

Jaargang 14
Nummer 2
september 2010

In dit nummer

Redactie-adres:
NVMETC
Joyce von Oerthel
Postbus 904
7400 AX Deventer
Mobiel: 06 40361951
E-mail: nvmetc@home.nl
Site: www.nvmetc.nl

Redactie:
mw. drs. L.M. Damen
dhr. drs. J. Davids
mw. dr. Y.E. Donselaar
mw. mr. R.C.W. van Gils
mw. J.M. von Oerthel
mw. K. Ooms
mw. drs. W.E. van der Voet

Van het bestuur <i>Dr. F. Lekkerkerker</i>	2
Najaarsvergadering NVMETC <i>3 november 2010 13.00-16.30 uur te Utrecht - vergadercentrum Hoog Brabant</i>	3
Beëindiging STEG/METC <i>Mw. I. Nelemans-Woudstra</i>	4
Praktijkperikel: borgen van kwaliteit samenwerking onderzoeksarts en huisarts <i>Mw. Mr. L.F. Markenstein</i>	4
Reactie IRB op artikel <i>Mw. Dr. A. Lütjens</i>	6
De beoordeling van niet WMO-plichtig onderzoek door UMC's. Ervaringen van het Erasmus MC met de zorgvuldigheidstoets <i>Mw. Drs. R.M.M. Bosschaart-Castermans Prof. Mr. A.C. Hendriks</i>	7
Toetsing van de lokale uitvoerbaarheid; de visie van toetsingscommissies <i>Mw. M. van Duijn Mw. E. Leijendekker</i>	12
Colofon	17

Van het bestuur

*dr. Frits Lekkerkerker
voorzitter*

De afgelopen maanden is door het bestuur van de NVMETC over een aantal onderwerpen intensief overleg gevoerd. Hieronder komen de diverse punten systematisch aan de orde.

Het visitatiesysteem / toezichthoudende taak CCMO

De CCMO is actiever bezig invulling te geven aan zijn toezichthoudende taak m.b.t. de erkende METC's. Dit gebeurt op dit moment nog voornamelijk naar aanleiding van incidenten en klachten. De CCMO wil zich de komende jaren in het bijzonder richten op een continue vorm van toezicht, waarbij zij meer aandacht wil besteden aan de inhoudelijke beoordeling van protocollen door de METC's. Uitgangspunt is verhoging van de kwaliteit van de METC's.

Ook de NVMETC heeft een taak ten aanzien van kwaliteitsverbetering. Tijdens de afgelopen jaarvergadering in mei is besloten het visitatie systeem – eventueel in een nieuwe vorm - opnieuw op te starten. Het bestuur is van mening dat de controlerende taak van de CCMO en het visitatie systeem van de NVMETC aanvullend op elkaar moeten zijn. Het spreekt vanzelf dat doublures vermeden moeten worden. Recent heeft het bestuur van de NVMETC samen met Henk 't Hart (BECO) gesproken met een delegatie van de CCMO. Dit gesprek was opbouwend van aard, ook de CCMO ziet graag dat de NVMETC bijdraagt aan kwaliteitsverbetering. Kernpunt is een goede onderlinge afstemming. De rol van de toezichthouder is sterk normerend van aard, de rol van de NVMETC zal dan ook meer 'scholend en intercollegiaal' van aard moeten zijn.

In het overleg met de BECO is inmiddels een aanzet gegeven tot een andere vorm van visitatie, waarbij met name gebruik gemaakt wordt van intervisie. Het karakter van intervisie is een echt peer to peer review. Hierbij gaat het niet om een oordeel maar om de gezamenlijke bespreking van de

waarnemingen, bijvoorbeeld over de onderlinge interacties tijdens de vergadering. Het beoogt een leereffect voor de gehele METC hetgeen tot kwaliteitsverhoging leidt.

In de NVMETC ledenvergadering van 3 november as zal het bestuur nadere voorstellen doen hoe verder te gaan. Het bestuur van de NVMETC onderstreept de noodzaak snel weer te beginnen. Het blijft belangrijk een bezoek te brengen aan de METC op de eigen locatie, gesprekken te hebben met de medewerkers en aanwezig te zijn bij een vergadering van de METC. Om het intervisiesysteem goed te kunnen opzetten is een groter aantal ervaren (en in intervisie getrainde) METC leden nodig. Het bestuur doet dan ook een oproep op alle erkende METC's om hiervoor leden op te geven. Intervisie heeft bovendien ook een positief effect op het functioneren van en in de eigen METC door het ervaren hoe andere werken.

Er is wel enige kritiek gehoord op de wijze waarop de CCMO haar toezicht in de praktijk uitvoert. Het bestuur wil graag geïnformeerd worden over eventuele op- of aanmerkingen over de wijze waarop dit toezicht wordt uitgevoerd. Ook de CCMO zelf heeft gemerkt dat "le ton qui fait la musique" niet altijd even gelukkig is geweest. Daarom is het van toenemend belang dat CCMO en NVMETC gezamenlijk proberen een aanpak te ontwikkelen tot kwaliteitsverbetering van de Nederlandse METC's. Dit kan door samen op constructieve wijze een gezamenlijke aanpak te ontwikkelen..

Bezwaren Menzis m.b.t. NVALT 8 trial

Tijdens de afgelopen jaarvergadering heeft de heer Julius van Dam van Menzis de gelegenheid gekregen zijn bezwaren tegen de NVALT 8 trial uit te spreken. Het bestuur is van mening dat het goed is dat hij deze toelichting op deze bezwaren voor een forum van METC leden heeft kunnen geven. Het positief oordeel van de METC blijft staan, ook de CCMO heeft dit oordeel bevestigd. De toelichting maakte duidelijk dat de bezwaren van Menzis zeer inhoudelijk van aard zijn. Tijdens de bijeenkomst is duidelijk geworden dat deze bezwaren in eerste instantie moeten worden besproken met de beroepsgroep, in dit geval met de

vereniging van longgeneeskunde. Gezien de inhoudelijke bezwaren is dit de enige groep deskundigen die daarover zich wetenschappelijk kan uitspreken. Door de procedure die nu door Menzis is gevolgd o.a. via de inspectie voor de volksgezondheid, is deze stap helaas overgeslagen. Dat de discussie daarom meer emotioneel is gekleurd dan nodig was, betreurt het bestuur. Blijft wel staan dat de oordelende METC verantwoordelijk is en blijft voor de toetsing van een goede en correcte informatie aan de proefpersonen.

Opleidingsprogramma METC leden

Al langer is gesproken over het opstarten of eigenlijk opnieuw opstarten van een opleidingsprogramma voor METC leden, nu de NOMET cursus niet meer wordt gegeven. Het bestuur wil samen met een viertal leden uit diverse METC's en afkomstig uit verschillende disciplines overleggen welke vorm van informatie overdracht het beste is en past bij de grote verscheidenheid van METC leden. Een start voor dit overleg is recent gemaakt. Een eerste gedachte gaat uit naar regionaal te organiseren bijeenkomsten. Hopelijk kan tijdens de jaarvergadering nadere informatie worden gegeven.

Statuten

Verheugend is dat de NVMETC nu beschikt over nieuwe statuten die passen bij de huidige taken en werkzaamheden van de NVMETC en haar leden. Deze zijn nu ook notarieel vastgelegd. Het bestuur wil zijn dank uitspreken voor het vele werk dat hiervoor is gedaan waarbij met name Saskia de Weerd genoemd mag worden.

Intrekking erkenning

Elders in Forum vindt u het bericht dat de STEG ophoudt te bestaan. De CCMO heeft besloten de erkenning in te trekken. Inmiddels is schriftelijk nadere informatie gegeven over de reden daartoe. Tevens zal het geagendeerd worden op het komende voorzittersoverleg. Hoe gefundeerd deze beslissing van de CCMO ook mag zijn, het besluit is bij de medewerkers van de STEG hard aangekomen. Veel van de leden van de STEG en zeker ook van het secretariaat hebben vele jaren met grote

toewijding hun inspanningen geleverd. Voor hen is het intrekken van de erkenning dan ook een hele slag. Hier mag niet te gering over worden gedacht. Het bestuur van de NVMETC heeft daar begrip voor. Zij wil de leden van de STEG danken voor het werk dat is gedaan.

