



Good scientists make good science

*Visiedocument Wetenschappelijke Integriteit
Een overzicht van de uitgangspunten en regels*





Inhoudsopgave

Inleiding 5

Deel 1 Profiel van een integere wetenschapper 10

Een bijzondere positie 11

Vier kenmerken van een integere wetenschapper 11

- Zorgvuldig 12

- Respectvol 12

- Onbevooroordeeld 13

- Verantwoordelijk 13

Deel 2 Het wetenschapsklimaat in het UMC Utrecht 18

Beleggen van verantwoordelijkheden 19

Onderwijs en voorlichting 20

Melding en sancties 20

Deel 3 Wet- en regelgeving medisch wetenschappelijk onderzoek 22

Administratieve wet- en regelgeving 23

- Algemene wet bestuursrecht (AWB) 23

- Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek (WHW) 23

- Wet Openbaarheid van Bestuur (WOB) 23

Wet- en regelgeving met betrekking tot de toetsing en uitvoering van onderzoek 24

- Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) 24

- WMO Besluiten/Regeling 27

- Richtlijnen CCMO 32

- Regelgeving van NFU-UMC Utrecht 33

- Wetenschappelijk onderzoek met proefdieren 33

Wet- en regelgeving met betrekking tot medische hulpmiddelen 34

- Wet medische hulpmiddelen 34

- Besluit medische hulpmiddelen 35

- Medisch wetenschappelijk onderzoek met hulpmiddelen 36

Wet- en regelgeving met betrekking tot de kwaliteit van het onderzoek 36

- Regels van NFU/UMC Utrecht 36

- Wet op de beroepen in de gezondheidszorg (BIG) 36

Wet- en regelgeving met betrekking tot de zorg voor de patiënt 37

- Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) 37

- Wet bescherming persoonsgegevens (WBP) 39

- Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde 39

Ethische principes 40

- Declaration of Helsinki 40

- Richtlijn voor Good Clinical Practice 42

- Gedragscode gezondheidsonderzoek 44

- Code goedgebruik 44

- Biobank en het gebruik van reeds verzameld Lichaamsmateriaal 46

- Richtlijn Stichting Code Geneesmiddelenreclame 48

- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving
Human Subjects (CIOMS) 48

- Gedragscodes met betrekking tot verzet van wilsonbekwamen 49

Deel 4 Vraagbaak 50

Financiële en contractuele relaties en medisch wetenschappelijk onderzoek 52

Gunstbetoon door bedrijven 56

Opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek 60

Risicoclassificatie en monitoring van mensgebonden onderzoek 62

Zorgvuldig reviewen van artikelen en onderzoekvoorstellen 64

Preventie van fraude en plagiaat 64

Zorgvuldig berichtgeving vanuit het UMC Utrecht 66

Nevenwerkzaamheden 68

Informatiebeveiliging 69

Lijst van afkortingen 71

Voorwoord

De strategie van het UMC Utrecht voor de komende vijf jaar heeft niet zomaar de naam UMC Utrecht 3.0 meegekregen. Het expliciete doel van UMC Utrecht 3.0 is zorginnovatie door implementatie van resultaten van de mix van basaal en klinisch onderzoek. In een aantal klinische gebieden zijn concrete problemen in de patiëntenzorg of op het gebied van diagnostiek en ziektepreventie geïdentificeerd. De gekozen doelen zijn in afstemming met patiënten, verzekeraars, maar ook met private partijen in de gezondheidszorg door onze artsen en onderzoekers gekozen. De toevoeging 3.0 staat dus voor co-productie van wetenschap en zorginnovatie door interactieve relaties tussen onderzoekers, ondernemers en afnemers.

Binnen een dergelijk dynamische en open omgeving, waarin innovatie en valorisatie nadrukkelijk wordt nagestreefd, is het van groot belang dat het UMC Utrecht duidelijk maakt hoe we onze wetenschappelijke integriteit en onafhankelijkheid borgen. Daarvoor is enkele jaren geleden in het UMC Utrecht het Visiedocument Wetenschappelijke Integriteit opgesteld. Hier zijn kaders en richtlijnen voor wetenschappelijke integriteit aangegeven op de verschillende terreinen waar persoonlijke en institutionele belangen voor spanningen kunnen zorgen. Bij het uitbrengen van de herziene versie willen we nog eens onder ieders aandacht brengen dat de maatschappij van ons verwacht en erop mag vertrouwen dat we ons werk integer uitvoeren. De code biedt een referentiekader maar het is bovenal ieders persoonlijke verantwoordelijkheid dat we ons werk met respect voor mens en dier, zorgvuldig en integer doen. Iedereen moet daarom kritisch blijven denken en het overleg met anderen zoeken bij moeilijke keuzen.

De Raad van Bestuur hoopt dat het uitbrengen van het herziene Visiedocument Wetenschappelijke Integriteit een bijdrage zal leveren aan een klimaat van openheid, transparantie en integriteit in het UMC Utrecht. Een dergelijk klimaat wordt beïnvloed door alle medewerkers van UMC Utrecht. Wij dagen iedereen uit om verantwoordelijkheid te nemen voor een integere organisatie!

Prof.dr. Frank Miedema, decaan en vice voorzitter Raad van Bestuur

Prof.dr. Jan Kimpfen, voorzitter Raad van Bestuur

Inleiding

Voor de verdere ontwikkeling van de wetenschap is het essentieel dat de samenleving en politiek vertrouwen hebben in de goede intenties van wetenschappers en in de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek. In de nieuwe Strategie 3.0 van het UMC Utrecht wordt het belang van relaties tussen het UMC Utrecht, de patiënt en de maatschappij benadrukt. Onderzoek is gericht op vooruitgang voor de patiënt en voor de maatschappij. Innovatie en valorisatie in samenwerking met private en publieke partners moet leiden tot daadwerkelijk betere zorgverlening. Om deze doelen te realiseren is het nodig dat binnen onderzoeksinstellingen een positief stimulerende omgeving wordt gecreëerd voor wetenschappers. Wetenschap wordt beoefend door individuen. De houding en het gedrag van elke individuele wetenschapper heeft invloed op het wetenschapsklimaat binnen het UMC Utrecht en daarbuiten. In het UMC Utrecht zijn zes waarden geformuleerd die essentieel zijn om uit te dragen en te realiseren. Integer gedrag hoort daar expliciet bij. De Strategie 3.0 stelt: Wij werken samen en nemen verantwoordelijkheid. *Wij werken professioneel, integer en zorgvuldig, en zijn eerlijk en duidelijk.*

Nationaal en internationaal is integriteit van het wetenschappelijk onderzoek een punt van zorg. Redacties van medische tijdschriften stellen eisen die specifiek gericht zijn op integriteit, en deze worden regelmatig aangescherpt.¹ In de VS heeft het Office of Research Integrity (ORI) als doel de integriteit van biomedisch en gedragswetenschappelijk onderzoek van de US Public Health Service te bevorderen.² De European Science Foundation is sinds 2000 actief op dit gebied en publiceerde in 2010 de European Code of Conduct for Research Integrity.³ In Nederland zijn verschillende documenten beschikbaar waarin gedragsregels voor wetenschappers zijn opgenomen. De KNAW, NWO en de VSNU hebben in 2003 het Landelijk Orgaan voor Wetenschappelijke Integriteit (LOWI) ingesteld. Dit orgaan heeft algemene gedragsregels geformuleerd voor wetenschappelijk

1 DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring Integrity in Industry-Sponsored Research. *Primum non nocere*, revisited. *JAMA* 2010;303(12):1196-1198. doi: 10.1001/jama.2010.33

2 Zie Office of Research Integrity. US Department of Health and Human Services. Online: <http://ori.hhs.gov/>

3 Online via de ESF website: http://www.esf.org/index.php?elD=tx_navsecured&u=0&file=fileadmin/be_user/CEO_Unit/MO_FORA/MOFORUM_ResearchIntegrity/AffichetteA3_CodeOfConduct.pdf&t=1295855180&hash=2a11a32483c4e54a6abef46a776a778e

onderzoekers. De VSNU heeft, complementair aan deze regels, in de *Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening* principes van goed wetenschappelijk onderwijs en onderzoek neergelegd.

Voor het UMC Utrecht is het van belang een eigen document te hebben. Ten eerste omdat bij wetenschappelijk onderzoek in onze instelling niet zelden proefpersonen betrokken zijn. Mensgebonden onderzoek vergt maximale zorgvuldigheid bij het bewaken van de veiligheid en de kwaliteit. De NFU heeft medio 2010 een brochure uitgebracht waarin staat hoe UMC's de kwaliteit van mensgebonden onderzoek kunnen borgen. Binnen het UMC Utrecht heeft een commissie zich over dit advies gebogen en maatregelen voorgesteld om de kwaliteitsborging te realiseren. In dit visiedocument is deze kwaliteitsborging opgenomen. Ten tweede vervullen onderzoekers in een academisch ziekenhuis vaak meerdere rollen: die van medisch specialist, van wetenschappelijk onderzoeker en die van opleider. Dat impliceert dat de belangen van patiënten en van de wetenschap soms samenkomen, maar niet altijd samenvallen. Ook kan het belang van de wetenschap botsen met (commerciële) belangen van opdrachtgevers. Deze belangenconflicten verdienen meer aandacht naarmate de samenwerking tussen de wetenschap en het bedrijfsleven toeneemt. Uitgangspunten van wetenschappelijke integriteit kunnen als maatstaf dienen voor de relaties tussen wetenschappers en commerciële opdrachtgevers. Een visie op integriteit helpt om zorgvuldig te handelen in situaties waarbij een belangenconflict bestaat of dreigt. Ten slotte kan een visie op wetenschappelijke integriteit niet los gezien worden van de instellingscultuur. De aspecten van een specifieke cultuur die integere wetenschap bevorderen, winnen aan kracht als ze in een visiedocument expliciet gemaakt zijn.

Het Visiedocument Wetenschappelijke Integriteit in het UMC Utrecht is een onderdeel van het instellingsbeleid waarin wetenschappelijke integriteit actief wordt bevorderd. Het sluit aan bij de genoemde landelijke en lokale initiatieven op het gebied van integriteitsbevordering. Er is speciale aandacht voor het klinisch (mensgebonden) onderzoek. Dit is een van de pijlers van het UMC Utrecht en de kwaliteitsborging van dit type onderzoek moet toegespitst zijn op de specifieke kenmerken van een Universitair Medisch Centrum.

Het visiedocument bestaat uit vier delen: *Profiel van een integere wetenschapper, Het wetenschapsklimaat in het UMC Utrecht, Wet- en regelgeving medisch-wetenschappelijk onderzoek, en Vraagbaak.*

In het eerste deel worden 4 kenmerken van een integere wetenschapper beschreven. Integer handelen in medisch wetenschappelijk onderzoek betekent dat de onderzoeker zich aan deze uitgangspunten houdt. Ook bij druk van buitenaf om ervan af te wijken.

In deel 2 besteden we aandacht aan de instellingscultuur. Die moet integere wetenschap bevorderen. Deel 3 biedt een overzicht van de relevante wet- en regelgeving op het gebied van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ten slotte is een aantal kwesties rond wetenschappelijke integriteit uitgewerkt in Deel 4, de Vraagbaak. Dit deel omvat concrete regels voor het bewaren van integriteit bij veel voorkomende vragen of omstandigheden.

In dit Visiedocument Wetenschappelijke Integriteit staat de (klinisch) onderzoeker centraal. Het stuk biedt richting, maar is geen navigatiesysteem dat op elk kruispunt de weg kan wijzen. Het morele kompas van ieder individu bepaalt uiteindelijk welke weg men inslaat. Het is de bedoeling dat de vier kenmerken van een integere wetenschapper ijkpunten zijn. Ze geven aan welke aspecten van het functioneren van een medische wetenschapper richtinggevend moeten zijn. Bovendien kunnen ze helpen een bewuste en onderbouwde beslissing te nemen in geval een individu zich afvraagt welke handelwijze de beste is.

Dit document kwam tot stand onder redactie van Ghislaine van Thiel, Albert Vermaas en Mariëtte Oosterwegel. Bij het opstellen van de tekst is gebruik gemaakt van de AMC Researchcode *Onafhankelijk in wetenschap*. Deze code fungeerde als goed voorbeeld. Voor het hoofdstuk *Gunstbetoon door bedrijven* is dankbaar gebruik gemaakt van de richtlijn uit het Erasmus MC.





Deel 1

profiel van een integere wetenschapper

Dit profiel beschrijft wat er in het kader van integere wetenschapsbeoefening van wetenschappers in het UMC Utrecht wordt verwacht. Deze verwachtingen zijn onderverdeeld in vier principes van professionele ethiek. Deze principes zijn algemeen aanvaarde uitgangspunten van goed handelen. Ze zullen de lezer dan ook als bekend in de oren klinken. De uitdaging van integriteit in wetenschap ligt niet zozeer in het formuleren van de uitgangspunten voor een goede wetenschap(per). Veel moeilijker is het om deze principes voldoende recht te doen als er druk van buitenaf is om ervan af te wijken. De integriteit van de individuele wetenschapper wordt bepaald door de mate waarin hij in zijn handelen recht doet aan deze principes.⁴

Een bijzondere positie

Dit visiedocument heeft betrekking op integriteit in wetenschappelijk onderzoek, maar een deel van de personen waarop de code zich richt, vervullen meer rollen dan die van wetenschappelijk onderzoeker alleen. Naast wetenschapsbeoefenaar zijn ze medisch specialist en/of opleider. Het verenigen van deze rollen in integer gedrag brengt met zich mee dat de personen voor wie dit document bedoeld is veelvuldig morele belangenafwegingen moeten maken. Daarbij gelden de volgende uitgangspunten:

- Een professional in het UMC Utrecht in de rol van behandelaar laat het belang van de individuele patiënt prevaleren.
- In de rol van onderzoeker staat het belang van de wetenschap soms voorop.⁵ De grens van het toelaatbare ligt ook hier echter bij de belangen van de individuele (patiënt-) proefpersoon. Het belang van de wetenschap rechtvaardigt niet een inbreuk op het belang van proefpersonen.⁶
- Opleiders zijn ‘cultuurdragers’. Zij hebben een extra verantwoordelijkheid bij integere wetenschapsbeoefening.

Vier kenmerken van een integere wetenschapper

De kenmerken beschrijven de algemene uitgangspunten die elke wetenschapper in het UMC Utrecht als richtsnoer voor zijn handelen moet beschouwen: respectvol, zorgvuldig, onbevooroordeeld en verantwoordelijk.⁷

4 Om praktische redenen is er gekozen voor het gebruik van het mannelijke persoonlijk voornaamwoord. Het is in geen enkel opzicht de bedoeling ongelijkheid tussen mannen en vrouwen te impliceren.

5 Dit geldt met name voor niet-therapeutisch onderzoek. Proefpersonen in dit type onderzoek hebben persoonlijk geen voordeel van deelname. Zij doen mee uit zuiver altruïstische motieven: de wetenschap vooruit helpen.

6 Soms vinden mensen een zeker risico aanvaardbaar met het oog op een ander doel (bijvoorbeeld het vermeerderen van medische kennis). Het vermijden van inbreuken op het belang van een proefpersoon moet daarom niet opgevat worden als het uitsluiten van elk risico. Een onderzoeker heeft de plicht om zich de vraag te stellen of de risico's die een onderzoek met zich meebrengt te rechtvaardigen zijn in het licht van de wens van de proefpersoon om een bijdrage te leveren aan medisch-wetenschappelijk onderzoek.

7 De kenmerken zorgvuldig en onbevooroordeeld zijn (in iets andere vorm) ook door de VSNU geformuleerd.

Onbevooroordeeld heet daar echter Onpartijdig. De kenmerken respectvol en verantwoordelijk zijn daaraan toegevoegd. De uitgangspunten zijn nergens in strijd met de principes die in de VSNU Gedragscode Wetenschapsbeoefening staan.

Zorgvuldig

De taak van wetenschappers is het verrichten van goed wetenschappelijk onderzoek. Een integere wetenschapper gaat precies en genuanceerd te werk bij het verzorgen van onderwijs, het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek en het publiceren van resultaten in wetenschappelijke tijdschriften en in de media.

- De wetenschappelijke waarde van onderzoeksresultaten staat of valt met de zorgvuldigheid waarmee onderzoek is opgezet en uitgevoerd. Een integere wetenschapper gaat planmatig te werk en denkt vooruit. Hij stelt hoge eisen aan de kwaliteit van de uitvoering van een onderzoek en is genuanceerd en accuraat als het gaat om analyse van onderzoeksgegevens en het formuleren van conclusies.
- Zorgvuldigheid uit zich ook in zodanig documenteren van alle stappen in het onderzoeksproces dat het onderzoek repliceerbaar is en de gevonden informatie controleerbaar. De onderzoeker draagt de verantwoordelijkheid om de privacy van de (patiënt-)proefpersoon te beschermen en zorgvuldig om te gaan met diens gegevens.
- Een integere wetenschapper erkent schatplichtig te zijn aan andere wetenschappers en uit dit ondermeer door correcte bronvermelding.

Respectvol

Een integere wetenschapper heeft een respectvolle houding jegens (patiënt-)proefpersonen en proefdieren in onderzoek, jegens collega's, leidinggevenden en ondergeschikten.

- Respectvol handelen vereist dat onderzoekers zich bewust zijn van de belangen van proefpersonen in hun onderzoek. Wetenschappers zijn in staat die belangen te respecteren vooral wanneer zij - naast onderzoeker – ook behandelaar zijn.
- In medisch wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen kan het belang van het onderzoek goed aansluiten bij het belang van de proefpersoon. Maar er kan ook spanning zijn tussen de twee belangen. Een integere wetenschapper waakt ervoor dat het wetenschappelijk onderzoek geen inbreuk op de belangen van proefpersonen met zich meebrengt.

- Wetenschappers die onvoldoende blijf geven van respect voor proefpersonen en proefdieren in onderzoek en onderwijs, richten schade aan. Daarnaast bedreigen ze de mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen en proefdieren in de toekomst, omdat het draagvlak daarvoor bestaat bij de gratie van vertrouwen in een respectvolle onderzoekspraktijk.
- Van hoogleraren, docenten en leidinggevendenden wordt verwacht dat zij het goede voorbeeld geven. Zij worden binnen het UMC Utrecht beschouwd als ‘cultuurdragers’. Zij hebben uit hoofde van hun positie de verantwoordelijkheid om te laten zien wat een respectvolle houding in de praktijk betekent. Hier geldt het adagium: goed voorbeeld doet goed volgen.

Onbevooroordeeld

Een integere wetenschapper heeft oog voor verschillende belangen die in onderzoek een rol kunnen spelen. Hij doet zoveel mogelijk recht aan de betrokken belanghebbenden, maar laat zich bij zijn oordeelsvorming en beslissingen leiden door de belangen van de wetenschap en eventueel betrokken proefpersonen. Bij de overdracht van kennis gaat een integere wetenschapper uit van de stand van de wetenschap op het moment.

- Voorbeelden van belangen in wetenschappelijk onderzoek zijn het belang van de wetenschap, persoonlijke professionele belangen (ambitie), belangen van financiers van onderzoek en belangen van proefpersonen en proefdieren. Het belang van de wetenschap prevaleert boven persoonlijke professionele belangen van de onderzoeker en boven financieel gewin.
- Een integere wetenschapper vermijdt relaties die hem partijdig kunnen maken of die twijfel kunnen doen ontstaan ten aanzien van zijn objectiviteit.
- In de rol van docent is het ook van belang onbevooroordeeld te zijn. Een integere wetenschapper draagt kennis over die de huidige stand van de wetenschap weerspiegelt. Persoonlijke opvattingen of voorkeuren kunnen de kennisoverdracht kleuren, dit is geen waardevrij proces.

Het is de plicht van een integere wetenschapper om expliciet te maken welke elementen in het onderwijs door persoonlijke opvattingen of voorkeuren zijn ingegeven.

Verantwoordelijk

Een integere wetenschapper neemt verantwoordelijkheid voor zijn eigen handelen. Hij kan zijn beslissingen en standpunten beargumenteren en is bereid verantwoording af te leggen.

- Verantwoordelijkheid nemen vereist dat een integere wetenschapper beschikt over kennis en vaardigheden van hoog niveau. Hij kent de grenzen van zijn deskundigheid.
- Een integere wetenschapper die tevens behandelend arts is, neemt verantwoordelijkheid voor het dienen van verschillende belangen. De belangen van patiënten mogen nooit geschaad worden met een beroep op het belang van de wetenschap of de samenleving.
- Verantwoordelijkheid nemen betekent ook bereid en in staat zijn om keuzen en handelen te beargumenteren. Daarvoor moeten wetenschappers beschikken over voldoende informatie die is toegespitst op hun situatie. Ook moeten zij beschikken over argumentatieve vaardigheden en streven naar transparantie. Een integere wetenschapper verschuilt zich niet achter anderen of achter omgevingsfactoren (zoals prestatiedruk) bij de verantwoording van zijn handelen.
- Het handelen van wetenschappers heeft effecten die de academie overstijgen. Een integere wetenschapper is zich daarvan bewust. Het kan gaan om effecten op het vertrouwen van samenleving en politiek, effecten op (potentiële) proefpersonen en op de kwaliteit van wetenschap.
- Een integere wetenschapper gedraagt zich verantwoordelijk ten opzichte van de mensen om hem heen. In het bijzonder junioren en studenten bevinden zich in een afhankelijkheidsrelatie. In zijn rol van docent en opleider is een integere wetenschapper zich ervan bewust dat hij een voorbeeldfunctie heeft.





Deel 2

Het wetenschapsklimaat in het UMC Utrecht

Integriteit is een kenmerk van individuen, maar ook van organisaties. Een integere wetenschapper aanvaardt de persoonlijke verantwoordelijkheid voor de wetenschappelijke en de morele kwaliteit van zijn onderwijs en onderzoek. De nadruk op de verantwoordelijkheid van individuele medewerkers klinkt luid en duidelijk door in de Strategie 3.0. In de strategie 3.0 worden waarden die voor alle medewerkers relevant zijn, naar voren gebracht: wij zijn betrokken en gedreven, wij vernieuwen en zijn nooit uitgeleerd en wij werken samen en nemen verantwoordelijkheid. Iedere medewerker wordt geacht die uit te dragen. In de woorden van Jan Kimpen, de voorzitter van de Raad van Bestuur: “Met z’n allen zijn we verantwoordelijk voor kwaliteit. Het zou niet een kwestie van ‘moeten’ moeten zijn, maar van willen. Dat het onze intrinsieke wens is de best mogelijke kwaliteit te leveren, dat we het onfatsoenlijk vinden als we dat niet doen.”

Integriteit van een organisatie betekent dat er een cultuur heerst waarbinnen ethisch verantwoord handelen de norm is. Zo’n omgeving ontstaat niet vanzelfsprekend. De Raad van Bestuur van het UMC Utrecht is verantwoordelijk voor het creëren en in stand houden van een wetenschapsklimaat waarin moreel verantwoordelijk gedrag wordt gestimuleerd en beloond. Ten aanzien van de specifieke kwestie van bevorderen van wetenschappelijke integriteit voert het UMC Utrecht actief beleid op de volgende gebieden:

Beleggen van verantwoordelijkheden

Het UMC Utrecht kent een hiërarchische structuur. Daarbinnen zijn verantwoordelijkheden verdeeld en afspraken gemaakt die integriteit helpen bewaken.

Ten aanzien van medisch-wetenschappelijk onderzoek geldt dat de hoofdonderzoeker verantwoordelijk is voor de opzet, uitvoering en afronding van de wetenschappelijke studies waarbij hij als hoofdonderzoeker betrokken is. Het hoofd van de afdeling is primair verantwoordelijk voor de kwaliteit van het onderzoek. De Divisieleiding – en vooral de manager O&O – draagt een specifieke verantwoordelijkheid voor een integriteitsbevorderend wetenschapsklimaat.

Verantwoordelijk en integer gedrag van individuele medewerkers is onderdeel van competentieprofielen en wordt aan de orde gesteld tijdens beoordelingen. Ook als er in het kader van aanstelling of functieverandering een assessment plaatsvindt, is er aandacht voor integriteit.

De Bevoegdhedenregeling UMC Utrecht (2004) bevat een hoofdstuk over het sluiten van overeenkomsten voor het verrichten en/of uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Enkele bepalingen zijn specifiek gericht op het voorkomen van belangenverstremgeling.

Tenslotte is de UMC Governance Code een instrument waarmee het UMC Utrecht aan interne en externe belanghebbenden laat zien op welke wijze zij omgaat met verantwoordelijkheden ten aanzien van bestuur en toezicht.⁸

⁸ Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). *Governancecodes UMC's*. NFU 2008, Publicatienummer NFU-080060.

Onderwijs en voorlichting

Voor onderzoekers (in opleiding) is onderwijs een instrument om kennis over te dragen en bewustwording te bewerkstelligen. In navolging van het advies van de NFU, heeft de Raad van Bestuur besloten dat alle klinisch onderzoekers BROK gecertificeerd moeten zijn.⁹ BROK is de Basis cursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers.

Er is een 1-daagse BROK cursus opgezet speciaal voor “ervaren” onderzoekers. Dit zijn onderzoekers die gepromoveerd zijn en in een superviserende rol ervaring hebben met mensgebonden onderzoek.

