

## CCMO-richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

*Richtlijn van de centrale commissie mensgebonden onderzoek, de CCMO, krachtens artikel 24 van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, inzake de toetsingsprocedure voor de beoordeling van de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek (Richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling)*

### Hoofdstuk 1. Algemeen

#### 1. Begripsbepalingen

In deze richtlijn wordt verstaan onder:

- *bewijs dekking aansprakelijkheid*: een bewijs van een verzekering of andere waarborg van financiële zekerheid ter dekking van de aansprakelijkheid van de uitvoerder of de verrichter als bedoeld in artikel 7, negende lid WMO;
- *centrale commissie*: de commissie, bedoeld in artikel 14 WMO;
- *deelnemend centrum*: de Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen;
- *indiener*: degene die gemachtigd is om het onderzoeksdossier bij de CCMO of METC in te dienen om de validering en/of de beoordeling van het onderzoeksdossier te starten;
- *model onderzoekscontract (clinical trial agreement, CTA)*: een model voor een schriftelijke overeenkomst tussen de bij de financiering, opzet of uitvoering van het onderzoek betrokken partijen, ontwikkeld door een samenwerking van partijen die zijn verenigd in de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF), zoals gepubliceerd op de website van de CCMO;
- *oordelende toetsingscommissie*: de op grond van artikel 2, tweede lid, sub a of b WMO bevoegde medisch-ethische toetsingscommissie die belast is met de beoordeling van een onderzoeksdossier;
- *proefpersoneninformatie*: informatie die op basis van de in het vijfde, zesde en zevende lid van artikel 6 WMO aan de proefpersoon wordt verstrekt;
- *proefpersonenverzekering*: verzekering van schade door dood of letsel van de proefpersoon als bedoeld in artikel 7, eerste lid WMO;
- *onderzoeksdossier*: het onderzoeksprotocol en alle andere documenten die de oordelende toetsingscommissie nodig heeft om haar oordeel over een medisch-wetenschappelijk onderzoek te kunnen geven;
- *uitvoerder*: degene bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub g WMO;
- *verklaring geschiktheid onderzoeksinstelling (VGO)*: een verklaring (Deel A) betreffende de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek, ondertekend door of namens de raad van bestuur/directie van deze instelling, zoals opgenomen in bijlage I bij deze richtlijn;
- *Verordening (EU) nr. 536/2014*: Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PbEU 2014, L 158);
- *Verordening (EU) nr. 2017/745*: Verordening (EU) nr. 2017/745 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen, tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG, Verordening (EG) nr. 178/2002 en Verordening (EG) nr. 1223/2009, en tot intrekking van Richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EEG van de Raad (PbEU 2017, L 117);
- *Verordening (EU) nr. 2017/746*: Verordening (EU) nr. 2017/746 van het Europees Parlement en de Raad van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie (PbEU 2017, L 117);
- *verrichter*: degene bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub f, WMO;
- *wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen*: het onderzoek bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub n, WMO;
- *wetenschappelijk onderzoek*: het onderzoek bedoeld in artikel 1, eerste lid, sub b, WMO;
- *wetenschappelijk onderzoek met medisch hulpmiddelen*: een klinisch onderzoek waarop hoofdstuk VI van verordening (EU) nr. 2017/745 of een prestatiestudie waarop hoofdstuk VI van verordening (EU) nr. 2017/746 van toepassing is;
- *WMO*: de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*.



## **2. Reikwijdte van de richtlijn**

Deze richtlijn is van toepassing op de beoordeling van de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek, voor zover het onderzoek betreft dat valt onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, alsmede voor zover het klinisch geneesmiddelenonderzoek betreft dat valt onder de reikwijdte van de Verordening (EU) nr. 536/2014 (CTR), en voor zover het klinisch onderzoek betreft naar medische hulpmiddelen en medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek dat valt onder de reikwijdte van de Verordeningen (EU) nr. 2017/745 en (EU) nr. 2017/746, en voor zover het onderzoek in Nederland plaatsvindt.

In verband met de gefaseerde inwerkingtreding van de richtlijn is deze vooralsnog uitsluitend van toepassing op geneesmiddelenonderzoek dat valt onder de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en de (EU)verordening 536/2014.

## **3. Beoordelingscriteria**

De oordelende toetsingscommissie betreft de volgende aspecten in haar beoordeling van de geschiktheid van het deelnemende centrum voor de uitvoering van het onderzoek:

- a. de deskundigheid, bekwaamheid en ervaring van de lokale uitvoerders van het onderzoek;
- b. de geschiktheid van de faciliteiten ten aanzien van de voor het onderzoek daaraan te stellen eisen en de beschikbaarheid daarvan; en
- c. de verzekering of andere voldoende waarborg ter dekking van aansprakelijkheid van de verrichter of de uitvoerder.

## **Hoofdstuk 2. De toetsing van het onderzoeksdossier**

### **4. Beoordeling van het onderzoek**

1. De oordelende toetsingscommissie betreft in de beoordeling van een onderzoeksdossier omtrent de geschiktheid van het deelnemend centrum voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek, een door of namens de raad van bestuur/directie ondertekend deel A van de VGO die bij deze commissie is ingediend.
2. Deel A van de VGO wordt opgemaakt volgens het model als opgenomen in bijlage I bij deze richtlijn.