NAJAARSVERGADERING NVMETC

**3 NOVEMBER 2010
13.00-16.30 UUR**

**Vergadercentrum
Hoog Brabant
UTRECHT**

De volgende thema's komen aan de orde:

- **Jaarlijkse voortgangsrapportages [annual safety reports ASR]**
In de EU is toenemend aandacht voor het vergroten van de veiligheid van klinische trials. Recent is besloten het annual safety report voor geneesmiddelen studies te vervangen door de DSUR (Development Safety Update Reports). Wat zijn de achtergronden voor deze verandering in Europa en waarom is dit gedaan. Hoe vindt de discussie daarover in de EU plaats. Wat is de taak van de Working Party for Pharmacovigilance en wat gaat er de komende tijd veranderen. Wat zijn de consequenties voor METCs.
- **Haalbaarheid lokale toetsing**
Nu de werkwijzen van de lokale METC's verregaand gestroomlijnd zijn, blijken er heel andere oorzaken te zijn van optredende vertragingen. Hierover zal worden gediscussieerd en er zal gezocht worden naar mogelijke oplossingen.

Beëindiging STEG/METC

*Namens de STEG/METC,
Ida Nelemans-Woudstra
Secretaris*

Van de Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen/METC is het volgende bericht ontvangen met verzoek tot plaatsing.

Bij uitspraak van 20 augustus 2010 heeft de voorlopige voorzieningenrechter van de Rechtbank Zwolle het verzoek van de STEG/METC om een voorlopige voorziening, inhoudende de schorsing van het besluit van de CCMO tot intrekking van de erkenning, afgewezen.

In de uitspraak staat dat deze niet bindend is voor de overig lopende procedures. De STEG heeft echter geen illusie dat in de bezwaarprocedures een ander oordeel geveld zal worden en heeft daarom besloten om de bezwaarprocedures in te trekken en faillissement aan te vragen. De STEG betreurt deze gang van zaken enorm met name voor de medewerkers die hierdoor hun baan verliezen en voor alle opdrachtgevers die zij niet langer ten dienste kan zijn. De STEG dankt een ieder voor de prettige samenwerking.

Artikel

Praktijkperikel: borgen van kwaliteit samenwerking onderzoeksarts en huisarts

*Mw. mr. L.F. Markenstein, jurist,
lid commissie Medisch Ethische Toetsing Onderzoek
Patiënten en Proefpersonen (Metopp) Tilburg*

Achtergrond

Veel calamiteiten in de gezondheidszorg zijn mede te wijten aan falen in de verdeling van verantwoordelijkheden en onderlinge afstemming tussen de verschillende bij de zorgverlening betrokken hulpverleners. Cruciaal in samenwerking tussen hulpverleners is dan ook dat zij goed met elkaar overleggen en communiceren, en dat er heldere afspraken zijn over wie waarvoor verantwoordelijk is. Bij de presentatie in januari 2010 van een door de KNMG in samenspraak met een groot aantal

beroepsorganisaties opgestelde *Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg* werd dat nog eens benadrukt en van alle kanten onderschreven. Deze handreiking gaat weliswaar over borging van continuïteit en kwaliteit in de zorgverlening, maar als bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek met mensen meerdere artsen betrokken zijn kan de borging van de kwaliteit van de samenwerking ook extra aandacht vragen. Daarom zijn de in de handreiking geformuleerde aandachtspunten ook bij onderzoek relevant en behartigenswaardig.

Die relevantie was zonneklaar aanwezig bij het beraad van de Metopp dit voorjaar over een geneesmiddelenonderzoek, dat werd uitgevoerd bij een oudere (70+) patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk. Het 'onderzoeksgedeelte' van dit onderzoeksvoorstel was belegd bij een onderzoeksbureau. De onderzoeksarts verbonden aan dat onderzoeksbureau zou zich in hoofdzaak bekommeren om de uitvoering van het onderzoek conform protocol. De huisarts bleef volgens het protocol verantwoordelijk voor de behandeling van de patiënt, ook voor de aandoening waarvoor de studiemedicatie wordt voorgeschreven door de onderzoeksarts.

In eerste instantie aanhakend op tamelijk cryptische omschrijvingen in het protocol over de verantwoordelijkheden van de huisarts en de onderzoeksarts heeft de Metopp met betrokken partijen (indiener en onderzoeksbureau) diepgaander over de risico's van de vaag gelaten constructie van gedachten gewisseld en is daarbij op een fors aantal punten gestuit, dat minimaal de wenkbrauwen deed fronsen. Uiteindelijk heeft de indiener afgezien van inschakeling van het onderzoeksbureau en worden alsnog meer huisartsen benaderd om deel te nemen aan het onderzoek. De Metopp heeft derhalve geen oordeel hoeven vellen over een protocol met een dergelijke constructie. Maar aangezien het onderzoeksbureau als argumenten gebruikte dat 'deze constructie bij andere onderzoeksprotocollen ook gehanteerd is en er nooit moeilijkheden zijn ontstaan', 'andere

METC's nooit problemen hebben gemaakt' en dat er toch sprake was van 'een door de IGZ gecertificeerde werkwijze' willen wij toch een iets breder beraad over deze kwestie entameren.

Crux van het probleem

Voor de Metopp zit de crux in het onvoldoende onderkennen van de noodzaak tot aandacht voor en vormgeving van afstemming en uitwisseling van informatie tussen huisarts en onderzoeksarts en het onvoldoende informeren en voorbereiden van de deelnemer/patiënt op mogelijke lastige punten in deze constructie. Voorkomen moet worden dat de deelnemer/patiënt uiteindelijk verdwaalt tussen onderzoeksarts en huisarts. De - tamelijk extreem vormgegeven en naar later bleek onwrikbare - basishouding van het onderzoeksbureau was dat men eigenlijk niets of in ieder geval zo min mogelijk te maken wil hebben met de huisarts. Als hoofdargument voert men daarvoor aan dat de proefpersoon in vrijheid kan kiezen voor deelname aan het onderzoek en dat de huisarts formeel geen rol toekomt in dat beslissingsproces. Als de proefpersoon ervoor kiest om - vooraf - te overleggen met de huisarts dan kan dat natuurlijk, maar het hoeft niet. Voorkomen moet worden, aldus het onderzoeksbureau, dat de patiënten slechts kunnen deelnemen aan het onderzoek onder voorwaarde dat de huisarts daarmee instemt. Vanuit juridisch perspectief kan het hier misschien nog wel om een houdbare redenering gaan, maar in de praktijk kan zo'n constructie aanzienlijke risico's opleveren voor de deelnemer/patiënt. Risico's waarvan mag worden verlangd dat ze worden onderkend en ondervangen. Het ontbreken van bewustzijn van een gezamenlijke verantwoordelijkheid en van bereidheid om daaraan in samenspraak met de huisarts vorm te geven, mag bezien tegen de achtergrond waaruit de KNMG Handreiking is voortgekomen niet alleen worden gekwalificeerd als achterhaald, maar ook - en met name - als onverantwoord jegens de betrokken proefpersonen/patiënten.

Verkenning van oplossingsrichtingen

In de zoektocht naar oplossingen heeft de Metopp zich georiënteerd op mogelijke

aanpassingen onder andere in de SOP's van het onderzoeksbureau en in de proefpersoneninformatie.

Leidend daarbij was de vraag: hoe kan voor alle betrokkenen (proefpersoon, onderzoeksarts, huisarts) duidelijker worden gemaakt bij wie de patiënt/proefpersoon, waarvoor terecht kan en welke - minimale - afspraken over de communicatie en afstemming tussen onderzoeksarts en huisarts zijn nodig? Een en ander conform het centrale aandachtspunt in de KNMG Handreiking.

Beoordeling van *de SOP's van het onderzoeksbureau* leverde het beeld op van een tamelijk eenzijdige benadering van welke informatie aan de huisarts verstrekt moet worden, waarbij het belang van uitvoering van het onderzoeksprotocol maatgevend is voor de identificatie van de momenten waarop en de inhoud van die informatieverstrekking. Dientengevolge zijn de rapportages aan de huisarts alleen maar eenrichtingsverkeer. En vindt er geen identificatie plaats van momenten waarop redelijkerwijs - in verband met het gezondheids-/behandelbelang van de deelnemer/patiënt - overleg en/of afstemming aangewezen is, op initiatief van de onderzoeksarts dan wel de huisarts. De huisarts krijgt zo te maken met rapportages waarvan hij/zij zelf maar moet bepalen wat te doen; de deelnemer/patiënt wordt geadviseerd om contact met de huisarts op te nemen, maar de onderzoeksarts neemt geen initiatief om te controleren of en wat de huisarts aan actie neemt etc. Een en ander resulteert in een zeer minimalistische - en naar de mening van de Metopp onaanvaardbare - invulling van de verantwoordelijkheid van de onderzoeksarts voor het welzijn van de proefpersonen. Daarbij komt ook nog dat de SOP's niet actief onder de aandacht worden gebracht van de huisartsen van wie patiënten deelnemen.