Melding en sancties

Een heldere procedure voor het melden van inbreuken op de wetenschappelijke integriteit is een belangrijk onderdeel van een cultuur waarin integer gedrag de norm is. Het Amerikaanse Office of Research Integrity beveelt –onder meer – zo’n procedure aan voor het bevorderen van integer gedrag.¹⁰

Het UMC Utrecht heeft hiervoor ‘Meldingen Interne Misstanden door Medewerkers UMC Utrecht’ (MIMM) ingesteld (zie SCOOP, directie P&O). De procedure beschrijft welke stappen een medewerker moet nemen om een misstand te melden, wat er met de melding wordt gedaan en hoe de bescherming van de melder geregeld is. (Dreigende) onregelmatigheden waarbij de integriteit van het UMC Utrecht in het geding is worden als misstand beschouwd.

Bij een inbreuk op de wetenschappelijke integriteit is sprake van een plichtverzuim. Dat omvat zowel het overtreden van enig voorschrift als het doen of nalaten van iets wat een goed medewerker in gelijke omstandigheden behoort na te laten of te doen. Het in strijd handelen met de inhoud van dit visiedocument wordt in zijn algemeenheid aangemerkt als een vorm van plichtverzuim.

9 NFU. Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek. NFU juni 2010. Publicatienummer NFU- 10.1900

10 Titus SL, Wells JA, Rhoades LJ. Repairing research integrity. Nature 2008;453:980-2.

Indien een dergelijke situatie voor een medewerker wordt vastgesteld kan de Raad van Bestuur disciplinaire straffen opleggen zoals in de CAO opgenomen (zie daarvoor hoofdstuk 11 CAO UMC).

Bij vermoedens van inbreuk op wetenschappelijke integriteit kan de Raad van Bestuur tevens een beroep doen op de Vertrouwenspersoon Wetenschappelijke Integriteit van de UU. Het college van bestuur van de UU benoemt (steeds voor een periode van twee jaar) een vertrouwenspersoon wetenschappelijke integriteit (VWI). Deze neemt kennis van klachten over het handelen of nalaten van medewerkers van de Universiteit, dat in strijd is met de algemene beginselen van professioneel wetenschappelijk handelen.¹¹

11 <http://www.uu.nl/NL/Informatie/medewerkers/arbeidsvoorwaarden/afspraken/bezwaar/integriteit/Pages/default.aspx>

Deel 3

Leeswijzer wet- en regelgeving mensgebonden onderzoek

In dit deel wordt de wet- en regelgeving die van toepassing is op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in kaart gebracht. Om inzicht te krijgen in de soorten wet- en regelgeving wordt deze verdeeld in categorieën. Het spreekt vanzelf dat wetten een verplichtend karakter hebben waarvoor geldt dat het niet is toegestaan daarvan af te wijken. Voor de overige regels en ethische principes geldt dat zij weliswaar geen wetten zijn, maar dat laat onverlet dat zij een sterke bindingskracht hebben. Afwijken kan uitsluitend als dat uit de aard en inhoud van de regel zelf blijkt.

Administratieve wet- en regelgeving

Algemene Wet Bestuursrecht (AWB)

Voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is art. 1:1 van deze wet voornamelijk van belang. Dit artikel regelt wat er onder bestuursorgaan wordt verstaan. Indien men dit artikel toepast op zowel de erkende Medisch Ethische Toetsings Commissies (METC's) in de zin van Art. 16 WMO als op de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) blijkt dat zij zelfstandige bestuursorganen (zbo's) zijn. In deze hoedanigheid zijn zij dus gerechtigd voor de burger bindende besluiten (in dit geval: WMO-oordelen) te nemen. Het oordeel van de commissies is dus een besluit in de zin van de AWB. De CCMO kan daarnaast nog een aantal andere besluiten nemen, zoals de (intrekking van de) erkenning en de beslissing op bewaar en beroep.

De consequenties van de toepasselijkheid van de AWB op de besluitvorming van de commissies is groot. De regels zijn namelijk van toepassing op onder meer de aanvraag, de voorbereiding van de besluitvorming, de beslistermijn, het horen van belanghebbenden, de advisering, de algemene beginselen van behoorlijk bestuur, de motivering en bekendmaking alsmede het beroep en bezwaar.

Voorbeeld van een dergelijke consequentie is het feit dat de WMO geen regeling bevat inzake het horen van de aanvrager. Aan de AWB kan men echter, wanneer de toetsingscommissie een negatief oordeel wil uitbrengen, een recht op horen ontnemen. (Art. 4:7 AWB).

Wet Hoger onderwijs en Wetenschappelijk onderzoek (WHW)

Relevant voor wetenschappelijk onderzoek is artikel 12.2. waarin is opgenomen dat 'voorzover de belangen van de patiënten dat toelaten, rekening gehouden wordt met de belangen van het wetenschappelijk onderwijs en onderzoek'. Dit uitgangspunt geeft goed weer dat de belangen van de patiënten altijd voor het wetenschapsbelang gaan!

Wet Openbaarheid van Bestuur (WOB)

De WOB regelt de inzage van bepaalde documenten van de overheid en is van toepassing op bestuursorganen zoals het UMC Utrecht. Ook op de METC's

en CCMO zijn, als niet door de wet uitgezonderde bestuursorganen, de regels van de WOB van toepassing (Art. 1a sub d). Uitgangspunt is openbaarheid, tenzij. Dat betekent dat het oordeel van de METC of CCMO alsmede het onderzoeksprotocol, maar ook de afspraken met een sponsor, nagenoeg altijd openbaar kunnen worden. Voor financiële afspraken of andere banden met een sponsor geldt dat openbaarheid ook op grond van opvattingen van de industrie zelf en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) als regel wordt beschouwd.

Wet- en regelgeving met betrekking tot de toetsing en uitvoering van onderzoek

Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)

Centrale doelstelling van de WMO is de bescherming van proefpersonen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek, zonder de vooruitgang van de medische wetenschap onnodig te belemmeren.¹² Om deze doelstelling te realiseren is er een stelsel van materiële normen en verplichte toetsing geïntroduceerd.

De materiële normen hebben betrekking op enerzijds de aanvaardbaarheid van het onderzoek en anderzijds het vereiste van informed consent (IC). Voorts zijn regels gesteld inzake aansprakelijkheid en verzekering en tot slot zijn er nog enkele specifieke verplichtingen voor verrichter en uitvoerder. De belangrijkste onderdelen van de WMO zijn de volgende:¹³

- de proefpersoon moet schriftelijk worden geïnformeerd over het onderzoek
- een niet bij het onderzoek betrokken arts moet beschikbaar zijn om de proefpersoon te informeren
- de proefpersoon moet schriftelijk toestemming geven voor deelname aan het onderzoek
- er moet een verzekering zijn gesloten voor door het onderzoek ontstane schade van de proefpersoon

12 Wet Medisch Wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Via: <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

13 <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

- de wet stelt eisen aan de verplichte toetsing van het onderzoek
- de wet stelt extra eisen aan onderzoek met kinderen en wilsonbekwame volwassenen

Onderzoek

De WMO heeft betrekking op al het medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij personen aan handelingen worden onderworpen of hen gedragsregels worden opgelegd. In de praktijk betekent dit dat onderzoek waarbij op de een of andere manier inbreuk wordt gemaakt op de integriteit van personen onder de wet valt. Medisch-wetenschappelijk onderzoek is een breed begrip waaronder verschillende vormen van onderzoek vallen.

Toetsing

Medisch-wetenschappelijke onderzoeken met gezonde vrijwilligers of patiënten moeten voorafgaand aan de start van het onderzoek ter goedkeuring worden voorgelegd aan erkende METC's.

De METC's dienen erkend te zijn door de CCMO.¹⁴ Bepaalde onderzoeksprotocollen worden door de CCMO zelf getoetst.

Voorbeeld hiervan is: niet therapeutisch interventieonderzoek met wilsonbekwame proefpersonen. Daarnaast toetst de CCMO onderzoek op gebieden waar sprake is van schaarse deskundigheid.

Verder fungeert de CCMO als beroepsinstantie, houdt zij toezicht op de werkzaamheden van de toetsingscommissies en kan richtlijnen uitvaardigen. De wet verbiedt het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen zonder een positief oordeel van een toetsingscommissie. Overtreding daarvan wordt dan ook strafrechtelijk gesanctioneerd.

Proefpersonen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek mag alleen worden verricht met toestemming van de proefpersoon of zijn vertegenwoordiger.

De toestemmingsprocedure moet in het onderzoeksprotocol zijn neergelegd, omdat de toelaatbaarheid van het onderzoek mede afhangt van de zorgvuldigheid waarmee proefpersonen om medewerking wordt gevraagd.

De toestemming dient schriftelijk te worden vastgelegd, kan worden geweigerd en te allen tijde worden ingetrokken. Hiervoor is geen opgaaf van redenen nodig. Daarnaast mag toestemming bij wetenschappelijk onderzoek nooit worden verondersteld.¹⁵

De WMO kent, afgezien van schriftelijke toestemming, een voorwaardelijk verbod voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen jonger dan 18 jaar of die niet in staat zijn tot redelijk waardering van hun belangen (wilsonbekwaam zijn). Dit houdt in dat wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen onder de 18 jaar niet is toegestaan, tenzij (Art. 4 WMO):

- het onderzoek mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede komt;
- het onderzoek niet dan met medewerking van de proefpersoon uit deze categorie kan worden verricht (groepsgebondenheid);
- de risico's voor deze categorie verwaarloosbaar zijn én de risico's minimaal.

Hiernaast gelden natuurlijk de algemene vereisten op grond van de WGBO:

- Waar volgens de WGBO 16- en 17-jarigen zelfstandig een behandelings-overeenkomst kunnen aangaan en toestemming kunnen geven voor de uitvoering daarvan, wordt in de WMO de meerderjarigheidsgrens van 18 jaar aangehouden.
- Indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen, zijn bevoegd tot het geven van toestemming:
 - de ouders die het gezag uitoefenen, of de voogd;
 - de wettelijke vertegenwoordiger of, indien deze ontbreekt, de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd.

Tenslotte kan toestemming kan worden gegeven door:

- de meerderjarige wilsbekwame proefpersoon;
- de echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel van een meerderjarige proefpersoon die niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen terzake (art. 6 lid 1 WMO).

15 VWS Bulletin 2 ,13 februari 1997 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Indien het gaat om onderzoek, te verrichten met personen van wie redelijkerwijs moet worden aangenomen dat zij, gezien de feitelijke of juridische verhouding tot degene die het onderzoek verricht of uitvoert of degene die de proefpersonen werft, niet in vrijheid over de deelneming daaraan kunnen beslissen, geldt ook een voorwaardelijk verbod. (Art. 5 WMO)

Informatie

Proefpersonen dienen voldoende en schriftelijk geïnformeerd te zijn alvorens zij weloverwogen een beslissing over deelname aan het onderzoek kunnen nemen. Daarnaast moet de onderzoeker zich ervan hebben vergewist dat de proefpersoon zich bewust is van de bedoeling en uitvoering van het onderzoek. Bovendien geeft hij de proefpersoon een redelijke bedenktijd om op basis van de verstrekte informatie een zorgvuldige beslissing over de toestemming te kunnen geven.

WMO Besluiten/Regelingen

Op basis van achteraf gebleken onduidelijkheden in de WMO zijn besluiten tot stand gekomen over de centrale beoordeling, over het verzekeren van medisch wetenschappelijk onderzoek en over wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Zij hebben ten doel de WMO te verduidelijken en op deze gebieden uit te breiden. Hieronder volgen drie besluiten en één regeling, die allen betrekking hebben op deze verduidelijking.

Besluit centrale beoordeling medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen

Als wetenschappelijk onderzoek wordt aangewezen:

- wetenschappelijk onderzoek waarbij in menselijke lichaamscellen opzettelijk wijzigingen worden aangebracht in het erfelijke materiaal of het functioneren van het erfelijk materiaal specifiek wordt beïnvloed;
- wetenschappelijk onderzoek waarbij levende bestanddelen van een dier of van een foetus of embryo van een dier, dan wel een menselijk bestanddeel dat daarmee doelgericht in aanraking is gebracht, worden in- of aangebracht in of aan het lichaam van een mens;
- wetenschappelijk onderzoek waarbij middelen waarop artikel 2 of artikel 3 van de Opiumwet van toepassing is, in farmaceutische vorm worden voor

- geschreven aan personen die aan die middelen zijn verslaafd, in het kader van de behandeling van de verslaving aan die middelen;
- wetenschappelijk onderzoek met geslachtscellen;
 - wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van een vaccin;
 - wetenschappelijk onderzoek gericht op de ontwikkeling van celtherapie, waarbij gebruik wordt gemaakt van levende cellen;
 - wetenschappelijk onderzoek met een geneesmiddel dat genetisch gemodificeerde organismen als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onderdeel f, van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer bevat.

Besluit verplichte verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen

In dit besluit worden met betrekking tot de verplichte verzekering voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen enkele nadere voorschriften gegeven. Het bevat in de eerste plaats voorschriften betreffende de bedragen waarvoor de verzekering ten minste moet zijn gesloten en bij welke verzekeraar de verzekering moet zijn gesloten. Voorts regelt dit besluit de minimale begrenzing van de dekking naar tijd, is een bijzondere bepaling opgenomen waarin aangegeven is welke schade van de dekking kan worden uitgesloten en bevat het een 'eigen recht' van de proefpersoon tegenover de verzekeraar.

Op grond van artikel 9 van het dit besluit dienen proefpersonen (zowel gezonde proefpersonen als patiënten) van wie de toestemming wordt vereist voor deelname aan een wetenschappelijk onderzoek, schriftelijk te worden ingelicht over:

- de bedragen waarvoor de verzekering is gesloten;
- de uitsluitingen die deze verzekering bevat;
- de naam en het adres van de verzekeraar;
- de eventuele ontheffing om ten behoeve van proefpersonen in een bepaald onderzoek een verzekering af te sluiten c.q. deze proefpersonen onder de dekking van een reeds lopende verzekering te brengen, welke ontheffing door de verrichter moet worden gevraagd en door een erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie vervolgens is verleend;
- de verplichtingen die de proefpersoon door de verzekeringsovereenkomst worden opgelegd. (N.B. het dient hier te gaan om acceptabele verplichtingen).

De voorgeschreven schriftelijke informatieplicht berust bij de uitvoerder van het onderzoek. Deze informatie wordt met de informatie over het onderzoek verstrekt vóórdat om toestemming voor deelname aan het onderzoek wordt gevraagd.¹⁶ Deze schriftelijke informatie dient niet in de informatie over het onderzoek zelf te worden opgenomen maar als aparte bijlage toegevoegd te worden aan de schriftelijke informatie over het onderzoek voor de proefpersoon.

Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Dit besluit geeft uitvoering aan een aantal bepalingen van de WMO die zien op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Van belang voor de onderzoeker/opdrachtgever is met name art. 3 van dit besluit. Dat heeft namelijk betrekking op het permanente dossier en de archivering daarvan.

Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Deze regeling vloeit voort uit richtlijn nr. 2001/20/EG van het Europese Parlement en de Raad van 4 april 2001 inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van medisch- wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Daarnaast geeft deze regeling invulling aan een aantal bepalingen van de WMO.

- *Artikel 2* bepaalt welke gegevens moeten worden verstrekt bij een aanvraag, om een oordeel van een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) over een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen te krijgen. Daarnaast regelt dit artikel welke gegevens moeten worden verstrekt bij een kennisgeving aan de centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) of aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
- *Artikel 3* legt vast welke gegevens moeten worden verstrekt bij een melding van een substantiële wijziging van het onderzoeksprotocol.
- *Artikel 4* regelt welke gegevens een verklaring dat het onderzoek is beëindigd moet bevatten.
- *Artikel 5 en 6* stelt eisen aan de meldingen die moeten worden gedaan met betrekking tot ernstige ongewenste voorvallen en onverwachte ernstige bijwerkingen.

¹⁶ J.C.J. Dute & M.G. Faure, *Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2002.

- *Artikel 7* stelt eisen aan deze rapportages en ten slotte moet op grond van artikel 8 van deze regeling bij de toepassing van de beginselen van goede klinische praktijken en de documentatie en archivering van wetenschappelijk onderzoek rekening worden gehouden met de gedetailleerde richtsnoeren die de Commissie van de Europese Gemeenschappen heeft gepubliceerd.

Geneesmiddelenonderzoek

Onder wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt in de zin van de WMO verstaan:

Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om klinische farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.¹⁷

Aan de hand van een vijftal vragen kan bepaald worden of er sprake is van onderzoek met geneesmiddelen.

- Is er sprake van een geneesmiddel?
- Is er *geen* sprake van geneesmiddel? Dit is bijvoorbeeld het geval bij: humaan bloed, humane bloed cellen en humaan plasma.
- Welk effect wordt bestudeerd?
- Wat is het doel?
- Is er sprake van interventie? Als het onderzoek een geregistreerd geneesmiddel betreft, dat op voor de patiëntenzorg gebruikelijk manier wordt voorgeschreven, is er geen sprake van geneesmiddelenonderzoek.¹⁸

Een geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd om vast te stellen of een nieuw geneesmiddel of behandeling veilig en effectief is voor mensen. Voor deze onderzoeken proberen patiënten vrijwillig een nieuw geneesmiddel of behandeling uit. Een aantal van deze geneesmiddelen is nog niet goedgekeurd door internationale gezondheidsautoriteiten. Soms zijn de geneesmiddelen al in

¹⁷ Art 1 lid 1 sub n WMO

¹⁸ B. Sluijters, *Gezondheidsrecht, Tekst en Commentaar*, Deventer: Kluwer 2008

de handel, maar worden ze getest voor een nieuwe ziekte of voor meer informatie. Bij de meeste onderzoeken waarin een nieuw geneesmiddel wordt getest, wordt een reeks stappen gevolgd, de zogeheten fasen. Door dit proces kunnen onderzoekers vragen beantwoorden of stellen op een manier die leidt tot betrouwbare informatie over het geneesmiddel ter bescherming van de patiënt. Geneesmiddelen onderzoek wordt doorgaans onderverdeeld in vier fasen:

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

Fase II: Exploratief therapeutisch: onderzoek van de werkzaamheid bij (een klein aantal) patiënten met de betreffende aandoening. Ook verificatie van het werkingsmechanisme bij patiënten of gezonde vrijwilligers en van de veiligheid bij kortdurend gebruik. Onderzoek naar het gewenste doseringsschema en dosis-respons-relaties. Fase II-onderzoek wordt wel verdeeld in fase II-a en fase II-b, waarbij fase II-a een korte studie is bij een klein aantal patiënten, waarna in fase II-b een groter aantal patiënten voor langere tijd wordt bestudeerd. Resultaten van de voorafgaande fasen moeten beschikbaar zijn.

Fase III: Bevestigend therapeutisch: testen van de uiteindelijke dosering op bruikbaarheid en effectiviteit bij grotere aantallen patiënten in de medische praktijk. Vergelijking met bestaand middel of placebo. Ook wordt gekeken naar veiligheid op korte en langere termijn.

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

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

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

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

Richtlijnen CCMO

CCMO-richtlijn ABR-formulier

Deze richtlijn stelt regels omtrent het gebruik van het ABR-formulier.

De belangrijkste artikelen zijn:

- *Artikel 1*

Ter beoordeling en registratie van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen dient een erkende medisch-ethische toetsingscommissie gebruik te maken van het ABR-formulier, zoals opgenomen in de bij deze richtlijn behorende bijlage.¹⁹

- *Artikel 2*

1. Alvorens de medisch-ethische toetsingscommissie op grond van de WMO een oordeel geeft over een onderzoeksprotocol, dient zij de op het ABR-formulier ingevulde gegevens op volledigheid en juistheid te controleren. Deze controle betreft de gegevens welke verifieerbaar zijn aan de hand van de inhoud van het onderzoeksprotocol.

2. Indien de medisch-ethische toetsingscommissie van oordeel is dat het ABR-formulier niet volledig en/of onjuist is ingevuld, geeft zij geen oordeel over het onderzoeksprotocol dan nadat zij van de indiener van het onderzoeksprotocol

¹⁹ ABR-formulier, juni 2007

op haar verzoek een nieuw, volledig en correct ingevuld ABR-formulier heeft ontvangen.

- *Artikel 3*

De medisch-ethische toetsingscommissie zendt het ingevulde ABR-formulier binnen drie weken na de dag waarop zij een oordeel over een onderzoeksprotocol heeft uitgesproken, naar de CCMO.

Regelgeving van NFU- UMC Utrecht

In juni 2010 is het rapport Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek van de NFU door de UMC's overgenomen waarmee het een bindend karakter heeft gekregen.²⁰ Gekozen is voor een risicogerelateerde aanpak. Op die manier worden de extra werkzaamheden en kosten die kwaliteitsbewaking met zich brengt, afgestemd op het te verwachten risico voor de patient. Voorts wordt voor onderzoekers scholing (BROK-cursus) verplicht gesteld.

Wetenschappelijk onderzoek met proefdieren

De wetgever staat op het standpunt dat het gebruik van proefdieren niet is toegestaan tenzij vaststaat dat de verdere ontwikkeling van kennis, inzichten en technieken binnen de wetenschap niet mogelijk is zonder gebruik te maken van dierproeven. Daarbij staat de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier voorop.

De Wet op de Dierproeven (WOD, 1977) richt zich op een verantwoord gebruik van proefdieren en reductie van het aantal proefdieren. Elk vergunninghoudend instituut moet een Dierexperimenten Commissie (DEC) hebben. De DEC toetst alle aan haar voorgelegde wetenschappelijke experimenten in het kader van onderwijs en onderzoek, waarbij het gebruik van proefdieren is voorzien, aan de hand van de wettelijke regelingen zoals vastgelegd in de Wet op de Dierproeven en in het Dierproevenbesluit 1985. Indien het gebruik van proefdieren onvermijdbaar is, dienen het aantal proefdieren en het ongerief voor de dieren zo klein mogelijk gehouden te worden.

20 NFU. *Kwaliteitsborging van Mensgebonden Onderzoek*. NFU 2010, Publicatienummer NFU 10.1900

De WOD is te vinden via <http://www.overheid.nl/>. Kies in het menu voor Wet- en Regelgeving en typ in het zoekvenster: dierproeven. Ook de website van de DEC biedt veel informatie www.dec.uu.nl. In de loop van 2011 zal een herziene versie van de website worden gelanceerd met duidelijke instructies voor diegenen die met proefdieren willen gaan werken.

In 2011 zal ook een start worden gemaakt met het in kaart brengen van de gevolgen van de invoering van de nieuwe Europese Richtlijn betreffende bescherming van dieren voor de Nederlandse situatie voor wat betreft wet- en regelgeving en wetenschappelijk onderzoek. De verwachting is dat in 2013 de nieuwe WOD zal worden geïmplementeerd

Wet- en regelgeving met betrekking tot medisch hulpmiddelen

Wet Medisch Hulpmiddelen

De Europese richtlijn 93/42/EG medische hulpmiddelen is aangepast naar aanleiding van de wijzigingen beschreven in de Europese richtlijn 2007/47/EG medische hulpmiddelen.

Onder medisch hulpmiddel wordt verstaan: elk instrument, toestel of apparaat, elke software of stof of elk ander artikel dat of die alleen of in combinatie wordt gebruikt, met inbegrip van elk hulpstuk en de software die voor de goede werking ervan benodigd is, dat of die door de fabrikant speciaal is bestemd om te worden gebruikt voor diagnostische of therapeutische doeleinden, en door de fabrikant is bestemd om bij de mens te worden aangewend voor:

- diagnose, preventie, bewaking, behandeling of verlichting van ziekten,
- diagnose, bewaking, behandeling, verlichting of compensatie van verwondingen of een handicap,
- onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch proces,
- beheersing van de bevruchting, waarbij de belangrijkste beoogde werking in of aan het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door dergelijke middelen kan worden ondersteund.

Besluit Medische Hulpmiddelen

Op grond van het Besluit Medische Hulpmiddelen (inclusief wijziging op 4 november 2008), hierna te noemen het Besluit, is het slechts toegestaan om een medisch hulpmiddel toe te passen voor klinisch onderzoek, indien:

- De fabrikant of zijn in de Europese Unie alsmede in het gebied van de Europese Economische Ruimte gevestigde gemachtigde, verder te noemen de fabrikant, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, hierna te noemen de Inspectie, hiervan in kennis stelt volgens een bepaalde procedure;
- De fabrikant nader te noemen gegevens ter beschikking houdt van de Inspectie;
- De desbetreffende medisch ethische commissie een positief advies omtrent het onderzoeksprotocol (waarin het medisch hulpmiddel wordt geïdentificeerd) heeft uitgebracht. Voorts dient met ingang van 21 maart 2010 een onderzoeksdossier te worden ingediend vergelijkbaar met dat voor geneesmiddelenonderzoek (zie daarvoor de eisen zoals geformuleerd in bijlage 6, artikel 2.2. van de EU-richtlijn 2007/47 EG d.d. 5 september 2007);
- De fabrikant vóór het tijdstip waarop het klinisch onderzoek aanvangt een aansprakelijkheidsverzekering heeft afgesloten ter dekking van de door het klinisch onderzoek eventueel veroorzaakte schade.

De belangrijkste bepalingen uit het Besluit voor Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek met Mensen zijn Art. 7 en Art.13. Deze hebben namelijk betrekking op de CE-markering.

Hieronder wordt in het kort de inhoud weergegeven.

