

# Richtlijn toetsingsprocedure multicenter-onderzoek

*Richtlijn van de centrale commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure multicenter-onderzoek*

## 1. Algemeen

### 1.1 Begripsbepalingen

In deze richtlijn wordt verstaan onder:

- deelnemende centra: de Nederlandse (onderzoeks)instellingen die aan een multicenter-onderzoek deelnemen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaars in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen;
- gefaseerde toetsing: de toetsingsprocedure waarbij achtereenvolgens de oordelende commissie en de adviseerende centra het protocol toetsen, waarna de oordelende commissie een oordeel geeft;
- lokale coördinator: degene in een deelnemend centrum die in het kader van de toetsing en uitvoering van het onderzoek de activiteiten voor en vanuit dat centrum coördineert;
- multicenter-onderzoek: een medisch-wetenschappelijk onderzoeksproject dat in verschillende onderzoekscentra wordt uitgevoerd;
- oordelende toetsingscommissie: de erkende medisch-ethische toetsingscommissie die belast is met de beoordeling van een protocol voor een multicenter-onderzoek;
- onderzoekscoördinator: degene die namens de verrichter de activiteiten van de aan het onderzoek deelnemende Nederlandse centra in het kader van de toetsing van het protocol en de uitvoering van het onderzoek coördineert;
- parallelle toetsing: de toetsingsprocedure waarbij gelijktijdig de oordelende commissie en de adviseerende centra het protocol toetsen, waarna de oordelende commissie een oordeel geeft;
- protocol: het onderzoeksprotocol als bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub

d WMO, betreffende een multicenter-onderzoek;

- toetsingsbescheiden: het protocol en de andere documenten die de oordelende toetsingscommissie nodig heeft om haar oordeel te kunnen geven;
- verrichter: degene die de opdracht geeft voor de organisatie of uitvoering van een multicenter-onderzoek;
- voortgangsrapportage: een verslag betreffende de voortgang van het onderzoek, bevattende de inschatting in hoeverre aan de onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan, ongewone voorvallen en andere inlichtingen die in het kader van de rapportage van belang zijn;
- WMO: de Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen), Staatsblad 161: 1-11, 1998

### 1.2 De richtlijn

Deze richtlijn bevat een procedure voor de beoordeling van protocollen voor multicenter-onderzoek, voor zover dat in Nederland plaatsvindt. Kern van de procedure is dat het oordeel als bedoeld in artikel 2, tweede lid WMO wordt gegeven door één erkende medisch-ethische toetsingscommissie, die zich daarbij voor de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek laat adviseren door de participerende centra.

### 1.3 Oordeel over protocol voor multicenter-onderzoek

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.

De lokale uitvoerbaarheid omvat in ieder geval de volgende aspecten:

- a) de deskundigheid en bekwaamheid van lokale uitvoerders van het onderzoek;
- b) de infrastructuur en procedures

met betrekking tot de uitvoering van het onderzoek;

c) overige voorwaarden voor een gedegen uitvoering van het onderzoek.

## 2. De voorbereiding van de toetsing

### 2.1 Aanwijzing onderzoekscoördinator

Voor een multicenter-onderzoek wijst de verrichter ten behoeve van de werkzaamheden in Nederland een onderzoekscoördinator aan.

### 2.2 Deelnemende centra en lokale coördinatoren

De onderzoekscoördinator zoekt de deelnemende centra aan. Ieder deelnemend centrum heeft een lokale coördinator.

### 2.3 De oordelende toetsingscommissie

De verrichter wijst de erkende 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.

### 2.4 Procedure en toetsingsbescheiden

De onderzoekscoördinator 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.

### 2.5 Informatie/afstemming lokale coördinatoren

De onderzoekscoördinator informeert de lokale coördinatoren over de gang van zaken in verband met de toetsingsprocedure. De onderzoekscoördinator draagt er zorg voor dat met en tussen de deelnemende lokale coördinatoren de vereiste afstemming plaatsvindt. Zo nodig belegt hij daarvoor een bijeenkomst.

**2.6. Voorbereiding indiening protocol**  
De onderzoekscoördinator treft de voorbereidingen voor de indiening van het protocol. Hij gaat daarbij na of er tussen de betrokkenen overeenstemming bestaat over de te volgen toetsingsprocedure: gefaseerd of parallel.

### **3. De toetsing van het protocol**

#### **3.1. Indiening protocol**

De onderzoekscoördinator dient het protocol en eventuele andere toetsingsbescheiden in bij de oordelende toetsingscommissie. In voorkomende gevallen laat hij deze indiening vergezeld gaan van een schriftelijke verklaring dat betrokkenen akkoord gaan met een parallelle toetsingsprocedure.

#### **3.2. Ontvangstbevestiging**

De secretaris van de oordelende toetsingscommissie bevestigt onverwijld de ontvangst van het protocol. Hij bepaalt daarbij of het protocol en alle andere toetsingsbescheiden in deugdelijke staat zijn ontvangen. Is dit niet het geval dan wordt de onderzoekscoördinator in de gelegenheid gesteld zijn aanvraag te completeren.

#### **3.3. Termijnen**

In het kader van de beoordelingsprocedure gelden de volgende termijnen:

- a) acht weken voor de beoordeling door de oordelende toetsingscommissie; deze termijn kan conform de Algemene wet bestuursrecht (Awb) éénmaal met een redelijke termijn worden verlengd;
- b) maximaal zes weken voor het uitbrengen van adviezen betreffende de lokale uitvoerbaarheid.

De termijn sub a begint te lopen op het moment dat het protocol is ontvangen door de oordelende toetsingscommissie en wordt opgeschort vanaf het moment dat de toetsingscommissie de onderzoekscoördinator om nadere inlichtingen of om aanpassing van het protocol vraagt tot het moment dat de commissie de nadere inlichtingen c.q. het aangepaste protocol ontvangt, dan wel tot het moment dat de vastgestelde termijn voor het indienen van de nadere informatie ongebruikt is verstreken. De termijn sub b valt binnen de beoordelingstermijn zoals beschreven sub a. Dit geldt zowel voor de paral-

lelle als de gefaseerde toetsingsprocedure.