In de ter beoordeling voorgelegde *proefpersoneninformatie* was in generlei opzicht aandacht besteed aan de duale verantwoordelijkheid van de huisarts en de onderzoeksarts. Derhalve werd de deelnemer/patiënt in geen enkel opzicht voorbereid op mogelijke vragen en problemen

dienaangaande en toegerust om hiermee om te kunnen gaan. De Metopp vond van belang dat die duale verantwoordelijkheid in de PIF expliciet aan de orde werd gesteld in een aparte paragraaf en dat daarbij de hoofdlijnen van de afspraken tussen onderzoeksarts en huisarts worden geschetst alsmede de zaken waarmee de deelnemer/patiënt (in verband met de duale rolverdeling) rekening moet houden bij deelname aan het onderzoek. Een en ander opdat de deelnemer/patiënt dit bij de beslissing om al dan niet deel te nemen aan het onderzoek kan laten meewegen. Door de Metopp zijn daarnaast in ieder geval twaalf punten aangegeven waarop in de tekst van de PIF verheldering zou moeten plaatsvinden. Een en ander opdat voor de deelnemer/patiënt minimaal duidelijker wordt welke arts in welke situaties, waarop aanspreekbaar is; hoe die artsen eventueel met elkaar overleggen; welke arts, welke beslissingen over al dan niet voortzetten van de (onderzoeks-)behandeling kan nemen en hoe hierover tussen de artsen wordt gecommuniceerd en wat op het vlak van informatieverstrekking eventueel van de deelnemer/patiënt zelf wordt verwacht.

Discussie

De Metopp onderkent de potentiële voordelen van inschakeling van een onderzoeksbureau, omdat huisartsen vaak – qua tijd, interesse en vaardigheden – niet goed toegerust zijn om wetenschappelijk onderzoek naar behoren uit te voeren. Ook is de Metopp zich er van bewust dat daarmee ook voorkomen kan worden dat de afhankelijkheidsrelatie ten opzichte van de behandelend (huis-)arts van invloed is op de beslissing van de patiënt tot deelname aan het onderzoek. Ten opzichte van de onderzoeksarts die om deelname vraagt zou de patiënt/proefpersoon meer vrijheid voelen om een eigen afweging te maken. Maar deze constructie levert ook risico's op die zo goed mogelijk ondervangen zouden moeten worden. In ieder geval zou de deelnemer/patiënt goed voorbereid en toegerust moeten worden op eventuele 'competentiekwesties' en zou bij de verantwoordelijkheidsverdeling meer en gelijkwaardiger overleg tussen huisarts en onderzoeksbureau moeten plaatsvinden.

Reactie IRB bij artikel mw. mr. L.F. Markenstein, Metopp, Tilburg

*Dr. Annemarie Lijtjens,
Secretaris Independent Review Board (IRB).*

Dit artikel gaat in op het inschakelen van een onderzoeksbureau t.b.v. onderzoek bij huisartsen en de daarbij gesignaleerde problemen.

Deze zijn drieërlei:

1. De keuzevrijheid van de patiënt
2. De verantwoordelijkheden van huisarts en onderzoeksarts
3. De onderlinge afstemming tussen onderzoeksarts en huisarts

De IRB is van oudsher een METC die onderzoek beoordeelt dat wordt uitgezet in de eerste lijn. In de IRB hebben derhalve ook 2 huisartsen zitting.

Bij onderzoek in de eerste lijn, met een grote directe betrokkenheid tussen huisarts en patiënt, is een belangrijk aandachtspunt de mogelijkheid van de proefpersoon om in vrijheid te kiezen voor al dan niet meedoen aan een door de huisarts voorgestelde (geneesmiddelen)studie.

Het risico is dat de loyaliteit jegens de huisarts een onafhankelijke keuze voor de patiënt bemoeilijkt dan wel onmogelijk maakt. Door de werving te laten gebeuren via in de praktijk op te hangen advertenties en de patiënt hierop te laten reageren wordt enige afstand ingebouwd. De afhankelijkheid blijft echter wel bestaan. Daarbij is ook het management van de studie regelmatig in handen van de huisarts, hetgeen de IRB niet in alle gevallen wenselijk acht.

Inschakelen van een onafhankelijk onderzoeksbureau is een goed antwoord om deze problematiek op te lossen. Hierbij eist de IRB dat de huisarts geïnformeerd wordt – de brief aan de huisarts maakt deel uit van het dossier. Bovendien wordt – met name door de huisartsen - expliciet beoordeeld of het betreffende onderzoek zich leent voor de constructie via het onderzoeksbureau. In het protocol dient te

worden vermeld of, wanneer en hoe de huisarts van de patiënt tussentijds wordt geïnformeerd. Ook hierop zien de huisartsen toe. De patiënteninformatie dient hierop eveneens te zijn aangepast – ook dit is een belangrijk aandachtspunt voor de IRB. Dat deze soms op veel punten moet worden aangepast (in het geval van de METOPP op tenminste 12 punten) is herkenbaar, maar zeker niet onoverkomelijk.

De passage uit het artikel met betrekking tot de rapportage aan de huisarts vinden wij zeer bevoogdend. Zowel patiënt als huisarts heeft hierin zijn eigen verantwoordelijkheid. “Controle” vanuit de onderzoeksarts op de huisarts is hierin naar mening van onze commissie een brug te ver.

In het artikel wordt aangegeven dat voor de onderhavige studie is afgezien van inschakelen van een onderzoeksbureau. Wel worden er meer huisartsen benaderd. Het inschakelen van meer huisartsen komt de kwaliteit van het onderzoek niet altijd ten goede. De variabiliteit tussen de huisartsen is vaak groot. Met name als elke huisarts een klein aantal patiënten heeft, zal dit tot een bias leiden. Niet goed uitgevoerd onderzoek is ethisch niet verantwoord en moet worden afgewezen.

Conclusie:

Voor onderzoek in de eerste lijn kan het inschakelen van een onderzoeksbureau een goed alternatief zijn voor het uitvoeren van het onderzoek bij grotere groepen huisartsen. Een goede informatie aan de huisarts en de patiënt en een goede vastlegging van de verantwoordelijkheden van de onderzoeksarts zijn hierbij cruciaal.

Artikel

De beoordeling van niet WMO-plichtig onderzoek door UMCs. Ervaringen van het ErasmusMC met de zorgvuldigheidstoets.

drs. R.M.M. Bosschaart-Castermans
& prof. mr. A.C. Hendriks¹

Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek behoort tot de kerntaken van de Nederlandse universitaire medische centra (UMC's). De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) bevat een kader voor het beoordelen van de toelaatbaarheid van dergelijk onderzoek. De METC van het ErasmusMC heeft sinds 2003 ervaring met de beoordeling van protocollen voor persoonsgebonden onderzoek, dat niet valt onder het bereik van deze wet. Het Dagelijks Bestuur van de METC beoordeelt deze protocollen op hun zorgvuldigheid. Na afgifte van een verklaring van geen bezwaar kunnen de onderzoekers met het onderzoek starten en over hun bevindingen publiceren. Hieronder een verslag over de bevindingen met de zorgvuldigheidstoets over de jaren 2008-2009 en een pleidooi om dergelijke vormen van beoordeling door de verschillende UMC's meer te uniformeren.

Inleiding

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) beoogt proefpersonen te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder dit onderzoek nodeloos te belemmeren. Ook anderszins bevat deze wet regels over de (rechts)positie van proefpersonen.² Deze wet biedt tevens een kader voor de beoordeling van onderzoeksprotocollen op de ethische en wetenschappelijke aanvaardbaarheid en de deugdelijkheid van voorgenomen onderzoek.

