C.P. Gross, J. Verter en E.J. Emanuel. 2006. 'Patients' views on financial conflicts of interest in cancer research trials'. *NEJM* 355(22): 2330-7.
- Hartmann, M. en F. Harmann-Vareilles. 2006. 'The Clinical Trials Richtlijn: how is it affecting Europe's non-commercial research?'. *Plos Clinical Trials* e13.
- Helderman, J-K. en M. Honingh. 2009. *Systeemtoezicht. Een onderzoek naar de condities en werking van systeemtoezicht in zes sectoren*. Den Haag: Boom Juridische Uitgeverij
- Helsloot, I., R. Pieterman en J.C. Hanekamp. 2010. *Risico's en redelijkheid. Verkenning van een rijksbreed beoordelingskader voor de toelaatbaarheid van risico's*. Meppel: Boom Juridische Uitgevers.
- Henry, D. en J. Lexchin. 2002. 'The pharmaceutical industry as a medicines provider'. *The Lancet* 360: 1590-5.
- Hernandez, R. et al. 2009. 'Harmonisation of ethics committees' practice in 10 European countries.' *Journal of Medical Ethics* 35: 696-700.
- Hoek, H. 2007. *Governance & Gezondheidszorg. Private, publieke en professionele invloeden op zorgaanbieders in Nederland*. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Hoeksema H.L., J. Troost, D.E. Grobbee et al. 2003. 'Een geval van fraude bij farmaceutisch onderzoek in de neurologie'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 147:1372-77
- Hoogerwerf, A. en M. Herweijer (red.). 2008. *Overheidsbeleid. Een inleiding in de beleidswetenschap*. Alphen aan de Rijn: Kluwer.
- IGZ. 2007. *Kortschrift. Invloed van de farmaceutische industrie op behandelrichtlijnen*. Den Haag: IGZ.

- IGZ. 2011. *Meerjarenbeleidsplan 2012-2015. Voor een gerechtvaardigd vertrouwen in verantwoorde zorg II*. Cf. Kamerstukken II 2011-2012 33000-XVI, nr. 100.
- IGZ. 2013a. *IGZ-handhavingsskader Richtlijn voor transparante handhaving*. Den Haag: IGZ.
- IGZ. 2013b. *Leidraad meldingen IGZ 2013*. Utrecht: IGZ.
- IGZ. 2014a. *Klinisch Onderzoek* [Internet], [aangehaald op 01-05-2014] Bereikbaar op <http://www.igz.nl/onderwerpen/geneesmiddelen/klinisch-onderzoek/>
- IGZ. 2014. *Werkplan IGZ 2014*. Utrecht: IGZ.
- IGZ, CCMO, Voedsel en Waren Autoriteit (VWA). 2009. *Onderzoek naar de Propatria-studie. Lessen voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in Nederland*. Den Haag/Utrecht: IGZ, CCMO, VWA.
- IGZ, NvZ, NFU en OMS. 2006. *Prestatie-indicatoren ziekenhuizen. Basisset 2007*. Utrecht: Inspectie voor de Gezondheidszorg, Vereniging van ziekenhuizen, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Orde van Medisch Specialisten.
- Kant, A. en I. Palm, 2005, *Vijftientig medicijnen tegen te grote macht van de farmaceutische industrie. Voorstellen ter versterking van de onafhankelijkheid van het medisch onderzoek en het voorschrijfgedrag van artsen*. Rotterdam: Wetenschappelijk Bureau SP.
- Kassirer, J.P. 2006. 'When physician-industry interactions go awry'. *The Journal of Pediatrics* 149 (1), Supplement 1: S43-6.
- Kent, A. 2007. 'Should patient groups accept money from drug companies? Yes'. *BMJ* 334(7600): 934.
- Kim, S.Y., R.W. Millard, P. Nisbet, C. Cox en E.D. Caine. 2004. 'Potential research participants' views regarding researcher and institutional financial conflicts of interest' *J Med Ethics* 30(1):73-9.
- Kjaegard, L.L. en B. Als-Nielsen. 2002. 'Association between competing interest and author's conclusions: epidemiological study of randomised trials published in BMJ'. *BMJ* 325: 249-252.
- Kool, W. en Y.M. Koster-Reidsma. 2009. Wetenschappelijk onderzoek. In D.P. Engberts en L.E. Kalkman-Bogerd (red.) *Gezondheidsrecht*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum
- KNAW. 2012. *Zorgvuldig en integer omgaan met wetenschappelijke onderzoeksgegevens. Aanbevelingen van de KNAW commissie onder voorzitterschap van prof. dr. mr. C.J.M. Schuyt*. September 2012: Amsterdam.
- Krimsky S. 2003. *Science in the private interest. Has the lure of profits corrupted biomedical research?* Lanham, Maryland: Rowman & Littlefield.
- Krueger, R.A. en M.A. Casey. 2000. *Focus Groups*, 3rd Edition. London: Sage.
- Kruikemeier, S, W.L.A. Schäfer, R. Coppen en R.D. Friele. 2010. *Evaluatie Gefaseerd Toezicht*. Utrecht: NIVEL.
- Lawton, J., N. Jenkins, J.L. Darbyshire, R.R. Holman, A.J. Farmer en N. Hallowell. 2011. 'Challenges of maintaining research protocol fidelity in a clinical care setting: A qualitative study of the experiences and views of patients and staff participating in a randomized controlled trial'. *Trials* 12: 108.
- Legemaate, J., K.J. Grit, E. Plomp, M. de Die, H.M. van de Bovenkamp, T. Broer, R. Bouwman, M.C. Bomhoff, R.D. Friele en R.A. Bal. 2013. *Thematische wetsevaluatie - Bestuursrechtelijk toezicht op kwaliteit van zorg*. ZonMw: Den Haag.
- Lekkerkerker, F. 2013. 'Van het bestuur'. *NVMETC Forum* 17(1):2-3.
- Lexchin, J. en D.W. Light. 2006. 'Commercial influence and the content of medical journals'. *BMJ* 332(7555): 1444-7.
- Lurie, P., C.M. Almeida, N. Stine, A.R. Stine en S.M. Wolfe. 2006. 'Financial conflict of interest disclosure and voting patterns at Food and Drug Administration Drug Advisory Committee meetings'. *JAMA* 295(16): 1921-8.