#### **3.4. Toetsing van wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten**

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

De commissie beraadslaagt over de beoordeling in een vergadering, waarbij alle in de WMO genoemde disciplines vertegenwoordigd zijn. Zij vindt zo nodig het advies in van externe deskundigen.

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 onverwijld kenbaar aan de onderzoekscoördinator.

Op basis van de nadere inlichtingen c.q. het aangepaste protocol komt de oordelende commissie tot de conclusie dat het protocol al dan niet deugdelijk is aangaande de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten van het onderzoek. Wanneer de toetsingscommissie concludeert dat het protocol niet deugdelijk is, geeft zij een negatief oordeel en wordt geen advies gevraagd aan de participerende instellingen.

#### **3.5. Adviezen over de lokale uitvoerbaarheid**

Zodra de oordelende toetsingscommissie tot de conclusie is gekomen dat het onderzoek deugdelijk is, geeft zij de deelnemende centra daarvan schriftelijk kennis, met het verzoek om advies uit te brengen over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek. Dit advies wordt uitgebracht door de Raad van Bestuur/Directie van het deelnemend centrum. Deze stelt zich daarbij bij voorkeur op de hoogte van de opvatting van de lokale medisch-ethische toetsingscommissie. Deze opvatting wordt dan in het advies tot uitdrukking gebracht.

De procedure voor de totstandkoming van een advies over de lokale uitvoerbaarheid wordt bewaakt door de lokale coördinator. Het advies wordt ondertekend door (een vertegenwoordiger van) de Raad van Bestuur/Directie, en dient binnen zes weken na dagtekening van het verzoek ontvangen te zijn door de oordelende toetsingscommissie, met

afschrift aan de onderzoekscoördinator.

Desgewenst kan de procedure tot het formuleren van de adviezen over de lokale uitvoerbaarheid parallel lopen aan de beoordeling door de oordelende toetsingscommissie. Daarvoor is overeenstemming nodig tussen betrokkenen. Wanneer de oordelende toetsingscommissie concludeert dat het protocol niet deugdelijk is, geeft zij een negatief oordeel. De participerende instellingen aan wie inmiddels een advies over de lokale uitvoerbaarheid is gevraagd, worden daarvan op de hoogte gesteld door de oordelende commissie. Een advies over de lokale uitvoerbaarheid behoeft dan niet meer te worden uitgebracht.

#### **3.6. Het oordeel van de oordelende commissie**

Na kennis te hebben genomen van de adviezen van de deelnemende centra komt de oordelende toetsingscommissie tot een oordeel, waarin zowel haar conclusie over de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten als over de lokale uitvoerbaarheid in de deelnemende centra is vervat.

#### **3.7. Kennisgeving van het oordeel**

De oordelende toetsingscommissie zendt haar oordeel over het protocol naar:

- de verrichter;
- de onderzoekscoördinator;
- de deelnemende centra;
- de CCMO.

### **4. De uitvoering van het onderzoek**

#### **4.1. Mededeling en melding ongunstiger verloop**

Indien het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het protocol is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon/diens vertegenwoordiger en aan de onderzoekscoördinator. Deze meldt dit ongunstiger verloop onmiddellijk aan de oordelende commissie met het verzoek om een nader oordeel. Tot het tijdstip waarop een nader positief oordeel wordt gegeven, wordt de uitvoering van het onderzoek opgeschort, tenzij de gezondheid van de proefpersoon opschorting of beëindiging niet toelaat (WMO art 10.1). De onderzoekscoördinator

meldt dit terstond aan alle deelnemende centra.

#### 4.2 Melding wijziging onderzoeksprotocol

De onderzoekscoördinator meldt elke wijziging 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. Zij deelt de onderzoekscoördinator zo spoedig mogelijk schriftelijk mede of zij volstaat met kennisneming van de wijziging dan wel of nadere beoordeling geboden is.

#### 4.3 Nadere beoordeling

De oordelende toetsingscommissie volgt bij de nadere beoordeling zoveel mogelijk de procedure voor de eerste beoordeling. Als naar het oordeel van de oordelende toetsingscommissie door de wijziging van het protocol ook de lokale uitvoerbaarheid in het geding is, wordt daaromtrent ook het advies van de deelnemende centra ingewonnen.

#### 4.4 Voortgangsrapportage

Indien de oordelende toetsingscommissie heeft bepaald dat voortgangsrapportage aan haar zal plaatsvinden, draagt de onderzoekscoördinator daarvoor zorg.

#### 4.5 Voortijdige beëindiging

Indien het onderzoek voortijdig wordt beëindigd, meldt de onderzoekscoördinator dat terstond aan de oordelende toetsingscommissie. Deze licht de deelnemende centra en de CCMO in.

#### 4.6 Afronding onderzoek

Na afronding van het onderzoek doet de onderzoekscoördinator daarvan binnen acht weken mededeling aan de oordelende toetsingscommissie, onder vermelding van de einddatum van het onderzoek, het totale aantal geïnccludeerde proefpersonen, het aantal geïnccludeerde proefpersonen per deelnemend centrum in Nederland en het aantal proefpersonen dat het onderzoek geheel doorlopen heeft. De oordelende commissie zendt de informatie door aan de CCMO, onder vermelding van het CCMO-registratienummer.