¹ Mirjam Bosschaart-Castermans is secretaris van de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en het UMC Utrecht; Aart Hendriks is hoogleraar gezondheidsrecht aan de Universiteit Leiden/LUMC. Met veel dank aan mr. N.M.A. (Noor) Verkleij (LUMC) voor haar waardevolle opmerkingen bij een eerdere versie van deze bijdrage.

² Uitvoerder: J.C.J. Dute e.a., *Evaluatie Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004 en de diverse bijdrage aan het speciaal nummer van dit tijdschrift (2009/6).

De WMO voorziet in verplichte *ex ante* toetsing van het onderzoeksprotocol door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Bij de beoordeling van het protocol wordt de METC, ter bescherming van proefpersoon, ook geacht te letten op de informatieverstrekking aan en toestemmingsverlening door de beoogde deelnemers aan het onderzoek.

De WMO is alleen van toepassing op bepaalde vormen van onderzoek met mensen (hierna: WMO-plichtig).³ Er is geen wet die normen bevat voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dat buiten de reikwijdte valt van de WMO (verder: niet WMO-plichtig). Dit laatste impliceert dat proefpersonen bij dergelijk onderzoek een vorm van wettelijke bescherming van hun rechten en belangen ontberen. Vanuit proefpersonenperspectief is dit problematisch. Een gebrek aan adequate bescherming kan voorts de bereidheid tot het verlenen van medewerking door proefpersonen aan onderzoek negatief beïnvloeden. Dit heeft vervolgens gevolgen voor de mogelijkheden tot het verrichten van wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekers kunnen door deze lacune in de regelgeving ook op een andere wijze in hun belangen worden geschaad. Degenen die over de resultaten van niet WMO-plichtig onderzoek wensen te publiceren voldoen namelijk niet aan de eis, door de *World Association of Medical Editors* gesteld, dat ieder ingediend manuscript vergezeld moet gaan van een 'goedkeuringsverklaring' afgegeven door een formeel ingestelde medisch-ethische commissie.⁵ Redacties kunnen dan besluiten het manuscript niet in behandeling te nemen, tenzij genoeg wordt genomen met een (meestal formele) verklaring dat toetsing niet noodzakelijk is.

De METC's van de universitair medische centra (UMCs) in Nederland gaan verschillend om met de beoordeling van niet WMO-plichtig onderzoek. In bijvoorbeeld het UMC Utrecht verkrijgen onderzoekers een advies niet of wel

WMO-plichtig onderzoek, nadat het Dagelijks Bestuur van de METC het door de onderzoekers ingeleverde formulier "Verzoek Advies Inzake WMO-plichtigheid" heeft beoordeeld.⁶ De METC van het UMC Maastricht kent de mogelijkheid aan haar aangeboden niet WMO-plichtig onderzoek te beoordelen.³ In geval van twijfel over al of niet WMO-plichtig onderzoek bestaat voor onderzoekers verbonden aan het UMC Groningen de plicht het protocol te laten toetsen door de MECC.⁴ Het AMC (Amsterdam) kent een 'Niet WMO verklaring' terwijl de Commissie medische ethiek (CME) van het LUMC (Leiden), na verplichte toetsing van niet WMO-plichtig onderzoek, kan overgaan tot het afgeven van een 'verklaring van geen bezwaar' (was tot voor kort: 'goedkeuringsverklaring') dan wel tot een verklaring dat toetsing niet nodig is. UMCs trachten aldus, ieder op eigen wijze, te voorzien in de hierboven gesignaleerde lacune dat er geen wettelijke criteria (en procedures) zijn voor de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met mensen, terwijl daaraan duidelijk behoefte bestaat.

Onderzoekers verbonden aan het Erasmus MC te Rotterdam hebben de Raad van Bestuur verzocht te voorzien in de mogelijkheid een goedkeuringsverklaring te krijgen voor niet WMO-plichtig onderzoek. De Raad van Bestuur heeft daarop besloten dat de METC van het Erasmus MC ook protocollen kan beoordelen voor niet WMO-plichtig onderzoek. Met deze beoordeling is in 2003 een aanvang gemaakt. Indien uit een zorgvuldigheidsonderzoek blijkt dat het protocol aan de daaraan te stellen eisen voldoet, geeft de METC van het Erasmus MC een 'verklaring van geen bezwaar' af. Zonder een dergelijke verklaring mag een dergelijk

6

<http://www.umcutrecht.nl/subsite/Medisch+Ethische+Toetsingscommissie/>

3

<http://www.azm.nl/info/azMorganisatie/MEC/nietwmoonderzoek/indienonderzoek1?view=Standard>

4

<http://www.rug.nl/umcg/onderzoek/researchcode/researchcodeumcgnet10okt07.pdf>

³ J.C.J. Dute, 'De reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen', *TvGR* 2009, p. 427-437.

⁵ <http://www.wame.org/resources/publication-ethics-policies-for-medical-journals#study>

onderzoek niet worden uitgevoerd binnen de muren van het Erasmus MC. Dit artikel bevat een beschrijving van de wet- en regelgeving waarop het zorgvuldigheidsonderzoek, zoals uitgevoerd door de METC van het Erasmus MC, is gebaseerd. Daarnaast volgt een analyse van de ervaringen met deze toets over de periode 1 juli 2008-1 juli 2009. Geconcludeerd wordt dat deze procedure inhoudelijke en procedurele waarborgen biedt voor de deugdelijkheid van het onderzoek en onderzoekers de mogelijkheid biedt tot publicatie van de bevindingen. Tegelijkertijd kan niet worden uitgesloten dat toetsingscriteria en procedurele waarborgen, nog los van de benaming van de af te geven verklaringen, uit de pas lopen met de oplossingen die door andere UMC's zijn gevonden.

WMO-plichtig en niet WMO-plichtig onderzoek

Onderzoek met mensen valt onder de WMO als aan twee voorwaarden is voldaan: er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek en de betrokken personen ('proefpersonen') worden aan handelingen onderworpen en/of aan hen wordt een bepaalde gedragswijze opgelegd (art. 1 lid 1 onder b WMO).

Niet WMO-plichtig onderzoek voldoet niet aan de criteria van de WMO. In de praktijk van UMC's, voor wie het verrichten van wetenschappelijk onderzoek een kerntaak is, is in veel gevallen niet voldaan aan de eis dat proefpersonen aan handelingen worden onderworpen en/of dat aan hen een bepaalde gedragswijze wordt opgelegd. Dergelijk onderzoek valt buiten de reikwijdte van de WMO en hoeft derhalve niet aan de WMO-criteria te voldoen.

Onderzoekers verbonden aan het Erasmus MC dienen in eerste instantie zelf in te schatten of hun onderzoeksprotocol onder de WMO valt. Deze beoordeling is niet altijd makkelijk, want in de praktijk blijkt dit vaak moeilijk uitvoerbaar

en een bron van onzekerheid.⁵ Het is daarom niet ongebruikelijk dat onderzoekers en METCs van UMCs samen een afweging maken of een voorgenomen onderzoek WMO-plichtig of niet is.

Zorgvuldigheidstoetsing in het Erasmus MC

Wet- en regelgeving als basis voor de zorgvuldigheidstoets

De zorgvuldigheidstoets bij niet WMO-plichtig onderzoek, zoals uitgevoerd door de METC van het Erasmus MC, is gebaseerd op de Gedragscode Gezondheidsonderzoek (Code Goed Gedrag), de Code Goed Gebruik, de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) en het privacyreglement van het Erasmus MC. De Gedragscode Gezondheidsonderzoek is een code van de Nederlandse biomedische onderzoeksgemeenschap en in 2004 goedgekeurd door het College bescherming persoonsgegevens (CBP). De Code is tot stand gekomen op initiatief van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV) en is een handleiding bij het gebruik van (anonieme) gegevens over personen bij wetenschappelijk onderzoek.⁷ De Code Goed Gebruik is van toepassing als er sprake is van 'nader gebruik' van lichaamsmateriaal in combinatie met wetenschappelijk onderzoek.⁸ In het verlengde van deze code verspreidt het Erasmus MC de folder 'Restweefsel', waarin de patiënt wordt geïnformeerd over nader gebruik van lichaamsmateriaal na afronding van het regulier onderzoek met dit materiaal in het kader van de behandeling van de patiënt. De patiënt kan hiertegen bezwaar maken door middel van een formulier. De formulieren van de bezwaarden worden opgeslagen in een databank, die via een beheerder door de onderzoekers moet worden geraadpleegd. De WBP bevat regels voor de zorgvuldige omgang met 'persoonsgegevens', dat wil zeggen 'gegevens betreffende een geïdentificeerde of

⁵ Zie het rapport *Toetsing op maat* van Federa, te vinden op www.federa.org.

