

Medisch- wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland

Advies commissie Doek

**Advies medisch-wetenschappelijk
onderzoek met kinderen**

Commissie Doek

26 november 2009

De Staatssecretaris van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
De Minister van Justitie

Den Haag, 26 november 2009

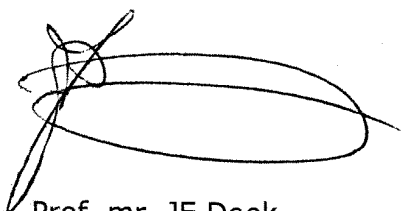
Geachte staatssecretaris en minister,

Met genoegen bied ik u hierbij, namens de Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, het advies *'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland'* aan.

De afgelopen twee jaar heeft de commissie zich met veel interesse en betrokkenheid verdiept in medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Het bleek een ingewikkeld onderwerp, waarbij verschillende aspecten, als ethische, juridische, medische, farmacologische, psychologische, maar ook aspecten van het ouder- en kindperspectief een rol spelen. Met name het perspectief van het kind is leidend geweest voor de uiteindelijke advisering van de commissie. Zij is van mening dat het kind naast een object van zorg en bescherming zou moeten worden gezien als een subject met eigen opvattingen en gevoelens.

De commissie beschouwt haar taak als beëindigd nu zij u haar advies aanbiedt. Zij hoopt dat haar advies u helpt bij een eventuele wetswijziging.

Hoogachtend,
namens de commissie,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal line and a vertical stroke.

Prof. mr. JE Doek

Inhoudsopgave

1	Inleiding	7
2	De commissie	8
3	Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen	10
4	Wet- en regelgeving	15
5	De WMO in de praktijk	19
6	Het ouder- en patiëntenperspectief	25
7	Psychologische aspecten	28
8	Ethische aspecten	31
9	Conclusies en aanbevelingen	35
9	Conclusions and recommendations	41
	Referenties	47
	Bijlage 1	49
	Bijlage 2	51
	Bijlage 3	54

1 Inleiding

Een goede kwaliteit van zorg voor kinderen is van het allergrootste belang. Toch is er op verschillende terreinen nog veel te verbeteren. Zo blijkt dat een groot gedeelte van door kinderen gebruikte medicijnen niet geregistreerd is of off-label (ofwel in afwijking van de vergunning) wordt voorgeschreven. Artsen zijn daarom genoodzaakt doseringen voor te schrijven op basis van hun ervaring.¹ Kinderen lopen hierdoor het risico om een onder- of overdosering of een middel dat niet effectief of zelfs schadelijk is, te krijgen. Hun gezondheid, maar ook hun kwaliteit van leven kan hierdoor worden geschaad. Medisch-wetenschappelijk onderzoek, naar onder andere juiste doseringen van bestaande en nieuwe medicijnen, is dan ook meer dan noodzakelijk. Omdat kinderen wat betreft ontwikkeling en fysiologie, maar ook in psychologisch opzicht niet gelijk zijn aan volwassenen, is het belangrijk om geneesmiddelenonderzoek met hen zelf uit te voeren. Het belang van geneesmiddelenonderzoek met kinderen wordt ook in Europa breed erkend. Door de Europese Commissie is op 26 januari 2007 Verordening nr. 1901/2006² (verder te noemen de Verordening) aangenomen die fabrikanten van nieuwe geneesmiddelen verplicht om onderzoek bij kinderen te doen voor registratie van een nieuw geneesmiddel. Ook geneesmiddelen die reeds in de handel zijn moeten nader worden onderzocht. De Verordening leidt er dan ook toe dat meer onderzoek plaats zal moeten gaan vinden met kinderen.

Gezien het grote belang van onderzoek met kinderen heeft het signaal van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) reden gevormd voor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om stappen te ondernemen. De CCMO gaf namelijk in haar jaarverslag 2006 aan dat de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) tot gevolg heeft dat onderzoek waarvan kinderen geen baat kunnen hebben, en waarbij de bezwaren meer dan minimaal zijn en de risico's meer dan verwaarloosbaar, soms niet kan worden uitgevoerd in Nederland. Op 31 mei 2007 heeft het ministerie een expertmeeting over medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen georganiseerd waaraan een grote verscheidenheid aan experts deelnam. De aanwezige experts concludeerden dat het aanbevelenswaardig was een onafhankelijke commissie te laten adviseren over medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. In december 2007 is onderhavige commissie³, onder voorzitterschap van professor J.E. Doek, in het leven geroepen.

¹ Hoewel recentelijk ervaringen op dit gebied door het Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK) zijn gebundeld (www.kinderformularium.nl), geeft dit formularium ook duidelijk aan dat het een consensus-based en nog niet een evidence-based formularium is.

² Verordening (EG) Nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004.

³ Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen.

2 De commissie

De commissie heeft tot taak de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en de minister van Justitie te adviseren over de wenselijkheid van aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen dat hen zelf niet ten goede kan komen. Ook dient zij advies te geven over de aard van deze mogelijke aanpassing. De commissie moet zich daarbij *“over de vraag buigen op welke wijze een evenwichtige invulling kan worden gegeven aan de belangen en bescherming van die minderjarigen enerzijds en aan de vooruitgang van de medische wetenschap anderzijds”*.⁴

De commissie is als volgt samengesteld:

Voorzitter:

- prof. dr. JE Doek Emeritus-hoogleraar jeugd- en familierecht

Leden:

- mevr. mr. drs. KM Breuker Jurist gespecialiseerd in gezondheidsrecht en –zorg
- mevr. dr. CAJ Knibbe Klinisch farmacoloog en ziekenhuisapotheker
- prof. dr. M Offringa Hoogleraar kindergeneeskunde en epidemiologie
- prof. dr. J Passchier Hoogleraar medische psychologie
- dr. NL Steinkamp Universitair docent medische ethiek
- mevr. K van der Vaart Researchverpleegkundige en -coördinator
- prof. dr. HKA Visser Emeritus-hoogleraar kindergeneeskunde
- mevr. drs. E Vroom Voorzitter Duchenne Parent Project

Waarnemers:

- mevr. drs. RM den Hartog namens het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- mr. I Jansen namens het ministerie van Justitie
- HJ Seeverens namens het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Secretaris:

- mevr. drs. ML Vos namens het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Werkwijze

De gedachtewisseling binnen de commissie is in belangrijke mate gebaseerd op notities van de leden – ten behoeve van de discussie tijdens vergaderingen - over de diverse aspecten van het medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige proefpersonen. De notities zijn geschreven vanuit de respectievelijke deskundigheid van de leden. Ze geven een beeld van de medische, farmacologische, psychologische, ethische en juridische aspecten van onderzoek met minderjarigen

⁴ Zie ook bijlage 1 voor de instellingsbeschikking.

en hebben mede de basis gevormd voor de beschouwingen en overwegingen in de volgende hoofdstukken.

Daarnaast heeft de commissie kennis genomen van binnen- en buitenlandse vakliteratuur over medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, de wetsgeschiedenis van de WMO en het werk van de Commissie Meijers (Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen, 1995). Ook heeft de commissie een tweetal externe deskundigen geraadpleegd. Met mevrouw drs. A. Westra, arts en filosoof, is van gedachten gewisseld over het vereiste van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen. Westra heeft haar analyse van beoordelingen van ingediende onderzoeksprotocollen door de CCMO gepresenteerd en de commissie een aantal oplossingsrichtingen meegegeven. Mevrouw drs. P. Bestebreurtje, ziekenhuisapotheker in opleiding, heeft de commissie ingelicht over de problemen die zich voordeden bij de indiening van haar protocol voor een onderzoek met jonge kinderen (Bestebreurtje et al., 2007).

Het rapport is als volgt opgebouwd: de hoofdstukken 3 tot en met 8 analyseren het onderwerp vanuit diverse invalshoeken. Hoofdstuk 3 doet dit vanuit medisch perspectief en hoofdstuk 4 vanuit juridisch perspectief. Hoofdstuk 5 beschrijft hoe de WMO in de praktijk werkt. Hoofdstuk 6 geeft het ouder- en patiëntenperspectief weer, hoofdstuk 7 het psychologische perspectief en hoofdstuk 8 gaat in op de ethische aspecten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. In hoofdstuk 9 trekt de commissie conclusies en doet zij aanbevelingen.

3 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen

Dit hoofdstuk gaat in op de praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Allereerst wordt een historisch perspectief geschetst. Vervolgens wordt ingegaan op de noodzaak en de praktijk van onderzoek met kinderen. Het hoofdstuk wordt afgesloten met enkele belangwekkende ontwikkelingen op het terrein van onderzoek met kinderen.