## 5. Slotbepalingen

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

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

5.3 Deze richtlijn treedt in werking met ingang van 1 januari 2001.

5.4 Deze richtlijn zal een jaar na inwerkingtreding worden geëvalueerd.

*Den Haag, 11 december 2000.  
Namens de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,  
Prof. dr. H.K.A. Visser, voorzitter  
CCMO.*

### Toelichting bij de richtlijn toetsingsprocedure multicenter-onderzoek

#### Inleiding

Voordat op 1 december 1999 de WMO in werking trad heeft de CCMO in samenwerking met Nefarma en de NVMETC een voorstel voor een toetsingsprocedure voor multicenter-onderzoek opgesteld, dat erop gericht was de toetsing te centraliseren. De reden hiervoor was dat vanaf het inwerkingtreden van de WMO over een protocol voor een multicenter-onderzoek slechts één oordeel gegeven dient te worden (zie ook de parlementaire behandeling<sup>1</sup>). Voorheen werd een dergelijk protocol over het algemeen door de medisch-ethische toetsingscommissies van alle deelnemende centra beoordeeld. Ook in de Europese ontwerp-richtlijn Good Clinical Practice wordt voor de toetsing van internationaal multicenter-geneesmiddelenonderzoek dwingend voorgeschreven dat de medisch-ethische beoordeling van een protocol door één instantie per deelnemend land wordt verricht.<sup>2</sup>

Gebleken is dat de desbetreffende procedure in de praktijk niet door alle betrokkenen uitgevoerd wordt. Een belangrijk knelpunt is het feit dat volgens de WMO een toetsingscommissie eerst een positief oordeel over een onderzoeksprotocol kan geven als (onder meer) 'het onderzoek wordt uitgevoerd door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste een deskundig is op het gebied van de

verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden' (artikel 3 aanhef en onder e WMO). Veel toetsingscommissies die multicenter-onderzoek krijgen voorgelegd zijn van mening dat zij geen oordeel kunnen geven over de uitvoerbaarheid van het onderzoek in de andere participerende instellingen. Dit bezwaar betreft dan niet alleen de toetsing van de deskundigheid van de uitvoerders, doch ook andere aspecten van lokale uitvoerbaarheid, bijvoorbeeld of de instelling wel is berekend op een gedegen uitvoering van het onderzoek (artikel 3 aanhef en onder h WMO). Het departement van Volksgezondheid, Welzijn en Sport overweegt een wijziging van de WMO te bevorderen waarbij in de wet duidelijk wordt vastgelegd dat over multicenter-onderzoek één oordeel wordt gegeven en de advisering over de lokale uitvoerbaarheid van multicenter-onderzoek wettelijk wordt vastgelegd.

In het voorjaar van 2000 heeft de CCMO in een aantal regionale bijeenkomsten gesproken met vertegenwoordigers van toetsingscommissies en de farmaceutische industrie.

Tijdens deze bijeenkomsten bleek dat er behoefte bestaat aan een bindende richtlijn voor de wetenschappelijke en medisch-ethische beoordeling van multicenter-onderzoek. In deze richtlijn zouden de verplichtingen en verantwoordelijkheden van alle betrokken partijen duidelijk moeten worden vastgelegd.

In juli en november 2000 zijn door de CCMO conceptversies van een dergelijke richtlijn verspreid en op de CCMO-website geplaatst, met het verzoek om commentaar.

Uit het grote aantal reacties bleek hoe belangrijk men het vindt dat de toetsing van multicenter-onderzoek goed maar ook efficiënt verloopt. Veel suggesties zijn verwerkt in de richtlijn.

## 1. Algemeen

### 1.1 Begripsbepalingen

#### Deelnemende centra

Bij de omschrijving van het begrip 'deelnemende centra', de (onderzoeks)instellingen die aan het multicenter-onderzoek deelnemen, wordt duidelijk dat het in deze richtlijn

alléén om Nederlandse instellingen gaat. Hier wordt ook aangegeven dat een praktijk met zelfstandig werkende beroepsbeoefenaren, bijvoorbeeld een huisartsenpraktijk, met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld. Dat betekent dat ook dáár een lokale coördinator moet worden aangewezen.

#### *Gefaseerde toetsing*

Dit is de toetsingsprocedure waarbij de oordelende toetsingscommissie na ontvangst van het protocol eerst tot een conclusie komt over de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten. Daarna worden de deelnemende centra in de gelegenheid gesteld te adviseren over de lokale uitvoerbaarheid. Na kennis te hebben genomen van de lokale adviezen komt de oordelende commissie tot een oordeel.

#### *Lokale coördinator*

Elk deelnemend centrum moet een lokale coördinator hebben. Dit zal doorgaans de hoofdonderzoeker in dat centrum zijn of anders één van de onderzoekers. De taak van de lokale coördinator is om in het kader van de toetsing en uitvoering van het onderzoek de activiteiten voor en vanuit dat centrum te coördineren.

#### *Multicenter-onderzoek*

Multicenter-onderzoek is onderzoek dat in meer dan één instelling wordt uitgevoerd. Onder uitvoeren wordt ook verstaan het werven van proefpersonen. Als een arts in een ziekenhuis patiënten werft voor een onderzoek waarvan de handelingen elders, op een centrale locatie, plaatsvinden, geldt dat ziekenhuis als een deelnemend centrum. De reden voor dit standpunt is dat de (rechts)bescherming van de patiënt reeds bij de werving dient aan te vangen. Daarnaast is het wenselijk dat de directie van een instelling op de hoogte is van het feit dat binnen de instelling patiënten geworven worden voor onderzoeksdoeleinden.

#### *Oordelende toetsingscommissie*

De essentie van de richtlijn is dat een protocol voor een multicenter-onderzoek door één erkende toetsingscommissie wordt beoordeeld. Aangezien de verrichter verantwoordelijk is voor het verkrijgen van een positief oordeel (artikel 8 WMO), is het ook de

verrichter die er zorg voor draagt dat een oordelende toetsingscommissie wordt aangewezen.

#### *Onderzoekskoördinator*

In de richtlijn wordt een belangrijke rol toegekend aan de onderzoekskoördinator. Deze treedt op namens de verrichter en is verantwoordelijk voor de organisatie van de toetsingsprocedure, fungeert als contactpersoon voor de oordelende toetsingscommissie en zorgt derhalve voor het aanleveren van alle documenten die nodig zijn voor de beoordeling van het onderzoeksprotocol.

De onderzoekskoördinator 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 onderzoekskoördinator vaak de initiërende onderzoeker zijn of één van diens medewerkers. De onderzoekskoördinator zal veelal dezelfde persoon zijn als de in de GCP genoemde coördinerende onderzoeker (coördinerend onderzoeker).

#### *Parallele toetsing*

Dit is de toetsingsprocedure waarbij de eerste beoordeling door de oordelende toetsingscommissie en de formulering van de adviezen over de lokale uitvoerbaarheid in de deelnemende centra gelijktijdig verlopen. Na ontvangst van de adviezen komt de oordelende commissie tot een oordeel.