⁷ De Gedragscode Gezondheidsonderzoek (Code Goed Gedrag) is te downloaden op www.federa.org

⁸ De Code Goed Gebruik is tevens te vinden op www.federa.org

identificeerbare persoon'. De wet stipuleert de rechten van degene wiens persoonsgegevens worden 'verwerkt' en de plichten van de 'verwerker'.

Het privacyreglement van het Erasmus MC geeft voorschriften voor de bescherming van alle persoonsgegevens van patiënten en/of proefpersonen die binnen het Erasmus MC worden verwerkt.⁹

Procedure voor de zorgvuldigheidstoets in het Erasmus MC¹⁰

In het Erasmus MC toetst het Dagelijks Bestuur (DB) van de METC het niet WMO-plichtig onderzoeksdossier op zorgvuldigheid. In eerste instantie wordt bepaald of het onderzoek inderdaad niet WMO-plichtig is. Bij twijfel over al of niet WMO-plichtigheid wordt het protocol voor advies aan de CCMO voorgelegd. Verder wordt gelet op de volledigheid van het dossier, de goedkeuring van het afdelingshoofd en de clustermanager van de betreffende afdeling (van belang vanwege de financiële haalbaarheid van inzet van personeel en middelen) en de vraag hoe wordt omgegaan met de persoonsgegevens, het lichaamsmateriaal en de onderzoeksdata. Andere punten van aandacht zijn de wervingsprocedure van de proefpersonen, en de eventuele toegang tot de onderzoeksgegevens door andere personen dan de onderzoekers zelf. Vervolgens wordt het *curriculum vitae* van de onderzoeker beoordeeld.

Verklaring van geen bezwaar

Binnen het Erasmus MC mag niet WMO-plichtig onderzoek slechts worden verricht indien de METC vooraf een verklaring van geen bezwaar heeft afgegeven. Zo'n verklaring heeft niet de status van 'beschikking' in de zin van de Algemene wet bestuursrecht (Awb), waartegen de belanghebbende beroep kan instellen bij de CCMO. De juridische status van

een verklaring van geen bezwaar is onduidelijk. De bestuursrechtelijke rechtsbescherming die de WMO en de Awb bieden aan onderzoekers en andere belanghebbenden bij een WMO-toets en daarop gebaseerde besluiten zijn niet van toepassing op het afgeven van verklaringen van geen bezwaar. Hetzelfde geldt bij het weigeren van het afgeven van een dergelijke verklaring of een fictieve weigering. Wij sluiten niet uit dat onderzoekers het (niet) afgeven van een verklaring van geen bezwaar bij de civiele rechter kunnen aanvechten. Dan zal wel sprake moeten zijn van (aantoonbare) contractuele of buitencontractuele schade. Tot zo'n procedure is het in het Erasmus MC overigens nooit gekomen. Onderzoekers komen in de regel tegemoet aan het commentaar van de METC. In die gevallen waarin dat niet mogelijk was, werd het onderzoeksprotocol ingetrokken of de onderzoeksopzet gewijzigd.

In de verklaring van geen bezwaar wijst de METC nadrukkelijk op het feit dat een toetsing in het kader van de zorgvuldigheid niet gezien mag worden als een 'oordeel' in de zin van de WMO. Tevens wordt bij gebruik van restmateriaal gewezen op het bestaan van de databank 'bezwaarden restmateriaal' in het Erasmus MC en dat deze databank bij nader gebruik van restmateriaal ten behoeve van het onderzoek moet worden geraadpleegd.

Inventarisatie van zorgvuldigheidstoetsen (1 juli 2008-1 juli 2009)

Wij hebben de zorgvuldigheidstoetsen, zoals uitgevoerd door de METC van de Erasmus MC, in de periode 1 juli 2008 tot 1 juli 2009 geanalyseerd. Doel van deze inventarisatie was om te komen tot een overzicht van getoetste niet WMO-plichtige onderzoeksprotocollen en het opstellen van een checklist voor het toetsen op zorgvuldigheid als hulpmiddel voor de leden van het DB. Tevens is door de inventarisatie een indruk gekregen over de inhoud van de protocollen en de tijd die verstreek vanaf indiening van het onderzoeksprotocol bij de METC tot de uitgifte van de verklaring van geen bezwaar.

In de genoemde periode zijn 128 protocollen ingediend voor een zorgvuldigheidstoets.

⁹ Op de website van de METC Erasmus MC is een link te vinden naar dit privacyreglement:

http://www.erasmusmc.nl/commissies-cs/metc-cs/573270/document_content_privacyreg1?lang=nl

¹⁰ Op de website van de METC Erasmus MC:

<http://www.erasmusmc.nl/commissies/metc/procedures/578998/>

Daarvan heeft de METC er zes – alsnog – aangemerkt als WMO-plichtig, waarvan weer vier onderzoeksprotocollen een positief oordeel in de zin van de WMO hebben verkregen van de METC. De onderzoekers van de overige twee protocollen hebben niet meer gereageerd op opmerkingen en verzoeken tot wijzigingen van de commissie. Twee protocollen waren eerder volgens de procedure WMO-toetsing ingediend, maar bleken niet WMO-plichtig te zijn. Zij werden daarop op zorgvuldigheid getoetst. Voor zes van de 128 protocollen is nooit een ‘verklaring van geen bezwaar’ afgegeven, omdat de onderzoekers niet hebben gereageerd op verzoeken van het DB van de METC om de documenten aan te passen.

De 128 onderzoeksprotocollen hadden als voornaamste kenmerk:

- WMO-plichtig en als zodanig getoetst(6)
- Onderzoek met een vragenlijst(29)
- Retrospectief gegevensonderzoek in medische statu (25)
- Gebruik van restmateriaal(17)
- Voorlichting over gezondheidsonderwerpen(12)
- Afname van extra lichaamsmateriaal verkregen tijdens reguliere behandeling(10)
- Registratieonderzoeken van medical devices e.a.(9)
- Evaluatie van zorgverlening(8)
- Overig onderzoek(6)
- Niet compleet, niet her-ingediend onderzoek(6)

De gemiddelde bruto doorlooptijd van begin juli 2008 tot juli 2009, nodig om van het moment van indienen van het protocol bij de METC te komen tot een verklaring van geen bezwaar, bedroeg negen kalenderweken. Deze tijd is inclusief de tijd die onderzoekers nodig hadden om een antwoord te formuleren op de opmerkingen van het DB van de METC en inclusief de tijd die het onderzoeksdossier ligt te wachten op administratieve of inhoudelijke afhandeling bij de METC. De snelste verklaring van geen bezwaar werd verleend negen dagen na indiening van het protocol; dit betrof een retrospectief statusonderzoek met anonieme

gegevens. De langste periode die nodig was om een dergelijke verklaring te verstrekken was 34 weken, bij een door de farmaceutische industrie geïnitieerd registratieonderzoek met medicatie.

Conclusies en aanbeveling

UMC's onderkennen de behoefte te voorzien in enige vorm van voorafgaande toetsing van onderzoeksprotocollen betrekking hebbend op niet WMO-plichtig onderzoek. UMC's kennen daartoe eigen procedures, criteria en benamingen van de ‘goedkeuringsverklaringen’ en verklaringen dat van toetsing kan worden afgezien. Hoewel het ontbreekt aan een vergelijkend onderzoek naar de diverse aspecten van deze toetsingsmethoden, kan moeilijk aan de indruk worden ontkomen dat er tussen deze procedures – soms aanzienlijke – verschillen bestaan.

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC en de aldaar werkzame onderzoekers hebben er beide belang bij dat ook niet WMO-plichtig onderzoek vooraf op aanvaardbaarheid en deugdelijkheid wordt beoordeeld. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een zorgvuldigheidstoets, gebaseerd op bestaande wet- en regelgeving. Binnen het Erasmus MC wordt de zorgvuldigheidstoets uitgevoerd door het DB van de METC. Deze commissie gaat bij goedkeuring over tot het verstrekken van een ‘verklaring van geen bezwaar’, die moet worden overgelegd bij het aanbieden van manuscripten bij medisch-wetenschappelijke tijdschriften. De ervaring in het Erasmus MC leert dat met deze procedure het gewenste resultaat, namelijk voorafgaande toetsing van het onderzoeksprotocol op zorgvuldigheid én publicatie van onderzoeksresultaten, wordt bereikt.

