



STANDARD OPERATING PROCEDURE (SOP)

van de

MEDISCH ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE

(erkend door Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek)
(geaccrediteerd door Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetsingscommissies)

van de

Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek
Postbus 1004
9400 BA ASSEN

opgericht 1984

Versie : -6, d.d. 26 oktober 2015
Ingangsdatum : 01 november 2015

Vervangt versie : - 1, d.d. 27-07-2001 en
- 2, d.d. 01-08-2003 en
- 3, d.d. 20-02-2004 en
- 4, d.d. 29-06-2006 en
- 5, d.d. 29-08-2008

Autorisatie
Secretaris Bestuur : drs. J.N. Jedema

Autorisatie
Voorzitter METC : prof.dr. J.R.B.J. Brouwers

Auteursrechten en eigendom

Alle rechten zijn voorbehouden. Reproductie of publicatie door derden op welke manier dan ook is niet toegestaan zonder toestemming van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek.



INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING	pagina	3
2. BEGRIPPENLIJST	pagina	4
3. ONDERZOEKSPROTOCOLLEN	pagina	7
4. SCHRIFTELIJKE INFORMATIE VOOR DE PROEFPERSOON EN TOESTEMMINGSVERKLARING	pagina	8
5. WERVING PROEFPERSONEN	pagina	10
6. EISEN AAN DE ONDERZOEKER	pagina	11
7. PROCEDURE VOOR AANMELDING ONDERZOEKSDOSSIER	pagina	12
8. VERGADERINGEN VOOR DE BEOORDELING VAN ONDERZOEKSDOSSIER / ALGEMENE VERGADERINGEN	pagina	13
9. ELEMENTEN VAN TOETSING	pagina	14
10. BESLUITVORMING	pagina	15
11. MEDEDELEN VAN OORDEEL EN/OF BESLUITVORMING EN GELDIGHEID VAN OORDEEL	pagina	16
12. KLACHTENREGELING METC	pagina	17
13. BEOORDELING VAN WIJZIGING(EN) EN/OF AMENDEMENT(EN) OP PROTOCOL EN/OF SCHRIFTELIJKE INFORMATIE VOOR DE PROEFPERSOON	pagina	20
14. BEOORDELING VAN ONGEWENSTE VOORVALLEN / ADVERSE EVENTS	pagina	22
15. BEOORDELING VAN INTERIM RAPPORTAGES	pagina	24
16. (VOORTIJDIGE) BEËNDIGING ONDERZOEK / FOLLOW-UP ONDERZOEK	pagina	25
17. MULTICENTER-ONDERZOEK	pagina	26
18. GEHEIMHOUDING, BEVEILIGING EN ONAFHANKELIJKHEID	pagina	27
19. ONAFHANKELIJKHEID LEDEN	pagina	28
20. DOCUMENTATIE, ARCHIVERING EN SLEUTELPROCEDURE	pagina	29
21. VERPLICHTINGEN TEGENOVER DE CCMO	pagina	30
22. JAARVERSLAG	pagina	31
23. GELDIGHEIDSDUUR EN AUTORISATIE REGLEMENT EN SOP	pagina	32
24. REGELINGEN IN VERBAND MET WETGEVING	pagina	33
25. BIJLAGEN	pagina	34



Stichting Beoordeling Ethiek
Biomedisch Onderzoek

1. INLEIDING

De Medisch Ethische ToetsingsCommissie (verder te noemen: de METC) van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek (verder te noemen: de Stichting) toetst of wetenschappelijke onderzoeks dossiers betreffende onderzoek met mensen voldoende bescherming bieden aan de proefpersoon en of zij gestoeld zijn op adequate ethische, statistische/methodologische, juridische en wetenschappelijke gronden.

De METC beschermt de veiligheid, gezondheid, rechten en de privacy van deze proefpersoon met gelijktijdige in acht neming van de vigerende regels en richtlijnen voor wetenschappelijk onderzoek met mensen (waaronder ICH, GCP, FDA, WMO, EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC), alsmede het belang van het onderzoek. De METC laat zich hierbij leiden door de zorg voor de integriteit en het welzijn van de proefpersoon en is zich bewust van de mogelijke kwetsbaarheid van de proefpersoon. De toetsing van de aangeleverde documenten is onafhankelijk, zorgvuldig en op basis van de voorgeschreven informatie.

De werkwijze van de METC is vastgelegd in een zogenaamde Standard Operating Procedure (SOP).

De SOP behandelt alleen zaken die direct met het toetsingsproces samenhangen; andere zaken zijn in het reglement van de METC en de Stichtingsakte vastgelegd, zoals de samenstelling van de METC, de werving en selectie en de deskundigheid, onafhankelijkheid van de leden, etc. Hiernaast bestaan er voor het ambtelijk secretariaat werkinstructies.

Het doel van de SOP is om met het hierin beschrevene en met de benodigde documenten tot een juist oordeel te komen.



2. BEGRIPPENLIJST:

Aanvrager	indiener van een onderzoeksdossier
Adverse event	ongunstig (medisch) voorval bij wetenschappelijk onderzoek
Ambtelijk secretaris	de ambtelijk secretaris(sen) van de METC/kamer, die in opdracht van de Stichting en voor rekening van de Stichting ondersteuning biedt (bieden).
Amendement	schriftelijke beschrijving van wijziging(en) op protocol en/of schriftelijke informatie voor de proefpersoon en/of andere ingediende documenten
Awb	Algemene wet bestuursrecht
Bestuur	het bestuur van de Stichting.
BIG	de wet Beroepen In de Gezondheidszorg
CCMO	de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek in het leven geroepen op basis van artikel 14 van de WMO, met onder meer als taak de erkenning van lokale METC's en het toezicht houden op de werkzaamheden van METC's.
EU Clinical Trial Directive	Europese richtlijn 2001/20/EC, in Nederland ingesteld per 01-03-2006
Facilitaire instelling	instelling of bedrijf waar handelingen ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek plaatsvinden
Fase 0-, I-, II-, III- en IV- Onderzoeken	<p><u>fase 0</u> - Onderzoek in de mens in een zeer vroeg stadium van de ontwikkeling van een stof op basis van beperkt preklinisch toxicologisch onderzoek in zeer lage dosering, waarbij geen farmacologisch effect verwacht wordt.</p> <p><u>fase I</u> - Eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Onderzoek naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens vaak evaluatie van farmacodynamiek en farmacokinetiek.</p> <p><u>fase II</u> - Onderzoek van de werkzaamheid in een beperkte groep patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en de veiligheid van kortdurend gebruik.</p> <p><u>fase III</u> - Testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn.</p>



fase IV - Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden maar belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.

FDA	Food and Drug Administration
FIM	First in Man; eerste toediening aan de mens
Handleiding CCMO	handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, CCMO, 2002
ICH/GCP	richtsnoer voor Good Clinical Practice naar de Nederlandse vertaling van de ICH Harmonised Tripartite Guideline for GCP
IB	Investigator's Brochure (voorheen Investigator's Drug Brochure)
IGZ	Inspectie Gezondheidszorg
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
Kamer	de door en uit de leden van de METC gevormde kamer voor de beoordeling van onderzoeksdossiers. Er kunnen meerdere kamers zijn.
Klachtenprocedure METC	de klachtenprocedure als bedoeld in artikel 9 van de Algemene wet bestuursrecht
Lid/leden	de leden en/of plaatsvervangende leden van de METC
METC	Medisch Ethische ToetsingsCommissie te Assen; ingesteld door de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek
Multi-center onderzoek	onderzoek dat in meerdere onderzoeksinstituten tegelijk wordt uitgevoerd op basis van één onderzoeksdossier
NVMETC	Nederlandse Vereniging van Medisch-Ethische Toetingscommissies
Letter of Approval	gedagtekend schriftelijk positief oordeel over het onderzoeksdossier of aanvullende wijzigingen in het dossier
Onderzoeker/uitvoerder	degene die het biomedisch-wetenschappelijk onderzoek organiseert en/of uitvoert
Onderzoeksdossier	alle documenten betrekking hebbend op het uit te voeren onderzoek
Onderzoeksprotocol	de volledige beschrijving van een voorgenomen biomedisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen



