

TOELICHTING ABR-FORMULIER (versie mei 2015)

Juridische status

Het algemeen beoordelings- en registratie(ABR-) formulier is bij richtlijn krachtens artikel 24 van de WMO door de CCMO vastgesteld. Ingevolge deze richtlijn dienen METC's het ABR-formulier bij de toetsing te gebruiken en, voor zover mogelijk, op volledigheid en juistheid te controleren. Indien het formulier niet volledig en/of juist is, geeft de METC geen oordeel af. De richtlijn is 1 maart 2002 in werking getreden.

Het ABR formulier blijft een hulpmiddel en treedt – in geval van tegenstrijdigheid – in geen enkel geval in de plaats van de inhoud van het onderzoeksprotocol.

Algemeen

Volgens de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) mag een onderzoek waaraan proefpersonen deelnemen pas starten als het protocol een positief oordeel heeft gekregen van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) of van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). In geval van geneesmiddelenonderzoek, moet ook een verklaring van geen bezwaar zijn afgegeven door de CCMO of de Minister van VWS. Omdat het protocol het document is dat volgens de WMO beoordeeld wordt, moet dat dus alle relevante informatie bevatten. Waarom dan dit formulier?

Het doel van het ABR-formulier is vierledig:

- . het dient als een ondersteuning voor de oordelende commissie om snel een aantal belangrijke punten op een rij te hebben;
- . het is de basis voor de CCMO voor de registratie van - en het verkrijgen van inzicht in - het beoordeelde onderzoek;
- . het is de basis voor de openbaarmaking van enkele kerngegevens via het openbare CCMO-trial register;
- . het kan als checklist fungeren voor degene die het onderzoeksdossier indient.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg kan daarnaast de gegevens die de CCMO met dit formulier verzamelt inzien voor haar toezichthoudende taak (artikel 28 en 29 WMO).

Eventueel kan een oordelende commissie aan dit formulier een eigen appendix toevoegen met vragen die van belang zijn voor de uitvoering in de eigen instelling. Informeer hiervoor bij uw commissie.

Op de website van de CCMO kunt u met behulp van het 'Stappenplan toetsing' nagaan of uw onderzoek onder de WMO valt en zo ja, bij wie u het onderzoeksvoorstel moet indienen (METC, CCMO en/of Minister van VWS). Ook de toetsingsprocedure staat er omschreven (welke documenten behoren tot het onderzoeksdossier, wat zijn de beoordelingstermijnen en de kosten).

A. Openbaar maken gegevens medisch-wetenschappelijk onderzoek

Het doel van medisch-wetenschappelijk onderzoek is het vergaren van kennis. Het onderzoek moet leiden tot nieuwe inzichten. Deze inzichten zijn niet alleen van belang voor degene die het onderzoek verricht, maar ook voor bijvoorbeeld andere onderzoekers, behandelaars en patiënten. Het is daarom van groot belang alle relevante resultaten van onderzoek te publiceren of anderszins toegankelijk te maken.

Resultaten van onderzoek worden echter vaak niet of maar gedeeltelijk gepubliceerd. Soms gebeurt dit omdat de studie werd afgebroken of omdat de resultaten (gedeeltelijk) negatief waren. Maar als onderzoek met patiënten anders loopt dan verwacht, pleit dit juist vóór publicatie. Zo kan men immers voorkómen dat onderzoek dat om dringende redenen werd gestaakt of onverwachte uitkomsten gaf, elders opnieuw wordt uitgevoerd.

Ook voor patiënten en subsidiegevers is het goed te weten of bepaald onderzoek elders al loopt. Zo voorkomt men dat meer proefpersonen dan nodig zijn aan belastende procedures (waaronder experimentele therapie) worden onderworpen. Subsidiegevers kunnen informatie over elders lopend onderzoek meewegen bij de subsidietoewijzing, om zo hun beperkte middelen beter te kunnen besteden.

Door een beperkte set aan gegevens van ieder in Nederland getoetst onderzoek openbaar te maken, wordt duidelijk welke onderzoeken in Nederland beoordeeld zijn. Een bijkomend voordeel is dat het op termijn inzicht kan geven van welke onderzoeken de resultaten wel gepubliceerd zijn en van welke niet.

De CCMO onderschrijft het belang van transparantie over medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, en maakt daarom een aantal gegevens uit het ABR-formulier openbaar. De gegevens waar het om gaat zijn de inhoud van de samenvatting en de antwoorden op de vragen gemarkeerd met een wereldbol. Om het CCMO-register zowel nationaal als internationaal toegankelijk te maken worden de gegevens voor openbaarmaking zowel in het Nederlands als in het Engels gepresenteerd. Dit betekent dat een aantal antwoorden op vragen uit het ABR-formulier en de samenvatting zowel in het Nederlands als in het Engels gegeven moeten worden. De openbaar gemaakte gegevens worden geplaatst in het CCMO-register (<https://toetsingonline.ccmo.nl>, ga naar 'CCMO-register').

Na beoordeling van het onderzoeksdossier door de medisch-ethische toetsingscommissie wordt het oordeel (positief of negatief) en de datum van het besluit vermeld in het CCMO-register. Later wordt nog de werkelijke start- en einddatum van het onderzoek toegevoegd. Bij de keuze van de vragen is geprobeerd zoveel mogelijk aan te sluiten bij het standpunt van de internationale commissie van redacteurs van wetenschappelijke tijdschriften en de eisen van de WHO ICTRP (<http://www.who.int/ictip/en/>). De CCMO heeft een aanvraag tot erkenning van het openbare CCMO-trialregister bij de WHO ingediend.

Het openbaar maken van de gegevens vindt plaats nadat de oordelende METC (of bij bepaald type onderzoek de CCMO) een besluit heeft genomen over het onderzoek.

Bezwaar

De CCMO kan beslissen om de openbaarmaking achterwege te laten. De indiener kan een gemotiveerd verzoek bij de CCMO indienen om van openbaarmaking van (bepaalde) gegevens af te zien.

WOB verzoek

Wanneer de CCMO naar aanleiding van eventuele publicatie van de gegevens op de website een verzoek om informatie zou krijgen in het kader van de *Wet openbaarheid van bestuur* (WOB), zal zij hiermee met de gebruikelijke zorgvuldigheid omgaan. Dat betekent dat zij geen gegevens ter beschikking zal stellen zonder overleg met de verrichter/opdrachtgever, en dat zij bepaalde gegevens (zoals vertrouwelijke fabricagegegevens) niet beschikbaar zal stellen.

B. Administratief

B1: Onderzoek met geneesmiddelen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen valt onder de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* (2001/20/EG). Het gaat hierbij om geneesmiddelenonderzoek dat bedoeld is om de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.

Onder een geneesmiddel voor onderzoek wordt verstaan een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld, geformuleerd of verpakt dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen.

De CCMO volgt in grote lijnen het algoritme zoals vastgelegd in de bijlage bij het document 'The rules governing medicinal products in the European Union Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials. Questions and Answers (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ctga_v11.pdf).

De regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen uit de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* (2001/20/EG) zijn opgenomen in paragraaf 5A van de WMO.

B1a: EudraCT- aanvraagformulier

Voor geneesmiddelenonderzoek moet zowel het ABR-formulier als het EudraCT-aanvraagformulier ingevuld worden. De xml-file van het EudraCT-aanvraagformulier moet hier toegevoegd worden zodat de gegevens doorgestuurd kunnen worden naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen voor invoer in de EudraCT-database. Een aantal vragen in het EudraCT-aanvraagformulier komen overeen met vragen in het ABR-formulier. De antwoorden op de overeenkomende vragen, gemarkeerd met de vlag van de Europese Unie, kunt u desgewenst vanuit het EudraCT-aanvraagformulier in het ABR-formulier laden. Hiervoor wordt de XML-file gebruikt die is toegevoegd. Nadat de antwoorden uit het EudraCT-aanvraagformulier zijn overgenomen kunt u de overige vragen in het ABR-formulier beantwoorden.

B1b: EudraCT nummer

Deze vraag is alleen van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat valt onder de EU-richtlijn *Goede Klinische Praktijken* 2001/20/EG. Alvorens u een geneesmiddelenonderzoek ter beoordeling bij een erkende METC, de CCMO en/of de Minister van VWS kunt indienen moet u een EudraCT-nummer hebben aangevraagd bij de EMA. Dit kan op de volgende website: <https://eudract.ema.europa.eu/>.

B2: Eerdere WMO-beoordeling

Als het onderzoek een vervolg is op een eerdere studie, wordt u verzocht de naam van de toetsingscommissie die het onderzoek heeft beoordeeld op te geven, samen met het registratienummer. Bij voorkeur het ToetsingOnline nummer en anders het nummer dat de toetsingscommissie aan het onderzoek heeft gegeven.