Bij WMO-plichtig onderzoek is duidelijk hoe belanghebbenden tegen een (positief of negatief) oordeel van de METC kunnen opkomen. Hiervoor gelden de gebruikelijk regels van het bestuursrecht. Bij het (niet) afgeven van een verklaring van geen bezwaar zijn deze regels niet van toepassing. De zorgvuldigheidstoets, zoals uitgevoerd door de METC in het Erasmus MC in opdracht van de Raad van Bestuur, betekent voor de onderzoekers een bevestiging van

deugdelijkheid van hun onderzoeksprotocol en een steun in de rug.

Te overwegen valt, op basis van een meer systematische analyse van de beoordeling door METC's van UMC's van onderzoeksprotocollen voor niet WMO-plichtig onderzoek, een landelijke code op te stellen voor het beoordelen van niet WMO-plichtig onderzoek. Alle METC's toetsen dit type onderzoek dan op eenzelfde manier en onderzoekers verbonden aan één van de UMC's weten dan dat zij voor een dergelijke toets kunnen terugvallen op de METC van hun instelling. Het is dan ook wenselijk heldere termijnen aan te geven waarbinnen de verschillende stappen van de toetsing moeten worden uitgevoerd. Eén verklaring van geen bezwaar zou dan landelijke geldigheid moeten hebben als het niet WMO-plichtig onderzoek ook in andere instellingen wordt uitgevoerd. De onderzoeker moet in de overige centra dan kunnen volstaan met een kennisgeving aan de METC of Raad van Bestuur.

Artikel

Toetsing van de lokale uitvoerbaarheid; de visie van toetsingscommissies

Martine van Duijn, student BioPharmaceutical Sciences Universiteit Leiden en stagiaire bij sanofi-aventis The Netherlands B.V.; Edit Leijendekker, Country Research Manager, Astellas Pharma B.V.

Inleiding

Voordat een klinisch geneesmiddelenonderzoek in Nederland van start mag gaan is de goedkeuring van één erkende Medisch Ethische Toetsings-commissie (METC) verplicht [1-3]. Daarnaast is een verklaring van geen bezwaar van de Bevoegde Instantie nodig. Indien het een multicenter-onderzoek betreft heeft de oordelende METC ook een lokale uitvoerbaarheidverklaring van alle deelnemende instellingen nodig. De oordelende METC dient een geneesmiddelenonderzoek binnen 60 dagen te beoordelen en heeft hiervoor minimaal één

lokale uitvoerbaarheidverklaring nodig. Deze termijn van 60 dagen wordt meestal wel gehaald. Gebleken is echter dat vooral de verzameling van de lokale uitvoerbaarheidverklaringen de start van een multicenter-onderzoek ernstig vertragen [7,8]. Hiervoor geldt een redelijke termijn van 30 dagen. Volgens Nefarma gegevens duurt de afgifte van deze verklaringen in 2009 gemiddeld 78 dagen. Dit ondanks de geadviseerde 30 dagen en alle aandacht die deze problematiek al heeft gekregen [2]. Daaruit blijkt dat de toetsing van de lokale uitvoerbaarheid in Nederland zeker nog niet optimaal verloopt. De aanpak hiervan is essentieel, aangezien Nederland door deze trage opstart minder aantrekkelijk is voor farmaceutische bedrijven ten opzichte van omringende landen zoals België [8]. Een afname van geneesmiddelenonderzoek heeft gevolgen voor de kennisontwikkeling, economie en werkgelegenheid in Nederland. Ook zijn er mogelijk nadelige effecten voor patiënten omdat zij hierdoor, ondanks de risico's die aan deelname verbonden zijn, later toegang krijgen tot nieuw ontwikkelde geneesmiddelen [6,9].

Er zijn meerdere initiatieven om de concurrentie positie van Nederland te verbeteren. De Dutch Clinical Trial Foundation (DCTF), een stichting van bedrijven, ziekenhuizen en andere organisaties die betrokken zijn bij klinisch onderzoek, houdt zich bezig met activiteiten ter bevordering en behoud van het Nederlandse marktaandeel in klinisch onderzoek. Daarnaast werkt Nefarma, een stichting van innovatieve farmaceutische bedrijven, binnen één projectgroep specifiek aan de optimalisatie van de lokale uitvoerbaarheidstoetsing. Na afstemming met deze projectgroep is in dit onderzoek de visie van toetsingscommissies op de lokale uitvoerbaarheidstoetsing onderzocht. Vanuit het perspectief van de farmaceutische industrie zijn de belangrijkste knelpunten met betrekking tot de lokale uitvoerbaarheidstoetsing al geformuleerd. Om de problematiek objectief in kaart te brengen zijn ook de visies van de partijen die de toetsing uitvoeren noodzakelijk. Om die reden zijn semi-gestructureerde interviews gehouden met verschillende toetsingscommissies. Dit onderzoek beoogt

bruikbare informatie op te leveren om de lokale uitvoerbaarheidstoetsing voor alle partijen beter te laten verlopen.

Toetsing van Lokale Uitvoerbaarheid volgens de Richtlijn

Sinds 1 mei 2004 geldt de CCMO⁶ "Richtlijn Externe Toetsing" (RET) [2,4]. De RET is van toepassing op multicenter-onderzoek en monocenter-onderzoek waar de oordelende METC niet verbonden is aan de instelling. In beide gevallen heeft de richtlijn bepaald dat de oordelende METC "voorafgaand" aan het

richtlijn de opdrachtgever van het onderzoek verantwoordelijk voor zowel het aanvragen van lokale uitvoerbaarheidverklaringen als voor het indienen van deze verklaringen bij de oordelende METC. Lokale onderzoekers en oordelende METC hebben hierin dus geen wettelijk vastgelegde verplichting [10]. De richtlijn beschrijft daarbij ook dat het wenselijk is alle uitvoerbaarheidverklaringen gelijktijdig met de aanvraag bij de oordelende METC in te dienen, zodat nadere beoordelingen niet meer nodig zijn. Dit vereist dan wel dat deelnemende instellingen een zogenoemde 'parallele toetsing' uitvoeren voordat het oordeel van de centrale METC bekend is. Het indienen van uitvoerbaarheidverklaringen gedurende of na een (positieve) beoordeling is echter nog steeds mogelijk. Voor het geven van een centrale goedkeuring is namelijk maar één uitvoerbaarheidverklaring vereist. De 'Leidse Variant', waarbij dus eerst voor de eigen instelling een oordeel wordt gegeven en daarna per amendement de deelnemende instellingen aan het oordeel worden toegevoegd, blijft daarmee toegestaan en blijkt ook nog de meest gehanteerde toetsingprocedure [9]. Tot slot moet de opdrachtgever volgens de richtlijn ook zorg dragen voor een WMO-proefpersonenverzekering in alle deelnemende instellingen. Hetzij door deze zelf af te sluiten of dit de instelling te laten doen [2-4,10].

Tabel 1: Karakteristieken geïnterviewde toetsingscommissies op basis van data uit 2009

CCMO erkend	Aantal beoordelingen; Lokale uitvoerbaarheid / Centrale beoordeling (in dagen)	Afgifte termijn Lokale uitvoerbaarheid verklaring [#] [N] (in dagen)
Ja	116/207	49 [5]
Ja	20/38	50[4]*
Nee	75	94 [3]
Ja	184/93	77 [1]
Ja	34/24	55 [1]
Nee	35	37 [3]
Ja	72*/139*	82 [5]
Ja	84/160	63 [6]
Nee	60	206 [2]

[#] Average Local Feasibility Advise (LFA) termijn in 2009 in dagen volgens de Nefarma Clinical Trial Database (19-03-10).

