

# **Medisch-ethische toetsingscommissies (METC's)**

## **Inleiding**

De medisch-ethische toetsingscommissie (METC) beoordeelt de ethische aanvaardbaarheid van wetenschappelijk onderzoek voordat deelnemers in een onderzoek kunnen worden opgenomen. Daarnaast onderzoekt de METC bepaalde aan het onderzoek gerelateerde financiële en wetenschappelijke aspecten.

## **Gezag, rol en mandaat van medisch-ethische toetsingscommissies**

De structuur, juridische status en werkwijze van METC's variëren per land. METC's worden doorgaans ingesteld door een overheid of een institutionele autoriteit (zoals een ziekenhuis, onderzoeksinstelling of universiteit).

In sommige gevallen kunnen METC's worden ingesteld door private organisaties, maar deze moeten mogelijk publiekelijk verantwoording afleggen (bijv. door accreditatie). Er zijn weinig aanwijzingen die erop duiden dat de kwaliteit van een ethische beoordeling zoals uitgevoerd door private METC's afwijkt van die vastgesteld door een publieke instelling of organisatie.

METC's zorgen voor het welzijn, de veiligheid en de bescherming van personen die aan klinisch onderzoek deelnemen. Om dit te bereiken is eerst een ethische beoordeling en een gunstig oordeel noodzakelijk voordat het onderzoek van start kan gaan; ook wordt lopend onderzoek continu gemonitord.

## **Onafhankelijkheid van METC's en commissieleden**

METC's moeten onafhankelijk zijn van sponsors, financiers, onderzoekers en gevrijwaard blijven van ongepaste beïnvloeding (bijv. politiek, institutioneel, professioneel of commercieel). Dit garandeert dat het belang van de onderzoeksdeelnemers vooropstaat.

Onafhankelijkheid van METC's is lastig te bereiken. Het vereist een juiste verantwoordelijkheid (d.w.z. ervoor zorgen dat de juiste mensen verantwoordelijk zijn) en een evenwichtige samenstelling van de commissie (d.w.z. zorgen voor een juiste combinatie van deskundigen die erbij betrokken zijn). METC-leden mogen geen conflicterende belangen hebben of deze moeten op de juiste manier zijn geregeld en vermeld. METC-leden voor wie conflicterende belangen gelden, kunnen niet deelnemen aan beslissingen inzake een specifiek onderzoeksprotocol.

## **Samenstelling en operationele aspecten**

Een METC bestaat meestal uit leden die samen beschikken over de kwalificaties en ervaring om een adequate beoordeling te garanderen van de ethische, wetenschappelijke, medische en financiële aspecten van een onderzoek. In veel landen zijn niet-wetenschappelijke leden een vereiste. Leden moeten door de erkende autoriteit volgens een vaste procedure voor een vaste termijn worden benoemd. Voor advies over een project kan de METC ervoor kiezen deskundigen van buitenaf uit te nodigen die geen commissieleden zijn.

## **Correct samengestelde METC's en standaard**

## **operationele procedures (SOP's).**

METC's moeten zorgen dat hun schriftelijke procedures voldoen aan zowel nationale, lokale en/of institutionele eisen als aan hun eigen SOP's.

In sommige landen moet volgens de richtlijnen en voorschriften de operationele procedure van een METC het volgende omvatten:

- Hoe bijeenkomsten verlopen;
- Hoe aanvragen voor voorstellen moeten worden beoordeeld;
- Hoe de METC besluiten neemt tijdens aangekondigde bijeenkomsten, zoals het minimum-quorum (d.w.z. het minimale aantal personen dat aanwezig moet zijn en moet stemmen om een besluit te nemen);
- Bijzonderheden van de procedure voor een ethische beoordeling;
- Een voorschrift dat geen deelnemer in het onderzoek mag worden opgenomen voordat de METC haar gunstige advies schriftelijk over het onderzoek heeft uitgebracht;
- De plicht van de onderzoeker om eventuele aanzienlijke protocolwijzigingen of veiligheidskwesties onmiddellijk te melden aan de METC, waaronder ernstige en onverwachte bijwerkingen (AE's).

## **Ethisch overleg en besluitvorming**

### **Ethisch overleg**

Ethisch overleg verwijst naar de zorgvuldige afweging en bespreking van klinisch onderzoek, waarbij rekening moet worden gehouden met de principes en waarden van onderzoeksethiek volgens desbetreffende lokale en internationale richtlijnen. Alle documentatie die relevant is voor het onderzoek, moet door de METC voorafgaand aan de discussie worden onderzocht; elk lid moet aan de discussie bijdragen en zijn/haar expertise en perspectieven inbrengen.

## **Tot een besluit komen**

In het ideale geval komt de METC tot een advies dat volgens alle leden ethisch bevredigend is (consensus). Dit besluit is geldig op voorwaarde dat het voortkomt uit overleg dat eerlijk, rechtvaardig en met feiten ondersteund is en volgens SOP's is gevoerd.

