



# DE PROEFPERSONENVERZEKERING: INTERNATIONALE STUDIES

Er worden in Nederland ieder jaar honderden klinische studies met proefpersonen uitgevoerd. Uitvoerende partijen zijn verplicht een proefpersonenverzekering af te sluiten. In dit tweede artikel in een serie van drie over de proefpersonenverzekering gaan we dieper in op het goedkeuringsproces en de rol van de ethische commissie. Ook gaan we in op internationale studies en met name de soms grote verschillen tussen landen als het gaat om de verzekeringsvereisten.

**E**n klinisch onderzoek kan pas van start gaan als een onafhankelijke ethische commissie het onderzoeksdossier, veelal inclusief de verzekeringscertificaten, heeft goedgekeurd, zo schreven we in het eerste deel van deze reeks over proefpersonenverzekeringen (zie de *Beursbengel*, nr. 907). Maar hoe werkt dit goedkeuringsproces nu precies?

In Nederland kennen we de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Deze beoordeelt klinische studies waarbij specifieke ethische, juridische of maatschappelijke aspecten een rol spelen, of onderzoek waarvoor bijzondere

**De grote verschillen tussen landen maken het verzekeren van internationale klinische studies uitermate complex**

expertise nodig is. Denk aan onderzoeken naar ongeregistreerde vaccins of klinische studies op het gebied van gentherapie.

Alle andere onderzoeken worden beoordeeld door een van de achttien erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC) in Nederland. De meeste zijn verbonden aan een instelling, zoals een academisch medisch centrum of een ziekenhuis. Zowel voor de CCMO als voor de METC geldt dat zij de wetenschappelijke en maatschappelijke waarde van klinische onderzoeken en de veiligheid van proefpersonen beoordelen. Ook wegen zij het wetenschappelijk belang van het onderzoek af tegen de belasting en het risico voor de proefpersonen.

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek (WMO) stelt een aantal disciplines verplicht: zo moeten on-



der andere een kinderarts, klinisch farmacoloog en methodoloog onderdeel uitmaken van een METC. Maar ook een ethicus, jurist en iemand die vanuit de invalshoek van de proefpersoon het onderzoek bekijkt. Sommige METC's hebben ook leden met andere, niet-verplichte disciplines, zoals een voedingsdeskundige, verpleegkundige, huisarts of psycholoog. Zo kunnen ze verschillende soorten medisch-wetenschappelijke onderzoeken beoordelen. Je kunt maximaal vier jaar lang deel uitmaken van een METC, daarna moet je plaatsmaken voor een nieuw lid.

#### Beoordeling door een METC

Het deelnemen aan een medisch-ethische commissie is intensief en

tijdrovend. Ter indicatie: in 2019 ontving de METC van de Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUmc) 753 nieuwe onderzoeksdossiers ter beoordeling of ter advisering. De meeste METC's komen dan ook vaak bijeen: meerdere keren per maand of zelfs wekelijks is geen uitzondering. In deze vergaderingen worden de ingediende onderzoeksdossiers besproken. Nieuwe aanvragen worden op basis van 'wie het eerst komt, het eerst maalt' op de agenda van de vergadering geplaatst. Als je er als aanvrager zeker van wilt zijn dat jouw onderzoek wordt besproken, dan zul je het dossier dus ruim op tijd moeten indienen. En het moet compleet zijn: alle benodigde documenten moeten in het dossier zitten en van de juiste handtekeningen zijn voorzien. Anders wordt het niet in behandeling genomen. In principe moet de METC of de CCMO binnen maximaal zestig dagen na ontvangst van de volledige (primaire) indiening haar oordeel hebben gegeven. Binnen deze termijn kan de METC of de CCMO eenmalig om nadere aanvullende informatie vragen en een 'klokstop' instellen.