In twee situaties wordt een medisch hulpmiddel niet voorzien van een CE-markering. Dat doet zich voor bij (Art. 7 lid 4 Besluit):

- producten die op voorschrift van een arts voor een met naam genoemde patiënt zijn vervaardigd;
- producten die zijn bestemd voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Indien de producten bestemd zijn voor medisch-wetenschappelijk onderzoek staat op de verpakking dat het product vervaardigd is voor een met naam genoemde patiënt of ten behoeve van een klinische proefneming.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met hulpmiddelen al dan niet in combinatie met geneesmiddelen

Onderscheid moet worden gemaakt tussen enerzijds onderzoek met producten die voor een bepaalde toepassing al zijn voorzien van een CE-markering en worden getest voor een andere toepassing, dus ter verkrijging van een nieuwe CE-markering, en anderzijds onderzoek met producten die dezelfde bestemming tot doel heeft als met de desbetreffende conformiteitbeoordelingsprocedures is beoogd.

In artikel 13, lid 8 van het Besluit medische hulpmiddelen bepaald, dat voor deze laatste categorie wel een CE-markering is toegestaan.

Onderzoek met medische hulpmiddelen met geneesmiddelen wordt niet langer gezien als geneesmiddelenonderzoek in de zin van de WMO als het geneesmiddel duidelijk een ondergeschikte rol speelt in de functie van het medische hulpmiddel.

Wet- en regelgeving met betrekking tot de kwaliteit van het onderzoek

Regels van NFU en UMC Utrecht

Iedere divisie heeft een handboek met daarin de standard operating procedures (SOP's) die in acht dienen te worden genomen bij de uitvoering van onderzoek. Voorts zijn de maatregelen inzake kwaliteitsborging van de NFU (juni 2010) van overeenkomstige toepassing.

Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (Wet BIG)

De Wet BIG bevat regels voor de kwaliteit van de zorg door verschillende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

De wet wil daarmee patiënten beschermen tegen ondeskundig en onzorgvuldig handelen. Er staan daarom in de wet bepalingen over titelbescherming, registratie, voorbehouden handelingen en tuchtrecht. Dat geldt uiteraard ook in een onderzoeksomgeving waarbij proefpersonen worden gebruikt.

Sommige handelingen zijn voorbehouden aan categorieën beroepsbeoefenaren die de wet bevoegd verklaart. Het gaat dan om handelingen die een aanzienlijk risico met zich mee brengen voor de gezondheid van de patiënt, indien zij door

een ondeskundige worden uitgevoerd. De wet stelt wie dergelijke voorbehouden handelingen mogen uitvoeren. De wet BIG maakt hierbij een onderscheid tussen zelfstandig bevoegden en niet-zelfstandigbevoegden.

Voor elke categorie voorbehouden handelingen geeft de wet aan welke groep beroepsbeoefenaren zelfstandig bevoegd is.²¹ De Wet BIG verleent rechtstreeks zelfstandige bevoegdheden aan artsen, tandartsen en verloskundigen. Zij mogen op eigen gezag, dus zonder opdracht van een ander, voorbehouden handelingen verrichten. Zij moeten natuurlijk wel bekwaam zijn om de handelingen naar behoren te verrichten.

Wet- en regelgeving met betrekking tot de zorg voor de patiënt

Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO)

Deze wet is van belang voor iedereen die met medische zorg te maken krijgt. Zodra een arts een patiënt gaat onderzoeken of behandelen, is sprake van een geneeskundige behandelingsovereenkomst. Buiten de context van een behandelingsovereenkomst is de WGBO eveneens van toepassing waar het gaat om medisch handelen, althans voor zover de aard van de rechtsbetrekking zich daar niet tegen verzet.²²

De wet heeft tot doel de rechtspositie van de patiënt te versterken. De wetgever heeft hier daarom expliciet gekozen voor een privaatrechtelijke oplossing in de vorm van een bijzondere overeenkomst tussen patiënt en hulpverlener. De bepalingen in de wet zijn van dwingende aard en is daarmee te beschouwen als de algemene wettelijke regeling van de rechten en plichten van patiënten.²³

Kern van deze wet is dat de patiënt van de hulpverlener voldoende informatie krijgt om een weloverwogen beslissing te nemen over zijn behandeling en zo de rechtspositie van de patiënt te versterken. De wet stelt om deze doelstelling te behalen een aantal regels.

21 Art. 36 Wet BIG

22 Art. 7:464 BW (WGBO)

23 J.C.J Dute, Evaluatie, *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004, p.70-72.

De WGBO stelt regels voor:²⁴

- het recht op informatie door de hulpverlener;
- toestemming voor een medische behandeling;
- inzage in het medisch dossier;
- het recht op een tweede mening of second opinion;
- vertegenwoordiging van patiënten die niet zelf kunnen beslissen;
- recht op privacy;

De regelingen zoals hierboven bevatten een goed evenwicht tussen de plicht van de hulpverlener, en de rechten van de patiënt.

Anderzijds zijn er ook nog de inlichtingen- en medewerkingsplicht van de patiënt ten overstaande van de hulpverlener, zowel tijdens als na de behandelingsovereenkomst.²⁵ Van de patiënt wordt verwacht dat hij zich naar vermogen inspant om aan deze verplichtingen te voldoen. Indien de patiënt nalatig is op dit punt, kan dit tot gevolg hebben dat hij de hulpverlener niet kan aanspreken wegens tekortkomingen in de nakoming van de behandelingsovereenkomst. Het nalaten van inspanning kan onder omstandigheden een gewichtige reden zijn voor de hulpverlener om de overeenkomst op te zeggen.

Inmiddels is een nieuw wetsvoorstel Wet Cliëntenrechten Zorg (WCZ) opgesteld die de WGBO en andere wetten deels naar verwachting zal gaan vervangen. De kernbepalingen zoals hierboven genoemd zullen echter naar verwachting geen grote wijzigingen ondergaan.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek dat aan de proefpersoon ten goede kan komen vindt plaats binnen het kader van een geneeskundige behandelingsovereenkomst. Hierop is de WGBO dan dus ook rechtstreeks van toepassing.

Over de vraag of bij medisch-wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen, een overeenkomst tot stand komt, bestaat geen eenstemmigheid. Van geval tot geval zal steeds uitgemaakt moeten worden of de aard van onderzoek zich nu wel of niet verzet tegen de onverkorte toepassing van bijvoorbeeld de weigering van inlichtingen of de inlichtingen- en medewerkingsplicht van de patiënt.²⁶

24 <http://www.minvws.nl/dossiers/wet-op-de-geneeskundige-behandelingsovereenkomst-wgbo/default.asp>

25 Art. 7:452 BW WGBO

26 'Van wet naar praktijk'. Implementatie van de WGBO. Deel 1 Eindrapportage, Utrecht, 2004

Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP)

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen genereert gegevens, waarop, voor zover het gaat om persoonsgegevens, de WBP van toepassing is.

De WBP stelt eisen aan de verwerking van persoonsgegevens, waarbij de WMO een aantal versoepelingen kent. In dit kader zijn het verenigbare gebruik en de bewaartermijn verruimd, is het verbod om bijzondere medische gegevens te verwerken, onder bepaalde voorwaarden, niet van toepassing, is vrijstelling verleend van melding van verwerking van persoonsgegevens bij het CBP en zijn beperkingen gesteld aan de rechten van geregistreerden.²⁷ Voor wetenschappelijk onderzoek met mensen betekent dit concreet dat geen persoonsgegevens aan derden worden verstrekt waarvoor geen toestemming van de betrokkene is verkregen. Wat persoonsgegevens zijn hangt enorm af van de concrete omstandigheden van het geval.

Verdrag inzake de rechten van mens en de biogeneeskunde

Hoewel Nederland (nog) geen partij is bij het Verdrag inzake mensenrechten en biogeneeskunde van de Raad van Europa, dat op 1 december 1999 in werking is getreden, en logischerwijze evenmin bij het (nog niet in werking getreden) Protocol inzake biomedisch onderzoek, kan aan de bepalingen van beide documenten niet worden voorbijgegaan. Zij zijn de uitdrukking van een Europese consensus inzake de toelaatbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen.

Het Verdrag bevat drie bepalingen die specifiek zijn voor medisch-wetenschappelijk onderzoek.

- *Art. 15* erkent de vrijheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek, binnen de grenzen van het Verdrag en andere wettelijke waarborgen tot bescherming van de proefpersoon.

- *Art. 16* noemt vijf voorwaarden tot bescherming van proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek:
 - geen vergelijkbaar alternatief;
 - evenredigheid van risico's en potentiële voordelen;

27 J.C.J Dute, Evaluatie, *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004, p.73

- goedkeuring door een bevoegde overheid;
 - informatie aan de proefpersonen over hun rechten en waarborgen
 - uitdrukkelijk, specifiek en gedocumenteerd informed consent.
- *Art. 17* lid 1 bevat aanvullende voorwaarden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen:
- het onderzoek kan potentieel een rechtstreeks voordeel voor de gezondheid van de proefpersoon opleveren;
 - er is geen vergelijkbaar alternatief;
 - de wettelijke vertegenwoordiger heeft specifiek en schriftelijk toegestemd en de wilsonbekwame verzet zich niet.

Aanvullend Protocol bij het Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde, met betrekking tot Biomedical Research

Dit protocol specificeert onder meer het type informatie dat een METC nodig heeft om het onderzoeksprotocol te kunnen toetsen en om maatregelen te kunnen nemen die nodig zijn om ongepaste uitsluiting van personen te vermijden, bijvoorbeeld op basis van geslacht.

Ethische principes

Declaration of Helsinki

De Verklaring van Helsinki ('Declaration of Helsinki') is een document opgesteld door de World Medical Association (WMA) met als doel richtinggevend te zijn op het gebied van ethische principes voor artsen en andere betrokkenen bij medisch onderzoek.²⁸ De Verklaring van Helsinki werd voor het eerst gepubliceerd in 1964 en werd voor het laatst gereviseerd in 2008 (Seoel).

In de verklaring worden basisprincipes gegeven voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoeken op mensen, en de omstandigheden waaronder

²⁸ <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

deze onderzoeken zijn toegestaan.²⁹ Onder medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen worden eveneens de studies met identificeerbaar menselijk materiaal of met identificeerbare gegevens verstaan.

In grote lijnen komt de verklaring erop neer dat het belang van de patiënt altijd voorop moet staan en zwaarder dient te wegen dan het belang van het onderzoek, dat deelname strikt vrijwillig moet zijn, dat de arts steeds het belang van de patiënt voorop moet stellen en zo nodig de patiënt tegen zichzelf moet beschermen. Onderzoek is daarnaast alleen toegestaan als de resultaten ook gepubliceerd worden en als de onderzoeksopzet wetenschappelijk verantwoord is zodat de conclusies ook geldigheid hebben. Het onderzoek mag alleen uitgevoerd worden als het niet op een andere minder riskante of minder belastende manier kan worden verricht en als er niet al een betere behandeling of methode bekend is.

De belangrijkste artikelen van de Verklaring, zien toe op de uitvoering van het onderzoek.

- *Art.17* Een arts mag slechts een onderzoek uitvoeren wanneer hij meent dat de risico's juist werden geschat en voldoende onder controle zijn. Het onderzoek moet worden stopgezet indien de risico's groter blijken dan de verwachte voordelen of indien er afdoende bewijzen worden geleverd van positieve en gunstige resultaten.

- *Art.18* Medisch onderzoek met mensen mag slechts worden uitgevoerd indien het belang van het nagestreefde doel de overhand heeft op de inherente risico's en lasten voor de proefpersoon. Dit geldt in het bijzonder wanneer het gaat over een gezonde vrijwilliger.

Of aan al deze voorwaarden voldaan wordt moet worden getoetst door commissies, die zelf geen belang hebben bij het onderzoek. Wel dient er op gewezen te worden dat het hier gaat om louter ethische waarden, die dienen ter afweging van het juridisch kader.

29 J.C.J Dute, Evaluatie, *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2004, p.104

Richtlijn voor Good Clinical Practice (GCP)

De International Conference on Harmonization of Technical Requirement for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), een samenwerkingsverband tussen de VS, Japan en de Europese Unie, heeft de beginselen voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen vertaald in een richtsnoer.

Dit ICH-richtsnoer is een internationale ethische en wetenschappelijk kwaliteitsstandaard voor het opzetten, uitvoeren, vastleggen en rapporteren van medisch-wetenschappelijk onderzoek waarbij sprake is van deelname door proefpersonen. Door te voldoen aan deze standaard wordt gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd in overeenstemming met de beginselen, die hun oorsprong vinden in de Verklaring van Helsinki, en dat de gegevens verkregen uit het onderzoek betrouwbaar zijn. Het doel van het richtsnoer is een uniforme standaard te verschaffen om de wederzijdse acceptatie van onderzoeksgegevens door de bevoegde autoriteiten in de rechtsgebieden te bevorderen.

De WMO en het Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verplichten dat alle medisch- wetenschappelijke onderzoeken met geneesmiddelen worden uitgevoerd volgens de beginselen van Good Clinical Practice (GCP).³⁰

De belangrijkste aspecten voor medisch- wetenschappelijk onderzoek met mensen van de GCP-richtlijn kunnen als volgt worden beschreven:

- Een klinische studie moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de ethische beginselen die hun oorsprong vinden in de “Verklaring van Helsinki”;
- Vóór de aanvang van een klinische studie moeten de te verwachten risico’s en ongemakken worden afgewogen tegen het te verwachten voordeel voor de individuele proefpersonen en de samenleving. Een klinische studie mag alleen worden opgezet en voortgezet als de te verwachten voordelen de risico’s rechtvaardigen;

30 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm>

- De rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen vormen de belangrijkste overwegingen en moeten prevaleren boven de belangen van de wetenschap en de samenleving;
- De beschikbare preklinische en klinische informatie betreffende een onderzoeksproduct moet toereikend zijn om het onderzoeksvoorstel te onderbouwen;
- Het klinisch onderzoek moet wetenschappelijk verantwoord zijn en moet worden beschreven in een duidelijk en gedetailleerd protocol;
- Het klinisch onderzoek moet worden uitgevoerd in overeenstemming met het protocol waarover vooraf een positief oordeel is verkregen van een ethisch comité;
- De medische zorg voor en de medische beslissingen ten behoeve van de proefpersonen vallen altijd onder de verantwoordelijkheid van een bevoegde arts of, indien van toepassing, een bevoegde tandarts;
- Elke persoon betrokken bij de uitvoering van een klinische studie moet door opleiding, training en ervaring gekwalificeerd zijn om zijn of haar respectievelijke taak/taken uit te voeren;
- Voorafgaand aan deelname aan een klinisch onderzoek moet van elke proefpersoon een “informed consent” worden verkregen, dat geheel vrijwillig is gegeven. De patiënt kan zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie, zonder dat deze beslissing enige invloed heeft op de kwaliteit van zorg;
- Alle informatie betreffende de klinische studie moet op zodanige wijze vastgelegd, behandeld en bewaard worden dat deze beschikbaar is voor nauwgezette rapportering, interpretatie en verificatie;
- De vertrouwelijkheid van de documenten waarin proefpersonen kunnen worden geïdentificeerd moet worden beschermd, waarbij de regels voor persoonlijke levenssfeer moeten worden nageleefd, in overeenstemming met de relevante wettelijke vereisten;
- De onderzochte middelen moeten worden gefabriceerd, gehanteerd en opgeslagen in overeenstemming met de relevante Good Manufacturing Practice (GMP). Zij moeten worden gebruikt in overeenstemming met het goedgekeurde protocol;
- Er moeten systemen en procedures worden ingevoerd die de kwaliteit van elk aspect van het onderzoek waarborgen.

Gedragscode gezondheidsonderzoek³¹

Deze gedragscode (de Code) is op onderdelen een nadere uitwerking van, dan wel aanvulling op de materiële bepalingen van de WBP, de Wet BIG en de WGBO.

Daarnaast schrijft de gedragscode ten eerste voor dat de verwerking van persoonsgegevens geschiedt ten behoeve van de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek en statistiek, ten tweede welke maatregelen de verantwoordelijke voor de gegevensverwerking minimaal dient te treffen voor een rechtmatige gegevensverwerking en als laatste welke verantwoordelijkheden op de verstrekker van persoonsgegevens rusten, mede gelet op diens medisch beroepsgeheim. Verder schrijft de gedragscode nader voor hoe met de persoonsgegevens dient te worden omgegaan bij de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek door de onderzoeker.

De voorwaarden die mede bepalen in hoeverre persoonsgegevens in verschillende situaties worden verwerkt zijn ook nader uitgewerkt in de Code.

Ook wordt invulling gegeven aan de rechten van betrokkenen, en de verplichting om de betrokkenen te informeren over de verwerking van betreffende persoonsgegevens.

De verantwoordelijke moet passende technische en organisatorische maatregelen treffen zodat persoonsgegevens slechts rechtmatig kunnen worden verwerkt en dat persoonsgegevens een beperkte periode bewaard worden.

Code Goed Gebruik

Deze code is van toepassing zodra er sprake is van de combinatie van de volgende twee omstandigheden; 'nader gebruik' van lichaamsmateriaal en wetenschappelijk onderzoek. Het beoogt onderzoekers praktische aanwijzingen te geven hoe dergelijk wetenschappelijk onderzoek met lichaamsmateriaal zodanig op te zetten en uit te voeren dat de zeggenschapsrechten van de betrokkenen daarbij worden gerespecteerd.

31 De Gedragscode Gezondheidsonderzoek (goedgekeurd voorjaar 2005 door het CBP) is een herziene uitgave van de Gedragscode Goed Gedrag uit 1995, Federatie Medisch Wetenschappelijke Verenigingen, 2004). Onder gezondheidsonderzoek in de zin van deze code is niet begrepen: wetenschappelijk onderzoek zoals bedoeld in de WMO en omschreven in art. 1 onder b van die wet.

Concreet komt het er voor de onderzoeker op neer:

- dat anoniem en gecodeerd lichaamsmateriaal gebruikt kan worden, mits de betrokkene hierover voldoende is geïnformeerd en daartegen geen bezwaar heeft gemaakt;³²
- dat gebruik van direct herleidbaar materiaal uitsluitend mogelijk is op basis van gerichte toestemming van de betrokkene;
- dat bij gecodeerd en direct herleidbaar materiaal bekend moet zijn of de betrokkene over de bevindingen die voor hem rechtstreeks van belang zijn geïnformeerd wil worden;
- dat een dergelijke terugkoppeling, voorzover aan de orde, uitsluitend kan via degene die het materiaal heeft verstrekt en dat daarover dan ook met deze een afspraak is gemaakt.

Daarnaast blijven de andere normen voor medisch- wetenschappelijk onderzoek gelden. Inmiddels is het eerste concept-voorstel van de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (WZL) verschenen na meer dan 15 jaar overleg daarover. Het is op dit moment nog onduidelijk of en wanneer de uiteindelijke WZL in werking zal treden. Het zal duidelijk zijn dat na invoering van de WZL de Code Goede Gebruik aan belang zal inboeten.

Voor het UMC Utrecht geldt overigens dat het beheer van al het restmateriaal is ondergebracht bij de Centrale Biobank UMC Utrecht en dat voor het gebruik van het restmateriaal vooraf goedkeuring moet zijn verkregen van de Wetenschappelijke Advies Raad Biobank (WARB) van het UMC Utrecht. Het Reglement van de WARB is richtinggevend en beschrijft de criteria waarop een verzoek om uitgifte wordt getoetst.³³

32 Zie ook Brochure voor patiënten "Gebruik van restmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en onderwijs." UMC Utrecht, 2010.

33 Het Reglement Wetenschappelijke Advies Raad Biobank is te vinden via Scoop index M, METC.

Biobank UMC Utrecht en gebruik van reeds verzameld lichaamsmateriaal

In 2007 is de Biobank UMC Utrecht opgericht in verband met het streven naar een uniforme, kwalitatief hoogwaardige opslag en integraal beheer van alle collecties lichaamsmateriaal met bijbehorende gegevens binnen het UMC Utrecht ten behoeve van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hieronder valt zowel al het restmateriaal alsook alle collecties, of restanten daarvan, die binnen het UMC Utrecht, of onder auspiciën van het UMC Utrecht, zijn verzameld ten behoeve van een specifiek (WMO-plichtig) onderzoek of voor een biobankinitiatief. Materiaal dat wordt bewaard voor een nog lopende specifieke WMO-plichtige studie valt, gedurende de studieperiode, niet onder het biobankregime. Pas na beëindiging van de studie valt het eventuele restant toe aan de Biobank UMC Utrecht.³⁴

Elk initiatief tot het verzamelen, opslaan en toekomstig gebruik van lichaamsmateriaal van patiënten/donoren die onder zorg en/of verantwoording vallen van het UMC Utrecht dient (ook waar de WMO niet van toepassing is) ter advies te worden voorgelegd aan de METC van het UMC Utrecht. De METC zal dergelijke aanvragen beoordelen als ware het een WMO-plichtige studie en daarbij dus zover van toepassing de criteria hanteren die zijn voorgeschreven in de WMO. Dit geldt zowel voor biobank initiatieven die worden geïnitieerd door de Biobank zelf, als voor individuele onderzoekers, afdelingen en divisies van het UMC Utrecht en (inter) nationale samenwerkingsverbanden/onderzoeksconsortia waarvan onderzoekers van het UMC Utrecht deel uitmaken. Wanneer lichaamsmateriaal is afgenomen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, wil men het eventuele restmateriaal na afloop van het onderzoek vaak bewaren voor toekomstig onderzoek. Bloed of ander lichaamsmateriaal dat afgenomen is in het kader van een specifiek onderzoek mag na afloop van het onderzoek alleen worden bewaard en gebruikt voor toekomstig onderzoek als de proefpersoon hiervoor toestemming heeft gegeven en de zeggenschap van de donor wordt gerespecteerd.

34 Zie Scoop: <http://scoop.umcutrecht.nl/Scoop/Divisiesen+UMC+organen/Divisies/Laboratoriaen+Apotheek/Biobank/homepage.htm>

Een onderzoeksprotocol waarin uitsluitend gebruik wordt gemaakt van reeds afgenomen lichaamsmateriaal (ongeacht of dit restmateriaal betreft afgenomen in het kader van diagnostiek of behandeling, materiaal dat verzameld is in het kader van een biobankinitiatief of materiaal dat afkomstig is vanuit eerder wetenschappelijk onderzoek) is per definitie niet WMO-plichtig. Er worden immers geen handelingen verricht met mensen, maar met hun lichaamsmateriaal. In het UMC Utrecht geldt dat elke aanvraag tot uitgifte van lichaamsmateriaal en/of klinische gegevens door de aanvrager ter goedkeuring dient te worden voorgelegd aan de Wetenschappelijke Advies Raad Biobank (WARB) van het UMC Utrecht of een daarvoor ondergemandateerde commissie.

De WARB voorziet in een professionele, onafhankelijke en efficiënte toetsing van aanvragen voor medisch-wetenschappelijk onderzoek of onderwijs met Lichaamsmateriaal dat valt onder de Centrale Biobank UMC Utrecht, en/of (klinische) persoonsgegevens afkomstig uit het ziekenhuisinformatiesysteem of andere patient georiënteerde databasesystemen in het UMC Utrecht, danwel aanvragen voor onderzoek met Lichaamsmateriaal en/of persoonsgegevens als bedoeld in artikel 3, tweede lid en is bevoegd hierover namens de Raad van Bestuur een oordeel uit te brengen. De WARB beoordeelt aanvragen tot de uitgifte van Lichaamsmateriaal en/of het gebruik van (klinische) persoonsgegevens op medisch-ethische en wetenschappelijke aspecten.

In de besluitvorming wordt ook rekening gehouden met logistieke randvoorwaarden en, voor zover van toepassing, met de belangen van de Oorspronkelijke inlegger. De belangrijkste uitgangspunten daarbij zijn:

- Het UMC Utrecht kan geen eigen eigendomsrechten op het lichaamsmateriaal overdragen en verleent op het ter beschikkinggestelde lichaamsmateriaal enkel een gebruiksrecht;
- Te allen tijde is een eindverantwoordelijk onderzoeker (principal investigator) van het UMC Utrecht betrokken en verantwoordelijk voor het gebruik van het lichaamsmateriaal (met eventueel bijbehorende (klinische) persoonsgegevens) door derden, inclusief het gebruik in het kader van het Parelsnoerinitiatief of het gebruik in samen werking met commerciële partijen.

- De WARB fungeert als centraal meldpunt voor toevallsbevindingen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvoor zij een positief oordeel tot uitgifte van lichaamsmateriaal en/of klinische persoonsgegevens heeft afgegeven.

De meest actuele informatie over de Centrale Biobank en over de voorwaarden voor het gebruik van de biobank zijn te vinden op SCOOP (Via de site van de METC: index m, METC.)

Richtlijn van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (CGR)

Deze richtlijn van de Stichting Code Geneesmiddelen onderzoek heeft betrekking op de reclame voor geneesmiddelen in de ruimste zin van het woord. Dat wil zeggen zowel mondeling, schriftelijk, met behulp van audiovisuele methodieken, via tentoonstellingen, congressen en symposia als op andere wijze.³⁵ De CGR heeft een toetsingskader opgezet voor niet-WMO-plichtig medisch-wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek. Dit kader is vastgelegd in haar gedragscode en nader uitgewerkt in een eigen richtlijn en richtsnoer.