- Mathar, T. 2008. *Making a Mess with Situational Analysis?* Review Essay: Adele Clarke (2005). Situational Analysis—Grounded Theory After the Postmodern Turn. *Forum Qualitative Sozialforschung/Forum: Qualitative Social Research* 9(2), Art. 4 [aangehaald op 4-9-2014] Bereikbaar op <http://www.qualitative-research.net/index.php/fqs/article/view/432/934>
- Mayntz, R. 1999. 'Nieuwe uitdagingen voor de governance theory'. *Beleid en Maatschappij* 26(1): 2-12.
- MHRA. 2012. *Medicines & medical devices regulation: what you need to know*. London: The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.
- MHRA. 2014a. *Good Clinical Practice: Risk-based inspections* [Internet] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 06-05-2014 [aangehaald op 29-05-2014] Bereikbaar op <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/Riskbasedinspections/index.htm>
- MHRA. 2014b. *Good Clinical Practice: The inspection process* [Internet] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 29-04-2014 [aangehaald op 29-05-2014] Bereikbaar op <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/Theinspectionprocess/>
- MHRA. 2014c. *Good Clinical Practice: News and hot topics*. [Internet] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 24-03-2014 [aangehaald op 03-06-2014] Bereikbaar op <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/News/>
- Mintzes, B. 2007. 'Should patient groups accept money from drug companies? No'. *BMJ* 334:935.
- Montaner, J.S.G., M.V. O'Shaughnessy en M.T. Schechter. 2001. 'Industry-sponsored clinical research: a double-edged sword'. *The Lancet* 358(9296): 1893-5.
- Moreira, T., C. May en J. Bond. 2009. 'Regulatory Objectivity in Action: Mild Cognitive Impairment and the Collective Production of Uncertainty'. *Social Studies of Science*, 39(5): 665–90.
- Mortelmans, D. 2009. *Handboek kwalitatieve onderzoeksmethoden*, 2e druk Leuven: Acco.
- Nathan, D.G. en D.J. Weatherhall. 2002. 'Academic freedom in clinical trials'. *NEJM* 347: 1368-71.
- Nefarma. 2008. *Nefarma Clinical Trial Database (NCTD) monitor augustus 2008*. Den Haag: Nefarma.
- NFU. 2010. *Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek*. Utrecht: Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.
- NFU. 2012. *Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek 2.0*. Utrecht: Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.
- Noordegraaf, M. en B. de Wit. 2013. Van maakbaar naar betekenisvol bestuur. Een achtergrondstudie naar (keten) *governance* en nieuw publiek management en de gevolgen voor toezicht en evaluatie. In: WRR, *De staat van toezicht*. Amsterdam: Amsterdam University Press.
- Notenboom, K., A.R. Molema-Buursma en I. Hegger. 2011. *Contract Research Organisaties in Nederland: inventarisatie en kwaliteitsniveau*. Bilthoven: RIVM.
- NVMETC .2013. METC's en geneesmiddelen trials na invoering van de Verordening door Dr. Frits Lekkerkerker, voorzitter bestuur NVMETC. Forum jaargang 17 nummer 1 oktober 2013.
- Ooms, E.A., A.C. Ansink en C.W. Burger. 2006. 'Mensgebonden onderzoek traag op gang'. *Medisch Contact* 61 (13): 802-5.
- Orr M.S., F. Goodsaid, S. Amur, A. Rudman en F.W. Frueh. 2007. The experience with voluntary genomic data submissions at the FDA and a vision for the future of the voluntary data submission program. *Clin Pharmacol Ther* 81:294-7.
- Overdijk, C. 2006. 'De evolutie van de rol van de farmaceutische industrie in de gezondheidszorg'. *Gebu* 40: 111-17.
- Pieters, T. 2006. 'Slikken: Hoe ziek is de farmaceutische industrie?'. *Geneesmiddelenbulletin* 40: 59.

