

METC Oost-Nederland

jaarverslag 2021

postadres

Gebouw Tandheelkunde
METC Oost-Nederland, huispost 348
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

bezoekadres

Gebouw Tandheelkunde
METC Oost-Nederland, routenummer 348
Philips van Leydenlaan 25, Nijmegen

telefoon

024-3613154

e-mail

metcoost-en-cmo@radboudumc.nl

internet

www.metc-oost-nederland.nl

Voorwoord

Het afgelopen jaar was een jaar waarin veel zaken rondom de toetsing van mensgebonden medisch-wetenschappelijk onderzoek speelden.

- Toetreding van Wageningen University en Research (WUR) tot de kring van de commissie.
- Wijziging van de naam van de commissie. De naam C(ommissie) M(ensgebonden) O(nderzoek) regio Arnhem – Nijmegen is veranderd in: METC Oost-Nederland. Op deze manier wordt recht gedaan aan het huidige en groeiende verzorgingsgebied van de commissie.
- De inwerkingtreding van de MDR.
- Het anticiperen op de aanstaande inwerkingtreding van de CTR.
- De inbedding / ophanging van de commissie in de nieuwe organisatiestructuur van het Radboudumc.
- De problematiek van de afbakening van WMO-onderzoek en de toetsing en de kwaliteitsborging van niet-WMO-onderzoek.

In het kader van de toetreding van de WUR is een nieuwe kamer (vergadergroep) ingesteld onder het kamervoorzitterschap van Ronald Keus, die tot dan toe kamervoorzitter was van een van drie reguliere kamers van de commissie. Zijn plaats is opgevuld door Gerard Rongen, mede als voorbereiding op mijn opvolging als voorzitter medio 2022.

Graag wil ik mijn collega-kamervoorzitters, alle commissieleden en de medewerkers van het bureau prijzen en enorm hartelijk danken voor hun tomeloze en betrokken dossier- en niet-dossiergebonden inzet voor de commissie. Deze uiting van lof en dank is te meer op z'n plaats omdat iedereen ook in 2021 z'n werk heeft moeten doen in omstandigheden die door de pandemie wederom ontregeld waren.

Ik wil ook de indieners en onderzoekers danken voor hun vertrouwen in de commissie en de constructieve samenwerking en dialoog.

Dank komt ook de CCMO toe voor het vele werk dat door haar het afgelopen jaar weer is verricht ter borging en verbetering van de kwaliteit van de toetsing. Met name op het gebied van de voorbereiding van de implementatie van de CTR is door en onder aanvuring van de CCMO veel werk verzet. Ten slotte dank ik de leiding van de Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid

en de Raad van Bestuur van de Raad van Bestuur alsmede de afdelingen financiën en HR voor hun leiding en begeleiding.

Richard Dekhuijzen
voorzitter

Inhoudsopgave

1. METC Oost-Nederland
2. Samenstelling
3. Cijfers
4. Negatieve oordelen
5. Klachten, WOB-verzoeken en ingebrekestellingen
6. Embryowet
7. Intervisie en CCMO-toezicht
8. Implementatie van de EU-verordening voor geneesmiddelonderzoek (CTR) ter discussie
9. Toetsing van niet-WMO-onderzoek ter discussie

1 METC Oost-Nederland

METC Oost-Nederland is door het Radboudumc ingesteld en door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) erkend.

De taak van METC Oost-Nederland is:

- Toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin personen op bij wet (WMO / MDR) bepaalde wijzen als onderzoekdeelnemer betrokken worden.
- Toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met foetussen (zonder invasieve handelingen of opzettelijke wijziging van hun toestand).
- Advisering over instellingsbeleid met betrekking tot de wijze waarop buiten het menselijk lichaam embryo's tot stand worden gebracht of anderszins handelingen met embryo's worden verricht.

Haar verzorgingsgebied is:

- Radboudumc (waaronder begrepen FCDC).
- Kringcentra: Rijnstate ziekenhuis, CWZ, SMK, Universiteit Twente, revalidatiecentrum Roessingh, Ons Dorp en Wageningen University en Research, Karakter. Kandidaat-kringcentra: HAN en revalidatiecentrum Klimmendaal.
- (Commerciële) verrichters van onderzoek (mits het onderzoek (onder meer) in een van de kringcentra wordt uitgevoerd)
- Andere verrichters op verzoek.

METC Oost-Nederland is een zelfstandig bestuursorgaan (ZBO). Ze maakt deel uit van de overheid, is met openbaar gezag bekleed en voert een overheidstaak uit, te weten het nemen van bindende besluiten over medisch-wetenschappelijk onderzoek waarin personen op bij wet bepaalde wijzen als onderzoekdeelnemer betrokken worden. Als ZBO is ze gehouden aan de regels van het bestuursrecht (zoals de AWB, WOB (Woo), Wet dwangsom en beroep bij niet tijdig beslissen en de algemene beginselen van behoorlijk bestuur). Haar zelfstandigheid bestaat hierin dat zij niet hiërarchisch ondergeschikt is aan een minister. Als ZBO moet METC Oost-Nederland haar werkzaamheden onafhankelijk van de activiteiten van het Radboudumc en de kringcentra kunnen uitvoeren.