Historisch perspectief

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek dient te worden gezocht naar een balans tussen het belang van het onderzoek enerzijds en de bescherming van de (minderjarige) proefpersoon anderzijds. Historisch gezien is de bescherming van proefpersonen het uitgangspunt voor regelgeving op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek (zowel in Nederland als elders). Zoals bekend is in het verleden het nodige misgegaan met de bescherming van (kwetsbare) proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Natuurlijk zijn de experimenten in nazi-Duitsland hier een voorbeeld van, maar er zijn ook andere voorbeelden te noemen.⁵ Hierdoor is in de regelgeving de nadruk komen te liggen op de bescherming van proefpersonen. Kinderen hebben in deze context een bijzondere plaats: zij verdienen des te meer bescherming, omdat men hen niet in staat acht een belangenafweging te maken en daarmee een geïnformeerde beslissing te nemen.⁶

In het verleden fouten zijn gemaakt met het voorschrijven van geneesmiddelen aan kinderen. Tussen 1949 en 1958 zijn bijvoorbeeld door onjuiste doseringen van chloramphenicol pasgeborenen aan het Gray (ook genoemd: Grey) babysyndroom overleden. Pasgeborenen zijn niet in staat chloramphenicol te metaboliseren; hierdoor stapelde het middel zich op in het lichaam met de dood tot gevolg. Indien specifiek onderzoek was gedaan naar de werking van chloramphenicol bij verschillende leeftijdscategorieën, waren deze kinderen niet overleden. Kinderartsen signaleren al langer dat specifiek onderzoek moet worden gedaan met kinderen in verschillende leeftijdscategorieën. In de loop van de jaren negentig is dit besef, ook internationaal, sterk toegenomen. Dit leidde in december 1999 tot de conclusie van de Gezondheidsraad van de Europese Gemeenschap⁷ dat er in Europa meer aandacht zou moeten worden besteed aan geneesmiddelenonderzoek met kinderen. In de jaren na 1999 heeft de Europese Commissie relevante organisaties en personen geconsulteerd over deze Raadsconclusie. Kinderartsen, patiëntenorganisaties en farmaceutische bedrijven kregen daarbij de mogelijkheid hun mening over dit onderwerp kenbaar te maken. In oktober 2004, ten tijde van het Nederlands voorzitterschap, heeft de Commissie een voorstel voor Europese regelgeving op dit terrein gedaan. Het voorstel vond al snel een brede instemming bij de lidstaten en heeft, zonder veel problemen, in 2006 geleid tot de goedkeuring van de eerder genoemde Verordening.

⁵ Zoals bijvoorbeeld het Tuskegee-syfilis-onderzoek: Bij arme, zwarte Amerikanen – die niet op de hoogte waren van het onderzoek- werden de gevolgen van onbehandelde syfilis onderzocht (1932-1972). De zieke mannen kregen geen geneesmiddelen (penicilline) toen die wel beschikbaar waren. Een ander voorbeeld is het Willowbrook-onderzoek: Geestelijk gehandicapte kinderen die woonden in de Willowbrook State School, werden opzettelijk besmet met hepatitis-A, opdat het verloop van het virus (zonder behandeling) kon worden gevolgd (1956-1970).

⁶ Hoofdstuk 8 gaat hierop dieper in.

⁷ Zijnde de Raad van ministers van Gezondheid van de Europese Gemeenschap.

Noodzaak van onderzoek met kinderen

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige proefpersonen is noodzakelijk voor de vooruitgang en bevordering van de kwaliteit van gezondheidszorg voor minderjarigen. Belangrijke voorbeelden van de noodzaak tot onderzoek zijn te vinden op het terrein van de farmacie. Zo blijkt in de praktijk dat aan veel kinderen niet-geregistreerde geneesmiddelen worden voorgeschreven. Het gaat om middelen die niet specifiek zijn geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Ook komt het voor dat geneesmiddelen off-label worden voorgeschreven. Het middel is dan wel geregistreerd voor kinderen, maar wordt niet voorgeschreven zoals in de vergunning is vastgelegd (bijvoorbeeld een andere dosering of leeftijdsgroep). Uit de literatuur is gebleken dat 70% van de doseringen voor kinderen niet is onderbouwd door een officiële bijsluitertekst. Bij pasgeborenen op de Intensive Care loopt dit percentage op tot 90% ('t Jong et al., 2001). Kinderartsen zijn daardoor genooddaakt om op basis van hun ervaring te doseren. Kinderen lopen door deze praktijk het risico om een onder- of overdosering te krijgen. Hun gezondheid, maar ook hun kwaliteit van leven kan hierdoor worden geschaad. Daarom is specifiek geneesmiddelenonderzoek bij kinderen (naast onderzoek bij volwassenen) meer dan noodzakelijk.

Kinderen zijn geen kleine volwassenen. Tussen kinderen en volwassenen bestaan grote biologische verschillen, maar het verschil neemt af naarmate kinderen de volwassenheid naderen. Hun metabolisme verschilt deels van dat van volwassenen. Daarnaast kan ook de veiligheid van geneesmiddelen op lange termijn bij kinderen anders zijn dan bij volwassenen. Dit betekent dat de dosis van een geneesmiddel niet altijd op basis van het lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak bepaald kan worden. De keuze van een therapie en de dosering op verschillende leeftijden dient daarom te worden onderbouwd door (farmacologische) gegevens over de werkzaamheid en veiligheid uit studies bij de groep minderjarige proefpersonen zelf.

Bovendien bestaan er aandoeningen en ziekten die zich alleen bij kinderen voordoen, zoals jeugdreuma, een aantal nierziekten en de meeste tumoren bij kinderen. Ook zijn er (chronische) ziektebeelden waarvoor geneesmiddelen niet bij volwassen patiënten kunnen worden onderzocht. Dit komt omdat de kinderen met het betreffende ziektebeeld de volwassen leeftijd niet bereiken of omdat zij als ze de volwassen leeftijd hebben bereikt, in een dermate slechte conditie zijn, dat ze niet meer aan onderzoek kunnen deelnemen.

De praktijk van onderzoek met kinderen

Onderzoek met kinderen kan, net als medisch-wetenschappelijk onderzoek in het algemeen, worden onderscheiden in interventieonderzoek en observationeel onderzoek. Interventieonderzoek is al het onderzoek waarbij de toestand van de betrokkene opzettelijk wordt gewijzigd. Het betreft geneesmiddelenonderzoek en ander interventieonderzoek, zoals onderzoek met vaccins, voedingsmiddelen, medische hulpmiddelen, chirurgisch ingrijpen, bestraling, (stam)celtherapie, dieet, slaap onthouden of psychologische interventies als een stresstest. Uit de jaarverslagen van de CCMO blijkt dat 57% procent van al het wetenschappelijk onderzoek bestaat uit interventieonderzoek, namelijk 33% geneesmiddelenonderzoek en 24% ander interventieonderzoek. Ruim veertig procent van het medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat uit observationeel onderzoek.⁸

⁸ Jaarverslag van de CCMO over 2008.

Bij medisch observationeel onderzoek wordt de bestaande situatie bestudeerd van een gezonde of van een zieke. Er worden metingen gedaan en gegevens verzameld. Daarbij kan het bijvoorbeeld gaan om het vaststellen van normaalwaarden van stoffen in het bloed of van de resultaten van allerlei beeldvormende technieken (echografie, MRI) of om follow up onderzoek. Ten behoeve van de metingen die worden gedaan zijn vaak wel invasieve handelingen nodig, zoals het afnemen van bloed of het nemen van biopsieën. Het gaat hierbij echter steeds om handelingen die ook regulier in de gezondheidszorg plaatsvinden. Het is bijna altijd onderzoek dat geen direct voordeel heeft voor de proefpersoon zelf. Als het gaat om onderzoek naar normaalwaarden bij gezonde kinderen kan ook niet gesteld worden dat de resultaten ten goede zullen komen aan de groep waartoe de proefpersoon behoort (de hoogst uitzonderlijke gevallen daargelaten dat een kind een aandoening krijgt waarvoor die normaalwaarden van belang zijn).

Geneesmiddelenonderzoek wordt over het algemeen beschreven als bestaande uit vier opeenvolgende fasen (I tot en met IV). In fase I wordt de stof voor het eerst bij mensen, meestal gezonde vrijwilligers, toegediend. Er wordt gekeken naar de tolerantie en de veiligheid en een eerste beeld verkregen van de farmacodynamiek en -kinetiek (PD en PK).⁹ In fase II wordt de werkzaamheid en veiligheid van het middel onderzocht in kleine patiëntengroepen. Vervolgens (in fase III) wordt het middel bij grotere aantallen geselecteerde patiënten getest op zijn effectiviteit en veiligheid, al dan niet in vergelijking met een placebo. In de laatste fase (IV) vinden aanvullende klinische en epidemiologische studies plaats, naar bijvoorbeeld de bijwerkingen op de lange termijn en naar resultaten in de dagelijkse medische praktijk.

