

# Richtlijn Externe Toetsing

*Richtlijn van de centrale commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure multicenter-onderzoek en externe toetsing van monocenter-onderzoek (Richtlijn Externe Toetsing)*

## Hoofdstuk 1. Algemeen

### 1.1. Begripsbepalingen

In deze richtlijn wordt verstaan onder:

- *centrale commissie*: de commissie, bedoeld in artikel 14 wmo;
- *deelnemend centrum*: de Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen;
- *externe toetsing*: beoordeling door een oordelende toetsingscommissie die niet verbonden is aan de instelling waar (een deel van) het onderzoek wordt uitgevoerd;
- medisch-wetenschappelijk onderzoek*: het onderzoek, bedoeld in artikel 1 lid 1 sub b wmo;
- *monocenter-onderzoek*: een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat uitsluitend in één Nederlandse (onderzoeks)instelling wordt uitgevoerd;
- *multicenter-onderzoek*: een medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in verschillende deelnemende centra wordt uitgevoerd op basis van hetzelfde protocol;
- *oordelende toetsingscommissie*: de op grond van artikel 2 lid 2 sub a of b wmo bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie die belast is met de beoordeling van een protocol;
- *protocol*: het onderzoeksprotocol, bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub d wmo;

- *toetsingsbescheiden*: het protocol en de andere documenten die de oordelende toetsingscommissie nodig heeft om haar oordeel te kunnen geven;
- uitvoerder*: degene die op verzoek van een verrichter het multi- of monocenter-onderzoek uitvoert;
- *verrichter*: degene die de opdracht geeft voor de organisatie of uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek;
- *wmo*: de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

### 1.2. Reikwijdte van de richtlijn

Deze richtlijn bevat een procedure voor de beoordeling van protocollen voor multicenter-onderzoek en externe toetsing bij monocenter-onderzoek, voor zover het onderzoek in Nederland plaatsvindt.

Kern van de procedure is dat over een protocol een oordeel als bedoeld in artikel 2, tweede lid wmo wordt gegeven door één oordelende toetsingscommissie, die zich daarbij voor wat betreft de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek van deelnemende centra laat informeren door de instellingsleiding van deze centra.

### 1.3. Oordeel over protocol

In het kader van deze richtlijn wordt ter zake van het oordeel als bedoeld in artikel 2 wmo onderscheid gemaakt tussen:

- a. de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten; en
- b. de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek.

### 1.4. Lokale uitvoerbaarheid beoordelingscriteria

De lokale uitvoerbaarheid omvat de volgende aspecten:

- a. de voldoende deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek;
- b. de geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen;
- c. de bepaling of het onderzoek binnen het beleid van de instelling past op gebied van onderzoek en patiëntenzorg.

## Hoofdstuk 2. De voorbereiding van de toetsing

### 2.1. De aanvrager

Het oordeel van de oordelende toetsingscommissie wordt aangevraagd door de aanvrager. Dit kan de verrichter of diens bevoegd vertegenwoordiger zijn en/of de uitvoerder van het onderzoek.

### 2.2. De oordelende toetsingscommissie

De verrichter wijst de oordelende toetsingscommissie aan die het oordeel geeft als bedoeld in 1.2. Als oordelende toetsingscommissie wordt aangewezen een commissie wier competentiegebied alle deelnemende centra bestrijkt. Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter dat de oordelende toetsingscommissie aan dit vereiste voldoet. Er kan per protocol slechts één oordelende commissie worden aangewezen.

### 2.3. Procedure en toetsingsbescheiden

De aanvrager stelt zich bij de oordelende toetsingscommissie op de hoogte van de procedure en gaat na welke toetsingsbescheiden de commissie nodig heeft om haar werkzaamheden te kunnen vervullen.

### 2.4. Voorbereiding indiening protocol

De aanvrager treft de voorbereidingen voor de indiening van het protocol.

### 2.5. Lokale uitvoerbaarheidverklaring

De aanvrager draagt er zorg voor dat de deelnemende centra een uitvoerbaarheidverklaring afgeven, waarin wordt aangegeven dat het onderzoek voldoet aan de criteria die daaraan ten aanzien van de lokale uitvoerbaarheid kunnen worden gesteld. Deze verklaring wordt afgegeven door de Directie of de Raad van Bestuur van het deelnemende centrum, of door een bevoegd vertegenwoordiger, binnen redelijke termijn.

## Hoofdstuk 3. De toetsing van het protocol

### 3.1. Indiening protocol

De aanvrager dient het protocol en

andere toetsingsbescheiden in bij de oordelende toetsingscommissie. Onder andere toetsingsbescheiden wordt in ieder geval begrepen de door de aanvrager verkregen uitvoerbaarheidverklaringen. Adviezen die nog niet ten tijde van de indiening zijn verkregen kunnen later voor een nadere beoordeling aan de oordelende toetsingscommissie worden voorgelegd.

