

Kaderdocument lichaamsmateriaal bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

Dit document is na advisering door de programmacommissie baarmoederhalskanker en de screeningsorganisaties vastgesteld door het CvB per 1 januari 2019.

1. Aanleiding

Na het uitvoeren van de screeningstest in het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, blijft er restmateriaal over. Dit kan onder voorwaarden worden gebruikt voor onderzoek. In dit kaderdocument wordt beschreven welk materiaal kan worden gebruikt voor welke doeleinden en onder welke voorwaarden. Verdere uitwerking hiervan zal worden beschreven in een protocol.

Dit document zal in de toekomst worden bijgesteld, in ieder geval nadat de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal gereed is.

2. Doelgroep

Dit document is bestemd voor de vijf screeningslaboratoria en FSB. Eventuele andere onderzoekers die het materiaal willen gebruiken, dienen zich op dit moment te richten tot één van de vijf screeningslaboratoria of biobanken.

3. Doelen gebruik lichaamsmateriaal

Lichaamsmateriaal kan worden gebruikt voor onderstaande doelen:

1. De screeningstest;
2. Kwaliteitsborging (bv. verificaties, rondzendingen, training van betrokkenen);
3. Onderzoek in het kader van kwaliteitsverbetering (eerste type onderzoek);
4. Nader gebruik voor wetenschappelijk onderzoek (tweede type onderzoek).

De deelnemende vrouwen geven impliciet toestemming voor het uitvoeren van de screeningstest en werkzaamheden in het kader van kwaliteitsborging en training (doelen een en twee). Bij bezwaar hiertegen kan niet worden deelgenomen aan het bevolkingsonderzoek. Dit document richt zich niet op de eerste twee doelen, maar op gebruik voor onderzoek (doelen drie en vier).

4. Kwaliteitsborgingsperiode restmateriaal

Gebaseerd op de vigerende richtlijnen (zie uitvoeringskader bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker) is bepaald dat lichaamsmateriaal na ontvangst minimaal een (HPV-) tot maximaal drie maanden (HPV+) moet worden bewaard voor kwaliteitsborging. In het vervolg van dit document wordt hiernaar gerefereerd als 'kwaliteitsborgingsperiode'.

Voor cytologische preparaten geldt een bewaartermijn van vijftien jaar.

5. Onderzoek met lichaamsmateriaal

Zoals hierboven opgesomd, zijn er (naast screening en kwaliteitsborging) twee typen onderzoek met lichaamsmateriaal te onderscheiden. Het eerste type onderzoek is onderzoek in het kader van kwaliteitsverbetering en het tweede type is nader gebruik voor wetenschappelijk onderzoek. Hieronder zal per type onderzoek worden beschreven wat er onder dat type onderzoek wordt verstaan; wat de

werkwijze is om in aanmerking te komen voor goedkeuring van het onderzoek; en aan welke voorwaarden het onderzoek moet voldoen.

5.1 Nader gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek (doel 4)

Bezwaarmogelijkheid

Vrouwen geven bij deelname aan het bevolkingsonderzoek geen (impliciete of expliciete) toestemming voor wetenschappelijk onderzoek. Daarom is het noodzakelijk dat het materiaal niet meer te herleiden is tot een persoon, ofwel dat alsnog expliciete schriftelijke toestemming wordt gevraagd. Bij gebruik van gecodeerd lichaamsmateriaal (de onderzoekers kunnen het materiaal niet herleiden tot een persoon, maar het is niet volledig anoniem) moeten vrouwen de mogelijkheid hebben om bezwaar te maken tegen dit gebruik.

In het geval dat de vrouw bezwaar heeft gemaakt tegen het gebruik van haar lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek dient dat materiaal na de kwaliteitsborgingsperiode te worden vernietigd.

Codering en opslag na de kwaliteitsborgingsperiode

Voor materiaal van vrouwen die geen bezwaar hebben gemaakt is het laboratorium verplicht om het na de periode van kwaliteitsborging of te vernietigen, of volledig te anonimiseren of gecodeerd-anoniem te bewaren (één- of tweewegsversleuteling). Indien het laboratorium ervoor kiest om het materiaal te bewaren (ongeacht de locatie), wordt het laboratorium een biobank en dient er te worden voldaan aan de reglementen voor een biobank in Nederland (zie voor de uitwerking hiervan de paragraaf: “reglementen voor een biobank”). Na beëindiging van het contract van het screeningslaboratorium met FSB moet al het lichaamsmateriaal worden vernietigd.