Bij veel geneesmiddelenonderzoek bij kinderen gaat het om middelen waarmee al onderzoek is gedaan bij volwassenen. Dit betekent dat al toxiciteits- en veiligheidsgegevens bij volwassenen bekend zijn. Vaak zijn er dan ook al gegevens beschikbaar dat het middel bij de volwassen patiënt kan werken. De vroegste fase van het geneesmiddelenonderzoek in kinderen vindt dan plaats bij kinderen die lijden aan de betreffende aandoening waar het middel voor bedoeld is, dit in tegenstelling tot de vroegste fase van onderzoek bij volwassenen dat in veel gevallen bij gezonde vrijwilligers plaatsvindt. Op dat moment zijn er alleen nog maar gegevens uit dierexperimenten beschikbaar. Bij vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek bij zieke kinderen is er bijna altijd reeds enige onderbouwing voor de kans dat de betrokkene baat zal hebben van deelname aan het onderzoek. De arts die de kinderen mee laat doen aan zijn onderzoek, heeft met die inclusie dan ook naast zijn wetenschappelijke doel ook een therapeutisch doel voor ogen, omdat er een kans is op een positief effect bij het kind. Vaak is het onderzoek er ook expliciet op gericht na te gaan welk effect wordt verkregen bij de deelnemende kinderen. Dan combineert men fase I en fase II onderzoek. Resultaten van fase I oncologie studies met vaak uitgebreid behandelde of uitbehandelde kinderen geven een gedeeltelijke of complete respons tot 7,5% (Smith et al., 1998; Furman et al., 1989; Vassal et al., 1994; Shah et al., 1997). Respons kan bijvoorbeeld zijn ziektestabilisering of verlenging van het leven zonder dat de ziekte verergert. Overigens betekent dit niet altijd een verlenging in goede kwaliteit van leven. Voor de kinderen in de hiervoor bedoelde oncologiestudies was er vaak geen (standaard)behandeling meer beschikbaar. Hierbij moet echter opnieuw de kanttekening worden gemaakt dat bepaalde aandoeningen alleen bij

⁹ Farmacodynamiek (PD) beschrijft de effecten van het geneesmiddel op het lichaam; farmacokinetiek (PK) beschrijft de verspreiding van het geneesmiddel in de verschillende lichaamscomponenten (bloed, weefsel e.d.) en de uitscheiding uit lichaam - gerelateerd aan de tijd - via onder andere urine, feces, huid en ademhaling.

kinderen voorkomen. In die gevallen kan niet altijd eerst onderzoek met volwassenen worden gedaan en moet het volledige traject van het vinden van een dosering die wel effectief is, maar geen ernstige bijwerkingen geeft, volledig bij kinderen worden uitgevoerd.

In de praktijk komt het voor dat ouders en kinderen meer hoop ontlenen aan deelname aan een fase I onderzoek dan op grond van het doel van de studie gerechtvaardigd zou zijn. Dit wordt ook wel aangeduid met het begrip '*therapeutische misconceptie*'. Het risico bestaat vooral als een kind levensbedreigend ziek is. Goede informatie is dan ook essentieel.

Belangwekkende ontwikkelingen op het terrein van onderzoek met kinderen

Noemenswaardig is een aantal belangwekkende ontwikkelingen op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen (en wilsonbekwame volwassenen) ter minimalisering van de belasting van het onderzoek. Een voorbeeld hiervan is de optimale inzet van *nonlinear mixed effects modelling*, ofwel populatie modelleren. Dit is een statistische benadering waarbij simultaan alle data van de bestudeerde populatie als geheel worden geanalyseerd, terwijl toch rekening wordt gehouden met welke meetpunten van welk individu zijn. Door deze methode zijn minder metingen per proefpersoon nodig; het onderzoek is hierdoor minder belastend. Dit maakt onderzoek met kinderen mogelijk dat voorheen als te belastend werd gezien.¹⁰

Verder verdient vermelding dat op het moment aanzienlijk wordt geïnvesteerd in medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, zowel op nationaal als internationaal niveau. Zo loopt bij ZonMw het onderzoeksprogramma 'Priority Medicines voor kinderen'. Nederland sluit daarmee aan op het Europese ERA-NET PRIOMEDCHILD *partnership*. Dit is een samenwerking tussen verschillende (nationale) zorgonderzoekorganisaties uit onder meer Estland, Frankrijk, Hongarije, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en Engeland. Ook bestaat sinds 2008 het Medicines for Children Research Network (MCRN), een samenwerkingsverband van kinderartsen in alle Nederlandse ziekenhuizen, farmacologen, apothekers en ouder- en patiëntenverenigingen. Het MCRN stelt zich tot taak hoog kwalitatief en veilig geneesmiddelenonderzoek met kinderen mogelijk te maken. Mede gezien deze investeringen, maar ook gezien de eerder genoemde Verordening zal het aantal (geneesmiddelen)onderzoeken met kinderen naar zowel nieuwe als bestaande geneesmiddelen de komende jaren toenemen.

Tot slot verdient vermelding dat de European Medicines Agency, de EMEA¹¹, de Paediatric Committee (PDCO) in het leven heeft geroepen. Deze commissie beoordeelt van alle octrooigeneesmiddelen het plan voor onderzoek bij kinderen (Paediatric Investigation Plan (PIP)). Dit plan moet worden ingestuurd door de farmaceutische industrie, zodat er in overeenstemming met de Europese Verordening bij alle relevante categorieën effectiviteits- en veiligheidsgegevens worden verkregen. Ten behoeve van uitvoering van het voorgestelde onderzoek met kinderen uit de PIP worden Nederlandse onderzoekers regelmatig uitgenodigd om deel te nemen aan internationale multicenter trials. Sommige Nederlandse onderzoekers besluiten niet op de uitnodiging voor deelname aan

¹⁰ Zie voor een verdere uitwerking bijlage 2.

¹¹ Het Europees Geneesmiddelenbureau EMEA heeft tot taak geneesmiddelen voor menselijk en dierlijk gebruik te beoordelen voor toelating tot de Europese markt.

vroege fase onderzoek uit de PIP in te gaan, omdat zij menen dat het door de EMEA vastgestelde onderzoek in Nederland geen positief oordeel kan krijgen.

De EMEA geeft overigens in de ICH Note For Guidance On General Considerations For Clinical Trials (1998) aan dat het belangrijk is te erkennen dat de volgtijdelijke fasen van ontwikkeling van een geneesmiddel geen adequate basis vormen voor de classificatie van een klinische trial. Reden hiervoor is dat een bepaald onderzoek in diverse fasen tegelijk kan verkeren. Het heeft dan ook de voorkeur een systeem te gebruiken dat de volgende indeling hanteert op basis van het doel van het onderzoek:

- 1) farmacologie in de mens (Human Pharmacology)
- 2) verkenning van het effect (Therapeutic exploratory)
- 3) bevestiging van het effect (Therapeutic confirmatory)
- 4) therapeutisch gebruik (Therapeutic use Studies)

Studies naar de humane farmacologie vinden aan het begin van het ontwikkeltraject van een geneesmiddel plaats, maar kunnen ook nog later in het traject plaatsvinden om bijvoorbeeld nadere informatie over de farmacokinetiek en -dynamiek te verzamelen. Tijdens de fase van studies naar de humane farmacologie gaat het, aldus de Note for guidance, om onderzoek gericht op de schatting van de initiële veiligheid en tolerantie, onderzoek naar de farmacokinetiek en -dynamiek en onderzoek naar mogelijke therapeutische effecten als secundair onderzoeksdoel. Tijdens deze fase kan er dus wel al informatie beschikbaar zijn uit studies naar verkenning en bevestiging van het effect.

Samenvattend

Kinderen kunnen wat betreft hun reacties op geneesmiddelen niet zonder meer worden gelijkgesteld met volwassenen. Aanpassen van de dosis aan de hand van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak biedt lang niet altijd voldoende zekerheid ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel bij het kind. Sommige aandoeningen komen alleen voor bij kinderen en kinderen met sommige aandoeningen bereiken de volwassen leeftijd niet. Voor de vooruitgang en de bevordering van de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen is onderzoek met kinderen zelf dan ook dringend noodzakelijk. Dergelijk onderzoek vindt onvoldoende plaats.

Bij de start van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen zijn er vaak al gegevens bekend uit onderzoek met volwassenen. Dit houdt in dat enige baat van deelname aan geneesmiddelenonderzoek niet altijd op voorhand hoeft te worden uitgesloten.

4 Wet- en regelgeving

Aan de commissie is gevraagd te adviseren over de wenselijkheid van aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. Dit hoofdstuk gaat in op deze vraag in het licht van internationale verdragen en richtlijnen, voor zover ons land daaraan gebonden is, en van de nationale wet- en regelgeving voor onderzoek met kinderen.

Historisch perspectief

In 1992 werd bij de Tweede Kamer het wetsvoorstel inzake medische experimenten ingediend. Bij de Kamer bleek het onderwerp 'medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen en wilsonbekwame meerderjarigen' gevoelig te liggen. Een meerderheid had grote bezwaren bij het voorstel, omdat het wetsvoorstel niet uitsloot dat er, als zij er zelf geen baat bij zouden kunnen hebben, onderzoek werd gedaan met mensen die niet zelf toestemming konden geven. Daarom werd de commissie Meijers in het leven geroepen om advies uit te brengen aan de regering over dit moeilijke onderwerp.

De commissie Meijers kwam tot de conclusie dat wetenschappelijk onderzoek onontbeerlijk is voor de vooruitgang en de bevordering van de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen, voor mensen met een verstandelijke handicap en voor demente bejaarden. Zij adviseerde wel strikte voorwaarden te formuleren. Zo moest het onderzoek groepsgebonden zijn, dat wil zeggen dat het onderzoek uitsluitend kan worden verricht met die bepaalde categorie proefpersonen. Verder zouden de risico's en bezwaren gering moeten zijn. Ten slotte gaf de commissie aan dat naar haar mening er voor proefpersonen geen therapeutisch effect mag worden verwacht van de vroegste fasen van geneesmiddelenonderzoek (commissie Meijers, 1995).

Aan de uiteindelijke wettekst van de WMO heeft het advies van de commissie Meijers ten grondslag gelegen. Zij het dat is gekozen voor de voorwaarde verwaarloosbaar risico in plaats van gering risico. Met deze wettelijke voorwaarde van verwaarloosbaar risico wijkt Nederland af van de meer gangbare eis van minimaal risico. De WMO is uiteindelijk in 1999 in werking getreden.¹²

In 2006 is een grote wijziging van de WMO in werking getreden. Met deze wijziging is de Europese Richtlijn Good Clinical Practice, 2001/20/EG (verder te noemen de GCP-Richtlijn)¹³ in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd. De WMO bevat sindsdien een paragraaf met 18 artikelen die specifiek regels stellen voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Enkele artikelen van de GCP-richtlijn hebben bij de implementatie gelding gekregen voor niet alleen het geneesmiddelenonderzoek, maar voor al het onderzoek.