- Plu, R. en H. van Vliet. 2014. *Centraliseren, samenwerken, of ...?* Barneveld: Significant.
- Pollit, C. en G. Bouckaert. 2000. *Public management reform*. Oxford: Oxford University Press.
- Profess. 2008. *Links*. [Internet], Profess Medical Consultancy B.V. SOP-Z Kwaliteitssysteem, 2008
[aangehaald op 04-06-2014] Bereikbaar op <http://www.profess.nl/Demo-sopz/sop-z/links.htm>
- Relman, A.S. 1984. 'Dealing with conflicts of interest'. *NEJM* 310: 1182-3.
- Rennie, D., A. Flanagan en V. Yank. 2000. 'The contributions of authors'. *JAMA* 284(1): 89-91.
- Robben, P.B.M, R. Bal en R.P.T.M. Grol. 2012. *Overheidstoezicht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg*. Den Haag: WRR.
- Roos, J.C. 1999. 'Klinisch onderzoeker en farmaceutische industrie'. *Liaisons dangereuses. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 143: 1668-71.
- RVZ (voorlopige Raad voor de Volksgezondheid en Zorggerelateerde dienstverlening). 1996. *Het ziekenhuis als maatschappelijke onderneming*. Zoetermeer: RVZ.
- Schafer, A. 2004. 'Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis—learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy'. *Journal of Medical Ethics* 30: 8–24.
- Shalala, D. 2000. 'Protecting research subjects--what must be done'. *NEJM* 343(11): 808-10.
- Schetky, D.H. 2008. 'Conflicts of interest between physicians and the pharmaceutical industry and special interest groups'. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 17(1): 113-25.
- Shibayama, S., K. Tanikawa, R. Fujimoto en H. Kimura. 2008. 'Effect of mergers and acquisitions on drug discovery: perspective from a case study of a Japanese pharmaceutical company'. *Drug Discov Today*, 13(1-2): 86-93.
- Shuchman, M. 2007. 'Commercializing clinical trials--risks and benefits of the CRO boom'. *NEJM* 357 (14): 1365-8.
- Sismondo, S. 2008. 'How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses'. *Social Science Medicine* 66(9): 1909-14.
- Smulders, Y.M. en A. Thijs. 2007. 'Beïnvloeding van behandelrichtlijnen door de farmaceutische industrie'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 151: 2429-31.
- Steinbrook, R. 2002. 'Improving protection for research subjects'. *NEJM* 346(18): 1425-30.
- Stoopendaal, A., M. de Bree, F. Keuter en P. Robben. 2014. 'Systeemtoezicht in de Nederlandse gezondheidszorg. Een experimentele innovatie van toezicht'. *Tijdschrift voor Toezicht* 5(2): 27-46.
- Studdert, D.M., M.M. Mello en T.A. Brennan. 2004. 'Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry--self-regulation in the shadow of federal prosecution'. *NEJM* 351(18): 1891-900.
- Stukart, M.J. et al. 2012. *Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Den Haag: ZonMw.
- Tattersall, M.H.N., A. Dimoska en K. Gan. 2009. 'Patients expect transparency in doctor's relationships with the pharmaceutical industry'. *Medical Journal of Australia* 190(2): 65-8.
- Taylor, K.M. 1992. 'Integrating conflicting professional roles: Physician participation in randomized clinical trials'. *Social Science and Medicine* 35(2): 217-24.
- Ten Cate, J.W. 1999. 'Klinisch onderzoekers en farmaceutische industrie'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 143: 1349-52.
- The Economist. 1998. *A survey of the pharmaceutical industry. The alchemists*. February 21st 1998.
- Tweede Kamer. 2005. *Evaluatie medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Brief van de staatssecretaris volksgezondheid, welzijn en sport aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 15 augustus 2005, Den Haag.
- Thompson, D.F. 1993. 'Understanding financial conflicts of interest'. *NEJM* 329: 573-76.