Indien hetzelfde onderzoek eerder ter beoordeling aan een WMO-toetsingscommissie is aangeboden, wordt u verzocht een kopie van het besluit mee te sturen. In principe, kunt u een protocol bij slechts bij één toetsingscommissie indienen voor de beoordeling in de zin van de WMO. Dit geldt ook voor multicenteronderzoek: één toetsingscommissie geeft het WMO-oordeel. Is het onderzoek eerder negatief beoordeeld, dan kunt u het in gewijzigde vorm opnieuw ter beoordeling indienen bij een (andere) toetsingscommissie.

B2b: Registratienummer eerdere studie

Het registratienummer is het ToetsingOnline nummer of het nummer dat de toetsingscommissie aan de eerder beoordeelde studie heeft gegeven.

B4: Registratie openbaar trial register

Indien het onderzoek in een ander openbaar trial register dan het CCMO-register staat kunt u hier het nummer opgeven waaronder het onderzoek is geregistreerd. Uiteraard kan het onderzoek zowel in het CCMO-register als in een ander trial register geregistreerd staan.

Het ISRCTN nummer staat voor International Standard Randomised Controlled Trial Number (<http://isrctn.com>). Het NCT nummer is het registratienummer in het register van Clinical Trials.gov (www.clinicaltrials.gov).

B5: Contactpersoon

De oordelende commissie moet met haar vragen terecht kunnen bij één persoon. Vaak is dit de hoofdonderzoeker van de eigen instelling, maar er kan ook een andere persoon worden aangewezen. Bij multicenteronderzoek kan dit de coördinerende onderzoeker zijn of degene die het protocol ter beoordeling indient (de aanvrager/indiener), bijvoorbeeld een medewerker van een (farmaceutisch) bedrijf of van een contract research organisatie (CRO).

B6: Verrichter

De verrichter/opdrachtgever is degene die de opdracht heeft gegeven voor de organisatie of uitvoering van het onderzoek. Vaak is de verrichter/opdrachtgever een farmaceutisch bedrijf, vooral bij geneesmiddelenonderzoek. Maar ook een (afdeling van een) instelling of een wetenschappelijke organisatie kan als zodanig optreden, evenals de werkgever van de onderzoeker of een ander persoon. Bij zogenaamd 'investigator initiated' onderzoek kan de onderzoeker zelf de verrichter/opdrachtgever zijn, maar ook de werkgever kan soms de rol van verrichter/opdrachtgever op zich hebben genomen. Als de rol van een subsidiegever zich beperkt tot een financiële bijdrage – het onderzoek wordt niet in opdracht van de subsidiegever verricht – dan geldt de subsidiegever niet als de verrichter/opdrachtgever.

De verrichter/opdrachtgever is onder andere verantwoordelijk voor het verkrijgen van een positief WMO-oordeel vóór aanvang van het onderzoek. Ook draagt de verrichter/opdrachtgever zorg voor de verzekering.

Het is daarom van belang om te weten wie de verrichter/opdrachtgever van het onderzoek is.

Het antwoord ja op deze vraag betekent dat de werkgever van de contactpersoon ook de verrichter/opdrachtgever van het onderzoek is.

B7: Contactgegevens verrichter

Deze vraag hoeft u alleen in te vullen als u vraag B6 met nee hebt beantwoord. In dat geval worden nog de gegevens van de verrichter/opdrachtgever van het onderzoek gevraagd.

C. Onderzoek

C1a: Titel van het onderzoek in het Engels

Vul hier de officiële Engelse titel van het onderzoek in.

C1b: Titel van het onderzoek in het Nederlands

Vul hier de officiële Nederlandse titel van het onderzoek in.

C2a: Verkorte titel van het onderzoek in het Engels

Vul hier, in het Engels, de verkorte titel of acroniem van het onderzoek in.

C2b: Verkorte titel van het onderzoek in het Nederlands

Vul hier, in het Nederlands, de verkorte titel of acroniem van het onderzoek in.

C3a: Trefwoorden, Engels

Geef maximaal vier trefwoorden, in het Engels, die duidelijk het onderwerp van het onderzoek weergeven en bruikbaar zijn als zoektermen. Het verdient het aanbeveling om, indien mogelijk, gebruik te maken van de MeSH-terminologie (Medical Subject Headings: door de National Library of Medicine gehanteerde terminologie voor medische onderwerpen in artikelen en databases; <http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

C3b: Trefwoorden, Nederlands

Geef maximaal vier trefwoorden, in het Nederlands, die duidelijk het onderwerp van het onderzoek weergeven en bruikbaar zijn als zoektermen.

C4: Belang van het onderzoek

Beschrijf het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van het onderzoek. Geef aan hoe in dit verband de resultaten van het onderzoek gebruikt zullen worden.

C6: Mono/multicenteronderzoek

Indien een onderzoek uitsluitend in één Nederlandse (onderzoeks)instelling wordt uitgevoerd, spreekt men van monocenteronderzoek. Indien hiervan sprake is, kunt u deze vraag met 'nee' beantwoorden. Multicenteronderzoek is onderzoek dat in verschillende deelnemende centra wordt uitgevoerd op basis van hetzelfde protocol.

Een deelnemend centrum is een Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen.

Een multicenteronderzoek kan alleen in Nederland worden uitgevoerd, in Nederland en overige landen van de Europese Unie of in Nederland en overige landen wereldwijd.

Landen van de Europese Unie zijn: België, Bulgarije, Cyprus (Grieks), Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk en Zweden.

Indien een onderzoek in één Nederlandse instelling en één of meerdere buitenlandse instelling(en) wordt uitgevoerd is er ook sprake van multicenteronderzoek.

De beoordeling van protocollen voor multicenteronderzoek en externe toetsing bij monocenteronderzoek (beoordeling door een erkende METC die niet verbonden is aan de instelling waar het onderzoek wordt uitgevoerd) dient volgens de Richtlijn Externe Toetsing (RET) plaats te vinden. Dat houdt (o.a.) in dat de indiener bij de aanvraag tevens de onderzoeksverklaring(en),

afgegeven door het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of een persoon in een equivalente positie van de deelnemende centra, moet indienen.

Zie verder: CCMO-richtlijn Externe Toetsing 2012 op www.ccmo.nl.

C6a: Deelnemende landen

Vermeld hier alle landen waar het onderzoek zal worden uitgevoerd, inclusief Nederland. Bij monocenteronderzoek en nationaal multicenteronderzoek vult u alleen Nederland in. Bij internationaal multicenteronderzoek vult u Nederland en de overige landen in.

C7: Coördinerend onderzoeker

Een coördinerend onderzoeker is een onderzoeker die de verantwoordelijkheid draagt voor de coördinatie van de onderzoekers in verschillende centra die deelnemen aan een multicenteronderzoek. De coördinerend onderzoeker hoeft niet altijd zelf ook het onderzoek uit te voeren. Bij een coördinerend onderzoeker maakt diens curriculum vitae deel uit van het in te dienen onderzoeksdossier.

C8: Medisch verantwoordelijke

In artikel 13d, onder c, van de WMO, is bepaald dat bij een onderzoek met geneesmiddelen, een arts of tandarts verantwoordelijk moet zijn voor de medische verzorging en de medische beslissingen over de proefpersoon. Deze arts of tandarts moet geregistreerd zijn op grond van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG).

Het opgeven van de medisch verantwoordelijke hoeft overigens niet beperkt te zijn tot alleen geneesmiddelenonderzoek.

C9: Deelnemend(e) centrum/centra

De commissie die het WMO-oordeel geeft moet weten welke centra (in Nederland) deelnemen aan het onderzoek, wie de hoofdonderzoeker is en om hoeveel proefpersonen het gaat (per centrum en totaal). Bij multicenteronderzoek waarbij huisartsen participeren, vult u bij de hoofdonderzoeker de naam van de huisarts in, en bij centrum de naam van de (groeps)praktijk. Ook informatie over de onafhankelijke arts of andere onafhankelijke deskundige, is van belang (met cv). De oordelende commissie moet kunnen nagaan of het onderzoek wordt uitgevoerd door deskundige personen, en of er voldoende proefpersonen worden ingesloten. Bij multicenteronderzoek en in voorkomende gevallen bij monocenteronderzoek zal de oordelende commissie zich hierbij baseren op de onderzoeksverklaringen van het afdelingshoofd, de zorggroepmanager of een persoon in een equivalente positie van de participerende instellingen. Zie verder 'Richtlijn Externe Toetsing 2012' op de CCMO-website: www.ccmo.nl.