2 Samenstelling

Commissie: leden en vaste adviseurs

Naam	Deskundigheid	Lid sinds	Lid tot
Aarnoutse, dr RE	apotheker / klinisch farmacoloog	01-07-2012	
Abdo, dr WF	Arts	15-02-2018	01-05-21
Agt, mr dr FM van	Jurist	01-07-2012	
Baerends, mw ir E	medische hulpmiddelen	17-6-2020	
Bergkamp, mw MI	Overig lid / arts	01-02-2019	01-06-20
Boenink, mw M	Ethicus	9-9-2020	
Bossmann, mw AJFH	overig lid / verpleegkundige	1-7-2012	
Bronkhorst, dr ir EM	Methodoloog	19-9-2018	
Brüggemann, dr RJM	apotheker / klinisch farmacoloog	17-4-2018	
Bruns-Tijkorte, mw M	overig lid / verpleegkundige	11-4-2013	
Burger, prof dr DM	apotheker / klinisch farmacoloog	22-07-2021	
Cate, mw dr K ten	Ethicus	17-10-2019	
Claahsen-van der Grinten, mw dr HL	arts / kinderarts	21-1-2016	01-07-21
Cornelissen, mw dr M	arts / kinderarts	5-8-2020	
Corté, mw mr WGH	Jurist	1-7-2012	31-12-21
Dekhuijzen, prof dr PNR	arts (voorzitter)	18-5-2017	
Donders, dr ART	Methodoloog	1-7-2012	
Erp, mw prof dr N	apotheker / klinisch farmacoloog	30-06-2021	
Gelderblom, dr ir EC	medische hulpmiddelen	28-4-2020	

Jaarverslag METC Oost-Nederland 2021

Harmesen, drs W	Proefpersonenlid	26-5-2016	
Hazendonk, mw C	Overig lid / arts	22-10-2020	
Heesakkers, dr JPFA	Arts	01-02-2014	31-08-2020
Heine, dr R ter	apotheker / klinisch farmacoloog	27-5-2015	
Henriet, mw dr SSV	Kinderarts	18-7-2018	
Herwaarden, mw dr N van	Arts	23-11-2020	
Hofstede, mw dr HJM ter	Arts	3-3-2016	
Jans, mw V	Ethicus	15-04-2021	
Janse, mw dr AJ	Kinderarts	22-4-2021	
Jansen-Kosterink, mw SM	Overig lid / medische hulpmiddelen	27-05-2020	
Jansman, dr FGA	apotheker / klinisch farmacoloog	23-5-2018	
Janssen MSc, L	Overig lid / arts	24-07-2018	31-03-2021
Jonker, mw dr MA	Methodoloog	20-10-2016	
Kessels, mw HCP	Proefpersonenlid	25-4-2016	
Keus, drs RB	Overig lid / arts (vicevoorzitter)	13-2-2014	
Kluijvers, mw dr KB	Arts	22-07-2021	
Koller, mw mr KWJ	Proefpersonenlid	1-7-2012	
Koot, mw R	Overig lid / arts	17-06-2021	
Kramers, dr C	klinisch farmacoloog	1-7-2012	
Loeffen, ir RJW	medische hulpmiddelen	9-9-2020	
Oerlemans, mw dr AJM	Ethicus	20-10-2016	
Olthuis, dr GJ	Ethicus	15-5-2014	
Riet, dr ir J te	medische hulpmiddelen	17-6-2020	

Rongen, prof dr GAPJM	Arts / klinisch farmacoloog (vicevoorzitter)	22-04-2021	
Roukema, dr J	arts / kinderarts (vicevoorzitter)	16-08-2012	
Schouwenberg, dr BJJW	klinisch farmacoloog	16-4-2014	
Smeeing, dr DJP	Overig lid / arts	11-01-2021	
Tendolkar, mw dr I	vaste adviseur / arts	1-7-2012	
Tesser, mw mr FEAM	Jurist	1-7-2012	
Tobi, mw dr H	Methodoloog	22-04-2021	
Tromp, mw TN	overig lid / verpleegkundige	11-4-2013	
Vries, dr PJF de	Overig lid / voedingsdeskundige	18-03-2021	
Warlé, dr MC	Arts	17-6-2021	
Wierenga, dr PC	Overig lid / klinisch farmacoloog	26-06-2021	
Zanten, prof dr ARH van	Arts	22-04-2021	

Samenstelling bureau

Naam	Functie	Fte	In/uit dienst
dr mr FM van Agt	Hoofd / bedrijfsleider	0,89	
drs LM Damen	Adviseur / secretaris	0,89	
Dr M Verlaan	Adviseur / secretaris	0,89	
Dr M van Heesch	Adviseur / secretaris	0,89	
Dr C. Dullemeijer	Adviseur / secretaris	0,40	In dienst per 1-6-2021
Y. van der Cruysen	Stafmedewerker / coördinator secretariaat	0,78	
D. Swinkels	Senior secretariael medewerker	0,67	
P. van Woezik	Senior secretariael medewerker	0,67	Uit dienst per 08-12-2021

3 Cijfers

Aantal aanvragen

Jaar	WMO	Niet-WMO	Totaal
2011	220	347	567
2012	177	386	563
2013	180	424	604
2014	181	411	592
2015	174	385	559
2016	185	494	679
2017	193	603	796
2018	185	658	843
2019	161	717	878
2020	191	822	1013
2021	211	636	847

- MDR
 - o 3x art 62 MDR
 - o 1x art 72.1 MDR
 - o 6x art 82 MDR

Aantal WMO-aanvragen per centrum

Verrichter	2019	2020	2021
Radboudumc	105	118	113
Rijnstate ziekenhuis	11	8	8
CWZ	3	4	1
St Maartenskliniek	8	6	7
Universiteit Twente	3	8	6
Revalidatiecentrum Roessingh	-	2	5
Wageningen University & Research	-	3	25
Ons Dorp	-	1	-
Overige centra	10	6	7
Verrichters met winstoogmerk	21	35	39
	161	191	211

Aantal vergaderingen

	aantal
commissievergaderingen	42
Plenaire vergaderingen	1
Dagelijks bestuur	20

4 Negatieve oordelen

In verreweg de meerderheid van de aanvragen kon de commissie pas een positief oordeel geven na verzoeken om verheldering of het tegemoet komen aan medisch-wetenschappelijke of medisch-ethische bezwaren. De meeste vraag- en discussiepunten betroffen wederom methodologische kwesties en kwesties van subsidiariteit. Daarnaast blijft het voor onderzoekers een uitdaging en opgave om goede schriftelijke informatie op te stellen, waarin in eenvoudige bewoordingen helder en neutraal wordt uiteengezet wat het doel van een onderzoek is, wat deelname voor de onderzoeksdeelnemers aan tijdsinspanning, belasting en risico's met zich brengt en welke medische voordelen aan deelname verbonden kunnen zijn (als die er zijn en dan in vergelijking met de reguliere behandeling).