### **5. Beoordeling proefpersoneninformatie**

1. De oordelende toetsingscommissie betreft in de beoordeling van een medisch-wetenschappelijk onderzoek in beginsel slechts proefpersoneninformatie die is opgesteld volgens het standaardmodel proefpersoneninformatie. De oordelende toetsingscommissie kan proefpersoneninformatie die (deels) niet is opgesteld conform het model in haar beoordeling betrekken, indien de indiener gemotiveerd van het model is afgeweken.
2. Wijzigingen in de proefpersoneninformatie voor of ingegeven door deelnemende centra in gespreid uitgevoerd onderzoek kunnen door de oordelende toetsingscommissie niet in behandeling worden genomen, tenzij deze commissie van mening is dat de wijzigingen leiden tot een significante verbetering van de proefpersoneninformatie.
3. Het in lid 1 en 2 van dit artikel bepaalde is niet van toepassing voor in bijlagen bij de schriftelijke proefpersoneninformatie opgenomen centrum specifieke informatie, voor zover dit betrekking heeft op contactgegevens, de onafhankelijk deskundige en andere relevante lokaal specifieke informatie.

### **6. Beoordeling wijziging onderzoeksdossier**

Bij de beoordeling van substantiële wijzigingen in het onderzoek wordt alleen een daarop aangepaste VGO betrokken als de wijzigingen van dien aard zijn dat dit naar het oordeel van de oordelende toetsingscommissie een nieuwe verklaring geschiktheid onderzoeksinstelling rechtvaardigt. De beoordeling vindt dan op gelijke wijze als bedoeld in artikel 4 van de richtlijn plaats.

## **Hoofdstuk 3. Slotbepalingen**

### **7. Internationale regelingen**

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



---

## **8. Publicatie**

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

## **9. Overgangsregeling en inwerkingtreding**

Deze richtlijn treedt in werking met ingang van 1 november 2021 ten aanzien van de beoordeling van nieuwe dossiers betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen en de daarbij behorende amendementen die vanaf 1 november 2021 ter beoordeling worden ingediend. Voor de beoordeling van nieuwe dossiers betreffende medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen die vanaf 1 november 2021 worden ingediend vervangt deze gewijzigde richtlijn de Richtlijn Externe Toetsing (RET) 2012.

## **10. Titel**

Deze richtlijn wordt aangehaald als: Richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling.

*Den Haag, 14 oktober 2021*

*Namens de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek,  
J.M.A. van Gerven  
voorzitter*



## BIJLAGE I

### Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO)

#### Deel A – Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling

Met de ondertekening van Deel A verklaart de raad van bestuur/ directie dat haar onderzoekinstelling *geschikt is* om het beoogde onderzoek uit te voeren.

De ondertekende versie van Deel A wordt onderdeel van het indieningsdossier.

#### Gegevens onderzoek

*In te vullen door verrichter op basis van de onderzoeksprotocolversie die ingediend wordt bij de toetsende commissie, tenzij anders aangegeven.*

Onderzoeksnummer indieningsportaal: <ABR-nummer of EU clinical trial number>

Volledige titel onderzoek: <volledige titel onderzoek>

Naam onderzoekinstelling, plaats: <naam onderzoekinstelling> te <plaats>  
Afdeling(en)/ locatie(s): <afdeling(en)/ locatie(s)>

Naam lokale hoofdonderzoeker(s): <naam lokale hoofdonderzoeker(s)>

Rol onderzoekinstelling: Choose an item.

#### Bewijs dekking aansprakelijkheid<sup>1</sup>

De indiener van het onderzoekdossier levert bij de toetsende commissie een bewijs aan van dekking van aansprakelijkheid voor schade door dood of letsel van de proefpersoon van de:

- bovengenoemde instelling als uitvoerder en/of verrichter van het onderzoek, naam verzekeraar en polisnummer: <naam verzekeraar><polisnummer><sup>2</sup>
- verrichter van het onderzoek, naam verrichter: <naam verrichter><sup>3</sup>

*De raad van bestuur/ directie van hierboven genoemde instelling verklaart dat de onderzoeker(s) en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om dit onderzoek uit te voeren. Zij baseert zich hier op de afspraken zoals beschreven in Deel B waarin een overzicht is beschreven van de afspraken tussen hoofdonderzoeker en de betrokken afdelingen van de instelling over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek.*

#### Uitvoering van het onderzoek

Tot effectuering van de uitvoering van het onderzoek in deze instelling kan pas worden overgegaan *nadat* de oordelende toetsingscommissie het onderzoekdossier en de geschiktheid van deze instelling heeft beoordeeld en hierover een positief besluit heeft afgegeven én nadat het onderzoekscontract met de verrichter is getekend dan wel, bij het ontbreken van een onderzoekscontract, schriftelijke toestemming voor de uitvoering van het onderzoek is verleend door de RvB/directie.

Naam gemandateerd persoon RvB/ directie: <naam>

Functie gemandateerd persoon RvB/ directie: <functie>

Handtekening: \_\_\_\_\_ <plaats>, <DD/MMM/JJJJ>

<sup>1</sup> Een bewijs dekking aansprakelijkheid kan een aansprakelijkheidsverzekering zijn of een andere waarborg van financiële zekerheid, zoals een bankgarantie (artikel 7 lid 9 WMO). Het bewijs betreft **niet** de WMO-proefpersonenverzekering zoals bedoeld in artikel 7, eerste lid, van de WMO. Een bewijs van de uitvoerder of verrichter volstaat, maar het is aan de oordelende toetsingscommissie of zij een bewijs van zowel de uitvoerder als de verrichter onder specifieke omstandigheden nodig acht.