### 3.2. Ontvangstbevestiging

De oordelende toetsingscommissie bevestigt onverwijld de ontvangst van het protocol. Daarbij wordt aangegeven op welke datum de beoordelingstermijn wordt geacht te zijn gestart, en of het protocol en alle andere toetsingsbescheiden in deugdelijke staat zijn ontvangen. Is dit niet het geval dan wordt de aanvrager in de gelegenheid gesteld zijn aanvraag te completeren.

### 3.3. Nadere informatie

Indien de oordelende toetsingscommissie ten behoeve van haar beoordeling nadere inlichtingen wenst dan wel van mening is dat het protocol aanpassing behoeft, maakt zij dat middels een verzoek om nadere informatie dan wel aanpassing van het protocol onverwijld kenbaar aan de aanvrager. Daarbij wordt aangegeven welke consequenties dit voor de termijn van beoordeling heeft.

### 3.4. Beoordeling van het onderzoek

De oordelende toetsingscommissie komt, mogelijk mede op basis van de reactie van de aanvrager op een verzoek als omschreven in artikel 3.3, tot een oordeel over de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten van het onderzoek, alsmede over de lokale uitvoerbaarheid ten aanzien van de deelnemende centra waarvan een uitvoerbaarheidverklaring is overlegd. Het oordeel wordt door de oordelende toetsingscommissie aan de aanvrager en de centrale commissie verzonden, en voorzover de aanvrager niet tevens de verrichter is ook aan de verrichter.

### 3.5. Nadere beoordeling

Substantiële wijzigingen van het protocol, of na het oordeel verkregen lokale uitvoerbaarheidverklaringen, kunnen voor nadere beoordeling aan de oordelende toetsingscommissie worden voorgelegd. De oordelende toetsingscommissie volgt bij de wijzi-

gingen in het protocol zoveel mogelijk de procedure voor de eerste beoordeling. Als door de wijziging van het protocol ook de lokale uitvoerbaarheid in het geding is, overlegt de aanvrager nieuwe uitvoerbaarheidverklaringen van de deelnemende centra.

### 3.6. Melding wijziging onderzoeksprotocol

De aanvrager meldt substantiële wijzigingen in het onderzoeksprotocol aan de oordelende toetsingscommissie, met vermelding van de aard van en de redenen voor de wijziging. De oordelende toetsingscommissie bepaalt of het om een wijziging gaat waarover een nader oordeel gegeven moet worden.

## Hoofdstuk 4. Slotbepalingen

4.1. Deze richtlijn laat verplichtingen op grond van andere bindende nationale en internationale regelingen onverlet.

4.2. Deze richtlijn zal met de toelichting in de Staatscourant worden geplaatst.

4.3. De Richtlijn van de centrale commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure multicenter-onderzoek wordt ingetrokken met ingang van 1 mei 2004.

4.4. Deze richtlijn treedt in werking met ingang van 1 mei 2004. Voorzover op deze datum een verzoek tot beoordeling van een protocol inzake een multicenter-onderzoek reeds aan een oordelende commissie is voorgelegd, wordt de procedure van de in artikel 4.3 aangehaalde richtlijn gevolgd.

4.5. Deze richtlijn wordt aangehaald als: Richtlijn Externe Toetsing.

*Den Haag, 18 maart 2004  
Namens de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,  
Prof. dr. J van der Meer, waarnemend voorzitter.*

## Toelichting bij de richtlijn inzake de toetsingsprocedure multicenter-onderzoek en externe toetsing van monocenter-onderzoek (Richtlijn Externe Toetsing)

### Inleiding

Op 1 januari 2001 is de Richtlijn van de centrale commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure multicenter-onderzoek, kortweg multicenter-richtlijn, in werking getreden. In de richtlijn, die is opgesteld na overleg met alle betrokken partijen, was opgenomen dat deze één jaar na inwerkingtreding zou worden geëvalueerd. Het startsein hiervoor is gegeven op een bijeenkomst op 8 februari 2002.

Aanleiding voor deze bijeenkomst was niet alleen de in de richtlijn opgenomen verplichte evaluatie, maar tevens de problemen die werden ondervonden in het veld met betrekking tot de uitvoering van de procedures die in de richtlijn zijn opgenomen. Veelal werd, wanneer om een lokaal uitvoerbaarheidadvies werd gevraagd, in plaats van een marginale toets die alleen over de lokale uitvoerbaarheid zou gaan, een uitgebreide medisch-ethische beoordeling van het gehele onderzoek gedaan. Bovendien werd de beoordelingstermijn regelmatig overschreden omdat het advies over de lokale uitvoerbaarheid met vertraging werd afgegeven. Op grond van het bovenstaande zou geconcludeerd kunnen worden dat de richtlijn geen aanpassing behoeft, omdat het niet de procedure van de richtlijn zelf is die de problemen veroorzaakt. Echter, met de invoering van Europese Richtlijn Goede Klinische Praktijken<sup>1</sup> is er toch een noodzaak gekomen de multicenter-richtlijn op een aantal punten te herzien.