In 2021 is de commissie slechts in één casus genoodzaakt geweest om uiteindelijk een negatief oordeel te geven. Het betrof een RCT-onderzoek ten behoeve van een PROM-validatie. Naar het oordeel van de commissie werd door de keuze voor een RCT een onwenselijk grote kans op de koop toe genomen op een positief resultaat, terwijl dat resultaat op toeval berust. Voor de patiënten betekende de RCT-opzet bovendien dat zij meer dan nodig belast zouden worden met behandelvoorschriften, extra onderzoekshandelingen en de mogelijkheid te loten voor een controlegroep.

In administratief beroep heeft de CCMO alsnog een positief oordeel over het onderzoek gegeven, ofschoon ook zij de centrale kwestie (of een gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde (RCT-)opzet in het voorliggende onderzoek noodzakelijk is met het oog op de beantwoording van de primaire onderzoeksvraag) negatief beantwoord heeft. Volgens de CCMO is de primaire doelstelling van het onderzoek (validatie van een reeks Patient-reported outcome (PRO) instrumenten) weliswaar van wetenschappelijk belang, maar een RCT-opzet is ook volgens de CCMO hiervoor niet nodig. Tijdens de beroepsprocedure is evenwel nog een tweede doelstelling aan het licht gekomen, te weten het verkrijgen van een globale inschatting van de grootte van het therapie effect teneinde op basis hiervan de powerberekening van een fase-III-(hoofd)studie te kunnen bevestigen en, indien nodig, te verbeteren (adaptive design). Op basis hiervan heeft de CCMO het administratieve beroep gegrond verklaard.

5 Klachten, WOB-verzoeken en ingebrekestellingen

De CMO regio Arnhem - Nijmegen heeft een klachtenregeling ten behoeve van de waarborging van de behoorlijke behandeling van klachten. De CMO regio Arnhem - Nijmegen heeft in 2019 geen formele klachten ontvangen.

Bij de CMO regio Arnhem - Nijmegen zijn in 2019 geen WOB-verzoeken ingediend.

In 2019 is door verrichters geen beroep gedaan op artikel 4:17 Algemene wet bestuursrecht.

6 Embryowet

Door de CMO zijn in 2021 geen beoordelingsverzoeken op grond van artikel 5 lid 3 Embryowet ontvangen.

7 Intervisie en CCMO-toezicht

In 2021 zijn geen thematische of dossiergebonden toezichtacties door de CCMO uitgevoerd.

8 Implementatie van de EU-verordening voor geneesmiddelenonderzoek (CTR) ter discussie

Het afgelopen jaar heeft sterk in het teken gestaan van de voorbereiding op de inwerking-treding van de CTR aan het begin van dit jaar. Belangrijke kwesties voor de commissie waren:

- De integratie van Bevoegde Instantie (BI) en de (medisch-)ethische toetsing
- De onafhankelijkheid van de commissie
- De tariefstelling
- Inregeling van de vereiste deskundigheid voor de voorbereiding en beoordeling van het quality deel en non-clinical deel van CTR-onderzoek.

In Nederland is gekozen voor het zogenoemde model (A) waarin twaalf erkende METC's als BI oordelen over de toelating van geneesmiddelenonderzoek. Hiervan te onderscheiden is het model (B) waarin het CBG of een afgesplitst deel van de CCMO optreedt als BI en erkende METC's met inachtneming van artikel 4 CTR en onder vigeur van de WMO de ethische toetsing verrichten. In model A zijn de beoordeling van de toelating (door de BI) en de ethische toetsing (door METC's) geïntegreerd. Deze integratie is ogenschijnlijk strijdig met artikel 4 CTR. In de MvT bij het voorstel tot wijziging van de WMO (34429-3) wordt hierover het volgende gesteld:

- P. 2: In de verordening is een scheiding aangebracht tussen een deel-1-beoordeling (de medisch-wetenschappelijke en productbeoordeling) en een deel-2-beoordeling. Dit tweede deel heeft betrekking op «nationale» zaken, zoals de informatiebrief voor proefpersonen, de toestemmingsprocedure en privacyaspecten. Ook de proefpersonenverzekering, vergoedingen aan proefpersonen en onderzoekers, de geschiktheid van onderzoekers en faciliteiten en eisen voor het gebruik van lichaamsmateriaal vallen onder deel 2. Ook moet er een oordeel van een ethische commissie zijn dat zowel betrekking kan hebben op aspecten uit de deel-1- als de deel-2-beoordeling. Bij multinationaal geneesmiddelenonderzoek voeren de lidstaten waarin het onderzoek zal plaatsvinden, gezamenlijk de deel-1-beoordeling uit. Per studievoorstel is telkens één lidstaat rapporterend lidstaat: dit land stelt het beoordelingsrapport over deel 1 op. Dit gebeurt in afstemming met de andere landen die aan de studie deelnemen. De deel-2-beoordeling verzorgt iedere lidstaat afzonderlijk. Het resultaat van de beoordelingen van deel 1 en 2 is het besluit dat iedere lidstaat afzonderlijk afgeeft via het centrale Europese portaal, mits er geen negatief oordeel is van een ethische commissie.”

- P. 3: “Zoals besproken maakt de verordening onderscheid tussen een deel-1-beoordeling, waarbij de nadruk ligt op medisch-wetenschappelijke aspecten, en een deel-2-beoordeling waarin nationale aspecten beoordeeld worden en waarbij de nadruk ligt op medisch-ethische aspecten. In beginsel is het mogelijk om een knip te maken in de instanties die deel 1 en deel 2 beoordelen. In Nederland is echter altijd gekozen voor een integrale toetsing, waarin alle aspecten beoordeeld worden door één instantie. De verordening staat deze invulling voor de manier van toetsing ook toe. Het voordeel om de toetsing integraal te houden is dat de scheiding tussen wetenschap en ethiek niet altijd scherp te maken is. Een knip in de beoordeling kan dus ten koste gaan van de efficiëntie van de beoordeling. Bij de invulling van de medisch-ethische toetsing na de inwerkingtreding van de verordening zal worden vastgehouden aan de integrale beoordeling.”