Daarnaast heeft de richtlijn het doel om normen vast te zetten voor een aantal activiteiten, die meer te maken hebben met een verantwoorde gang van zaken bij de omgang tussen vergunninghouders en beroepsbeoefenaren, zoals het verstrekken van algemene informatie over geneesmiddelen, het verlenen van gastvrijheid aan beroepsbeoefenaren, het verstrekken van/vragen om premies of voordelen in geld of natura aan/door beroepsbeoefenaren, het verstrekken van monsters van geneesmiddelen en onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen.

International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects

De Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) is een internationale non-gouvernementele organisatie. De CIOMS, die werkt onder auspiciën van de WHO, heeft de taak om ethische principes van goed wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen te operationaliseren voor de onderzoekspraktijk. In de richtlijnen, die door het CIOMS worden uitgegeven, tracht men duidelijk te maken hoe ethische principes op een effectieve wijze in de

35 A.C.A Brinkman, Evaluatie, *Reclamebesluit geneesmiddelen*, Den Haag: ZonMw 2008, p.13

praktijk kunnen worden toegepast. Het document bestaat uit enkele algemene ethische principes en 21 concrete richtlijnen. Veel van deze richtlijnen zijn terug te vinden in de WMO, WGBO en WBP.³⁶

Gedragcode met betrekking tot verzet wilsonbekwamen

Bij ieder onderzoek met wilsonbekwamen (daartoe behoren kinderen jonger dan 18 jaar. Wilsbekwaamheid kan tijdelijke onbekwaamheid zijn als gevolg van de aandoening, maar ook blijvende op basis van een geestelijke handicap) dient in het protocol voorzien te zijn in een procedure die aangeeft wat te doen bij verzet van de wilsonbekwame. Verzet dient ruim te worden opgevat en omvat verbale en non-verbale uitingen van de proefpersoon gericht op het verrichtingen die in het kader van het onderzoek aan de proefpersoon worden opgelegd. In de Gedragcode met betrekking tot verzet wilsonbekwamen wordt een aantal concrete regels daarvoor gegeven.³⁷

36 CIOMS richtlijn te vinden via: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf

37 Gedragcode bij verzet van minderjarigen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. CCMO. Via <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

Deel 4

Vraagbaak

De vraagbaak omvat bestaande regels en afspraken. Ten aanzien van uiteenlopende kwesties (van financiële relaties tot omgaan met de media) worden de regels die in het UMC Utrecht worden gehanteerd, beschreven. Het gaat er niet om alles tot op de vierkante millimeter te regelen. Veel wordt beschouwd als onderdeel van de professionele verantwoordelijkheid van wetenschappers.

Ten aanzien van bepaalde kwesties (zoals financiële belangenverstrengeling) zijn de regels wel vrij specifiek. Dat komt omdat de ideeën over goed gedrag ten aanzien van deze kwesties redelijk zijn uitgekristalliseerd. Het is dan niet meer opportuun om iedereen zijn eigen weg te laten vinden.

Bij elk onderwerp wordt aangegeven op welke van de kenmerken van het profiel van een integere wetenschapper de nadruk ligt. Uiteraard zijn de vier uitgangspunten bij elke kwestie onverminderd van toepassing.

Zorgvuldig

Respectvol

Onbevooroordeeld

Verantwoordelijk

Financiële en contractuele relaties en medisch wetenschappelijk onderzoek

Algemeen

Elke onderzoeker heeft een zware verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat financiële belangen van hemzelf of de sponsor van een onderzoek nooit de behandeling van patiënten negatief beïnvloeden. Ook moet onterechte inclusie van proefpersonen vermeden worden. Het vertrouwen van proefpersonen in de integriteit van wetenschappers kan geschaad worden door de schijn van belangenverstrengeling. Onderzoekers dienen zich bewust te zijn van het belang van vertrouwen van (potentiële) proefpersonen. Bij niet-patiëntgebonden onderzoek bestaat er geen directe relatie met de behandeling van patiënten. Vanwege het ontbreken van deze directe relatie wordt bij preklinisch onderzoek binnen bepaalde grenzen een persoonlijk financieel belang geaccepteerd.

Persoonlijk financieel belang van een onderzoeker bij een studie met proefpersonen wordt gezien als een niet-acceptabele belangenverstrengeling. De onderzoeker dient de mogelijkheden tot persoonlijk belang op te heffen als die verbonden zijn met een studie met proefpersonen waarbij hij als onderzoeker optreedt. De onderzoeker kan bijvoorbeeld de aandelen verkopen, een andere hoofdonderzoeker binnen de eigen instelling aanwijzen of het onderzoek in een andere instelling uitvoeren.

Geld dat voortvloeit uit de interactie tussen sponsor en onderzoeker mag binnen redelijke proporties aan de eigen onderzoeksgroep/divisie of het UMC Utrecht als geheel ten goede komen. Het is van belang dat de hoogte van de vergoeding in verhouding staat tot de geleverde inspanning.

Criteria voor financieel belang

De direct leidinggevende dient er op toe te zien dat de criteria voor financieel gewin voor de onderzoeker resp. de onderzoeksgroep/divisie resp. het UMC Utrecht conform de gestelde eisen plaatsvindt. Ten aanzien van een persoonlijk financieel belang is het volgende geoorloofd:

- Een direct of indirect belang van maximaal 4,99 % in de aandelen in een vennootschap.
- Als opties op aandelen verkregen worden, mogen deze maximaal recht geven op levering van 4,99 % van de aandelen in een vennootschap.
- Een persoonlijk financieel belang dient te allen tijde inzichtelijk te zijn voor de leidinggevende. De Raad van Bestuur kan ten aanzien van de toegestane grens aanvullende regels stellen.

Modelcontracten

Indien wetenschappelijk onderzoek gefinancierd wordt vanuit een andere bron dan het UMC Utrecht, is het van groot belang een goed contract op te stellen met de geldgever. Contractmanagement dient conform de bevoegdhedenregeling van het UMC Utrecht te geschieden. Op grond hiervan is het divisie management bevoegd namens het UMC Utrecht overeenkomsten aan te gaan met derden. Belangrijk is dat indien één of meer leden van het divisie management zelf een persoonlijk belang heeft, de naasthogere leidinggevende moet tekenen. Er moet een heldere financiële overeenkomst zijn met de sponsor, zodat misverstanden dan wel manipulatie voorkomen kunnen worden. Om de divisies hierbij te ondersteunen heeft de sectie Juridisch Bestuurlijke Zaken samen met andere partijen verschillende modelovereenkomsten ontwikkeld.

Het betreft modelovereenkomsten voor:

- *Integrale beoordeling Clinical Trial Agreements*

Hierin zijn opgenomen de noodzakelijke medisch-ethische en juridische bepalingen van de overeenkomst en het protocol van een klinische trial. Deze notitie is te gebruiken als toelichting bij de modelcontracten 2 en 3. De medisch ethische aspecten van de overeenkomst voor mensgebonden onderzoek worden door de METC getoetst.

- *Industry Sponsored Clinical Trial Agreement*
- *UMC Utrecht Sponsored Clinical Trial Agreement*
- *Collaboration Agreement*

Dit model is van toepassing als het UMC Utrecht met één of meerdere onderzoeksinstituten en/of industriële partijen op gelijkwaardig niveau gaat samenwerken op het gebied van niet-mensgebonden onderzoek.

- *Contract Research Agreement*
Is het model wanneer het UMC Utrecht in opdracht van een industriële partij niet mensgebonden c.q. niet-WMO-plichtig onderzoek verricht, waarbij geen sprake is van gelijkwaardigheid tussen partijen maar van opdrachtgever en opdrachtnemer en waarbij de opdrachtgever met name geïnteresseerd is in de resultaten en de intellectuele eigendomsrechten die kunnen resulteren uit het door het UMC Utrecht verrichte onderzoek
- *Confidentiality Agreement*
Is bedoeld ter bescherming van tussen partijen over en weer uit te wisselen vertrouwelijke informatie. Het uitwisselen van vertrouwelijke informatie kan zijn in het kader van het opzetten of tot stand brengen van een samenwerking of de mogelijkheden daartoe te onderzoeken
- *Material Transfer Agreement (UMC Utrecht als ontvanger)*
Standaard overeenkomst die is bedoeld voor de overdracht van materiaal dat niet wordt gebruikt voor medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO-plichtig onderzoek). Wordt het materiaal daarentegen wel gebruikt voor onderzoek met mensen, dan moeten (meer) waarborgen ten aanzien van veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid worden geëist.
- *Material Transfer Agreement (UMC Utrecht als verstrekker)*
Geldt wanneer het UMC Utrecht materiaal verstrekt aan een wederpartij en beoogt met deze overeenkomst de (toekomstige) rechten op dat materiaal en de verantwoordelijkheden die kunnen voortvloeien uit het gebruik van dat materiaal, waaronder eventuele aansprakelijkheid, te beperken.
- *Visiting Scientist Agreement*
Bedoeld ter borging van Intellectuele Eigendomsrechten en de geheimhoudingsplicht met betrekking tot 'Confidential Information' voor tijdelijke wetenschappelijke medewerkers en wetenschappelijke stagiaires van het UMC Utrecht.
- *Unrestricted Grant*
Modelovereenkomst voor geval waarin het UMC Utrecht van een partij een bepaald bedrag aan financiële ondersteuning ontvangt ter bevordering van het uitoefenen van specifiek omschreven activiteiten, zonder dat die partij direct of indirect invloed uitoefent op de bestedingswijze van het bedrag.

Indien deze modelovereenkomsten zonder wijzigingen worden gebruikt, is het niet nodig om deze aan JBZ te beoordelen voor te leggen. Dit scheelt alle betrokkenen tijd. De meest recente versies van de modelovereenkomsten zijn te vinden op Scoop (Divisie Raad van Bestuur, sectie Juridische en Bestuurlijke Zaken, modelcontracten).

METC toetsing financiële afspraken

De METC geeft haar oordeel over de bedragen en de wijze van vergoeding van de onderzoekers en de proefpersonen evenals over de relevante onderdelen van iedere overeenkomst tussen de opdrachtgever en de locatie (EU Richtlijn 2001/20/EG artikel 6-j). Iedere vorm van beloning of mogelijke belangenverstrengeling moet gemeld worden aan de METC volgens de International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects, Council International Organisations of Medical Sciences (WHO, 2002). Bij de beoordeling van gesponsorde onderzoeken bekijkt de METC de financiële belangen in samenhang met andere aspecten van het onderzoek. Bepaalde omstandigheden kunnen de druk die uitgaat van financiële belangen doen toenemen. In het bijzonder heeft de METC oog voor:

- Studies waarbij patiënten betrokken zijn uit een kleine populatie. Het belang van inclusie van een individu is groter wanneer slechts een beperkt aantal personen aan de inclusiecriteria van een studie voldoen.
- Studies waaraan patiënten meedoen die wilsonbekwaam zijn.
- Studies met patiënten die in omstandigheden verkeren waarin hun vermogen tot vrije oordeelsvorming onder druk staat (denk aan patiënten die zijn uitbehandeld).
- Studies die hoge belasting of grote risico's voor de proefpersonen met zich meebrengen.
- Studies waarin aanzienlijke bedragen per patiënt worden uitgekeerd.

Verdeling van eigendomsrechten

Het UMC Utrecht kent een 'Uitvindersregeling UMC Utrecht'. Deze bevat richtlijnen ten aanzien van kennisvalorisatie en ligt in de lijn van de kaderregeling Valorisatie van de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra.³⁸

38 NFU. Naar een goede waarde. *Valorisatie in de Universitair Medische Centra van Nederland: Uitgangspunten voor vorm- en regelgeving*. NFU 2009, Publicatienummer NFU-091018

De Uitvindersregeling omvat twee soorten afspraken: over interne kosten- en inkomstenverdeling van intellectuele eigendomsrechten. En de Regeling ‘billijke vergoeding intellectuele eigendomsrechten UMC Utrecht is onderdeel van deze Uitvindersregeling.

Gunstbetoon door bedrijven

Algemeen

In de Geneesmiddelenwet zijn de kaders gesteld die gelden voor gunstbetoon door bedrijven.³⁹ Onder gunstbetoon wordt verstaan het in het vooruitzicht stellen, aanbieden of toekennen van geld of op geld waardeerbare diensten of goederen met het kennelijke doel het voorschrijven, ter hand stellen of gebruiken van een geneesmiddel te bevorderen.

Deze in de wet gestelde kaders worden in dit hoofdstuk veralgemeniseerd naar de omgang met alle al dan niet commerciële bedrijven of instellingen.

Situaties waarin zich gunstbetoon door bedrijven kan voordoen

De volgende situaties kunnen worden onderscheiden:

- Bedrijven kunnen medewerkers van het UMC geschenken aanbieden.
- Bedrijven kunnen medewerkers van het UMC uitnodigen voor en gastvrijheid aanbieden tijdens bijeenkomsten (inclusief maaltijden, verblijfkosten etc.).
- Bedrijven kunnen medewerkers van het UMC sponsoring van activiteiten in relatie tot wetenschappelijk onderzoek en kennisoverdracht aanbieden
- Bedrijven kunnen dienstverlening uitgevoerd door medewerkers van het UMC honoreren.
- Medewerkers van het UMC kunnen betrokken zijn bij het verstrekken van opdrachten aan bedrijven.

In de volgende paragrafen is weergegeven wat de regels zijn voor medewerkers en studenten van het UMC met betrekking tot de bovenstaande situaties. Deze richtlijnen sluiten aan bij de uitwerking van de normen bij gunstbetoon door de

39 Geneesmiddelenwet 01-07-2007, laatstelijk gewijzigd op, 01-07-2009, Stb. 2009, 266

40 Gedragscode geneesmiddelen reclame, laatstelijk gewijzigd 1 juli 2008, Stichting code geneesmiddelenreclame.

Stichting Code Geneesmiddelen Reclame.⁴⁰ Het aanbieden van kortingen en bonussen aan medewerkers van het UMC blijft hier buiten beschouwing.

Het in ontvangst nemen van geschenken

Het persoonlijk in ontvangst nemen van geschenken is toegestaan zolang het een geschenk van geringe waarde is en het geschenk van betekenis is voor het uitvoeren van werkzaamheden op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en kennisoverdracht. Aan het in ontvangst nemen mogen geen voorwaarden verbonden zijn of worden.

Medewerkers moeten zich realiseren dat het geven van cadeaus een bedoeling kan hebben en het accepteren ervan verwachtingen kan scheppen. Een cadeau kan als dank voor een goede samenwerking worden gegeven, maar soms ook als lokkertje voor een dienst of opdracht. Een medewerker moet bewust omgaan met deze situaties.

Het accepteren van uitnodigingen voor en aangeboden gastvrijheid tijdens bijeenkomsten

Onder het accepteren van gastvrijheid tijdens bijeenkomsten wordt verstaan het accepteren van de vergoeding of het accepteren van voor rekening nemen van reis-, verblijf en inschrijvingskosten, maaltijden etc. door bedrijven tijdens bijeenkomsten.

Gastvrijheid mag alleen na goedkeuring van de leidinggevende worden geaccepteerd waarbij in ieder geval aan de volgende voorwaarden moet zijn voldaan:

- De gastvrijheid blijft binnen de perken op een passende locatie en is ondergeschikt aan het hoofddoel van de bijeenkomst;
- Het bijwonen van het inhoudelijk gedeelte van de bijeenkomst is functioneel, met andere woorden van betekenis voor de medewerker van het UMC en in lijn met (toekomstige) beroepsactiviteiten

Het accepteren sponsoring van activiteiten

Bij het accepteren van financiële dan wel anderszins op geld waardeerbare ondersteuning door bedrijven, oftewel sponsoring, moet de betrouwbaarheid, onafhankelijkheid, onpartijdigheid en zorgvuldigheid van (medewerkers van) het UMC gewaarborgd zijn.

Dienstverlening aan bedrijven

Voor het uitvoeren van werkzaamheden op verzoek van bedrijven die in het verlengde liggen van taken op het gebied van wetenschappelijk onderzoek of kennisoverdracht waarbij sprake is van een honorering door bedrijven gelden navolgende voorwaarden.

- Indien er sprake is van honorering in het kader van wetenschappelijk onderzoek of kennisoverdracht dient, om het risico op mogelijke belangverstrengeling (conflict of interest) te duiden, deze financiële informatie openbaar beschikbaar te zijn.
- Bij het maken van een belangenafweging is de betrouwbaarheid, zorgvuldigheid en onpartijdigheid van het UMC de absolute norm. Zelfs de schijn van onbetrouwbaarheid, onzorgvuldigheid en partijdigheid dient te worden vermeden.

Gunstbetoon en academische onderwijs- & opleidingstaken

Indien gunstbetoon mogelijk leidt tot activiteiten met en door studenten, coassistenten, arts assistenten en promovendi, gelden ter voorkoming van belangenverstrengeling de volgende uitgangspunten:

- Primair moeten opdrachten aan studenten, coassistenten, arts assistenten, onderzoekers en promovendi gericht zijn op en ten dienste staan van de academische ontwikkelingsbehoefte van betrokken persoon.
- De docent, begeleider en of opleider dient transparantie te betrachten jegens student, coassistent, arts assistent, onderzoeker en of promovendus met betrekking tot het persoonlijk belang van de docent, begeleider en of opleider.
- De student, coassistent, arts assistent, onderzoeker en promovendus moet de resultaten die voortvloeien uit de werkzaamheden publiceren in het kader van de opleiding of het onderzoek dat zij uitvoeren.

Opdrachten aan bedrijven geven

Medewerkers van het UMC mogen niet betrokken zijn bij het verstrekken van opdrachten aan bedrijven waarin zij zelf belangen hebben.

Fondsenwerving en Sponsoring

Fondsenwerving is het werven van fondsen zoals donaties, erfstellingen, legaten, particuliere giften, overheidssubsidies en sponsorgelden.

Met Sponsoring wordt bedoeld een wederkerige overeenkomst, waarbij de ene partij, de sponsor, een op geld waardeerbare prestatie levert, waartegen de andere partij, de gesponsorde, communicatiemogelijkheden en/of andere faciliteiten verschaft ten behoeve van de sponsor, die direct of indirect voortvloeien uit de activiteiten van de gesponsorde.

Voor sponsoring gelden in het UMC Utrecht de volgende richtlijnen:

- Elk bedrijf dat met respect voor de belangen en de functie van de instelling de organisatie wil sponsoren, is in beginsel welkom. Om de goede naam van de organisatie en sector te beschermen, zullen bedrijven die producten fabriceren en/of verhandelen, die volgens algemeen aanvaarde opvattingen schadelijk zijn of kunnen zijn, geweerd worden als sponsor.
- Associaties met producten die volgens de overheid of volgens algemeen aanvaarde opvattingen schadelijk zijn voor de gezondheid, zullen worden vermeden.
- Tegenprestaties bestaan uit communicatie-uitingen of andere faciliteiten. Leidraad is dat de tegenprestatie in verhouding is tot de geleverde financiële bijdrage. Vrijwel elke tegenprestatie en communicatieve uiting kan in geld worden uitgedrukt, waarbij naast de directe kosten van de uiting ook de associatiewaarde van de communicatie wordt meegewogen. Zeker bij twijfel is het verstandig om de tegenprestaties te laten wegen door mensen die niet bij de onderhandelingen betrokken zijn. In elk geval kan men daarvoor terecht bij IEC/team Fondsenwerving & Pers/woordvoering.
- Een speciale regeling geldt voor het vernoemen van gebouwen en gebouwdelen (kamers, zalen en gangen) naar sponsors en donateurs. Hiervoor is toestemming nodig van de Raad van Bestuur (via IEC: team Fondsenwerving).
- Voorrang in zorg aan bepaalde categorieën personen zal niet verleend worden.
- De gesponsorde respecteert en beschermt de privacy van zijn consumenten (patiënten). Gegevens van consumenten worden niet aan de sponsor verstrekt.
- Sponsor en gesponsorde hebben elk hun eigen domein. De sponsor krijgt geen invloed op vaststelling of uitvoering van beleid van gesponsorde.
- Belangrijk om transparantie na te streven en verantwoording te kunnen afleggen over het beheren van geld, goederen en tijd.

Ten aanzien van farmacie en hulpmiddelen geldt dat associatie met één farmaceutisch producent of medicijn dient te worden voorkomen. Bij het benaderen van farmaceuten worden daarom altijd meerdere tegelijk benaderd. Dit wordt bij het benaderen duidelijk gecommuniceerd. Het resultaat kan uiteindelijk slechts sponsoring door één bedrijf zijn.

Bij de afdeling In- en Externe communicatie kunt u terecht met vragen over fondsenwerving en sponsoring (zie Scoop, index, f).

Opzet en uitvoering van wetenschappelijk onderzoek

Algemeen

De belangrijkste taak van wetenschappers is het verrichten van goed wetenschappelijk onderzoek. Het opzetten en uitvoeren van goed onderzoek kent echter ook zorgvuldigheidsaspecten. Het betreft eisen aan de opzet en uitvoering van een studie die fundamenteel zijn voor een verantwoorde onderzoekspraktijk.

Doelstellingen van onderzoek

- Bij het voorbereiden van studies moeten onderzoekers zich steeds afvragen of de onderzoeksdoelstellingen en –vragen betrekking hebben op een relevant en nieuw medisch-wetenschappelijk inzicht. Seeding-trials voldoen bijvoorbeeld niet aan dit criterium.
- De onderzoeksdoelstelling moet reëel geformuleerd zijn, zodat geen valse verwachtingen worden gewekt. Dit is vooral relevant bij onderzoek met proefpersonen.
- Een onderzoeker die wil (mee-)werken aan een onderzoeksprotocol dat door anderen is opgesteld moet nauwkeurig nagaan of hij zich met alle details van het voorgenomen onderzoek kan verenigen.

Uitvoering

- Onderzoekers gaan planmatig te werk. Zij nemen verantwoordelijkheid voor het onderzoeksplan en spannen zich in voor een succesvolle uitvoering.

- Er wordt zorgvuldig omgesprongen met lichaamsmateriaal en gegevens over proefpersonen. De privacy van proefpersonen wordt gerespecteerd en bewaakt.
- Onderzoekers zijn (mede-)verantwoordelijk voor de analyse van data. Ook als deze elders wordt uitgevoerd. Een onderzoeker moet zelf inzicht hebben in de wijze waarop de door hem aangeleverde data zijn verwerkt. Hij vergewist zich ervan dat data-analyse onpartijdig is óf dat er een onafhankelijke controle op de analyse plaatsvindt.

Patiëntenparticipatie

Bij onderzoek met proefpersonen heeft de onderzoeker een open en uitnodigende houding ten aanzien van patiënt-proefpersonen die betrokken willen zijn bij het onderzoek.

Publicatie

- Onderzoekers zijn verantwoordelijk voor het publiceren van gegevens uit hun onderzoek. Zij erkennen het publiceren van onderzoek als essentieel voor wetenschappelijke vooruitgang en spannen zich in om hun onderzoeken gepubliceerd te krijgen, ongeacht de uitkomst.
- Het belang van kennisverspreiding dient bij publicatie voorop te staan. Belangen van sponsors mogen die verspreiding niet verhinderen of langdurig vertragen. In haar statement van maart 2002 heeft de CCMO haar uitgangspunten omtrent openbaarmaking van onderzoeksgegevens vastgelegd. Het gaat dan bijvoorbeeld om de rechten van verschillende partijen die bij een onderzoek betrokken zijn en om de eis dat ook onwettelijke onderzoeksresultaten gepubliceerd worden. In november 2008 is de CCMO richtlijn Beoordeling onderzoekscontracten van kracht geworden. Zie www.ccmo.nl (zoek onder wet- en regelgeving: CCMO Richtlijnen en CCMO publicaties). Voor bruikbare formuleringen over publiceren zie de METC-website op SCOOP (index m, metc) of op www.umcutrecht.nl/metc
- Sponsors kunnen de gelegenheid krijgen tot het geven van commentaar, maar de onderzoeker moet zich het recht voorbehouden om de publicatie ongewijzigd te laten.

- Auteurschap wordt geregeld in overeenstemming met internationaal aanvaarde richtlijnen, zoals de *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (2004). Daarin is onder meer vastgelegd dat auteurschap gebaseerd moet zijn op een substantiële intellectuele bijdrage aan het onderzoek en het manuscript.

Risicoclassificatie en monitoring van mensgebonden onderzoek

Algemeen

Risicoclassificatie van onderzoek is een instrument voor het bepalen van het niveau van monitoring dat nodig is voor het bewaken van de veiligheid van proefpersonen en kwaliteit van het onderzoek. Deze zogenaamde *risk-based approach* begint met het bepalen van het risico voor de proefpersoon. Het gaat dan om het toegevoegde risico ten opzichte van de bestaande risico's voor de proefpersoon.

Van verwaarloosbaar tot hoog risico

Het systeem van monitoring dat in het UMC Utrecht wordt gehanteerd wijkt af van het advies van de NFU.⁴¹ Het monitoringplan van de NFU is in het UMC Utrecht op een aantal punten aangepast. Zie www.juliuscenter.nl/quality. Het vraagt van de onderzoeker om bij het ontwerpen van onderzoek een schatting te maken van de risico's van de studie. Deze schatting – en de onderbouwing ervan – wordt door de METC getoetst. Er zijn vier risicocategorieën:

1. Verwaarloosbaar risico
2. Minimale overschrijding van verwaarloosbaar risico
3. Matig risico
4. Hoog risico.

Voor een aantal klinische studie zal meteen duidelijk zijn dat ze in de laag- of juist de hoog risico categorie horen. Er is echter ook een grijs gebied. De onderzoeker

41 NFU. Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek. NFU juni 2010. Publicatienummer NFU -10.1900.

en de METC moeten dan met oog voor de onderlinge samenhang tussen relevante risicofactoren, bepalen in welke categorie een onderzoek het beste past. Ter ondersteuning van het denken over risico, kan de ‘Hulplijst risicoclassificatie’ worden gebruikt.