Inhoud van de WMO

Naast de algemene voorwaarden die de WMO stelt aan het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, formuleert de wet bijzondere regels voor onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarigen. De belangrijkste daarvan zijn te vinden in artikel 4, artikel 6 en artikel 13e WMO.

¹² Zie voor de gehele wettekst bijlage 3.

¹³ Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Artikel 4 WMO bepaalt dat medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen verboden is, tenzij het onderzoek mede aan de betrokken minderjarige zelf ten goede kan komen (*nee-tenzij principe*). Onderzoek dat mede aan de betrokken minderjarige zelf ten goede kan komen, wordt vaak aangeduid als *therapeutisch* onderzoek. Onderzoek dat niet mede aan de betrokken minderjarige zelf ten goede kan komen (*niet-therapeutisch* onderzoek), moet aan de volgende eisen voldoen: het onderzoek kan slechts worden uitgevoerd met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de minderjarige behoort (*groepsgebondenheid*) en voor de deelnemende minderjarige mag het risico niet meer dan verwaarloosbaar en de bezwaren niet meer dan minimaal zijn. Voorts geldt voor beide vormen van onderzoek dat zij niet plaats mogen vinden als de minderjarige proefpersoon zich tegen (onderdelen van) het onderzoek verzet.

Een *verwaarloosbaar risico* betekent, aldus de toelichtende stukken bij de WMO, dat het risico niet groter mag zijn dan in het dagelijkse leven, waarbij het leven in een redelijke veilige omgeving als uitgangspunt geldt of dan bij dagelijkse verrichtingen in de gezondheidszorg, zoals routinematige handelingen. Er is sprake van *minimale bezwaren* als alles bij elkaar wat de proefpersoon moet ondergaan of aan hem wordt opgelegd als gevolg van het onderzoek, niet ingrijpend is.

Artikel 6 regelt het toestemmingsvereiste. Voor minderjarigen gelden de volgende regels:

- voor onderzoek met minderjarigen jonger dan 12 jaar is voorafgaande schriftelijke toestemming van de ouders met gezag of van de voogd vereist;
- voor onderzoek met minderjarigen van 12 tot 18 jaar is schriftelijke toestemming vereist van de ouders met gezag of de voogd en tevens van de minderjarige zelf tenzij deze minderjarige niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake; in dat geval volstaat de toestemming van de ouders of voogd.

De grens van twaalf jaar komt ook voor in de andere wettelijke regelingen op het terrein van patiëntenrechten, zoals de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Wet op de orgaandonatie (WOD).

Naast de hiervoor weergegeven regels geeft artikel 13e voor onderzoek met geneesmiddelen bij minderjarigen aanvullende regels. Dit houdt in dat bovendien voldaan moet zijn aan de volgende voorwaarden:

- het onderzoek is van essentieel belang om resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met personen die wel hun toestemming volgens de WMO kunnen geven of van andere onderzoeksmethoden (artikel 13 e, onderdeel a);
- het onderzoek houdt enig direct voordeel in voor de betrokken groep van patiënten (artikel 13e, onderdeel a);
- het risico en de belastingsgraad worden specifiek gedefinieerd en permanent gecontroleerd (artikel 13e, onderdeel b).

Internationale verdragen en richtlijnen

Nederland is partij bij een groot aantal internationale mensenrechtenverdragen. Deze verdragen bevatten echter geen bepalingen die expliciet betrekking hebben op medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. In algemene zin kan worden gesteld dat medisch-wetenschappelijk

onderzoek in elk geval zijn grenzen vindt in de in menig verdrag te vinden regel dat niemand mag worden onderworpen aan marteling of wrede, onmenselijke of vernederende behandeling.¹⁴ Meer specifiek geldt als internationale regel dat niemand mag worden onderworpen aan medische of wetenschappelijke experimenten zonder zijn voorafgaande in vrijheid gegeven toestemming.¹⁵ Het VN-verdrag inzake de rechten van het kind (IVRK) dat in 1995 door Nederland is geratificeerd bevat geen specifieke bepaling voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen. Een voorstel om een dergelijke bepaling op te nemen stuitte op bezwaren van sommige regeringen en werd dan ook niet in het verdrag opgenomen (United Nations, 2007). Het IVRK staat in belangrijke mate in het teken van de bescherming van het kind tegen onder andere mishandeling, uitbuiting en verwaarlozing. Het kind is echter niet alleen een object van zorg en bescherming in het IVRK. Een van de belangrijkste gevolgen van het IVRK is dat het kind uitdrukkelijk wordt erkend als een subject van rechten; rechten die het kind in overeenstemming met zijn ontwikkelende vermogens moet kunnen uitoefenen.¹⁶ In dit verband is cruciaal dat het kind, in staat tot het vormen van een eigen mening, het recht heeft zijn mening vrijelijk te uiten in alle aangelegenheden die hem treffen, terwijl met die eigen mening van het kind rekening moet worden gehouden in overeenstemming met zijn leeftijd en rijpheid.¹⁷ Artikel 12 IVRK is de belangrijkste bouwsteen voor een praktijk die gericht is op goede informatie aan en actieve deelname van het kind aan besluitvormingsprocessen die voor hem van belang zijn. Dit geldt ook voor beslissingen betreffende medische behandeling en medisch-wetenschappelijk onderzoek.¹⁸

Verder is er het Europese Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde (VRMB) van belang. Het VRMB is nog niet door Nederland geratificeerd en is derhalve (nog) niet bindend voor de Nederlandse praktijk van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De Nederlandse regering heeft echter wel het voornemen het VRMB te ratificeren.¹⁹ Daarom is het noodzakelijk kort in te gaan op de in dit verband relevante regels van het VRMB. Het VRMB eist voor onderzoek met minderjarigen een '*real and direct benefit*' voor de individuele proefpersoon. Als er geen sprake is van een '*real and direct benefit*' gelden bovendien de eisen dat het onderzoek ten goede moet komen aan de groep waartoe het kind behoort en dat het risico en de belasting minimaal zijn.

De WMO is in lijn met het VRMB, zij het dat artikel 4 WMO bepaalt dat bij onderzoek dat het deelnemende kind niet ten goede kan komen het risico niet meer dan verwaarloosbaar mag zijn.

Van direct belang voor klinisch geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen is de GCP-Richtlijn. Deze Richtlijn geeft algemene (artikel 3) en specifieke (artikel 4) regels voor het verrichten van klinische proeven met minderjarigen. Ingevolge artikel 4 is klinisch onderzoek met minderjarigen toegestaan als, onder meer, het onderzoek enig direct voordeel inhoudt voor de *groep* patiënten. Verdere voorwaarden zijn onder andere dat het onderzoek betreft dat alleen bij minderjarigen kan

¹⁴ Art 7 IVBPR (Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke rechten) en art. 3 EVRM (Europees Verdrag voor de Rechten van de Mens) specifiek voor minderjarigen.

¹⁵ Art 7 IVBPR.

¹⁶ Art 5 IVRK.

¹⁷ Art 12 IVRK.

¹⁸ Zie in dit verband ook General Comment No.12 (2009) of the UN Committee on the Rights of the Child on The Right of the Child to be heard (UN Doc. CRC/C/GC/12, 1 July 2009; Advanced unedited version)

¹⁹ Kamerstukken II, 2006-2007, 30800 XVI, nr. 183, p.19

worden uitgevoerd (groepsgebonden) en dat pijn, ongemak en risico tot een minimum worden beperkt. Ook moet het onderzoek direct gerelateerd zijn aan de klinische toestand van de minderjarige.

De WMO is strikter dan de GCP-richtlijn omdat bij onderzoek dat het deelnemende kind niet ten goede kan komen de risico's en bezwaren in absolute zin niet meer dan verwaarloosbaar respectievelijk minimaal mogen zijn.

Door de Europese Commissie is op 26 januari 2007 de Verordening aangenomen die fabrikanten van nieuwe geneesmiddelen verplicht om onderzoek bij kinderen te doen voor registratie. Het middel is dan bij het op de Europese markt komen van een doseeradvies bij kinderen voorzien. De fabrikant krijgt hiervoor een octrooiverlenging van 6 maanden. Het onderzoeksplan bij kinderen (Paediatric Investigation Plan (PIP)) moet reeds aan het einde van fase I van het nieuwe geneesmiddel worden ingediend bij de EMEA.

Regelgeving in omliggende landen

In België, Duitsland, Engeland en Frankrijk is medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen toegestaan als zij daarvan niet *zelf* rechtstreeks voordeel hebben. Deze landen hebben de eisen van de GCP-richtlijn overgenomen: het onderzoek moet enig direct voordeel hebben voor de *groep* patiënten waartoe de minderjarige proefpersoon behoort.

