

MEMO

Laatst vastgesteld: 13 juni 2018
Onderwerp: Normen voor toetsing nWMO onderzoek

Introductie

De gezondheidszorg is gebaat bij het plaatsvinden van verantwoord medisch-wetenschappelijk onderzoek. Voor onderzoek dat onder de Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek (WMO) valt zijn wettelijke normen vastgesteld. Voor onderzoek dat niet onder deze wet valt, gelden geen specifieke wettelijke eisen. In overleg met veldpartijen zijn de hierna beschreven normen opgesteld om te borgen dat dergelijk niet-WMO onderzoek om goede redenen en op een goede manier wordt uitgevoerd.. Deze normen beogen een kader te bieden voor zowel degenen die het onderzoek initiëren, degenen die het onderzoek beoordelen op legitimiteit en voor de degenen die het onderzoek uitvoeren.

Normen voor toetsing van niet-WMO onderzoek zijn in principe niet anders dan voor WMO onderzoek zij het dat nuances anders kunnen liggen. Eigenlijk zou al het niet-WMO onderzoek risicoloos moeten zijn in directe medische zin. Immers indien er medische risico's aan het onderzoek verbonden zijn, valt het onderzoek onder de WMO. Dat neemt niet weg dat andere typen risico's meer op de voorgrond treden bij niet-WMO onderzoek. Ongewenste verkoop-bevorderende aspecten bijvoorbeeld kunnen bij geneesmiddelen die al op de markt zijn prominent spelen, terwijl dat bij geneesmiddelen die nog in de pre-registratie fase zitten minder zal zijn. Daarentegen komen risico's op gebied van methodologie, privacy en toestemming van deelnemers/patiënten of geen publicatie/transparantie van studieresultaten voor bij zowel niet-WMO als WMO onderzoek. Dit normenkader zal niet alle risico's in kaart kunnen brengen, uitsluiten en afwegen tegen eventuele voordelen van het onderzoek. Voorts zal enige belasting voor deelnemers wel aanwezig kunnen zijn. Integer en legitiem niet-WMO onderzoek blijft daarom een gezamenlijke verantwoordelijkheid van initiators, beoordelaars en uitvoerders.

WMO of niet-WMO?

A. Criteria WMO onderzoek

1. Er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én
2. deelnemers worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd

Op de website van de CCMO wordt beschreven aan welke criteria een studie moet voldoen om onder de WMO te vallen (www.ccmo.nl/nl/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet)

Field Code Changed

B. Criteria niet-WMO onderzoek:

1. Er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én
2. deelnemers worden NIET aan handelingen onderworpen of hen worden GEEN gedragsregels opgelegd (deelnemers ontvangen reguliere zorg)
3. In de geneesmiddelen verordening wordt een onderscheid gemaakt tussen onderzoek (trial) en studie. Niet elke studie valt dus onder het kader "onderzoek". Gedacht wordt aan studies met registers waarin patiëntgegevens worden verzameld, patiënt tevredenheidonderzoek, pilot-onderzoek naar feasibility van een onderzoek parameter etc. Dergelijk geneesmiddelenonderzoek valt buiten de verordening maar zou wel onder het kader niet-WMO onderzoek vallen en een toetsing moeten ondergaan.

C. Overige wetten en verantwoord gedrag (zelfregulering)

Voor geneesmiddelenonderzoek dat niet onder de WMO valt, gelden wel de WGBO (Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst) en de WBP (Wet bescherming persoonsgegevens). Onverminderd de ter zake geldende wettelijke bepalingen en onverminderd ook hetgeen bepaald in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (CGR), Code Goed Gebruik en Code Goed Gedrag (de strengste code prevaleert), dragen vergunninghouders en beroepsbeoefenaren zorg voor een verantwoord gedrag in hun onderlinge verkeer, zo ook voor dit type onderzoek. Deze zorg betreft in het bijzonder de verplichting om dat gedrag in overeenstemming te doen zijn met de belangen van de eindverbruiker alsmede van de volksgezondheid in het algemeen.

Normenkader niet-WMO onderzoek met geneesmiddelen door vergunninghouders¹

Bij een toetsing van niet-WMO onderzoek zullen de volgende normen gehanteerd worden:

A. Algemeen

1. het onderzoek valt niet onder de WMO (in de toekomst: de *Verordening klinische proeven met geneesmiddelen*)
 - a. er is sprake is van Medisch Wetenschappelijk onderzoek (zoals omschreven in de WMO)
 - b. deelnemers worden niet aan handelingen onderworpen of hen worden géén gedragsregels opgelegd
2. onderzoek met geneesmiddelen¹
3. gesponsord en geïnitieerd door farmaceutisch bedrijf ('vergunninghouder')¹

¹ Geldt vanaf 1 januari 2015. Het normenkader zal aangepast worden wanneer er een uitbreiding van de soorten nWMO onderzoek (zie Notitie Reikwijdte nWMO toetsingsonderzoek, 9 feb 2016 onder 'Scope nWMO onderzoek') plaats vindt.

