

Beslissingsboom SMEC – EC Onderzoek (versie 18 oktober 2019)

In overleg tussen Dieter Baeyens, Jean-Jacques Derèze, Ruth Storme, en Minne Casteels tot stand gekomen.

Doel: duidelijke richtlijn voor onderzoekers/masterstudenten over de flow die ze moeten volgen. Idealiter wordt dit ingepast in een brede KU Leuven-aanpak, doch hier alvast een aanzet waar we het over eens zijn.

Afkortingen

CTC	Clinical Trial Center
ECD	Ethische Commissie Dierproeven
EC Onderzoek	Ethische Commissie Onderzoek
EC Zorg	Ethische Commissie Zorg
GCP	Good Clinical Practice
GDPR (AVG)	General Data Protection Regulation (Algemene Verordening Gegevensbescherming)
OBC	Onderwijs- Begeleidingscommissie
SMEC	Sociaal Maatschappelijke Ethische Commissie

1. Achtergrond

Binnen KU Leuven bestaan 3 door de overheid erkende Ethische commissies (ECs): Ethische Commissie Dierproeven (ECD), Ethische Commissie Zorg (geeft advies over de ethische aspecten van de ziekenhuiszorg; ondersteunt en begeleidt besluitvorming over ethische kwesties) en Ethische Commissie Onderzoek. Daarnaast bestaat er de Sociaal-Maatschappelijke Ethische Commissie (SMEC) die een advies geeft over projecten die niet onder de Belgische experimentenwet van 7 mei 2004 ("Experimentenwet") vallen. Specifiek voor de Groep Biomedische Wetenschappen is de unieke en obligate ingangspoort voor masterproeven OBC (Onderwijs- Begeleidingscommissie) via het SCONE-platform.

Bescherming van kwetsbare proefpersonen en proefdieren is een aandachtspunt voor alle ECs.

Websites ECs aan UZ/KU Leuven

EC Dierproeven	https://admin.kuleuven.be/raden/ethische_com_dierproeven.html
EC Zorg	http://www.uzleuven.be/ethische-commissie/zorg
EC Onderzoek	https://www.uzleuven.be/nl/ethische-commissie/onderzoek
SMEC	https://ppw.kuleuven.be/home/onderzoek/SMEC
OBC	https://med.kuleuven.be/nl/obc/index_en.html
Biobank UZ/KU Leuven	http://wiki/display/biobanking/Scientific+Biobank https://www.uzleuven.be/nl/biobank
EC DMM	https://set.kuleuven.be/ethicsatarenberg/expertise-center-ethics-arenberg-1/copy_of_dual-use/dual-use

Voorliggend document wil de KU Leuven onderzoeker oriënteren om bij de gepaste EC onderzoeksprojecten in te dienen aan de hand van de beslissingsboom (zie paragraaf 2). We pogen in deze tekst een aantal aanbevelingen te doen, om de onderzoeker bij deze keuze te helpen, en om hem/haar inzicht te geven in de werking en het reglementair denkkader van een dergelijk orgaan (zie paragraaf 1.1 t.e.m. 1.4). Initiële indiening bij de gepaste commissie draagt dan ook de voorkeur weg. Het doorverwijzen vanuit één commissie naar een andere vraagt bijkomende tijd en wordt daarom best zoveel mogelijk vermeden.

Elk van de commissies vergadert op regelmatige tijdstippen, doch de aanvrager moet zich bewust zijn van het feit dat elke advies- of goedkeuringsprocedure een bepaalde doorlooptijd heeft (met elk haar eigen templates), en dat hiervoor door de aanvrager de nodige tijd moet voorzien worden in het aanvraagproces. Zo is bijkomende tijd nodig voor Clinical Trial Center (CTC; ctc@uzleuven.be) of KU Leuven Research & Development (LRD; LRD.Legal@kuleuven.be), om bijvoorbeeld contracten met externe partners te onderhandelen en het financiële luik na te kijken wanneer ondersteunende diensten betrokken zijn.