<sup>2</sup> Indien de instelling in een aansprakelijkheidsverzekering voorziet, hoeft het onderzoekdossier geen bewijs hiervan te bevatten. In dit geval volstaat de naam van de verzekeraar en het polisnummer. Dit geldt ook voor een instelling die niet alleen uitvoerder is, maar ook verrichter van het onderzoek.

<sup>3</sup> Draagt de verrichter, niet zijnde de instelling, zorg voor een bewijs dekking aansprakelijkheid? Dan moet dit bewijs altijd onderdeel uitmaken van het onderzoekdossier.



## **TOELICHTING BIJ DE RICHTLIJN INZAKE DE TOETSINGSPROCEDURE VOOR DE BEOORDELING VAN DE GESCHIKTHEID VAN EEN NEDERLANDSE (ONDERZOEKS)INSTELLING VOOR DE UITVOERING VAN EEN MEDISCH-WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK (RICHTLIJN TOETSING GESCHIKTHEID ONDERZOEKSINSTELLING)**

### **Achtergrond**

Met de komst in 1999 van een wettelijk kader voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is ook de behoefte ontstaan aan harmonisering van die beoordeling. Een belangrijk onderdeel daarbij betrof de toetsing van gespreid uitgevoerd onderzoek, ook wel multicenteronderzoek. Om te voorkomen dat verschillende (medisch-ethische) toetsingscommissies zich over hetzelfde onderzoeksvoorstel zouden buigen waar slechts één commissie bevoegd is daarover een wettelijk besluit uit te doen gaan, is in 2001 de multicenterrichtlijn gelanceerd, die is opgevolgd door de Richtlijn Externe Toetsing (RET). Daarin werd bepaald dat slechts één erkende medisch-ethische toetsingscommissie (METC) bevoegd is te oordelen. Dit is inmiddels in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen opgenomen, in artikel 2a. Daarnaast bepaalde de richtlijn hoe deze ene oordelende toetsingscommissie uitspraken kon doen over de uitvoerbaarheid in andere centra dan waaraan de commissie mogelijk verbonden was. Hiervoor moesten de verantwoordelijke bestuurders van deze centra een verklaring opstellen en afgeven, de lokale uitvoerbaarheidsverklaring.

Met deze werkwijze werd weliswaar in enige mate herhaalde toetsing voorkomen, maar deze heeft niet tot de gewenste harmonisatie geleid. In maart 2012 is hiertoe een aantal wijzigingen in de richtlijn doorgevoerd waarvan de introductie van de onderzoeksverklaring door het hoofd van de afdeling waar de lokale onderzoeker werkzaam is, de belangrijkste was.

Als gevolg van de wijziging van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, Staatsblad 2014, 477, is de richtlijn met ingang van 1 juli 2015 opnieuw gewijzigd.

Ondanks deze wijzigingen trad er voor de start van het onderzoek en na de goedkeuring door de oordelende toetsingscommissie nog steeds regelmatig vertraging op. In de praktijk werd deze veelal veroorzaakt doordat de toestemming van de raad van bestuur/directie om met de uitvoering van het onderzoek te mogen starten, te lang op zich liet wachten.

Aangezien het toevoegen van deelnemende instellingen bij multicenteronderzoek in Nederland gepaard bleef gaan met vertragingen, werd een nieuwe aanpak noodzakelijk. Deze noodzaak is door de komst van de Verordening (EU) nr. 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik, met daarbij een geharmoniseerde beoordeling van geneesmiddelenonderzoek in Europa, nog groter geworden.

### **Nieuwe Richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling per 1 november 2021**

#### ***Aanleiding***

Met ingang van 1 november 2021 wordt de RET 2012 (in eerste instantie alleen voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek) vervangen door de Richtlijn Toetsing geschiktheid onderzoeksinstelling. De belangrijkste aanleiding voor een nieuwe richtlijn is de ontwikkelde procedure Lokale Haalbaarheid in verband met het van toepassing worden van de Verordening (EU) nr. 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (European Clinical Trial Regulation (hierna ook te noemen: CTR) op 31 januari 2022.

De CTR heeft als doel het goedkeuringsproces voor geneesmiddelenonderzoek in de EU te harmoniseren en efficiënter te maken. De bedoeling van de CTR is dat de maximale doorlooptermijn van het totale toetsingsproces van geneesmiddelenonderzoek voor alle deelnemende centra in EU-landen, gelijk is.

Oprachtgevers dienen de aanvraag voor de medisch-ethische toetsing van hun geneesmiddelenonderzoek in via een centraal EU-webportaal, het Clinical Trial Information System (CTIS). De aanvraag bestaat uit een deel I (protocol, IB, IMPD) en deel II (nationale aspecten). Het deel I is voor alle betrokken lidstaten gelijk en wordt gezamenlijk beoordeeld. In geval van nationaal onderzoek wordt deel I alleen beoordeeld door de lidstaat waar de aanvraag is ingediend. Iedere lidstaat beoordeelt afzonderlijk deel II. Deel II bestaat onder meer uit de informatiebrief voor de deelnemer, wervingsteksten, vergoedingen, verzekering, privacy aspecten en geschiktheid onderzoeker en onderzoeksinstelling.

Net als de WMO schrijft de CTR voor dat de oordelende toetsingscommissie de geschiktheid van de onderzoekers en de Nederlandse deelnemende onderzoeksinstellingen beoordeelt. Dit geldt overigens



ook voor Verordeningen (EU) nr. 2017/745 (Medical Device Regulation; MDR) en (EU) nr. 2017/746 (In Vitro Diagnostics Regulation, IVDR).