- Van Beek, J.J. en M. Hübner. 2008. *Toezicht in de zorgsector; Een balancerend evenwicht*. Achtergrondstudie bij het advies Governance en Kwaliteit van Zorg. Utrecht: Utrechtse Juristen Groep.
- Van Oijen, J.C.F., N.S. Klazinga en E.C. Klasen. 2007. 'Opvattingen van besturen en directies van Nederlandse ziekenhuizen over klinisch geneesmiddelenonderzoek'. *Acta Hospitalia* 1: 39-49.
- Van Rijn van Alkemade, E.M. 2005. *Sponsoring van patiëntenorganisaties door de farmaceutische industrie. Onderzoeksverslag*. Utrecht: DGV Nederlands Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik.
- Van Twist, M.J.W., E.H. Klijn en M. van der Steen. 2013. *Over hijgerigheid en lange adem. Een verkenning van de relatie tussen toezicht en media*. WRR webpublicatie nr. 67. Den Haag: WRR.
- Van Veen, E.B. 2009. 'De implementatie van Richtlijn 2001/20/EG in Europa'. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 33(6): 457-69.
- VSNU. 2012. *Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening. Principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek*. Amsterdam: Vereniging van Nederlandse Universiteiten.
- Van der Grinten, T.E.D. 2006. *Zorgen om beleid. Over blijvende afhankelijkheden en veranderende bestuurlijke verhoudingen in de gezondheidszorg, Rede*, Rotterdam: Erasmus MC.
- Van der Wal, G. 2009. Van traditionele toezichthouder naar moderne handhavingsorganisatie: speerpunten en visie voor komende jaren. Toespraak van Inspecteur-Generaal van der Wal voor het Nationaal Congres Gezondheidszorg 'De gezondheidszorg onder toezicht' op 18 maart 2009.
- Van Wijmen, F.C.B. 1997. 'De patiënt als proefpersoon'. *Medisch Contact* 52: 1011-13.
- Wahlbeck, K. en C. Adams. 1999. 'Sponsored drug trials show more-favourable outcomes'. *BMJ* 318: 465.
- Wazana A. 2000. Physicians and the pharmaceutical industry, is a gift ever just a gift? *JAMA* 283: 373-80.
- Weda, M. en I. Hegger. 2006. *Ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen, Geregeld in de knel?*. Bilthoven: RIVM.
- Winter, H.B. 2010. *Zicht op toezicht? Over de meerwaarde van toezicht in de risicosamenleving*. Oratie Rijksuniversiteit Groningen. Groningen: RUG.
- World Medical Association. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 310 (20):2191-4.
- WRR (Wetenschappelijke Raad voor Regeringsbeleid). 2013a. *Toezen op publieke belangen. Naar een verruimd perspectief op rijkstoezicht*. Amsterdam: Amsterdam University Press.
- WRR. 2013b. *De staat van toezicht. Sector- en themastudies*. WRR-verkenning 27. Amsterdam: Amsterdam University Press.
- Yank, V., D. Rennie en L.A. Bero. 2007. 'Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study'. *BMJ* 335(7631): 1202-5.
- ZonMw. 2004. *Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Den Haag: ZonMw.
- ZonMw. 2012. *Tweede evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*. Den Haag: ZonMw.