Het belangrijkste punt van aanpassing is de termijn waarbinnen de beoordeling van een onderzoek door een medisch-ethische commissie dient plaats te vinden. Deze termijn bedraagt onder de wmo, waarin daarover niets is opgenomen zodat de algemene termijnen van de Awb gelden, in de regel acht weken, en kan ook nog met een vergelijkbare periode worden verlengd. De Europese

richtlijn stelt de standaard termijn voor geneesmiddelenonderzoek op maximaal zestig dagen, zonder een mogelijkheid tot verlenging<sup>2</sup>. Een binnen deze periode lopende gefaseerde adviesaanvraag wordt daarmee een voor de beoordelende commissie praktisch onmogelijk.

Naar aanleiding van de Europese richtlijn zijn een aantal richtsnoeren van de Europese commissie verschenen die een nadere uitwerking geven van de regels in de richtlijn. In de richtsnoeren is bijvoorbeeld opgenomen wie zorg dient te dragen voor de indiening van het protocol ter beoordeling bij de bevoegde commissie en welke stukken hij dient te overleggen. Ook met deze richtsnoeren is bij de overgang van de multicenter-richtlijn naar de Richtlijn Externe Toetsing rekening gehouden.

### Algemeen

De richtlijn ziet op de toetsing door een medisch-ethische toetsingscommissie in twee afzonderlijke gevallen: ofwel wanneer sprake is van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, ofwel wanneer de beoordeling van het onderzoek is opgedragen aan een medisch-ethische toetsingscommissie die niet aan de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd is verbonden. Het eerste wordt kortweg multicenter-onderzoek genoemd, het laatste externe toetsing bij monocenter-onderzoek. Dat het in het laatste geval om monocenter-onderzoek gaat, is vanzelfsprekend; er kan weliswaar ook sprake zijn van externe toetsing bij onderzoek dat eveneens gespreid wordt uitgevoerd, maar dan is tegelijk sprake van multicenter-onderzoek. Er moet daarom een duidelijk onderscheid tussen de twee situaties worden gemaakt.

Eén ding hebben de twee situaties wel gemeen, en dat is dat telkens sprake is van de beoordeling van een onderzoek dat (deels) niet zal worden uitgevoerd in een instelling waaraan de medisch-ethische toetsingscommissie is verbonden. Het kan moeilijk zijn in een dergelijke situatie de factoren die lokaal een rol spelen bij de uitvoering van het onderzoek te wegen bij de beoordeling van een onderzoek. Het gaat dan met name om de bepaling van de deskundigheid, de vaardigheid en ervaring van een betrokken onder-

zoeker, of om de bepaling van de geschiktheid van de lokale faciliteiten. De richtlijn geeft aan dat wanneer sprake is van ofwel een multicenter-onderzoek ofwel externe toetsing bij monocenter-onderzoek, de instellingsleiding van de centra waar het onderzoek zal worden uitgevoerd voorafgaand aan de beoordeling een verklaring dienen af te geven. Deze verklaring, waarin wordt aangegeven in hoeverre de lokale uitvoerbaarheid-aspecten de uitvoering van het onderzoek niet in de weg staan, wordt dan door degene die de beoordeling van het onderzoek bij een medisch-ethische toetsingscommissie aanvraagt bij voorkeur bij de aanvraag ingediend. Dit in overeenstemming met het richtsnoer, dat voortvloeit uit de Europese richtlijn, betreffende de documentatie die aan een medisch-ethische commissie moet worden verstrekt voor de beoordeling van een onderzoek<sup>3</sup>. De oordelende toetsingscommissie kan vervolgens, zonder nadere procedures die de beoordeling vertragen, een oordeel geven over het onderzoek. Dit is met name belangrijk nu de termijn die de commissie voor de beoordeling heeft – behoudens de uitzonderingsgevallen genoemd in artikel 13g lid 3 en 4 wmo – is teruggebracht naar zestig dagen<sup>4</sup>. Deze termijn kan slechts één keer worden opgeschort, en alleen maar wanneer aanvullende informatie aan de aanvrager is gevraagd.

### Artikelgewijs

#### Algemeen

##### *Begripsbepalingen* *centrale commissie*

Bedoeld wordt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (ccmo).

##### *deelnemend centrum*

Het gaat alleen om Nederlandse instellingen. Niet van belang is dat de doelstelling van de instelling (ook) op onderzoek is gericht.

Ook als deelnemend centrum wordt aangemerkt de praktijk waarbinnen één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg werken, waarmee wordt bedoeld op met name huisartsenpraktijken.