### **Procedure Lokale Haalbaarheid en Verklaring geschiktheid onderzoekinstelling (VGO)**

De huidige procedure voor de beoordeling van de geschiktheid van de onderzoekinstelling middels een door de toetsingscommissie te beoordelen onderzoeksverklaring, leidt er nog steeds regelmatig toe dat onderzoek vaak pas geruime tijd na goedkeuring van de toetsingscommissie kan starten. Om in lijn met het doel van de CTR een snellere start van klinisch geneesmiddelenonderzoek te bewerkstelligen is door de Dutch Clinical Research Foundation (DCRF) in samenwerking met de CCMO en betrokken veldpartijen een nieuwe procedure lokale haalbaarheid ontwikkeld. De nieuwe werkwijze zorgt ervoor dat de haalbaarheid in de deelnemende instellingen al in gang is gezet vóórdat de toetsingscommissie het onderzoeksdossier beoordeelt, in plaats van – zoals nu – daarna.

De procedure voorziet in een parallelle procedure van de lokale processen in de deelnemende instellingen en de medisch-ethische toetsing van het onderzoeksdossier. Van de nieuwe procedure maakt deel uit een verklaring van de raad van bestuur c.q. directie van een (zorg)instelling die voorafgaand aan het toetsingsproces aan de opdrachtgever van het onderzoek wordt afgegeven: de Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling (VGO). Deel A van deze verklaring vervangt de huidige onderzoeksverklaring.

De VGO bestaat uit twee delen, Deel A en Deel B. In Deel A verklaart de instellingsleiding dat de onderzoeker(s) en instelling beschikken over voldoende expertise en voorzieningen om het betreffende onderzoek uit te voeren. Zij baseert zich hierbij op Deel B met bijlagen, waarin een overzicht is opgenomen van de afspraken tussen de opdrachtgever en de betrokken afdelingen van de instelling over de lokale uitvoerbaarheid van het onderzoek. Zie hiervoor ook de nadere informatie over de procedure Lokale Haalbaarheid op de website van de Dutch Clinical Research Foundation: <https://dcrfonline.nl/>. Een equivalent van Deel B, bijvoorbeeld een overzicht van deze afspraken die zijn vastgelegd in een ander registratie(systeem) dan het deel B-formulier, volstaat ook. Deel B dient als basis en bevat algemene informatie over het onderzoek en een overzicht van de noodzakelijke verrichtingen die nodig zijn voor het onderzoek. Aan de hand van de informatie in Deel B van de VGO kan bepaald worden of het onderzoek in de instelling kan worden uitgevoerd. Deel B is bedoeld voor intern gebruik binnen de instelling. Voor de indiening van het onderzoeksdossier bij de oordelende toetsingscommissie is alleen een getekend Deel A van belang. Deel B van de VGO maakt daarmee dus geen deel uit van het bij de oordelende commissie in te dienen onderzoeksdossier. Parallel aan de beoordeling van het onderzoeksdossier door de toetsingscommissie werken de deelnemende centra de (operationele en financiële) lokale processen verder uit.

Deze richtlijn sluit aan bij de nieuwe procedure Lokale Haalbaarheid van de DCRF. Daartoe is in deze richtlijn de bestaande onderzoeksverklaring vervangen door (Deel A van) de Verklaring Geschiktheid Onderzoekinstelling.

## **Artikelsgewijze toelichting**

### **1. Begripsbepalingen**

– *centrale commissie*: bedoeld wordt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).  
– *deelnemend centrum*: de Nederlandse (onderzoeks)instelling waar of van waaruit één of meerdere verrichtingen ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvindt/en, voor zover het onderwerpen van de proefpersoon aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze deel uitmaakt van deze verrichtingen; met een deelnemend centrum wordt gelijkgesteld de praktijk waarin één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg hun beroep uitoefenen.

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

Ook als deelnemend centrum wordt aangemerkt de praktijk waarbinnen één of meer beroepsbeoefenaren in de individuele gezondheidszorg werken, waarmee met name wordt bedoeld op huisartsen- of verloskundigenpraktijken. Ook kan gedacht worden aan een of meer vrijgevestigde specialisten werkzaam in een maatschapsverband al dan niet werkzaam binnen een (onderzoeks)instelling. Wanneer een instelling bij bepaald onderzoek betrokken is, wordt die instelling niet per definitie als deelnemend centrum aangemerkt. Voorbeelden hiervan zijn de volgende:

- De handelingen in het kader van het onderzoek in die instelling vinden niet bij de proefpersoon plaats. Hiervan is sprake als het gaat om een laboratorium waar alleen bloed- of weefselmonsters worden onderzocht.
- De verrichtingen in het kader van het onderzoek zijn niet aan te merken als het aan handelingen onderwerpen van of het opleggen van een gedragswijze aan de proefpersoon. Het gaat om die delen van het onderzoek die zelfstandig gezien niet onder de reikwijdte van de WMO vallen. Dit



kan zich voordoen wanneer de proefpersoon, los van andere delen van het onderzoek, in een speciaal daarvoor uitgezochte instelling bijvoorbeeld alleen een vragenlijst moet invullen (waarbij de vragenlijst op zichzelf niet als een WMO-plichtig onderdeel van het onderzoek kan worden aangemerkt). Ook bijvoorbeeld de huisartsenpraktijk waar patiënten wordt gewezen op onderzoek dat in een andere instelling wordt uitgevoerd, is geen deelnemend centrum.