In België wordt (in lijn met de GCP-richtlijn en het VRMB) onder andere als voorwaarde gesteld, dat het risico en ongemak voor de minderjarige proefpersoon tot een minimum worden beperkt. Opvallend is dat de Duitse *geneesmiddelenregelgeving* een onderscheid maakt tussen gezonde en zieke minderjarigen. Voor deze laatste groep geldt in de eerste plaats dat de behandeling geïndiceerd moet zijn en bedoeld is om het leven van betrokkene te redden of de gezondheid te herstellen of zijn lijden te verlichten. Daarnaast is klinisch onderzoek bij deze minderjarigen toegestaan als het direct ten goede komt aan de groep patiënten lijdend aan dezelfde ziekte. Er blijken dus verschillen tussen de wetgeving in de ons omringende landen. Verschillen die mogelijk voortkomen uit verschillen in interpretatie en implementatie van de internationale regelgeving.

Samenvattend

De WMO is door toedoen van artikel 4 strenger dan de GCP-richtlijn en daarmee ook strenger dan de wettelijke regels in België, Engeland en Frankrijk, maar komt op hoofdlijnen wel overeen met het VRMB. De WMO is in andere opzichten weer soepeler, omdat zij voor het onderzoek dat ten goede kan komen aan de betreffende proefpersoon, in tegenstelling tot de Richtlijn, geen minimalisatie van risico's en bezwaren eist.

5 De WMO in de praktijk

De Nederlandse regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, zoals hiervoor weergegeven, leidt naar het oordeel van onderzoekers en professionals in de praktijk tot knelpunten die in bepaalde gevallen een ernstige belemmering opleveren voor de verdere ontwikkeling van goede zorg aan, in het bijzonder, ernstig of chronisch zieke kinderen (Verschuur en Zwaan, 2007; Burger, 2007). Onderzoekers en de farmaceutische industrie geven al langer het signaal af dat Nederland vermeden wordt als het gaat om onderzoek met kinderen. Dit wordt beaamd door de Nederlandse innovatieve industrie, verenigd in Nefarma. Dit hoofdstuk beschrijft daarom om welke knelpunten, voortvloeiend uit Nederlandse regelgeving, het gaat.

Onderscheid therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek

Al vóór de totstandkoming van de WMO werd in het spraakgebruik onderscheid gemaakt tussen therapeutische en niet-therapeutische medische experimenten (Smid, 1982). De term 'medisch experiment' is na het advies van de Commissie Meijers goeddeels uit het spraakgebruik verdwenen. Men spreekt nu bijna altijd over medisch-wetenschappelijk onderzoek. De WMO gebruikt de termen 'therapeutisch' en 'niet-therapeutisch' niet, maar spreekt van 'wel' respectievelijk 'niet ten goede kunnen komen aan de proefpersoon'. In het spraakgebruik heeft men het korthedshalve echter over therapeutisch en niet-therapeutisch. Ook in de Engelstalige literatuur worden de termen 'therapeutic' en 'non-therapeutic' gebruikt. Risico van het gebruik van deze termen is dat men de term therapeutisch interpreteert als 'ten goede (moeten) komen aan', terwijl uit de woorden 'ten goede *kunnen* komen aan' afgeleid kan worden dat er een kans moet zijn dat de betrokkene baat zal hebben van deelname aan het onderzoek.

Ook de CCMO gebruikt de termen therapeutisch en niet-therapeutisch. Volgens de notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek' beschouwt de CCMO fase I en sommige fase II onderzoek als niet-therapeutisch. Het overige fase II en fase III onderzoek wordt gezien als therapeutisch.²⁰ De consequentie van het kwalificeren van een onderzoek als niet-therapeutisch is dat de risico's niet meer dan verwaarloosbaar mogen zijn en de bezwaren niet meer dan minimaal. Uit onderzoek van Westra (2008) blijkt dat de CCMO inderdaad als uitgangspunt hanteert dat fase I en sommige fase II onderzoek niet-therapeutisch is. Westra is van mening dat: "*some early phase drug studies can provide direct benefit despite their clearly non therapeutic objectives, because no or insufficient other treatment options exist for the participants*". De auteur wijst er overigens ook op dat naar haar mening de mogelijke voordelen voor de proefpersoon van fase III studies (door de CCMO aangemerkt als therapeutisch onderzoek) niet altijd opwegen tegen de risico's en belasting daarvan.

De vraag rijst dus of vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek bij kinderen in bepaalde situaties niet aan hen zelf ten goede zouden *kunnen* komen. Zoals in hoofdstuk 3 is aangegeven zijn er bij dergelijk onderzoek veelal toxiciteits- en veiligheidsgegevens uit onderzoek bij volwassenen bekend. Soms is er een indicatie dat het middel een therapeutische werking heeft bij patiënten. De laatste jaren zijn er in de oncologie en reumatologie zelfs mogelijkheden gekomen om met behulp van de genetica in het laboratorium na te gaan of een middel bij een individuele persoon zal werken of niet.

²⁰ CCMO-notitie: Therapeutisch versus niet-therapeutisch (www.ccmo.nl).

Bij vroege fase geneesmiddelenonderzoek bij volwassenen dat 'first in man' is en in principe bij gezonde vrijwilligers plaatsvindt op het moment dat er alleen nog maar gegevens uit dierexperimenten beschikbaar zijn, is er geen kans dat het onderzoek aan de proefpersoon ten goede komt. Bij vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek bij zieke kinderen is er altijd enige onderbouwing voor de kans dat de betrokkene baat zal hebben van deelname aan het onderzoek. Ook zijn er altijd aanwijzingen over de te verwachten dosering bij kinderen. Er zijn immers meer gegevens bekend waardoor de maximaal tolereerbare dosering, binnen de beperking die de vertaalslag van volwassene naar kind met zich meebrengt, bepaald kan worden.

Een overzichtsartikel van Smith et al. (1998) geeft aan dat in fase I onderzoek bij kinderen met kanker formele analyse van effectiviteit beperkt is als gevolg van de steekproefgrootte, heterogeniteit van de bestudeerde tumoren, verschillen in doseringen tussen de groepen en de vaak uitgebreide voorbehandeling of zelfs uitbehandeling van de kinderen die deelnemen aan de studie. Uit deze en andere publicaties blijkt dat tot 7,5% van de vaak uitgebreid behandelde of uitbehandelde kinderen die deelnemen aan een fase I onderzoek een gedeeltelijke of complete respons ondervindt (Furman et al., 1989; Shah et al., 1998; Vassal et al., 1994). Hierbij dient te worden opgemerkt dat niet elke respons een verlenging van het leven in goede kwaliteit inhoudt. Hoewel het in de eerste plaats is bedoeld om nieuwe kennis te vergaren, heeft een deel van het vroege fase geneesmiddelenonderzoek dus mogelijk een positief effect op het betrokken individuele kind. Dit betekent dat niet altijd kan worden uitgesloten dat vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek ten goede kunnen komen aan het deelnemende kind.

Bij de beslissing om een kind te includeren in een fase I onderzoek kan een rol spelen dat het kind levensbedreigend ziek is en er nog geen bewezen effectieve (curatieve of genezende) behandeling bestaat voor die ziekte. De overweging hierbij is vooral dat bij het ontbreken van alternatieven een kleine kans op een positief effect meer gewicht heeft. Een dergelijk besluit heeft een '*ultimum remedium*' karakter, maar de beslissing om een uitbehandeld kind te includeren in wetenschappelijk onderzoek is niet hetzelfde als een kind behandelen met een ongeregistreerd middel als '*ultimum remedium*'. In het laatste geval geeft een individuele arts een middel aan een individuele patiënt puur als laatste redmiddel. Iets dat overigens zo min mogelijk zou moeten vóórkomen. De koninklijke weg is immers een hypothese van mogelijke werkzaamheid en veiligheid van een behandeling in wetenschappelijk onderzoek te bewijzen.

Het antwoord op de vraag of een onderzoek wel of niet ten goede kan komen aan het kind is van belang voor de toepasselijkheid van de absolute eisen verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren. In andere Europese landen gelden deze eisen niet. Dit kan er toe leiden dat onderzoek in Nederland niet plaats kan vinden, terwijl dat, zoals in onderstaand voorbeeld, wel in andere Europese landen kon worden uitgevoerd.

Kwaadaardige hersentumoren - Tarceva

Het betreft een fase I/II studie van het middel Tarceva, dat toegepast wordt bij kinderen met verschillende typen kwaadaardige hersentumoren, die onbehandelbaar zijn gebleken bij eerdere behandeling. Het gaat om een zogenoemde dose-finding studie, waarbij het primaire doel is de maximaal tolereerbare dosis (MTD) te bepalen.²¹ Secundair worden de veiligheid, farmacokinetiek en effectiviteit bestudeerd. Het betreft een internationaal multicenter onderzoek.

De belasting van het onderzoek kan als volgt worden omschreven: duur 3 maanden, 10 bezoeken van 2 uur, 3 bezoeken van 8 uur; bloedafname gedurende de gehele periode 136 ml; 3x MRI/CT scan van de hersenen; 3x thoraxfoto. Er wordt een vragenlijst betreffende de kwaliteit van leven ingevuld. De risico's worden als volgt geschat: bijwerkingen van het middel huiduitslag, misselijkheid, braken, diarree, leverfunctiestoornissen, moeheid; zelden: hoofdpijn, longfibrose, tumorbloeding; verder standaardrisico's van bloedafname en straling bij scans en foto's.