Stichting Beoordeling Ethiek
Biomedisch Onderzoek

Opdrachtgever	degene die aan de onderzoeker de opdracht heeft gegeven voor de organisatie of uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek
Preadviseur	het lid van de METC dat het onderzoeksdossier beoordeelt op de medisch-wetenschappelijke kwaliteit en daarover schriftelijk rapporteert in de vergadering
Proefpersoon	de patiënt of gezonde proefpersoon, die op vrijwillige basis deelneemt aan het onderzoek
Reglement	Reglement van de METC
SAE/SUSAR	ernstig ongewenst voorval/vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking
Secretaris	de secretaris(sen) van de METC of van de kamer(s) van de METC.
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Summary of Product Characteristics
Stichting	de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek, gevestigd te Assen
Vergadering	Vergadering van de METC of van één van de kamers
Verrichter	degene die de opdracht heeft gegeven voor de organisatie of uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek
Voorzitter	de voorzitter(s) van de METC of van de kamer(s) van de METC
Vice-voorzitter	de vice-voorzitter(s) van de METC of van de kamer(s) van de METC
WMO	de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen.
Wetenschappelijk onderzoek	biomedisch- wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen (proefpersonen) aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze
Wijzigingenlijst	schriftelijk overzicht van wijziging(en) op protocol en/of schriftelijke informatie voor de proefpersoon en/of andere ingediende documenten



3. ONDERZOEKSPROTOCOLLEN

Onderzoeksprotocollen worden alleen in behandeling genomen indien deze vervat zijn in een compleet onderzoeksdossier en voldoen aan de voorwaarden gesteld in de WMO, EU Clinical Trial Directive 2001/20/EC, het richtsnoer GCP en de handleiding van de CCMO.

De METC maakt een onderscheid in complexiteit van de ingediende protocollen, als het om zogenaamd geneesmiddelenonderzoek gaat. De indeling van dit onderzoek is gebaseerd op de volgende uitgangspunten en is basis voor de honorering van de pre-adviseurs:

A - onderzoek:

- onderzoek met een in Nederland of in de EU reeds geregistreerd geneesmiddel
- bio-equivalentie onderzoek tussen twee of meer middelen, waarvan één een reeds geregistreerd geneesmiddel is en niet valt onder B- of C-onderzoek

B - onderzoek:

- onderzoek met een elders, niet in Nederland, of in de EU, geregistreerd geneesmiddel
- onderzoek met een reeds geregistreerd geneesmiddel in een nieuwe toedieningsvorm
- vervolgonderzoek bij lopend of afgesloten C-onderzoek

C - onderzoek:

- onderzoek met een nieuw, nog niet geregistreerd, middel (fase 0, I of II)
- onderzoek met radioactief gelabelde stoffen
- overig experimenteel onderzoek
- vervolgonderzoek bij lopend of afgesloten D-onderzoek

D - onderzoek:

- een combinatie van meerdere C-onderzoeken in één protocol
- onderzoek met een biological FIM

Bij de behandeling door de METC wordt onderscheid gemaakt tussen zgn. A-, B-, C- en D-protocollen, nl.:

A/B-onderzoek: één preadviseur; arts of ziekenhuisapotheker of klinisch farmacoloog.

C/D-onderzoek: twee preadviseurs; arts en ziekenhuisapotheker of klinisch farmacoloog.

Daarnaast worden bij onderzoek met een (mogelijk nieuw) geneesmiddel de volgende fasen onderscheiden:

fase 0 - Onderzoek in de mens in een zeer vroeg stadium van de Onderzoeken ontwikkeling van een stof op basis van beperkt preklinisch toxicologisch-onderzoek in zeer lage dosering, waarbij geen farmacologisch effect verwacht wordt

fase I - Eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilliger. Onderzoek naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek.

fase II - Onderzoek van de werkzaamheid in een beperkte groep patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en de veiligheid van kortdurend gebruik

fase III - Testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn

fase IV - Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Deze onderzoeken zijn niet nodig voor registratiedoeleinden maar belangrijk voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel.



4. SCHRIFTELIJKE INFORMATIE VOOR DE PROEFPERSOON EN TOESTEMMINGSVERKLARING

Bij het beoordelen van bovengenoemde materie zal de METC uitgaan van hetgeen in de handleiding van de CCMO (bijlage IIIB₃), de EU Clinical Trial Directive en in het richtsnoer GCP is vermeld.

Procedure:

De informatie behoort de volgende elementen te bevatten (aangezien het veelal gaat om potentieel geneesmiddelenonderzoek dient de voorlichting daarop te zijn ingesteld; afwijking van de procedure is mogelijk, uiteraard met motivering). Deze informatie dient voor leken begrijpelijk te zijn:

- a. titel onderzoek
- b. datum document
- c. informatie over het te testen product; eerste toediening aan de mens dient vermeld te worden
- d. korte inleiding over de aard van het onderzoek en over de aard van de ziekte en de eventuele behandelingsmogelijkheden
- e. doel van het onderzoek
- f. wat houdt het onderzoek voor de proefpersoon in?
- g. een opgave van de tijdsbelasting van de deelname aan het onderzoek
- h. nadelen voor de proefpersoon, met vermelding van mogelijke bijwerkingen, risico's en ongemakken
- i. informatie over het aantal proefpersonen en de omstandigheden waaronder het onderzoek zal plaatsvinden.
- j. zorgvuldigheid die in acht genomen moet worden ten aanzien van:
 - voorkoming van zwangerschap (tot 90 dagen na inname laatste studiemedicatie advies tot beschermde geslachtsgemeenschap)
 - het gebruik van andere geneesmiddelen
 - het geven van bloed vóór, tijdens en na studieperiode, waarbij de richtlijnen van de Stichting Sanquin Bloedvoorziening worden aangehouden.
 - het herhaald deelnemen aan geneesmiddelenonderzoek (maximaal 4x per jaar)
- k. verzekering: naam, adres en telefoonnummer van de verzekeringsmaatschappij in Nederland, aard van de verzekering, de verzekerde bedragen en de uitsluitingsgronden
- l. de wijze waarop proefpersonen met via lichaamsmaterialen overdraagbare besmettingen, worden geïnformeerd over een bij keuring vastgestelde besmetting, indien bij een keuring hierop wordt onderzocht
- m. de verzekering dat de huisarts c.q. de vertrouwensarts van de proefpersoon wordt geïnformeerd, indien hiertegen geen bezwaar is van de proefpersoon
- n. de verplichting dat tussentijdse relevante informatie over het geneesmiddel aan de proefpersoon wordt medegedeeld
- o. geheimhouding over de gegevens die de proefpersoon betreffen
- p. naam en bereikbaarheid van een onafhankelijke arts
- q. (eventuele) vergoedingen voor de proefpersoon, incl. reiskosten
- r. rechten en plichten van de proefpersoon vóór-, tijdens en na het onderzoek.
- s. consequenties van de beslissing van de proefpersoon / de eventuele bedenktijd die aan de proefpersoon gegeven wordt alvorens te tekenen
- t. een verklaring dat deelname aan het onderzoek geheel vrijwillig plaatsvindt en dat het de proefpersonen vrij staat om de deelname in ieder stadium van het onderzoek te stoppen, zonder opgave van redenen en zonder dat daarvoor enige schadevergoeding verschuldigd is
- u. een verklaring dat onder van tevoren genoemde omstandigheden de onderzoeker de proefpersoon kan uitsluiten van verdere deelneming aan het onderzoek



- v. een verklaring over de mogelijkheid van continuering van de behandeling wanneer een proefpersoon deelneemt aan een experimentele behandeling (conform Verklaring van Helsinki)
- w. indien materiaal voor genetisch onderzoek wordt afgenomen moet dit uitdrukkelijk in de informatie worden vermeld en is een aparte toestemmingsverklaring noodzakelijk

De proefpersoon tekent, na adequaat geïnformeerd te zijn, een toestemmingsverklaring



5. WERVING PROEFPERSONEN

Procedure:

De werving voor de proefpersonen is onderdeel van beoordeling van het onderzoeksdossier, waarbij het volgende onderscheid kan worden gemaakt:

- a. wervingstekst
- b. informatieblad voor de proefpersonen
- c. algemene informatie zoals brochure's of tekst internetsite

a. advertentie/wervingstekst

Hierin dient te worden aangegeven:

- de aard van het onderzoek
- de doelgroep + leeftijdsgrenzen
- de te verwachten data van het onderzoek
- bereid zijn om voorafgaand aan het onderzoek een uitgebreide medische keuring te ondergaan
- indicatie van de vergoeding; reiskosten
- eventuele bijzonderheden (zoals rokers/niet rokers)
- de advertentie dient passend en niet dwingend te zijn

b. Informatieblad voor de proefpersonen

Hierin dient te worden aangegeven:

- de aard van het onderzoek
- opzet en duur van het onderzoek
- risico's en medische begeleiding
- voorwaarden voor deelname
- data van het onderzoek
- vergoeding; reiskosten
- de tekst dient passend en niet dwingend te zijn

c. Algemene informatie zoals brochure's of elektronische informatie (internet, Twitter, Facebook etc..)