Niet telkens wanneer een instelling bij het onderzoek betrokken is zal die instelling als deelnemend centrum kunnen worden aangemerkt.

Voorbeelden hiervan zijn de volgende:

– De handelingen in het kader van het onderzoek in die instelling vinden niet bij de proefpersoon plaats.

Hiervan is sprake wanneer het gaat om een laboratorium waar alleen bloed- of weefselmonsters worden onderzocht.

– De verrichtingen in het kader van het onderzoek zijn niet aan te merken als het aan handelingen onderwerpen van of het opleggen van een gedragswijze aan de proefpersoon. Het gaat om die delen van het onderzoek die zelfstandig gezien niet onder de reikwijdte van de WMO vallen. Dit kan zich voordoen wanneer de proefpersoon, los van andere delen van het onderzoek, in een speciaal daarvoor uitgezochte instelling bijvoorbeeld alleen een vragenlijst moet invullen (waarbij de vragenlijst op zichzelf niet als een wmo-plichtig onderdeel van het onderzoek kan worden aangemerkt). Ook bijvoorbeeld de huisartsenpraktijk waar patiënten wordt gewezen op onderzoek dat in een andere instelling wordt uitgevoerd, is geen deelnemend centrum.

Ten aanzien van instellingen waar enkel sprake is van werving van de proefpersoon geldt dat de werving als zodanig wel door de oordelende commissie getoetst dient te worden, maar dat van de toetsing lokale uitvoerbaarheid ten aanzien van die werving geen sprake hoeft te zijn, zodat een dergelijke instelling niet als deelnemend centrum hoeft te worden beschouwd.

De beperkte uitleg van het begrip deelnemend centrum laat overigens onverlet dat de verrichter verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek, de bij de uitvoering van het onderzoek betrokken personen en het informeren van alle betrokken partijen.

##### *externe toetsing*

Van externe toetsing is sprake wanneer de beoordeling van het onderzoek wordt gedaan door een medisch-ethische toetsingscommissie die niet aan een instelling waar het onderzoek zal plaatsvinden is verbonden.

Wanneer de commissie aan geen enkele instelling is verbonden, is altijd sprake van externe toetsing. Niet van belang is of sprake is van monocenter-onderzoek of multicenter-onderzoek

#### *monocenter-onderzoek*

Het gaat om onderzoek dat in één Nederlandse instelling wordt uitgevoerd.

#### *multicenter-onderzoek*

Dit betreft onderzoek dat in meerdere centra in Nederland wordt uitgevoerd. Hierbij kan worden opgemerkt dat een grensoverschrijdend onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd, maar slechts in één Nederlands centrum, op grond van deze definitie voor wat betreft deze richtlijn als monocenter-onderzoek zal komen te gelden. Dit effect is echter ook beoogd. Immers, zou onderzoek dat wereldwijd weliswaar in meerdere centra wordt uitgevoerd maar in Nederland slechts in één, en waarvan de beoordeling in Nederland plaatsvindt bij de medisch-ethische toetsingscommissie van diezelfde instelling, als multicenter-onderzoek worden behandeld, dan zou ook voor deze studies de richtlijn van toepassing zijn. In een dergelijke geval zou de instelling aan de eigen medisch-ethische toetsingscommissie een uitvoerbaarheidverklaring moeten afleggen, wat niet zinvol is. De commissie dient uiteraard wel de lokale uitvoerbaarheidsaspecten in de beoordeling te betrekken.

#### *oordelende toetsingscommissie*

De essentie van de richtlijn is dat een protocol door één bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie wordt beoordeeld. Dit kan een erkende medisch-ethische toetsingscommissie zijn (artikel 2 lid 2 sub a wmo) of de centrale commissie (artikel 2 lid 2 sub b wmo).

#### *toetsingsbescheiden*

Artikel 1, eerste lid, sub d wmo omschrijft wat onder 'protocol' moet worden verstaan.

De toetsingsbescheiden worden geacht alles te omvatten wat een medisch-ethische toetsingscommissie nodig heeft om tot een oordeel te kunnen komen. Een deel van deze informatie zal, voor wat betreft aspecten van lokale uitvoerbaarheid, volgen uit de verklaringen van de Directies of de Raden van Bestuur van de deelnemende centra inzake de lokale uitvoerbaarheid (artikel 2.5).

#### *uitvoerder*

Deze begripsomschrijving is ontleend aan de wmo, zie artikel 1 lid 1 sub g. Hier wordt de onderzoeker bedoeld.