Als het materiaal is geanonimiseerd of gecodeerd, mag het gebruikt worden door het laboratorium of door derden voor wetenschappelijk onderzoek naar gynaecologische kanker (zie paragraaf 7 voor de voorwaarden). In dit document wordt verder gesproken over ‘nader gebruik’.

Nader gebruik van lichaamsmateriaal vindt plaats ná de periode van kwaliteitsborging. Alleen in uitzonderingsgevallen kan dit type onderzoek plaatsvinden binnen de periode van kwaliteitsborging (zie paragraaf 7 voor de voorwaarden).

Koppeling aan data

Door het gebruik van een TTP construct is het mogelijk om data (die vaak naast het lichaamsmateriaal nodig zijn voor het onderzoek) te combineren met het lichaamsmateriaal, zonder dat de uitkomst ervan voor de onderzoekers herleidbaar is naar de vrouw. Indien wordt gekozen voor een tweewegscodering, mag de sleutel onder geen enkele voorwaarde beschikbaar worden gesteld aan de onderzoekers. Bij voorkeur wordt de sleutel na uitgifte van het materiaal vernietigd, als dit niet kan mag de sleutel alleen worden beheerd door een onafhankelijke beheerder.

Als de vrouw bezwaar heeft gemaakt tegen het gebruik van haar gegevens (ook als zij geen bezwaar had tegen gebruik lichaamsmateriaal), mogen haar gegevens niet gebruikt worden en mag het lichaamsmateriaal dus niet worden gekoppeld aan de gegevens van de betreffende vrouw.

5.2 Onderzoek in het kader van kwaliteitsverbetering tijdens de kwaliteitsborgingsperiode (doel 3)

Tijdens de kwaliteitsborgingsperiode

Onderzoek dat voldoet aan strikte voorwaarden (zie paragraaf 7 voor de voorwaarden) en zich richt op kwaliteitsverbetering van het bevolkingsonderzoek mag soms plaatsvinden tijdens de periode voor kwaliteitsborging, mits er voldoende lichaamsmateriaal overblijft voor kwaliteitsborging. Voor onderzoek in deze periode moet een aparte aanvraagprocedure worden gevolgd (zie paragraaf 8 voor de procedure).

Op het moment dat lichaamsmateriaal wordt gebruikt waarvan de kwaliteitsborgingsperiode voorbij is, of waarvan de kwaliteitsborgingsperiode gedurende het onderzoek wordt overtreden, dient er te worden voldaan aan de eisen en voorwaarden die gelden voor nader gebruik lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek.

Definitie kwaliteitsverbetering

Onderzoek in het kader van kwaliteitsverbetering heeft betrekking op het verbeteren van het bestaande bevolkingsonderzoek. Dit onderzoek dient maximaal aan te sluiten op de wijze waarop het bevolkingsonderzoek is ingericht (primaire hrHPV test gevolgd door triage cytologie), zodat het onderzoek grofweg binnen twee jaar na het analyseren van de resultaten toepasbaar kan zijn. Verder gelden de voorwaarden die in paragraaf 7 zijn beschreven.

6. Reglementen voor een biobank

Wanneer een screeningslaboratorium besluit om het resterende lichaamsmateriaal na het aflopen van de periode van kwaliteitsborging te bewaren, dient het zelf hiervoor een biobank op te richten of aan te sluiten bij een bestaande biobank. Het materiaal mag volledig anoniem worden bewaard, of worden voorzien van een voor onderzoekers niet herleidbare (een- of tweewegs)codering. Een biobank dient te beschikken over een biobankcommissie (inclusief een toetsingscommissie) en een biobankbeheerder en moet zich houden aan geldende wetgeving en afspraken, waaronder de Code Goed Gebruik.

7. Voorwaarden onderzoek

Voorwaarden gesteld aan beide typen onderzoek:

1. Het onderzoek kan redelijkerwijs alleen worden uitgevoerd met het lichaamsmateriaal verzameld in het kader van het bevolkingsonderzoek. (M.a.w.: er is geen redelijk alternatief geschikt materiaal voor handen).
2. Het materiaal dient te worden geanonimiseerd, of te worden voorzien van een voor onderzoekers niet herleidbare een- of tweewegscodering. Het gebruik van bijvoorbeeld een z-nummer, c-nummer of pa-nummer is hiervoor niet toegestaan. Gegevens die herleidbaar zijn naar de persoon én de sleutel van een tweewegscodering mogen onder geen enkele voorwaarde beschikbaar worden gesteld aan de onderzoekers.
3. De vrouw moet de gelegenheid hebben gehad bezwaar te maken tegen het gebruik van haar lichaamsmateriaal. Materiaal van vrouwen die bezwaar hebben gemaakt (tot moment van uitgifte van het materiaal) mag niet worden gebruikt.