- de tekst dient passend, neutraal en niet dwingend te zijn

Het onderdeel a (advertentie/wervingstekst) voor de potentiële proefpersoon kan desgewenst, vooraf aan de beoordeling van het onderzoeksdossier, door de voorzitter of vice-voorzitter worden goedgekeurd (zie bijlage B). Op de eerstvolgende vergadering wordt hierover schriftelijk gerapporteerd.

De onderdelen b en c behoeven de goedkeuring van de vergadering van de METC.



6. EISEN AAN DE ONDERZOEKER

Procedure:

De METC beoordeelt of de onderzoeker voldoet aan de te stellen eisen, zoals aangegeven in het richtsnoer GCP.

Eisen onderzoeker / Toetskader PI

De onderzoeker is derhalve tenminste:

- een persoon met voldoende kwalificaties, ervaring en een onderzoeksopleiding (met name) op het klinisch gebied van het voorgestelde onderzoek;
- bekend met de achtergrond van en de eisen voor het onderzoek

Zie eveneens bijlage 4 behorende bij het Reglement van de METC, punt 4, e. en Toetskader PI

Het curriculum vitae

Het curriculum vitae van de onderzoeker dient tenminste de volgende gegevens te bevatten:

- naam, adres, geboortedatum en huidige functie
- jaar, plaats van afstuderen (arts of eventueel ander beroep)
- aard specialisatie en plaats van specialisatie
- jaar, plaats en eventuele titel van promotie,
- registratienummer BIG
- eerdere ervaring met relevant (klinisch)wetenschappelijk onderzoek en/of klinische trials
- eventuele publicaties

Werkomgeving onderzoeker

De werkomgeving van de onderzoeker dient aan redelijke eisen te voldoen, waaronder:

- voldoende adequate voorzieningen
- adequaat ondersteunend personeel
- voldoende noodvoorzieningen bij calamiteiten

De METC kan de werkomgeving van een onderzoeker - zowel vóór, tijdens of na een onderzoek - inspecteren.



7. PROCEDURE VOOR AANMELDING ONDERZOEKSDOSSIER

Procedure:

1. Het onderzoek dient te worden aangemeld bij het ambtelijk secretariaat van de METC (bij voorkeur per email, d.m.v. de synopsis van protocol), in overleg wordt een datum bepaald
2. Het ambtelijk secretariaat van de METC verstrekt de aanvrager eventueel informatie m.b.t. de indieningsprocedure (bijlage A). De informatie is ook te vinden op de website van de Stichting www.stbebo.nl
3. Voor de toetsing van een onderzoeksdossier dient het volledige dossier digitaal, en in enkelvoud op papier, te worden aangeleverd, samengesteld conform de CCMO-eisen Voor een lijst van dossieronderdelen zie de CCMO-website. Hier staan ook de inhoudelijke eisen van de onderdelen vermeld (zowel in het Nederlands als in het Engels)
4. De documenten dienen altijd voorzien te zijn van een datum en waar nodig van een versie nummer
5. De aanvrager dient aan te geven akkoord te gaan met de financiële consequenties van de toetsing van het onderzoek door de METC.
6. De bescheiden, als bedoeld onder punt 3, dienen te worden verzonden aan de METC van de Stichting BEBO, Stationsstraat 9, 9401 KV Assen, e-mail: info@stbebo.nl
7. Het ambtelijk secretariaat controleert de ingezonden bescheiden als genoemd in de SOP op volledigheid en verspreidt deze vervolgens onder de leden van de METC.
8. Verzoeken tot toetsing worden in overleg met het ambtelijk secretariaat zo spoedig mogelijk op de agenda geplaatst. De bescheiden als genoemd in de SOP dienen ten minste tien werkdagen voor de betreffende vergadering te worden aangeleverd.
9. De aanvrager wordt geïnformeerd over de datum van de vergadering van de METC, waarin de aanvrager en/of onderzoeker op verzoek van de METC d.m.v. teleconference kan worden gehoord.



8. VERGADERINGEN VOOR BEOORDELING VAN ONDERZOEKSDOSSIER / ALGEMENE VERGADERINGEN

Procedure:

De METC vergadert als regel twee maal per maand voor de beoordeling van de onderzoeksdoSSIERS, bij voorkeur op de 1^e en 3^e dinsdag. Indien nodig kunnen extra vergaderingen worden ingelast.

- a. De agenda, de desbetreffende dossiers (zie Procedure voor aanmelding onderzoeksdoSSIERS) worden tenminste tien dagen vóór de geplande vergadering aan de leden van de METC ter beschikking gesteld.
- b. De vergaderingen hebben een besloten karakter.
- c. Van de vergadering worden notulen gemaakt die niet openbaar zijn. Deze notulen moeten alle relevante onderwerpen van de gevoerde discussie, inclusief de namen van de betrokkenen, getrouw weergeven. Hetzelfde geldt voor de oordeelsvorming.
De concept-notulen vereisen de goedkeuring van de voorzitter en worden vervolgens ter finale goedkeuring voorgelegd aan de eerstvolgende vergadering.
De notulen kunnen desgewenst ter inzage worden gegeven aan de CCMO, aan de Inspectie van Volksgezondheid en aan vertegenwoordigers van de bevoegde buitenlandse autoriteiten.
- d. Indien de voorzitter, eventueel na een verzoek van één of meer leden van de METC, het wenselijk acht kunnen externe deskundigen worden uitgenodigd. Zij kunnen worden gevraagd van te voren een schriftelijk advies uit te brengen en/of deel te nemen aan de vergadering.
- e. Voorafgaand aan de bespreking van een protocol inventariseert de voorzitter of:
 - het onderzoek WMO-plichtig is
 - het vereiste quorum aanwezig is
 - de door de WMO vereiste disciplines in de vergadering aanwezig zijn
 - of er mogelijk sprake is van belangenverstremgeling
- f. Tijdens de bespreking van het onderzoeksdoSSIERS inventariseert de voorzitter de vragen. Eventueel wordt de aanvrager en/of de onderzoeker gehoord via teleconference. Na beantwoording van de vragen discussieert de commissie verder en vindt besluitvorming plaats.
- g. De leden van de METC, de externe deskundige (n) en allen die nog eventueel voor de vergadering worden uitgenodigd, zijn verplicht tot geheimhouding wat betreft datgene dat ter vergadering besproken is, alsmede wat betreft de onderzoeksinformatie die aan hen is verstrekt (zie Geheimhouding en Beveiliging).

Algemene vergaderingen

Tenminste éénmaal per jaar vindt een algemene vergadering plaats van alle leden en plaatsvervangende leden van de METC. Hierin worden punten van algemeen belang besproken; tevens vindt zelfevaluatie en bij- of nascholing plaats.



9. ELEMENTEN VAN TOETSING

Procedure:

Bij de toetsing en de beoordeling neemt de METC de richtlijnen zoals vermeld in bijlage 4 van het Reglement in acht, waaronder:

- de kwaliteit en volledigheid van de verstrekte informatie (onderzoeksdossier), inclusief wervingsprocedure
- de geschiktheid van het onderzoeksprotocol m.b.t. het doel van de studie, de ethische, de statistische/methodologische, juridische en wetenschappelijke vraagstelling. Hierbij geldt als uitgangspunt, dat de voorspelbare risico's en belasting van het onderzoek in een juiste verhouding staan tot het voordeel van de proefpersoon, resp. de maatschappij ("risk-benefit-analyse").
- de geschiktheid van de onderzoeker in relatie tot zijn opleiding en ervaring (zie CV).
- de geschiktheid van de onafhankelijke arts (zie CV)
- de geschiktheid van de facilitaire instelling in relatie tot de aanwezigheid van adequate voorzieningen, ondersteunend personeel, maatregelen bij calamiteiten en het comfort voor de proefpersoon.
- de geschiktheid, volledigheid en begrijpelijkheid van de schriftelijke informatie voor de proefpersoon en toestemmingsverklaring van de proefpersoon (zie schriftelijke informatie voor de proefpersoon en toestemmingsverklaring).
- het verzekeringscertificaat conform WMO of schriftelijk verzoek tot vrijstelling verzekeringsplicht
- het bewijs dekking aansprakelijkheid van de onderzoeker of de verrichter, bijvoorbeeld aansprakelijkheidsverzekering.
- de onderzoeksverklaring.
- de vaststelling of de vergoeding voor de proefpersonen, onderzoeksinstituut, onderzoeker en/of huisarts zich redelijk verhoudt tot de geleverde inspanning.