Beide passages lijken strijdig. Bovendien is het onjuist dat medische-aspecten met name bij de beoordeling van deel 2 spelen. De stelling dat de verordening integratie van beoordeling toestaat, wordt niet onderbouwd. De verordening gaat er juist van uit dat er twee beoordelingstrajecten (beoordeling van de toelating en ethische toetsing) zijn. De integratie van beide trajecten heeft als nadeel dat de ethische toetsing in het gedrang kan komen in de veelheid van zaken waarin in de beoordeling van de toelating acht moet worden geslagen. Vooral is een nadeel dat Nederland door de keuze voor de geïntegreerde beoordeling zichzelf de mogelijkheid ontnemt om met inachtneming van artikel 8 lid 4 CTR ter bescherming van Nederlandse patiënten / proefpersonen medisch-ethisch op de rem te trappen en een geneesmiddelenonderzoek niet toe te laten als in Nederland de heersende mening is dat het disproportioneel is. Oordeelt de erkende METC als BI in haar rol van betrokken lidstaat bijvoorbeeld dat een geneesmiddelenonderzoek disproportioneel is omdat de observationele metingen ter vaststelling van de veiligheid of effectiviteit van het te beproeven geneesmiddel te risicovol zijn, dan kan de proef in Nederland niet worden geweigerd als dit bezwaar door de rapporterende lidstaat niet wordt overgenomen. In model B wordt de morele autonomie van Nederland dan ook beter gediend en dientengevolge Nederlandse patiënten / proefpersonen beter (naar Nederlandse maatstaven) beschermd. Model B heeft echter als nadeel dat er twee overlappende beoordelingstrajecten moeten worden ingericht. Dit nadeel is mogelijk relatief omdat de beoordeling van de toelating en de ethische toetsing een eigen aard, accent en kleur hebben. Was gekozen voor model B dan had de WMO zo kunnen worden gewijzigd dat voor CTR-onderzoek slechts een beperkt aantal toetsingscriteria zouden gelden, te weten die criteria die bij uitstek deel uitmaken van de kern van de medisch-ethische toetsing, te weten: relevantie, minimalisering, proportionaliteit en beslissingsvrijheid. Methodologie zou in een dergelijke toetsing slechts aan de orde komen bij het beantwoorden van de vraag of er geminimaliseerd kan worden zonder afbreuk te doen aan de methodologische deugdelijkheid van het onderzoek. De haken en ogen die uit het oogpunt van morele autonomie en de

bescherming van patiënten en proefpersonen tegen disproportioneel onderzoek aan model A klevens, zouden verscherpt kunnen worden bij verdere centralisering van de beoordeling van de toelating. De mogelijkheid bestaat dat uit overwegingen van kostenbeheersing, waarborging van de doorlooptijden van beoordelingen en concentratie van schaarse deskundigheid (op farmaceutisch en klinisch farmacologisch terrein) de beoordeling van de toelating bij een afnemend aantal erkende METC's wordt belegd, die in toenemende mate centraal worden ondersteund. Verwezenlijkt deze mogelijkheid zich, dan tendeert het geïntegreerde systeem naar een monistisch model waarin de ethische toetsing wordt opgeslokt door de toelatingsprocedure. Anders gezegd: bovenstaande fundamentele overwegingen over de keuze voor het geïntegreerde model hebben dit praktische belang dat ze een rol kunnen en behoren te spelen bij vraagstukken over de inrichting en praktische uitwerking van het geïntegreerde model.

Zeker de onafhankelijkheid van de erkende METC's als Bevoegde Instanties is een lastig punt. Artikel 9 lid 1 CTR bepaalt: De lidstaten waarborgen dat de personen die de aanvraag valideren en beoordelen, geen belangenconflicten hebben, onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, van de klinische proeflocatie en onderzoekers en van personen die de klinische proef financieren en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding. Om de onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen zorgen de lidstaten ervoor dat personen die de in de delen I en II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten aannemen en beoordelen, geen financiële of persoonlijke belangen hebben die van invloed zouden kunnen zijn op hun onpartijdigheid. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen. Op het moment van de inwerkingtreding van de CTR komt artikel 16 lid 2 sub g WMO als volgt te luiden: welke reglement voorziet in een behoorlijke regeling van haar werkwijze en dat onder andere bevat een voorziening op grond waarvan de beoordeling van onderzoeksprotocollen plaatsvindt in overeenstemming met het bepaalde in artikel 9, eerste lid, van de verordening. Op p. 9 MvT bij het voorstel tot wijziging van de WMO in verband met de CTR wordt gesteld: " Artikel 16, tweede lid, onderdeel g, bepaalt kort gezegd dat een toetsingscommissie slechts mag worden erkend door de CCMO indien in het reglement van die toetsingscommissie een voorziening bestaat voor het waarborgen van de onafhankelijkheid van de leden. In navolging van de wijziging van artikel 14, zevende lid, wordt ook hier één uniforme regeling voorgesteld voor zowel het geneesmiddelenonderzoek als het niet-geneesmiddelenonderzoek. Die regeling is neergelegd in artikel 9, eerste lid, van de verordening, waarnaar artikel 16, tweede lid, onderdeel g, van de WMO, verwijst." Zittende leden van erkende METC's zijn echter in veel gevallen niet onafhankelijk van de opdrachtgevers van het onderzoek en doorgaans niet van de study sites.