Hulplijst Risicoclassificatie

Frequentie/schade

Hoe groot is de kans op schade?

Risico van de onderzoekshandeling of geneesmiddel

- Hoeveelheid kennis en ervaring met de interventie of het geneesmiddel bij mensen
- Bekende risico's
- Kans op het optreden van onbekende risico's
- Ernst van de mogelijke nadelige effecten
- Voorspelbaarheid van nadelig effect
- Mogelijkheden om ongewenste effecten van de interventie te beheersen
- Reversibiliteit van de mogelijke nadelige effecten
- Lichamelijke belasting (pijn, ongemak)
- Psychische belasting (angst, stress)

Kenmerken onderzoekspopulatie

- Kwetsbaarheid (ernstig zieken, kwetsbare ouderen, jonge kinderen)
- Aantal te includeren proefpersonen

Maatschappelijke risico's

- Voor de proefpersoon: privacy, stigmatisering, uitsluiting van verzekering
- Voor het onderzoek: maatschappelijk draagvlak, gevoeligheid van het onderzoek

*Zorgvuldig reviewen van artikelen en onderzoeksvorstellen*⁴²

Algemeen

Aan door externe ‘reviewers’ gegeven oordelen over artikelen en onderzoeksvorstellen zijn voor de betrokken onderzoekers zwaarwegende consequenties verbonden. Het is daarom van belang dat de beoordeling uitblinkt door inhoudelijke kwaliteit, respect en onpartijdigheid. Ook moet eigendom van ideeën en de vertrouwelijkheid worden gewaarborgd.

Respectvol en deskundig

Een goed oordeel over een artikel of onderzoeksvorstel is allereerst een deskundig oordeel. Een reviewer die wordt gevraagd een artikel te beoordelen dat zijn deskundigheid te buiten gaat, gaat niet in op het verzoek tot beoordeling. Voorts is het belangrijk dat respectvol wordt omgegaan met het werk van anderen.

Onpartijdig

De motivatie van een reviewer moet voortkomen uit het belang van deugdelijke wetenschap. Een reviewer die belang heeft bij een positief of juist een negatief oordeel over een artikel of onderzoeksvorstel kan niet als beoordelaar optreden. Ook de schijn van een belangenconflict moet vermeden worden.

*Preventie van fraude en plagiaat*⁴³

Algemeen

Wetenschappelijke fraude kent vele vormen. Ernstige vormen zijn bijvoorbeeld het verzinnen van onderzoeksgegevens of het gebruiken van oneigenlijke statistische methoden om gewenste conclusies te genereren.

42 De richtlijn “Zorgvuldig reviewen van artikelen en onderzoeksvorstellen” is gebaseerd op de richtlijn met dezelfde titel uit de AMC Researchcode “Onafhankelijk in wetenschap” (hoofdstuk 11).

43 De richtlijn “Preventie van fraude en plagiaat” is een verkorte en licht gewijzigde versie van de richtlijn “Voorkomen van fraude en plagiaat” uit de AMC Researchcode “Onafhankelijk in wetenschap” (hoofdstuk 9).

Minder grof, maar daarom niet minder schadelijk zijn bijvoorbeeld het niet of onvolledig voldoen aan de protocollaire in- en uitsluitingscriteria en het oppoetsen van gegevens om betere resultaten te krijgen. Ook plagiaat (het zonder adequate bronvermelding overnemen van andermans werk) is een vorm van fraude. In het UMC Utrecht worden onderzoekers geacht de volgende maatregelen te nemen ter voorkoming van fraude en plagiaat.

Intercollegiale samenwerking en peer review

Voor een integere wetenschapsbeoefening zijn intercollegiale samenwerking, onderzoeksevaluatie en een publicatiebeleid met een onafhankelijke en grondige 'peer review' de beste garanties. Deze kunnen als volgt worden vormgegeven.

- Bevorder intercollegiale samenwerking door onderzoek onder te brengen in een projectgroep. Regelmatige onderlinge controle en feedback verkleint de kans op fraude.
- Stel een begeleidingscommissie in van kritische mensen die niet tot de projectgroep behoren. Dit bevordert regelmatige en kritische feedback.
- Documenteer de verschillende stappen en beslissingen in het onderzoeksproces.
- Publiceer onderzoeksbevindingen in tijdschriften met een 'peer review' procedure.

Zorgvuldige bronvermelding

Een integere wetenschapper erkent schatplichtig te zijn aan anderen door een juist gebruik van referenties. Een zorgvuldige bronvermelding doet recht aan het werk van anderen, maar onttaardt niet in een overmaat aan referenties. Ten aanzien van verwijzingen naar eigen werk is zelfs terughoudendheid geboden. Algemene regels voor bronvermelding zijn de volgende.

- Vermeld een referentie wanneer een theorie, stellingname of onderzoeksresultaat wordt beschreven, die ontleend is aan derden.
- Wees zorgvuldig in het vermelden van een referentie. Wanneer in de eigen tekst wordt verwezen naar een theorie of stellingname uit een boek, dan moet de geïnteresseerde lezer aan de hand van de referentie gemakkelijk de relevante passages kunnen terugvinden.

- Refereer bij voorkeur aan het artikel of het boek waar een bepaalde theorie of stellingname voor het eerst staat vermeld en controleer zelf alle referenties. Als de maximale omvang van een manuscript refereren aan de bronartikelen niet toelaat, kan verwijzen naar review-artikelen uitkomst bieden. De auteur moet echter wel op de hoogte zijn van de inhoud van het bronartikel.
- Geef duidelijk in de tekst aan wanneer wordt geciteerd en waar citaten beginnen en ophouden.

Zorgvuldige berichtgeving uit het UMC Utrecht⁴⁴

Algemeen

Sommige onderzoeken kunnen gevoelig liggen bij bepaalde groepen in de samenleving. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de media, politici, burgers of belangengroeperingen. Dit kan te maken hebben met het onderwerp van onderzoek of de gebruikte methodiek. Het gaat hierbij niet altijd om de feitelijkheden, maar ook om beleving en beeldvorming rondom het onderzoek. Tijdig een inschatting hiervan maken, voorkomt vaak latere zorgen. De afdeling IEC kan hierbij helpen en advies geven over hoe en wanneer met deze groepen te communiceren.

Media

Aandacht in de media heeft voordelen. Onderzoekers kunnen laten zien hoe publieke fondsen besteed zijn en de samenleving informeren over wetenschappelijke ontwikkelingen (maatschappelijke plicht en verantwoording). Positieve berichtgeving kan bovendien fondsenwerving vergemakkelijken en het UMC Utrecht een reputatie van solide expertise geven. Tegenover deze voordelen staan ook uitdagingen. Het is moeilijk om de door de onderzoekers gewenste boodschap genuanceerd voor het voetlicht te krijgen. Commerciële en politieke belangen kunnen leiden tot ongewenste beïnvloeding. Zorgvuldig en verantwoord optreden is daarom geboden.

⁴⁴ De richtlijn "Berichtgeving uit het UMC Utrecht" is gebaseerd op de richtlijn "Omgaan met de media" uit de AMC Researchcode "Onafhankelijk in wetenschap" (hoofdstuk 12).

De Raad van Bestuur schrijft daarom voor dat **alle** mediacontacten verlopen via de persvoorlichters van het UMC Utrecht (Afdeling IEC).

De volgende richtlijn draagt bij aan een succesvolle omgang met media (zie ook de richtlijnen op Scoop).

- Publiciteit over zelf verricht wetenschappelijk onderzoek dient altijd via de eigen instelling te verlopen. Door de berichtgeving aan het keurmerk van de instelling te verbinden wordt de onafhankelijke status van het onderzoek benadrukt. Het is van belang dit afzenderschap in de media vooraf vast te leggen in het contract dat u eventueel sluit met derde partijen.
- Geef informatie over financiering van onderzoek. Dit kan verdachtmakingen van of toespelingen op partijdigheid voorkomen. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en de Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten (VSNU) hebben in een overeenkomst met collectebusfondsen toegezegd om bij publiciteit hun (mede-)financiering met enige nadruk te vermelden.
- Verantwoord populariseren over bevindingen van onderzoek kan heel lastig zijn. Bij de presentatie van onderzoek is altijd grote zorgvuldigheid vereist. Een onderzoeker moet zich in de media niet laten (ver-)leiden door opwindende, theoretische vergezichten. Blijf bij de feitelijke reikwijdte van de resultaten. Overenthousiaste verhalen kunnen vooral bij patiënten verwachtingen wekken die niet zijn waar te maken.
- Het is raadzaam om vanuit het UMC Utrecht initiatief te nemen in de contacten met de media, ook als mediabelangstelling wordt vermoed en het onderzoek gemakkelijk tot misverstanden kan leiden of een gevoelig vraagstuk raakt. De afdeling In- en Externe Communicatie stelt in overleg met de onderzoekers een effectieve strategie op: door een eigen persbericht te maken om de juiste toon te zetten of het nieuws via een artikel in het extern UMC Magazine aan de media te presenteren (meer ruimte voor een zorgvuldige argumentatie).
- Voortijdige publiciteit over het onderzoek dat als publicatie is aangeboden aan een wetenschappelijk tijdschrift, is ongewenst. De sancties zijn streng. De voorschriften van deze bladen zijn soms ingewikkeld of niet eenduidig. Neem bij twijfel contact op met de afdeling In- en Externe Communicatie. In overleg met IEC kunnen media goed worden geïnformeerd over het embargo van een

wetenschappelijk tijdschrift. Media moeten echter altijd voorafgaand aan de wetenschappelijke publicatie onder embargo worden geïnformeerd. Een dag na de publicatiedatum is het betreffende onderzoek voor media al weer oud nieuws. Timing is dus van belang.

- In het geval van samenwerkingsverbanden is het wenselijk om vooraf afspraken te maken over afzenderschap en woordvoering in de media. Hierover kunnen betrokkenen eveneens contact opnemen met de afdeling In- en Externe Communicatie.

Nevenwerkzaamheden

In de CAO Universitair Medische Centra is een artikel opgenomen over nevenwerkzaamheden. Daarin is het volgende bepaald:

De medewerker heeft geen voorafgaande toestemming van de werkgever nodig voor het aanvaarden of verrichten van nevenwerkzaamheden, tenzij deze nevenwerkzaamheden het belang van het UMC en/of een goede functie-uitoefening kunnen raken.

De werkgever verleent toestemming voor nevenwerkzaamheden, indien naar zijn oordeel het verrichten van deze nevenwerkzaamheden niet schadelijk kan zijn voor het belang van het UMC en/of voor een goede functie-uitoefening. Indien het belang van het UMC daarmee is gediend, kan de werkgever erin toestemmen dat de medewerker zijn nevenwerkzaamheden geheel of gedeeltelijk verricht tijdens de voor hem geldende werktijd.

De werkgever verleent zijn toestemming voor bepaalde of onbepaalde tijd en kan daaraan nadere voorwaarden verbinden. Een voorwaarde kan zijn dat de medewerker de inkomsten die hij uit zijn nevenwerkzaamheden geniet geheel of gedeeltelijk afdraagt aan de werkgever. Deze voorwaarde kan worden gesteld voor de inkomsten die een bedrag van € 2.200,- per jaar te boven gaan en verworven zijn uit werkzaamheden die in het verlengde liggen van de functie bij het UMC. De werkgever kan de verleende toestemming intrekken als zich naar zijn oordeel

een wijziging voordoet in de omstandigheden waaronder de toestemming is verleend.

Indien blijkt dat de medewerker zonder toestemming nevenwerkzaamheden verricht of heeft verricht waarvoor krachtens het eerste lid toestemming is vereist, stelt de werkgever de medewerker in de gelegenheid deze toestemming alsnog te vragen. Wordt de toestemming niet verleend dan kan de werkgever de medewerker, onverminderd het bepaalde in artikel 11.1 (plichtsverzuim), opdragen deze werkzaamheden te beëindigen en/of de genoten inkomsten af te dragen aan de werkgever.

Informatiebeveiliging

Beleidsplan Informatiebeveiliging UMC Utrecht

Informatie speelt een cruciale rol binnen wetenschappelijk onderzoek, zowel bij het verzamelen en analyseren van gegevens als bij de verspreiding van opgedane kennis. Drie aspecten staan hierin centraal: informatie moet beschikbaar zijn op de gewenste momenten, informatie moet betrouwbaar zijn en informatie dient beschermd te zijn tegen onbevoegde kennisname. Van informatiebeveiliging wordt gesproken wanneer we maatregelen treffen om deze aspecten te waarborgen. Dit kunnen technische, organisatorische of gedragsgerelateerde maatregelen zijn.

Welke uitgangspunten binnen het UMC Utrecht in dit kader gehanteerd worden en wie welke verantwoordelijkheden kent als het gaat om informatiebeveiliging, staat omschreven in het document 'Informatiebeveiliging UMC Utrecht – Beleid & Organisatie'. Voor de individuele onderzoekers zijn de belangrijkste uitgangspunten:

- Wanneer (onderdelen van) het UMC Utrecht samenwerkingsverbanden aangaan met externe partijen, hetzij inhoudelijk, hetzij voor de ontwikkeling of het beheer van de informatievoorziening, wordt nadrukkelijk aandacht besteed aan informatiebeveiliging. Afspraken hierover worden door degene die vanuit het UMC Utrecht het samenwerkingsverband aangaat, vastgelegd.

- Het UMC Utrecht treft maatregelen zodat beveiligingsincidenten gemeld en afgehandeld kunnen worden. Van medewerkers wordt verwacht dat zij incidenten op het gebied van de beschikbaarheid, integriteit en vertrouwelijkheid van informatie melden bij de daarvoor aangewezen loketten. De afhandeling van beveiligingsincidenten wordt benut voor de verbetering van informatiebeveiliging.
- Vertrouwelijke gegevens mogen alleen op mobiele datadragers⁴⁵ opgeslagen worden indien de gegevens adequaat beveiligd zijn (met pincode of wachtwoord beveiligd en versleuteld).
- Bij het uitwisselen van vertrouwelijke gegevens dienen maatregelen getroffen te worden die de vertrouwelijkheid van de gegevens waarborgen. De verzender dient zich ervan te verzekeren dat de ontvanger betreffende gegevens mag ontvangen. Daarnaast dienen gegevens versleuteld en over een beveiligde lijn verzonden te worden.

Veel van de maatregelen en uitgangspunten die volgen uit informatiebeveiliging zijn ook terug te vinden in de in deel 3 besproken wet- en regelgeving, waaronder de WBP, WGBO, richtlijn voor Good Clinical Practice, gedragscode gezondheidszorgonderzoek en Biobank UMC Utrecht. Daarnaast zijn de uitgangspunten zoals geformuleerd in het beleidsplan nader uitgewerkt tot gedragsregels die gelden voor alle medewerkers van het UMC Utrecht.⁴⁶

⁴⁵ Onder mobiele datadragers worden alle media bedoeld waarop informatie kan worden opgeslagen en eenvoudig kan worden getransporteerd. Voorbeelden zijn: mobiele harde schijven, diskettes, USB sticks, geheugenkaarten, CD/DVD, PDA's, laptops en mobiele telefoons.

⁴⁶ Algemene gedragsregels kunnen gevonden worden op de scooppagina over Informatiebeveiliging (scoop.umcutrecht.nl/Scoop/Projecten/Informatiebeveiliging/homepage.htm). ICT specifieke gedragsregels zijn terug te vinden via de pagina's van de Directie InformatieTechnologie

Lijst van afkortingen

ABR-formulier	Algemeen formulier voor Beoordeling en Registratie
AMvB	Algemene Maatregel van Bestuur
Art.	Artikel
AWB	Algemene Wet Bestuursrecht
BW	Burgerlijk Wetboek
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CBP	College Bescherming Persoonsgegevens
CGR	Code Geneesmiddelen Reclame
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
EG	Europese Gemeenschap
FG	Functionaris Gegevensbescherming
GCP	Good Clinical Practice
GCR	Stichting Code Geneesmiddelen Reclame
GMP	Good Manufacturing Practice
IC	Informed Consent
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
METC	Medisch-Ethische Toetsingscommissie
MvA	Memorie van Antwoord
MvT	Memorie van Toelichting
RET	Richtlijn Externe Toetsing
RvB	Raad van Bestuur
Stb.	Staatsblad
Stcrt.	Staatscourant
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Wet BIG	Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
WBP	Wet Bescherming Persoonsgegevens
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
WHO	World Health Organisation
WOB	Wet Openbaarheid van Bestuur

WMA	World Medical Association
WMO	Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen
WZL	Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal
zbo	zelfstandig bestuursorgaan





Contents

Introduction 79

Section 1 Profile of a researcher with integrity 84

An exceptional position 85

Four characteristics of a researcher with integrity 85

- Precise 85

- Respectful 86

- Unbiased 87

- Responsible 88

Section 2 The scientific climate at the UMC Utrecht 90

Organisation of responsibilities 91

Teaching and publicity 91

Reporting and sanctions 92

Section 3 Guide to the legislation and regulations on medical research 96

Administrative legislation and regulations 97

- AWB: Algemene Wet Bestuursrecht (General Administrative Law Act) 97

- WHW: Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek
(Higher Education and Research Act) 97

- WOB: Wet openbaarheid van bestuur (Freedom of Information Act) 98

Legislation and regulations involving the assessment and performance
of research 98

- WMO: Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen
(Medical Research Involving Human Subjects Act) 98

- WMO Decrees/Regulations 101

- CCMO (Central Committee on Research Involving Human Subjects)
Guidelines 106

- Regulations of the NFU/UMC Utrecht 107

- Scientific research using animal testing 107

Legislation and regulations involving medical devices 108

- Wet medische hulpmiddelen (Medical Devices Act) 108

- Besluit medische hulpmiddelen (Medical Devices Decree) 108

- Medical research using medical devices 109

Legislation and regulations involving the quality of research 110

- Rules of the NFU/UMC Utrecht 110
- BIG: Wet op de beroepen in de gezondheidszorg (Individual Health Care Professions Act) 110

Legislation and regulations involving patient care 111

- WGBO: Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (Medical Treatment Contracts Act) 111
- WBP: Wet Bescherming Persoonsgegevens (Personal Data Protection Act) 112
- Convention on Human Rights and Biomedicine 113

Ethical principles 114

- Declaration of Helsinki 114
- Good Clinical Practice Guidelines 115
- Gedragscode gezondheidsonderzoek (Code of Conduct for Health Research) 117
- Code goedgebruik (Code of Conduct for the Proper Secondary Use of Human Tissue) 117
- Biobank and the use of already collected human biological material 119
- Richtlijn Stichting Code Geneesmiddelenreclame (Foundation for the Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines) 121
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS) 121
- Code of conduct involving the objections of legally incapacitated persons 121

Section 4 Additional Information 124

Financial and contractual relationships and medical scientific research 125

Inducement by companies 129

Setting up and implementing scientific research 133

Risk classification and monitoring research involving human subjects 135

Careful reviewing of articles and research proposals 136

Prevention of fraud and plagiarism 137

Announcements made by the UMC Utrecht 138

Ancillary activities 140

Protection of information 141

List of Abbreviations 142

Foreword

It is for good reason that the strategy of the UMC Utrecht for the coming five years has been given the name UMC Utrecht 3.0. The explicit goal of UMC Utrecht 3.0 is to achieve innovation in health care by implementing the results of a mix of fundamental and clinical research. Concrete problems in patient care or in the field of diagnostics and disease prevention have been identified in a number of clinical fields. Our doctors and researchers selected the goals chosen in coordination with patients and insurers as well as with private parties in the health care sector. The affix 3.0 thus stands for the co-production of knowledge and care innovation through interactive relationships between researchers, entrepreneurs and users.

Within such a dynamic and open environment in which innovation and valorisation are expressly pursued, it is of great importance that the UMC Utrecht makes clear how we safeguard our scientific integrity and independence. To this end, the Vision Document for Scientific Integrity was drawn up at the UMC Utrecht several years ago. The document included frameworks and guidelines for scientific integrity in various fields in which personal and institutional interests can lead to tensions. With the publication of this revised version, we would like to bring everyone's attention once again to the fact that society expects us to work with integrity and have faith that we do so. The code offers a frame of reference but it is above all the personal responsibility of each one of us to work with respect for mankind and animals, and with due care and integrity. Everyone must therefore continue to think critically and seek feedback from others when faced with difficult choices.

The Executive Board hopes that the publication of the revised Vision Document for Scientific Integrity will contribute to creating a climate of openness, transparency and integrity at the UMC Utrecht. Such a climate is influenced by all staff members of the UMC Utrecht. We challenge each one of you take your responsibility to preserve scientific integrity in our organisation!

Prof.dr. Frank Miedema, Dean and Vice Chair of the Executive Board

Prof.dr. Jan Kimpen, Chair of the Executive Board

Introduction

It is essential for the further development of science that civil society and politicians can have faith in the good intentions of researchers, and in the quality of scientific research. In its new Strategy 3.0, the UMC Utrecht emphasises the importance of the relationships between the UMC Utrecht, patients and society. Research should benefit patients and society, and innovation and valorisation in collaboration with public partners should lead to actual improvements in the health care provided. To achieve these goals, it is necessary that a positive, stimulating environment is created for researchers within research institutes. Science is practised by individuals. The attitude and behaviour of each individual researcher has an impact on the scientific climate within and beyond the UMC Utrecht. The UMC Utrecht has set down six values that must be spread and realised. Integrity of behaviour is explicitly included in these values. Strategy 3.0 states: We work together and take responsibility. We perform our work with integrity, professionalism and diligence, and we are honest and clear.

The integrity of scientific research is an area for concern both nationally and internationally. The editors of medical journals have set requirements that are specifically aimed at integrity, and these are regularly made more stringent¹. In the US, the goal of the Office of Research Integrity (ORI) is to advocate integrity in the biomedical and behavioural science research of the US Public Health Service². Since 2000, the European Science Foundation has been active in this field and in 2010 it published the European Code of Conduct for Research Integrity³. In the Netherlands, various documents are available that include rules of conduct for researchers. In 2003, the Royal Netherlands Academy of Arts & Sciences (KNAW), the NWO Research Institutes (NWO) and the Association of Universities in the Netherlands (VSNU) established the National Committee for Scientific Integrity (LOWI). This committee has drawn up general rules of conduct for scientific researchers. To complement these rules, the VSNU has set down principles of good scientific teaching and research in the *Nederlandse*

1 DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring Integrity in Industry-Sponsored Research. *Primum non nocere*, revisited. *JAMA* 2010;303(12):1196-1198. doi: 10.1001/jama.2010.33

2 Cf. Office of Research Integrity. US Department of Health and Human Services. Online: <http://ori.hhs.gov/>

3 Online via the ESF website: http://www.esf.org/index.php?elD=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/be_user/CEO_Unit/MO_FORA/MOFORUM_ResearchIntegrity/AffichetteA3_CodeOfConduct.pdf&t=1295855180&hash=2a11a32483c4e54a6abef46a776a778e

Gedragcode Wetenschapsbeoefening (Dutch Code of Conduct for Scientific Practice).

It is important for the UMC Utrecht to have its own document. First because it is not uncommon at our institution for human subjects to be involved in research. Research involving human subjects demands optimum cautiousness in monitoring safety and quality. In mid-2010 the NFU published a brochure which states how university medical centres can safeguard the quality of research involving human subjects. A committee within the UMC Utrecht has studied this advice and proposed measures for realising quality assurance. This vision document includes this quality assurance. Second, researchers at teaching hospitals often fulfil multiple roles: they are medical specialists, scientific researchers and teachers. This implies that the interests of patients and science sometimes converge but do not always coincide. On occasion, the interests of science can also be in conflict with other (commercial) interests. Such conflicts of interest deserve more attention as cooperation between science and the business community increases. The principles of scientific integrity can serve as a touchstone for the relationships between researchers and commercial clients. A vision of integrity assists in acting consistent and rational in situations in which a conflict of interests raised questions about the right conduct of a researcher. Finally, a vision of scientific integrity cannot be seen separately from an institution's culture. The aspects of a specific culture that promote scientific integrity gain strength if they are explicitly set out in a vision document.

At the UMC Utrecht, the Vision Document for Scientific Integrity is part of the institution's policy in which scientific integrity is actively advocated. It is in alignment with the aforementioned national and local initiatives in the field of integrity advocacy. Special attention is devoted to clinical research (involving human subjects). This is one of the pillars of the UMC Utrecht and assuring the quality of this type of research should be focused on the specific features of a university medical centre.

The vision document consists of four sections: *Profile of a researcher with integrity*, *The scientific climate at the UMC Utrecht*, *Legislation and regulations on medical scientific research*, and *Additional Information*.

The first section describes 4 characteristics of a researcher with integrity. Acting with integrity in medical scientific research means that researchers keep to these principles, even under outside pressure to deviate from them.

In Section 2, we devote attention to the culture of our institution. This culture must advocate and reward scientific integrity. Section 3 provides an overview of the relevant legislation and regulations regarding medical scientific research. Finally, a number of issues surrounding scientific integrity are elaborated in Section 4, Additional Information. This section contains concrete rules for maintaining integrity in many common questions or circumstances.