De vergoedingen van de proefpersonen dienen onder meer op de volgende uitgangspunten te zijn gebaseerd:

- indien mogelijk overeenkomend met het 'wage payment model'
- tijdsbelasting van het onderzoek
- vergoeding voor extra belasting proefpersoon, zoals 'prikdagen', storing tijdens nachtrust, etc.
- verblijf thuissituatie (eventuele verzameling van excreta zoals urine/faeces)
- reiskosten
- de vaststelling dat de resultaten van het onderzoek gepubliceerd kunnen worden
- de vaststelling of de opdrachtgever/onderzoeker werkt volgens de vigerende regels en richtlijnen, zoals ICH, GCP, FDA, WMO en EU Clinical Trial Directive. De METC dient in staat te worden gesteld dit ter plekke te kunnen verifiëren, waarbij met name de invalshoek vanuit de METC gericht zal zijn op de proefpersoon.
- overige documenten behorende tot het onderzoeksdossier
- voor ieder aangemeld onderzoek wordt door één of twee preadviseurs een schriftelijk preadvies opgesteld, voorafgaand aan de vergadering. Preadviseurs zijn leden van de METC die door de ambtelijk secretaris, in overleg met de voorzitter, worden aangewezen op basis van hun expertise.

Het preadvies wordt voorafgaand aan de vergadering per email verstuurd aan de leden. De preadviseurs stellen de adviezen onafhankelijk van elkaar op.

De aanvrager en/of onderzoeker ontvangt alleen de vragen en/of opmerkingen van het geanonimiseerde preadvies voorafgaand aan de vergadering om hierop adequaat te kunnen reageren.



10. BESLUITVORMING

Procedure:

- a. Na het horen van de preadviseur(s), de door de WMO vereiste deskundigen, overige commissieleden en de eventueel uitgenodigde externe deskundige(n) vindt de besluitvorming plaats.
- b. De besluitvorming betreft beraadslagingen over het onderzoeksdossier, alsmede de stemming hierover.
- c. De METC probeert zoveel mogelijk tot een éénstemmig besluit te komen (consensus).
- d. De METC kan een onderzoeksdossier positief of negatief beoordelen of het onderzoeksdossier wordt aangehouden.
 - bij een positief oordeel ontvangt de aanvrager een zgn. Letter of Approval (zie bijlage C).
 - bij een negatief oordeel wordt de aanvrager schriftelijk geïnformeerd over de redenen van het oordeel.
 - het onderzoeksdossier kan worden aangehouden als er ter vergadering onvoldoende gegevens beschikbaar zijn en/of aanpassingen in het onderzoeksdossier en/of schriftelijke informatie voor de proefpersoon noodzakelijk zijn.
- e. Stemming over het onderzoeksdossier kan slechts plaatsvinden in de aanwezigheid van minimaal zeven stemgerechtigde leden, waaronder de door de WMO verplicht gestelde disciplines en een verpleegkundige.
- f. Stemming wordt gehouden d.m.v. het opsteken van de hand op daartoe strekkende vragen van de voorzitter. Stemmen kunnen worden uitgebracht als zijnde vóór, tegen, blanco of stemonthouding. Blanco stemmen of stemonthoudingen worden geteld als uitgebrachte stemmen. Stemming bij volmacht is niet toegestaan.
- g. Een besluit kan slechts worden genomen met een gewone meerderheid van de aanwezige stemgerechtigde leden. Deze meerderheid omvat tenminste de helft plus één van de door de WMO verplicht gestelde disciplines en een verpleegkundige.
- h. Externe deskundigen hebben geen stemrecht.
- i. Bij staken van de stemmen beslist de voorzitter.
- j. Tijdens de beraadslaging en besluitvorming kan, met meerderheid van stemmen, de voorzitter worden gemandateerd om aan de hand van duidelijk omschreven voorwaarden de door de aanvrager later aangeboden correcties (wijzigingen, amendementen en/of aanvullingen) te beoordelen. Vervolgens kan de voorzitter, al dan niet na consultatie van andere METC-leden, een positief oordeel afgeven. Op de eerstvolgende vergadering wordt hierover schriftelijk gerapporteerd.

Indien de voorzitter van mening is dat hij op basis van de aangeboden wijzigingen niet kan overgaan tot het afgeven van een positief oordeel, dan wordt het onderzoeksdossier, inclusief de correcties, opnieuw aan de orde gesteld op de eerstvolgende METC-vergadering.
- k. In de notulen wordt melding gemaakt van het moment van vertrek van externe aanwezigen, de uitgebrachte stemmen en de uitslag van de stemming.
- l. Indien gewenst kan een lid zijn stemgedrag al dan niet met motivering in de notulen laten opnemen.

De beslissingstermijn

De METC brengt in elk geval binnen 60 dagen na aanbidding van het onderzoeksdossier, maar waar mogelijk binnen 16 dagen nadat de bescheiden die voldoen aan de "Procedure voor de aanmelding onderzoeksdossier" in haar bezit zijn gesteld en nadat voldoende informatie is verkregen, een oordeel uit over het betreffende onderzoeksdossier. (Gewoonlijk binnen 48 uur na de vergadering)



11. MEDEDELLEN VAN OORDEEL EN / OF BESLUITVORMING EN GELDIGHEID VAN OORDEEL

Procedure:

Het uitbrengen van het oordeel:

- a. De ambtelijk secretaris regelt het uitbrengen van het oordeel van de METC overeenkomstig deze SOP.
- b. De METC brengt haar positief oordeel schriftelijk uit aan de aanvrager, gebruik makend van een zogenaamde Letter of Approval (bijlage C), waarin vermeld:
 - EudraCT-formulier (indien nodig)
 - ABR-formulier
 - de exacte titel van het onderzoek
 - het identificatienummer en de protocolversie, voorzien van datum
 - de beoordeelde documenten van het onderzoeksdossier incl. de informatiebladen
 - CV- onderzoeker + publicaties
 - CV- onafhankelijke arts + publicaties
 - verzekeringen (vrijwilliger en aansprakelijkheidsverzekering onderzoeker of sponsor)
 - de naam en titel van de aanvrager
 - de datum en plaats van het besluit
 - de naam en (digitale) handtekening van voorzitter en secretaris
 - de namen van de leden van de METC
- c. De METC brengt haar negatief oordeel schriftelijk uit aan de aanvrager, waarin de redenen worden uiteengezet.
- d. Aanhouding van het onderzoeksdossier geschiedt als er ter vergadering onvoldoende gegevens beschikbaar zijn en/of aanpassingen in het onderzoeksprotocol en/of schriftelijke informatie voor de proefpersoon noodzakelijk zijn. De leden kunnen de voorzitter of de vice-voorzitter mandateren de studie in een later stadium alsnog goed te keuren. De voorzitter schorst, bij aanhouding, de behandeling van het onderzoeksdossier.
- e. Indien het onderzoeksdossier wordt aangehouden wordt de aanvrager hiervan per email of per brief (zo spoedig mogelijk) op de hoogte gesteld met aangeving van de eventuele vragen of aanpassingen in onderzoeksprotocol en/of schriftelijke informatie voor de proefpersoon.
- f. Indien gereageerd is op de wensen/eisen van de METC, heropent de voorzitter in een later stadium de behandeling van het onderzoeksdossier en neemt op grond van het aan hem gegeven mandaat een beslissing. Op de eerstvolgende vergadering wordt hierover schriftelijk gerapporteerd.
- g. De METC stuurt een afschrift van haar oordeel aan de CCMO Dit wordt opgeladen via het portaal Toetsingonline
- h. Alle beoordeelde stukken en correspondentie m.b.t. het onderzoeksdossier worden gearchiveerd.