- Uit de formulering van de tekst in de definitiebepaling: “of van waaruit”, volgt dat een deelnemend centrum de verrichtingen in het kader van het onderzoek kan laten plaatsvinden in een ander centrum. Indien de feitelijke uitvoering van een of meer onderzoekshandelingen in opdracht van een deelnemend centrum in een ander centrum plaatsvindt én als het om handelingen gaat die in dit andere centrum ook in het kader van de reguliere zorg uitgevoerd worden, hoeft dit andere centrum niet als deelnemend centrum aangemerkt te worden. In deze situatie moeten in ieder geval tussen de instellingen afspraken zijn gemaakt over de waarborgen ter zake van de kwaliteit van de uitvoering van de verrichtingen door het andere centrum en dient vastgelegd te zijn op welke wijze de dekking van eventuele aansprakelijkheid is geregeld. Als voorbeeld kan in deze context worden genoemd de situatie dat een onderzoekshandeling bestaat uit het afnemen van bloed in lokale bloedprikcentra. De oordelende toetsingscommissie kan zich voor de vaststelling dat bovengenoemde afspraken zijn vastgelegd baseren op de mededelingen hieromtrent in het onderzoeksdossier. Indien hierover enige twijfel bestaat kan de commissie te allen tijde besluiten om de documenten waarin deze afspraken zijn neergelegd op te vragen, dan wel alsnog besluiten dat een VGO dient te worden overgelegd. Overigens rust er ingevolge de WMO op zowel de verrichter als de instelling waar de onderzoekshandelingen hebben plaatsgevonden een medeaansprakelijkheid als de uitvoerder aansprakelijk is voor schade van de proefpersoon.
- Indien het uitvoeren van een onderzoekshandeling geschiedt in de thuissituatie van de deelnemer aan het onderzoek, is geen sprake van een deelnemend centrum.
- Ten aanzien van instellingen waar enkel sprake is van werving van de proefpersoon, geldt dat de werving als zodanig wel door de oordelende METC dient te worden getoetst, maar dat van de beoordeling van de geschiktheid van de instelling ten aanzien van die werving geen sprake hoeft te zijn, zodat een dergelijke instelling niet als deelnemend centrum hoeft te worden beschouwd.

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

– *Verklaring geschiktheid onderzoeksinstelling*: een verklaring ten aanzien van de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek in die instelling, bestaande uit deel A en deel B (inclusief de bijlagen). Een getekend Deel A van de verklaring wordt volgens de inhoud van de bij deze richtlijn gevoegde bijlage I opgesteld en dient te zijn getekend door de raad van bestuur of de directie van de deelnemende instelling, dan wel door een persoon die daartoe door de raad van bestuur of directie gemachtigd is. Met de ondertekening van Deel A verklaart de raad van bestuur/ directie dat haar onderzoeksinstelling geschikt is om het beoogde onderzoek uit te voeren. Hiervoor baseert zij zich op de inhoud van Deel B (inclusief de bijlagen), waarin de informatie over het finale onderzoeksprotocol door de verrichter op een geharmoniseerde manier is aangeleverd. Alleen de ondertekende versie van Deel A is onderdeel van het onderzoeksdossier dat bij de oordelende toetsingscommissie ingediend wordt. Deze richtlijn heeft daarmee ook alleen betrekking op dit deel van de VGO.

Deel A ondersteunt de commissie bij de beoordeling van de geschiktheid van een Nederlandse (onderzoeks)instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek op grond van het bepaalde in artikel 3, eerste lid, sub f, van de WMO en de vergelijkbare bepalingen hieromtrent in de CTR<sup>4</sup>. In deel A is een voorwaardelijkheidsclausule opgenomen die ondertekening van deel A koppelt aan het (model)onderzoekscontract én aan het positieve oordeel van de oordelende toetsingscommissie. Dit betekent dat pas na het tekenen van het onderzoekscontract en nadat de oordelende commissie zich positief over het onderzoek heeft uitgesproken, het onderzoek daadwerkelijk van start kan gaan. In de praktijk zal niet in alle gevallen sprake zijn van een onderzoekscontract tussen de bij het onderzoek betrokken partijen. Doorgaans wordt er geen onderzoekscontract opgesteld in de situatie waarin sprake is van monocenteronderzoek waarbij de instelling tevens opdrachtgever is van het onderzoek. In een dergelijk geval dient ook gebruik te worden gemaakt van de VGO maar kan de instellingsleiding door middel van een separate schriftelijke verklaring, en onder de voorwaarde dat de oordelende toetsingscommissie een positief oordeel over het onderzoek geeft, haar toestemming geven voor de start van het onderzoek.

Uitgangspunt is dat een toetsingscommissie bij haar initiële beoordeling in alle gevallen gebruikmaakt van een getekend Deel A en daarvan niet kan afzien. Deze mogelijkheid bestaat in bepaalde gevallen wel bij de indiening van een substantieel amendement. Zie hiervoor de toelichting onder 6.

– *oordelende toetsingscommissie*: dit kan een erkende METC zijn (artikel 2 lid 2 sub a WMO) of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (artikel 2 lid 2 sub b WMO).

<sup>4</sup> De CTR, MDR en IVDR kennen vergelijkbare bepalingen. Zie ook de toelichting onder 3 en bijbehorende voetnoot.