Indien er na de beoordeling van het onderzoek, nog een nieuw centrum wordt toegevoegd aan de lijst van deelnemende centra dan dient u dit via een wijziging in het ABR-formulier, samen met de onderzoeksverklaring en andere relevante documenten (bijvoorbeeld het cv van de hoofdonderzoeker, het onderzoekscontract, de informatiebrief en het toestemmingsformulier voor de deelnemers) aan de oordelende commissie voor te leggen.

C10: Onderzoekspopulatie

Geef hier aan of het onderzoek betreft met mensen, geslachtscellen, (rest-)embryo's en/of foetussen in utero. U kunt meer dan één categorie aanvinken.

C11a: Aantal in Nederland

Het gaat hier om het aantal verwachte proefpersonen/(rest-)embryo's/foetussen in utero in Nederland.

C11b: Aantal in de Europese Unie

Het gaat hier om het aantal verwachte proefpersonen/(rest-)embryo's/foetussen in utero in de Europese Unie.

Landen van de Europese Unie zijn: België, Bulgarije, Cyprus (Grieks), Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg,

Malta, Nederland, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk en Zweden.

C11c: Aantal totaal

Het gaat hier om het aantal verwachte proefpersonen/(rest-)embryo's/foetussen in utero internationaal.

C13: Onderzoeksgebied

Het onderzoeksgebied is het terrein van de medische wetenschap waarop het onderzoek betrekking heeft. Dit is niet hetzelfde als het directe doel van het onderzoek. Onderzoek naar bijvoorbeeld de biologische beschikbaarheid van voedingssupplementen waarvan men vermoedt dat zij een preventieve werking kunnen hebben op bepaalde aandoeningen, valt wel onder het gebied 'preventie', maar hoeft op zichzelf voor de proefpersonen geen preventief effect te hebben. Onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe therapieën is vaak geen 'therapeutisch onderzoek' maar valt wel onder het onderzoeksgebied 'therapie'.

C14: Type onderzoek

Bij observationeel onderzoek wil de onderzoeker de bestaande situatie niet veranderen, maar alleen zo goed mogelijk beschrijven en vastleggen. Binnen observationeel onderzoek kunnen echter wel invasieve handelingen plaatsvinden. Onder invasieve handelingen wordt verstaan:

- a. het passeren van de huid of slijmvlies met behulp van instrumenten/röntgenstraling of het inbrengen van een instrument in het lichaam, zoals lumbaalpunctie, venapunctie, biopsie of röntgenonderzoek.
- b. psychisch invasieve handelingen, die tot negatieve emoties kunnen leiden. Een voorbeeld hiervan is een onderzoek over stress-coping, waarbij aan een kind wordt gevraagd een puzzel op te lossen die eigenlijk onoplosbaar is.

Invasief onderzoek is dus niet automatisch interventieonderzoek.

Bij interventieonderzoek verandert de onderzoeker met opzet bij de proefpersoon een bepaalde conditie, met de bedoeling het effect van die verandering te bestuderen. Dit wordt ook wel experimenteel onderzoek genoemd. Bij interventieonderzoek kunnen vergelijkbare observaties worden gedaan en metingen worden verricht als bij observationeel onderzoek. Een voorbeeld is een onderzoek naar het effect van het al of niet doen van een lumbaalpunctie op de behandelstrategie bij mogelijke hersenvliesontsteking, waarbij de ene helft van de patiënten wel een lumbaalpunctie ondergaat en de andere helft niet.

C15: Fase onderzoek

De onderstaande indeling in fasen wordt gebruikt voor klassiek geneesmiddelenonderzoek, maar is ook bruikbaar voor andere onderzoeksgebieden, bijvoorbeeld genterapie of xenotransplantatie.

Fase I: Humaan farmacologisch: eerste toediening bij mensen, meestal bij een klein aantal gezonde vrijwilligers. Er wordt gekeken naar tolerantie en veiligheid, meestal door middel van oplopende doseringen. Tevens betreft het vaak evaluatie van farmacodynamiek en -kinetiek. Indien mogelijk moeten resultaten van dierexperimenten beschikbaar zijn. Voor sommige farmaca wordt fase I-onderzoek bij uitbehandelde patiënten uitgevoerd.

Fase II: Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik. Onderzoek naar het gewenste doseringsschema en dosis-respons-relaties.

Fase II-onderzoek wordt wel verdeeld in fase II-a en fase II-b, waarbij fase II-a een korte studie is bij een klein aantal patiënten, waarna in fase II-b een groter aantal patiënten voor langere tijd wordt bestudeerd. Resultaten van de voorafgaande fasen moeten beschikbaar zijn.

Fase III: Bevestigend therapeutisch: testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand

middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn. Vaak verificatie van farmacokinetische gegevens. Veelal dubbelblind en gerandomiseerd.

Fase III is in twee trajecten te splitsen, te weten:

Fase IIIa: het geneesmiddel is nog niet geregistreerd;

Fase IIIb: het geneesmiddel is wel geregistreerd. Onderzocht wordt of het geneesmiddel voor andere indicaties kan worden toegediend, of er bijwerkingen zijn en wat de langere termijn behandeling zou kunnen zijn.

Fase IV: Onderzoek na registratie en gerelateerd aan het indicatiegebied waarvoor het middel is geregistreerd. Het zijn onderzoeken die niet nodig zijn voor registratiedoeleinden, maar die belangrijk zijn voor het optimaliseren van het gebruik van het geneesmiddel. Het onderzoek moet wel een valide wetenschappelijke vraagstelling hebben. Het betreft aanvullende klinische en epidemiologische studies, bijvoorbeeld naar interacties tussen geneesmiddelen en onverwachte bijwerkingen.

Overige onderzoeken waarbij geneesmiddelen worden toegepast: Er wordt veelvuldig onderzoek gedaan waarbij geneesmiddelen worden gebruikt, doch waarbij de doelstelling anders is dan bij de bovenbeschreven fase I-IV. Het gaat dan niet primair om het verdere onderzoek naar het geneesmiddel, doch men heeft een geneesmiddel nodig ten behoeve van een doelstelling.

C16: Interventie met geneesmiddelen

Indien het medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is als bedoeld in de WMO en de proefpersonen een interventie ondergaan moet u hier vermelden welke interventie het betreft. Er wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende categorieën. Indien de interventie bestaat uit een virale vector, vinkt u de categorie 'gentherapie' aan. Het is niet de bedoeling dat u dezelfde informatie ook onder de categorie 'geneesmiddel' vermeldt. Indien van toepassing, kan er meer dan één categorie aangevinkt worden. Voorbeeld: een onderzoek waarbij een combinatie van een vaccin en een radiofarmaceutisch geneesmiddel wordt onderzocht.

Voor alle interventies geldt dat in de Investigator's Brochure (IB) en het Investigational Medicinal Product Dossier (IMDP) aanvullende gegevens over het/de onderzoeksproduct(en) moeten worden gegeven. De Investigator's Brochure (IB) is een compilatie van de klinische en pre-klinische gegevens die van belang zijn voor de bestudering van het product bij proefpersonen. Het Investigational Medicinal Product Dossier (IMDP) bevat de chemische, biologische en farmaceutische gegevens van het product. De IB en het IMPD kunt u indienen als twee gescheiden documenten of combineren tot één document.

Een model IMPD is te downloaden van de CCMO website: www.ccmo.nl.

In het onderzoeksprotocol moet aandacht worden besteed aan de toedieningsvorm en de dosering: sterkte, doseerschema, eventuele afwijking van de normdosering (en reden hiervoor), richtlijnen voor eventuele aanpassing van de dosering, etc.

Bij gebruik van bloedproducten moet in het onderzoeksprotocol en/of IMPD staan hoe de veiligheid (onder andere de afwezigheid van virussen) van de producten wordt gewaarborgd.

C16a: Geneesmiddel

Vul hier de specialiténaam én de generieke naam van het geneesmiddel in. Zowel de gegevens over het onderzoeksproduct als over het referentieproduct moeten worden vermeld.

Geef indien van toepassing ook de productcode waarmee het geneesmiddel wordt aangeduid. De productcode is de code die door het farmaceutisch bedrijf in de vroege fase van de ontwikkeling aan het product is toegekend. Indien het geneesmiddel voorheen anders werd aangeduid, zoals wanneer een eerdere productcode is vervangen door een naam, geef dan alle beschikbare informatie.