Professionele, zorgvuldige en voortvarende toetsing van CTR-onderzoek is alleen mogelijk als hiervoor transparante en reële tarieven kunnen worden gerekend. In 2021 is hiervoor nadrukkelijk aandacht gevraagd. Het ontbreken van afdoende dekking van de integrale (en verborgen) kosten uit de beoordelingstarieven betekent feitelijk dat substantiële kosten moeten worden gemaakt door de centra die de betreffende METC;s hebben ingesteld. Dit is niet houdbaar. Een ander probleem is dat twee verschillende tarieven zullen gaan gelden voor de beoordeling van geneesmiddelonderzoek. Een hoog tarief voor de beoordeling van commercieel onderzoek en gereduceerd tarief voor de beoordeling van niet-commercieel onderzoek. Los van de kwestie of dit onderscheid bestuursrechtelijk te verdedigen valt, kleeft aan dit onderscheid het volgende probleem. In Nederland zijn ook zogenoemde niet-instellingsgebonden METC's aangewezen om geneesmiddelonderzoek te beoordelen. Het gereduceerde tarief voor de beoordeling van niet-commercieel onderzoek is echter voor deze commissies in ieder geval niet kostendekkend. Daarom wordt op de tarieven voor niet-commercieel onderzoek een opslag geheven waaruit de financiering van de niet-instellingsgebonden METC's wordt aangevuld. Voor METC Oost-Nederland en het Radboudumc (en voor instellingsgebonden METC's en de instellingen waardoor zij zijn ingesteld in het algemeen), levert dit twee grote bezwaren op. Het Radboudumc moet niet alleen het tekort van METC Oost-Nederland uit eigen middelen aanvullen, maar ook dat van de niet-instellingsgebonden METC's. Voor instellingen die gebruik maken van METC Oost-Nederland wordt het aantrekkelijk om te verzoeken de beoordeling van eigen onderzoek aan een niet-instellingsgebonden METC toe te wijzen, omdat dit dan gebeurt tegen het gereduceerde tarief. Neemt METC Oost-Nederland de beoordeling voor haar rekening dan moeten de kosten die niet door het commerciële tarief worden gedekt, verrekend worden met de instelling in kwestie of door het Radboudumc zelf worden gedragen. De opslagregeling ondermijnt met andere woorden het regionale karakter van METC Oost-Nederland en de regionalisering van METC's in het algemeen. Het probleem van de niet-kostendekkende tarieven wordt breed gevoeld. Op 6 juli 2021 heeft de CCMO per e-mail de erkende METC's het volgende bericht: "er is een terugkoppeling gegeven over de tarieven nav het voorstel van VWS voor de financiering van tarieven niet commercieel onderzoek (zie VHP bijeenkomst 26 maart 2021). De meerderheid van de METCs was niet akkoord met het voorstel van VWS om aan METCs verbonden aan een instelling een lagere vergoeding te betalen dan aan METCs niet verbonden aan een instelling voor de beoordeling van niet commercieel onderzoek. Ook de CCMO was hier geen voorstander van. Dit is teruggekoppeld aan het Ministerie van VWS. Zij staan ervoor open om in gesprek te gaan over de hoogte van de tarieven, de lagere tarieven voor niet-commercieel onderzoek en de financiering hiervan."

Een punt van aanhoudende aandacht en zorg is en blijft de centrale en decentrale inregeling van de vereiste deskundigheid en menskracht met betrekking tot de voorbereiding (voorbeoordeling) en beoordeling van de quality en non-clinical aspecten van CTR-onderzoek. In het licht van het aantal te verwachten CTR-beoordelingen per commissie, de vereiste expertise en borging van de continuïteit is het voor individuele METC's een lastige opgave om met name de voorbereiding goed te organiseren. Het verdient daarom aanbeveling dat de bedoelde voorbereiding centraal door het landelijk bureau gecoördineerd en verricht wordt zodat aan oordelende METC's gevalideerde en voorbereikte CTR-dossiers kunnen worden aangeboden. En dergelijke werkwijze is bovendien bevorderlijk voor de instandhouding van het hiervoor beschreven duale toetsingsysteem en zou op deze manier in lijn zijn met de CTR.

9 Toetsing van niet-WMO-onderzoek ter discussie

In 2021 heeft de commissie zich opnieuw intensief bezig gehouden met kwesties rondom de afbakening van het WMO-onderzoek en de toetsplichtigheid van niet-WMO-onderzoek. De commissie heeft in 2021 geparticipeerd in VWS-werkgroepen ter zake en in een overleg met het UMCG en het Maastricht UMC+ ter uniformering van de toetsing (en kwaliteitsborging) van niet-WMO-onderzoek.

De commissie neemt een zekere mate van terughoudendheid in acht bij het kwalificeren van een medisch-wetenschappelijk onderzoek als een onderzoek dat onder de WMO valt. De reden hiervoor is dat de WMO-toetsingsprocedure die ingesteld is ter bescherming van proefpersonen een zwaar (en duur) instrument is dat dan ook moet worden gereserveerd voor het beoordelen van onderzoek waarbij voor de deelnemende proefpersonen qua gezondheidsrisico's of belasting iets op het spel moet staan. Om deze reden is bijvoorbeeld onderzoek waarbij tijdens een reguliere venapunctie of reguliere lijn een (geringe) hoeveelheid extra bloed wordt afgenomen, volgens de commissie in de regel niet toetsplichtig onder de WMO. Dit wordt niet anders in het geval in het onderzoek (ingrijpende) nevenbevindingen over de (toekomstige) gezondheidstoestand van de deelnemers kan genereren, omdat deze omstandigheid ongetwijfeld geen grond biedt voor het toetsen van onderzoek onder de WMO wanneer nader gebruik wordt gemaakt van restbloed (dat overgebleven is na diagnostiek of behandeling).

In het licht van het bovenstaande dringt de vraag zich op welk niet-WMO-onderzoek door een niet-erkende, lokale toetsingscommissie moet worden getoetst.