Bijlage A Afkortingen

ABR-formulier	Algemeen beoordelings en registratie formulier
ACRON	Association of Clinical Research Organisations in the Netherlands
Awb	Algemene Wet Bestuursrecht
BBA	Besluit Bereiding en Aflevering van farmaceutische producten
BIG	Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
BoZ	Brancheorganisatie Zorg
BROK	Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers
CCMO	Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek
CGB	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organisation
CTA	Clinical Trial Agreement
DCTF	Dutch Clinical Trial Foundation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EC	Europese Commissie
EMA	European Medicines Agency
EUQPPV	European Quality Person for Pharmaco Vigilance
EU	Europese Unie
FIGON	Federatie voor Innovatief Geneesmiddelen Onderzoek Nederland
FDA	Food and Drug Administration
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
GCP	Good Clinical Practice
GPP	Good Publication Practice
iBMG	Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Conference on Harmonisation
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
KIMS	Kennisinstituut Medisch Specialisten
KNAW	Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
KNMG	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Pharmacie
LOWI	Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit
METC	Medisch-ethische toetsingscommissie
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NIAZ	Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg
NPCF	Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie
NVFG	Nederlandse Vereniging voor Farmaceutisch Geneeskundigen
NVZ	Vereniging van ziekenhuizen
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OM	Openbaar Ministerie

PIF	Patiënteninformatie folder
R&D	Research & Development
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
SDV	Source data verification
SOP	Standard Operating Procedure
STIGON	Stimuleringsprogramma voor Innovatief Geneesmiddelenonderzoek en Ondernemerschap
TK	Tweede Kamer
UMC	Universitair Medisch Centrum
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisatie
VSNU	Vereniging van Universiteiten
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WGBO	Wet op Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst
WHO	World Health Organisation
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Bijlage B Kerndefinities

<i>Term</i>	<i>Definitie</i>
Agenderende functie	Het signaleren en agenderen van ontwikkelingen en problemen richting de overheid en/of veldpartijen.
<i>Governance</i> based toezicht	Toezicht gericht op het totale krachtenveld van actoren, waarbij de toezichthouder gebruik maakt van reeds aanwezige <i>checks and balances</i> en tegenkrachten.
<i>Government</i> based toezicht	Toezicht via centrale regelgeving, waarbij de toezichthouder via een verticale en controlerende aanpak actief en direct toezicht houdt op de onder toezicht gestelden.
Handhaving	Handhaving is het 'doen naleven' en omvat het gehele spectrum van activiteiten dat is gericht op het laten voldoen aan de eisen die aan een zaak of handeling worden gesteld (Velders en Brunia 2013). Het gaat daarbij om deels zachte en deels harde activiteiten, variërend van communicatie tot zware sancties en opsporing. Onder handhaven verstaat de inspectie: toezicht en opsporing van strafbare feiten (IGZ 2013a, p. 10).
Handhavingsinstrumenten	Instrumenten en bevoegdheden die rijksinspecties en publiek toezichthoudende organen ter beschikking staan bij de uitvoering van de hen opgedragen toezichthoudende taken.
Handhavingsnormen	Bij alle handhavingsactiviteiten hanteert de inspectie de IGZ-handhavingsnormen. Deze zijn gebaseerd op wet- en regelgeving (<i>algemeen verbindende voorschriften</i> die iedereen moet naleven). Naast algemeen en open geformuleerde normen kent het toezicht op WMO-plichtig onderzoek vooral expliciet en gedetailleerd geformuleerde internationale regels voor geneesmiddelenonderzoek.
Incidententoezicht	Onderzoek naar aanleiding van gesignaleerde of gemelde incidenten. (IGZ 2013a, p. 15)
Inspectie in de zin van de ICH-GCP	Het officiële onderzoek dat wordt verricht door (een) bevoegde autoriteit(en), van documenten, faciliteiten, dossiers en alle andere bronnen, die door de autoriteit(en) worden geacht in verband te staan met het klinisch onderzoek, en dat kan plaatsvinden op de onderzoekslocatie, bij de sponsor en/of bij de contract research-organisaties (CRO's), of op andere locaties naar goeddunken van de bevoegde autoriteit(en).
Institutionele effectiviteit	Institutionele effectiviteit veronderstelt dat het bestaan van toezicht al een effectieve interventie of handhaving op zich is en aldus preventief werkt. De wetenschap dat er toezicht wordt gehouden, kan al leiden tot spontane naleving. Institutionele effectiviteit is vooral afhankelijk van het 'gezag' van de toezichthouder.
Instrumentele effectiviteit	Instrumentele effectiviteit betreft de invloed van een specifiek handhavingsinstrument op het gedrag van de onder toezicht gestelde.
Medisch-wetenschappelijk onderzoek	De definitie van medisch-wetenschappelijk onderzoek zoals ontwikkeld door de CCMO luidt als volgt: 'onderzoek dat als doel heeft het