De geldigheid van een positief oordeel

- a. Een positief oordeel is geldig gedurende de looptijd van het wetenschappelijk onderzoek waarop het oordeel betrekking heeft.
- b. Zij verliest haar geldigheid indien met het uitvoeren van het wetenschappelijk onderzoek niet is begonnen binnen één jaar nadat tot een positief oordeel is besloten.
- c. De METC is bevoegd een positief oordeel in te trekken of de studie ‘on hold’ te zetten als het verloop van het onderzoek voor de proefpersoon ongunstiger is dan voorzien, of indien vaststaat dat de uitvoering ervan ernstig tekort schiet.
- d. Een positief oordeel verliest haar geldigheid op het moment dat de benodigde verzekeringen (WMO-proefpersonenverzekering en aansprakelijkheidsverzekering onderzoeker) niet meer geldig zijn

In het oordeel wordt gewezen op de mogelijkheid bezwaar te maken tegen het genomen besluit (zie klachtenregeling).



12. KLACHTENREGELING METC

De METC hanteert de volgende klachtenregeling zoals gemeld in bijlage 7 van het METC Reglement.

KLACHTENPROCEDURE

De Medisch Ethische ToetsingsCommissie te Assen (METC), overwegende dat het wenselijk is dat er een regeling is die een behoorlijke behandeling van klachten waarborgt, gelet op artikel 9 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb), heeft besloten de volgende klachtenregeling vast te stellen:

I. Algemene Bepalingen

Artikel 1 Klachtrecht

1. Een ieder heeft het recht om over de wijze waarop de METC zich in de uitoefening van haar bevoegdheden jegens hem/haar of een ander heeft gedragen, een klacht in te dienen bij de METC.
2. Een gedraging van een persoon die werkzaam is onder verantwoordelijkheid van de METC wordt aangemerkt als een gedraging van de METC.

Artikel 2 Behoorlijke behandeling

1. De METC draagt zorg voor een behoorlijke behandeling van mondelinge en schriftelijke klachten over haar gedragingen, zij stelt het Bestuur van de Stichting op de hoogte van een schriftelijke klacht en behandeling daarvan.
2. De Ambtelijk Secretaris meldt een mondelinge of schriftelijke klacht terstond bij de Voorzitter.

Artikel 3 Reikwijdte

Deze regeling is van toepassing op de behandeling van schriftelijke klachten die betrekking hebben op een gedraging jegens de klager en die voldoen aan de eisen genoemd in artikel 6, eerste lid, en onder a tot en met c, van deze regeling.

Artikel 4 Mondelinge/andere klachten

1. Bij de behandeling van mondeling of per email ingediende klachten dan wel klachten die betrekking hebben op een gedraging jegens een ander dan de klager, neemt de METC in ieder geval de vereiste zorgvuldigheid in acht.
2. Het Ambtelijk Secretaris van de METC wijst de klager die mondeling of per email een klacht heeft ingediend, op de mogelijkheid een schriftelijke klacht in te dienen.

Artikel 5 Beroep

Zoals bepaald in artikel 9.3 Awb kan tegen een beslissing van METC inzake de behandeling van een klacht over een gedraging als bedoeld in artikel 1 geen beroep worden ingesteld.

II. De behandeling van klachten

Artikel 6 Indienen van een klacht

1. De schriftelijke klacht wordt ondertekend verzonden en bevat ten minste:
 - a. de naam, het volledige adres, telefoonnummer en zo mogelijk e-mail adres van de indiener;
 - b. de dagtekening;
 - c. een omschrijving van de gedraging waartegen de klacht is gericht;



Stichting Beoordeling Ethiek
Biomedisch Onderzoek

2. de klacht moet zijn gericht aan:
Secretariaat van de METC van de Stichting BEBO
Postbus 1004
9400 BA Assen

3. Indien de klacht in een niet erkende taal voor het Koninkrijk der Nederlanden is gesteld en een vertaling voor een goede behandeling van de klacht noodzakelijk is, dient de indiener zorg te dragen voor een vertaling.

Artikel 7 Staken behandeling

1. In iedere fase van de klachtbehandeling kan de METC nagaan of de klager door middel van een informele afhandeling van zijn klacht tevreden gesteld kan worden.
2. Zodra de METC naar tevredenheid van de klager aan diens klacht tegemoet is gekomen, vervalt de verplichting tot het verder toepassen van deze regeling.

Artikel 8 Ontvangstbevestiging

Het Ambtelijk Secretariaat van de METC bevestigt de ontvangst van de klacht schriftelijk binnen een week.

Artikel 9 Klachtbehandeling

1. De voorzitter van de METC - of bij zijn afwezigheid de vice-voorzitter - is belast met de behandeling van de klacht.
2. Is de voorzitter of vice voorzitter van een kamer zelf onderwerp van de klacht, dan treedt als klachtadviesinstantie, zoals voorzien in Artikel 9:14 van de Awb, op een commissie, bestaande uit de Secretaris van het Bestuur van de Stichting en de voorzitter en secretaris van de kamer die niet bij de klacht betrokken is.
3. Bij de behandeling van de klacht dient de klachtadviesinstantie te worden ingeschakeld volgens de bepalingen van afdeling 9.1.3 van de Awb.

Artikel 10 Geen verplichting tot klachtbehandeling

1. De METC is niet verplicht de klacht te behandelen indien deze klacht betrekking heeft op een gedraging:
 - a. waarover reeds eerder een klacht is ingediend die met inachtneming van deze klachtregeling is behandeld;
 - b. die langer dan een jaar voor indiening van de klacht heeft plaatsgevonden;
 - c. waartegen door de klager (administratief) beroep kan of kon worden ingesteld;
 - d. die door het instellen van een procedure aan het oordeel van een andere rechterlijke instantie dan een administratieve rechter onderworpen is, dan wel onderworpen is geweest;
 - e. zolang terzake daarvan een opsporingsonderzoek op bevel van de officier van justitie of een vervolging gaande is, dan wel indien de gedraging deel uitmaakt van de opsporing of vervolging van een strafbaar feit en ter zake van dat feit een opsporingsonderzoek op bevel van de officier van justitie of een vervolging gaande is.
2. De METC is niet verplicht een klacht in behandeling te nemen, indien het belang van de klager dan wel het gewicht van de gedraging kennelijk onvoldoende is.
3. Van het niet in behandeling nemen van de klacht wordt de klager zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen vier weken na ontvangst van de klacht, door de METC schriftelijk en gemotiveerd in kennis gesteld.

Artikel 11 Afschrift aan de klager



Aan degene op wiens gedraging de klacht betrekking heeft wordt een afschrift van de klacht alsmede van de daarbij meegezonden stukken toegezonden.

Artikel 12 Horen

1. De klachtbehandelaar stelt de klager en degene op wiens gedraging de klacht betrekking heeft in de gelegenheid te worden gehoord.
2. Van het horen van de klager kan worden afgezien indien de klacht kennelijk ongegrond is, dan wel indien de klager heeft verklaard geen gebruik te willen maken van het recht te worden gehoord.
3. Van het horen wordt een verslag gemaakt.

Artikel 13 Termijnen

1. De klacht wordt binnen zes weken na ontvangst afgehandeld.
2. De afhandeling kan met ten hoogste vier weken worden verdaagd. Van de verdaging wordt schriftelijk mededeling gedaan aan de klager en aan degene op wiens gedraging de klacht betrekking heeft.

Artikel 14 Klachtafdoening

1. De METC stelt de klager schriftelijk en gemotiveerd in kennis van de bevindingen van het onderzoek naar aanleiding van de klacht, alsmede van de eventuele conclusies die zij daaraan verbindt.
2. Bij de kennisgeving wordt melding gemaakt van de mogelijkheid om ook een klacht in te dienen bij de Nationale Ombudsman.
3. Het bepaalde in het eerste lid is eveneens van toepassing op degene tegen wiens gedraging de klacht zich richt.

Artikel 15 Klachtregistratie en publicatie

1. De METC draagt zorg voor registratie van de bij haar ingediende schriftelijke klachten.
2. De geregistreerde klachten worden gepubliceerd in het jaarverslag van de METC.

Artikel 16 Citeertitel, bekendmaking en inwerkingtreding

1. Deze regeling kan worden aangehaald als klachtenregeling METC te Assen.
2. De secretaris van de Stichting draagt zorg voor de bekendmaking van deze klachtenregeling.
3. Deze regeling treedt in werking met ingang van de dag na bekendmaking ervan en is van toepassing op klachten die na de datum van inwerkingtreding van deze regeling zijn ingediend, ook als de gedraging waarover wordt geklaagd zich voor die datum heeft voorgedaan.