Geef aan of het geneesmiddel geregistreerd is in Nederland. Met registratie wordt bedoeld of het product een RVG nummer (nationaal geregistreerd geneesmiddel) heeft of een RVH nummer

(nationaal geregistreerd homeopathisch geneesmiddel) of een EU-nummer (europees geregistreerd geneesmiddel). Indien onderzoek wordt gedaan naar een uitbreiding van de indicatie of een andere dosering, maar dat zal niet leiden tot een nieuwe registratie (geen nieuw RVG, RVH of EU nummer), dan wordt dit nog steeds als een geregistreerd product beschouwd. In het formulier kan wel worden aangegeven of het product binnen of buiten het registratiegebied wordt onderzocht. Tevens kan worden vermeld of het alleen in Nederland, in een EU-land (Nederland uitgezonderd) of buiten de EU geregistreerd is.

In het kader van de taak van de Bevoegde Instantie (BI) om de Eudravigilance-database te controleren op onverwachte ernstige bijwerkingen wil de BI graag weten of de verrichter/opdrachtgever van het onderhavige onderzoek verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van het product en daardoor ook beschikt over alle veiligheidsinfo van het onderzoeksproduct.

C16b: Vaccin

Vul hier de specialiténaam én de generieke naam van het vaccin in. U moet zowel de gegevens over het onderzoeksproduct als over het referentieproduct vermelden.

Geef indien van toepassing ook de productcode waarmee het vaccin wordt aangeduid. Met de productcode wordt bedoeld de code die door het farmaceutisch bedrijf in de vroege fase van de ontwikkeling aan het product is toegekend. Indien het vaccin voorheen anders werd aangeduid (bijvoorbeeld nu met een naam en eerder met een productcode), geef dan alle beschikbare informatie.

Vanaf 1 november 2009 beoordeelt de CCMO alleen nog onderzoek met vaccins als ten minste één niet geregistreerd vaccin wordt gebruikt. Met registratie wordt bedoeld dat het vaccin een RVG- (nationaal geregistreerd geneesmiddel) of een EU- (Europees geregistreerd geneesmiddel) nummer heeft. Hierop gelden twee uitzonderingen:

- niet-therapeutisch interventie onderzoek met vaccins bij minderjarige en/of wilsonbekwame volwassen proefpersonen. Hierbij maakt het niet uit of het vaccin al dan niet geregistreerd is. Ook als het vaccin geregistreerd is, wordt het onderzoek beoordeeld door de CCMO. Een voorbeeld hiervan is een geregistreerd reizigersvaccin dat bij kinderen verblijvend in Nederland onderzocht wordt.
- mock-up griepvaccins. Als een nieuwe stam wordt geïntroduceerd in een geregistreerd mock-up vaccin, dan ziet de CCMO dit mock-up vaccin niet als geregistreerd totdat het opnieuw is geautoriseerd. Tot deze nieuwe autorisatie dient u bij deze vraag 'nee' in te vullen. Het onderzoek moet beoordeeld worden door de CCMO. Wordt het mock-up vaccin gebruikt met de stam waarvoor het al geregistreerd is, dan geldt het vaccin uiteraard wel als geregistreerd en kan de beoordeling plaatsvinden door een erkende METC .

Indien onderzoek wordt gedaan naar een uitbreiding van de indicatie of een andere dosering, maar dat zal niet leiden tot een nieuwe registratie (geen nieuw RVG, RVH of EU nummer), dan wordt dit nog steeds als een geregistreerd vaccin beschouwd (uitzondering blijven de mock-up vaccins met een nieuwe stam). In het formulier kan wel worden aangegeven of het vaccin binnen of buiten het registratiegebied wordt onderzocht. Tevens kan worden vermeld of het alleen in Nederland, in een EU-land (Nederland uitgezonderd) of buiten de EU geregistreerd is.

In het kader van de Bevoegde Instantie (BI) taak om de Eudravigilance-database te controleren op onverwachte ernstige bijwerkingen wil de BI graag weten of de verrichter/opdrachtgever van het onderhavige onderzoek verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van het product en daardoor ook beschikt over alle veiligheidsinfo van het onderzoeksproduct.

C16c: Radiofarmaceutisch geneesmiddel

Vul hier de specialiténaam én de generieke naam van het radiofarmaceutisch geneesmiddel in. U moet zowel de gegevens over het onderzoeksproduct als over het referentieproduct vermelden.

Geef indien van toepassing ook de productcode waarmee het radiofarmaceutisch geneesmiddel wordt aangeduid. Met de productcode wordt bedoeld de code die door het farmaceutisch bedrijf in de vroege fase van de ontwikkeling aan het product is toegekend. Indien het radiofarmaceutisch geneesmiddel voorheen anders werd aangeduid, zoals wanneer een eerdere productcode is vervangen door een naam, geef dan alle beschikbare informatie.

C16d: Opiumwet-middelen

Het betreft hier middelen waarop artikel 2, eerste lid, of artikel 3, eerste lid, van de Opiumwet van toepassing is, én die, in het kader van de behandeling van de verslaving aan die middelen, in farmaceutische vorm worden voorgeschreven aan personen die aan die middelen zijn verslaafd.

C16e: Somatische celtherapie of weefselmanipulatieproduct (behorende tot geavanceerde therapie/ATMP)

Geneesmiddelen voor somatische celtherapie of weefselmanipulatieproducten bestaan geheel of gedeeltelijk uit cellen of weefsels (autoloog of allogeen) die wezenlijk gemanipuleerd zijn óf uit cellen of weefsels niet bestemd om de bij de ontvanger dezelfde essentiële functie te vervullen als bij de donor. Onder deze manipulatie vallen bv. de *ex vivo* expansie of activering van celpopulaties en het gebruik van cellen gekoppeld aan medische hulpmiddelen die *ex vivo* of *in vivo* worden gebruikt (bv. microcapsules, scaffolds, matrices, hulpmiddelen, biomaterialen, biomoleculen en/of andere bestanddelen, ongeacht of zij al dan niet van biologische oorsprong zijn).

Somatische celtherapie met xenogene (van dieren afkomstig) levende cellen valt onder de categorie 'xenogene celtherapie'.

C16f: GGO's

Onder genetisch gemodificeerd organisme (GGO) wordt verstaan ieder organisme waarvan de genetische samenstelling is veranderd op een wijze die van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet plaatsvindt. Een organisme is omschreven als iedere biologische eenheid die genetisch materiaal kan repliceren of overdragen.

Dit houdt in dat in principe GGO's zijn alle organismen die worden vervaardigd met behulp van:

- recombinant DNA -technieken waarbij gebruik wordt gemaakt van vectorsystemen;
- directe introductie van genetisch materiaal (bijv. door micro-injectie);
- celfusietechnieken.

Voor klinisch onderzoek met GGO's vindt sinds 1 oktober 2004 indiening van het onderzoeksdossier plaats via het Loket Genterapie . Dit zorgt ervoor dat het dossier wordt doorgestuurd aan de desbetreffende overheidsinstantie(s) (CCMO, ministerie van I & M en ministerie van VWS) en verzorgt de communicatie met de indiener. Voor meer informatie over procedure en wijze van indiening van onderzoeksdossiers/meldingen van bijwerkingen, zie de website van het Loket Genterapie:

www.loketgenterapie.nl .

C16g: Genterapie

Onder 'geneesmiddel voor genterapie' wordt verstaan een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricageprocédés gericht op de *in vivo* of *ex vivo* overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een stukje nucleïnezuur) naar menselijke of dierlijke cellen en de erop volgende expressie *in vivo*. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningsstelsel, een zogeheten 'vector', dat een virale of niet-virale oorsprong kan hebben.

Voor klinisch genterapieonderzoek vindt sinds 1 oktober 2004 indiening van het onderzoeksdossier plaats via het Loket Genterapie . Dit zorgt ervoor dat het dossier wordt doorgestuurd aan de desbetreffende overheidsinstantie(s) (CCMO, ministerie van I & M en ministerie van VWS) en verzorgt de communicatie met de indiener. Voor meer informatie over procedure en wijze van indiening van onderzoeksdossiers/meldingen van bijwerkingen, zie de website van het Loket Genterapie:

www.loketgenterapie.nl

C16h: Xenogene celtherapie

Onder 'geneesmiddelen voor xenogene celtherapie' wordt verstaan het gebruik bij mensen van xenogene (van dieren afkomstige) somatische levende cellen, waarvan de biologische eigenschappen door de manipulatie ervan zijn gewijzigd om een therapeutische, diagnostische of preventieve werking te bereiken.

Voor zover xenogene celtherapie valt onder het verbod op grond van de *Wet op bijzondere medische verrichtingen* tot het uitvoeren van xenotransplantatie, mag xenogene celtherapie slechts worden verricht indien het op grond van de *Wet op bijzondere medische verrichtingen* is aangewezen. Op grond van deze wet kunnen slechts verrichtingen worden aangewezen waarbij naar heersend medisch inzicht onaanvaardbare risico's voor de patiënt zijn uitgesloten.