<i>Term</i>	<i>Definitie</i>
	beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid (etiologie, pathogenese, verschijnselen/symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte), door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie. ²⁵³
Meta toezicht	Het toezicht houden op andere toezichthoudende actoren en op het systeem van toezicht. De IGZ is op basis van artikel 28 van de WMO (toezicht op naleving van de wet) met deze taak belast.
Monitoren in de zin van de ICH-GCP	Het bewaken van de voortgang van een klinisch onderzoek, en van de uitvoering, het vastleggen van de gegevens en de rapportage hiervan conform het protocol, de Standaard Werkvoorschriften (SOP's), Good Clinical Practice (GCP), en de relevante wettelijke vereisten.
Multi-center onderzoek	Multi-center onderzoek is medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in verschillende deelnemende centra wordt uitgevoerd op basis van hetzelfde protocol. Veelal gaat het om internationaal onderzoek. (www.ccmo.nl/multicenteronderzoek)
Privaat toezicht	Het toezicht dat wordt uitgeoefend door private partijen zonder (actieve) bemoeienis of directe verantwoordelijkheid door de overheid (Velders en Brunia 2013).
Publiek toezicht	Toezicht door rijksinspecties of toezichthoudende organen die bij of krachtens wettelijk voorschrift belast zijn met het houden van toezicht op de naleving van wettelijke voorschriften (Velders en Brunia 2013). In deze studie bestaat het systeem van publiek toezicht uit de IGZ, CBG, CCMO en METC's.
Opsporing	Opsporing is het onderzoek in verband met strafbare feiten onder gezag van de officier van justitie met als doel het nemen van strafvorderlijke beslissingen (Velders en Brunia 2013).
Proportioneel handhaven (ook wel: responsief toezicht)	De intensiteit en de zwaarte van het toezicht is afhankelijk van de welwillendheid en competentie van de onder toezicht gestelde. Bij proportionele handhaving wordt gebruik gemaakt van de verschillende instrumenten uit de toezichtspiramide.
Repressief toezicht	Repressief toezicht is het toezicht dat is gericht op het afstraffen van gevallen van niet-naleving (Velders en Brunia 2013)
Risicoanalyse (onder andere toegepast bij risico-indicatoren toezicht)	Risicoanalyse is het gestructureerd en gewogen gebruiken van beschikbare kennis om te bepalen hoe vaak gevaren zich kunnen voordoen en hoe groot de gevolgen daarvan kunnen zijn, en het doen van voorstellen hoe de dreiging op te heffen of te beperken met als doel om tot een onderbouwde keuze van prioriteiten in het toezicht te komen (Velders en Brunia 2013).
Systeemtoezicht	Systeemtoezicht is het toezicht door toezichthouders dat zich richt op zelfregulerende systemen binnen organisaties. Systeemtoezicht vertrekt

²⁵³ CCMO, Notitie Definitie medisch-wetenschappelijk onderzoek, 25 november 2005; De regering sluit zich hierbij aan, Kamerstukken II, 2004-2005, 29 963, nr. 2, p. 2.

<i>Term</i>	<i>Definitie</i>
	vanuit de veronderstelling dat organisaties zelf verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit en richt zich op de organisatie als geheel.
Thema toezicht	Deze vorm van toezicht richt zich op gebieden waarover onvoldoende inzicht in de kwaliteit bestaat en/of op risicovolle aspecten en gebieden.
Toezicht	Het verzamelen van informatie over de vraag of een handeling of zaak voldoet aan de daaraan gestelde eisen, het zich daarna vormen van een oordeel daarover en het eventueel naar aanleiding daarvan interveniëren (Velders en Brunia 2013).
Toezichthoudende actoren	Alle actoren die activiteiten verrichten die voldoen aan de gehanteerde definitie van toezicht.
Toezichthoudende organen	Publiekrechtelijke Zelfstandige Bestuursorganen (ZBO's), die belast zijn met publiek toezicht. In deze studie zijn dat de CBG, CCMO en METC's.
Toezichthouder	Een toezichthouder is volgens art 5.2 van de Algemene wet bestuursrecht een persoon die bij of krachtens wettelijk voorschrift belast is met het houden van toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens enig wettelijk voorschrift. (Velders en Brunia 2013) In dit rapport wordt de term 'toezichthouder' alleen gehanteerd voor de staatstoezichthouder, de IGZ, hoewel elders (zie bijvoorbeeld Velders en Brunia 2013; WRR 2013a) een bredere definitie van dit begrip wordt gehanteerd en deze term ook wordt gebruikt voor toezichthoudende actoren.
Toezichtspiramide	Het geheel aan toezichtinstrumenten oplopend van advies, stimulering en correctie tot bestuursrechtelijk opgelegde verbetermaatregelen, zo nodig volgend door bestuursdwang en zware sancties. De toezichtspiramide is van belang voor proportionele handhaving.
Toezichtstijl	De stijl of wijze van optreden van een toezichthouder. Grofweg onderscheiden we twee stijlen, hoewel mengvormen ook kunnen voorkomen. Een lerende toezichtstijl gaat uit van een toezichthouder die aansluit bij de onder toezicht staanden en vertrouwt op de intrinsieke motivatie van het veld, die probeert kwaliteit te stimuleren (vaak in dialoog met het veld) en die discretionaire ruimte heeft om zelf afwegingen te maken. Een sanctionerende toezichtstijl legt de nadruk op repressief optreden en streng handhaven op basis van heldere, expliciete minimumnormen, waarbij de toezichthouder afstand houdt ten op zicht van de onder toezicht gestelde.