13. BEOORDELING VAN WIJZIGING(EN) EN / OF AMENDEMENT(EN) OP PROTOCOL EN / OF SCHRIFTELIJKE INFORMATIE VOOR DE PROEFPERSOON

Onder wijzigingen wordt verstaan veranderingen in een onderzoeksdossier voordat hierover een positief oordeel is uitgesproken.

Onder amendementen wordt verstaan veranderingen in een onderzoeksdossier nadat hierover een positief oordeel is uitgesproken.

Procedure:

De METC maakt onderscheid tussen twee soorten amendementen, te weten:

- a. substantiële amendementen
- b. overige amendementen

Substantiële amendementen kunnen voorkomen uit veranderingen in het onderzoeksdossier of uit nieuwe informatie met betrekking tot de wetenschappelijke onderbouwing van het onderzoek. Een amendement wordt als “substantieel” aangemerkt wanneer verwacht mag worden dat het van significante invloed is op:

- de veiligheid, en/of lichamelijke en/of geestelijke integriteit van de proefpersonen
- de wetenschappelijke waarde van het onderzoek
- de wijze waarop het onderzoek wordt uitgevoerd
- de kwaliteit of veiligheid van enige te onderzoeken stof of product

Veranderingen in de hoogte van de dosering van toe te dienen (potentiële) geneesmiddelen worden ook als een substantieel amendement aangemerkt indien zij niet vallen in het gebied dat in het onderzoeksdossier is aangegeven.

Substantiële amendementen worden beoordeeld door een voorzitter of, indiene inhoud van het amendement het vereist, een subcommissie uit de kamer die het onderzoeksdossier in eerste instantie van een oordeel heeft voorzien en die bestaat uit de voorzitter en de betrokken preadviseur(s) of andere specifieke disciplines, zoals ziekenhuisapotheker, medicus, jurist of methodoloog. Hun oordeel geldt als dat van de kamer en wordt meegedeeld aan de onderzoeker. De kamer wordt over het oordeel in haar eerstvolgende vergadering geïnformeerd. De subcommissie kan besluiten een substantieel amendement voor te leggen aan de gehele kamer wanneer zij van mening is dat de inhoud van het amendement dit vereist.

Amendementen die niet als substantieel worden aangemerkt, worden door de voorzitter van de betrokken kamer beoordeeld. Indien hij van mening is dat de inhoud van het amendement dit vereist kan hij besluiten de betrokken preadviseur(s) hem bij zijn besluitvorming te adviseren. Het oordeel geldt als dat van de kamer en wordt meegedeeld aan de onderzoeker. De kamer wordt over het oordeel in haar eerstvolgende vergadering geïnformeerd.

De voorzitter bepaalt bij binnenkomst of het betreffende amendement als substantieel moet worden aangemerkt of niet. Hij, of zijn aangewezen vervanger, is hiervoor te allen tijde telefonisch bereikbaar (24/7).

Bij indiening van een amendement dient aangeleverd te worden:

- brief waarin duidelijk de reden van het amendement is weergegeven
- ingevuld en ondertekend ‘Notification of Amendment Form’
- afschrift van het gewijzigde ABR-formulier (indien noodzakelijk)
- wijzigingenlijst met de veranderingen t.o.v. de oorspronkelijke tekst
- de gewijzigde documenten en overige voor de beoordeling relevante documenten

Voor de beoordelingsprocedure geldt het volgende:



- beoordeling geschiedt zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen 35 dagen na indiening van het amendement
- voor dit positieve oordeel wordt een vervolg Letter of Approval (bijlage D) afgegeven, een digitale kopie hiervan wordt opgeladen op het portaal van de CCMO, ToetsingOnline

Het positieve oordeel over een amendement (de zg. vervolg Letter of Approval) dient gearhiveerd te worden met de ingediende stukken bij het oorspronkelijke dossier.



14. BEOORDELING VAN ONGEWENSTE VOORVALLEN / ADVERSE EVENTS *

** Hieronder dienen tevens te worden verstaan de meldingen van ongewenste voorvallen elders en de veiligheidsrapportages van de opdrachtgever*

Onder een ‘adverse event’ (AE) wordt verstaan een ongewenst voorval bij een proefpersoon/patiënt tijdens de uitvoering van het onderzoeksprotocol. Het betreft elk ongewenst of onbedoeld verschijnsel of symptoom of ziekte waarvoor een (tijds)verband bestaat met het gebruik van het onderzoeksproduct, ongeacht of het wel of niet door dat product wordt veroorzaakt.

De intensiteit of ernst van een AE wordt bepaald door de mate waarin het welbevinden van een proefpersoon wordt verstoord. De intensiteit wordt beoordeeld door de onderzoeker en is als volgt in te delen:

- mild : enig ongemak is aanwezig maar de dagelijkse bezigheden worden niet verstoord
- moderate : het ongemak is voldoende om de dagelijkse activiteiten te beïnvloeden of te beperken
- severe : men is niet meer in staat om te werken of dagelijkse bezigheden uit te voeren

Een serious adverse event (SAE) is een ernstige onverwachte gebeurtenis of een ernstige onverwachte bijwerking (SUSAR) waarbij de relatie met de behandeling in het protocol of met het onderzoeksproduct tenminste als ‘possible’ wordt ingeschat. Hieronder wordt verstaan elk ongewenst medisch voorval dat ofwel:

- de dood tot gevolg heeft,
- levensbedreigend kan zijn,
- ziekenhuisopname of verlenging van opname noodzakelijk maakt,
- tot blijvende of ernstige invaliditeit/arbeidsongeschiktheid kan leiden
- een aangeboren afwijking/geboortefwijking tot gevolg kan hebben.

Procedure:

Indien het wetenschappelijk onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeks dossier is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert, daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon, dan wel indien deze ingevolge deze wet niet bevoegd was tot het geven van toestemming, aan degene die daartoe in zijn plaats bevoegd was en aan de commissie die ingevolge artikel 2 (WMO) als laatste haar oordeel heeft gegeven, met een 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 (art.10 WMO).

Elk “severe of serious adverse event” in een lopend onderzoek, dat door de METC beoordeeld is, wordt zo spoedig mogelijk, conform de richtlijn van de CCMO, schriftelijk gemeld aan het ambtelijk secretariaat. Doch in afwijking daarvan dient bij fase 1 onderzoek binnen 24 uur door de onderzoeker telefonisch en (in ieder geval) schriftelijk melding bij het ambtelijk secretariaat gedaan te worden. Ook wordt een noemenswaardig ongunstiger verloop dan verwacht eveneens zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen 24 uur, aan de voorzitter en het secretariaat gemeld. De voorzitter neemt hiervan kennis en benoemt een subcommissie van tenminste één arts en één ziekenhuisapotheker (bij voorkeur uit de kamer die het onderzoeks dossier heeft beoordeeld), die zich zo snel mogelijk, doch uiterlijk binnen 5 dagen, uitsprekt over eventueel te nemen maatregelen. De mening van de subcommissie wordt schriftelijk ter kennisgeving gebracht aan de vergadering van de METC die kan besluiten haar eerder gegeven positief oordeel te herzien.

Indien de voorzitter zulks noodzakelijk acht kan hij besluiten het onderzoek tijdelijk op te schorten tot het moment dat de vergadering van de METC haar eerder gegeven positief oordeel heroverwogen heeft en tot een nieuw oordeel is gekomen.

Elk “adverse event” dat door de opdrachtgever wordt gemeld uit een onderzoek met hetzelfde middel, maar uit een onderzoeks dossier waarvan de METC niet als oordelende commissie is opgetreden wordt door de voorzitter van de METC beoordeeld. (AE’s in buitenlandse centra in “quarterly or half yearly line listings”)



Stichting Beoordeling Ethiek
Biomedisch Onderzoek

Indien de voorzitter zulks noodzakelijk acht kan hij de beoordeling overdragen aan een subcommissie, tenminste bestaande uit één arts en één ziekenhuisapotheker, die zich zo snel mogelijk uitspreekt over de te nemen maatregelen. De mening van de voorzitter of de subcommissie wordt schriftelijk ter kennis gebracht aan de vergadering van de METC, die kan besluiten haar eerder gegeven beoordeling over onderzoeksdossiers met het betrokken middel te herzien.

Indien de voorzitter zulks noodzakelijk acht kan hij besluiten een onderzoek tijdelijk op te schorten tot het moment dat de vergadering van de METC haar eerder gegeven positief oordeel heeft heroverwogen en tot een nieuw oordeel is gekomen.