Onder 'xenotransplantatie' wordt verstaan elke procedure die de transplantatie, implantatie of infusie in een menselijke ontvanger omvat van hetzij levende weefsels of organen die van dieren afkomstig zijn, hetzij menselijke lichaamsvloeistoffen, cellen, weefsels of organen die ex vivo in aanraking zijn gekomen met levende dierlijke cellen, weefsels of organen.

Interventie met xenogene dode cellen valt niet onder deze categorie.

C16i: Interferentie RNA

Vul hier, indien bekend, de specialiténaam én de generieke naam van het product in. U moet zowel de gegevens over het onderzoeksproduct als over het referentieproduct vermelden.

C16j: Antisense oligonucleotiden

Vul hier, indien bekend, de specialiténaam én de generieke naam van het product in. U moet zowel de gegevens over het onderzoeksproduct als over het referentieproduct vermelden.

C16k: Andere interventie

Vul hier de interventie in die niet wordt gedekt door één van de categorieën vermeld bij vraag C16a t/m C16h, maar die wel valt onder de reikwijdte van onderzoek met geneesmiddelen als bedoeld in de WMO.

C17 Interventie

Als er sprake is van een andere interventie dan met geneesmiddelen of de proefpersonen ondergaan naast een interventie met een geneesmiddel (zie vraag C16) nog een andere interventie, moet u hier vermelden welke interventie het betreft. U mag meer dan één categorie aanvinken.

C17a: Medische hulpmiddelen

Wanneer een medisch hulpmiddel in combinatie met een (al dan niet geregistreerd) geneesmiddel wordt gebruikt kan er sprake van geneesmiddelenonderzoek als bedoeld in de WMO en moet u tevens vraag C16a invullen. Meer informatie over de definitie van onderzoek met medische hulpmiddelen kunt u vinden op de website van de CCMO (www.ccmo.nl), ga naar 'Onderzoekers – stappenplan BI- geneesmiddelenonderzoek?'

Medische hulpmiddelen worden in de *Wet op de medische hulpmiddelen* als volgt gedefinieerd:

Een medisch hulpmiddel is een voorwerp, naar zijn aard bestemd om:

1. te worden gebruikt bij een behandeling ter genezing, leniging of voorkoming van enige ziekte, ziekteverschijnsel, pijn, verwonding of gebrek bij de mens,
2. te worden gebruikt om bij de mens een medische diagnose te stellen, of
3. op, aan of in het menselijk lichaam te worden gebruikt, teneinde een onderdeel van het menselijk lichaam te vervangen, te versterken of het herstel daarvan te bevorderen, dan wel gevolgen teweeg te brengen met betrekking tot de werking van een onderdeel van het menselijk lichaam.

Bij het gebruik van medische hulpmiddelen moet in het protocol vermeld worden of - indien van toepassing - de aangewezen instantie (onder andere de Inspectie van de Gezondheidszorg) in kennis

is/wordt gesteld van het onderzoek, en of advies is gevraagd aan een terzake deskundige in de instelling (advies bijvoegen).

Risicoclassificatie medische hulpmiddelen:

- Klasse I: tot deze producten worden in het algemeen de niet-invasieve medische hulpmiddelen gerekend
- Klasse IIa en IIb: in het algemeen worden invasieve medische hulpmiddelen in één van deze klassen ondergebracht
- Klasse III: dit zijn medische hulpmiddelen die in directe relatie tot het hart- en vaatstelsel en het centraal zenuwstelsel worden aangewend

(Voor meer informatie: *Regeling classificatie medische hulpmiddelen*, Staatsblad 1995, nr 91.)

C17b: Operatie

Vul hier de operatie in die uitgevoerd wordt.

C17c: Psychosociale interventie

Vul hier in welke psychosociale interventie wordt toegepast.

C17d: Voeding(stoffen)

Vul hier in welke voedingsstoffen of voedingsproducten worden toegediend.

C17e: Bewegingstherapie

Vul hier in welke bewegingstherapie gevolgd moet worden.

C17f: Radioactieve straling

Vul hier in welke interventie met radioactieve straling plaats vindt. Geef tevens aan de grootte van de stralingsbelasting of verwijst naar de relevante pagina's in het onderzoeksprotocol.

C17g: Blootstellingsonderzoek

Blootstellingsonderzoek is onderzoek bij proefpersonen naar de werking en effecten van stoffen zoals bestrijdingsmiddelen, cosmetica en verf. Als de vraagstelling van het onderzoek zich beperkt tot de effectiviteit van de stof, valt het onderzoek niet onder de reikwijdte van de WMO. Wordt echter tevens onderzocht of de blootstelling risico's voor de gezondheid met zich meebrengt, is het onderzoek wel WMO-plichtig.

C17h: Celtherapie (niet behorende tot geavanceerde therapie/ATMP)

Dit betreft celtherapie die niet valt onder de geavanceerde therapie/ATMP. Het gaat hierbij dus om celproducten die niet wezenlijk gemanipuleerd zijn en die bestemd zijn om de bij de ontvanger dezelfde essentiële functie te vervullen als bij de donor. Een voorbeeld hiervan is klinisch onderzoek met uit beenmerg of bloed verkregen cellen (zoals bv. onbewerkte haematopoïetische stamcellen) die gebruikt worden voor transplantatiedoelinden. Dit soort onderzoek wordt niet beschouwd als geneesmiddelenonderzoek, maar de te bestuderen behandeling valt daarentegen wel onder de reikwijdte van het begrip celtherapie zoals geformuleerd in het 'Besluit Centrale Beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (BCB)'. Dientengevolge moeten dit soort klinische studies door de CCMO als oordelende commissie worden beoordeeld.

C17i: Andere interventie

Vul hier de interventie in die niet wordt gedekt door één van de categorieën vermeld bij vraag C17a t/m C17h.

C18: Gratis verstrekking onderzoeksproducten

Deze vraag is van toepassing op alle onderzoeksproducten die in het kader van het onderzoek worden verstrekt aan de deelnemers. In artikel 13d, onder b, van de WMO is bepaald dat geneesmiddelen voor onderzoek – of in voorkomende gevallen de hulpmiddelen voor toediening – gratis ter beschikking moeten worden gesteld door de verrichter/opdrachtgever van het onderzoek. Een uitzondering wordt gemaakt voor geregistreerde geneesmiddelen.

C19: Controlegroep

De controlegroep is de groep proefpersonen die een placebo krijgt, of een andere/reguliere/geen behandeling ondergaat. In een onderzoek kan er meer dan één controlegroep zijn, bijvoorbeeld een groep die een standaardbehandeling krijgt en een groep die placebo krijgt. Bij een cross-over design maken proefpersonen beurtelings deel uit van een interventie- en controlegroep, zodat uiteindelijk iedereen dezelfde behandeling krijgt. Bij een cross-over design kunt u bij deze vraag 'nee' invullen.

C20: Gerandomiseerd onderzoek

Gerandomiseerd onderzoek is onderzoek waarbij het lot bepaalt wie welke interventie krijgt. Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in de interventie- of de controlegroep terecht te komen.

Indien zowel de proefpersoon als de onderzoeker weet wie in de interventie- of in de controlegroep zit is er sprake van een open onderzoek. In een enkelblinde opzet is de onderzoeker/behandelend arts wel en de patiënt niet op de hoogte van de toegediende behandeling. Bij dubbelblind onderzoek weten proefpersoon noch onderzoeker wat de proefpersoon krijgt.

Een onderzoek met parallelle groepen is een onderzoek waarbij de interventiegroep en de controle groep gelijktijdig de interventie- dan wel de controlebehandeling ondergaan. Indien de proefpersonen beurtelings deel uit maken van de interventie- en controlegroep is er sprake van een cross-over design. Hierbij krijgen alle proefpersonen uiteindelijk dezelfde behandeling.

In een onderzoek kan er meer dan één onderzoeksofzet van toepassing zijn, bijvoorbeeld een screeningsfase met een open design waarin patiënten geselecteerd worden voor continuering in een volgende onderzoeksfase, welke dubbelblind is waarin de hoofdvraagstelling van het onderzoek wordt onderzocht.

C21: Klasse van aandoening

Deze indeling is gebaseerd op MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities; www.meddrasso.com). U moet eerst aangeven op welke hoofdklasse van aandoening het onderzoek betrekking heeft. Vervolgens moet u één lagere term voor de beschrijving van de aandoening kiezen. U kunt wel meer dan één hoofdklasse van aandoening aanvinken (maximaal drie).