#### *verrichter*

Deze begripsomschrijving is ontleend

aan de wmo, zie artikel 1 lid 1 sub f. Hier gaat het om de opdrachtgever. De verrichter zal mogelijk een vertegenwoordiger inzetten om uitvoering te geven aan de taken die de verrichter op grond van de wmo of deze richtlijn heeft. Voorzover de vertegenwoordiger optreedt namens de verrichter en verantwoordelijk is voor de organisatie van de toetsingsprocedure, fungeert hij als contactpersoon voor de oordelende toetsingscommissie en zorgt derhalve voor het aanleveren van alle documenten die nodig zijn voor de beoordeling van het onderzoeksprotocol. In dat geval zal de vertegenwoordiger tevens de aanvrager zijn. De vertegenwoordiger van de verrichter kan een medewerker van een (farmaceutisch) bedrijf of van een contract research organisatie (cro) zijn. Als een multicenter-onderzoek niet verricht wordt door een bedrijf, zal de aanvrager vaak de initiërende onderzoeker zijn of één van diens medewerkers.

#### *Reikwijdte van de richtlijn*

Van belang is dat voor wat betreft multicenter-onderzoek slechts één medisch-ethische toetsingscommissie een oordeel afgeeft. Het gaat alleen om het deel van het onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd. In het geval van monocenter-onderzoek, waarbij sprake is van externe toetsing, is de richtlijn eveneens van toepassing.

De oordelende commissie baseert haar oordeel voor wat betreft de lokale uitvoerbaarheid van deelnemende centra op de informatie die door de deelnemende instellingen is verstrekt. Bij instellingsgebonden commissies mag worden aangenomen dat deze voor de beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid in de eigen instelling geen advies van de Directie of Raad van Bestuur behoeven.

#### *Oordeel over protocol*

Het bepaalde onder 1.3 definieert nader wat het oordeel van de oordelende commissie precies bevat. Onderscheid wordt gemaakt tussen de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten aan de ene kant en aan de andere kant de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek. Bij de eerste moet men denken aan de deugdelijkheid van het onderzoek als zodanig en aan de aanvaardbaarheid dat men-

sen in het onderzoek worden betrokken. Ook de algemene aspecten van informed consent en privacybescherming horen tot deze categorie aspecten, evenals de verzekering.

#### *Lokale uitvoerbaarheid beoordelingscriteria*

De genoemde aspecten die bij de advisering omtrent lokale uitvoerbaarheid in ogenschouw genomen moeten worden omvatten in ieder geval:

- dat sprake is van deskundigheid en bekwaamheid van lokale uitvoerders van het onderzoek en ondersteunend personeel. De bekwaamheid van de onderzoekers wordt mede geacht te omvatten mogelijke tussen de onderzoekers en de instelling waar zij werkzaam zijn bestaande overeenkomsten;
- dat alle personen die beroepsmatig een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol zijn of worden ingelicht;
- dat de instelling alwaar het onderzoeksprotocol wordt uitgevoerd bekend is op een gedegen uitvoering van het onderzoek;
- dat in de instelling niet gelijktijdig andere onderzoeken worden uitgevoerd waardoor het welslagen van het onderzoek en van andere onderzoeken bemoeilijkt kan worden.

#### *De voorbereiding van de toetsing*

##### *De aanvrager*

Bij de definitie van het begrip aanvrager is aansluiting gezocht bij hetgeen daarover is opgenomen in het Europese richtsnoer betreffende de documentatie die aan een medisch-ethische commissie moet worden versprekt voor de beoordeling van een onderzoek<sup>5</sup>.

##### *De oordelende toetsingscommissie*

De verrichter van het onderzoek wijst de oordelende commissie aan. Dat hangt samen met het feit dat, ingevolge artikel 8 wmo, de verrichter verantwoordelijk is voor het verkrijgen van het positief oordeel.

De commissie die de beoordeling verzorgt, moet natuurlijk bevoegd zijn om te toetsen voor alle onderzoekscentra die aan het onderzoek deelnemen. Dit verwijst naar de kring waarvoor de commissie werkzaam is (artikel 16, tweede lid, sub c wmo). In het reglement van een erkende toetsingscommissie is bepaald wat haar

competentiegebied is: dit is bijvoorbeeld de instelling waarin en waarvoor zij werkt, de regio, of een bepaalde sector in de gezondheidszorg. Een commissie die wordt belast met de beoordeling van een multicenter-protocol zal mede namens alle andere deelnemende centra moeten optreden en zal ook bevoegd moeten zijn om dat te doen. In het algemeen zal aan te bevelen zijn dat de desbetreffende toetsingscommissie over de bevoegdheid beschikt om voor heel Nederland op te treden.

Het is de verantwoordelijkheid van de verrichter om een commissie aan te wijzen, die over de vereiste competentie beschikt. Voor informatie over de kring waarvoor een toetsingscommissie werkzaam is, dient men contact op te nemen met de desbetreffende commissie. De namen en adressen van alle erkende medisch-ethische toetsingscommissies zijn op te vragen bij het ccmo-secretariaat en zijn te vinden op de website van de ccmo ([www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl)).