1.1 De Wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 ("Experimentenwet")

De Experimentenwet omschrijft een experiment als “elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen”.

De Experimentenwet is opgezet om de proefpersonen te beschermen onder meer via een verplichte ethische toetsing door een bij wet (volledig) erkende ethische commissie en een verplicht af te sluiten verzekering om de foutloze aansprakelijkheid van de opdrachtgever te dekken¹. Zoals hieronder verder toegelicht heeft de Experimentenwet een ruim toepassingsgebied en vallen niet alleen klinische proeven (al dan niet interventioneel) onder haar toepassingsgebied maar kunnen bijvoorbeeld ook observationele studies onder haar toepassingsgebied vallen.

Vallen **zeker** onder de Experimentenwet (Art. 2-3):

- Onderzoek met medische hulpmiddelen, die zelf het voorwerp vormen van het onderzoek²
- Onderzoek met chirurgische technieken
- Epidemiologisch (prospectief) onderzoek
- Klinische proeven
- Onderzoek waarbij menselijk lichaamsmateriaal wordt afgenomen/verzameld³

¹ Indien een onderzoek niet onder een experiment op de menselijke persoon valt, dan kan de schadelijgende patiënt geen beroep doen op de foutloze aansprakelijkheid zoals voorzien in de polis experimenten op de menselijke persoon, maar zal hij een fout van KU Leuven dienen aan te tonen om vergoeding te kunnen krijgen op basis van de polis burgerlijke aansprakelijkheid.

² „medisch hulpmiddel”: een instrument, toestel of apparaat, software, implantaat, reagens, materiaal of ander artikel dat of die door de fabrikant is bestemd om alleen of in combinatie te worden gebruikt bij de mens voor een of meer van de volgende specifieke medische doeleinden:

- diagnose, preventie, monitoring, voorspelling, prognose, behandeling of verlichting van ziekte,
 - diagnose, monitoring, behandeling, verlichting of compensatie van een letsel of een beperking,
 - onderzoek naar of vervanging of wijziging van de anatomie of van een fysiologisch of pathologisch proces of een fysiologische of pathologische toestand,
 - informatieverstrekking via in vitro-onderzoek van specimens afkomstig van het menselijk lichaam, waaronder orgaan-, bloed- en weefseldonaties,
- waarbij de belangrijkste beoogde werking in of op het menselijk lichaam niet met farmacologische of immunologische middelen of door metabolisme wordt bereikt, maar wel door die middelen kan worden ondersteund.

De volgende producten worden eveneens aangemerkt als medische hulpmiddelen:

- hulpmiddelen voor de beheersing of ondersteuning van de bevruchting;
 - producten die speciaal bestemd zijn voor het reinigen, ontsmetten of steriliseren van hulpmiddelen bedoeld in artikel 1, lid 4, en van die bedoeld in de eerste alinea van dit punt;
- (*Medical Device Regulation (MDR), regulation (EU) 2017/745, artikel 2*)

³ „menselijk lichaamsmateriaal” : elk biologisch lichaamsmateriaal, met inbegrip van menselijke weefsels en cellen, gameten, embryo's, foetussen, evenals de substanties die eruit worden onttrokken, welke ook hun graad van bewerking is, met uitzondering van de substanties van niet-menselijke oorsprong.
(19 DECEMBER 2008. - *Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, artikel 2*).

Klinische proeven met en zonder interventie

"Klinische proef" hierna te noemen "proef" betreft elk onderzoek bij de menselijke persoon dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van één of meerdere geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen, en/of eventuele bijwerkingen van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van één of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen, teneinde de veiligheid en/of de werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.

"Klinische proef zonder interventie" : onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk, en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extra diagnostische of controleprocedure te doorlopen, en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methodes gebruikt.