#### *Protocol*

Artikel 1, eerste lid, sub d WMO omschrijft wat onder 'protocol' moet worden verstaan. Hier gaat het om een protocol voor een multicenter-onderzoek.

Het complete onderzoeksprotocol bestaat in ieder geval uit de volgende documenten:

- het onderzoeksprotocol (inclusief patiënteninformatie en toestemmingsformulier);
- een lijst met de deelnemende instellingen en lokale coördinatoren;
- verzekeringscertifica(a)t(en);
- het volledig ingevulde CCMO-registratieformulier ondertekend op papier en op diskette;
- een samenvatting van het onderzoeksprotocol;
- veelal een Investigator's Brochure;
- eventuele andere door de oordelen-

de toetsingscommissie vereiste documenten.

#### *Toetsingsbescheiden*

De hiervoor gegeven opsomming wat tot een protocol behoort, zal meestal alles omvatten wat een medisch-ethische toetsingscommissie nodig heeft om tot een oordeel te kunnen komen. Het kan evenwel zijn dat een commissie nog over andere documenten (bijvoorbeeld een eigen checklist) wenst te beschikken. Samen met het protocol vormen deze documenten de toetsingsbescheiden.

#### *Verrichter*

Deze begripsomschrijving is ontleend aan de WMO. Zie artikel 1, eerste lid, sub f.

#### *Voortgangsrapportage*

De oordelende commissie kan een voortgangsrapportage verlangen. Het GCP-richtsnoer<sup>3</sup> stelt een dergelijke rapportage voor onderzoek met geneesmiddelen verplicht. Gewoonlijk gaat het om een jaarlijks verslag; de commissie kan echter ook een andere verslagperiode vaststellen. De voortgangsrapportage is hier omschreven als een verslag betreffende de voortgang van het onderzoek, bevattende de inschatting in hoeverre aan de onderzoeksdoelstellingen wordt voldaan, alsmede ongewone voorvallen en andere inlichtingen die in het kader van de rapportage van belang zijn.

#### *1.2 De richtlijn*

Bepaling 1.2 van de richtlijn legt de essentie ervan vast: het gaat om een procedure voor de beoordeling van protocollen voor multicenter-onderzoek, voor zover dat in Nederland plaatsvindt, waarbij dat oordeel wordt gegeven door één toetsingscommissie, die zich daarbij voor de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek laat adviseren door de desbetreffende centra. Verschillende elementen dus:

- één toetsingscommissie oordeelt over een multicenter-protocol;
- dat oordeel betreft slechts de Nederlandse deelnemende centra;
- voor zover dat oordeel de lokale uitvoerbaarheid betreft, baseert de oordelende commissie zich op de adviezen van de deelnemende centra.

### 1.3 Oordeel over protocol voor multicenter-onderzoek

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 mensen in het onderzoek worden betrokken. Ook de algemene aspecten van informed consent en privacybescherming horen tot deze categorie aspecten, evenals de verzekering. Men zou kunnen zeggen dat de ene oordelende commissie zich zelf een oordeel vormt over alle aspecten die los staan van de lokale uitvoerbaarheid. Een poging is gedaan om deze laatste te definiëren. Aspecten die daarbij in ogenschouw genomen zouden kunnen worden zijn onder andere de volgende:

- de deskundigheid en bekwaamheid van lokale uitvoerders van het onderzoek;
- 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;
- dat het onderzoek ook overigens op verantwoorde en zorgvuldige wijze in de instelling kan worden uitgevoerd;
- eventuele andere instellingsspecifieke aspecten.

Het is denkbaar dat niet altijd exact is af te bakenen wat tot de algemene en de lokale aspecten behoort. Dat hoeft geen onoverkomelijke problemen op te leveren: de deelnemende centra geven een advies, dat ook op het terrein zou kunnen komen van de algemene toetsing. De oordelende commissie bepaalt uiteindelijk in hoeverre de adviezen worden overgenomen en hoe dat in het oordeel wordt geformuleerd.

## 2. De voorbereiding van de toetsing

### 2.1 Aanwijzing onderzoekscoördinator

De verrichter is verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief oordeel over een onderzoeksprotocol, zo blijkt uit artikel 8 eerste lid WMO. Daaruit vloeit in het kader van deze richtlijn voort dat de verrichter voor een multicenter-onderzoek de onderzoekscoördinator aanwijst. Het moge duidelijk zijn dat de richtlijn zich tot het Nederlands grondgebied beperkt. Dat geldt dus ook voor de competentie van de coördinator in dit verband.

### 2.2 Deelnemende centra en lokale coördinatoren

Aan een multicenter-onderzoek gaat meestal een lange en gedegen voorbereiding vooraf. Het werven van deelnemende centra maakt daar deel van uit. Als de initiator en opdrachtgever van zulk onderzoek éénmaal aan het indienen van het protocol voor toetsing toe is, zijn de deelnemende centra doorgaans al bekend. Voor zover dat nog niet is gebeurd, werft de door de verrichter aangewezen onderzoekscoördinator de deelnemende centra. Indien aan dit stadium van de voorbereiding veel aandacht wordt besteed, kan dat leiden tot tijdswinst in de uiteindelijke toetsingsprocedure. Bij het werven van de centra kan de onderzoekscoördinator reeds informatie inwinnen over de manier waarop de lokale adviesprocedure geregeld is en over lokale eisen die gesteld worden aan bijvoorbeeld de informatie voor proefpersonen. Op die manier wordt voorkomen dat in de lokale adviesronde van de eigenlijke beoordelingsprocedure tijdverlies optreedt tengevolge van dit soort zaken. Elk deelnemend centrum moet een eigen lokale coördinator hebben. Het wordt aan het desbetreffende centrum overgelaten om deze aan te wijzen.

Vaak zal dat de lokale hoofdonderzoeker zijn, degene die ook in de voorbereidingsfase al optrad als contactpersoon. Deze lokale coördinator zal in de procedure met name voor de onderzoekscoördinator als aanspreekpunt fungeren.

### 2.3 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 ver-

antwoordelijk is voor het verkrijgen van het positief oordeel.