C22: Aandoening

Vermeld de aandoening die in het onderzoek bestudeerd wordt, zowel in het Engels als in het Nederlands. U moet twee termen geven, waarvan tenminste één lekeneterm. Voorbeeld: 'cystic fibrose' en 'taaislijmziekte'.

C23: Start- en einddatum

De beoogde startdatum is de beoogde datum van inclusie van de eerste proefpersoon. De beoogde einddatum is de datum waarop volgens de planning de laatste meting bij de laatste proefpersoon wordt uitgevoerd. Het gaat hierbij om de start- en einddatum van het onderhavige Nederlandse onderzoek. In geval van internationaal multicenteronderzoek kunnen deze data voor het onderzoeksgedeelte buiten Nederland anders zijn.

D. Proefpersonen

D1: Proefpersonenverzekering

Voor onderzoek dat valt onder de WMO/Embryowet moet een proefpersonenverzekering conform de WMO en het Verzekeringsbesluit (www.ccmo.nl) zijn afgesloten. De verzekering moet afgesloten zijn tegen de juiste bedragen, de looptijd moet kloppen, en er mogen geen voorwaarden gesteld worden die in strijd zijn met de WMO of het Verzekeringsbesluit. De verrichter/opdrachtgever van het onderzoek moet zorgdragen voor de verzekering, en het is aan de oordelende commissie dit te controleren. U moet daarom een bewijs van verzekering (polis of verzekeringscertificaat), waarop ook naam en adres van de verzekeraar staan, met het protocol meesturen. Bij onderzoek (met name investigator-initiated onderzoek) waarbij verschillende instellingen betrokken zijn, kan **tot 1 juli 2015** meer dan één proefpersonenverzekering (telkens voor de per locatie te includeren proefpersonen) van toepassing zijn. Voor studies die **na 1 juli 2015** positief worden beoordeeld dient de dekking voor alle proefpersonen binnen het onderzoek in één verzekering te worden ondergebracht. Dit vanwege de wijziging van het verzekeringsbesluit per 1 juli 2015.

Als de verrichter/opdrachtgever toestemming wil voor ontheffing van de verzekeringsplicht, dan moet hij een gemotiveerd verzoek daartoe indienen bij de oordelende commissie.

Indien het onderzoek onder de Embryowet valt en er in het onderzoek geen proefpersonen aan handelingen worden onderworpen of een gedragswijze krijgen opgelegd, hoeft er geen proefpersonenverzekering conform de WMO te worden afgesloten. Dit geldt bijvoorbeeld voor onderzoek waarbij enkel restembryo's worden gebruikt. Wanneer het onderzoek zich richt op de ongeboren vrucht, is goed mogelijk dat de zwangere vrouw als proefpersoon in de zin van de WMO moet worden aangemerkt, en een proefpersonenverzekering verplicht is om schade van de vrouw te dekken.

D2: Gezonde proefpersonen/patiënten

Bij deze vraag moet u aangegeven of de onderzoekspopulatie bestaat uit gezonde vrijwilligers, patiënten of beiden. Ook het aantal proefpersonen in het totale onderzoek dient te worden vermeld. Bij vraag C11a wordt het aantal proefpersonen in Nederland gevraagd.

D4: Inclusiecriteria

Vul hier de belangrijkste inclusiecriteria in.

D5: Exclusiecriteria

Vul hier de belangrijkste exclusiecriteria in.

D6: Categorieën proefpersonen

De WMO stelt aparte voorwaarden voor onderzoek met proefpersonen jonger dan 18 jaar. Zie ook de toelichting bij vraag D7.

Eén van de voorwaarden gaat over de vereiste toestemming. Bij minderjarige proefpersonen onder de 12 jaar geven alleen ouders/voogd toestemming. Bij minderjarige proefpersonen van 12 t/m 17 jaar geeft de minderjarige, mits wilsbekwaam, ook zelf toestemming voor deelname. Wilsbekwaam zijn zij die vanwege hun lichamelijke of geestelijke gesteldheid niet of onvoldoende in staat zijn om weloverwogen over deelname te beslissen. Hieronder valt ook de groep personen die tijdelijk wilsbekwaam zijn, bijvoorbeeld personen die zich in een medische noodsituatie bevinden.

D7: Categorieën wilsbekwame proefpersonen

De hier genoemde categorieën zijn zeer breed. In het protocol moet duidelijk staan gespecificeerd om welke subgroep van bijvoorbeeld verstandelijk gehandicapten het gaat. Niet alle personen uit deze categorieën zijn wilsbekwaam. Veel psychiatrische patiënten kunnen heel goed zelf hun belangen afwegen. Het kan echter voorkomen dat de psychiatrische aandoening (bijvoorbeeld een ernstige

psychose) een redelijke afweging van zijn/haar belangen door de proefpersoon in de weg staat. Indien noodzakelijk kunt u hier meer dan één antwoord invullen.

D8: Groepsgebondenheid

Onderzoek met minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen is enkel toegestaan als het onderzoek mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen (therapeutisch onderzoek), of bij niet-therapeutisch onderzoek als het onderzoek alleen met medewerking van proefpersonen uit de betreffende categorie verricht kan worden (groepsgebonden). Indien het onderzoek niet-therapeutisch is moet u duidelijk aangeven waarom het onderzoek alleen met wilsonbekwame proefpersonen kan worden uitgevoerd en niet met wilsbekwame meerderjarige proefpersonen.

D10: Onafhankelijkheid proefpersonen

'Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen van wie redelijkerwijs moet worden aangenomen dat zij gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over deelneming daaraan kunnen beslissen' (artikel 5 WMO).

Het is dus bijvoorbeeld verboden onderzoek te doen met proefpersonen die ondergeschikt zijn aan degene die het onderzoek uitvoert of met studenten die door hun docent gevraagd worden. Ook als een patiënt door zijn of haar eigen behandelend arts gevraagd wordt om deel te nemen aan een onderzoek kan de keuzevrijheid in het geding zijn.

Het verbod geldt niet als het onderzoek aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen of als het onderzoek alleen met medewerking van proefpersonen uit de betreffende categorie verricht kan worden. In dat geval moet u hier aangeven hoe de belangen van de proefpersoon worden gewaarborgd.

D11: Vergoeding proefpersonen

Een toetsingscommissie kan slechts een positief oordeel geven, als redelijkerwijs aannemelijk is dat de vergoeding voor de proefpersoon niet onevenredig van invloed is op het geven van diens toestemming voor deelname (artikel 3f WMO). De vergoeding mag niet wervend werken, maar moet gezien worden als een onkosten- of ongemakkenvergoeding. Mocht de hoogte van de vergoeding afhankelijk zijn van het deel van het onderzoek dat door de proefpersoon is voltooid, dan moet u hier aangeven hoe dat geregeld is.

D12: Voorwaarden vergoeding proefpersonen

Indien de vergoeding van de proefpersoon afhankelijk is van bepaalde voorwaarden dient u duidelijk aan te geven wat hiervan de reden is.

E. Voor- en nadelen

E1: Therapeutisch effect

Van een therapeutisch effect is sprake als de proefpersoon redelijkerwijs een direct klinisch voordeel kan verwachten bij deelname aan het onderzoek.

E2: Tijdbeslag proefpersonen

De oordelende commissie moet nagaan of het met het onderzoek te dienen belang in verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersonen (artikel 3c WMO). Voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen moet de belasting minimaal zijn (artikel 4, lid 1 WMO). Het gaat hier om de duur van de *extra* belasting die ontstaat wanneer de patiënt/proefpersoon besluit tot deelname.

E3: Opname ziekenhuis/instelling

U moet hier aangeven of de proefpersoon in het kader van het onderzoek is opgenomen. Het kan gaan om een verlenging van een al bestaande opname of een opname alleen voor het onderzoek. Indien de proefpersonen wel al in het ziekenhuis liggen, maar hun opname wordt niet verlengd voor het onderzoek, dan kunt u deze vraag met 'nee' beantwoorden.

E4: Belasting onderzoek

De oordelende commissie moet nagaan of het met het onderzoek te dienen belang in verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersonen (artikel 3c WMO). Voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen moet de belasting minimaal zijn (artikel 4, lid 1 WMO). Het gaat hier om de handelingen die de proefpersonen krijgen opgelegd. Bij lichamelijk onderzoek moet u eventueel inwendig onderzoek met name vermelden.

E5: Test op aandoeningen/condities

Denk hierbij bijvoorbeeld aan testen op zwangerschap, HIV en hepatitis.