De verzekeraar of adviseur heeft zelf overigens geen contact met de betreffende METC. Vaak weten we als verzekeraar niet eens welke METC het dossier beoordeelt, tenzij ze vragen hebben. Die komen dan, indien nodig, bij ons terecht via de makelaar of de Contract Research Organisation (CRO), een gespecialiseerde dienstverlener die namens de sponsor klinische onderzoeken begeleidt. Hoewel METC's in principe de medisch-ethische aspecten van de ingediende onderzoeken beoordelen, maken we ook mee dat de betreffende commissie zich verdiept in de verzekeringsdetails. Zo kunnen ze kijken of de verzekeringscertificaten voldoen aan de wettelijke eisen, de polisvoorwaarden doorlezen om te zien welke uitsluitingen van toepassing zijn en zich zelfs uitspreken over de verzekerde bedragen.

Op het moment dat de METC akkoord is, kan de studie starten.

#### Internationale studies

Tot nu toe hebben we vooral over klinische studies in de Nederlandse

context gesproken, maar veel studies zijn internationaal. Hoe meer landen worden meegenomen in een studie, hoe meer data over de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel verzameld kunnen worden. Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziektes (*orphan drugs*) is het zelfs een noodzaak om er meerdere landen bij te betrekken, omdat er in één land te weinig geschikte proefpersonen zijn voor een valide studie. Als er meerdere landen zijn meegenomen in een klinisch onderzoek kan dit de goedkeuring van de behandeling door de betreffende autoriteiten versnellen en is er ook sneller een grotere markt beschikbaar voor deze behandeling. De Verenigde Staten wordt dan ook vaak betrokken in een klinische studie, omdat het één van de belangrijkste afzetmarkten is.

In onze praktijk als verzekeraar zien wij meer internationale studies dan studies die enkel in Nederland worden uitgevoerd. De wet- en regelgeving voor klinische studies verschilt per regio en land, maar het is goed om je ervan bewust te zijn dat een studie altijd goedgekeurd moet worden door de medisch-ethische toetsingscommissies van alle landen waar het onderzoek uitgevoerd zal worden. Ook moet de verzekering in alle landen en regio's op de juiste manier geregeld worden. Er zijn echter grote verschillen in de verzekeringsvereisten tussen landen. In sommige landen is een polis nodig in plaats van een certificaat, andere landen vereisen (veel!) anti-witwasdocumenten of zelfs *cash before cover*. Dit soort aspecten kunnen ervoor zorgen dat een aanvraag geen dagen of weken, maar zelfs maanden kan duren.

Daarnaast is het belangrijk om te weten of risico's in een bepaald land verzekerd mogen worden vanuit het buitenland. Kan een risico in bijvoorbeeld de VS verzekerd worden via een polis afgesloten in een ander land? Als dit mogelijk is, spreken we van een *admitted polis*. Daarnaast is er nog een onderscheid te maken, tussen *admitted* en *non-admitted carriers*: buitenlandse verzekeraars met (*admitted*) of zonder (*non-admitted*) vergunning »



voor dat betreffende land. Het is non-admitted carriers in veel landen niet of slechts onder voorwaarden toegestaan lokaal risico's te dekken en/of schades uit te keren. In die gevallen zal een lokale polis via een lokale verzekeraar, met behulp van een lokale makelaar afgegeven moeten worden om zo te voldoen aan de lokale regelgeving.

Hieronder beschrijven we beknopt de belangrijkste verschillen per regio.

## Europa

De meeste landen kennen een vergelijkbare verzekeringsplicht als in Nederland. Per land gelden strikte regels voor bijvoorbeeld toegestane uitsluitingen, limieten en uitlooptermijnen. Die kunnen wel sterk van elkaar verschillen. Zo kan de uitlooptermijn, de periode na afronding van de studie waarin claims voor personenschade nog gemeld kunnen worden, variëren van drie tot tien jaar. België kent bijvoorbeeld geen verplichte limie-

ten. Net als in Nederland is er in de meeste landen sprake van een *no*

**Het verzekeren van internationale studies vraagt veel tijd en begeleiding van de adviseur en een verzekeraar die over het juiste netwerk beschikt en op de hoogte is van de actuele regelgeving**

*fault*-dekking: de sponsor zal, zelfs als er geen sprake is van een fout, aansprakelijk zijn voor elk letsel of elke schade die een proefpersoon oploopt en

die rechtstreeks verband houdt met het klinisch onderzoek. Zie hiervoor ook het eerste artikel in deze serie: 'De proefpersonenverzekering: de adviseur is cruciaal' (*de Beursbengel*, nr. 907).