Het louter niet-interventioneel gebruik van een diagnostisch hulpmiddel kwalificeert een onderzoek niet automatisch onder de Experimentenwet (bijvb. het nemen van een EEG in het kader van theorievormend onderzoek rond sensorische prikkelverwerking bij typisch ontwikkelende deelnemers), in zoverre dit niet met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van een gezondheidszorgberoep gebeurt.

Conform de Experimentenwet kan geen enkel experiment gestart worden zonder advies van de aangewezen commissie. Retroactief worden geen adviezen verstrekt.

Vallen **niet** onder de experimentenwet:

- Indien het doel van het onderzoek enkel praktijk verbeterend is en **niet** met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen (zie definitie van experiment), valt het onderzoek niet onder de Experimentenwet. Een voorbeeld van praktijk verbeterend onderzoek is bijvoorbeeld een bevraging bij artsen over de toepassing van evidence based richtlijnen in hun dagelijkse praktijk.
- Retrospectieve studies vallen ook niet onder de Experimentenwet. Retrospectieve studies worden als volgt gedefinieerd (artikel 3 Experimentenwet): **“retrospectieve studies op basis van gegevens uit het verleden die zich in bestaande patiëntendossiers, medische dossiers of administratieve dossiers of bestanden bevinden en voor zover voor deze studies op geen enkele wijze nieuwe gegevens met betrekking tot deze patiënten worden bekomen”**.
- Onderzoek dat enkel gebruik maakt van **anonieme** gegevens valt ook niet onder de Experimentenwet. Doch hanteer hierbij een juiste definitie van anonieme gegevens. Een privacy toets door een ethische commissie zal desgevallend wel nodig zijn.

Anonieme gegevens

Anonieme gegevens zijn gegevens die niet meer met een geïdentificeerde of identificeerbare persoon in verband kunnen worden gebracht en die dus geen persoonsgegevens meer zijn. Onderzoekers die

een geanonimiseerde dataset ontvangen van collega-onderzoekers, maar waarbij de collega-onderzoeker de sleutel bezit, werken niet met anonieme data, aangezien het in de praktijk een gecodeerde dataset blijft.

Indien het over het gebruik van werkelijk anonieme gegevens gaat, is de Experimentenwet niet van toepassing. Tevens is de General Data Protection Regulation (GDPR) of Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) dan niet van toepassing.

1.2 Gezondheidszorgberoep

Voor een experiment dat onder de Experimentenwet valt, dient de hoofdonderzoeker gekwalificeerd te zijn en een **gezondheidszorgberoep** uit te oefenen (cf. [Wet van 10 mei 2015](#)). Als het experiment onder de Experimentenwet valt en de onderzoeker zelf geen gezondheidszorgberoep uitoefent, betreft de onderzoeker bij zijn onderzoeksproject minstens een gekwalificeerde mede-onderzoeker met een voor het onderzoek relevant gezondheidszorgberoep.

Anderzijds dient de onderzoeker met een gezondheidszorgberoep ook andere onderzoekers met de noodzakelijke kwalificaties te betrekken indien dat nodig wordt geacht voor zijn/haar specifieke type onderzoek. Indien niet alle noodzakelijke kwalificaties aanwezig zijn, kan de EC vragen om bijkomende onderzoekers met de noodzakelijke kwalificaties bij het onderzoek te betrekken. Bijvoorbeeld:

- Een klinisch psycholoog/orthopedagoog die psychofysiologisch onderzoek naar de beloningsgevoeligheid van ADHD wil opzetten met neuroimaging, wordt gevraagd om een arts met de juiste kwalificaties (bv. radioloog) te betrekken
- Een gynaecoloog die een outcome studie plant van cognitieve ontwikkeling bij kinderen geboren na een foetale ingreep zal hierbij een klinisch psycholoog met de juiste kwalificaties betrekken (en dan nog specifiek voor jonge kinderen).