De commissie die de beoordeling verzorgt, moet natuurlijk bevoegd zijn om te toetsen voor die 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: de instelling waarin en waarvoor zij werkt, de regio, of bijvoorbeeld 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)).

Het is ongewenst dat een onderzoeksprotocol bij meerdere toetsingscommissies ter beoordeling wordt aangeboden. Vandaar dat de bepaling is opgenomen dat per protocol uitsluitend één oordelende commissie wordt aangezocht.

### 2.4 Procedure en toetsingsbescheiden

Bij de voorbereiding van de multicenter-procedure hoort dat de onderzoekscoördinator 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 onderzoekscoördinator een draaiboek maken voor de toetsing en kan hij ook de deelnemende centra erop voorbereiden welke stukken worden ingediend (zie bepaling hierna).

### 2.5 Informatie/afstemming lokale coördinatoren

Op basis van de inlichtingen die hij van de oordelende toetsingscommissie heeft gekregen, informeert de onderzoekscoördinator de lokale coördinatoren. Hij kan hen mededelen hoe de toetsingsprocedure zal verlopen en welke bescheiden hij nodig heeft om tot één multicenter-aanvraag te komen.

De onderzoekscoördinator is ook verantwoordelijk voor een goede afstemming met en tussen de deelnemende lokale coördinatoren. Hetgeen schriftelijk, per elektronische post of telefonisch (bilateraal of in een telefonische vergadering) kan gebeuren. Zo nodig belegt hij daartoe een bijeenkomst.

### 2.6 Voorbereiding indiening protocol

De onderzoekscoördinator dient het protocol in en draagt zorg voor de informatievoorziening van de bij het onderzoek betrokken personen/instellingen. Wanneer alle betrokkenen daarmee instemmen, kan de adviesaanvraag voor de lokale uitvoerbaarheid parallel lopen aan de toetsing voor de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten. In dat geval worden de deelnemende centra door de oordelende commissie onverwijld na de indiening van het protocol gevraagd om advies over de lokale uitvoerbaarheid. Het is de taak van de onderzoekscoördinator van tevoren duidelijkheid te verkrijgen over de mogelijkheid van parallelle toetsing. Indien parallelle toetsing aan de orde is, dient bij de indiening een schriftelijke verklaring dat alle betrokkenen akkoord gaan met de parallelle toetsingsprocedure gevoegd te worden.

## 3. De toetsing van het protocol

### 3.1 Indiening protocol

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

Twee toetsingsprocedures zijn mogelijk:

a. na ontvangst van het protocol komt de oordelende toetsingscommissie eerst tot een conclusie over de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten. Daarna worden de deelnemende centra in de gelegenheid gesteld te adviseren over de lokale uitvoerbaarheid. Tenslotte komt de

oordelende commissie tot een oordeel. Dit is de gefaseerde toetsing; b. de eerste beoordeling door de oordelende toetsingscommissie en de formulering van de adviezen van de deelnemende centra lopen parallel.

Na ontvangst van de adviezen komt de oordelende commissie tot een oordeel. Dit is de parallelle toetsing.

Deze procedure kan bijvoorbeeld van toepassing zijn bij internationale protocollen, waarbij in het algemeen op nationaal niveau geen veranderingen meer optreden.

Beide procedures zijn mogelijk. Voor procedure sub b geldt dat deze slechts gevolgd kan worden nadat hierover overeenstemming bestaat met de betrokkenen.

### 3.2 Ontvangsbevestiging

Er wordt vanuit gegaan dat de verrichter 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.

De secretaris van de oordelende toetsingscommissie bevestigt onverwijld de ontvangst van het protocol. Dat betekent dat de onderzoekscoördinator per kerende post een brief ontvangt waarin wordt aangegeven:

- dat het protocol en alle overige bescheiden ontvangen zijn;
- dat alle bescheiden ook naar behoren zijn ingevuld.

Kortom, de secretaris meldt of het protocol en bijbehorende stukken compleet zijn, zodat de oordelende commissie onmiddellijk tot de voorbereiding van de beoordeling over kan gaan. Is dit niet het geval dan wordt de onderzoekscoördinator met diezelfde brief in de gelegenheid gesteld zijn aanvraag te completeren. In bepaalde gevallen (observatieonderzoek met minderjarige en wils- onbekwame proefpersonen, artikel 19 eerste lid WMO) kan een toetsingscommissie binnen zes weken besluiten het complete onderzoeksprotocol ter beoordeling over te dragen aan de CCMO. In een begeleidend schrijven aan de CCMO zet die commissie uiteen waarom de CCMO het protocol zou moeten beoordelen. Als zich die situatie voordoet bij een multicenteronderzoek waarvan het protocol aan een commissie als oordelende toet-

singscommissie is voorgedragen, zullen de deelnemende centra en de onderzoekscoördinator daarvan onmiddellijk schriftelijk op de hoogte worden gesteld. Voor deze uitzonderlijke situatie is geen bepaling in de richtlijn opgenomen.

### 3.3 Termijnen

Voor de termijn waarbinnen de oordelende toetsingscommissie een besluit moet nemen, gelden de regels uit de Awb (artikel 4:13). Ook de CCMO heeft zich hieraan te houden. Dit heeft te maken met het feit dat de erkende toetsingscommissies en de CCMO zelfstandige bestuursorganen (ZBO's) zijn. Een aanvaardbare termijn voor de totale beoordeling is acht weken. Komt de commissie daarmee niet uit dan mag met een redelijke termijn worden verlengd. Wat 'redelijk' is laat de Awb aan de betrokken instantie, in dit geval de oordelende toetsingscommissie over. Aangenomen wordt dat wederom maximaal acht weken redelijk is, tenzij er goede gronden zijn om een nog langere termijn te stellen. Als zij de eerste termijn van acht weken wil verlengen, moet de oordelende commissie de onderzoekscoördinator daar schriftelijk van op de hoogte stellen<sup>4</sup>. Wanneer alle betrokkenen daarmee instemmen kan uiteraard een langere termijn voor de beoordelingsprocedure worden gehanteerd.