Overige adverse events worden op in het protocol voorziene tijdstippen samengevat en door de verrichter of onderzoeker schriftelijk aangeboden aan de METC. De vergadering van de METC kan in het aangeboden redenen zien haar eerder gegeven positief oordeel te herzien.

Telefonische meldingen van zeer ernstige ongewenste voorvallen en/of bijwerkingen kunnen te allen tijde worden doorgegeven aan het ambtelijk secretariaat van de METC. De melding dient daarnaast per email aangeboden te worden.

Intrekking van goedkeuring van verder onderzoek moet schriftelijk (met argumentatie) gemeld worden aan de CCMO.

Alle meldingen van een 'adverse event' worden bij het betreffende dossier in het archief bewaard.

15. BEOORDELING VAN INTERIM RAPPORTAGES

Indien een protocol uit een aantal deelonderzoeken bestaat, kan de METC eisen dat na ieder onderdeel een interimrapportage wordt opgesteld

De interim rapportage vermeldt in ieder geval:

- samenvatting van het onderzoek
- de opgetreden adverse events in tabelvorm
- afwijkende laboratorium gegevens
- afwijkende vitale gegevens
- eventuele afwijkingen van de ECG parameters en of telemetrie ECG Monitoring
- lichamenlijk onderzoek
- conclusie met voorstel voor vervolg van het onderzoek

De interim rapportage wordt in dat geval aan de METC aangeboden ter beoordeling.

De uitkomst van de beoordeling wordt schriftelijk aan de indiener gecommuniceerd.

De METC kan de voorzitter mandateren interim rapportages alleen of samen met de preadviseur(s) te beoordelen. Op de eerstvolgende vergadering wordt hierover schriftelijk gerapporteerd.



16. (VOORTIJDIGE) BEËINDIGING ONDERZOEK / FOLLOW-UP ONDERZOEK

De METC dient binnen 15 dagen te worden geïnformeerd over een eventuele voortijdige beëindiging van een onderzoek d.m.v. een “Declaration of the End of a Trial Form”, alsmede de reden van deze voortijdige beëindiging.

Na voltooiing van een onderzoek dient de METC hierover zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen 90 dagen, d.m.v. een “Declaration of the End of a Trial Form” op de hoogte gesteld te worden.

Zo spoedig mogelijk, doch uiterlijk binnen 1 jaar na voltooiing van het onderzoek, dient de METC een kopie van het onderzoeksrapport te ontvangen dan wel een kopie van de samenvatting van het onderzoek. In het onderzoeksrapport, dan wel samenvatting dient ook te worden vermeld in hoeverre de vraagstellingen van het onderzoek beantwoord konden worden.

Na bespreking van het eindrapport of samenvatting van het onderzoek stuurt de METC aan de opdrachtgever c.q. sponsor een bewijs dat het onderzoek is afgesloten (bijlage F).

Indien het onderzoek langer dan een jaar loopt dient de METC na ieder jaar een voortgangsverslag en een veiligheidsrapportage te ontvangen, en wel binnen 2 maanden na het verstrijken van dat jaar.

Het ambtelijk secretariaat dient erop toe te zien dat deze documenten op tijd door de opdrachtgever worden aangeleverd.

17. MULTICENTER-ONDERZOEK

Procedure:

- a. Bij elk multicenter-onderzoek dient een hoofdonderzoeker (coördinerend onderzoeker) aangewezen te worden. Deze person hoeft niet bij een Nederlandse centrum betrokken te zijn.
- b. De aanvrager dient schriftelijk de bereidheid tot deelname van de onderzoekscentra, die voor participatie gevraagd zijn, vast te leggen en te overleggen aan de METC.
- c. Het verzoek tot beoordeling moet vergezeld gaan van de documenten genoemd in de “Procedure voor aanmelding onderzoeks dossier”,

Voor het uitbrengen van een oordeelsvorming betreffende een multicenter-onderzoek wordt verwezen naar “Besluitvorming”, met dien verstande dat tot een positief advies kan worden overgegaan voor die onderzoekscentra die een onderzoeksverklaring hebben aangeboden.

Bij een amendement van een multicenter-onderzoek kan het voorkomen dat er een nieuwe onderzoeksverklaring aan de desbetreffende onderzoekscentra moet worden aangevraagd.



18. GEHEIMHOUDING, BEVEILIGING EN ONAFHANKELIJKHEID

Procedure:

- a. Alle leden van de METC tekenen bij toetreden een verklaring van geheimhouding (zie Reglement, Bijlage 5), die door de ambtelijk secretaris wordt bewaard. Ook de ambtelijk secretaris tekent een dergelijke verklaring.
- b. Externe adviseurs, aanvragers en/of onderzoekers en allen die nog eventueel voor de vergadering worden uitgenodigd (zie Reglement, Bijlage 6) tekenen een verklaring van geheimhouding.
- c. De vergaderstukken mogen slechts beschikbaar worden gesteld aan personen die een geheimhoudingsverklaring hebben ondertekend.
- d. Alle op een onderzoek betrekking hebbende stukken worden, nadat besluitvorming tot oordeel heeft plaats gevonden, vernietigd, behoudens de exemplaren die bewaard worden in het archief
- e. Bij vermissing van stukken, die onder geheimhouding vallen, moet onverwijld de aanvrager in kennis gesteld worden, via het ambtelijk secretariaat.
- f. Computerbestanden bij de leden dan wel bij het ambtelijk secretariaat, die betrekking hebben op onderzoeken bij proefpersonen, dienen beveiligd te zijn.
- g. Het jaarverslag wordt dusdanig geschreven dat het geen informatie prijsgeeft die onder geheimhouding valt.
- h. Een lid van de METC/kamer vervult geen nevenfuncties die onverenigbaar zijn met een goede vervulling van zijn taken en/of zijn onafhankelijkheid en vertrouwen daarin kunnen schaden. Hij maakt daartoe alle nevenfuncties jaarlijks kenbaar aan de voorzitter van de METC.
- i. De voorzitter van de METC houdt een lijst bij van de nevenfuncties van de leden en legt deze lijst ter inzage bij het secretariaat van de METC.
- j. Het secretariaat van de METC zorgt ervoor dat de leden hun opgave van nevenfuncties tenminste 1x per jaar aanleveren.



19. ONAFHANKELIJKHEID LEDEN

Verantwoording

De CCMO heeft de Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling van de Kon. Ned. Acad. van Wetenschappen (KNAW 2012) opgenomen. Aan de erkende METC's is gevraagd deze Code ook in 2014 in de eigen Standard Operating Procedures op te nemen.

De Code KNAW

De Code KNAW is opgesteld samen met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Inmiddels wordt de Code door een groot aantal organisaties onderschreven, waaronder de CCMO.

Uitgangspunten voor de METC Stichting BEBO

Absolute onafhankelijkheid bestaat niet, een ieder wordt beïnvloed door berichten in tijdschriften, andere media-uitingen en reclames. In de discussie, over onafhankelijkheid bij het beoordelen van wetenschappelijk onderzoek, spelen vooral de relaties van METC leden met instellingen en bedrijven een rol. Het belang van een Code en hoe om te gaan met belangenverstrengeling is daarbij noodzakelijk. De uitgangspunten zijn transparantie, proportionaliteit en verantwoordelijkheid.

Procedure voor Commissieleden METC Stichting BEBO (hierna te noemen METC):

[0] Elk lid van de METC neemt kennis van de inhoud van de Code KNAW.

[1] Voordat een lid van de METC zijn/haar werkzaamheden bij de METC aanvangt ondertekent hij/zij een verklaring: Opgaaf van belangen en (neven)functies over de laatste vijf jaar. Deze opgave wordt tenminste jaarlijks geactualiseerd.

[2] Per vergadering dient een lid na te gaan of er met betrekking tot de te bespreken agendapunten sprake is van relaties en/of belangen. De kamervoorzitter oordeelt over het feit of er sprake is van relaties of belangen die deelname aan discussie en/of besluitvorming over een specifiek agendapunt belemmeren. Indien de kamervoorzitter zelf relaties of belangen meldt, dan wordt voor het betreffende agendapunt een ander lid van de METC als interim-voorzitter gevraagd de vergadering voor te zitten.

[3] De voorzitter van de METC is verantwoordelijk voor het beleid betreffende het omgaan met belangen en relaties. In geval van twijfel beslist de voorzitter, al dan niet na consultatie van de vice-voorzitter METC.