De gekwalificeerde mede-onderzoeker:

- is volledig op de hoogte van en akkoord met de opzet en verloop van het onderzoek
- neemt de verantwoordelijkheid over de gezondheidsgerelateerde aspecten van het onderzoeksproject op (en wordt o.a. als contactpersoon hiervoor op ICF vermeld)
- dient samen met de onderzoeker in bij EC/SMEC en ondertekent de aanvraag

Dit impliceert niet automatisch co-auteurschap of co-promotorschap: hiervoor gelden regels van authorship en co-promotorschap (<https://www.kuleuven.be/english/research/integrity/practices>).

De noodzaak een gekwalificeerde mede-onderzoeker te betrekken wijzigt de eindverantwoordelijkheid en de publicatiemogelijkheden van de onderzoeker niet.

1.3. Good Clinical Practice (GCP) training

Voor onderzoekers die ethische goedkeuring voor hun studie vragen bij EC Onderzoek is het voorleggen van een Good Clinical Practice certificaat (van eigen of andere instelling; 3 jaar geldig) een voorwaarde om deze goedkeuring te kunnen krijgen. Tijdens de opleiding die UZ/KU Leuven in dit verband organiseert, wordt ook toelichting gegeven over de Experimentenwet.

Via [deze link](https://www.uzleuven.be/nl/ethische-commissie/onderzoek/veelgestelde-vragen) (<https://www.uzleuven.be/nl/ethische-commissie/onderzoek/veelgestelde-vragen>) kunnen de data van deze erkende GCP-training geraadpleegd worden.

Om u in te schrijven als KU Leuven medewerker dient u een account aan te vragen. Na goedkeuring van dit account kunt u zich inschrijven voor de sessie op de door u gewenste datum.

Voor meer achtergrondinformatie over de GCP-training verwijzen wij naar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

1.4. De plaats van CTC en LRD in de onderzoeksaanvraag

We verwijzen hier naar de respectieve websites:

<https://www.uzleuven.be/clinical-trial-center/>

<https://lrd.kuleuven.be/>

2. Beslissingsboom

Waar vraagt u als onderzoeker advies voor uw onderzoek?

A. U beschikt reeds over een ethische goedkeuring voor uw onderzoek:

Het onderzoek betreft een amendement van een studie die reeds goedgekeurd werd binnen UZ/KU Leuven door (1) EC Onderzoek UZ/KU Leuven; (2) Sociaal-maatschappelijke Ethische Commissie (SMEC); (3) Ethische Commissie Dierproeven (ECD), (4) EC Zorg: dit amendement moet worden ingediend bij de Commissie die het onderzoeksproject initieel heeft geëvalueerd. Deze Commissie zal het amendement evalueren en het desgevallend doorsturen naar de gepaste Ethische Commissie (bv. als het amendement een uitbreiding betreft die onder de Experimentenwet valt, zal SMEC het dossier doorsturen naar EC Onderzoek). De geamendeerde studie kan niet starten alvorens een goedkeuring werd verleend voor dit amendement.

B. U vraagt een advies voor een nieuw onderzoek

1. Voor onderzoek dat uitsluitend uit een literatuurstudie bestaat is geen ethische toetsing noodzakelijk.
2. In het onderzoek gebeuren experimenten met proefdieren en/of daarvoor specifiek afgenomen dierlijk materiaal. In dit geval zal u een aanvraag moeten indienen bij de Ethische Commissie Dierproeven (ECD), een hiertoe door de overheid erkende commissie.
3. Het onderzoek gebeurt op lijken afgestaan voor de wetenschap. In dit geval zal u een aanvraag moeten indienen bij EC Zorg.
4. Indien u promotor bent van een Masterproef van een student binnen de groep Biomedische Wetenschappen: deze masterproeven hebben als enige en eerste ingangspoort OBC (via SCONE-platform); deze mogen niet rechtstreeks ingediend worden bij een EC. Bij het doorlopen van de OBC-beslissingsboom krijgt u, in functie van de antwoorden op de gestelde vragen, een advies van OBC, wordt u verwezen naar EC Zorg, EC Dierproeven of EC Onderzoek, of worden amendementen op reeds goedgekeurde projecten doorverwezen naar de ethische commissie die oorspronkelijk ethisch advies gaf. Wanneer u, in functie van het beantwoorden