De beslistermijn van acht weken houdt in dat binnen die acht weken het besluit genomen moet zijn. De oordelende toetsingscommissie moet de onderzoekscoördinator zo snel mogelijk schriftelijk op de hoogte stellen van het besluit. Als een oordelende toetsingscommissie niet binnen acht weken een besluit neemt en ook geen bericht stuurt dat de termijn verlengd wordt, kan een belanghebbende (degene wiens belang rechtstreeks bij het besluit is betrokken) bij de CCMO administratief beroep aantekenen tegen het niet tijdig nemen van een besluit.

De termijn van acht weken start op het moment dat het protocol bij de oordelende toetsingscommissie is ingediend. De termijn wordt opgeschort indien de verstrekte gegevens onvoldoende zijn voor de beoordeling van het protocol. De opschorting gaat in vanaf het moment dat de toetsingscommissie om aanvullende informatie vraagt. De termijn gaat

weer lopen als de commissie de informatie heeft ontvangen dan wel de daarvoor gegeven termijn voor indiening van de nadere informatie ongebruikt is verstreken. De oordelende commissie dient een termijn aan te geven waarbinnen zij antwoord verwacht. Het spreekt vanzelf dat met de onderzoekscoördinator wordt afgesproken dat de aanvullende informatie zó wordt verstrekt, dat voor de oordelende commissie duidelijk wordt waar de aanvullingen zijn aangebracht; datzelfde geldt voor een aangepast protocol.

### *3.4 Toetsing van wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten*

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 NWO, ligt het in de rede dat de oordelende commissie dat bij haar besluit betreft.

De commissie beraadslaagt over de beoordeling in een vergadering, waarbij alle in de WMO genoemde disciplines vertegenwoordigd zijn. Zij zal daarbij wanneer mogelijk ook overleg plegen met de (hoofd)onderzoeker in de eigen instelling. Zij wint zo nodig het advies in van externe deskundigen. Bij voorkeur zijn alle in de WMO genoemde disciplines aanwezig bij de besluitvorming omdat de inbreng van de verschillende perspectieven in de discussie vaak een wezenlijke bijdrage levert aan de totstandkoming van een breed gedragen en verantwoord besluit. In het reglement van de toetsingscommissie kan bepaald zijn dat de voorzitter kan beslissen dat wanneer een discipline tijdens de vergadering niet vertegenwoordigd is, het afwezige commissielid schriftelijk kan bijdragen aan de besluitvorming.

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 onderzoekscoördinator. Deze zet dan een procedure in gang om de gevraagde inlichtingen te krijgen c.q. het protocol voor aanpassing in heroverweging te geven. Op basis van de nadere inlichtingen c.q. het aangepaste protocol komt de oor-

delende commissie tot een positieve of negatieve conclusie betreffende de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten van het onderzoek. Aangetekend mag worden dat als de beoordelingsprocedure wordt onderbroken dit bij een parallelle beoordeling door de commissie en advisering door de deelnemende centra ook voor deze laatste een ruimere termijn kan opleveren. De oordelende commissie dient daarom de onderzoekscoördinator in te lichten over opschorting van de termijn. Deze kan in het voorkomend geval de deelnemende centra waarschuwen.

### *3.5 Adviezen over de lokale uitvoerbaarheid*

Nadat de oordelende commissie tot de conclusie is gekomen dat het protocol deugdelijk is voor wat betreft de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten (of, indien de in 3.1 onder b genoemde parallelle procedure wordt toegepast, onmiddellijk bij het begin) verzoekt zij de Raad van Bestuur/Directie van de deelnemende centra om advies uit te brengen over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek.

Het gaat hier niet om een (positief) oordeel waar de WMO in artikel 2 van gewaagt; dát wordt immers voor het gehele multicenter-onderzoek door de oordelende toetsingscommissie gegeven. Het advies wordt uitgebracht door de Raad van Bestuur/Directie van een deelnemend centrum. Juist de uitvoerbaarheidsaspecten vallen binnen het primaire competentiebereik van het bestuur: de kwaliteit van de organisatie en de infrastructuur en dergelijke. De verantwoordelijkheid hieromtrent is onder meer en met name af te leiden uit de Kwaliteitswet Zorginstellingen. De Raad van Bestuur/Directie stelt zich daarbij bij voorkeur op de hoogte van de opvatting van de eigen medisch-ethische commissie. De toetsing van deze commissie beperkt zich dan in principe tot de lokale uitvoerbaarheidsaspecten, tenzij er zwaarwegende argumenten zijn ook andere aspecten in de toetsing te betrekken. Het is voorstelbaar dat niet de gehele toetsingscommissie maar het Dagelijks Bestuur van deze commissie betrokken is bij de toetsing.

De termijn voor het uitbrengen van het lokale advies is gesteld op maximaal zes weken. Deze termijn valt

binnen de totale beoordelingstermijn van acht weken en geldt zowel voor de parallelle als de gefaseerde toetsingsprocedure. Wanneer de toetsingsprocedure goed wordt voorbereid is het denkbaar dat minder dan zes weken nodig is. Het advies wordt bezegeld met tenminste één handtekening van/namens de Raad van Bestuur/Directie, die het vervolgens zendt aan de oordelende commissie. Indien onderzoekers participeren die zelfstandig een praktijk voeren en daardoor niet onder de directie van een instelling voor de gezondheidszorg vallen (bijvoorbeeld huisartsen), wordt aan deze personen zelf een ondertekende verklaring gevraagd over de uitvoerbaarheid van het onderzoek in hun praktijk.

Het is dus zo dat de oordelende toetsingscommissie de adviesaanvraag rechtstreeks aan de Raad van Bestuur/Directie van de participerende instellingen zendt en dat de adviezen door de Raad van Bestuur/Directie aan de oordelende commissie worden gezonden, met afschrift aan de onderzoekscoördinator. De adviestermijn bedraagt maximaal zes weken. De adviesaanvraag leidt niet tot het opschorten van de beoordelingstermijn.