– *onderzoeksdossier*: artikel 1, eerste lid, sub d WMO omschrijft wat onder ‘onderzoeksprotocol’ moet worden verstaan. Het onderzoeksdossier, waaronder het onderzoekprotocol wordt geacht alles te omvatten wat een medisch-ethische toetsingscommissie nodig heeft om tot een oordeel te kunnen komen. Een deel van deze informatie zal, voor wat betreft aspecten van de geschiktheid van het deelnemend centrum voor de uitvoering van het onderzoek, volgen uit de verklaring geschiktheid onderzoekinstelling (vgl artikel 4 van de richtlijn).

## **2. Reikwijdte van de richtlijn**

Hoewel de procedure Lokale haalbaarheid en daarmee de VGO in eerste instantie zijn ontwikkeld voor toepassing onder de geneesmiddelenverordening en dus zijn gericht op gebruik bij klinisch geneesmiddelenonderzoek *na* de ingangsdatum van de Verordening (EU) nr. 536/2014 (CTR), heeft de CCMO in overleg met de DCRF besloten om de procedure en de VGO omwille van redenen van eenduidigheid en efficiëntie toe te passen voor *al* het WMO-plichtige onderzoek voor zover dat in Nederland uitgevoerd wordt en op onderzoek dat valt onder de reikwijdte van de Verordening (EU) nr. 2017/745 (MDR) als onder de Verordeningen (EU) nr. 536/2014 (CTR) en (EU) nr. 2017/746 (IVDR).

Hoewel de reikwijdte van de richtlijn dus breed is treedt de richtlijn in eerste instantie alleen voor geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO en de CTR in werking. Voor wat betreft het geneesmiddelenonderzoek onder de CTR loopt het bereik van deze richtlijn vooruit op het van toepassing worden hiervan binnen een korte termijn na 1 november 2021. Het overige WMO-plichtige onderzoek en het onderzoek dat onder de reikwijdte valt van de MDR en de IVDR zal later volgen. Zie hiervoor verder de toelichting onder het kopje: *Overgangsregeling en inwerkingtreding*.

## **3. Beoordelingscriteria**

De aspecten die de oordelende toetsingscommissie door middel van het getekende Deel A van de VGO in haar beoordeling betreft, betreffen de geschiktheid van de instelling waar het onderzoek uitgevoerd wordt en zijn terug te voeren op de toetsingscriteria zoals neergelegd in artikel 3, eerste lid, sub f, van de WMO. Ook de CTR, MDR en IVDR bevatten criteria van gelijke strekking<sup>5</sup>. Het gaat dan om bepalingen op grond waarvan de commissie de geschiktheid van de lokale faciliteiten en de deskundigheid, vaardigheid en ervaring van de betrokken onderzoeker(s) in haar beoordeling betreft. Bij de beoordeling van de geschiktheid van de onderzoekers en faciliteiten moet er rekening mee worden gehouden dat:

- sprake is van deskundigheid en bekwaamheid van de onderzoekers en ondersteunend personeel in het deelnemend centrum;
- alle personen die beroepsmatig een bijdrage moeten leveren aan het onderzoek over het onderzoeksprotocol zijn of worden ingelicht;
- de instelling waar het onderzoek zal worden uitgevoerd in staat is tot gedegen uitvoering van het onderzoek.

De geschiktheid van de hoofdonderzoeker dient separaat door de oordelende toetsingscommissie te worden beoordeeld aan de hand van een te overleggen curriculum vitae. Naast deze aspecten dient de oordelende toetsingscommissie te bezien of er voldoende waarborgen aanwezig zijn voor de dekking van de aansprakelijkheid als gevolg van het onderzoek van de verrichter of van de uitvoerder van het onderzoek, zoals bedoeld in artikel 7, lid 9, van de WMO. Ook de CTR, MDR en IVDR bevatten bepalingen<sup>6</sup> op grond waarvan de lidstaten erop toe moeten zien dat er regelingen zijn voor vergoedingen van schade die is geleden door een proefpersoon als gevolg van deelname aan een klinisch onderzoek op hun grondgebied. De specifieke vorm van deze regeling wordt overgelaten aan het nationale recht van de betreffende lidstaat.

De aansprakelijkheidsdekking kan worden geregeld via een aansprakelijkheidsverzekering of door middel van een andere waarborg van financiële zekerheid. In de praktijk wordt de dekking in vrijwel alle gevallen via een verzekering geregeld. In het geval de ‘eigen’ instelling (als uitvoerder en/of verrichter) in een aansprakelijkheidsverzekering voorziet, kan worden volstaan met een verklaring in Deel A van de VGO van de aanwezigheid van deze verzekering, onder vermelding van de naam van de verzekeraar en het polisnummer. Er hoeft dan geen separaat bewijs van de aansprakelijkheidsverzekering bij de toetsende commissie te worden ingediend. Dit ligt anders bij een onderzoek waarbij bijvoorbeeld een farmaceutisch bedrijf als verrichter zorgdraagt voor de aansprakelijkheidsverzekering. Bij de oordelende toetsingscommissie zal in dat geval een bewijs van deze verzekering moeten worden ingediend. Overigens kan deze commissie in geval van gerede twijfel over de aanwezigheid van een adequate aansprakelijkheidsdekking, in alle gevallen om een bewijs van een dergelijke dekking vragen. Hoewel in artikel 7, lid 9 van de WMO is vermeld dat een bewijs van dekking van aansprakelijkheidsdekking van of de uitvoerder of de verrichter volstaat, staat het de commissie

<sup>5</sup> Artikel 7, lid 1, sub e en f, juncto artikelen 49 en 50 CTR; artikel 71 lid 3 juncto artikel 78 lid 10, juncto punt 1.13, hoofdstuk 2 van Bijlage XV, MDR en artikel 67 lid 3, sub e, juncto artikel 74 lid 3, juncto punt 1.13, hoofdstuk 1 van Bijlage XIV, IVDR

<sup>6</sup> Artikel 76 CTR, artikel 69 MDR en artikel 65 IVDR.





tevens vrij om in bepaalde gevallen van beide partijen een bewijs van dekking van aansprakelijkheid te vragen.