Een onderzoeksprotocol mag niet bij meerdere toetsingscommissies voor beoordeling worden aangeboden.

Vandaar dat de bepaling is opgenomen dat per protocol uitsluitend één oordelende commissie wordt aangezocht.

#### *Procedure en toetsingsbescheiden*

Bij de voorbereiding van de beoordeling hoort dat de aanvrager zich bij de oordelende toetsingscommissie op de hoogte stelt van de procedure en daarbij nagaat welke toetsingsbescheiden de commissie nodig heeft om haar werkzaamheden te kunnen vervullen. Op basis hiervan kan de aanvrager bij de deelnemende centra de benodigde uitvoerbaarheidverklaringen aanvragen (zie bepaling hierna).

#### *Vorbereiding indiening protocol*

De aanvrager dient te zorgen voor de informatievoorziening aan de bij het onderzoek betrokken personen/instellingen.

#### *Lokale uitvoerbaarheidverklaring*

De verklaring die door de instelling wordt afgegeven – bij monde van de Directie of de Raad van Bestuur – dient de oordelende commissie de benodigde informatie te verschaffen betreffende de voor de beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid relevante gegevens. Hierbij kan verwezen

worden naar artikel 1.4 van deze richtlijn, waar een uitwerking is gegeven van de criteria die betrekking hebben op de lokale uitvoerbaarheid. Op basis van deze criteria kan de verklaring worden opgesteld.

Het afgeven van de lokale uitvoerbaarheidverklaring is een lokale aan gelegenheid, en valt onder de verantwoordelijkheid van de instellingsleiding.

Het is mogelijk dat de instellingsleiding zich voor het uitvoeren van deze taak laat adviseren door een commissie, adviesorgaan of bevoegd functionaris verbonden aan de instelling. Daarbij is wel van belang dat het uiteindelijke oordeel over het protocol door de oordelende commissie wordt gegeven, zodat de taak van het aan de instelling adviserend orgaan zich beperkt tot het geven van een advies ten aanzien van de aspecten die verband houden met de lokale uitvoerbaarheid.

De verklaring kan ook door een bevoegd vertegenwoordiger van de Directie of de Raad van Bestuur van de instelling worden afgegeven. Deze dient op verzoek van de aanvrager of de oordelende commissie zijn vertegenwoordigingsbevoegdheid te kunnen doen blijken.

De verklaring behelst het verstrekken van gegevens aan de oordelende commissie in het kader van de beoordeling van het onderzoek. Daarmee staat de uitvoerbaarheidverklaring niet gelijk aan het geven van toestemming om het onderzoek uit te mogen voeren. Deze bevoegdheid kan voor de instelling worden afgeleid uit de Kwaliteitswet Zorginstellingen. De Directie of Raad van Bestuur van elk deelnemend centrum kan, onder meer op basis van het afgegeven oordeel, zelfstandig beslissen omtrent de uitvoering van het onderzoek in de eigen instelling.

Daar staat tegenover dat het onwenselijk is dat een instelling wel een lokale uitvoerbaarheidverklaring aflegt in de beoordelingsprocedure, maar vervolgens geen toestemming zou geven het onderzoek daadwerkelijk uit te voeren.

De verklaring dient binnen een redelijke termijn te worden gegeven. Omdat de verklaring slechts een beperkt deel van de toetsingselementen behelst, kan hiervoor worden volstaan met een gedeelte van de totale beoordelingstermijn van het onder-

zoek. Het volledige protocol wordt immers door een erkende toetsingscommissie beoordeeld. Dit betekent dat voor de meeste onderzoeken de verklaring binnen een termijn van ongeveer 30 dagen gegeven kunnen worden.

Wanneer sprake is van zelfstandige beroepsbeoefenaren, waarvan de praktijk als eigen ‘instelling’, en dus ook als deelnemend centrum geldt – zoals veelal bij huisartsenpraktijken het geval zal zijn – kan het voorkomen dat deze in een vast onderzoeksverband werkzaam zijn. Omdat bij een dergelijke groep de lokale uitvoerbaarheidverklaring telkens dezelfde aspecten betreft, kan de beoordelede commissie besluiten te volstaan met een verklaring van meer algemene geldigheid, bijvoorbeeld voor de periode van een jaar voor alle onderzoekers binnen dit onderzoeksverband. Het is dan niet nodig voor de groep of elke individuele beroepsbeoefenaar per onderzoek opnieuw eenzelfde verklaring af te geven.

De verklaring wordt door de aanvrager aan de oordelende commissie verstrekt.

#### *De toetsing van het protocol*

##### *Indiening protocol*

De toetsingsprocedure begint met de indiening van het protocol en aanvullende toetsingsbescheiden bij de oordelende toetsingscommissie.