* Gegevens op basis van 2008

onderzoek een positieve verklaring voor lokale uitvoerbaarheid moet ontvangen van de instellingsleiding van overige deelnemende instellingen. Deze beoordeelt lokale onderzoeksfactoren als deskundigheid, ervaring, vaardigheid en geschiktheid van lokale faciliteiten waar de oordelende METC geen zicht op heeft. De richtlijn adviseert een verklaring binnen een redelijke termijn van 30 dagen af te geven, waarbij enkel toetsing van lokale aspecten noodzakelijk is. De verantwoordelijkheid voor het afgeven van lokale adviesverklaringen ligt volgens de richtlijn bij de Raad van Bestuur (RvB) of Directie. Hoewel nergens in de regelgeving beschreven, wordt deze adviestaak door de RvB/Directie vaak bij een lokale METC of commissie neergelegd. Daarentegen stelt de

Methode

Aan de hand van semi-gestructureerde interviews is de visie van toetsingscommissies op de lokale uitvoerbaarheidstoetsing in kaart gebracht. De bezochte commissies hadden alle namens de Raad van Bestuur de taak tot advisering of toetsing van lokale uitvoerbaarheid gekregen. De interviewvragen waren vooral gericht op het achterhalen van de beweegredenen van een commissie voor het gebruik van een bepaalde toetsingsprocedure. Daarnaast waren we ook geïnteresseerd in wat de commissie als hun taak beschouwt bij toetsing van de lokale uitvoerbaarheid. In totaal is van 9 toetsingscommissies informatie verzameld over de lokale uitvoerbaarheidstoetsing. Meestal is daarvoor de secretaris geïnterviewd. Van de 9 geïnterviewde commissies zijn er 6 door de CCMO erkend,

⁶ CCMO = Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek

waarvan er 4 verbonden zijn aan een academische instelling.

De interviews vonden plaats in de maanden april en mei van 2010 en op locatie van de respondent. Eenmalig werd een interview in een teleconferentie afgenomen. Interviews werden met behulp van dezelfde basis vragenlijst uitgevoerd waarbij werd doorgevraagd aan de hand van de gegeven antwoorden.

Omwille van tijd en mankracht konden slechts een beperkt aantal commissies worden geïnterviewd. De benaderde commissies zijn geselecteerd op basis van interne ervaringen en Nefarma gegevens uit 2009. Per commissie is de gemiddelde afgiftetermijn van uitvoerbaarheidverklaringen weergegeven. Voor een compleet beeld zijn zowel commissies met een relatief korte als lange afgiftetermijn geïnterviewd. Het is daarbij wel belangrijk te melden dat Nefarma gegevens uit 2009 (tabel 1) slechts een beperkte waarde hebben aangezien het aantal beoordeelde studies voor sommige commissies zeer klein is en alleen data bevatten van sponsor-initiated trials.

Resultaten

Uit de interviews blijkt dat procedures voor de toetsing van de lokale uitvoerbaarheid per commissie nogal verschillen. Wel bevestigen vrijwel alle commissies alleen de toetsing van lokale uitvoerbaarheidsaspecten als hun taak te zien. Bij doorvragen blijkt echter dat sommige commissies, misschien onbewust, nog regelmatig naar studie inhoudelijk aspecten kijken. Dit geldt met name voor de patiënteninformatie. Veel commissies doen dit uit verantwoordelijkheids-gevoel voor de patiënten die meedoen in eigen instelling. Daarnaast werkt ook bijna elke commissie met een lokaal formulier waarin enerzijds gegevens van de lokale onderzoeker(s), betrokken afdelingen en eventueel financieel manager worden verzameld en/of anderzijds deze betrokkenen verklaren dat het onderzoek lokaal uitvoerbaar is.

Vervolgens laten enkele erkende commissies de verdere lokale toetsing in een aparte vergadering van een subcommissie of dagelijks bestuur uitvoeren. De lokale uitvoerbaarheid wordt daar dus los van de voltallige METC

vergadering afgehandeld. Meest genoemde redenen voor het gebruik van een subcommissie zijn werkdrukverlaging en een betere focus op de lokale onderzoeksaspecten door slechts een beperkt aantal METC-leden met de lokale uitvoerbaarheid te belasten. Daarentegen lijken ook steeds meer instellingen de lokale uitvoerbaarheid zonder een vergadering van de METC of subcommissie, af te handelen. In die gevallen is vaak de secretaris of voorzitter van de METC de aangewezen persoon om enkel nog lokale aspecten in de patiënteninformatie en overige ingediende documenten als CV's, verzekeringen en lokale formulieren te controleren. Hier is dus geen positief advies van een subcommissie, maar het akkoord van de aangewezen persoon nodig om uiteindelijk een positieve uitvoerbaarheidverklaring door de RvB te laten ondertekenen. Bewegredenen van commissies om deze variant te hanteren zijn het versnellen van de procedure, maar vooral ook het verlagen van de werkdruk voor de METC. Daarnaast geven enkele van deze commissies terecht aan dat de Richtlijn Externe Toetsing nergens beschrijft dat toetsing van de lokale uitvoerbaarheid door een METC moet gebeuren. Het opnieuw inhoudelijk toetsen van een studie zien deze commissies als overbodig en inefficiënt, aangezien een lokale commissie in principe geen studie-inhoudelijke wijzigingen mag vragen.

De niet-erkende commissies blijken veelal met een beperkt aantal commissieleden te werken. Deze leden zijn gewend alleen de lokale aspecten van studies te toetsen, omdat de eigen commissie geen centrale beoordelingen uitvoert. Hoewel het voor veel niet-erkende commissies gebruikelijk is om de lokale uitvoerbaarheid in een commissievergadering af te handelen, kiezen toch ook steeds meer commissies voor een procedure zonder vergaderingen. De secretaris verzamelt dan het commentaar van de afzonderlijke commissieleden voor de terugkoppeling naar de indiener.

Slechts één geïnterviewde commissie behandelt de lokale uitvoerbaarheid nog in de voltallige METC vergaderingen. Deze commissie maakt dan ook geen groot onderscheid tussen onderzoek waarvoor zij de centrale METC zijn

of waarvoor zij slechts de lokale uitvoerbaarheid toetsen. Zij vinden naast lokale aspecten ook een studie inhoudelijke beoordeling noodzakelijk uit verantwoordelijkheidsgevoel voor de deelnemende patiënten in eigen instelling. Een vragenronde, vaak met betrekking op de patiënteninformatie, is bij veel commissies gedurende de lokale uitvoerbaarheidstoetsing niet ongebruikelijk.

Uit de interviews blijkt dat het DCTF adviesrapport uit 2008, aangaande de inrichting van de lokale uitvoerbaarheidstoetsing, bij de meeste commissies wel bekend is, maar uiteindelijk maar beperkt gebruikt werd voor de inrichting van de eigen procedure.

Parallele toetsing wordt door de meeste commissies uit dit onderzoek niet toegestaan. De meest genoemde reden hiervoor is dat het veel efficiënter wordt gevonden om alleen documenten te toetsen die al zijn goedgekeurd door de oordelende METC. Als argument geven deze commissies vaak aan een snelle lokale uitvoerbaarheidstoetsing te hebben. Slechts twee van de geïnterviewde commissies staan parallelle toetsing toe (het AZM en Tweesteden ziekenhuis). Volgens hen volgen zij hiermee de richtlijn externe toetsing en biedt het mogelijkheid tot een snellere studie opstart. Ondanks dat de kans bestaat dat documenten die zij beoordelen nog wijzigen, geven beide commissies aan dat parallelle toetsing bij hen meestal zonder problemen verloopt.

Alle commissies vinden het verstandig om onderhandelingen met betrokken afdelingen en onderzoeker te starten voordat het centrale oordeel door de oordelende METC is gegeven. Zij geven aan dat vooral de contracten en lokale formulieren regelmatig voor vertragingen zorgen. Daarbij werd vaak specifiek de lokale onderzoeker als vertragende factor genoemd. Volgens commissies laten zij in te dienen documenten of lokale formulieren soms veel te lang onaangeroerd liggen. Een goed contact met de lokale onderzoeker en betrokken afdelingen zien meeste commissies dan ook als een belangrijke sleutel tot een vlotte procedure. Ditzelfde geldt voor een indiening die compleet is en aan alle eisen van de commissie voldoet. Daarnaast beschouwen vrijwel alle commissies ook de standaardisatie van zowel contracten als

patiënteninformatie als belangrijke ontwikkeling. Zij zien meer uniformiteit als mogelijkheid om de lokale uitvoerbaarheidstoetsing soepeler te laten verlopen. Hoewel niet iedere commissie voor de lokale uitvoerbaarheid een (draft) contract vereist, blijkt vaak wel (via het lokale formulier) toestemming van een financiële manager nodig. Een (getekend) contract is dus meestal wel noodzakelijk voor een lokale uitvoerbaarheidverklaring. De beoordeling van deze soms zeer verschillende contractvormen kost nu veel tijd. Wat betreft de standaardisatie van de patiënteninformatie geven een aantal commissies aan het gebruik van de CCMO-template al via hun website te stimuleren. Toch vinden niet alle commissies de huidige CCMO-template optimaal. Zo gaven een aantal commissies aan dat zij een patiënteninformatie, geschreven volgens de CCMO-template vaak nog veel te lang en moeilijk vinden (>10 pagina's). Tenslotte is digitalisering van het indieningsproces een belangrijke trend, die bij veel commissies hoog op de agenda staat.