The focus of this Vision Document for Scientific Integrity is on (clinical) researchers. The document offers a direction to follow but it is not a navigation system that points the way at every crossroad. The moral compass of each individual finally determines the path to be followed. The intention is that the four characteristics of researchers with integrity are points of reference. They indicate which aspects of the functioning of a medical researcher should be guiding. Moreover, they assist in making conscious and substantiated decisions in the event that an individual wonders which course of action is the best to take.

Ghislaine van Thiel, Albert Vermaas and Mariëtte Oosterwegel edited this document. The AMC Research code of conduct entitled *Onafhankelijk in wetenschap* (Independent in Science) was used in compiling the text. This code of conduct serves as a good example. We gratefully used the guidelines of the Erasmus MC for the chapter entitled *Inducement by Companies*.





Section 1

Profile of a researcher with integrity

This profile describes what is expected from researchers at the UMC Utrecht within the framework of scientific integrity in scientific practice. These expectations are divided into four principles of professional ethics.

These principles are generally accepted principles of good practice. They will therefore be familiar to readers. The challenge of scientific integrity lies not so much in formulating principles that define a good researcher and good science but in something much more difficult: adhering properly to these principles under outside pressure to deviate from them. The integrity of an individual researcher is determined by the extent to which he does these principles justice in the practice of his profession⁴.

An exceptional position

This vision document is concerned with integrity in scientific research but some of the people at whom the code is aimed fulfil more roles than that of scientific researcher alone. In addition to being practitioners of science, they are medical specialists and/or teachers. For the people for whom this document is intended, uniting these roles through good conduct frequently involves the moral weighing of interests. The following principles apply in that respect:

- In the role of treatment provider, a professional at the UMC Utrecht ensures that the interests of the individual patient take precedence.
- In the role of researcher, the interests of science sometimes prevail⁵. In this regard, however, the boundaries for what is permissible also rest with the interests of the individual patient or research subject. The interests of science does not justify infringing on the interest of human research subjects⁶.
- Teachers are ‘conveyors of culture’. They have an additional responsibility in terms of the integrity of scientific professional practice.

Four characteristics of a researcher with integrity

The characteristics describe the basic principles that every researcher at the UMC Utrecht must regard as guidelines for his actions: being respectful, precise, Unbiased and responsible⁷.

Precise

The task of scientific researchers is to perform good scientific research. A researcher with integrity works with precision and balanced judgement when teaching, carrying out research and publishing results in scientific journals and the media.

4 For practical reasons, male pronouns are used throughout this document. In so doing, there is no intention whatsoever to imply any inequality between men and women.

5 This particularly applies to non-therapeutic research. Research subjects in this type of research do not personally benefit from their participation. They take part for a purely altruistic reason: to help science make progress.

6 Sometimes, people find a certain level of risk acceptable with a view to another goal (for example, increasing medical knowledge). Avoiding encroaching on the interests of research subjects should therefore not be taken as excluding every risk. Researchers are obliged to ask themselves the question of whether or not the risks that a study entails are justified in light of the wishes of the research subjects to make a contribution to medical scientific research.

7 The characteristics of being Precise and Unbiased are also set down by the VSNU (in a slightly different form). The characteristics of being respectful and responsible have been added to the latter. The principles are in no way in conflict with the principles set out in the VSNU Scientific Professional Practice Code of Conduct.

- The diligence and precision with which research is designed and performed makes or breaks the scientific value of the research results. A researcher with integrity works methodically and thinks ahead. He sets high quality requirements for the way in which the research is conducted and is accurate and well-balanced when it comes to analysing research data and formulating conclusions.
- Diligence is also expressed in the documenting of every stage of the research process so that the research can be replicated and the findings verified. Researchers bear the responsibility of protecting the privacy of patients and human research participants and dealing carefully with their personal information.
- A researcher with integrity is aware that he is indebted to other researchers and acknowledges this by, among other things, properly crediting his sources.

Respectful

A scientific researcher with integrity has a respectful approach towards patients, human research subjects and laboratory animals in his research as well as towards colleagues, managers and subordinates.

- Acting respectfully demands that researchers are sensitive to the interests of the human subjects of their research. Researchers must be capable of respecting these interests especially when they are a treating physician alongside being a researcher.
- In medical scientific research involving human subjects, the interests of the research may be well aligned with the interests of the participants. However, there may also be tension between the two sets of interests. A researcher with integrity ensures that the scientific research does not compromise the human subjects' interests.
- Researchers who do not demonstrate sufficient respect for human research subjects and laboratory animals in research and teaching, cause damage. In addition, they endanger the possibilities for scientific research involving

human subjects and laboratory animals in the future because public support for such research is based on trust in a respectful scientific practice.

- Professors, lecturers and managers are expected to set a good example. Within the UMC Utrecht, they are regarded as 'conveyors of culture'. Pursuant to the positions they occupy, they have the responsibility of demonstrating what a respectful approach means in practice. In this instance, the old adage 'practice what you preach' applies.

Unbiased

A researcher with integrity bears in mind the different interests that may play a part in research. He does justice to the interests involved but his judgements and decisions are guided by the interests of science and any research subjects involved. When sharing knowledge, a researcher with integrity takes the current status of science as his starting point.

- Examples of the interests involved in scientific research include the interests of science, personal professional interests (ambition), the interest of the financial backers of the research and the interests of human research subjects and laboratory animals. The interests of science takes precedence over the personal professional interests of the researcher and financial gains.
- The interests of scientific advancement must constantly be weighed against the rights and interests of human research subjects and laboratory animals in scientific research and teaching. Especially physicians who also have a role as researchers have a particular moral responsibility to protect the interest of patients who participate in research.
- A researcher with integrity avoids relationships that could make him biased or bring his objectivity into question.
- It is also important to be unbiased as a teacher. A researcher with integrity conveys knowledge that reflects the current status of science. Personal views or preferences can taint this transfer of knowledge, it is not a process that is free

from value judgements. It is the duty of researchers with integrity to explicitly identify the elements of an educational programme that are prompted by personal views or preferences.

Responsible

A researcher with integrity takes responsibility for all his own actions. He can substantiate his decisions and opinions and is prepared to be held accountable.

- Being responsible requires that a researcher with integrity possesses a high level of knowledge and skills. He knows the limits of his expertise.
- A researcher with integrity who is also a treating physician takes responsibility for serving different interests. Infringement on the interests of patients – in the interest of science or society – is unacceptable.
- Taking responsibility means being willing and able to substantiate choices made and actions taken. Researchers must therefore possess sufficient information that focuses on their situation. They should also possess argumentative skills and strive for transparency. A researcher with integrity does not hide behind others or use situational factors (like pressure to achieve) when accounting for his actions.
- The actions of researchers have effects that extend beyond the boundaries of the academic institution. A researcher with integrity is aware of this. The actions of researchers may have an impact on the trust of society and the government, on (potential) human subjects as well as on the quality of science.
- A researcher with integrity has a responsibility to those around him, particularly junior staff and students who find themselves in a position of dependency. A researcher with integrity is aware that his role as a lecturer and teacher makes him a role model for others.

Section 2

The scientific climate at the UMC Utrecht

Integrity is a characteristic of individuals as well as of organisations. A researcher with integrity accepts personal responsibility for the scientific and moral quality of his teaching and research. The emphasis on the responsibility of individual staff members echoes loud and clear in Strategy 3.0. Strategy 3.0 highlights values that are relevant for all staff members: we are committed and dedicated, we are innovative and never stop learning and we work together and take responsibility. Every staff member is expected to express this. In the words of Jan Kimpen, Chair of the Executive Board: “All of us are responsible for quality together. It should not be a question of ‘have to’ but a question of ‘want to’; that it is our intrinsic desire to deliver the best quality possible, that we would consider it not right to do otherwise.”

Integrity in terms of an organisation means that the prevailing culture is one in which ethically justifiable actions are the norm. Such an environment does not develop as a matter of course, it requires work. The Executive Board of the UMC Utrecht is responsible for creating and maintaining a scientific climate in which morally responsible behaviour is encouraged and rewarded. In respect of the specific issue of advocating scientific integrity, the UMC Utrecht has implemented active policy in the following areas:

Organisation of responsibilities

The UMC Utrecht has a hierarchical structure in which responsibilities are distributed and agreements are made that help monitor integrity.

For medical scientific research it applies that the principal investigator is responsible for setting up, implementing and winding up the scientific studies in which he is involved as chief researcher. The head of the department is primarily responsible for the quality of the research. The division management – and more specifically the Research & Education Manager – has the specific responsibility for a scientific climate that promotes integrity.

Responsibility and integrity as part of the behaviour of individual staff members is included in the competency profiles and is discussed at appraisal interviews. If an assessment takes place within the framework of a job appointment or change in position, attention is also paid to integrity.

The UMC Utrecht (2004) Bevoegdhedenregeling (Authorisation Regulations) have a chapter on concluding agreements and/or performing medical scientific research. Several provisions are specifically aimed at avoiding conflicts of interests.

Finally, the UMC Governance Code is a tool the UMC Utrecht can use to show internal and external stakeholders the way in which it deals with responsibilities in respect of administration and supervision⁸.

Teaching and publicity

For researchers (in training), teaching is a tool for conveying knowledge and creating awareness. In response to the recommendations of the NFU, the Executive Board decided that all clinical researchers must be BROK certified⁹.

8 Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). *Governancecodes UMC's*. NFU 2008, Publicatienummer NFU-080060.

9 NFU. *Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek*. NFU June 2010. Publication number NFU- 10.1900

BROK stands for *Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers* (Basic course in Legislation & Organisation for Clinical Researchers).

A 1-day BROK course has been specially set up for “experienced” researchers. These are researchers who have been awarded a PhD and have experience in playing a supervisory role in research involving human subjects.

Reporting and sanctions

A clear procedure for reporting violations of scientific integrity is an important part of a culture in which behaving with integrity is the norm. The American Office of Research Integrity recommends, among other things, such a procedure for promoting integrity in behaviour¹⁰.

To this end, the UMC Utrecht has the MIMM procedure: *Meldingen Interne Misstanden door Medewerkers UMC Utrecht* (Reporting of Internal Misconduct by Staff at the UMC Utrecht) cf. Scoop, HR management. The procedure describes the steps a staff member should take in order to report misconduct, what happens to the report and how the whistleblower is protected. “Misconduct” is taken to mean (threatened) irregularities in which the integrity of the UMC Utrecht is at stake.

When scientific integrity is violated it represents a neglect of duty. This involves both the breach of a provision and doing something or failing to do something where, in similar circumstances, a good staff member should do the opposite. Acting in conflict with the content of this Vision Document in general is regarded as a form of neglect of duty. If a staff member is found to be in such a situation, the Executive Board can take disciplinary action such as set out in the collective employment agreement (cf. Chapter 11 UMC CAO).

If a breach of scientific integrity is suspected, the Executive Board can call on the Vertrouwenspersoon Wetenschappelijke Integriteit (Scientific Integrity Confidential Adviser) of the University of Utrecht.

10 Titus SL, Wells JA, Rhoades LJ. Repairing research integrity. *Nature* 2008;453:980-2.

The Executive Board of the University of Utrecht appoints a scientific integrity confidential adviser (VWI) for a period of two years. This adviser is informed of complaints regarding the actions or negligent behaviour of staff of the University that is in conflict with the general principles of professional scientific conduct¹¹.

11 <http://www.uu.nl/NL/Informatie/medewerkers/arbeidsvoorwaarden/afspraken/bezwaar/integriteit/Pages/default.aspx>





Section 3

Guide to the legislation and regulations on medical research

The legislation and regulations that apply to medical scientific research are set out in this section. To provide insight into the types of legislation and regulations, the section is sub-divided into categories. Needless to say, laws have a compulsory nature so that it is not permissible to deviate from them. Although other rules and ethical principles are not laws as such, nonetheless that does not detract from the fact that they are highly binding. Deviation can only occur if the nature and content of the rules themselves so allows.

Administrative legislation and regulations

Algemene Wet Bestuursrecht (AWB) (General Administrative Law Act)

Article 1:1 of this act is of particular importance for medical scientific research involving human subjects. This article provides the definition of what an ‘administrative body’ is taken to mean. When this article is applied to both the *Medisch Ethische Toetsing Commissies* (Medical Research Ethics Committees) METCs as referred to in Art. 16 WMO and to the *Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek* (Central Committee on Research Involving Human Subjects) CCMO, both these are shown to be independent administrative bodies (ZBOs). In this capacity they are thus entitled to make binding decisions for citizens (in this instance: WMO decisions). The rulings of the committees are therefore decisions as referred to in the AWB. Moreover, the CCMO can also make a number of other decisions such as awarding and withdrawing recognition, and making decisions on objections and appeals.

The application of the AWB to the decision-making of the committees has significant consequences. The rules apply to, among other things, applications, the preparing of decisions, the length of the decision procedure, hearing stakeholders, making recommendations, the general principles of good governance and the substantiation and announcement of decisions involving both appeals and objections.

An example of such a consequence is the fact that the WMO has no provisions regarding hearing the applicant. The right to a hearing can, however, be derived from the AWB if the assessment committee wishes deliver a negative ruling (Art. 4:7 AWB).

Wet Hoger onderwijs en Wetenschappelijk onderzoek (WHW)

(Higher Education and Research Act)

Article 12.2 is relevant for scientific research. This article sets down that “in so far as the interests of patients allow, account will be taken of the interests of scientific education and research.” This starting point clearly indicates that the interests of patients always take precedence over the interests of science.

Wet Openbaarheid van Bestuur (WOB) (Freedom of Information Act)

The WOB provides for the inspection of certain government documents and applies to administrative bodies like the UMC Utrecht. The rules of the WOB (Art. 1a sub d) apply to the METCs and the CCMO as administrative bodies that are not excluded by law. The starting point is freedom of information unless. This means that the rulings of an METC or the CCMO, and research protocols, as well as agreements with sponsors can virtually always be made available to the public. For financial agreements or other ties with sponsors, it applies that freedom of information is also regarded as the rule, based on the views of the industry itself and of the *Inspectie voor de Gezondheidszorg* (Health Care Inspectorate) IGZ.

Legislation and regulations involving the assessment and performance of research

Wet medisch–wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) (Medical Research Involving Human Subjects Act)

The main objective of the WMO is to protect human research subjects against the risks and drawbacks of medical scientific research, without hindering the advancement of medical science¹². A system of substantive rules and compulsory assessment has been introduced to realise this objective.

The substantive rules concern, on the one hand, the acceptability of the research and, on the other, the required informed consent (IC). Furthermore, rules have been set down regarding liability and insurance, and finally, there are also several specific obligations for sponsors/clients and those who perform research. The most important parts of the WMO are the following¹³:

- the research subject must be informed about the research in writing;
- a physician who is not involved in the study should be available to inform research subjects;
- the research subjects must give their written consent for participation in the study;

12 Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO). Via: <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

13 <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

- an insurance policy must be taken out to cover any damage incurred by research subjects in the study;
- the law sets out requirements regarding the compulsory assessment of the research;
- the law sets out additional requirements for research involving children and legally incapacitated adults.

Research

The WMO deals with all medical scientific research in which persons are subjected to treatments or have behavioural rules imposed upon them. In practice this means all research in which in one way or another the (bodily) integrity of persons under the law is at stake. Medical scientific research is a broad term that covers various types of research.

Assessment

Before medical scientific studies involving healthy volunteers or patients are commenced, they must be submitted for approval to a recognised METC. The METCs must be recognised by the CCMO. The CCMO itself assesses certain research protocols. Examples of these are: non-therapeutic intervention studies involving legally incapacitated persons, and invasive non-therapeutic observational studies involving legally incapacitated persons. In addition, the CCMO assesses research in fields in which expertise is scarce. Moreover, the CCMO acts as the appeal body, supervises the activities of assessment committees and can issue guidelines. The law prohibits performing medical scientific research involving human subjects without a positive ruling from an assessment committee. Violation of this requirement may result in criminal proceedings.

Research subjects

Medical scientific research may only be conducted with the consent of the research subject or his representative.

The consent procedure must be set down in the research protocol because the admissibility of the research is in part dependent on the care taken in asking for the cooperation of research subjects. Consent must be set down in writing, can be refused and can be withdrawn at any time. No statement of reasons is needed in this regard. In addition, consent may never be taken for granted in scientific research¹⁵.

Apart from written consent, the WMO also conditionally prohibits scientific research involving participants under 18 years of age or persons who are not capable of making reasonable judgements regarding their interests (legally incapacitated persons). This means that scientific research involving persons under the age of 18 is prohibited unless (Art. 4 WMO):

- the participant themselves will also benefit in part from the research;
- the research cannot be conducted other than with the cooperation of subjects from this category (group-specific);
- the risks of the research for the participants are negligible and the burdens are no more than minimal.

Naturally, the general requirements of the WGBO apply alongside this:

- Whereas according to the WGBO, 16 and 17-year-olds can themselves enter into a treatment contract and can give consent for its implementation, the WMO observes the majority age of 18.
- If the research subject is 12 years of age or older and is unable to make a reasonable judgement regarding his interests, the following persons are authorised to give consent:
 - the parents who exercise parental authority, or a guardian;
 - the legal representative or if such a person is unavailable, the person who has been authorised in this respect in writing by the party involved.

Finally, consent can be given by:

- an competent adult who has the capacity to express his/her will;

15 VWS Bulletin 2 ,13 februari 1997 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

- the spouse, registered partner or other life partner of a research subject who has reached his majority but is not capable of making a reasonable judgement regarding his interests in this respect (art. 6 paragraph 1 WMO).

If the research concerned is to be conducted with persons of whom it can in all fairness be said that, given the actual or legal relationship they have with the client/sponsor or those conducting the research or those who are recruiting research subjects, they are not free to make their own decision on participation in the research, a conditional prohibition will also apply (Art. 5 WMO).

Information

Potential research subjects must be properly informed in writing in advance so that they can make a well-considered decision regarding participating in the research. In addition, the researcher must have ensured that the participant is aware of the intention and implementation of the research. Moreover he must allow the participant a reasonable time to come to a properly considered decision about consent, based on the information provided.

WMO Decrees/Regulations

Based on confusion discovered later in the WMO, decrees have been effected regarding centralised assessment, insuring medical scientific research and about scientific research involving medicines. The objective of these decisions is to clarify the WMO and expand it in these areas. Three decrees and one regulation are listed, all of which are aimed at creating this clarity.

Besluit centrale beoordeling medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Decree on the Centralised Assessment of Medical and Scientific Research Involving Humans)

Scientific research is taken to mean:

- scientific research in which express changes are made to the genetic material of human body cells or the functioning of genetic material is specifically influenced;
- scientific research in which living biological material from an animal, or the foetus or embryo of an animal, or human biological material that has specifically been brought into contact with it, is brought into or onto the body of a human;

- scientific research in which substances to which Article 2 or 3 of the Opiumwet (Opium Act) applies, are prescribed in a pharmaceutical form for persons who are addicted to these substances, within the framework of the treatment of addiction to these substances;
- scientific research involving sex cells;
- scientific research aimed at developing a vaccine;
- scientific research aimed at developing cell therapy in which use is made of living cells;
- scientific research involving a medicine that contains genetically modified organisms as referred to in Article 1, paragraph 1, under f, of the Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Decree on Genetically Modified Organisms, Environmental Management Act).

Besluit verplichte verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Decree on Mandatory Insurance for Medical Scientific Research Involving Humans)

This decree contains several further provisions regarding mandatory insurance for medical scientific research involving humans.

In the first place, it contains provisions regarding the minimum amounts the insurance must cover and with which insurers the insurance should be taken out.

Furthermore, this decree sets down the minimum limit of the cover in terms of time, contains a special stipulation that indicates damage that can be excluded from cover and sets out the 'personal right' of the research subject towards the insurer.

Pursuant to Article 9 of this decree, human research subjects (both healthy research subjects and patients) from whom consent is required for participation in medical research, should be informed in writing about:

- the amounts for which the insurance has been taken out;
- the exclusions set down in this insurance;
- the name and address of the insurer;
- any exemption to taking out insurance for research subjects in a particular study and/or bringing these research subjects under the cover of an already existing insurance that must be requested by the client/sponsor and subsequently granted by a recognised METC;

- the obligations the insurance agreement imposes on the research subjects.
(Note: the obligations involved here must be reasonable ones).

The obligation to provide written information rests with those performing the research. This information, together with the information on the study itself, is provided before consent is requested for participation in the research¹⁶.

This written information should not be included in the information on the research itself, but should rather be appended as an annex to the written information about the research for the research subjects.

Besluit wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

(Decree on Scientific Research Involving Medicines)

This decree implements a number of provisions of the WMO that involve scientific research using medicines. Article 3 of this decree is particularly important for researchers/clients. This article deals with the permanent file and its archiving.

Regeling wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

(Regulation on Scientific Research Involving Medicines)

This regulation arises from Directive no. 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 April 2001 regarding the application of good clinical practices in the performance of medical scientific research involving medicines. In addition, this regulation adds substance to several stipulations of the WMO.

- Article 2 sets out the information that must be provided with an application in order to receive a ruling on a scientific study involving medicines from a medical ethical assessment committee (METC). In addition, this article indicates the information that must be provided with an announcement to the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) or to the Minister of Health, Welfare & Sport.
- Article 3 sets out the information that must be provided with a report of any substantial change to the research protocol.
- Article 4 indicates the information that should be contained in a statement that the research has been terminated.

¹⁶ J.C.J. Dute & M.G. Faure, *Evaluatie Tijdelijk besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, Den Haag: ZonMw 2002.

- Articles 5 and 6 set out the requirements for reports that must be made on any serious undesired incidents and unexpected serious side-effects.
- Article 7 states the requirements for these reports and finally, pursuant to Article 8 of this regulation, in the application of the principles of good clinical practice, the documentation and the archiving of research, the detailed guidelines published by the Commission of the European Communities must be taken into account.

Research involving medicines

In the WMO, scientific research involving medicines is taken to mean:

Scientific research involving medicines that is intended to determine the clinical pharmaceutical effects or other pharmacodynamic effects of one or more medicines for research, or to confirm or identify any side-effects of one or more medicines for research or to study the resorption, the distribution, the metabolism and the excretion of one or more medicines for research in order to determine the safety or effectiveness of these medicines¹⁷.

Using five questions, it can be determined whether the research involves medicines.

- Is a medicine used?
- Is no medicine used? This is, for example, the case for: human blood, human blood cells and human plasma.
- What effect is being studied?
- What is the objective?
- Is there intervention? If the study involves a registered medicine that is prescribed in a usual manner for patient care, then the research does not involve a medicine¹⁸.

A study involving medicines is carried out to determine if a new medicine or treatment is safe and effective for people. In these studies, patients voluntarily try out a new medicine or treatment. A number of these medicines have not yet been approved by international health authorities. Sometimes, these medicines are already available for sale, but are being tested for a new disease or to obtain further information.

¹⁷ Art 1 lid 1 sub n WMO

¹⁸ B. Sluijters, *Gezondheidsrecht, Tekst en Commentaar*, Deventer: Kluwer 2008

In most studies in which a new medicine is tested, a series of steps known as phases are followed. Through this process, researchers can answer or ask questions in a manner that delivers reliable information about the medicine for the protection of patients.

Studies into medicines are usually sub-divided into four phases:

Phase I: Human pharmacology: first administration to people, usually a small group of healthy volunteers. Tolerance and safety are examined, usually by increasing the doses. This phase also often involves an evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics. If possible, the results of testing on animals should be available. For some pharmaceuticals, Phase 1-research is conducted among patients who have completed a treatment.

Phase II: Exploratory therapeutic: research into the effectiveness among (a small number of) patients with the relevant complaint. Also verification of the workings among patients or healthy volunteers and of the safety when used for the short term. Research into the desired dosage schedule and dose-response relationships. Phase II-research is sub-divided into Phase II-a and Phase II-b, whereby Phase II-a is a short study among a small number of patients, and afterwards Phase II-b involves studying a larger number of patients for a longer length of time. The results of the previous phases must be available.

Phase III: Therapeutic confirmatory: tests of the ultimate doses for utility and effectiveness among larger numbers of patients in medical practice. Comparative study using an existing substance or a placebo. Safety in the short and long term is also examined.

Phase III is split into two procedures:

- Phase III-a: the medicine is not yet registered;
- Phase III-b: the medicine is registered. An examination is made as to whether the medicine can be administered for other indications or if there are side-effects, and what the longer-term treatment could be.

Phase IV: Research after registration and related to the range of indications for which the substance is registered. These are studies that are not necessary for the

purposes of registration, but which are important for the optimum use of the medicine. The research must have a valid scientific hypothesis. These studies are supplementary clinical and epidemiological studies, for example, into the interactions between medicines and unexpected side-effects.

Alongside this, much research is conducted using medicines but in which the objective is very different to that described above under Phases I-IV. The primary objective of such research is not to study a medicine further, but a medicine is needed to achieve the objective.

Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) Guidelines

CCMO ABR form guidelines

These guidelines set down rules for the use of the General Assessment & Registration (ABR) form. The most important articles are:

- *Article 1*

Recognised medical ethical assessment committee should make use of the ABR form in order to assess and register medical scientific research involving human subjects, as set out in the annex to these guidelines¹⁹.

- *Article 2*

- Pursuant to the WMO, before a medical ethical assessment committee gives a ruling on a research protocol, it should check that the information on the ABR form is complete and correct. This check involves information that can be verified using the content of the research protocol.