van de vragen in de beslissingsboom (SCONE-tool), advies krijgt om het project voor te leggen aan EC Onderzoek, dan is dit de enig mogelijke weg indien u dit project wil uitvoeren. Aangezien dit meestal impliceert dat het project mogelijk onder de Experimentenwet valt en een toetsing door een wettelijk erkende ethische commissie vereist (*in casu* EC Onderzoek), kan een indiening bij SMEC dit advies niet vervangen en wordt dit dan ook niet aanvaard. Het blijft uw verantwoordelijkheid als promotor-onderzoeker om, samen met student, na dit OBC-advies zelf de juiste stappen te ondernemen om uw project bij de juiste instantie in te dienen. Een indiening bij EC Onderzoek kan enkel na groen licht van CTC, waar het financiële en juridische luik eerst wordt afgetoetst.

5. Onderzoeksprojecten die vallen onder de Experimentenwet en onderzoek op embryo's in vitro: u dient een aanvraag in bij EC Onderzoek nadat het CTC groen licht heeft gegeven. Waar nodig vraagt u ook advies aan de biobankboard (<http://www.uzleuven.be/nl/biobank>).
6. Onderzoeksprojecten waarbij gebruik gemaakt wordt van menselijk lichaamsmateriaal, inclusief (al dan niet commercieel beschikbare) cellijnen, dat reeds ter beschikking is (= secundair gebruik) : deze projecten dienen ingediend te worden bij EC Onderzoek (conform artikel 21 van de Wet van 19 december 2008). Deze wet is niet van toepassing op nagels, urine, moedermelk, , tranen, zweet, haren en lichaamshaar, met uitzondering van haarfollikels.
7. Onderzoeksprojecten waarbij geen interventie plaatsvindt en prospectief gegevens verzameld worden van levende personen, die niet onder de Experimentenwet vallen, waarbij tevens geen betrokkenheid van UZ Leuven patiënten(gegevens) en/of medewerkers is en die niet doorgaan op de UZ Leuven, kan u indienen bij SMEC.

Als het onduidelijk is of uw onderzoeksproject al dan niet onder de Experimentenwet valt kan u contact opnemen met SMEC (smec@kuleuven.be) of met EC Onderzoek (via ecstaf@uzleuven.be). SMEC en EC kunnen bij onduidelijkheid afstemmen, en een advies over de plaats van indiening geven. Leden van SMEC/EC zullen uiteindelijk een finale beslissing nemen. Zo kan het gebeuren dat uw project, niettegenstaande onderlinge afstemming, na indiening bij SMEC toch nog naar EC Onderzoek verwezen wordt, of na indiening bij EC Onderzoek beoordeeld wordt als niet vallende onder de Experimentenwet, waarbij dan een "geen bezwaar brief" wordt opgesteld.

Bijzondere aandachtspunten:

1. Het onderzoek maakt enkel gebruik van reeds verzamelde/bestaande gegevens (**retrospectief** onderzoek, waarbij dus ook de einddatum in het verleden expliciet wordt vermeld) waarvan de gegevens initieel niet anoniem zijn, maar na het verzamelen in het verdere verwerkingsproces gecodeerd of geanonimiseerd worden.