## Verenigde Staten

In de Verenigde Staten is de wet- en regelgeving met betrekking tot het verzekeren van klinische studies minder strikt dan in Europa. Zo geldt er bijvoorbeeld geen verzekeringsplicht. Toch sluiten sponsors in de praktijk wel degelijk aansprakelijkheids- en proefpersonenverzekeringen af om hun financiële risico's met betrekking tot mogelijke claims af te dekken. Er is geen verplichte uitlooptermijn, maar deze kan wel separaat afgenomen worden. De limieten lopen uiteen van 1 miljoen tot 10 miljoen US dollar.

Dan het verzekeren van een klinische studie in de VS vanuit Nederland. In principe is een 'non-admitted' polis toegestaan, mits de non-admitted verzekeraar geen verzekeringsactiviteiten onderneemt in de VS, zoals het innen van premies, het uitgeven van certificaten of uitkeren van claims. Als je wel een lokale (admitted) polis en lokaal certificaat nodig hebt, heb je daar een lokale tussenpersoon voor nodig. Dit kan relatief duur en tijdrovend zijn. Het kan dan ook eenvoudiger en sneller zijn om bijvoorbeeld een AVB-polis af te sluiten met een insluiting (*carve back*-bepaling) die de standaard uitsluiting voor klinische studies teniet doet. Er wordt dan een aansprakelijkheidsdekking afgegeven op basis van *claims made*.

## Argentinië

Ook Zuid-Amerikaanse landen kennen elk hun eigen wetten en regels. We focussen op Argentinië, omdat dit vanuit verzekeringsperspectief



Tabel: Praktisch overzicht (polisvereisten)

	VS	EU	ARGENTINIË	JAPAN
<b>Verzekeringsplicht</b>	Nee	Ja, in de meeste landen	Ja	Ja
<b>Non-admitted polis toegestaan</b>	Ja, mits de non-admitted verzekeraar geen verzekeringsactiviteiten onderneemt	Ja, in sommige landen	Nee	Nee
<b>Uitlooptermijn</b>	Geen verplichte termijn	Van drie tot tien jaar	Twee jaar	Meestal een jaar
<b>Limieten</b>	Van USD 1.000.000 tot USD 10.000.000	Versillen per land	Van € 83.000 tot € 830.000	Van € 750.000 tot € 2.250.000
<b>Dekkingssysteem</b>	Indien non-admitted: aansprakelijkheid op basis van claims made	No fault-dekking	Aansprakelijkheid op basis van claims made	Beide mogelijk: zowel op basis van aansprakelijkheid als no-fault
<b>Verplichte documenten</b>	Geen	Geen	11 verplichte AML-documenten	Aanvraagformulier ondertekend door de lokale verzekerde
<b>Lokale tussenpersoon</b>	Verplicht als je een lokale polis en lokaal certificaat nodig hebt	Niet verplicht	Niet verplicht, wel aan te raden	Niet verplicht
<b>Lokale vertegenwoordiger verzekerde</b>	Niet verplicht	Niet verplicht	Verplicht	Verplicht

.....

één van de lastigere landen is in deze regio. Er geldt een verzekeringsplicht voor de sponsors van klinische studies of een andere vorm van garanties (zoals een bankgarantie). Non-admitted polissen zijn echter niet toegestaan. De sponsor moet, via een lokale wettelijke vertegenwoordiger, een lokale polis afsluiten bij een lokale verzekeraar. Het is gangbare praktijk om jaarlijkse polissen af te geven in plaats van voor de duur van de studie. De uitlooptermijn is twee jaar. Er zijn geen verplichte limieten, maar deze zijn meestal tussen de 100.000 en 1 miljoen US dollar.