- If the medical ethical assessment committee decides that the ABR form is incorrectly or incompletely filled in, it will make no ruling on the research protocol until after it has received, at its request, a new, complete and correctly filled in ABR form from those submitting the research protocol.

- *Article 3*

The medical ethical assessment committee sends the completed ABR form to the CCMO within three weeks of the day on which it makes a ruling on the research protocol.

¹⁹ ABR form, June 2007

Regulations of the NFU/UMC Utrecht

In June 2010, the NFU report entitled *Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek* (Quality Assurance of Research Involving Human Subjects) was adopted by the UMCs, giving the report a binding nature²⁰.

A risk-related approach was chosen. In this way, the additional activities involved in quality assurance and the costs that monitoring quality entails are brought into alignment with the expected risk for the patient. Furthermore, a training course for researchers was made mandatory (BROK course).

Scientific research involving laboratory animals

The standpoint of the legislature is that the use of laboratory animals is not permissible unless it has been determined that the further advancement of knowledge, insights and techniques within science is not possible without making use of laboratory animals. In this regard priority is given to the recognition of the intrinsic value of the animals.

The *Wet op de Dierproeven* (Animal Testing Act) WOD, 1977, focuses on the responsible use of laboratory animals and reducing the number of such animals. Every institute that holds a permit must have a *Dierexperimenten Commissie* (Animal Experimentation Committee), DEC. The DEC assesses all scientific experiments submitted to it within the framework of education and research in which laboratory animals are used based on the statutory regulations as set down in the WOD and in the *Dierproevenbesluit* (Decree on Experiments with Animals) 1985. If the use of laboratory animals is unavoidable, the number of these laboratory animals and the distress they suffer must be kept as low as possible.

The website of the DEC also provides information: www.dec.uu.nl, however, the information in English is currently limited. In the course of 2011 a revised version of the website will be launched with clear instructions for those wishing to work with laboratory animals.

In 2011, a start will also be made on setting down the consequences of the introduction of the new European Directive on the protection of animals for the

20 NFU. *Kwaliteitsborging van Mensgebonden Onderzoek*. NFU 2010, Publicatienummer NFU 10.1900

Dutch situation regarding the legislation and regulations on scientific research. The expectation is that the new WOD will be implemented in 2013.

Legislation and regulations involving medical devices

Wet medische hulpmiddelen (Medical Devices Act)

The European Medical Devices Directive 93/42/EC has been amended as a result of the changes described in European Medical Devices Directive 2007/47/EC.

“Medical devices” are taken to mean:

Every instrument, piece of equipment or apparatus, or software or substance, or any other article that can be used on its own or in combination, including any aid and the software that is needed for it to function properly, that is specially designated by the manufacturer for use for diagnostic or therapeutic purposes and is designated by the manufacturer to be used among people for:

- the diagnosis, monitoring, treatment or alleviation of diseases;
- the diagnosis, monitoring, treatment or alleviation or compensation of injuries or a disability;
- research into or replacing or changing anatomy or a physiological process;
- managing fertility whereby the most important envisaged action in or on the human body cannot be achieved with pharmacological or immunological tools or through metabolism, but can be supported by such devices.

Besluit medische hulpmiddelen (Medical Devices Decree)

Based on the Medical Devices Decree, (including the amendments of 4 November 2008) hereinafter referred to as the Decree, it is only permissible to use medical devices for clinical research if:

- The manufacturer or its authorised representative that is registered in the European Union as well as in the European Economic Area, hereinafter to be referred to as the Manufacturer, informs the Health Care Inspectorate, hereinafter referred to as the Inspectorate, in accordance with a specific procedure;
- The Manufacturer keeps information, to be specified later, available for the Inspectorate;
- The medical ethical assessment committee concerned has delivered a positive

recommendation regarding the research protocol (in which the medical device is identified). Furthermore, as of 21 March 2010, a research file should be submitted comparable to that for research involving medicines (cf. the requirements set down in Annex 6 , Article 2.2. of EU Directive 2007/47 EC dated 5 September 2007);

- The Manufacturer has taken out liability insurance before the time that the clinical study is commenced, to cover against any damage incurred in the course of the clinical study.

The most important stipulations in the Decree on Medical Scientific Research Involving Human Subjects are set down in Art. 7 and Art. 13. These stipulations deal with the CE mark.

The content is summarised below.

There are two situations in which a medical device is not given a CE mark and these are described in Art. 7 paragraph 4 of the Decree:

- products that are manufactured for a patient referred to by name as prescribed by a physician;
- products that are designated for medical scientific research.

If products are designated for medical scientific research, the packaging states that the product was manufactured for a patient referred to by name or for a clinical trial.

Medical scientific research involving medical devices on their own or in combination with medicines

A distinction should be made between research using products that already have a CE mark for a particular use and are being tested for a different use, and thus to receive a new CE mark, and, on the other hand, research using products that have the same intended purpose as that set down in the relevant conformity assessment procedures.

Article 13, paragraph 8 of the Decree on Medical Devices stipulates that for this latter category a CE mark is allowed.

Research involving medical devices in combination with medicines is no longer regarded as research involving medicines as defined in the WMO if the medicine plays a clearly subordinate role in the function of the medical device.

Legislation and regulations involving the quality of research

Rules of the NFU and UMC Utrecht

Every division has a handbook that sets out the standard operating procedures (SOPs) that must be observed when conducting research. Furthermore, the measures of the NFU regarding quality assurance (June 2010) are applicable *mutatis mutandis*.

Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (BIG) (Individual Health Care Professions Act)

The BIG sets out rules for the quality of care provided by various professional health care practitioners.

In this way, the act intends to protect patients from unprofessional and careless actions. Therefore the act includes provisions on the protection of titles, registration, high-risk actions and the disciplinary code. Naturally, this also applies in a research environment in which research subjects are used.

Some actions are reserved for categories of professional practitioners who are certified under the act. The actions involved are thus actions that entail a considerable risk for the health of the patient if performed by someone who is not an expert. The act sets down who may perform such high-risk actions. In this regard, the BIG makes a distinction between an independent entitlement to practise and a non-independent entitlement to practise.

For each category of high-risk actions, the act indicates which group of professional practitioners has an independent entitlement to practise²¹. The BIG grants immediate independent entitlement to practise to physicians, dentists and midwives. They may perform high-risk actions on their own authority, i.e. without being asked to so by someone else. Naturally, they must be competent to perform such actions properly.

Legislation and regulations involving medical care of patients

Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) (Medical Treatment Contracts Act)

This act is important to everyone who has to do with medical care. As soon as a physician examines or treats a patient, a medical treatment contract exists.

Outside the context of treatment contracts, the WGBO also applies when medical treatments are involved, in any event in so far as the nature of the legal relationship is not in conflict with this²².

The aim of the act is to strengthen the legal position of patients. The legislature has therefore explicitly chosen a private law solution in the form of a special contract between patient and care provider. The stipulations in the act have binding force and can thus be regarded as the general statutory regulations on the rights and obligations of patients²³.

The core of this act is that the patient must receive sufficient information from the care provider in order to be able to make a well-balanced decision about his treatment and thus strengthen the legal position of the patient. To achieve this objective, the act sets out a number of rules.

The WGBO sets out rules for²⁴:

- the right to be informed by the care provider;
- consent for medical treatment;
- inspection of the medical file;
- the right to a second opinion;
- representation for patients who cannot make their own decisions;
- the right to privacy.

The above rules provide a good balance between the duty of the care provider and the rights of patients.

21 Art. 36 Wet BIG

22 Art. 7:464 BW (WGBO)

23 J.C.J Dute, Evaluatie, Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, The Hague: ZonMw 2004, p. 70-72.

24 <http://www.minvws.nl/dossiers/wet-op-de-geneeskundige-behandelingsovereenkomst-wgbo/default.asp>

On the other hand, there are also the information provision and cooperation obligations of the patient in respect of the care provider, both during the treatment contract and afterwards²⁵. Patients are expected to do their utmost to meet these obligations. If a patient is negligent on this point, the result may be that he cannot hold the care provider liable for breach of the treatment contract. Under certain circumstances, omitting to make the necessary effort may give serious cause for the care provider to terminate the contract.

A new legislative proposal, *Wet cliëntenrechten zorg* (Clients' Rights in Health Care) WCZ, has now been drawn up and it is expected to replace parts of the WGBO and other acts. The key provisions as set out above are not, however, expected to be amended in any significant way.

Medical scientific research that can be of benefit to the research subjects takes place within the framework of a medical treatment contract and the WGBO is thus directly applicable.

No consensus has been reached on the question of whether or not a contract is effected in medical scientific research that is not of benefit to the research subjects. The decision must be made on a case-by-case basis as to whether the nature of the research is or is not in conflict with the application in full of, for example, the refusal to provide information or the provision of information and cooperation obligation of the patient²⁶.

Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) (Personal Data Protection Act)

Medical scientific research involving human subjects generates information.

Insofar as this information is personal data, the WBP applies.

The WBP sets out requirements for the processing of personal data for which the WMO is more flexible. Within this framework, compatible use and the retention period are expanded, the prohibition on the processing of special medical data does not apply under certain conditions, exemption is granted from reporting the processing of personal data to the Dutch Data Protection Authority (CBP) and limits are set on the rights of those registered²⁷. For scientific research involving

25 Art. 7:452 BW WGBO

26 'Van wet naar praktijk'. Implementation of the WGBO. Section 1 Final Report, Utrecht, 2004

27 J.C.J Dute, Evaluatie, Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, The Hague: ZonMw 2004, p.73

human subjects, in concrete terms this means that no personal data may be provided to third parties if the person involved has not given his permission. The definition of “personal data” is largely dependent on the actual circumstances of each case.

Convention on Human Rights and Biomedicine

Although the Netherlands is (not yet) a signatory to either the Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe that went into effect on 1 December 1999, nor (logically) to the Protocol on Biomedical Research (that still has to go into effect), the stipulations of the two documents cannot be ignored. They express the European consensus on the acceptability of medical scientific research involving human research subjects.

The Convention contains three stipulations that specifically concern medical scientific research.

- *Art. 15* recognises the freedom of medical scientific research within the limits of the Convention and other legal safeguards that protect human research subjects.

- *Art. 16* sets down five conditions for the protection of human research subjects who participate in medical scientific research:
 - no comparable alternative;
 - risks proportionate to potential benefits;
 - approved by a competent authority;
 - information provided to human research subjects about their rights and safeguards;
 - express, specific and documented informed consent.

- *Art. 17* paragraph 1 sets out additional conditions for medical scientific research involving legally incapacitated human research subjects:
 - the research can potentially be of direct benefit to the health of the human research subjects;
 - there is no comparable alternative;
 - the legal representative has expressly consented in writing and the legally incapacitated person has no objections.

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, regarding Biomedical Research

This protocol specifies, among other things, the type of information that an METC needs in order to assess a research protocol and to be able to take any measures needed to prevent the inappropriate exclusion of persons, for example on the basis of their sex.

Ethical principles

Declaration of Helsinki

The World Medical Association (WMA) drew up the Declaration of Helsinki to provide guidance in the area of the ethical principles to be observed by physicians and other parties involved in medical research²⁸. The Declaration of Helsinki was first published in 1964 and was last revised in 2008 (Seoul).

The Declaration sets out basic principles for conducting medical scientific research involving human subjects and the conditions under which such studies are permitted²⁹. Medical scientific research involving human subjects includes studies involving identifiable human biological material and data.

In essence, the Declaration states that the interests of the patient must take precedence and should weigh more heavily in the balance than the interests of the research, that the physician must constantly give priority to the interests of the patient and, if necessary, protect the patient from himself. In addition, research is only permissible if the results are published and if the research design is scientifically responsible so that the findings will be valid. The study may only be performed if it cannot be carried out in a less risky or less taxing manner, and if no better treatment or method is known.

The most important articles of the Declaration deal with conducting the research.

- *Art.20*

Physicians may not participate in a research study involving human subjects

28 <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

29 J.C.J Dute, Evaluatie, Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, The Hague: ZonMw 2004, p.104

unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.

- *Art.21*

Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects. This applies in particular when healthy volunteers are involved.

Committees that have no stake in the research should check if these conditions are being met. It should be pointed out that what is involved here are ethical values that should be considered within the legal framework.

Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), a partnership between the US, Japan and the European Union, has set down the principles for performing medical scientific research involving human subjects in a set of guidelines.

The ICH Guidelines are an international ethical and scientific quality standard for the design, performance, analysis and reporting of medical scientific research when human subjects are involved. By meeting these standards, the rights, safety and welfare of human research subjects are protected in accordance with the principles that have their origins in the Declaration of Helsinki, and the reliability of the data acquired from the study is safeguarded.

The aim of the guidelines is to provide uniform standards to promote the mutual acceptance of research data by the competent authorities in legal jurisdictions.

The WMO and the Decree on Scientific Research Involving Medicines set down that all medical scientific studies involving medicines are to be performed according to the principles of Good Clinical Practice (GCP)³⁰.

30 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm>

For medical scientific research involving human subjects, the most important aspects of the GCP Guidelines can be described as follows:

- A clinical study must be performed in accordance with the ethical principles that have their origins in the Declaration of Helsinki;
- Prior to the commencement of a clinical study, the expected risks and discomfort must be weighed against the expected benefit for the individual human subject and for society. A clinical study may only be set up and continued if the expected benefits justify the risks;
- The rights, safety and welfare of the human subjects constitute the most important considerations and must take precedence over the interests of science and society;
- The available pre-clinical and clinical information regarding a research product must be sufficient to substantiate the research proposal;
- The clinical study must be scientifically responsible and must be clearly described in a detailed protocol;
- The clinical study must be conducted in accordance with the protocol for which an ethical committee has delivered a positive ruling in advance;
- The medical care of and medical decisions regarding the human subjects fall under the responsibility of a certified physician, or if applicable, a certified dentist;
- Every person involved in the performance of a clinical study must be qualified through his education, training and experience, to carry out his task or tasks;
- Before participating in a clinical study, every human subject must submit an informed consent that is given freely. The patient may withdraw from the study at any time without this decision having any effect on the quality of the care;
- All information regarding the clinical study must be set down, dealt with and stored in such a way that it is available for accurate reporting, interpretation and verification;
- The confidentiality of the documents in which human subjects can be identified must be protected: the rules of privacy must be complied with in accordance with the relevant statutory provisions;

30 <http://www.eudra.org/humandocs/humans/ich.htm>

- The medical products being investigated must be manufactured, used and stored in accordance with the relevant *Good Manufacturing Practice* (GMP) guidelines. They must be used in accordance with the approved protocol;
- Systems and procedures must be introduced to safeguard the quality of every aspect of the research.

Gedragscode Gezondheidsonderzoek (Code of Conduct for Health Research)³¹

Sections of this code of conduct (the Code) further elaborate or supplement the substantive rules of the WBP, BIG and WGBO.

In addition, the Code sets down in the first instance that the processing of personal data takes place for the performance of scientific research and delivery of statistics. Second, the minimum measures the person in charge of the data processing should take for the legitimate processing of data and last, what responsibilities lie with the person who provides the personal data, in part in light of medical confidentiality.

Moreover, the Code further sets down how the personal data should be dealt with by the researcher when performing the scientific research.

The conditions that in part determine the extent to which personal data is processed in different situations are also further elaborated in the Code.

The rights of the parties involved and the obligation to provide the parties involved with information on the processing of the personal data involved is also elaborated.

The person in charge must take appropriate technical and organisational measures to ensure that personal data can only be legitimately processed and is only retained for a limited space of time.

Code Goed Gebruik (Code of Conduct for the Proper Secondary Use of Human Tissue)

This code applies when there is a combination of the following two conditions: the secondary use of human tissue and scientific research. The code is aimed at

31 The Code of Conduct for Health Research 2004 (approved in spring 2005 by the CBP) is a revised publication of the 1995 Code of Conduct for Health Research, *Federatie Medisch Wetenschappelijke Verenigingen* (Federation of Dutch Medical Scientific Societies). This code does not include the following under health research: scientific research as referred to in the WMO and described in Art. 1 under b of the Act.

providing researchers with practical instructions on how to set up and perform scientific studies involving human tissue in such a way that the rights of control of the parties involved are respected.

In concrete terms this means for the researcher:

- that anonymous and coded human tissue can be used as long as the party involved has been adequately informed and has made no objection to this use³²;
- that the use of directly traceable tissue is only possible based on the specific consent of the party involved;
- that for coded and directly traceable human tissue it must be known if the parties involved desire to be informed of findings that are of direct importance to them;
- that such feedback, if applicable, can only be given via the person who provided the human tissue and with whom an agreement has been made in this regard.

In addition, two other standards for medical scientific research continue to apply. The first draft proposal of the *Wet Zeggenschap lichaamsmateriaal* (Control of Human Tissue Act) WZL, has now appeared after over 15 years of consultation. It is currently still unclear if and when the finalised WZL will go into effect. After the introduction of the WZL it will become clear if the Code of Conduct for the Proper Secondary Use of Human Tissue will become of reduced importance. Moreover, it applies for the UMC Utrecht that the management of residual human tissue has been transferred to the UMC Central Biobank, and that the prior approval of the *Wetenschappelijke Advies Raad Biobank* (Biobank Scientific Advisory Council) WARB, of the UMC Utrecht is necessary for the secondary use of residual human tissue. The Regulations of the WARB are guiding and set down the criteria on which a request for the release of human tissue is assessed³³.

32 Cf. the brochure for patients entitled "*Gebruik van restmateriaal voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en onderwijs.*" UMC Utrecht, 2010.

33 The Regulations of the Scientific Advisory Council Biobank can be found through Scoop index M, METC.

UMC Utrecht Biobank and the use of already collected human biological material

In 2007, the UMC Utrecht Biobank was set up in connection with the pursuit of a uniform, high-quality storage system for and the integrated management of all collections of human biological material and accompanying information within the UMC Utrecht for medical scientific research. This material includes residual tissue as well as all collections or the remains of collections of human tissue that were collected within the UMC Utrecht, or were collected under the auspices of the UMC Utrecht for a specific (WMO-bound) study or for a biobank initiative. Material that is stored for an ongoing specific WMO-bound study does not fall under the biobank regime for the duration of that study. Only once the study has been ended does any residual material fall under the UMC Utrecht Biobank³⁴.

Every initiative aimed at the collection, storage and future use of the human tissue of patients/donors who are under the care or are the responsibility of the UMC Utrecht should be submitted to the METC of the UMC Utrecht for its recommendations (even if the WMO does not apply). The METC will assess such applications as though they were WMO-bound studies and to this end, in so far as applicable, will use the criteria set down in the WMO. This applies to biobank initiatives of the Biobank itself as well as to individual researchers, departments and divisions of the UMC Utrecht and international and national partnerships/ research consortiums in which researchers of the UMC Utrecht participate. When human tissue is procured within the framework of scientific research, after the end of the study it is often desirable to retain any residual tissue for future research. Blood and other human biological material, procured within the framework of a specific study, may on completion of the study only be stored and used in future research if the human subjects have given their permission for this and the rights of control of the donors are respected.

A research protocol in which use is only made of already collected human biological material (regardless of whether this material was procured within the framework of diagnostics or treatment, is material that was collected within the framework of a biobank initiative or is material that originates from an earlier

34 Cf. Scoop: <http://scoop.umcutrecht.nl/Scoop/Divisiesen+UMC+organen/Divisies/Laboratoriaen+Apotheek/Biobank/homepage.htm>

scientific study) is by definition not WMO-bound. After all, no actions are taken using human subjects, but only their biological material. At the UMC Utrecht it applies that every application for the release of human biological material and/or clinical information must be submitted by the applicant to the *Wetenschappelijke Advies Raad Biobank* (Biobank Scientific Advisory Council) WARB of the UMC Utrecht or to one of the mandated committees for approval.

In a professional, independent and efficient manner, the WARB assesses applications for medical scientific research or education involving human biological material that falls under the UMC Utrecht Central Biobank, and/or (clinical) personal data originating from the hospital information system or other patient-oriented database systems at the UMC Utrecht, and applications for research involving human biological material and/or personal data and is authorised to make an assessment on behalf of the Executive Board.

The WARB assesses applications for the release of human biological material and/or the use of (clinical) personal data in terms of medical, ethical and scientific aspects. In its decision-making, it also takes into account logistical limiting conditions and, insofar as applicable, the interests of the original donor. The most important starting points in this are:

- The UMC Utrecht cannot transfer any rights of ownership regarding human biological material and can only grant rights of use for human biological material that is made available;
- At all times, the principal investigator of the UMC Utrecht is involved and responsible for the use of human biological material (with any accompanying [clinical] personal data) by third parties, including use within the framework of the *Parelsnoerinitiatief* (String of Pearls research initiative) or use in cooperation with commercial parties.
- The WARB acts as a central reporting point for incidental findings of medical scientific studies for which it has delivered a positive recommendation for the release of human biological material and/or clinical personal data.

You can find up-to-date information on the Central Biobank and on the conditions for the use of the biobank on Scoop (index B, biobank and via a separate link/site for WARB).

Guidelines of the Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (CGR) (Foundation for the Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines)

These guidelines of the Foundation for the Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising deal with the advertising of pharmaceutical products in the broadest sense of the word. This means advertising that is verbal, written, uses audio-visual aids, via exhibitions, conferences and symposiums as well as in other ways³⁵.

The CGR has set down an assessment framework for non-WMO-bound medical scientific pharmaceutical research. This framework is set down in its code of conduct and is further elaborated in a directive and guidelines.

In addition, the aim of the guidelines is to set standards for a number of activities that have more to do with a responsible procedure in dealing with licence holders and professional practitioners, such as the provision of general information, extending hospitality to professional practitioners, providing/requesting premiums or benefits in money or in kind to/by professional practitioners, supplying samples of medicines and research involving registered medicines.

International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects

The Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS) is an international non-governmental organisation. The CIOMS, which works under the auspices of the WHO, has the task of operationalising the ethical principles of good scientific research involving human subjects for the practice of research. These guidelines, that are published by the CIOMS, attempt to make clear how ethical principles can be applied in an effective manner in practice. The document consists of several general ethical principles and 21 concrete guidelines. Many of these guidelines can also be found in the WMO, WGBO and WBP³⁶.

Code of conduct involving the objections of legally incapacitated persons

Legal incapacity may be a temporary condition arising from a medical complaint, but it may also be a permanent condition due to a mental handicap. Every study involving legally incapacitated persons (including children under 18 years of age) should include in its protocol a procedure that sets out the actions to be taken if

35 A.C.A Brinkman, *Evaluatie, Reclamebesluit geneesmiddelen*, The Hague: ZonMw 2008, p.13

36 The CIOMS guidelines can be found via: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf

legally incapacitated persons raise objections. Such objections should be seen in the broadest sense and encompass both verbal and non-verbal expressions of the human subjects aimed at actions involving them within the framework of the study. The code of conduct sets down a number of concrete rules regarding the objections of incapacitated persons³⁷.

37 Code of conduct involving the objections of legally incapacitated persons who are participating in medical scientific research. CCMO. Via <http://www.ccmo-online.nl/main.asp?pid=21#wmo>

Precise

Respectful

Unbiased

Responsible

Section 4

Additional information

This section contains existing rules and agreements. It describes the rules on a variety of matters (from financial relationships to dealing with the media) that are applied at the UMC Utrecht. It does not aim to regulate everything down to the smallest detail; much is considered to be part of the professional responsibility of scientists.

The rules on certain matters (such as financial conflicts of interest) are very specific. This is because the ideas on good behaviour with regard to these matters have been sufficiently worked out. Therefore, it is no longer opportune to have everyone choose his or her own way.

For every subject, we have indicated which characteristics of the profile of a scientist with integrity the emphasis is on. It should go without saying that the four starting principles are fully applicable to every matter.

Financial and contractual relationships and medical scientific research

General

Every researcher bears the heavy responsibility to ensure that his own financial interests and those of the sponsor of the research never influence patients' treatment unduly. Unjustified inclusion of human subjects should be avoided as well. The confidence of the human subjects in the integrity of scientists may be damaged by the appearance of conflicts of interest. Researchers should be aware of the importance of the trust of (potential) human subjects. In research not involving patients, there is no direct relationship with the treatment of patients. Due to the absence of this direct relationship, personal financial interests in preclinical research are accepted to a certain extent.

Personal financial interests of a researcher in a study involving human subjects are considered an unacceptable conflict of interest. The researcher must eliminate the possibility of personal interests if these are connected with a study involving human subjects in which he is involved as a researcher. The researcher could, for example, sell the relevant shares, appoint another lead researcher within his own institution or carry out the research at another institution.

Within reason, money that flows from the interaction between the sponsor and the researcher may be used for the benefit of the researcher's own research group/division or the UMC Utrecht as a whole. It is important that the amount of the remuneration is proportionate to the effort put in.

Criteria for financial interest

The immediate supervisor must see to it that the criteria for financial gain for the researcher, the research group/division or the UMC Utrecht respectively are in accordance with the requirements set. With regard to personal financial interest, the following is permitted:

- A direct or indirect interest of no more than 4.99% of the shares of a company.
- Where options on shares are acquired, these should entitle the holder to a transfer of a maximum of 4.99% of the shares in a company.

- A personal financial interest must at all times be transparent to the supervisor. The Executive Board can set additional rules with regard to the permitted limit.

Model contracts

If scientific research is financed from a source other than the UMC Utrecht, it is of great importance that a good contract is entered with the sponsor. Contract management must take place in accordance with the authority rules of the UMC Utrecht. Based on these rules, division management is authorised to enter into agreements with third parties on behalf of the UMC Utrecht. It is important that, if one or more members of the division management have a personal interest themselves, the next higher authority must sign.