Bijlage C Respondentenlijst

<i>Organisatie</i>	<i>Functie respondent</i>
IGZ	Inspecteur
IGZ	Senior inspecteur
IGZ	Senior inspecteur
IGZ	Senior inspecteur
IGZ	Senior inspecteur
IGZ	Jurist
IGZ	Programma directeur Geneesmiddelen
IGZ	Hoofdinspecteur geneesmiddelen
CCMO	Senior stafmedewerker
CCMO	Secretaris
CCMO	Voorzitter
METC 1	Leidinggevend secretaris
METC 2	Voorzitter
METC 3	Voorzitter
NVMETC	Voorzitter
CBG	Beleidsmedewerker
VWS	Drie beleidsmedewerkers
DCTF	Projectleider
RIVM	Onderzoeker
Patiëntenorganisatie	Vertegenwoordiger
BROK	Coördinator
Topklinisch ziekenhuis	Apotheker-onderzoeker
Topklinisch ziekenhuis	Arts-onderzoeker
Topklinisch ziekenhuis	Raad van Bestuur
Universitair Medisch Centrum	Arts-onderzoeker
Universitair Medisch Centrum	Verpleegkundig specialist
Universitair Medisch Centrum	Directeur
CRO 1	Directeur
CRO 2	Directeur
NFU	Vertegenwoordiger
ACRON	Bestuurder
Nefarma	Senior beleidsmedewerker
EMA	Drie medewerkers Compliance and Inspections Department
MHRA	Inspecteur

Bijlage D Leden van de Begeleidingscommissie

De heer Prof. dr. R.A. Bal

De heer Prof. dr. mr. M. Buijsen

Mevrouw Dr. K.T. Paul

Mevrouw Dr. ir. J. Eland-Gerritsen (IGZ)

Bijlage E. Aanbevelingen voor verder onderzoek

De aanbevelingen voor verder onderzoek bouwen voort op de beschreven conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 8. Het betreft onderwerpen waarbij de Inspectie afhankelijk is van andere partijen in uitvoering c.q. realisatie ervan dan wel gaat het om onderwerpen die de actoren in het speelveld treffen. Het realiseren van veranderingen en verbeteringen en het creëren van draagvlak vragen een meer formatieve aanpak van onderzoek, waarbij tijdens het proces van onderzoek ruimte is voor participatie en leren. Aan de hand van de inzichten verkregen uit het onderzoek kan de Inspectie reflecteren op de eigen werkzaamheden en de gekozen (verander)strategieën. Tevens kan het bouwstenen bieden voor het ontwikkelen van een toekomstbestendige visie en werkwijze.