Niet-WMO-onderzoek moet aan een groot aantal (materiële) normen voldoen. Een deel van deze normen is primair bedoeld de medisch-wetenschappelijke en technische kwaliteit van het onderzoek te borgen. Ze zijn met andere woorden bedoeld de wetenschappelijke kennisvermeerdering te borgen. Een ander deel van deze normen is primair bedoeld de onderzoeksdeelnemers te beschermen. Door kwaliteitsnormen worden onderzoeksdeelnemers ook altijd indirect beschermd. Bijvoorbeeld: de norm dat een onderzoeksgeneesmiddel zuiver is, dient ten eerste de kwaliteit van het onderzoek(sresultaat), maar secundair ook de veiligheid van de onderzoekdeelnemers. In het algemeen geldt dat de kwaliteit van het onderzoek ook de onderzoeksdeelnemer dient, omdat in geval van goed onderzoek de deelname van de onderzoeksdeelnemer aan het onderzoek niet futiel is. Toch is er ook een wezenlijk verschil tussen kwaliteitsnormen en beschermingsnormen. Een bekwame

(en intrinsiek gemotiveerde) onderzoeker houdt zich qualitate qua aan de kwaliteitsnormen. Doet hij dat niet dan bereikt hij immers niet zijn doel: bijdragen aan de stand van de medisch-wetenschappelijke kennis. Dat geldt evenwel niet voor de beschermingsnormen. De onderzoeksdeelnemer is immers voor de onderzoeker als zodanig ook altijd een instrument voor het bereiken van zijn doel: kennisvermeerdering. Alleen voor zover de overtreding van beschermingsnormen het publieke vertrouwen in de medische wetenschap en de bereidheid van mensen om deel te nemen aan onderzoek, ondermijnt zou de onderzoeker *als zodanig* geneigd zijn om zich aan beschermingsnormen te houden.

Niet-erkende, lokale METC's dragen bij te aan de bescherming van onderzoeksdeelnemers door de onderzoeker behulpzaam te zijn bij de onpartijdige, redelijke interpretatie en toepassing van *open* beschermingsnormen waardoor een *substantieel belang* van de onderzoeksdeelnemers wordt beschermd.

De WMO is bedoeld deelnemers aan medisch-wetenschappelijk onderzoek te beschermen. De vraag die zich in dit licht opdringt is dan ook: waarom moet een niet-WMO-onderzoek eigenlijk nog door een (lokale) METC worden getoetst als vastgesteld is dat het niet onder de WMO valt? Wat valt er nog te beschermen als een onderzoek niet onder de WMO valt? In deze vraag wordt verondersteld dat lokale METC's net als erkende METC's primair tot doel hebben onderzoeksdeelnemers te beschermen en niet om de kwaliteit van het onderzoek te borgen. Deze veronderstelling staat niet ter discussie, wat bijvoorbeeld ook hieruit blijkt dat hierover consensus bestaat dat METC's geen rol spelen bij de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek zonder onderzoeksdeelnemers.

Op het eerste gezicht kunnen er in niet-WMO-onderzoeken geen substantiële belangen van de onderzoeksdeelnemers op het spel staan. Zou dit namelijk wel het geval zijn, dan zou het onderzoek onder de WMO vallen. Bij nader inzien ligt de zaak toch een slag anders. De WMO is bedoeld onderzoeksdeelnemers te beschermen tegen substantiële (gezondheids)risico's en andere bezwaren. Wat echter telt als substantiële risico's en bezwaren is open voor (partijdige) interpretatie door onderzoekers die primair gericht staan op het doel van hun onderzoek (het vergaren van kennis) en arts-onderzoekers die geneigd kunnen zijn de risico's en belasting van onderzoekshandelingen te bagatelliseren, die zij ook voortdurend in de klinische praktijk verrichten. Mede daarom heeft de wetgever gekozen voor een objectieve definitie van het begrip 'medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen'. Hiervan is sprake als onderzoeksdeelnemers aan extra handelingen worden onderworpen of aan hen extra gedragingen worden opgelegd - vanuit de gedachte dat gezondheidsrisico's en andere

bezwaren dan allicht in het geding zijn. Het probleem van deze definitie is dat ze aan de ene kant te ruim en aan de andere kant te eng is. Door de definitie dreigt aan de ene kant onderzoek onder de WMO te vallen waarin onderzoeksdeelnemers weliswaar aan extra handelingen worden onderworpen of aan hen extra gedragingen worden opgelegd, maar waaraan desondanks geen substantiële risico's of andere bezwaren voor de onderzoeksdeelnemers verbonden zijn. Om deze ongewenste uitkomst te repareren hanteren de CCMO en erkende toetsingscommissies beleidsregels ter nadere afbakening van het WMO-plichtige onderzoek. Deze definitie heeft aan de andere kant tot gevolg dat sommige onderzoeken waaraan substantiële bezwaren voor de deelnemers verbonden kunnen zijn, buiten bereik van de WMO en de toetsing door een (erkende) METC blijven. Het betreft dan in het bijzonder onderzoek waarin deelnemers weliswaar niets extra's hoeven te doen of te ondergaan, maar waarbij hun recht op privacy of hun recht op niet-weten in het geding is. De omstandigheid dat dit soort onderzoek niet onder de WMO valt, kan als een hiaat / lacune in de WMO worden beschouwd. Naar verwachting wordt dit hiaat voor een deel gedicht door de WZL in de maak.