Conclusie en discussie

Uit de interviews blijkt dat meeste commissies weten dat de verzameling van lokale uitvoerbaarheidverklaringen op dit moment tijdrovend is. In welke mate commissies zich realiseren dat klinisch onderzoek in Nederland, mede door deze problematiek, onder druk staat kwam uit de gesprekken niet duidelijk naar voren. Commissies geven vooral aan dat de werkdruk afgelopen jaren alleen maar is toegenomen en blijft toenemen met de invoering van de EUCTD in de nieuwe WMO en nog komende CCMO eisen. Mede om die werkdruk te verlagen lijkt de lokale uitvoerbaarheidstoetsing steeds vaker zonder tussenkomst van een METC of subcommissie-vergadering te worden afgehandeld. Het Erasmus MC is hiermee in 2009 als voorloper begonnen. Dankzij deze stap van het Erasmus MC heeft ook het AZM besloten vanaf 1 mei 2010 een vergelijkbare procedure te hanteren. Het vertrouwen op het oordeel van de oordelende METC lijkt daarmee toe te nemen. Vooral de commissies die de lokale uitvoerbaarheidstoetsing zonder

vergaderingen afhandelen, lijken meer te durven vertrouwen op het oordeel van de oordelende METC en op lokale betrokkenen. Andere instellingen vinden echter de procedure in het Erasmus MC, dus zonder vergaderingen, te rigouzeus. Zij laten daarom de lokale uitvoerbaarheid nog wel in de vergadering van een kleine subcommissie afhandelen. Nog maar weinig commissies behandelen de lokale uitvoerbaarheid in een voltallige METC vergadering.

Voor het aanpassen van een toetsingsprocedure lijken vooral de CCMO en andere grote commissies als in het Erasmus MC, invloed te hebben. De DCTF is bij velen wel bekend maar hun adviesrapport uit 2008 blijkt maar zeer beperkt te zijn ingepast in de eigen procedures van de geïnterviewde commissies.

Hoewel nog onzichtbaar in Nefarma data, valt te verwachten dat de ontwikkeling naar een lokale uitvoerbaarheid procedure zonder (voltallige) METC betrokkenheid, een positief effect zal hebben op de duur van het proces.

De kans op inhoudelijke studievragen van METC-leden, gespecialiseerd in een medisch-ethische toetsing, neemt hierdoor af waardoor vaker enkel lokale onderzoeksaspecten worden getoetst.

Op dit moment kost vooral de toetsing van de patiënteninformatie nog vaak veel tijd. Dit komt niet alleen door een herhaalde inhoudelijke beoordeling. De indiener vergeet ook regelmatig alle lokale gegevens goed aan te passen. De huidige CCMO patiënteninformatie-template helpt daarin nog maar weinig, omdat het gebruik ervan maar beperkt blijkt. Hoewel de NVMETC achter het eenmalig centraal toetsen van een patiënteninformatie staat, zal dit alleen werken als er één duidelijke en kortere standaard komt die door alle partijen wordt ondersteund [12]. Nefarma is hier nu volop mee bezig.

Het lokale formulier vormt ook voor bijna alle commissies een essentieel onderdeel van de

lokale toetsingsprocedure. Een deel van de verantwoordelijkheid voor de lokale uitvoerbaarheid verschuift hiermee van de commissie naar de betrokken onderzoekers en afdelingen. Verder voeren meeste commissies (liever) geen parallelle toetsing uit, ook niet voor sponsor geïnitieerd onderzoek.

Opmerkelijk waren de enorme discrepanties tussen de toetsingstermijnen die commissies opgaven en die uit de Nefarma database.

Meeste commissies gaven aan meestal de 30 dagentermijn wel te halen, terwijl dit uit Nefarma database niet blijkt (tabel 1). Zeer waarschijnlijk werken commissies met netto termijnen, exclusief de reactietermijn van de indiener. Of start een termijn pas als ook het lokale formulier is aangeleverd. Aangezien de sponsor vaak de 1^e verstuurdatum gebruikt in de Nefarma database kan deze termijn behoorlijk verschillen met wat een commissie zelf registreert.

Niettemin is duidelijk geworden dat de eerste stap naar een efficiëntere uitvoerbaarheidstoetsing bij de indiener ligt. Het is belangrijk dat de indiener al voor centrale goedkeuring (ook als parallelle toetsing niet is toegestaan) alle lokale informatie verzamelt die commissies voor hun toetsing vereisen.

Hiervoor is vroegtijdig en goed contact tussen indiener en de betrokken afdelingen en onderzoeker belangrijk. De indiener wint veel tijd door zelf te zorgen voor een complete indiening die voldoet aan alle eisen voor een lokale uitvoerbaarheidstoetsing, zonder dat de commissie nog moet wachten op bijvoorbeeld een lokaal (begrotings)formulier of contract. Het is vervolgens aan de commissies om met alle informatie, enkel een oordeel te vormen over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek in eigen instelling en voor de medisch ethische aspecten op de oordelende METC te vertrouwen.

Leerpunten

1. Vroegtijdig en goed contact van indiener met lokale onderzoeker, betrokken afdelingen en commissie is zeer belangrijk voor een vlotte indiening van o.a. lokale formulieren en voor de contractafwikkeling.
- 2 Een snelle toetsing begint bij de indiener met het aanleveren van een compleet onderzoeksdossier en benodigde lokale formulieren, die voldoen aan de eisen van de commissie.
3. Een breed gedragen standaard voor het onderzoekscontract, maar vooral voor de patiënteninformatie kan de toetsing versnellen.
4. Een snelle beantwoording van vragen is belangrijk om de goedkeuringstermijn te verkorten.
5. Meer uniformiteit in de door commissies gestelde eisen en gevraagde documenten voor de lokale uitvoerbaarheidstoetsing, zou het indieningsproces voor de indiener versoepelen.

Angelique Keijzer en Edith Schasfoort (sanofi-aventis) gaven suggesties bij het schrijven van dit artikel.

Referenties

1. *Clinical Trials Directive (2001/20/EC)*. 2007.
2. CCMO-Richtlijn Externe Toetsing; maart 2004.
3. The EFGCP procedure for Ethical Review of Protocols for Clinical Research Projects in Europe. (Update: April 2009) The Netherlands.
4. Clinical Research with medicinal products in the Netherlands, Instruction Manual. Okt. 2005.
5. NCTD Monitor 2009, Nefarma.
6. CCMO. *Rapport Toetsing en toezicht in de toekomst*. Juni 2009
7. J.L.H. Evers. *Onnodig traag verlopende medische-ethische toestemming voor multi-centrische klinische trials*. NTvG. 2008 20 Sept; 152 (38).
8. Simon Rozendaal, Nederland scoort goed in klinisch onderzoek. Rotterdam eerste, nog twee in Europese top-10. Maar blijf het zo? Elsevier #46, 14 Nov 2009; p.86.
9. Prof Dr GH Koëter. *Taken en Verantwoordelijkheden bij medisch-wetenschappelijk onderzoek in multicenterverband*. 7 juli 2009.
10. DCTF, Beleidsadvies September 2008.
11. CCMO jaarverslag 2008.
12. Symposium patiënteninformatie bij klinisch onderzoek. Nefarma nieuws 04-05-2010

Colofon

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

Het bestuur van de NVMETC:

- Dr. F. Lekkerkerker, vzt
- Mw. Dr. A. Lütjens
- Mw. Mr. S. de Weerd-Hamer
- Mw. Dr. M. Roovers
- Dr. K. Hoekman
- Mr. P. van der Ven