Een uitgebreide discussie vindt plaats tussen de onderzoekers en de CCMO. De resultaten bij volwassenen zijn niet eenduidig. Enkele abstracts van congrespresentaties lijken te wijzen op een gedeeltelijke respons, ziektestabilisering of verlenging van de 'progression free survival' zien. Bij kinderen is nog geen onderzoek uitgevoerd.

De oudervereniging vindt de belasting en risico's acceptabel en dringt aan op de studie.

De CCMO oordeelt: *"het fase I- gedeelte van de studie betreft een niet-therapeutische studie bij minderjarigen. De commissie is van mening dat de risico's niet verwaarloosbaar en de belasting van dit gedeelte niet minimaal zijn. (...) Resultaten van preklinische studies bij jonge dieren ontbreken. (...), is het nu onverantwoord dit middel nu reeds in de kinderopulatie te onderzoeken"*.²²

De onderzoekers dienen een bezwaarschrift in en geven aan dat zij zich, conform de suggestie van de CCMO, zullen beperken tot één type tumoren, de gliomen. Volgens hen kunnen sommige patiënten wel baat hebben bij deelname. Bij volwassen patiënten zijn hier naar hun mening voldoende aanwijzingen voor. Ook geven de onderzoekers aan dat de risico's in verhouding staan tot de ernst van de aandoening.

De CCMO blijft van mening dat er in de studies bij volwassenen onvoldoende aanwijzingen zijn voor een positief effect. Bovendien zijn de gepresenteerde gegevens niet afkomstig uit een publicatie in een peer-reviewed wetenschappelijk tijdschrift. De CCMO wijst dan ook het bezwaar af.

De in deze casus beschreven afwijzing heeft overigens tot gevolg gehad dat er verder geen aanvragen voor ITCC²³ participatie in internationaal multicenter fase I onderzoek in Nederland meer zijn gedaan.

²¹ Dose-finding studie: vraag is wat de minimale dosis of de beste dosis van een nieuw geneesmiddel is om het gewenste effect te bereiken.

²² Uit: Besluit CCMO inzake het onderzoeksprotocol getiteld 'A Phase I/II trial of CP-751-871 in patiëns with relapsed and/or refractory Ewing's sarcoma family of tumors'

²³ ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer) is een samenwerkingsverband van experts op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling bij kinderkanker, kinderartsen, farmacologen en biologen, uit diverse Europese landen.

Beoordeling van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren

Als een onderzoek wordt aangemerkt als onderzoek dat niet ten goede kan komen aan de desbetreffende minderjarige proefpersoon, moet het voldoen aan de absolute eisen van verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren. Wat betreft de minimale bezwaren blijkt uit het onderzoek van Westra dat de CCMO soms goedkeuring aan onderzoek verleende ondanks het feit dat de belasting niet als minimaal beschouwd werd. De CCMO legde dan meer de nadruk op hoe omgegaan werd met de bezwaren dan op het feit dat er niet aan het vereiste was voldaan. *"It looks, aldus Westra, as if the committee in these cases felt that applying the requirement consistently would not lead to an optimal balance between the ethical demand to prevent harm to the participants and the ethical demand to improve the care by conducting the research."*

Wat betreft de toetsing van het vereiste van verwaarloosbare risico's door de CCMO vindt Westra (2008) het moeilijker een consistent beeld te krijgen, omdat de CCMO meer aandacht besteedt aan de onderzoeksprocedures en de te onderzoeken middelen dan aan de risico's die zij mogelijk kunnen veroorzaken en de kans dat de risico's zich daadwerkelijk voordoen.

De volgende voorbeelden maken duidelijk dat de CCMO onderzoek dat niet ten goede kan komen aan de betreffende proefpersonen op grond van de absolute eisen, moest afwijzen.

HIV – TMC125-C216

Het betreft een fase I onderzoek bij voorbehandelde HIV-1-geïnfecteerde kinderen naar TMC125-C216, een virusremmend geneesmiddel. Het gaat hier om een dose-finding onderzoek, gericht op bepaling van de PK, veiligheid en verdraagzaamheid van het middel bij kinderen.

De risico's bestaan uit de bijwerkingen van het middel als hoofdpijn, vermoeidheid, gastro-intestinale problemen (diarree), huiduitslag, evenals de risico's van bloedafname. Er bestaat een zeer geringe kans op het ontstaan van resistentie tegen het middel, daar de deelnemende kinderen reeds adequaat behandeld worden. De belasting van het onderzoek bestaat onder andere uit bloedafname en een 12 uur durende opname in het ziekenhuis.

De CCMO oordeelt negatief over het onderzoeksvoorstel. Het betreft een niet-therapeutische studie. Er is echter geen sprake van verwaarloosbare risico's en minimale belasting. Bovendien plaatst de CCMO vraagtekens bij twee andere aspecten van de studie.

De onderzoekers tekenen bezwaar aan. Zij hebben het onderzoeksvoorstel naar tevredenheid aangepast voor wat betreft de twee overige aspecten. De CCMO verklaart het bezwaar echter ongegrond en handhaaft haar negatieve oordeel. Zij geeft aan:

"De CCMO hecht er voorts aan op te merken dat zij geen tegenstander is van fase I onderzoek bij kinderen, en ziet graag dat geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen ook bij kinderen worden ontwikkeld en getest. Dat neemt niet weg dat daartoe strekkend onderzoek beoordeeld moet worden aan de hand van de voorwaarden die de Nederlandse wet op dit moment daaraan stelt."

"(...) de CCMO niet anders kan concluderen dan dat aan de voorwaarden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen in de gekozen opzet niet is voldaan, omdat geen sprake is van verwaarloosbare risico's noch van een minimale belasting, hoezeer dit ook te betreuren valt gezien de zorgvuldige opzet van het onderzoek en de nette keuze van appelante om – gelijk als bij volwassenen – de ontwikkeling van het geneesmiddelen bij kinderen in een daartoe geëigende fase I studie te starten."

Ziekte van Duchenne - PR0051

Het betreft een onderzoek van 4 – 6 patiënten met de ziekte van Duchenne (leeftijd 8 – 16 jaar) naar de veiligheid en tolerantie van het 'genetisch plakmiddel' (PR0051). Tevens wordt bezien of in een spier de productie van dystrofine kon worden hersteld.

Bij patiënten wordt eerst door middel van een spierbiopt de afwezigheid van dystrofineproductie vastgesteld. In vitro (in fibroblasten verkregen bij een huidbiopt) wordt de precieze mutatie en het effect van het plakmiddel nagegaan. De belasting van het onderzoek kan als volgt worden omschreven: 4 intramusculaire injecties, 4 bloedafnames, een spierbiopt van de voethefferspier waarbij 3 kleine spierbiopten (4x4x4 mm) worden afgenomen en een MRI van het onderbeen. De risico's kunnen als volgt worden ingeschat: mogelijke bijwerkingen van het PR0051 (verlengde bloedingstijd), mogelijk verlies van spierkracht op de plaats van het spierbiopt, lokale bloedingen of infecties bij de intramusculaire injecties en het spierbiopt, evenals de standaardrisico's van bloedafnames.

Een uitgebreide discussie vindt plaats tussen de onderzoekers en de CCMO. De risico's worden in eerste instantie beoordeeld als niet verwaarloosbaar en de bezwaren als niet minimaal. In het nader overleg met de indieners wordt voornamelijk gesproken over de belasting van het spierbiopt. De commissie besluit om een afvaardiging te sturen die aanwezig is bij het nemen van een spierbiopt. Uiteindelijk oordeelt de CCMO dat de belasting van het spierbiopt bij patiënten met de ziekte van Duchenne en uitgevoerd door deze onderzoeksgroep, als minimaal kan worden beschouwd, maar wil wel de ervaringen van de kinderen gerapporteerd zien. De CCMO geeft wel toestemming voor afname van één biopt, maar niet voor een tweede, waardoor geen nulmeting gedaan kon worden.

Westra (2008) zegt over de beoordeling van risico's en bezwaren door de CCMO: "(...), *I have also found examples of studies that could not comply with the requirement of minimal risk and minimal burden and that could truly generate important data that could not be obtained otherwise. It is not surprising that the best examples are part of the group of studies that were approved despite burdens that were not considered minimal. (...) These studies were considered so important that the committee felt it had to resort to very 'flexible' interpretations of the concepts involved.*"

Kortom, de CCMO worstelt soms met de absolute eisen van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren. In dit verband zij er ook op gewezen dat uit het onderzoek van Westra blijkt dat de CCMO niet de risico's en de belasting van het onderzoek vergelijkt met die van het dagelijks leven of routinematig medisch onderzoek.

Samenvattend

In de praktijk blijkt dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek en de absolute eisen verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren tot knelpunten leiden. Wat betreft het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek kan het volgende geconcludeerd worden: er kan niet altijd uitgesloten worden dat vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek ten goede kunnen komen aan het deelnemende kind. Het automatisme

dat dergelijk onderzoek als niet-therapeutisch onderzoek moet worden beschouwd, doet hier geen recht aan.

Wat betreft de eisen van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren blijkt het absolute karakter van deze eisen tot knelpunten te leiden. Hierdoor bestaat geen ruimte voor het meewegen van het belang van het onderzoek. Uit het onderzoek van Westra (2008) en uit bovenstaande voorbeelden blijkt dat ook de CCMO met dit absolute karakter worstelt.

6 Het ouder- en patiëntenperspectief

Dit hoofdstuk gaat in op het ouder- en patiëntenperspectief. Allereerst wordt omschreven welke rol ouder- en patiëntenverenigingen spelen en zouden kunnen spelen bij onderzoek met kinderen.