13 juni 2018

4. het geneesmiddel is in Nederland geregistreerd voor de in het onderzoek gebruikte indicatie en behandelregime.

Wanneer een farmaceutisch bedrijf opdrachtgever van het niet-WMO onderzoek met geneesmiddelen is, moet het geneesmiddel geheel volgens de geregistreerde indicatie, toediening en dosering voorgeschreven worden. Indien een bedrijf een niet-WMO onderzoek met een off-label gebruik initieert of sponsort, kan dat leiden tot niet toelaatbare aanprijzing van het betreffende geneesmiddel.

5. deelname aan het niet-WMO onderzoek mag geen reden zijn voor de prescriptie van het onderzochte geneesmiddel.

Tussen behandelaar en deelnemer dienen voorafgaand aan het onderzoek reeds afspraken te zijn gemaakt over de gekozen behandeling. Dit geldt zowel voor *de novo* patiënten als patiënten die reeds met een ander geneesmiddel voor betreffende aandoening behandeld worden.

Er wordt geen 'wachterperiode' vereist, omdat hierdoor een bias kan worden geïntroduceerd, bijvoorbeeld bij een onderzoek naar bijwerkingen kunnen vroege bijwerkingen gemist worden.

6. eventuele behandelrichtlijnen, kosten of plaatsbepaling van het geneesmiddel zijn in de beoordeling buiten beschouwing gelaten.
7. de studie is ethisch aanvaardbaar, waarbij de Declaratie van Helsinki richtinggevend is.

De toetsing beoordeelt het niet-WMO onderzoek op de onderhavige normen, niet op de uitvoerbaarheid in een specifiek instituut.

In geval een geneesmiddel tijdelijk of deels gratis verstrekt wordt, verdient het de sterke aanbeveling hierover vooraf bij de CGR advies in te winnen over de toelaatbaarheid daarvan.

B. Methodologie, privacy, einde studie, voorlichting en publicatie

8. de onderzoeksvraag is relevant (vraagstelling onderzoek) en eenduidig geformuleerd, inclusief primaire en eventuele secundaire uitkomstmaten)
9. de opzet van het onderzoek is zodanig dat er een antwoord kan worden verkregen op de onderzoeksvraagstelling, waaronder:
 - a. helder omschreven statistische methoden
 - b. de steekproefomvang, het voorgestelde aantal deelnemers moet passen bij de vraagstelling en gekozen methodologie. Een te laag aantal zal geen antwoord op de

13 juni 2018

vraagstelling te geven, bij een te groot aantal is er sprake van een te grote belasting van de groep en kunnen ongewenste marketing -voorschrijf-bevorderende- effecten optreden (bv. blokkeren van beschikbare patiënten pool voor andere behandelopties).

10. er worden geen gegevens gevraagd c.q. opgeslagen die niet noodzakelijk zijn voor de vraagstelling

Het is niet de taak van de toetsingscommissie om de methodologie van de studie te verbeteren, marginaal kunnen suggesties worden gedaan voor verbetering, maar als er twijfels zijn over de methodologie zal er een negatief oordeel worden gegeven of gesuggereerd worden de studie terug te trekken.

11. er is duidelijk aangegeven wat aan de deelnemers wordt gevraagd in het kader van dit onderzoek en gedurende welke periode
12. de privacy van de deelnemers wordt gewaarborgd, de volgende vragen zijn positief beantwoord:
- is codering van de gegevens van de proefpersonen correct?
 - is terugkoppeling op toevalsbevindingen goed geregeld?
 - is koppeling met data bestanden correct volgens wet en regelgeving?

Er dient aangesloten te worden bij de in het instituut of behandelpraktijk geldende normen voor Bescherming Persoonsgegevens. De Algemene Verordening Gegevensbescherming (sinds 25 mei 2018) vereist aanvullende maatregelen voor de verwerking van persoonsgegevens van deelnemers. Op het gebied van privacy gelden voor WMO en niet-WMO onderzoek dezelfde eisen.