E6: (Invasieve) ingrepen

De oordelende commissie moet nagaan of het met het onderzoek te dienen belang in verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersonen (artikel 3c WMO). Voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen moet de belasting minimaal zijn (artikel 4, lid 1 WMO). Het gaat hier om de (invasieve) ingrepen die de proefpersonen naast hun standaardbehandeling krijgen opgelegd. Als er extra bloed uit een bestaande lijn wordt afgenomen moet dat ook worden vermeld. Bij onderzoek met stralenbelasting (zoals röntgenonderzoek, onderzoek met isotopen) moet in het protocol staan hoe groot de stralenbelasting is (mSv).

E9: Risico's onderzoek

Proefpersonen lopen met hun deelname aan het onderzoek bepaalde risico's. Het gaat dan om mogelijke bijwerkingen, ongewenste effecten en andere risico's. De risico's kunnen ook verbonden zijn aan het uitvoeren van testen, zoals hiv-testen (ongunstige uitslag, eventuele consequenties voor bijvoorbeeld het afsluiten van een verzekering).

E9a: Rechtvaardiging onderzoek

Een toetsingscommissie kan slechts een positief oordeel geven als redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon (artikel 3c WMO).

E10: Minimale risico's en belasting

Niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen is enkel toegestaan als het onderzoek groepsgebonden is, de risico's voor hen verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal (artikel 4, lid 1 WMO). De onderzoeker dient zich daar steeds rekenschap van te geven.

E11: Voortzetten therapie

In welk kader vindt de voortzetting van de behandeling plaats: binnen de reguliere patiëntenzorg of in een onderzoekssetting (bijvoorbeeld een zogenaamde open-label extensiestudie)?
Mochten er eventueel verschillen bestaan tussen de behandelde groep en de controlegroep, dan moet u die hier aangeven.

E12: Afwijken/uitstel van standaardbehandeling

In principe is het niet gewenst dat goed op medicatie ingestelde patiënten omwille van een onderzoek van hun therapie afgehaald worden, of dat de start van een standaardbehandeling of een aangewezen diagnostische procedure wordt uitgesteld. Als dit toch het geval is, moet u duidelijk aangeven waaruit de afwijking of het uitstel bestaat, waarom dit noodzakelijk is, en waarom dit verantwoord is (vraag E12a).

F. Informatie en privacy

F1: Werving proefpersonen

In verband met de privacy van de proefpersoon moet het duidelijk zijn hoe de proefpersonen worden geworven. Vindt dit bijvoorbeeld plaats middels een advertentie of worden potentiële deelnemers uit een reeds bestaande database aangeschreven of is het de behandelend arts die het eerste contact legt. Wie informeert de proefpersoon/wettelijk vertegenwoordiger verder en wie is verantwoordelijk voor het verkrijgen van de schriftelijke toestemming. Bij onderzoek met patiënten is het gewenst dat niet de onderzoeker, maar de behandelend arts, in eerste instantie het contact met de kandidaat-proefpersoon legt. Is de onderzoeker tevens de behandelend arts, dan moet u tevens aangeven hoe mogelijke belangenverstremming wordt vermeden.

Belangrijk is dat de informatie over het onderzoek objectief, juist en volledig is. Daarnaast moet de proefpersoon of de wettelijk vertegenwoordiger volledig vrij zijn om te beslissen over deelname aan het onderzoek.

F2: Bedenktijd proefpersonen

De potentiële proefpersonen moeten voldoende bedenktijd krijgen om te komen tot een zorgvuldig overwogen beslissing over deelname aan het onderzoek.

F3: Informeren huisarts/specialist

Het is gebruikelijk dat de huisarts (of een behandelend specialist) van een proefpersoon op de hoogte wordt gesteld van deelname van zijn/haar patiënt aan het onderzoek (mits relevant). Het is aan te bevelen de huisarts/specialist dan ook enige inhoudelijke informatie over het onderzoek te geven, bijvoorbeeld de patiënteninformatie. De huisarts/specialist mag echter alleen worden geïnformeerd als de proefpersoon daarvoor toestemming geeft.

Heeft de proefpersoon geen toestemming gegeven voor het informeren van zijn/haar huisarts/behandelend specialist over deelname? Bij bepaalde vormen van onderzoek, bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek, kan deze proefpersoon dan soms beter niet aan het onderzoek meedoen (denk aan veiligheid voor proefpersoon).

Bij geneesmiddelenonderzoek kan het zinvol zijn om ook de apotheker van de proefpersoon in te lichten. Ook hiervoor moet de proefpersoon toestemming geven.

F4: Codering onderzoeksgegevens

Bij het onderzoek kunnen tot de persoon herleidbare gegevens, zoals geboortejaar en maand, alleen worden gebruikt als dat voor de analyse noodzakelijk is. In dat geval is de *Wet Bescherming Persoonsgegevens* (WBP) van toepassing op de onderzoeksgegevens.

Het registreren van alle onderzoeksgegevens moet als het kan anoniem plaatsvinden, zodat bij het verzamelen ervan niet steeds persoonsgegevens worden vermeld. In plaats daarvan dient een unieke code te worden gebruikt. Deze code mag niet direct herleidbaar zijn tot de proefpersoon: initialen en geboortedatum als onderdeel of ter aanvulling van de code vindt de CCMO in beginsel niet acceptabel; een uniek codenummer moet volstaan. Alleen als het voor de controle op juistheid van de gegevens noodzakelijk is kan een gedeelte van de geboortedatum in aanvulling op het unieke codenummer op onderzoeksformulieren worden opgenomen. De coderingssleutel moet goed beveiligd zijn en in het protocol moet staan aangegeven wie er toegang hebben tot deze sleutel.

F5: Codering en opslag lichaamsmateriaal tijdens onderzoek

Deze vraag heeft zowel betrekking op lichaamsmateriaal dat in het kader van het onderzoek is afgenomen als op lichaamsmateriaal dat al opgeslagen was, het zgn restmateriaal. Restmateriaal is lichaamsmateriaal dat eerder in het kader van een ander doel beschikbaar kwam (meestal diagnostiek of chirurgische ingrepen). De opslag van lichaamsmateriaal moet als het kan anoniem plaatsvinden. Wanneer het nodig is om lichaamsmateriaal tot een persoon te kunnen herleiden, dan is een code vereist. Deze code mag niet direct herleidbaar zijn tot de proefpersoon. Initialen en geboortedatum vindt de CCMO niet acceptabel; er dient een codenummer gebruikt te worden. De coderingssleutel moet goed beveiligd zijn en in het protocol moet staan aangegeven wie er toegang hebben tot deze sleutel. Meer informatie hierover staat o.a. in de Code Goed Gebruik (www.federa.org).

F6: Opslag en gebruik lichaamsmateriaal na het onderzoek

Afgenomen bloed of ander lichaamsmateriaal mag na afloop van het onderzoek alleen worden bewaard als de proefpersoon hiervoor toestemming heeft gegeven. In de informatie voor de proefpersoon moet daarom duidelijk zijn aangegeven met welk doel en hoe lang het materiaal bewaard wordt. Het doel moet samenhangen met het onderzoek waarbinnen het materiaal is afgenomen. Wordt opgeslagen materiaal gebruikt voor andere/nieuwe doeleinden, dan moet de proefpersoon daarvoor opnieuw toestemming geven.

F7: Follow-up proefpersonen

Als bij aanvang van het onderzoek al bekend is dat proefpersonen na afloop van het huidige onderzoek nog eens benaderd kunnen worden voor nader onderzoek of follow-up, dan moeten zij hierover ingelicht worden. Als de verwachting is dat zij opnieuw benaderd zullen worden, dan moet dit in het toestemmingsformulier worden opgenomen. Zij kunnen dan vast aangeven of zij daar toestemming voor geven.

G. Financieel

G1:Financiering onderzoek

Eerste geldstroom: financiering direct afkomstig van het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen (OC&W), of van een academisch ziekenhuis.

Tweede geldstroom: inkomsten direct afkomstig van NWO of een van de stichtingen/gebieden van NWO (ook Akademie-onderzoekers), zoals KNAW en ZonMW.

Derde geldstroom: inkomsten afkomstig van derden, anders dan via de eerste en tweede geldstroom, zoals subsidies van collectebusfondsen, andere ministeries dan OC&W , Europese en internationale organisaties (bijvoorbeeld Europese commissie) en bedrijven

Vaak betalen verschillende bronnen mee aan een onderzoek. Daarom zijn bij deze vraag meerdere antwoorden mogelijk.