Vervolgens wordt beschreven hoe aan de eigen opvattingen van het kind de afgelopen jaren meer gewicht wordt toegekend. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een nadere uitleg over overwegingen die een rol spelen bij ouders en kinderen om deel te nemen aan onderzoek.

Rol ouder- en patiëntenverenigingen bij onderzoek met kinderen

Nederlandse ouders van langdurig en ernstig zieke kinderen hebben een belangrijke stem gekregen in de besluitvorming rondom medisch-wetenschappelijk onderzoek op landelijk en Europees niveau. Zo hebben zij regelmatig overleg met de EMEA en zijn ze partner in internationale clinical trial netwerken. De rol van ouders bij de beoordeling van onderzoek begint in Nederland ook steeds belangrijker te worden. Dit komt mede door het feit dat de ouderverenigingen steeds beter georganiseerd zijn. In 2003 benaderde de Taakgroep Onderzoek Nieuwe Geneesmiddelen van de Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION ONG) de Vereniging Ouders van Kinderen met Kanker (VOKK) met de vraag of zij structureel wilde meedenken bij de ontwikkeling van protocollen en de ontwikkeling van medisch-ethische richtlijnen. Het bestuur besloot in te gaan op dit verzoek.

Daartoe heeft de VOKK een klankbordgroep fase I/II onderzoek van ouders in het leven geroepen. Het doel van de klankbordgroep is toetsing van fase I/II en fase II studies, aangedragen door de genoemde taakgroep SKION ONG. De klankbordgroep beoordeelt nieuwe onderzoeksvoorstellen en de daarbij behorende informatiemateriaal voor ouders en kinderen en komt tot een advies. Daarbij hanteert de klankbordgroep vooraf vastgestelde criteria. Zo kijkt de klankbordgroep onder meer naar de te verwachten risico's voor het kind, de belasting voor het kind en de ouders, de relevantie van het onderzoek, de haalbaarheid van het onderzoek in Nederland. Vervolgens formuleert de groep de zwakke en sterke punten van het voorstel en geeft eventueel advies om de uitvoering te wijzigen en/of de belasting aan te passen. Ten slotte formuleert de klankbordgroep een algemeen advies aan SKION ONG over het onderzoeksvoorstel. Tot nu toe heeft de klankbordgroep drie onderzoeksvoorstellen beoordeeld. Ouders vinden dat deze mogelijkheid kansen biedt mee te denken en te praten over medisch-wetenschappelijk onderzoek. Ouders zijn bovendien – onder meer door hun internationale netwerken – goed op de hoogte van alle ontwikkelingen en kunnen zodoende een belangrijke taak vervullen.

Ouder- en patiëntenverenigingen geven aan dat hun invloed, maar ook de invloed van individuele patiënten op (de beoordeling van) medisch-wetenschappelijk onderzoek op verschillende momenten kan worden vergroot, namelijk:

- bij het opstellen van het onderzoeksvoorstel: onderzoekers kunnen bij ouder- en patiëntenverenigingen te rade gaan, bijvoorbeeld voor de beoordeling van de belasting en risico's van het onderzoek;
- bij de beoordeling van onderzoeksvoorstellen door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC): op het moment dient iedere METC een lid te hebben die het onderzoek specifiek beoordeelt vanuit het perspectief van de proefpersoon. Deze persoon zit echter niet als vertegenwoordiger van patiëntenverenigingen in de commissie. Vertegenwoordigers van

- patiëntenverenigingen zouden betrokken kunnen worden bij de beoordeling van onderzoek, door middel van een patiëntenlid of een klankbordgroep van vertegenwoordigers;
- bij de inclusie in het onderzoek: iedere arts of onderzoeker die een kind vraagt deel te nemen, zou zich bewust moeten verwittigen of het onderzoek uitvoerbaar is met en wenselijk is voor dit specifieke kind. Dit betekent dat de arts of onderzoeker hier uitvoerig overleg over moet voeren met de ouders en hen om een inschatting moet vragen. In geval van twijfel behoort de arts of onderzoeker advies in te winnen bij een psycholoog of maatschappelijk werker.

Deelname aan onderzoek: het kind als object van bescherming of subject van rechten

Er zijn verschillende redenen waarom zieke kinderen (en hun ouders) mee willen doen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Kinderen en hun ouders geven aan dat het voor hen van groot belang is deel te *kunnen* nemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zeker als voor het kind geen (genezende of stabiliserende) behandelingsmogelijkheden bestaan, is het voor ouders en kinderen onaanvaardbaar als een onderzoek in Nederland wordt afgewezen, maar wel in het buitenland wordt goedgekeurd. Zij vinden dat hen hierdoor kansen worden ontnomen.

Veel ouders en kinderen geven aan dat de mogelijkheid om deel te kunnen nemen, hoop kan geven tijdens het ziekteproces. Het gaat dan niet alleen om hoop op verbetering of genezing, maar ook om hoop op betere perspectieven voor andere kinderen die aan dezelfde ziekte (zullen gaan) lijden. Ook als het kind zelf geen direct voordeel heeft van de deelname, kunnen eventuele positieve resultaten op de langere termijn wel iets betekenen voor henzelf of medepatiënten. In een enkel geval zullen ernstig zieke kinderen, ook als de kans dat ze daar tijdens hun leven zelf van kunnen profiteren nihil is, een bijdrage willen leveren aan onderzoek. Zij willen dan hun medepatiënten helpen en voorkomen dat zij hetzelfde mee moeten maken. Met deze gevoelens en opvattingen van het kind behoort, in het licht van het IVRK en de hierdoor veranderde visie op de rol van het kind, rekening te worden gehouden. Het kind zou naast een object van zorg en bescherming moeten worden gezien als een subject met eigen opvattingen en gevoelens.

Bij geneesmiddelenonderzoek spelen nog meer overwegingen mee: deelname aan de vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek leidt er in een aantal gevallen toe dat het kind vervolgens ook geïnccludeerd wordt in de latere fasen van het onderzoek. Ook bestaat de mogelijkheid dat patiënten die deelnemen aan een onderzoek na gebleken positief effect van het onderzochte geneesmiddel, het middel langer mogen blijven gebruiken. Bovendien is in de praktijk gebleken dat wanneer farmaceutische bedrijven eenmaal een samenwerking met een aantal Europese centra zijn aangegaan voor de vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek, de kans groot is dat zij, bij gebleken succes, ook het vervolgonderzoek in samenwerking met diezelfde centra zullen doen. Wanneer Nederlandse centra niet in het begin deelnemen, wordt hen ook niet meer gevraagd te participeren bij de latere fasen. Dit beperkt de mogelijkheden voor Nederlandse patiënten om aan de latere fasen deel te nemen. Mogelijk zal in sommige gevallen een aantal - vaak meer bemiddelde - ouders in staat zijn om met hun kind naar het buitenland te gaan, maar meestal worden buitenlandse patiënten pas toegelaten als het centrum zelf niet genoeg geschikte kandidaten heeft. Echter, voor ernstig zieke kinderen is een reis naar en verblijf in het buitenland onwenselijk en veelal ook onmogelijk. Daarnaast is de eis bij langdurige trials veelal dat de

patiënten niet te ver van het onderzoekscentrum wonen, in geval er complicaties optreden. Bovendien dienen patiënten vaak verzekerd te zijn in het land van onderzoek. Kortom, de mogelijkheden om deel te kunnen nemen aan een onderzoek in het buitenland zijn veelal beperkt. Tot slot zien ouders graag een (geneesmiddelen)onderzoek in hun eigen land plaatsvinden, omdat het hen in bepaalde mate de zekerheid geeft van aanwezigheid van betrokken en deskundige specialisten, die bekend zijn met de laatste ontwikkelingen.

Samenvattend

De invloed van ouder- en patiëntenverenigingen op (de beoordeling van) medisch-wetenschappelijk onderzoek kan op verschillende manieren worden vergroot: bij het opstellen van onderzoeksvoorstellen, bij de beoordeling van voorstellen en op het moment van inclusie. Ouders en kinderen hebben verscheidene beweegredenen om deel te willen nemen aan onderzoek. Belangrijke beweegredenen zijn onder meer het geven van hoop op verbetering en genezing en hoop op genezing van andere zieke kinderen. Voor Nederlandse zieke kinderen en hun ouders is het onaanvaardbaar dat een onderzoek wel in het buitenland kan plaatsvinden, maar in Nederland wordt afgewezen. Zij vinden dat hen hierdoor kansen worden ontnomen.

7 Psychologische aspecten

Dit hoofdstuk gaat in op de psychologische overwegingen die een rol spelen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. De analyses en aanbevelingen in dit hoofdstuk zijn gebaseerd op (empirisch) onderzoek en houden rekening met bestaande theorieën over de psychologische ontwikkeling van het kind. Het aantal in dit verband relevante studies is echter gering; dat geldt ook voor het aantal daarbij betrokken proefpersonen. De betrokken kinderen waren meestal niet jonger dan zes tot acht jaar. Verder was de termijn waarbinnen de gevolgen van deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek werden bestudeerd over het algemeen vrij kort; longitudinaal onderzoek ontbreekt.

Allereerst wordt ingegaan op psychologische aspecten van onderzoek met kinderen. Daarna worden de psychologische gevolgen van deelname aan onderzoek besproken. Het hoofdstuk wordt afgesloten met een paragraaf over de invloed van (ernstig) ziek zijn op de psychologische ontwikkeling van een kind.