Er zijn een viertal onderwerpen voor vervolgonderzoek uitgewerkt die aandacht behoeven. Het betreft hier met name onderwerpen die een relatie hebben met het toezicht op de uitvoering van lopende geneesmiddelenonderzoeken. Bij deze onderwerpen voor verder onderzoek is afstemming met verschillende actoren, waaronder publiekrechtelijke toezichthoudende organen en veldpartijen, gewenst; elke actor behoudt echter wel zijn/haar verantwoordelijkheid. Hierbij is het gewenst dat de Inspectie een agenderende rol vervult. De Inspectie kan dit bewerkstelligen door ideeën en ‘best practices’ bij elkaar te brengen en ruimte voor discussie te creëren over mogelijke verbeteracties.

a. Taakverdeling tussen METC/CCMO en IGZ bij de toezicht op de uitvoering

In de bevindingen is aangegeven dat het toezicht op de uitvoering een zwakke schakel is. De taakverdeling tussen IGZ en METC's is niet helder en heeft ongewenste effecten op andere spelers. Een reflectie op de taakopdracht dient in samenspraak met METC's, de brancheorganisatie NVMETC, de CCMO, IGZ en desgewenst met de wetgever of het ministerie van VWS plaats te vinden; dit is uitgewerkt in aanbeveling 1 in hoofdstuk 8. Meer specifiek kan gekeken worden naar de meldingsplicht door verrichters en de mogelijkheden om de rol en positie van de METC hierin te versterken. Het is gewenst dat de Inspectie via haar agenderende functie de taakverdeling tussen de betrokken partijen in de diverse overleg gremia aan de orde stelt.

b. Afstemmen met het veld over normstelling en wijze van toezicht

Meer inzicht is gewenst op welke wijze handhavingnormen en veldnormen, die door de branches worden ontwikkeld, beter op elkaar kunnen aansluiten. De Inspectie dient in dialoog te treden met het veld, zie aanbeveling 4 in hoofdstuk 8. Zij kan via haar agenderende functie aandacht vragen voor deze afstemming bij de diverse betrokken partijen. Als er meer zicht is op de veldnormen, biedt dit tevens een handhavingkader voor de Inspectie in haar rol als toezichthouder en kan dit effect hebben op het proportioneel handhaven.

c. Effect nagaan van nationale inspectie op internationale spelers

De mogelijkheden voor het optimaliseren van de afstemming tussen nationale en internationale inspecties, waarbinnen het geneesmiddelenonderzoek zich afspeelt, is in het huidige onderzoek bescheiden uitgewerkt. De vraag is: wat is effect van nationale inspectie op internationale spelers? Tevens biedt dit de mogelijkheid om variatie in internationale *best practices* binnen de IGZ en met ketenpartijen bespreekbaar te maken. Eén van de onderwerpen is het verkennen van de (on)mogelijkheden van risicoclassificatie binnen klinisch onderzoek. In 2013 publiceerde de EMA, de FDA en de OECD over dit onderwerp. De EMA stelt in *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials* dat risk based quality management cyclisch van aard is en beveelt een continue procesverbetering

aan met doorlopende beoordelingen en aanpassingen. In tegenstelling tot de *FDA Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring* kan volgens de EMA exclusieve centrale bewaking niet beschouwd worden als voldoende middelen van kwaliteitscontrole. De OECD doet in *Recommendations on the Governance of Clinical Trials* aanbevelingen die voorzien in het ontwikkelen en valideren van 'risk assessment tools' en 'risk-adapted monitoring procedures'. Het is van belang dat de Inspectie nagaat hoe zij op basis van deze publicaties de eigen risicoclassificatie vorm en inhoud wenst te geven.

d. Governance vraagstuk bij investigator initiated trials

De OECD constateert in *Recommendations on the Governance of Clinical Trials (2013)* dat het aantal klinische studies, in het bijzonder die zijn geïnitieerd door academische onderzoekers voor niet commerciële doeleinden, in de afgelopen jaren zijn gedaald. Ook de bevindingen in dit rapport laten zien dat er specifieke aandacht nodig is voor *governance* vraagstukken op het gebied van *investigator initiated trials*, waarbij de Raad van Bestuur als sponsor optreedt en verantwoordelijk is voor het interne toezicht. Bij *investigator initiated* studies zijn de infrastructuur, database management, kwaliteitsborging en monitoring aandachtspunten omdat deze onderdelen veelal niet optimaal functioneren. Ook binnen deze context dient aandacht te worden besteed aan een 'risk based' aanpak van quality management. De Inspectie kan vanuit een signalerende en agenderende functie dit *governance* vraagstuk bediscussiëren met de betrokken partijen in het veld onder meer door de bevindingen tijdens haar inspectiewerkzaamheden kenbaar te maken.

Erasmus University Rotterdam (EUR)
Institute of Health Policy & Management

Bayle (J) Building

Burgemeester Oudlaan 50

3062 PA Rotterdam, The Netherlands

T +31 10 408 8555

E info@bmg.eur.nl

W www.bmg.eur.nl