Ten aanzien van de in lid 9 van artikel 7 WMO bedoelde aansprakelijkheidsdekking, geldt dat deze moet worden onderscheiden van de WMO-proefpersonenverzekering als bedoeld in artikel 7, lid 1, van de WMO. Bij deze dekking van door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon, worden specifieke polissen en certificaten afgegeven en dient de toepasselijkheid per onderzoek te worden vastgesteld. Daarbij vormt de proefpersonenverzekering een vangnet dat in veel gevallen breder is dan een reguliere aansprakelijkheidsdekking, doordat aansprakelijkheid als voorwaarde voor schadevergoeding op basis van de proefpersonenverzekering ontbreekt. Het gaat hier om een verplichting van de verrichter van het onderzoek om ervoor zorg te dragen dat de schade voor alle aan het onderzoek deelnemende proefpersonen in Nederland door een en dezelfde verzekeringsovereenkomst is gedekt. Bij onderzoek dat in meerdere centra wordt uitgevoerd, is het dus niet mogelijk om een proefpersonenverzekering per deelnemend centrum af te sluiten. Daarmee is de WMO-proefpersonenverzekering niet locatie specifiek en maakt deze geen deel uit van de toetsing van Deel A van de VGO.

#### **4. Beoordeling van het onderzoek**

. Het deel van het besluit dat betrekking heeft op de geschiktheid van de instelling wordt met name gebaseerd op de waardering van het getekende Deel A van de VGO van het betreffende deelnemende centrum. De oordelende toetsingscommissie kan alleen een getekend Deel A accepteren dat is opgesteld conform het model in Bijlage I van deze richtlijn. Hiermee is zeker gesteld dat de juiste aspecten van geschiktheid van de instelling in de beoordeling betrokken worden en deze gebaseerd zijn op de informatie in het bijbehorende Deel B inclusief de bijlagen. De motivering van het oordeel dient immers alle meegewogen aspecten van de geschiktheid van de deelnemende centra voor de uitvoering van het onderzoek te omvatten. Uitgangspunt is dat de oordelende toetsingscommissie voor de beoordeling van deze geschiktheid in alle gevallen gebruikmaakt van een getekend Deel A van de VGO.

De oordelende toetsingscommissie is verantwoordelijk voor de inhoud van het definitieve besluit. Deze verantwoordelijkheid strekt zich uit tot alle aspecten van het oordeel, dus ook over de beoordeling van Deel A van de VGO. Een zorgvuldige en weloverwogen beslissing conform artikel 3.2 van de Algemene wet bestuursrecht (Awb) veronderstelt dat het oordelende bestuursorgaan zich ervan vergewist dat de verklaring op een zorgvuldige wijze tot stand is gekomen. Tegelijk is de verantwoordelijkheid van de oordelende toetsingscommissie uiteraard beperkt tot de bestuurlijke oordeelsvorming. De commissie moet ervoor zorgen dat er een zorgvuldig en weloverwogen oordeel tot stand komt. Aangenomen moet worden dat later optredende misstanden, bijvoorbeeld omdat een bepaalde instelling toch niet voldoende toegerust blijkt om het onderzoek te faciliteren, geen aansprakelijkheid oplevert voor de oordelende toetsingscommissie, wanneer zij voor de beoordeling van de geschiktheid van de instelling voor de uitvoering van het onderzoek in alle redelijkheid en zorgvuldigheid op het getekende Deel A van de VGO heeft kunnen vertrouwen. De verrichter (opdrachtgever) is eindverantwoordelijk voor een deugdelijke opzet en uitvoering van het onderzoek in alle deelnemende instellingen.

#### **5. Beoordeling proefpersoneninformatie**

De bepaling over de beoordeling van de proefpersoneninformatie in deze richtlijn maakt strikt genomen geen deel uit van de beoordeling van de geschiktheid van de deelnemende instelling voor de uitvoering van het onderzoek, maar is gericht op de harmonisatie van de beoordeling van de proefpersoneninformatie in medisch-wetenschappelijk onderzoek dat in meer dan een centrum in Nederland wordt uitgevoerd. Net als bij de beoordeling van de geschiktheid van de instelling is ook hier van belang dat er geen vertraging optreedt in de maximale doorlooptermijn van het totale toetsingsproces doordat de toetsingscommissie verschillende versies van het proefpersoneninformatieformulier (PIF) moet gaan beoordelen.

De oordelende toetsingscommissie is gehouden bij de beoordeling één hoofdtekst voor alle deelnemende centra te beoordelen, waarbij locatiespecifieke informatie die per deelnemend centrum kan verschillen in een aparte bijlage dient te zijn opgenomen. De hoofdtekst van de proefpersoneninformatie moet opgesteld worden overeenkomstig het Model proefpersoneninformatie dat is opgenomen op de CCMO-website.