Gelet op het bovenstaande en in lijn met de WMO ligt het dan ook voor de hand niet-WMO-onderzoek als (lokaal) toetsplichtig te beschouwen als voor de deelnemers eraan verbonden is een substantiële inbreuk op:

- hun recht op privacy of
- hun recht op niet-weten

Overigens is de mogelijke aantasting van het recht op niet-weten een bijzonder nadeel dat in voorkomend geval verbonden is aan deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Anders dan bijvoorbeeld het ondergaan van een bloedprik of de aantasting van de privacy kan de aantasting van het recht op niet-weten juist ook door de onderzoeksdeelnemer als een voordeel worden beschouwd, mits het met zijn toestemming gebeurt. Kennis over de eigen (toekomstige) gezondheidstoestand stelt de onderzoeksdeelnemer in staat beter geïnformeerd zijn leven vorm te geven. Mocht deze lijn gevolgd worden dan zou in ieder geval niet-WMO-onderzoek waarin beslisvaardige onderzoeksdeelnemers met hun geïnformeerde toestemming worden blootgesteld aan de mogelijkheid dat in het onderzoek nieuwe gegevens over hun (toekomstige) gezondheidstoestand worden gegenereerd, niet lokaal toetsplichtig zijn.

Voorlopig ligt het evenwel in de rede om een mogelijk substantiële inbreuk op het recht op niet-weten als toetsingsgrond te beschouwen. Nieuwe bevindingen en nevenbevindingen hebben immers in een aantal gevallen niet alleen gevolgen voor de onderzoeksdeelnemers

zelf, maar ook voor hun bloedverwanten. Bovendien is het voorstelbaar en invoelbaar dat onderzoeksdeelnemers omwille van de goede zaak van de wetenschap bereid zijn mee te doen aan een onderzoek, ofschoon ze het als een nadeel beschouwen mogelijk tot dan toe onbekende informatie over hun (toekomstige) gezondheidstoestand te verkrijgen en/of ze er lichtvaardig van uitgaan dat in het onderzoek waaraan zij deelnemen, geen belastende informatie over hun (toekomstige) gezondheidstoestand zal worden gegenereerd.

Het bovenstaande impliceert dat de omstandigheid dat onderzoeksdeelnemers extra niet-WMO-plichtige handelingen moeten ondergaan of aan hen extra niet-WMO-plichtige handelingen worden opgelegd, geen zelfstandige grond voor lokale toetsing oplevert. Dit geldt ongeacht de leeftijd en de wils(on)bekwaamheid van de onderzoeksdeelnemers. Onderzoek met extra niet-WMO-plichtige handelingen is alleen lokaal toetsplichtig als in het onderzoek (mogelijk) noemenswaardig inbreuk wordt gemaakt op het recht op privacy of het recht op niet-weten van de onderzoeksdeelnemers.

Niet alleen voor de uitvoering van WMO-onderzoek maar ook voor de uitvoering van niet-WMO-onderzoek gelden een groot aantal materiële normen van medisch-wetenschappelijke, medisch-ethische, juridische en technische aard. De vraag die zich aandient is welke van deze normen ook toetsingsnormen / toetsingscriteria behoren te zijn (en dus onderdeel uit moeten maken van het toetsingskader van een niet-WMO-toetsingscommissie): alle materiële normen of alleen maar de materiële normen die rechtstreeks tot doel hebben het recht op privacy en het recht op niet-weten van de onderzoeksdeelnemers te beschermen? Het antwoord op deze vraag hangt af van de functie die wordt belegd bij niet-WMO-toetsingscommissies. (NB: METC's hebben geen essentie, ze hebben de functie die eraan wordt toegekend.) Aan METC's kunnen twee wezenlijk verschillende functies worden toegekend: een materiële functie en formele functie. Een materiële METC heeft tot taak onderzoekers behulpzaam te zijn bij het interpreteren en toepassen van open materiële normen op concreet onderzoek. Een materiële METC is een instrument voor de materiële normvorming. Een formele METC heeft tot taak te controleren of door een onderzoeker bij zijn onderzoek de geldende materiële normen in acht worden genomen. Een formele METC is een instrument voor de handhaving van de materiële normen. Het toetsingskader van een materiële METC is uit zijn aard beperkt. Van dit kader maken slechts open normen deel, en dan nog in het bijzonder die open normen ten aanzien waarvan de onderzoeker als zodanig geen specifieke interpretatiedeskundigheid toekomt. Het toetsingskader van een formele METC kan in beginsel even omvangrijk zijn als de materiële normenset die geldt voor het uitvoeren van niet-WMO-onderzoek. Een materiële METC richt zich vooral op de beoordeling van voorgenomen onderzoek. Tijdens de uitvoering van onderzoek komt het slechts in het geweer in geval van amendementen en onverwachte

bevindingen die van invloed zouden zijn geweest op de oorspronkelijke materiële beoordeling als zij ten tijde hiervan bekend waren geweest. Een formele METC richt zich zowel op de beoordeling (controle) van voorgenomen onderzoek als op de doorlopende beoordeling (controle) van onderzoek. Anders dan materiële METC's past het bij de taak van formele METC's om site visits (ter controle van de correcte uitvoering van onderzoek) uit te voeren.

Het is de vraag of het goed is beide functies in één orgaan (de METC) te combineren. In het bijzonder is het voorstelbaar dat de noodzakelijke open dialoog tussen onderzoekers en METC's over de inkleuring van open normen en het gezag en de navolging van het uiteindelijke oordeel van de METC te lijden hebben, als aan METC's ook de taak van controleur wordt opgedragen. Erkende METC's die WMO-onderzoek beoordelen, hebben beide functies. Voor een deel zijn het materiële commissies die een (rechts)normvormende taak hebben. Voor een ander deel hebben ze ook (en in toenemende mate) een formele taak. Ten eerste zijn ze een schakel in de (rechts)normhandhaving omdat het uitvoeren van WMO-onderzoek zonder positief oordeel van een erkende METC strafbaar is gesteld. Ten tweede worden erkende METC's geacht te beoordelen / controleren of voorgenomen onderzoek voldoet aan een groot aantal gesloten normen. Ten derde hebben erkende METC's tijdens de uitvoering van onderzoek de taak de voortgang te controleren. De 'formelisering' van erkende METC's wordt verder versterkt door de Europese verordeningen met betrekking tot onderzoek met geneesmiddelen en medische hulpmiddelen, ten gevolge waarvan een deel van de medisch-wetenschappelijke toetsing die traditioneel in het kader van de registratie werd verricht, nu naar voren wordt verplaatst.