Strikt genomen behoeft de onderzoekscoördinator niet te wachten tot alle lokale adviezen binnen zijn. Als er voldoende centra zijn om het onderzoek doorgang te laten vinden, ook zonder de centra waarvan nog geen advies is ontvangen, kan hij de oordelende commissie verzoeken een oordeel te geven. Deze laatste dient in dergelijke gevallen wel rekening te houden met de mogelijke eventuele consequenties, bijvoorbeeld het benodigde aantal patiënten voor de studie. De andere centra kunnen in een later stadium alsnog aan het onderzoek gaan deelnemen, via een amendement op het oorspronkelijke protocol, waarover de commissie dan een nader oordeel dient uit te spreken. Het zal duidelijk zijn dat alleen in uitzonderlijke gevallen van deze mogelijkheid gebruik dient te worden gemaakt. Het brengt onnodig administratieve belasting met zich mee, die – afgezien van de kosten – het onderzoek niet ten goede zal komen.

Het advies van een deelnemend centrum is – in tegenstelling tot het besluit van de oordelende toetsingscommissie – geen beschikking in de

zin van de Awb; er is derhalve geen administratief beroep tegen mogelijk. De CCMO is vooralsnog niet van plan om een algemeen format voor te schrijven waaraan het betreffende advies moet voldoen. Bij 1.3 (oordeel over protocol voor multicenter-onderzoek) zijn een aantal aspecten genoemd die bij het advies over de lokale uitvoerbaarheid in ogenschouw genomen kunnen worden. Van verschillende kanten is aangegeven dat het niet wenselijk is dat er binnen een onderzoek verschillende versies van de informatie voor proefpersonen en het informed-consentformulier gebruikt worden voor verschillende locaties. Naar de mening van de CCMO voert dat te ver. Meestal verschilt de informatie slechts op kleine punten: namen van onderzoekers en onafhankelijke arts, informatie over de verzekering, etc. Grote verschillen in informatie voor proefpersonen zijn niet wenselijk. De voorbereidingsfase van het onderzoek is het meest geschikte moment om per deelnemende instelling dit soort aspecten af te stemmen. Als dat goed gebeurt, kunnen de verschillende versies van de informatie voor proefpersonen samen met het protocol aan de oordelende toetsingscommissie ter beoordeling worden aangeboden. Eventuele lokale wijzigingen in de informatie voor proefpersonen en het informed-consentformulier worden in het advies over de lokale uitvoerbaarheid aan de oordelende toetsingscommissie ter kennis gebracht.

### *3.6 Het oordeel van de oordelende commissie*

Na kennis te hebben genomen van de adviezen van de deelnemende centra komt de oordelende toetsingscommissie tot een oordeel. In haar oordeel zijn zowel de wetenschappelijke en medisch-ethische aspecten als de lokale uitvoerbaarheid in de deelnemende centra vervat. Het oordeel van de oordelende commissie betreft dus alle aspecten: de wetenschappelijke en de medisch-ethische aspecten en ook de kwestie van de uitvoerbaarheid. Dit laatste deel van het oordeel wordt gebaseerd op een eigen compilatie en totaalopvatting van de adviezen van de deelnemende centra.

Er zijn veel opmerkingen gemaakt over de verantwoordelijkheid en aansprakelijkheid van de oordelende toetsingscommissie voor de uitvoering

in de participerende instellingen. Hierover kan het volgende gezegd worden. De oordelende commissie is ten volle 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. Ten aanzien van dit aspect baseert de oordelende commissie het definitieve oordeel op de adviezen van de deelnemende centra. Het staat een bestuursorgaan vrij over allerlei zaken deskundig advies in te winnen en dit te gebruiken bij haar 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 lokale 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 en concludent) 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. Het is voorts aan te raden met het oog op artikel 3:46 van de Awb (motiveringsplicht) de uitgebrachte adviezen als bijlage bij de beslissing aan de betrokkenen te doen toekomen.

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 positief advies van een instelling heeft verlaten.

Tegen het besluit van de oordelende toetsingscommissie kan door belanghebbenden administratief beroep worden ingesteld bij de CCMO, ook als het een positief besluit betreft.

### *3.7 Kennisgeving van het oordeel*

De oordelende toetsingscommissie

zendt haar eindoordeel over het protocol naar:

- de verrichter;
- de onderzoekscoördinator;
- de deelnemende centra;
- de CCMO.

De reden dat de oordelende commissie een afschrift van het oordeel stuurt naar de deelnemende instellingen is gelegen in de Awb (artikel 3.41 eerste lid) die voorschrijft dat het bestuursorgaan de belanghebbenden inlicht over het besluit. Naast de Raad van Bestuur/Directie dienen ook de lokale medisch-ethische toetsingscommissies van de deelnemende centra een afschrift te ontvangen. Het ligt voor de hand dat de onderzoekscoördinator de lokale coördinatoren informeert.

## **4. De uitvoering van het onderzoek**

De uitvoering van het onderzoek kan eerst begonnen worden nadat de Raad van Bestuur/Directie hiervoor de betreffende instelling hiervoor toestemming heeft gegeven. De verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur/Directie is af te leiden uit de Kwaliteitswet Zorginstellingen. Het is gewenst dat de toestemming zo snel mogelijk wordt gegeven nadat het oordeel van de oordelende toetsingscommissie is ontvangen. Een praktische mogelijkheid is dat reeds bij het afgeven van het advies over de lokale uitvoerbaarheid door de Raad van Bestuur/Directie van de instelling een voorwaardelijke goedkeuring voor het uitvoeren van de studie binnen de instelling wordt gegeven. Hierbij beperkt de voorwaarde zich tot het verkrijgen van een goedkeuring van de oordelende toetsingscommissie.

### *4.1 Mededeling en melding ongunstiger verloop*

Indien het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het protocol is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert of de lokale coördinator daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon/diens vertegenwoordiger en aan de onderzoekscoördinator. Deze meldt dit ongunstiger verloop onmiddellijk aan de oordelende commissie met het verzoek om een nader oordeel. Het ligt voor de hand dat ook de verrichter van het onderzoek door



de onderzoekscoördinator wordt geïnfomeerd.