Dit model dient als maatstaf te worden gehanteerd bij de beoordeling door de toetsingscommissie van de ingediende informatiebrief voor de proefpersoon. Afwijkingen van het model kunnen slechts in een beperkt aantal gevallen gemotiveerd, en alleen voor studie specifieke onderdelen van de informatie, door de oordelende toetsingscommissie geaccepteerd worden. Achtergrond is de onwenselijkheid dat naar eigen inzicht en voorkeur per centrum steeds voorstellen voor wijziging van de hoofdtekst worden aangedragen en moeten worden beoordeeld.



Uitgangspunt is dat de beoordeling van de hoofdtekst tot één uniform goedgekeurde proefpersonen-informatie leidt, zodat deze in alle centra kan worden gebruikt, en alle deelnemers op gelijke wijze over de hoofdlijnen van het onderzoek worden geïnformeerd. Ook de begrijpelijkheid voor de deelnemende proefpersonen, speelt hierbij een belangrijke rol. Op basis van deze informatie moeten zij immers in staat worden geacht om niet alleen een weloverwogen beslissing te kunnen nemen over deelname aan het onderzoek, maar bijvoorbeeld ook over de mogelijke gevolgen van hun privacy zoals opgenomen in sectie 10 van het model proefpersoneninformatie.

## **6. Beoordeling wijzigingen onderzoeksdossier**

Bij de beoordeling door de oordelende toetsingscommissie van substantiële wijzigingen in het onderzoekdossier is het vragen van een nieuw getekend Deel A van de VGO in principe niet meer aan de orde. De geschiktheid van de betreffende instelling is immers al beoordeeld bij de initiële indiening.

Alleen als een wijziging van het onderzoeksdossier naar het oordeel van de oordelende toetsingscommissie mogelijk consequenties heeft voor het bepalen van de geschiktheid van (een van) de deelnemende centra, kan zij vragen een nieuw getekend Deel A van de VGO van het betreffende deelnemend centrum te overleggen. Een toevoeging van een nieuw deelnemend centrum is een substantiële wijziging waarin in alle gevallen een nieuwe VGO Deel A moet worden ingediend. Het indienen van een nieuwe VGO Deel A is echter niet aan de orde bij een wijziging van de hoofdonderzoeker, omdat de commissie dan op basis van een nieuw te overleggen cv kan oordelen of hieruit de benodigde deskundigheid en bekwaamheid genoegzaam blijkt.

Bij de indiening van het substantiële amendement dient de indiener nader te onderbouwen waarom de indiening van Deel A van de VGO achterwege is gelaten. Het blijft echter te allen tijde de bevoegdheid van de oordelende toetsingscommissie om te bepalen dat door de wijziging zodanige aspecten in de zin van deze richtlijn aan de orde zijn, die het vragen om een nieuw getekend Deel A van de VGO rechtvaardigen.

## **7. Nationale en internationale regelgeving**

Deze richtlijn doet niet af aan hogere regelgeving. Hoewel dit voor zich spreekt, is voor de duidelijkheid in artikel 7 van de richtlijn opgenomen dat de richtlijn verplichtingen die voortvloeien uit nationale en internationale bindende regelingen, onverlet laat. Te denken valt dan met name aan de EU-verordeningen nr. 536/2014, nr. 2017/745 en nr. 2017/746.

Deze richtlijn beoogt echter uitsluitend invulling te geven aan de toetsingsprocedure voor de beoordeling van de geschiktheid van de deelnemende instelling voor de uitvoering van een medisch-wetenschappelijk onderzoek en is in overeenstemming met de betreffende bepalingen hieromtrent in de genoemde verordeningen.

## **9. Overgangsregeling en inwerkingtreding**

Deze gewijzigde richtlijn is van toepassing op nieuwe onderzoeksdossiers betreffende geneesmiddelen die vanaf 1 november 2021 bij de oordelende toetsingscommissie worden ingediend. De richtlijn is eveneens van toepassing op amendementen van deze onderzoeksdossiers voor zover de geschiktheid van de deelnemende instelling(en) als bedoeld in deze richtlijn naar het oordeel van de commissie in het geding is. Om ervaring op te doen met het gebruik van de VGO is in onderling overleg met de betrokken veldpartijen besloten om hiermee niet te wachten tot het van toepassing worden van de CTR op 31 januari 2022. Gedurende de periode tussen 1 december 2020 en 1 november 2021 konden alle opdrachtgevers kiezen of ze voor de toetsing van de geschiktheid van de deelnemende onderzoeksinstellingen gebruikmaken van de onderzoeksverklaring of van de VGO. Daarna is gekozen voor een gefaseerde inwerkingtreding.

De gefaseerde inwerkingtreding houdt in dat met ingang van 1 november 2021 het gebruik van de VGO, middels deze aangepaste richtlijn, verplicht is voor al het geneesmiddelenonderzoek dat valt onder de reikwijdte van de WMO én (vooruitlopend op het van toepassing worden van de (EU) verordening nr. 536/2014) voor het geneesmiddelenonderzoek dat onder de reikwijdte van deze verordening valt.

Deze verplichting geldt voorts nog niet voor ander onderzoek (niet-geneesmiddelenonderzoek) dat onder de WMO, de (EU-) verordening nr. 2017/745 en/of (EU-) verordening nr. 2017/746 valt. Deze richtlijn is ook niet van toepassing op amendementen die betrekking hebben op onderzoeksdossiers die vóór 1 november 2021 bij een oordelende toetsingscommissie zijn ingediend. De Richtlijn Externe Toetsing 2012 en de bijbehorende onderzoeksverklaring, blijft tot een nader te bepalen tijdstip op zodanig onderzoek van toepassing. Wel is het voor dit onderzoek mogelijk om vrijwillig van de VGO gebruik te maken.