4. De onderzoeksresultaten worden toegankelijk gepubliceerd via open access publicatie.
5. Uitgeleverd materiaal moet na gebruik voor het betreffende onderzoek door de onderzoekers worden vernietigd.
6. Er is transparante communicatie dat er onderzoek plaatsvindt met restmateriaal uit het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. In ieder geval door melding aan het RIVM en FSB.

Aanvullende voorwaarden gesteld aan *nader gebruik*:

1. Het onderzoek betreft onderzoek naar gynaecologische kanker;
2. De aanvrager kan een positief oordeel overleggen van een METC, toetsingscommissie biobank of vergelijkbaar.
3. Indien er geen gebruik wordt gemaakt van anonimisering of codering, kan er alleen onderzoek plaatsvinden na schriftelijke toestemming van de vrouw. Hiervoor moeten de onderzoekers altijd vooraf contact opnemen met FSB en RIVM.
4. Het onderzoek vindt plaats ná de periode van kwaliteitsborging. Indien het onderzoek al plaatsvindt binnen de periode van kwaliteitsborging, gelden de drie extra voorwaarden:
 - a. Er is toestemming van de referentiefunctionarissen. Deze toetsen ook of het eerder gebruik noodzakelijk en proportioneel is.
 - b. Het lichaamsmateriaal blijft op het screeningslaboratorium. Analyse van de gegevens mag door een derde partij plaatsvinden, bijvoorbeeld een onafhankelijke toets indien nodig.
 - c. Er blijft voldoende lichaamsmateriaal over voor de kwaliteitsborging binnen het programma.

Aanvullende voorwaarden gesteld aan het onderzoek in het kader van *kwaliteitsverbetering als dit binnen de periode van kwaliteitsborging wordt uitgevoerd*:

1. Het onderzoek draagt (naar verwachting) bij aan verbetering van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.
2. Het onderzoek dient maximaal aan te sluiten op de wijze waarop het bevolkingsonderzoek is ingericht (primaire hrHPV test gevolgd door triage cytologie), zodat het onderzoek binnen twee jaar na de analyse van de resultaten toepasbaar kan zijn.
3. Het onderzoek maakt gebruik van een (inter)nationaal geaccepteerde test. Dat is een test:
 - a. Waarvan minimaal 1 peerreviewed studie (bij westerse vrouwen ouder dan 30 jaar, met een evenwichtige leeftijdsverdeling uit de screenleeftijden), is gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift, of;
 - b. Waarvan minimaal 1 rapport met resultaten uit screenstudies (bij westerse vrouwen ouder dan 30 jaar, met een evenwichtige leeftijdsverdeling uit de screenleeftijden) is gepubliceerd, conform Quadas-criteria^{1,2}, in wetenschappelijk tijdschriften, of;
 - c. Met een certificaat waaruit blijkt dat de test CE-IVD of FDA-approved is voor de diagnostiek of opsporing van baarmoederhalskanker.
4. Het onderzoek richt zich op het toepassingsgebied van de (inter)nationaal geaccepteerde test (en NIET op de werkzaamheid ervan) binnen het Nederlands bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.
5. De aanvrager kan bij voorkeur een positief oordeel overleggen van een METC, toetsingscommissie biobank of vergelijkbaar.
6. Het lichaamsmateriaal blijft op het screeningslaboratorium. Analyse van de resultaten mag indien nodig door een derde partij worden uitgevoerd.

7. De aanvrager is één van de screeningslaboratoria. Dit sluit overigens samenwerking met derden niet uit, mits wordt voldaan aan de vorige voorwaarde;
8. Er blijft voldoende lichaamsmateriaal over voor de kwaliteitsborging binnen het programma.
9. Het lichaamsmateriaal wordt gebruikt tijdens de periode van kwaliteitsborging. Op het moment dat de kwaliteitsborgingsperiode voorbij is, dient er te worden voldaan aan de eisen en voorwaarden die gelden voor nader gebruik lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek.