Het verdient aanbeveling de niet-WMO-toetsing materieel in te richten. Materiële normvorming en formele normhandhaving zijn wezenlijk verschillende dingen. Hiervoor is dan ook een ander soort organisatie nodig. Materiële normvorming gaat vooraf aan de formele normhandhaving, die pas kan plaatsvinden nadat een open materiële norm aan de hand van het te beoordelen onderzoek is ingekleurd. Wordt de niet-WMO-toetsing materieel ingericht, dan heeft de niet-WMO-commissie tot taak om onderzoekers behulpzaam te zijn bij het interpreteren van open materiële normen ten aanzien waarvan zij (of hun hulppersoneel) als zodanig geen bijzondere interpretatiedeskundigheid toekomt (ten gevolge waarvan de onderzoeker allicht omwille van het bereiken van het doel waarop hij gericht is (het vergaren van wetenschappelijke kennis) de betreffende normen eenzijdig inkleurt en de evenwichtige inkleuring ongeschikt maakt aan het hogere doel dat hem voor ogen staat). Dit zijn de open medisch-ethische normen. Dit laat onverlet dat de lokale CMO als materiële METC niet alleen medisch-ethische normen in haar beoordeling betreft, maar alleen voor zover dit noodzakelijk is voor de interpretatie van de open medisch-ethische normen. Een en ander betekent dat de

centrale toetsingsnormen voor de beoordeling van niet-WMO-onderzoek zijn: de minimaliseringsnorm, de proportionaliteitsnorm en de toestemmingsnorm. De beoordeling van de relevantie en de juiste methodologie van onderzoek slechts in de beoordeling worden betrokken voor zover de open medisch-ethische normen niet kunnen worden geïnterpreteerd zonder hierop acht te slaan. Technische normen zijn in geen geval toetsingsnorm.

Tegen de bovenstaande gedachtegang kan worden ingebracht dat het een medisch-ethische norm is dat (niet-WMO-)onderzoek waarbij een noemenswaardig belang van de onderzoekdeelnemers in het geding is, tip top in orde moet zijn en daarom integraal materieel getoetst moet worden. Zonder de geldigheid van de betreffende medisch-ethische norm te bestrijden is dit bij nader inzien toch geen argument voor integrale materiële toetsing. Waarborgen voor de integrale kwaliteit van een onderzoek kunnen elders (beter) worden belegd.

Wordt de bovenstaande overwegingen per soort onderzoek uitgewerkt dan levert dit het volgende beeld op:

- Onderzoek met identificerende patiëntgegevens
 - Toetsing is niet aan de orde als identificerende gegevens worden ingezien door een onderzoeker die lid is van het behandelteam en als zodanig al kennis heeft of kan hebben van de patiëntgegevens die nodig zijn voor het onderzoek. In dit geval ontbreekt een absolute toetsingsgrond - er wordt immers geen substantiële inbreuk gemaakt op het recht op privacy van de patiënt.
 - Worden identificerende patiëntgegevens door derden ingezien, dan is er wel sprake van een substantiële inbreuk op de privacy en ligt toetsplichtigheid in de rede. De vraag is of (gerichte) toestemming deze inbreuk kan repareren en de toetsplichtigheid kan opheffen. Het antwoord op deze vraag luidt op het eerste gezicht ontkennend. Net zo min als toestemming de met deelname aan een WMO onderzoek gepaarde belasting wegneemt, is dit hier het geval. Het feit dat een patiënt omwille van de wetenschap ermee akkoord gaat dat een onderzoeker zijn identificerende medische gegevens inziet, laat onverlet dat hij deze doorbreking van het beroepsgeheim als belastend kan ervaren. Mede ingegeven door pragmatische en beheersmatige redenen valt er evenwel ook wel iets te zeggen voor het ontbreken van toetsplichtigheid in dit soort gevallen. En in analogie hiervan: het ontbreken van

toetsplichtigheid onder de WMO bij eenvoudige verrichtingen als een extra venapunctie bij wilsbekwame proefpersonen.

- Onderzoek met gepseudonimiseerde patiëntgegevens
 - Worden via een geautomatiseerd zoekstelsel of handmatig door een lid van het behandelteam (niet indirect identificerende) patiëntgegevens ten behoeve van een concreet onderzoek aan een onderzoeker gepseudonimiseerd overgedragen, dan is er weliswaar sprake van de overdracht van persoonsgegevens, waarvoor de toepasselijke normen gelden, maar is toetsing niet aan de orde. De onderzoeker kan immers de identiteit van de patiënt niet achterhalen, zolang de pseudonimiseringsleutel maar wordt beheerd door de verstreckende behandelaar.
 - De beoordeling of er sprake is van deugdelijke pseudonimisering, verantwoord beheer van de pseudonimiseringsleutel en niet indirecte identificeerbaarheid is privacytechnisch van aard.

- Onderzoek met restlichaamsmateriaal van patiënten
 - Toetsing is aan de orde in het geval in (niet-geanonimiseerde) restmateriaal tot dan toe onbekende gegevens over de (toekomstige) gezondheidstoestand van de patiënt (of zijn bloedverwanten) gegenereerd kunnen worden.

- Onderzoek met bijzondere patiëntgegevens: beeldmateriaal
 - Voor onderzoek met beeldmateriaal in medische dossiers (MRI's ed) geldt mutatis mutandis hetzelfde als voor onderzoek met restmateriaal.

- Onderzoek waarin de onderzoeksdeelnemers aan extra (niet-WMO-plichtige) handelingen worden onderworpen of aan hen extra gedragingen worden opgelegd
 - Worden mensen voor deelname aan onderzoek met extra handelingen / gedragingen, dan is toetsing alleen aan de orde als door middel van het onderzoek tot dan toe onbekende gegevens over hun (toekomstige) gezondheidstoestand kunnen worden gegenereerd.