Een besluit nemen door te stemmen, in plaats van consensus bereiken, moet beperkt blijven tot uitzonderlijke omstandigheden omdat stemmen voorrang geeft aan het aantal personen dat een bepaalde mening heeft maar geen rekening houdt met de redenering achter deze meningen.

## **Tegenstem of stemonthouding**

Als men tot een besluit is gekomen dat niet door alle leden wordt geaccepteerd, moet het aantal personen dat zich van stemming onthoudt of het niet eens is met het meerderheidsbesluit, worden vastgelegd.

## **'Due process' (juridisch correcte procedure)**

'Due process' houdt in dat de METC onpartijdig is en alleen een besluit neemt tijdens aangekondigde bijeenkomsten waarbij sprake is van een quorum (minimum aantal aanwezige stemgerechtigden). Alleen leden die betrokken zijn bij het overleg, hebben een stem bij de besluitvorming; onderzoekers en sponsors moeten een eerlijke kans krijgen om hun mening te geven (hoewel ze niet kunnen deelnemen aan het overleg en het besluitvormingsproces).

Een besluit (gunstig of ongunstig) moet schriftelijk worden meegedeeld aan de aanvrager en de betreffende autoriteiten. De METC moet relevante verslagen van zijn besluiten en SOP's bewaren en beschikbaar kunnen stellen.

# Follow-up van lopend onderzoek

METC's herbeoordelen met regelmatige tussenpozen onderzoek dat al is goedgekeurd; de frequentie hiervan verschilt per METC. Dit wordt gebaseerd op het risiconiveau van het project voor de deelnemers. Als onderdeel van het continue beoordelingsproces komen mogelijk de volgende voorbeelden in aanmerking voor follow-up door de METC:

- Aanzienlijke protocolwijzigingen die waarschijnlijk een aanmerkelijke impact hebben op de veiligheid of de lichamelijke of geestelijke integriteit van de deelnemers, of op de wetenschappelijke waarde van het onderzoek waar van toepassing, in combinatie met een bijgewerkte baten-risicobeoordeling
- Onverwachte bijwerkingen en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de uitvoering van het onderzoek of het product dat wordt onderzocht

## Het doel van continue ethische beoordeling

Continue beoordeling heeft tot doel vast te stellen of het onderzoek in overeenstemming met het goedgekeurde protocol wordt uitgevoerd. Als de baten-risicobalans is veranderd, moeten de deelnemers worden geïnformeerd over de verandering en moet vervolgens aan hen worden gevraagd of ze opnieuw instemmen met deelname aan het onderzoek. Ze kunnen zich ook uit het onderzoek terugtrekken.

## Besluiten van METC's tijdens continue beoordeling

Als er tijdens de follow-up iets onaanvaardbaars wordt gevonden, kan een positief ethisch advies worden opgeschort of ingetrokken tot verdere informatie wordt aangeleverd en beoordeeld. De nieuwe informatie moet mogelijk worden

verstrekt aan deelnemers zodat ze een geïnformeerde beslissing kunnen nemen over verdere deelname aan het onderzoek. De METC kan vragen om protocolwijzigingen of verandering in het formulier voor geïnformeerde toestemming; dit moet dan opnieuw worden goedgekeurd waarna de deelnemers er opnieuw wel of niet mee moeten instemmen.

## **Verantwoordelijkheid**

METC's moeten zich verantwoordelijk tonen ten aanzien van onderzoekers en het bredere publiek en zijn direct verantwoordelijk voor hun bijdragende autoriteit, ongeacht of het een overheidsinstelling, institutionele instantie of een private organisatie betreft. METC's moeten de transparantie van hun activiteiten en besluiten bevorderen, zoals de officiële aankondiging van bijeenkomsten.

## **Welk onderzoek vereist een ethische beoordeling?**

Elk onderzoek waarbij mensen betrokken zijn, moet door een METC worden beoordeeld voordat er aanstaande deelnemers kunnen worden gerekruteerd. Dit geldt ook voor onderzoek dat wordt uitgevoerd met persoonlijke informatie (bijv. medische dossiers) of met menselijk weefsel en genetisch materiaal. Ook onderzoek met menselijke voortplantingscellen (d.w.z. zaad- of eicellen), embryo's en foetaal weefsel moet, afgezien van andere eisen, vooraf ethisch worden beoordeeld (zie gedeelte inzake specifieke gevallen hieronder).

Bepaalde typen onderzoek kunnen worden vrijgesteld van ethische beoordeling, bijvoorbeeld wanneer er geen sprake is van een te voorzien risico van schade of ongemak en het alleen maar wat hinder voor de deelnemers met zich meebrengt (verwaarloosbaar risico). Dit geldt ook voor onderzoek dat bestaat uit het gebruik van bestaande gegevensverzamelingen of

dossiers die alleen niet te identificeren gegevens over personen bevatten (bijv. openbare verslagen, archieven of publicaties).