8. Procedure en besluitvorming

Werkwijze bij onderzoek tijdens de periode voor kwaliteitsborging:

1. Het screeningslaboratorium dient de onderzoeksaanvraag in bij beide referentiefunctionarissen.
2. De referentiefunctionarissen toetsen of aan alle voorwaarden wordt voldaan.
3. De referentiefunctionarissen toetsen of de onderzoeksaanvraag volledig is (zie voor verplichte onderdelen bijlage 1).
4. De referentiefunctionarissen leggen het voorstel met advies voor aan het RIVM (de programmacoördinator). Deze behoudt de vrijheid om advies te vragen aan bijvoorbeeld de programmacommissie.
5. FSB toetst of het onderzoek valt binnen de overeenkomst.
6. De programmacoördinator neemt op basis van het advies het besluit of het onderzoek mag plaatsvinden.
7. De referentiefunctionarissen koppelen het besluit terug aan de aanvrager.

Werkwijze bij onderzoek na de periode voor kwaliteitsborging:

Dit geldt zowel voor aanvragen door het screeningslaboratorium als voor aanvragen door derden.

1. De aanvrager dient een onderzoeksaanvraag in bij de biobank.
2. De biobankcommissie toetst of aan alle voorwaarden (wettelijke voorwaarden, eigen voorwaarden en de voorwaarden uit dit kaderdocument) wordt voldaan en koppelt de conclusie terug.
3. Bij een positieve conclusie sluit de biobankbeheerder een material transfer agreement (MTA) en eventueel een data transfer agreement (DTA) met de aanvrager.
4. Er mag een onkostenvergoeding worden afgesproken (niet hoger dan kostendekkend).
5. De biobank levert het materiaal en eventueel het databestand aan de aanvrager. Dit is niet herleidbaar naar de vrouw en bevat geen materiaal/data van vrouwen die bezwaar hebben gemaakt.

Bijlage 1. Vereiste onderdelen onderzoeksaanvraag

Bij onderzoek in het kader van kwaliteitsverbetering of nader gebruik voor wetenschappelijk onderzoek **tijdens** de periode voor kwaliteitsborging, dient een onderzoeksvraag te worden ingediend bij de referentiefunctionarissen.

De volgende informatie dient te zijn opgenomen in de onderzoeksaanvraag:

1. Beargumentatie dat het onderzoek voldoet aan de gestelde voorwaarden (zie paragraaf 7).
2. Onderzoeksvoorstel, waarin het volgende wordt toegelicht:
 - a. Welke inzichten men wenst te verkrijgen;

- b. De hoeveelheid benodigd lichaamsmateriaal, waarom lichaamsmateriaal tijdens de periode van kwaliteitsborging nodig is en of er voldoende lichaamsmateriaal overblijft voor kwaliteitsborging;
- c. Hoe lang het lichaamsmateriaal moet worden gebruikt;
- d. Welke bijbehorende gegevens nodig zijn;
- e. De methodologische onderbouwing van het onderzoek;
- f. De wijze waarop anonimisering/codering van lichaamsmateriaal plaatsvindt;
- g. Of er nevenbevindingen te verwachten zijn en hoe daarmee dan zal worden omgegaan;
- h. Op welke wijze de resultaten van het onderzoek worden gepubliceerd.

Aanvullend geldt voor onderzoek in het kader van kwaliteitsborging:

- i. Hoe het onderzoek binnen 2 jaar toepasbaar kan zijn voor het bevolkingsonderzoek;
- j. Beschrijving in welke mate de resultaten van het onderzoek representatief zijn op landelijk niveau. Samenwerking met andere laboratoria om dit te garanderen is wenselijk. Indien dit niet plaats vindt moet de onderzoeker aangeven waarom de resultaten van het onderzoek wel een representatief beeld geeft op landelijk niveau;
- k. Toelichten dat er geen soortgelijk onderzoek loopt of heeft gelopen binnen Nederland;
- l. Beschrijving in welke mate het onderzoek vergelijkbaar is met eerdere verbetervoorstellen waar onderzoek naar is verricht. Dit is belangrijk om in het kader van vergelijkbaarheid en keuzes besluiten te nemen over welke verbeteringen het beste ingezet kunnen worden.
- m. Na het afronden van het onderzoek (en dus voor publicatie), worden de resultaten gepresenteerd aan de referentiefunctionarissen en de programmacoördinator. De wijze waarop dit gebeurt, wordt beschreven in het onderzoeksvoorstel.