Volgens de WMO is het niet nodig dat alle serious adverse events (SAE's) aan de oordelende commissie worden gemeld. Artikel 10, eerste lid, van de WMO heeft alleen betrekking op gebeurtenissen waardoor het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien. Dan moet het onderzoek opgeschort worden totdat een nader oordeel is gegeven. Dit kan ook het geval zijn bij gebeurtenissen in het buitenland, in het geval van internationaal onderzoek. Om veiligheidsredenen heeft de CCMO zelf voor de door haar getoetste genterapie- en xenotransplantatie-onderzoeken vastgelegd dat zij hiervan wel alle SAE's gemeld wil hebben.

#### *4.2 Melding wijziging onderzoeksprotocol*

De onderzoekscoördinator meldt elke wijziging 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. Zij deelt de onderzoekscoördinator zo spoedig mogelijk schriftelijk mee of zij volstaat met kennisneming van de wijziging dan wel of nadere beoordeling geboden is. Een wijziging is ook de toevoeging van een onderzoeksinstelling. 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 drie soorten wijzigingen:

- inhoudelijk van belang én van belang voor lokale uitvoerbaarheid;
- inhoudelijk van belang maar geen invloed op lokale uitvoerbaarheid;

– administratieve wijzigingen, inhoudelijk niet relevant.

Overigens is het aan de oordelende toetsingscommissie om te bepalen of de wijzigingen inhoudelijk relevant zijn en ook voor advies voorgelegd dienen te worden aan de andere centra.

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.

#### *4.3 Nadere beoordeling*

De oordelende toetsingscommissie volgt bij de nadere beoordeling zoveel mogelijk de procedure voor de eerste beoordeling. Ten overvloede zij vermeldt dat ook hier de regels van de Awb van toepassing zijn. Als naar het oordeel van de oordelende toetsingscommissie door de wijziging van het protocol ook de lokale uitvoerbaarheid in het geding is wordt daarentrent ook het advies van de deelnemende centra ingewonnen.

#### *4.4 Voortgangsrapportage*

Indien de oordelende toetsingscommissie heeft bepaald dat voortgangsrapportage aan de oordelende toetsingscommissie zal plaatsvinden draagt de onderzoekscoördinator daarvoor zorg. Bij internationaal onderzoek moet de voortgangsrapportage in ieder geval betrekking hebben op het Nederlandse deel van het onderzoek en indien mogelijk ook het buitenlandse deel.

#### *4.5 Voortijdige beëindiging*

Volgens artikel 22 van de WMO moet de oordelende commissie de CCMO in kennis stellen van de voortijdige beëindiging van een onderzoek.

Hieraan voorafgaand doet de onderzoekscoördinator bij voortijdige beëindiging terstond mededeling aan de oordelende toetsingscommissie. Deze licht de CCMO in onder vermelding van het CCMO registratienummer.

#### *4.6 Afronding onderzoek*

Met de afronding van het onderzoek wordt bedoeld het moment dat de laatste meting bij de laatste proefpersoon is uitgevoerd. Na afronding van

het onderzoek doet de onderzoekscoördinator daarvan binnen acht weken mededeling aan de oordelende toetsingscommissie, onder vermelding van de einddatum van het onderzoek, het totale aantal geïncludeerde proefpersonen, het aantal geïncludeerde proefpersonen per deelnemend centrum in Nederland en het aantal proefpersonen dat het onderzoek geheel doorlopen heeft. In deze rapportage behoeven nog geen resultaten van de analyse te zijn opgenomen. De oordelende toetsingscommissie stuurt deze informatie door naar de CCMO onder vermelding van het CCMO-registratienummer. Als de resultaten van het onderzoek worden gepubliceerd, wordt een kopie van het rapport/artikel in tweevoud aan de oordelende toetsingscommissie gestuurd. Deze zendt één kopie hiervan onder vermelding van het CCMO-registratienummer door naar de CCMO.

## **5 Slotbepalingen**

### *5.1 Nationale en internationale regelgeving*

Hoewel het voor zich spreekt dat deze richtlijn niet afdoet aan hogere regelgeving, is voor de duidelijkheid onder 5.1 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. Alle bepalingen van de WMO en het Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen blijven uiteraard ongewijzigd van toepassing wanneer sprake is van multicenter onderzoek. 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 dus onverkort van toepassing. Het is in dit verband ook van belang nogmaals te benadrukken dat de uiteindelijke toestemming voor de uitvoering van een onderzoek binnen een instelling op grond van de Kwaliteitswet zorginstellingen vanwege de Raad van Bestuur /Directie verkregen dient te worden. Een positieve beoordeling op grond van de WMO

---

vervangt deze toestemming uiteraard niet.

Vanzelfsprekend eerbiedigt deze richtlijn het bepaalde in de Verklaring van Helsinki (versie oktober 2000) ten volle.

#### *5.4 Evaluatie*

Een jaar na inwerkingtreding zal de richtlijn, in overleg met betrokkenen, worden geëvalueerd.

<sup>1</sup> Kamerstukken II, 1995-1996, 22 588, 11, p 3:  
'Voor één onderzoek dat gelijktijdig in diverse ziekenhuizen wordt uitgevoerd, een multi centre trial, volstaat een positief oordeel van één toetsingscommissie.'

<sup>2</sup> In de Europese ontwerp-richtlijn Good Clinical Practice (gemeenschappelijk standpunt d.d. 12 juli 2000) luidt de tekst van artikel 5: 'Wat gespreid uitgevoerde klinische proeven betreft die tot het grondgebied van één lidstaat beperkt zijn, leggen de lidstaten een procedure vast zodat, ongeacht het aantal ethische commissies, voor deze lidstaat één oordeel gegeven wordt. Bij gespreid uitgevoerde klinische proeven die in meerdere lidstaten tegelijk plaatsvinden, zijn er evenveel oordelen als er lidstaten bij de proef betrokken zijn.'

<sup>3</sup> Het GCP-richtsnoer is in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd via artikel 55 van het op de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening gebaseerde Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten.

<sup>4</sup> Uitgaande van tweemaal een periode van acht weken, komt de totale beoordelingstermijn uit op 16 weken (112 dagen). De Europese ontwerp-richtlijn Good Clinical Practice (gemeenschappelijk standpunt d.d. 12 juli 2000) gaat uit van een totale beoordelingstermijn van 60 dagen. Wanneer de Europese richtlijn wordt aangenomen, zal de Nederlandse wetgeving hieraan worden aangepast.