G2: Financiering industrie/bedrijven

Vindt de financiering van het onderzoek volledig plaats door de industrie of een commerciële instelling, dan vinkt u G2a aan. Bij gedeeltelijke financiering door de industrie of een commerciële instelling vinkt u G2b aan. Is er geen sprake van enige financiering door de industrie of een commerciële instelling, kies dan voor G2c.

G3: Vergoeding arts/onderzoeker

Opgave wordt gevraagd van de vergoeding die de arts/ onderzoeker/ onderzoeksafdeling/ maatschap voor het onderhavige onderzoek ontvangt. De vergoeding kan worden uitgedrukt per proefpersoon/patiënt of per deelnemend centrum. Bij G3b kan worden aangegeven hoe de vergoeding is opgebouwd. Komt de vergoeding volledig ten gunste van de arts/onderzoeker of moet van dit bedrag ook het ondersteunend personeel worden betaald?

Voor meer informatie over vergoedingen zie de CCMO-notitie Vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers op de website van de CCMO.

Indien u de vergoeding niet in Euro's kan uitdrukken, kunt u de vergoeding verder specificeren bij de sectie J 'Aanvullende opmerkingen'.

G4: Belangenverstrengeling

Doel van deze vraag is om te toetsen of er mogelijk sprake is van belangenverstrengeling. Het gaat hier om financiële bijdragen (ten gunste van de onderzoeker als persoon) voor het bijwonen van symposia/congressen, vergoedingen voor voordrachten/lezingen, bijdragen voor bijscholing/nascholing, ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek, vergoedingen voor een adviseurschap en dergelijke. Bij multicenteronderzoek zijn deze vragen op alle onderzoekers van de deelnemende instellingen van toepassing. Indien voor één van de onderzoekers er sprake is van belangenverstrengeling dan dient deze vraag met 'ja' te worden beantwoord. Eventueel kan onder sectie J 'Aanvullende opmerkingen' een toelichting worden gegeven. De toetsende commissie kan eventueel aanvullende informatie opvragen.

I. Indiening en beoordeling

Selecteer de toetsingscommissie waar u het onderzoek ter beoordeling wilt gaan indienen.

J. Aanvullende opmerkingen

In dit veld kunt u eventueel aanvullende informatie geven bij de antwoorden op de vragen uit het ABR-formulier.

K. Samenvatting

Algemeen

De samenvatting maakt deel uit van het ABR-formulier en dient een duidelijke beschrijving te geven van de centrale vraagstelling die men wil beantwoorden met het onderzoek. In de samenvatting wordt kort beschreven de achtergrond van het onderzoek, het doel van het onderzoek, de onderzoeksopzet, de onderzoekspopulatie, het soort interventie (indien van toepassing, en de belangrijkste meetpunten die gebruikt worden in het onderzoek. Tot slot dient een omschrijving en inschatting van belasting en risico voor de proefpersoon (eventueel groepsgebondenheid) te worden gegeven. Vanwege registratie van het onderzoek in de openbare CCMO-database, dient de samenvatting in het Nederlands en in het Engels te worden gegeven.

K1: Nederlandse samenvatting:

Achtergrond van het onderzoek::

Beschrijf de achtergrond en hypothese (indien van toepassing) van het onderzoek.

Doel van het onderzoek:

Beschrijf de primaire en eventueel secundaire vraagstellingen van het onderzoek.

Onderzoeksopzet:

Beschrijf de opzet van het onderzoek, bijvoorbeeld observationeel onderzoek of dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek

Onderzoekspopulatie:

Beschrijf de onderzoekspopulatie bijvoorbeeld gezonde mannelijke vrijwilligers in de leeftijd van 18-55 jaar of diabetes type I patiënten in de leeftijd van 12-18 jaar.

Interventie (indien van toepassing):

Beschrijf het soort interventie dat gegeven wordt, bijvoorbeeld één groep ontvangt tweemaal daags een 10 mg tablet van product X en de andere groep ontvangt tweemaal daags een placebo tablet.

Belangrijkste onderzoeksvariabelen/eindpunten:

Beschrijf de belangrijkste onderzoeksvariabelen, bijvoorbeeld de primaire effectiviteitsparameter is het aantal aanvallen gedurende het onderzoek ten opzichte van baseline of de belangrijkste onderzoeksvariabele is het verschil in genetisch profiel tussen patiënten en controlepersonen of het totaal aantal bijwerkingen of de concentratie van een bepaalde stof in het bloed of ander lichaamsmateriaal.

Secundaire onderzoeksvariabelen/eindpunten:

Beschrijf de secundaire onderzoeksvariabelen. Dit zijn onderzoeksvariabelen die wel worden meegenomen in het onderzoek, maar die niet bepalend zijn voor de grootte van de onderzoekspopulatie. Voorbeeld: het aantal ongewenste voorvallen en bijwerkingen.

Omschrijving en inschatting van belasting en risico, en groepsgebondenheid:

Beschrijf de belasting en risico voor de proefpersonen in het kader van het onderzoek zoals het aantal bloedafnames, het aantal bezoeken bij de arts/onderzoeker, lichamelijk onderzoek, het aantal en soort vragenlijsten en/of dagboekjes, lichamelijk of psychisch ongemak, mogelijke schadelijke bijwerkingen van de behandeling. Eventueel kan worden aangegeven waarom u van mening bent dat, in het licht van de belasting en/of risico's, het uitvoeren van het onderzoek gerechtvaardigd is.

Indien het onderzoek bij minderjarige en/of wilsonbekwame proefpersonen wordt uitgevoerd en geen direct therapeutisch effect wordt beoogd, moet beschreven worden waarom belasting en risico als minimaal kunnen worden beschouwd en het onderzoek alleen kan worden uitgevoerd met deze proefpersonen (en niet met meerderjarige wilsbekwame proefpersonen) Een onderzoek is groepsgebonden als het onderzoek alleen met medewerking van de proefpersonen uit de betreffende categorie kan plaatsvinden.

K2: Engelse samenvatting

Rationale:

Please specify background and hypothesis (if applicable) of the study.

Objective:

Please specify the main and secondary objectives of the study

Study design:

Please describe the design of the study, e.g. observational study, double-blind placebo controlled intervention study, longitudinal study

Study population:

Please describe the study population, e.g. healthy human volunteers, 18 - 55 yr old

Intervention (if applicable):

Please describe which intervention is given, e.g. one group receives twice daily a 10 mg tablet of product X and the other group receives twice daily a placebo tablet.

Main study parameters/endpoints:

Please describe the main study parameters, e.g. the main study parameter is the percent change in the number of events from baseline to endpoint, or the difference in genetic profile between patients and controls, or the total number of adverse reactions or a blood parameter .

Secondary study parameters/endpoints:

Please describe the secondary study parameters, e.g. number of adverse events.

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness:

Please describe the burden and risks associated with participation, e.g. the amount and number of blood samples, the number of site visits, physical examinations or other tests, questionnaires or diaries which have to be filled in, physical and physiological discomfort associated with participation, the risks associated with the investigational product. A risk-benefit analysis can be given, if applicable. If a non-therapeutic study is carried out with minors or incapacitated persons, it should be specified whether the risks are negligible and the burden minimal and why the study is group related (i.e., study can only be done using these patients groups).

ONDERTEKENING

De verrichter/opdrachtgever is volgens de WMO verantwoordelijk voor het verwerven van een positief oordeel. Daarom moet het formulier getekend worden door (een gemachtigde namens) de verrichter/opdrachtgever. Deze ondertekent tevens dat het formulier naar waarheid is ingevuld. Bij ondertekening door een gemachtigde moet een bewijs van machtiging van de verrichter/opdrachtgever meegestuurd worden. De indiener moet het formulier ook tekenen zodat duidelijk is dat de indiener akkoord is met de inhoud van het formulier. De indiener is degene die het onderzoeksdossier ter beoordeling bij de oordelende toetsingscommissie indient en is verantwoordelijk voor de organisatie van de toetsingsprocedure. De indiener kan tevens de verrichter/opdrachtgever zijn of de gemachtigde namens de verrichter/opdrachtgever (bijvoorbeeld iemand van een CRO). Bij niet-commercieel onderzoek is de indiener veelal de initiërende onderzoeker of één van diens medewerkers.

De medisch-ethische toetsingscommissie zal de op het ABR-formulier ingevulde gegevens op volledigheid en juistheid controleren. Indien de medisch-ethische toetsingscommissie van oordeel is dat het ABR-formulier niet volledig en/of onjuist is ingevuld, zal zij de indiener van het onderzoeksdossier verzoeken om een nieuwe versie van het ABR-formulier in te dienen. Een kopie van het ABR-formulier zal door de medisch-ethische toetsingscommissie naar de CCMO worden gestuurd ter registratie.