De verkregen uitvoerbaarheidverklaringen over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek worden tegelijk met de aanvraag bij de oordelende toetsingscommissie ingediend.

De beoordeling van het protocol vindt plaats aan de hand van de ingeleverde stukken en eventuele aanvullende informatie, alsmede de ingediende uitvoerbaarheidverklaringen. Dit betekent dat ten aanzien van instellingen die (nog) niet een dergelijke verklaring hebben afgegeven nog geen positief oordeel kan worden verkregen.

Het is mogelijk dat adviezen gedurende of na de beoordeling worden overgelegd aan de oordelende commissie. Deze zullen dan of nog in de lopende beoordeling, of als amendement bij de beoordeling worden betrokken. De ‘Leidse variant’, waarbij eerst voor de eigen instelling een oordeel wordt gegeven en daarna per amendement de deelnemende instellingen aan het

oordeel worden toegevoegd (zodra de adviezen zijn ontvangen) blijft dus mogelijk. In het protocol dient duidelijk te zijn aangegeven hoe de daarin beoogde aantallen proefpersonen zullen worden gehaald. Voorzover dit voldoende aannemelijk is gemaakt, en niet alle uitvoerbaarheidverklaringen kunnen worden overlegd, kan worden volstaan met de goedkeuring voor tenminste één centrum, waarbij de overige centra in nadere oordelen worden toegevoegd.

#### *Ontvangstbevestiging*

De initiële beoordeling van het ontvangen protocol en alle bijbehorende stukken bestaat uit twee elementen. Allereerst dient er gekeken te worden of de oordelende commissie bevoegd is, met andere woorden of de aanvrager de oordelende toetsingscommissie correct heeft geselecteerd. Zou blijken dat de commissie niet bevoegd is om voor alle deelnemende centra beoordelend op te treden, dan zal zij de indiener daarvan terstond mededeling doen en alle toetsingsbescheiden retourneren.

Voorzover de onbevoegdheid van de oordelende toetsingscommissie niet blijkt, zal de secretaris van de commissie de ontvangst van het protocol direct bevestigen. Daarbij dient hij tevens aan te geven in hoeverre nog stukken die voor de beoordeling nodig zijn ontbreken, onvolledig zijn of niet juist zijn ingevuld, zodat de aanvrager – zo nodig – in de gelegenheid zal zijn de aanvraag aan te vullen.

#### *Nadere informatie*

Indien de oordelende toetsingscommissie voor haar beoordeling nadere inlichtingen wenst dan wel van mening is dat het protocol aanpassing behoeft, maakt zij dat onverwijld kenbaar aan de aanvrager. Deze zet dan een procedure in gang om de gevraagde inlichtingen te krijgen cq het protocol voor aanpassing in heroverweging te geven. Op basis van de nadere inlichtingen cq het aangepaste protocol komt de oordelende commissie tot een positief of negatief oordeel.

#### *Beoordeling van het onderzoek*

De oordelende toetsingscommissie vormt zich in eerste aanleg een indruk over de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten van het

protocol. Als er al een wetenschappelijk oordeel over een protocol is gegeven door een gerenommeerde instantie zoals ZonMW, ligt het in de rede dat de oordelende commissie dat bij haar besluit betreft.

Het oordeel van de oordelende commissie betreft alle aspecten: de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten en ook de kwestie van de (lokale) uitvoerbaarheid. Dit laatste deel van het oordeel wordt mede gebaseerd op de eigen waardering van de verklaringen van de deelnemende centra. De motivering van het oordeel dient tevens alle meegewogen aspecten van lokale uitvoerbaarheid van de deelnemende centra te omvatten.

De oordelende commissie is verantwoordelijk voor het definitieve besluit. Deze verantwoordelijkheid strekt zich uit tot alle aspecten van het oordeel, dus ook over de beoordeling van de lokale uitvoerbaarheid. Het staat een bestuursorgaan vrij over allerlei zaken deskundig advies in te winnen en dit te gebruiken bij zijn oordeelsvorming. Een zorgvuldige en weloverwogen beslissing conform artikel 3.2 van de Awb, veronderstelt wel dat het oordelende bestuursorgaan zich er van vergewist dat de verklaringen en andere adviezen op een zorgvuldige wijze tot stand zijn gekomen. De kwaliteit van de adviseur en de inhoudelijke kwaliteit van het advies (is het advies voldoende onderbouwd) spelen daarbij onder andere een rol. Een oordelende toetsingscommissie doet er wellicht verstandig aan in de adviesaanvraag standaard aanwijzingen te geven voor de inrichting en voorbereiding van het advies.