Voor louter retrospectief onderzoek zal u een aanvraag moeten indienen bij SMEC of EC Onderzoek. Indien duidelijk retrospectief (zowel anoniem als gecodeerd), valt dit niet onder de Experimentenwet (maar mogelijk wel onder de GDPR) en kan SMEC of EC Onderzoek dit evalueren; enkel de privacy issues zijn hierbij een aandachtspunt evenals de wijze van rekrutering. Wanneer het een retrospectieve studie met patiëntgegevens betreft, is een privacy toets door EC Onderzoek nodig. Voor masterproeven binnen de groep BMW, is OBC het obligaat meldpunt voor

evaluatie. Diegene die gebruiksrecht heeft van de gewenste data moet natuurlijk om goedkeuring gevraagd worden.

2. Het onderzoek verzamelt **prospectief** (of een combinatie van retrospectief én prospectief) gegevens bij levende personen (patiënten en/of gezonde vrijwilligers), wat noodzaak tot GDPR compliance impliceert.

→ Als de gezondheidszorg-gerelateerde interventie of handeling onder de Experimentenwet valt (i.e. “elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van de kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen”), dan kan enkel EC Onderzoek advies geven.

→ Als het onderzoek niet onder de Experimentenwet valt (en waarbij tevens geen betrokkenheid van UZ Leuven patiënten(gegevens) en/of medewerkers is en die niet doorgaan op de UZ Leuven), kan ook SMEC bij dergelijk onderzoek advies geven.

→ Er is de onderlinge afspraak dat alle onderzoek dat binnen UZ Leuven gebeurt en/of onderzoek op UZ Leuven personeel betreft, steeds door EC Onderzoek wordt beoordeeld ook als het niet onder de Experimentenwet valt.

3. Onderzoek dat (minstens deels) plaats vindt **binnen de muren van UZ Leuven**

Indien een onderzoeker een onderzoeksproject uitvoert dat (minstens ten dele) uitgevoerd wordt binnen de UZ Leuven ziekenhuiscontext of waarbij data van UZ Leuven gebruikt worden, kan EC Onderzoek de onderzoeker adviseren het akkoord van de hoofdarts te vragen. UZ Leuven draagt de verantwoordelijkheid over wat er binnen haar muren georganiseerd wordt en wat er opgenomen wordt in het patiëntendossier via KWS. Advies van EC Onderzoek is ook nodig voor die onderzoeksapparatuur die door UZ Leuven werd aangekocht en die ook voor patiëntenstromen gebruikt wordt. Wanneer apparatuur gebruikt wordt die aanleiding kan geven tot incidental findings dient in het ICF duidelijk vermeld te worden of er enige terugkoppeling gebeurt naar betrokken proefpersoon over dergelijke findings. Voorbeeld om op ICF te vermelden: *“U bent door deze deelname geen patiënt van UZ Leuven, en eventuele resultaten van testen/onderzoeken komen niet in uw medisch dossier en worden niet aan u teruggekoppeld”*. Het moet duidelijk zijn wie verantwoordelijkheid opneemt.

4. Onderzoek op **Health Sciences Campus**, maar buiten UZ Leuven

Indien een onderzoeksproject zich afspeelt buiten de UZ Leuven ziekenhuiscontext doch wel op de Health Sciences campus GHB in brede zin, wordt aan de proefpersonen verduidelijkt dat dit buiten UZ Leuven ziekenhuiscontext is. Dit gegeven moet gespecificeerd worden in het informed consent formulier.

5. Bij projecten waarbij personeel van KU Leuven, UZ Leuven of een extern bedrijf/organisatie/instelling bevraagd wordt, zal door de EC aan de onderzoeker gevraagd worden om toestemming te verkrijgen van respectievelijk GEBU, hoofdarts, directie van extern bedrijf/organisatie/instelling.

6. De specifieke beleidsrichtlijnen met betrekking tot bescherming van persoonsgegevens in het kader van onderzoek zullen steeds moeten worden gerespecteerd (zoals bijvoorbeeld de policy van UZ Leuven (“Gezondheidsgegevens en onderzoek”) die beschikbaar is op [Muzlidoc](#))