## **Specifieke gevallen**

Klinisch onderzoek is een type onderzoek waarvoor aanvullende eisen gelden. Zo moeten in Europa sponsors van klinische onderzoeken voor geneesmiddelen goedkeuring hebben verkregen van de nationale toezichthoudende instantie en een positief advies van de METC voordat een onderzoek kan worden gestart.

Onderzoek waarbij voortplantingsmateriaal van mensen wordt gebruikt (bijv. stamcellen, gameten, embryo's), moet niet alleen door de METC maar ook door de nationale toezichthoudende commissie worden beoordeeld (in Nederland de CCMO).

## **Ethische aspecten**

Onderzoek dat niet wetenschappelijk verantwoord is, is ethisch niet aanvaardbaar. De reden hiervoor is dat de deelnemers zullen worden blootgesteld aan de belasting en potentiële schade van klinisch onderzoek zonder dat het onderzoek profijt zal opleveren voor de deelnemers en/of de maatschappij. De METC moet er dus voor zorgen dat er een correcte wetenschappelijke beoordeling is uitgevoerd. Als een onderzoek de wetenschappelijke beoordeling niet doorstaat, moet een ethisch advies eveneens worden onthouden.

## **Beoordelingsniveaus**

METC's kunnen een proportionele benadering van een ethische beoordeling toepassen: hoe zwaarder de belasting van het onderzoek, hoe strenger de toetsing. Een beoordeling kan worden uitgevoerd door de gehele METC of een subcommissie (versnelde beoordeling). Een versnelde beoordeling wordt door bepaalde METC's toegestaan voor onderzoek dat voor de

deelnemers maar een minimale belasting vormt (wanneer de verwachte schade bij het onderzoek minder is dan doorgaans wordt ondervonden in het dagelijks leven of bij routinematige medische, tandheelkundige of psychologische onderzoeken).

SOP's voor versnelde beoordelingen moeten het volgende specificeren:

- de aard van de aanvragen;
- wijzigingen en andere overwegingen;
- de quorumvereisten en
- of het bereikte advies wel of niet door de voltallige commissie moet worden bevestigd.

## **Ethische beoordeling van internationaal samenwerkingsonderzoek**

Zoals voor elk multicentrisch onderzoek zijn voor internationaal samenwerkingsstudies mogelijk, een aantal ethische beoordelingen in de respectieve landen vereist.

Ongeacht van waar het onderzoek wordt uitgevoerd, eist de EU dat de principes van de Verklaring van Helsinki worden nageleefd<sup>1</sup> als het onderzoek wordt gebruikt voor het aanvragen van een handelsvergunning in de EU.

## **Documenten onderworpen aan ethische beoordeling**

Als gevolg van de verschillen tussen afzonderlijke onderzoeksprojecten en de evolutie van ethische beoordelingspraktijken in de loop van de tijd, is het lastig een definitieve lijst op te stellen van documenten die de METC nodig heeft om een volledige beoordeling uit te voeren. De METC kan daarom vragen om elk document dat zij belangrijk vindt.<sup>2</sup>



# Openheid van zaken voor aanstaande deelnemers

Aanstaande deelnemers moeten volledig worden geïnformeerd over alle aspecten van het onderzoek, zoals de doelstellingen en methoden, financiering en vermelding van de onderzoekers en sponsors, de verwachte voordelen en potentiële risico's. Deelnemers ontvangen een officiële uitnodiging voor deelname aan het onderzoek en worden geïnformeerd over het recht om af te zien van deelname of om zich op elk willekeurig moment zonder nadelige gevolgen uit het onderzoek terug te trekken. Alle maatregelen die worden genomen om de privacy van de deelnemers te waarborgen, moeten worden benadrukt. Het adres van degene met wie te allen tijde contact kan worden opgenomen voor informatie, moet worden vermeld samen met de verzekering dat in geval van letsel door onderzoeksprocedures toegang tot kosteloze behandeling (en compensatie in geval van verslechtering, invaliditeit of handicap) mogelijk is. Deelnemers worden eveneens geïnformeerd over het type vergoeding dat ze krijgen voor deelname aan het onderzoek (indien van toepassing).

Ook worden er gedetailleerde richtlijnen verstrekt over de opzet van de aanvraag en de documentatie die bij een aanvraag om een advies van een ethische commissie moeten worden ingediend over een klinisch onderzoek naar geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

## Overige informatiebronnen

- European Commission (2006). *Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use*. Brussels: European Commission. Retrieved 12 July, 2021, from:

[https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12\\_ec\\_guideline\\_20060216\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216_en.pdf)

## Artikelreferenties

1. World Medical Association (2013). *Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved 12 July, 2021, from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
2. European Parliament and the Council (2009). *DIRECTIVE 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use*. Retrieved 12 July, 2021 from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)

A2-4.15-V1.1