De verantwoordelijkheid van de oordelende toetsingscommissie is uiteraard beperkt tot de bestuurlijke oordeelsvorming. De commissie moet ervoor zorgen dat er een zorgvuldig en weloverwogen oordeel tot stand komt. Aangenomen moet worden dat later optredende misstanden, bijvoorbeeld omdat een bepaalde instelling toch niet voldoende toegerust bleek om aan het multicenter-onderzoek deel te nemen, geen aansprakelijkheid oplevert voor de oordelende commissie, wanneer zij zich in alle redelijkheid en zorgvuldigheid op een verklaring van een instelling heeft verlaten. Het oordeel wordt door de oordelende commissie aan de aanvrager en de verrichter verzonden. Het is de taak

van de verrichter alle bij de uitvoering van het onderzoek betrokken instellingen te informeren over het onderzoek, en dus ook de deelnemende instellingen een afschrift van het oordeel te verstrekken.

#### *Nadere beoordeling*

Als naar het oordeel van de oordelende toetsingscommissie door de wijziging van het protocol ook de lokale uitvoerbaarheid in het geding is wordt de aanvrager verzocht daaromtrent een nieuwe uitvoerbaarheidverklaring van de deelnemende centra die de wijziging treft ingewonnen. Dit geldt ook voor wijzigingen die gedurende de beoordeling worden aangebracht, in die zin dat de oordelende commissie kan vragen of de gegeven verklaring nog steeds van toepassing is op het gewijzigde protocol.

#### *Melding wijziging onderzoeksprotocol*

De aanvrager meldt elke wijziging in het onderzoeksprotocol aan de oordelende toetsingscommissie.

Een wijziging is ook de toevoeging van een onderzoekinstelling. De voor het onderzoek verantwoordelijken moeten zich realiseren dat er een probleem ontstaat als de instellingen die in eerste instantie aan een multicenter-onderzoek meedoen wel tot de kring van de toetsingscommissie die de beoordeling heeft gegeven behoren, maar een later door middel van een amendement toe te voegen centrum niet. In dat geval kan de aanvankelijk oordelende commissie, die het oordeel over het oorspronkelijke protocol heeft gegeven, niet het amendement beoordelen en moet de gehele toetsing worden overgedragen aan een andere commissie.

Een onderscheid kan gemaakt worden tussen substantiële wijzigingen die:

ook van belang zijn voor lokale uitvoerbaarheid;

geen invloed hebben op lokale uitvoerbaarheid;

Als leidraad bij de beoordeling of de wijzigingen invloed hebben op de lokale uitvoerbaarheid, dient in beginsel de vraag of er wijziging plaatsvindt ten aanzien van de aspecten die in artikel 1.4 en de toelichting daarbij staan omschreven. Overigens kan de oordelende toetsingscommissie bepalen dat de wijzigingen van invloed zijn op de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek.

---

De oordelende toetsingscommissie kan door middel van een mandaatbesluit één of meer leden van de commissie de bevoegdheid verlenen namens haar te beslissen of een wijziging van het onderzoeksprotocol een nader oordeel van de commissie behoeft.

#### *Slotbepalingen*

##### *Nationale en internationale regelgeving*

Hoewel het voor zich spreekt dat deze richtlijn niet afdoet aan hogere regelgeving, is voor de duidelijkheid onder 4.1 opgenomen dat de richtlijn verplichtingen die voortvloeien uit nationale en internationale bindende regelingen, onverlet laat. De richtlijn beoogt immers uitsluitend een invulling te geven aan de toetsingsprocedure voor multicenter-onderzoek en externe toetsing van monocenter-onderzoek. Alle bepalingen van de wmo en het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, alsook de Wet Bescherming Persoonsgegevens, blijven uiteraard ongewijzigd van toepassing. Ook de specifieke bepalingen omtrent onderzoek met geneesmiddelen of medische hulpmiddelen die bij of krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening respectievelijk de Wet op de medische hulpmiddelen gelden, blijven onverkort van toepassing.

##### *Overgangsregeling*

De intrekking van de multicenter-richtlijn en de inwerkingtreding van de Richtlijn Externe Toetsing vindt gelijktijdig plaats. Het is echter goed mogelijk dat er onderzoeksprotocollen reeds bij de inwerkingtreding van de Richtlijn Externe Toetsing bij erkende metc's zijn ingediend. Deze protocollen zullen dan nog volgens de oude procedure, zoals omschreven in de multicenter-richtlijn, worden afgehandeld.

Als datum van indiening geldt de datum van ontvangst door de metc.

<sup>1</sup> Richtlijn 2001/20/eg van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

<sup>2</sup> Wel kan de termijn eenmalig worden opgeschort in afwachting van een antwoord op een verzoek tot nadere informatie.

<sup>3</sup> Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use.

<sup>4</sup> Artikel 6 lid 5 van richtlijn 2001/20/eg; de uitzonderingen staan genoemd in artikel 6 lid 7

<sup>5</sup> Zie voetnoot 3 van deze toelichting.