13. de deelnemer wordt voldoende voorgelicht over de deelname aan het onderzoek en er wordt schriftelijke toestemming gevraagd
14. de resultaten van de het onderzoek worden altijd openbaar gemaakt
15. Binnen 56 dagen (8 weken) na het einde van het onderzoek moet u de Adviescommissie nWMO informeren over de einddatum van het onderzoek zoals gedefinieerd in het protocol. Dit is meestal de datum waarop de laatste meting bij de laatste proefpersoon is uitgevoerd. Het betreft dan de einddatum in Nederland. Bij multinationalaal onderzoek kunnen de start- en einddatum voor het onderzoeksgedeelte buiten Nederland anders zijn.
16. Voortijdige beëindiging moet binnen 15 dagen worden gemeld bij de Adviescommissie nWMO met daarbij de reden van de beëindiging.
17. Alle studie-gerelateerde documenten moeten tenminste 15 jaar worden bewaard.

C. Financiële afspraken

18. voorzorgen zijn genomen om verkoop bevorderende prikkels weg te nemen:

13 juni 2018

- a. vergoedingen voor personen -honoraria- die daadwerkelijk (delen van) het onderzoek uitvoeren en eventuele onkosten zijn conform de normen uit de Gedragscode voor Geneesmiddelenreclame van de CGR opgesteld door de IGZ
- b. alle gemaakte afspraken zijn vastgelegd in één schriftelijke overeenkomst, zoals tenminste:
 - i. omschrijving van geleverde diensten in het kader van het onderzoek
 - ii. wie in welke hoedanigheid diensten levert in het kader van het onderzoek
 - iii. welk honorarium voor welke dienstverlener geldt
 - iv. realistische inschatting tijdsbesteding in het kader van het onderzoek per dienstverlener
 - v. periode wanneer het onderzoek plaatsvindt
- c. indien de vergunninghouder direct of indirect de voorbereidende bezoeken (pre-study visits) en/of de monitoring verzorgt, dienen alléén medewerkers van de wetenschappelijke dienst hierbij betrokken te worden,
- d. de documenten van het onderzoek niet promotioneel zijn uitgevoerd

Op basis van de voorgaande normen moet worden vastgesteld of het uitvoeren van het onderzoek überhaupt legitiem is. Op grond van deze normen moet vervolgens vastgesteld of de betalingen voor het onderzoek in een redelijke verhouding staan tot de werkzaamheden die in het kader van dit onderzoek worden verricht. De honoraria vormen in het bijzonder een risico op ongewenste verkoop bevorderende prikkels. De CGR heeft maximale tarieven opgesteld welke aan beroepsbeoefenaren betaald kunnen worden wanneer zij legitieme diensten verlenen (direct of indirect) in opdracht van farmaceutische bedrijven. Deze maximumtarieven worden ook gehanteerd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). De structuur van de voorgenomen vergoedingen wordt gevormd door vier elementen: 1) geleverde diensten, 2) uitvoerder per geleverde dienst, 3) reële inschatting van benodigde tijd voor leveren dienst, 4) het maximale uurtarief per uitvoerder. Daarnaast kunnen eventuele gerelateerde redelijke onkosten worden vergoed. Een en ander moet duidelijk in de aanvraag worden weergegeven. Hiervoor is een invultabel ter beschikking gesteld (te vinden op de website www.nwmostudies.nl). De tijdsbesteding per geleverde dienst dient een reële inschatting te zijn. Mocht tijdens de uitvoering van het onderzoek blijken dat de inschatting niet klopt, kan deze op actuele basis aangepast worden. De maximale tarieven kunnen niet aangepast worden. Het is de verantwoordelijkheid van initiator en uitvoerders (beroepsbeoefenaren en onderzoeksinstituut) dat de vergoeding geen aanleiding tot ongewenste prikkels vormt.

Naast vergoedingen, kunnen niet-WMO onderzoeken andere -onbedoelde- verkoop bevorderende prikkels bevatten. Zo kan deelname aan een onderzoek een promotioneel karakter krijgen wanneer het door commerciële medewerkers van de opdrachtgever onder de aandacht wordt gebracht bij beroepsbeoefenaren. Ook kunnen de onderzoekdocumenten een promotionele uitstraling hebben wanneer ze uitgevoerd worden gelijk promotioneel materiaal voor geneesmiddelen bijvoorbeeld door kleur- en beeldgebruik, papierkwaliteit of vorm.

Verder mag er aan deelnemers van niet-WMO geneesmiddelenonderzoek geen vergoeding voor deelname geboden worden.

Tenslotte kunnen apparatuur of andere zaken benodigd voor het onderzoek ter beschikking worden gesteld, maar mogen niet geschonken worden.

13 juni 2018

D. Indiening aanvraag

19. alle relevante documenten dienen tezamen met de aanvraag ingestuurd te worden
20. er zijn geen discrepanties tussen de verschillende documenten

Wanneer een studie getoetst is en een positief advies heeft gekregen van de onafhankelijke toetsingscommissie mag men er vanuit gaan dat de studie aan de beschreven normen voldoet.

13 juni 2018