Gelet op het proportionaliteitsbeginsel zijn de volgende acties door de kamer-voorzitter mogelijk:

-indien de expertise inbreng van het lid met belangenverstrengeling nodig is, kan wel een toelichting worden gevraagd; het lid verlaat (tijdelijk) de vergadering en neemt niet deel aan de discussie en stemming.

-indien de expertise inbreng van het lid met belangenverstrengeling die van preadviseur is, wordt een andere preadviseur aangezocht om een preadvies voor te bereiden.

-mocht de deskundigheid niet onder de METC-leden aanwezig zijn, dan wordt een externe preadviseur aangezocht; externe adviseurs tekenen vooraf een verklaring van geheimhouding.

externe preadviseurs dienen vooraf een verklaring van geen belangenverstrengeling af te geven, voordat ze met hun werkzaamheden voor de METC kunnen aanvangen.



20. DOCUMENTATIE, ARCHIVERING EN SLEUTELPROCEDURE

Procedure:

Documentatie en archivering

De METC houdt een archief bij.

Het werk archief bevindt zich op het ambtelijk secretariaat. Het werkarchief is opgeslagen in brand-, c.q. waterwerende- en afsluitbaren kasten in een voldoende beveiligd pand..

Het resterende archief bevindt zich bij 'Oasis te Tynaarlo. Toegang tot dit archief is beveiligd en de procedure voor toegang is vastgelegd (bijlage G).

De volgende documenten worden bewaard gedurende een periode van 15 jaar:

- de Standard Operating Procedure (SOP)
- het Reglement van de METC
- de samenstelling van de METC
- het curriculum vitae van elk METC-lid, wat jaarlijks *wordt* bijgewerkt
- de notulen van alle vergaderingen, inhoudende
 - tijd, datum, plaats van de bijeenkomst
 - aantal en namen aanwezige leden
 - aantal en namen aanwezige niet-leden
 - besproken onderwerpen
 - besluitvorming
- het onderzoeksdossier en de hierbij aangeleverde informatie
- alle correspondentie met de aanvrager
- de IDB, IMPD en/of productinformatie
- een kopie van de 'Letter of Approval'
- een kopie van een 'vervolg Letter of Approval' welke voor een wijziging, amendement en interim rapport wordt afgegeven en een kopie dat de studie is afgerond
- alle uitgebrachte preadviezen van de preadviseurs van ieder onderzoeksprotocol
- alle relevante stukken die tijdens of na het onderzoek worden ontvangen
- de melding van de beëindiging van de studie of de tussentijdse beëindiging onder vermelding van de reden(en).
- voortgangsverslagen
- het eindrapport van een onderzoek en/of korte relevante samenvatting, waarin naast de resultaten tevens een compleet overzicht van de opgetreden bijwerkingen dient te staan.
- correspondentie m.b.t. andere niet tot onderzoeksprotocol behorende zaken
- jaarverslagen

In het computer archiefsysteem bestaat een borgingssysteem waarin bewaakt wordt of:

- de beoordelingstermijn van een studie de 60 dagen niet te boven gaat
- de beoordelingstermijn van wijzigingen, amendementen, interim rapportages de 35 dagen niet te boven gaat
- voortgangsrapportage van studies die langer dan één jaar lopen ontvangen zijn
- het eindrapport tijdig ontvangen is

Indien nodig neemt de METC adequate maatregelen jegens de aanvrager/onderzoeker.

Sleutelprocedure werkarchief

De ambtelijk secretarissen en het bestuur van de Stichting hebben toegang tot het werkarchief.

Sleutelprocedure archief OASIS '

Toegang tot het METC-archief 'hebben de ambtelijk secretarissen en het bestuur van de Stichting. De bestuurders van de Stichting hebben alleen toegang indien twee bestuursleden gelijktijdig het archief bezoeken of wanneer dit gebeurt in het bijzijn van de ambtelijk secretaris.



21. VERPLICHTINGEN TEGENOVER DE CCMO

Procedure:

- a. Alle reglementswijzigingen van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek worden aan de CCMO gemeld.
- b. Alle veranderingen in de samenstelling van de METC worden aan de CCMO gemeld.
- c. Wijzigingen van vestiging van de METC wordt aan de CCMO gemeld.
- d. De gemotiveerde oordelen betreffende ingediende onderzoeksprotocollen (worden aan de CCMO toegestuurd, via het portaal ToetsingOnline.
- e. Substantiële amendementen van onderzoeksprotocollen die opnieuw een positief oordeel van de METC vereisen, worden aan de CCMO toegestuurd,.
- f. Indien een goedgekeurd onderzoek om welke reden dan ook voortijdig wordt beëindigd, wordt dit met redenen omkleed gemeld aan de CCMO via een 'Declaration of the End of a Trial Form'.
- g. Alle onderzoeken betrekking hebbend op artikel 19 lid 2 besluit centrale beoordeling WMO worden aangeboden aan de CCMO.
- h. De METC brengt jaarlijks vóór 1 april verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen kalenderjaar. Dit verslag wordt verzonden naar de CCMO.
- i. De METC zal de CCMO alle medewerking verlenen die voor de vervulling van haar taken redelijkerwijze nodig is.

22. JAARVERSLAG

Procedure:

Het jaarverslag dient per 1 april van ieder daaropvolgend jaar gereed te zijn.

Het jaarverslag besteedt aandacht aan de volgende punten:

- samenstelling van de METC
- een korte inleiding waarin eventueel bijzondere facetten worden belicht
- een overzicht van het aantal ter beoordeling ingediende dossiers
- het aantal positief beoordeelde dossiers
- het aantal negatief beoordeelde dossiers met korte toelichting van de reden(en) van afwijzing
- het aantal onderzoeken die voortijdig beëindigd zijn
- het aantal dossiers betreffend therapeutisch onderzoek en het aantal dossiers betreffend niet-therapeutisch onderzoek
- het aantal algemene vergaderingen
- het aantal keren dat gebruik gemaakt werd van externe deskundigen
- of de dossiers binnen beoordelingstermijn (60 dagen) goedgekeurd zijn
- externe contacten in het betrokken jaar
- bijscholing METC-leden
- wetenschappelijke activiteiten
- deelname aan NVMETC-activiteiten, congressen op het gebied van medisch-ethische toetsing
- ontvangen klachten
- overige relevante gebeurtenissen

Verzending van het jaarverslag vindt plaats volgens een daartoe opgestelde werkinstructie.



23. GELDIGHEIDSDUUR EN AUTORISATIE METC REGLEMENT EN SOP

METC Reglement

Het reglement heeft een geldigheidsduur van vijf jaar, tenzij eerder herziening plaatsvindt. Het reglement dient goedgekeurd te worden door de CCMO. Vervolgens wordt het METC Reglement geautoriseerd door het Bestuur van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek en door de voorzitter van de METC.

SOP

De SOP heeft een geldigheidsduur van vijf jaar, tenzij eerder herziening nodig is. De SOP wordt door het Bestuur van de Stichting Beoordeling Ethiek Biomedisch Onderzoek en door de voorzitter van de METC geautoriseerd.



24. REGELINGEN IN VERBAND MET WETGEVING

a. Bezwaar Tegen een besluit van de METC kan door belanghebbenden bezwaar worden ingesteld, op grond van art.7 van de Algemene Wet Bestuursrecht. De regeling van de verantwoordelijkheden en taken bij de behandeling van een bij de METC ingediend bezwaar staat vermeld in Bijlage G.

b. Verzoek om informatie (wob-verzoek) Wanneer een verzoek om informatie wordt gedaan bij een bestuursorgaan zoals de stichting BEBO is de Wet Openbaarheid van Bestuur daarop van toepassing. De regeling van de verantwoordelijkheden en taken bij de behandeling van een dergelijk verzoek staat vermeld in Bijlage H.



25. BIJLAGEN

- A. Richtlijnen t.a.v. het indienen van onderzoeksprotocollen bij de METC van de Stichting
- B. Goedkeuringsverklaring bij een, vooraf aan de beoordeling van een onderzoek, goedgekeurde advertentie/wervingstekst voor de proefpersoon
- C. Goedkeuringsverklaring bij positief oordeel (Letter of Approval)
- D. Goedkeuringsverklaring bij wijzigingen of amendementen (vervolg Letter of Approval)
- E. Bewijs van ontvangst rapportage of samenvatting van het onderzoek, na afloop studie
- F. Toegangsprocedure archief 'Oasis'
- G. Regeling m.b.t. een ingediend bezwaarschrift
- H. Regeling m.b.t. een ingediend wob-verzoek