There must be a clear financial agreement with the sponsor, so misunderstandings or manipulation can be prevented. In order to support the divisions in this, the Legal Administrative Department, along with other parties, has drawn up several model agreements.

It concerns model agreements for:

- *Integrated Assessment Clinical Trial Agreements*

This contains the required medical/ethical and legal conditions of the agreement and the protocol of a clinical trial. This note can also be used as an explanation of model agreements 2 and 3. The medical ethical aspects of the agreement for research involving human subjects will be checked by the METC.

- *Industry Sponsored Clinical Trial Agreement*
- *UMC Utrecht Sponsored Clinical Trial Agreement*
- *Collaboration Agreement*

This model applies if the UMC Utrecht will be collaborating on an equal level with one or more research institutions and/or industrial parties in the field of research not involving human subjects.

- *Contract Research Agreement*

Is the model to be used when the UMC Utrecht, on the instruction of an industrial party, conducts research not involving human subjects or that is not WMO-bound, in a situation where there will be no equality between the

parties but a client/contracted partner relationship, in which the client is predominantly interested in the results and the intellectual property rights that may result from the research conducted by the UMC Utrecht.

- *Confidentiality Agreement*

Is intended to protect the confidential information to be exchanged between the parties. The exchange of confidential information can take place within the framework of setting up or entering into a collaboration or investigating the possibilities of doing so.

- *Material Transfer Agreement (UMC Utrecht as the recipient)*

Standard agreement that is intended for the transfer of material that is not used for medical scientific research involving human subjects (WMO-bound research). However, if the material is used for research involving human subjects, (more) safeguards with regard to safety, quality and efficacy must be required.

- *Material Transfer Agreement (the UMC Utrecht as the provider)*

Applies when the UMC Utrecht provides material to another party and, through this agreement, aims to limit the (future) rights to that material and the responsibilities that may arise from the use of that material, such as possible liabilities.

- *Visiting Scientist Agreement*

Intended to safeguard the Intellectual Property Rights and the duty of confidentiality with regard to “Confidential Information” for temporary scientific staff and scientific trainees of the UMC Utrecht.

- *Unrestricted Grant*

Model agreement for situations in which the UMC Utrecht receives a certain amount in financial support from a party to promote the carrying out of specifically described activities, without that party exercising influence on the manner in which the amount is spent.

If these model agreements are used without amendments, they do not need to be presented to the Legal Administrative Department for approval. This saves time for all the parties involved.

The most recent versions of the model agreements can be found on Scoop (Executive Board Division, Legal and Administrative Affairs Section, model contracts).

METC check financial agreements

The METC will give its opinion on the amount and manner of remuneration of the researchers and the human subjects, as well as on the relevant parts of every agreement between the client and the location (EU Directive 2001/20/EC Section 6-j, www.ccmo.nl). Any form of remuneration or possible conflicts of interest must be reported to the METC in accordance with the International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects, Council International Organisations of Medical Sciences (WHO, 2002). In its assessment of sponsored research, the METC will review the financial interests in combination with other aspects of the research. Certain conditions can increase the pressure caused by financial interests. The METC will specifically focus on:

- Studies involving patients from a small population. The importance of inclusion of an individual is greater when only a limited number of persons meet the inclusion requirements of a study.
- Studies involving legally incapacitated patients.
- Studies involving patients in circumstances in which their ability to freely form an opinion is under pressure (such as patients who are finished with treatment).
- Studies involving extreme stress or great risks for the human subjects.
- Studies for which the patients are paid considerable amounts of money.

Income distribution of property rights

The UMC Utrecht has “Inventors Regulations UMC Utrecht” in place. This contains guidelines with regard to knowledge valorisation and is in line with the Valorisation Framework Regulations of the Netherlands Federation of University Medical Centres³⁸. The Inventors Regulations comprise two types of agreement: on internal cost and income distribution of intellectual property rights. The “Reasonable Compensation of Intellectual Property Rights UMC Utrecht” is part of these Inventors Regulations.

38 NFU. *Naar een goede waarde. Valorisatie in de Universitair Medische Centra van Nederland: Uitgangspunten voor vormen regelgeving.* (To a good value. Valorisation in the University Medical Centres in the Netherlands: Starting principles for design and regulations) NFU 2009, Publication number NFU-091018

Inducement by companies

General

The Dutch Medicines Act (*Geneesmiddelenwet*) sets the framework for inducement by companies³⁹. Inducement is understood to be holding out the prospect of, offering or granting of money or services or goods capable of being expressed in money, with the apparent goal of promoting the subscription, the provision or the use of a medicine.

In this chapter, these frameworks set by law have been generalised to all contact with companies or institutions, whether commercial or not.

Situations in which inducement by companies may occur

The following situations can be distinguished:

- Companies may offer UMC employees gifts.
- Companies may invite UMC employees to and offer them hospitality at meetings (including meals, accommodation expenses, etc.).
- Companies may offer UMC employees to sponsor activities in connection with scientific research and the transfer of knowledge.
- Companies may remunerate services provided by UMC employees.
- UMC employees may be involved in the granting of an assignment to companies.

The following paragraphs describe the rules for UMC employees and students with regard to the abovementioned situations. These guidelines are in line with the elaboration of the Standards Concerning Inducement of the Code of Conduct of the Pharmaceutical Advertising Guidelines Foundation (*Stichting Code Geneesmiddelen Reclame*)⁴⁰.

The offering of discounts or bonuses to UMC employees will not be discussed here.

³⁹ Dutch Medicines Act of 01/07/2007, last amended on 01/07/2009, Stb. 2009, 266

⁴⁰ Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines (Gedragcode geneesmiddelenreclame), as most recently amended on 1 July 2008, Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines.

Accepting gifts

Accepting gifts in a personal capacity is allowed as long as the gift is of little value and important to the carrying out of activities in the field of scientific research and the transfer of knowledge. No conditions may be or become attached to the acceptance.

Employees should realise that there may be a reason behind the giving of gifts, and accepting them may create expectations. A gift may be given by way of thanks for a pleasant collaboration, but also as an incentive to provide a service or perform an assignment. An employee must pay attention in such situations.

Accepting invitations to and being offered hospitality at meetings

Accepting hospitality at meetings means to be accepting compensation for travel expenses, accommodation expenses or registration cost, meals, etc., from companies, or accepting that companies bear these costs during meetings.

Hospitality may only be accepted with the supervisor's approval, and the following conditions must in any case be met:

- The hospitality is not excessive, provided on an appropriate location, and is subsidiary to the main objective of the meeting;
- Attending the substantive part of the meeting is functional. In other words: it is relevant to the UMC employee and in line with his or her (future) professional activities.

Accepting sponsorship of activities

When accepting financial support or support capable of being expressed in money from companies, i.e. sponsorship, the reliability, the independence, the impartiality and the diligence of the UMC (employees) must be guaranteed.

Services provided to companies

The following conditions apply to the carrying out of activities that are in line with tasks in the field of scientific research or the transfer of knowledge at the request of companies, with remuneration from companies.

- If there is a remuneration within the framework of scientific research or the transfer of knowledge, this financial information should be publicly available in order to interpret the possible conflict of interest.
- When weighing the interests involved, the reliability, the diligence and the impartiality of the UMC must serve as the absolute norm. Even the appearance of unreliability, lack of diligence or partiality must be avoided.

Inducement and academic education & training responsibilities

If inducement might lead to activities being carried out with and by students, interns, and PhD students, the following starting principles apply to prevent conflicts of interest:

- Primarily, assignments given to students, interns and PhD students must be aimed at and serve the need for academic development of the person involved.
- The teacher, supervisor and/or instructor should be transparent to the student, intern, researcher and/or PhD student regarding the personal interests of the teacher, supervisor and/or instructor.
- The student, intern, researcher or PhD student must publish the results of the activities within the framework of the course or the research he conducts.

Granting assignments to companies

UMC employees may not be involved in the granting of assignments to companies in which they have an interest themselves.

Fundraising and Sponsoring

Fundraising is the raising of funds such as donations, testamentary dispositions, specific legacies, private contributions, government subsidies and sponsor money. Sponsorship is understood to be a reciprocal agreement, in which one party, the sponsor, delivers a performance capable of being expressed in money, in exchange for which the other party, the sponsored party, provides means of communication and/or other facilities for the benefit of the sponsor, that directly or indirectly result from the activities of the sponsored party.

At the UMC Utrecht, the following guidelines apply to sponsorship:

- In principle, any company that wishes to sponsor with respect for the interests and the function of the institution, is welcome.
- In order to protect the good name of the organisation and the sector, companies that manufacture and/or trade in products that, according to generally accepted opinion, are or can be harmful, will be refused as sponsors.
- Associations with products that, according to the government or generally accepted opinion are harmful to public health will be avoided.
- Considerations will consist of communications or other facilities. The guideline will be that the consideration has to be in proportion to the financial contribution made. Almost any consideration and communication is capable of being expressed in money. In addition to the direct costs of the communication, the associated value of the communication must be taken into account as well. Particularly in the event of doubt, it is wise to have the considerations valued by people who are not involved in the negotiations. In that case, the persons involved can always turn to IEC/Fundraising & Press Team/representation.
- There is a special scheme in place for the naming of buildings or parts of buildings (rooms, auditoriums and hallways) after sponsors and donors. This requires the permission of the Executive Board (via IEC: Fundraising Team).
- No priority in care will be given to certain categories of persons.
- The sponsored party will respect and protect the privacy of its consumers (patients). Details of consumers will not be provided to the sponsor.
- The sponsor and the sponsored party will each have their own domain. The sponsor will not acquire an influence on the adoption or execution of a policy by the sponsored party.
- It is important to strive for transparency and account for the management of money, goods and time.

With regard to pharmacy and tools, association with only one pharmaceutical producer or medicine must be avoided. Therefore, when approaching pharmaceutical companies, you must always approach multiple parties at the same time. This must be clearly communicated when the companies are approached. The end result may be sponsoring by only one company.

Please turn to the Internal and External Communications Department with questions on fundraising and sponsoring (see Scoop, index, f).

Setting up and implementing scientific research

General

The most important task of researchers is to perform sound scientific research. However, setting up and implementing sound research comes with diligence aspects. These are requirements for the set-up and implementation of a study that are fundamental to responsible research practice.

Objectives of the study

- When preparing studies, researchers must ask themselves whether the research objectives and questions pertain to relevant and new medical/scientific insights. Seeding-trials, for example, do not meet this criterion.
- The study objective must be phrased realistically, so it does not create false expectations. This is particularly relevant in research involving human subjects.
- A researcher who wants to work on/cooperate in a research protocol drawn up by other people must determine whether he agrees to all the details of the intended research.

Execution

- Researchers must work according to a plan. They must take responsibility for the research plan and make every effort to execute it successfully.
- Body material and details of human subjects must be handled with care. The privacy of human subjects must be respected and protected.
- Researchers are (jointly) responsible for the analysis of data, even if this is done elsewhere. A researcher must have an insight into the manner in which the data provided by him is processed. He must ensure that the data analysis is impartial, or that an independent check of the analysis is carried out.

Patient participation

In the event of research involving human subjects, the researcher must be open and inviting towards the patients/human subjects involved in the research.

Publication

- Researchers are responsible for the publication of details from the study. They must acknowledge that publication of research is essential to scientific progress and make every effort to have their research published, regardless of the outcome.
- The importance of spreading knowledge must be the first matter of importance in the publication. The interests of sponsors may not hinder or seriously delay that spread. In its statement of March 2002, the CCMO has laid down its starting principles regarding the publication of research details. These concern the rights of the various parties involved in the research, and the requirement that displeasing research results must be published as well. In November 2008, the CCMO guideline *Beoordeling onderzoekscontracten* (Assessment of Research Contracts) came into effect. Please refer to www.ccmo.nl (look under Legal Framework: CCMO-Guidelines and CCMO-publications). For usable formulations on publication, please refer to the METC website on Scoop (index m, metc) or to www.umcutrecht.nl/metc
- Sponsors may be given the opportunity to comment, but the researcher must reserve the right not to amend the publication.
- Authorship must be regulated in accordance with internationally accepted guidelines, such as the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (2004). Those requirements stipulate, among other things, that authorship must be based on a substantial intellectual contribution to the research and the manuscript.

Risks classification and monitoring research involving human subjects

General

Risk classification of research is an instrument to determine the level of monitoring required to protect the safety of human subjects and the quality of the research. This so-called risk-based approach starts with determining the risk for the human subjects. This concerns the added risk in relation to the existing risks for the human subject.

From negligible to high risk

The monitoring system used at the UMC Utrecht differs from the advice of the NFU⁴¹. At the UMC Utrecht, a few aspects of the NFU monitoring plan have been adjusted. Please refer to www.juliuscenter.nl/quality. It requires the researcher to estimate the risks of the study when designing it. This estimate – and its substantiation – will be checked by the METC. There are four risk categories:

1. Negligible risk
2. Minimal increment over negligible risk
3. Mild risk
4. High risk

For a number of clinical studies, it will immediately be clear that they belong in either the low or the high-risk category. However, there is a grey area. In such cases, the researcher and the METC must determine in mutual consultation in which category the research falls, taking into account the connection between relevant risk factors. The “Risk Classification Help List” can be used to support you in determining the risk.

41 NFU. Kwaliteitsborging van mensgebonden onderzoek (Quality control for research involving human subjects). NFU June 2010. Publication number NFU -10.1900.

Risk Classification Help List

Frequency/loss

- How great is the risk of loss?

Risk of the research activity or the medicine

- The amount of knowledge of and experience with the intervention or the medicine on people
- Known risks
- The chance of unknown risks arising
- The severity of possible adverse effects
- The predictability of adverse effects
- The possibility of controlling undesired effects of the intervention
- The reversibility of the possible adverse effects
- The physical stress caused (pain, discomfort)
- The psychological stress caused (fear, stress)

Characteristics of research population

- Vulnerability (severely ill people, vulnerable elderly people, young children)
- Number of human subjects to be included

Social risks

- For the human subject: privacy, stigmatisation, exclusion from insurance
- For the research: social basis, sensitivity of the research

Careful reviewing of articles and research proposals⁴²

General

For the researchers involved, major consequences are attached to the opinions of external reviewers of articles and research proposals. Therefore, it is important that the review is strong in intrinsic quality, respect and impartiality.

⁴² The guideline "Careful reviewing of articles and research proposals" is based on the guideline of the same title in the AMC Research Code "*Onafhankelijk in wetenschap*" ("Independence in Science") (chapter 11).

The ownership of ideas and the confidentiality must be safeguarded as well.

Respectful and professional

A good review of an article or research proposal is, first of all, a professional review. A reviewer who is asked to review an article that exceeds his expertise should not accept the request for a review. Furthermore, it is important that other people's work be treated with respect.

Impartial

The motivation of a reviewer should come from the importance of sound science. A reviewer who has an interest in either a positive or a negative review of an article or research proposal should not act as a reviewer. The appearance of a conflict of interest should be avoided as well.

Prevention of fraud and plagiarism⁴³

General

Scientific fraud comes in many shapes. Serious forms include making up research information or using illegitimate statistical methods in order to generate desired conclusions. Less crude, but no less harmful forms include not fulfilling or not sufficiently fulfilling the inclusion and exclusion criteria required by protocol, and the brushing up of details in order to achieve better results. Plagiarism (taking over other people's work without adequately stating the source) is a form of fraud as well. At the UMC Utrecht, the researchers are expected to take the following measures in order to prevent fraud and plagiarism.

Intercollegiate collaboration and peer review

Intercollegiate collaboration, research evaluation and a publication policy that involves independent and thorough peer reviews are the best guarantees for sound exercise of scientific work.

⁴³ De richtlijn "Preventie van fraude en plagiaat" is een verkorte en licht gewijzigde versie van de richtlijn "Voorkomen van fraude en plagiaat" uit de AMC Researchcode "Onafhankelijk in wetenschap" (hoofdstuk 9).

This can be done as follows.

- Promote intercollegiate collaboration by placing research with a project group. Regular mutual checks and feedback decreases the risk of fraud.
- Establish a supervisory committee of critical people that are not members of the project group. This promotes regular and critical feedback.
- Document the various steps and decisions in the research process.
- Publish research findings in magazines with a peer review procedure.

Careful stating of sources

An honest scientist will admit to being indebted to others by making proper use of references. The careful stating of sources does justice to other people's work, but should not result in an excess of references. In fact, you should exercise restraint with regard to references to your own work. General rules for the stating of sources are the following.

- State a reference where a theory, opinion or research result is described that has been derived from third parties.
- Be meticulous in stating a reference. If your own text makes reference to a theory or opinion from a book, it must be easy for interested readers to find the relevant passages on the basis of the reference.
- Preferably refer to the article or the book in which a certain theory or opinion was mentioned first, and check all the references yourself. If the maximum size of a manuscript does not allow for reference to source articles, referencing review articles may offer a solution. However, the author should be aware of the contents of the source article.
- Clearly indicate where a text contains a quote, and where quotes start and end.

Announcements made by the UMC Utrecht⁴⁴

General

Some research may be conceived (or received) as a sensitive subject for certain groups of society. Examples of these include the media, politicians, civilians or

⁴⁴ The guideline "Careful reporting from the UMC Utrecht" is based on the guideline *Omgaan met de media* (Dealing with the media) in the AMC Research Code *Onafhankelijk in wetenschap* (Independence in Science) (chapter 12).

interest groups. This may be due to the subject of the research, or the methods used. It does not always concern the facts, but also the perception and the representation of the research. Getting an idea of this at an early stage prevents trouble later on. The IEC Department can help here, and provide advice on when and how to communicate with these groups.

Media

Media attention has its advantages. It allows researchers to show how public funds are spent, and inform society of scientific developments (social duty and responsibility). In addition, positive reports can make fundraising easier and give the UMC Utrecht a reputation of solid expertise. However, in addition to these advantages, there are challenges as well. It is difficult to get the message that researchers wish to get across out in the open in a nuanced manner. Commercial and political interests can lead to undesired manipulation. Therefore, it is important to act carefully and responsibly. For that reason, the Executive Board prescribes that **all** media contact be made through the UMC Utrecht public relations officers (IEC Department).

The following guideline contributes to successful interaction with the media (also refer to the guidelines on Scoop).

- Publicity on scientific research that you have carried out should **always** be arranged through your own institution. Attaching the publication to the hallmark of the institution emphasizes the independent status of the research. It is important to include this sendership in the media in any contract you may enter into with third parties in advance.
- Do not provide information on the financing of the research. This can prevent suspicion or suggestions of partiality. In an agreement with charity funds, the Netherlands Federation of University Medical Centres (NFU) and the Association of Universities in the Netherlands (*Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten – VSNU*) have agreed to put a certain degree of emphasis on their (joint) financing in publications.
- Responsible popularisation on findings of research can be very difficult. The presentation of research always requires a great deal of diligence. In dealing with the media, a researcher should never be tempted or led by exciting,

theoretical prospects. Stick to the factual scope of the results. Particularly in patients, overenthusiastic stories can create expectations that cannot be lived up to.

- It is wise for the UMC Utrecht to take the initiative in contacts with the media, even if media interest is only suspected and the research can easily lead to misunderstandings or concerns a sensitive subject. In consultation with the researchers, the Internal and External Communications Department will set up an effective strategy: by drawing up our own press release in order to set the right tone or by presenting the news to the media by means of an article in the external UMC Magazine (more room for careful argumentation). For advice and support, contact the public relations officers of the Internal and External Communications Department.
- Premature publicity on research that has been offered to a scientific magazine for publication, is undesirable. The sanctions are strict. Sometimes, the regulations of these magazines are complicated or ambiguous. In case of doubt, please contact the Internal and External Communications Department. In consultation with IEC, the media can be properly informed of the embargo of a scientific magazine. However, the media should always be informed, under embargo, prior to the actual scientific publication. To the media, even one day after the publication date, the relevant research is already old news. In other words: timing is everything.
- In the event of collaborations, it is desirable to make arrangements on sender-ship and representation in advance. The parties involved can contact the Internal and External Communications Department on this as well.

Ancillary activities

The collective employment agreement of University Medical Centres contains a clause on ancillary activities. It stipulates the following:

The employee does not require the prior permission of the employer to accept or carry out ancillary activities, unless these ancillary activities could prejudice the interests of the UMC and/or the proper performance of his duties.

The employer grants its permission for ancillary activities if these, in its opinion, do not prejudice the interests of the UMC and/or the proper performance of duties. If it serves the interests of the UMC, the employer may agree to the employee fully or partially carrying out the ancillary activities during the working hours that apply to the employee.

The employer grants its permission for a definite or an indefinite period of time, and can make its permission subject to further conditions. A condition may be that the employee fully or partially surrenders the income received from his ancillary activities to the employer. This condition can be set for the income that exceeds an amount of € 2200.00 per year, and has been acquired from activities that are in line with the employee's position at the UMC. The employer can withdraw the granted permission if, in the employer's opinion, there has been a change in the circumstances on the basis of which the permission was granted.

If it should turn out that the employee carries out or has carried out without permission ancillary activities that require permission according to the first paragraph, the employer will give the employee the opportunity to request permission after all. If the permission is not granted, the employer may order the employee to terminate these activities and/or to surrender the income enjoyed to the employer, without prejudice to the conditions of Article 11.1 (dereliction of duties).

Protection of information

UMC Utrecht Protection of Information Policy Plan

Information plays a crucial part in scientific research, both in the collection and analysis of data and in the spreading of the knowledge acquired. In this context, three aspects occupy centre stage: information must be available at the desired moments, information must be reliable and information must be protected against unauthorised inspection. Protection of information is understood to be measures taken to safeguard these aspects. These can be technical, organisational or conduct-related measures.

The starting principles the UMC Utrecht uses within this framework and who has which responsibilities when it comes to protection of information are described in the document *Informatiebeveiliging UMC Utrecht – Beleid & Organisatie* (Protection of Information UMC Utrecht – Policy & Organisation). For individual researchers, the most important starting principles are:

- When (departments of) the UMC Utrecht enter into collaborations with external parties, whether intrinsically or for the development or the management of the provision of information, careful attention must be paid to protection of information. The person entering into the collaboration on behalf of the UMC Utrecht will lay down the agreements on this subject.
- The UMC Utrecht will take measures to ensure that safety-related incidents can be reported and settled. Employees are expected to report incidents with regard to the availability, integrity and confidentiality of information to the departments appointed to that end. The settlement of safety incidents will be used to improve the protection of information.
- Confidential information may only be stored on mobile data carriers⁴⁵ if the information is adequately protected (protected with a PIN code or password, and encrypted).
- When exchanging confidential information, measures must be taken to safeguard the confidentiality of the information. The sender must ensure that the recipient is authorised to receive the information. In addition, information must be encrypted and be sent via a protected line.

Many of the measures and starting principles that follow from protection of information can also be found in the laws and legislation referred to in section 3, such as the WBP, WGBO, guideline for Good Clinical Practice, the Code of Conduct for Medical Care Research and Biobank UMC Utrecht. In addition, the starting principles are as phrased in the policy plan that was developed into a code of conduct that applies to all employees of the UMC Utrecht⁴⁶.

45 "Mobile data carriers" refers to all media on which information can be stored and easily transported. Examples include: mobile hard disks, diskettes, USB sticks, memory cards, CD/DVD, PDAs, laptops and mobile phones.

46 The general code of conduct can be found on the Scoop page on Information Protection (scoop.umcutrecht.nl/Scoop/Projecten/Informatiebeveiliging/homepage.htm). IT-specific guidelines can be found on the pages of the Information Technology Board.

List of Abbreviations

ABR	General Assessment and Registration (form)
AMvB	Order in Council
Art.	Article
AWB	General Administrative Law Act
BW	Dutch Civil Code
CCMO	Central Committee on Research Involving Human Subjects
Cbp	Personal Data Protection Commission
CGR	Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines
CIOMS	Council for International Organisations of Medical Sciences
EC	European Community
DPO	Data Protection Official
GCP	Good Clinical Practice
GCR	Code of Conduct for Pharmaceutical Advertising Guidelines Foundation
GMP	Good Manufacturing Practice
IC	Informed Consent
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IEC	Internal External Communication department
IGZ	Health Care Inspectorate
METC	Medical Ethical Assessment Committee
MvA	Statement of Defence
MvT	Explanatory Memorandum
RET	External Assessment Guidelines
RvB	Executive Board
Stb.	Bulletin of Acts, Orders and Decrees
Stcrt.	Government Gazette
VWS	(Ministry of) Health, Welfare & Sport
Wet BIG	Individual Health Care Professions Act
WBP	Personal Data Protection Act
WGBO	Medical Treatment Contracts Act

WHO	World Health Organisation
WOB	Freedom of Information Act
WMA	World Medical Association
WMO	Medical Research Involving Human Subjects Act
WZL	Control of Human Biological Materials Act
Zbo	Independent Administrative Body

Colofon

Uitgever

UMC Utrecht, Directie Concernstaf Raad van Bestuur

Eindredactie

Ghislaine van Thiel

Mariëtte Oosterwegel

Albert Vermaas

Fotografie

Chris Timmers, Facilitair Bedrijf, Multimedia

Lay-out

Facilitair Bedrijf, Multimedia

Drukkerij

ZuidamUithof drukkerijen

UMC Utrecht
Locatie AZU

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Tel 088 75 555 55

www.umcutrecht.nl



Universitair Medisch Centrum
Utrecht