Hoewel een lokale tussenpersoon niet verplicht is, is het wel sterk aan te raden die in te schakelen: deze kan helpen bij het managen van alle vereisten en niet te vergeten het verzamelen van de verplichte anti-money laundering (AML)-documenten. In Argentinië, maar ook in landen als Brazilië, is een uitgebreid pakket aan AML-documenten verplicht. Van allerlei in te vullen formulieren en een gewaarmerkt afschrift van de oprichtingsakte van de organisatie van de sponsor tot identiteitsbewijzen van de eigenaren/eindbegunstigden en de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger die de overeenkomst ondertekent. Ook in Argentinië wordt een aansprakelijkheidsdekking afgegeven op basis van claims made.

## Japan

In Oost-Azië is Japan een van de complexere landen vanuit verzekeringsoptiek. Non-admitted polissen zijn niet toegestaan, dus sponsors van klinische studies zijn verplicht om een lokale verzekeringspolis af te sluiten. De verzekeringnemer van deze polis moet een lokale entiteit zijn, gevestigd in Japan. Dit kan een dochtermaatschappij van de sponsor zijn, maar ook een wettelijke vertegenwoordiger. Een lokale tussenpersoon is echter niet verplicht.

Japanse polissen bieden zowel dekking voor juridische aansprakelijkheid als no fault-compensatie. De premies moeten lokaal betaald

.....

## Het inschakelen van een lokale tussenpersoon is niet verplicht, maar wel aan te raden

worden en cash before cover is verplicht: pas als alle premies zijn betaald, is dekking gegarandeerd. De uitlooptermijn is meestal één jaar. De limieten zijn laag; de meest gebruikelijke limiet is 100 miljoen Japanse yen (ongeveer 750.000 euro) per schadegeval en 300 miljoen Japanse yen (ongeveer 2,2/2,25 miljoen euro) voor de gehele studie.

## Samenwerking

De grote verschillen tussen landen en regio's maakt het verzekeren van internationale studies uitermate complex. In sommige landen is afgifte door een lokale verzekeraar of inschakeling van een lokale tussenpersoon verplicht. Al die partijen moeten goed en snel met elkaar samenwerken om de vereiste documenten op tijd door de juiste partijen ondertekend te krijgen. Alleen dan kunnen de onderzoeksdossiers in alle jurisdicties compleet ingediend worden bij de lokale toetsingscommissies. Het vraagt veel tijd

en begeleiding van de adviseur en een verzekeraar die over het juiste netwerk beschikt en op de hoogte is van de actuele regelgeving.

In het derde en laatste artikel over de proefpersonenverzekering gaan we in op de klinische studies naar vaccins, medicijnen en medische hulpmiddelen rondom COVID-19. Deze waren bijzonder gezien de versnelde procedures, de afspraken die fabrikanten maakten met overheden en natuurlijk de risico's rondom dit dossier. ●

C. (Christel) Paulissen en P. (Paul) Dikken  
Christel Paulissen is senior Casualty/Life Science underwriter bij Chubb te Rotterdam. Paul Dikken is senior Casualty/Life Science underwriter bij Chubb te Hoofddorp.

.....

### Verklarende woordenlijst

- Sponsor of opdrachtgever: degene die de studie initieert.
- Commerciële studie: de sponsor is een commerciële partij, zoals een farmaceut, biotech bedrijf of fabrikant van medische hulpmiddelen.
- Academische studie: de sponsor is een ziekenhuis of een andere non-profit organisatie.
- Contract Research Organisation (CRO): gespecialiseerde dienstverlener die namens de sponsor klinische onderzoeken van A tot Z begeleidt, van het schrijven van het protocol tot de uitvoering van het onderzoek en de begeleiding van de proefpersonen. De sponsor blijft echter eindverantwoordelijk.
- Investigator: de kliniek of het ziekenhuis die de studie uitvoert.