Psychologische aspecten van onderzoek met kinderen

Bij deelname van kinderen, vooral jonge kinderen, aan medisch-wetenschappelijk onderzoek vergen de psychische belasting en de psychische risico's bijzondere aandacht. In geval van psychische belasting kan bijvoorbeeld gedacht worden aan het moeten deelnemen aan frequente, langdurige of 'psychisch invasieve' metingen (bijvoorbeeld vragen over een traumatische ervaring), het gescheiden zijn van ouders of leeftijdsgenoten, het niet begrijpen van wat er gebeurt of moeten deelnemen op of in een bepaalde 'vreemde' plaats (bijvoorbeeld bij een MRI-scan). Als het gaat om psychische risico's kan gedacht worden aan het deelnemen aan een studie met een ingrijpende procedure, zoals een frustrerende stresstaak. Risico's beperken zich niet tot het actuele moment van deelname maar betreffen ook de mogelijke gevolgen van de deelname.

Mogelijke tijdelijke gevolgen van psychische belasting zijn onder meer verstoring van de normale activiteiten met kans op bijvoorbeeld schoolachterstand of onaangename emoties, zoals verdriet, gevoelens van tekortschieten (bij faalervaring), verwarring of angst (bij pijn). Mogelijk langer blijvende gevolgen van een psychisch risico bestaan bijvoorbeeld uit het verlies van basisvertrouwen in ouders, artsen of verpleegkundigen en extreme gevoelens van minderwaardigheid en schuld. Wat echter voor het ene kind belastend is, kan door het andere spannend en interessant gevonden worden. Het is dan ook belangrijk om na te gaan of een bepaalde procedure belastend of risicovol is voor het (type) kind. De psychische belasting en risico's van deelname aan wetenschappelijk onderzoek en de gevolgen van het onderzoek kunnen door verschillende factoren worden bepaald, waaronder de persoonlijkheid en de cognitieve ontwikkelingsfase van het kind, en de hechting van het kind aan de ouder (Van Thiel en Uniken Venema, 2007).

Overigens laten de schaarse studies naar het begrip van wat deelname aan een onderzoek inhoudt zien dat zieke kinderen vanaf een jaar of twaalf in het algemeen begrijpen wat het doel is van een onderzoek en dat aan deelname bepaalde risico's kleven. Sommige kinderen bereiken dit denkstadium pas bij een latere leeftijd dan twaalf jaar.²⁴ Hoe de procedure van een dergelijk onderzoek in elkaar zit, wordt in geringere mate begrepen. Onder de tien jaar wordt er veel minder

²⁴ Dit pleit voor een verificatie of een kind begrijpt wat er gaat gebeuren.

van begrepen. Wel blijken zieke kinderen vanaf vier à vijf jaar in staat om zich in te leven in een ander. Bij ouders is overigens de kennis over het doel van het onderzoek en risico's eveneens groter dan die over de procedure. Daarbij zijn diegenen die zenuwachtig zijn of anderstalig in het nadeel (Franck et al., 2007).

Wat betreft de motivatie om deel te nemen valt het volgende op: zelf medisch profiteren van het onderzoek vormt een belangrijke reden tot deelname. Als er geen sprake is van profijt voor zichzelf, is de belangrijkste reden iets te kunnen betekenen voor (toekomstige) lotgenoten.²⁵ De bereidheid tot deelname is groter bij een lager verwacht risico en een groter ingeschat belang. In een onderzoek bleken overigens adolescente patiënten en hun ouders het maar voor 40% onderling eens te zijn over deelname aan onderzoek. Daarbij waren adolescenten meer bereid om risico's te nemen dan hun ouders. De belasting van een onderzoek was voor adolescenten eerder een reden om niet mee te doen dan het risico (Brody et al., 2005). Een studie bij gezonde kinderen en hun ouders toonde aan dat de financiële vergoeding vooral de drijfveer tot deelname was. Ook bleek dat de kinderen tijdens en na het onderzoek meer tegen de procedure opzien en deze als onplezieriger ervaren dan zij tevoren aangaven. Opvallend is dat dit nauwelijks invloed had op hun bereidheid om aan een volgend onderzoek mee te doen (McCarthy et al., 2001).

In het beperkte aantal studies naar de gevolgen van deelname aan een klinische trial werden geen nadelige psychologische gevolgen gevonden. Deelname werd in de meeste gevallen positief gewaardeerd. Het ging daarbij grotendeels wel om onderzoek waarvan het kind zelf ook direct kon (en leek te) profiteren. Bij een andere studie werden de lichamelijk invasieve procedures en onderzoek naar de seksuele ontwikkeling als meest vervelend door de kinderen aangemerkt. Bij de gezonde kinderen lijkt het vervelende gevoel dat de onderzoeksprocedure opwekt minder te worden bij herhaling van de procedure in een volgend bezoek (McCarthy et al., 2001). Mogelijk dat zieke kinderen door hun regelmatige ervaring met ziekenhuis en medische procedures minder problemen zullen ervaren met de onderzoeksprocedure dan gezonde kinderen. Aan de andere kant kan een onplezierige ervaring hen juist angstiger hebben gemaakt. Ook zullen kinderen die van nature psychisch kwetsbaar zijn of een specifieke angst hebben ontwikkeld voor medische situaties, waarschijnlijk meer gestrest zijn bij deelname aan een medisch onderzoek dan andere kinderen. Zij dienen vooral beschermd te worden tegen nadelige psychische gevolgen.

Psychologische gevolgen van (chronische of ernstige) ziekten op het kind

De wetenschappelijke literatuur laat overwegend zien dat een kind of jongere met een chronische of ernstige ziekte daardoor psychosociaal nadelig beïnvloed wordt (Zeltzer et al., 2009; Bilfield et al., 2005). Zo hebben kinderen met een congenitale hartziekte meer gedrags- en emotionele problemen dan hun gezonde leeftijdsgenoten (Spijkerboer et al., 2008, Utens et al., 1993). Dit geldt eveneens voor kinderen met kanker, al verminderen die problemen wel in de loop van de tijd (Sawyer et al., 2000). Ook het cognitief functioneren, zoals tot uiting komt in intellectuele prestaties, kan aangedaan zijn (Martinez en Ercikan, 2009; Duquette et al., 2007; Eiser, 1991). De gevolgen van die nadelige invloed zijn deels specifiek van aard en hebben te maken met de aard van de aandoening, zoals schoolabsentie bij chronische nierziekte of leesmoeilijkheden bij een

²⁵ Dit altruïstische belang wordt ook wel 'collateral benefit' genoemd (zie ook hoofdstuk 8).

visuele handicap. Al met al wijst dit (gemiddeld) op de aanwezigheid van meer problemen bij chronisch of ernstig zieke kinderen in vergelijking met gezonde kinderen. Dit betreft niet alleen de fysieke gezondheid, maar ook, zij het in mindere mate, de psychische gezondheid. Deze problemen treden vooral op bij de aanwezigheid van risicofactoren als een verhoogde psychische kwetsbaarheid of neuroticisme bij het kind (Merlijn et al., 2003) en bij een lage sociale ondersteuning door familie en leeftijdsgenootjes (Wallander en Varni, 1989).

Samenvattend

Het schaarse onderzoek naar de psychische gevolgen van deelname door kinderen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek laat in het algemeen weinig nadelige consequenties zien. Naast de hoop om zelf van het onderzoek te profiteren spelen bij zieke kinderen ook altruïstische motieven een belangrijke rol bij de deelname. Vanaf de leeftijd van twaalf jaar worden het doel en de risico's van het onderzoek goed begrepen. Chronisch en/of ernstig zieke kinderen ervaren meer problemen in hun psychische ontwikkeling dan gezonde kinderen. Het is daarom van belang om in het algemeen, maar vooral voor de psychisch kwetsbare groep, het onderzoek zo in te richten dat de kans op stress wordt geminimaliseerd, hetzij door selectie, hetzij door een aanpassing van de omgevingscondities.

8 Ethische aspecten

Dit hoofdstuk beschouwt medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen vanuit de ethische invalshoek. Het gaat vooral om vragen rondom de afweging van nut, tegen risico en belasting, om het respect voor autonomie van de minderjarige proefpersoon en om overwegingen ten aanzien van rechtvaardigheid.

Morele principes bij onderzoek

Bij de beoordeling van de ethische aanvaardbaarheid en wenselijkheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek kunnen morele principes richting geven bij de ontwikkeling van maatstaven. Onder morele principes worden in dit advies de waarden verstaan die als uitgangspunten worden beschouwd voor het handelen (Beauchamp en Childress, 2001). In de medische ethiek en zorgethiek, waarin wordt nagedacht over de morele aspecten van de relaties tussen zorgverleners en patiënten, zijn dit vooral de principes niet-schaden en weldoen, respect voor autonomie en rechtvaardigheid. De principes niet-schaden en weldoen geven richting aan handelingen en houdingen van zorgverleners. Zij moeten keuzes maken die gericht zijn op het goede voor de patiënt. De plicht om het goede voor de patiënt te bevorderen maakt van oudsher deel uit van de ethiek van artsen en verpleegkundigen. In dat kader passen ook inspanningen die gericht zijn op verbetering van de kwaliteit van de zorg.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is vooral gericht op het vergroten van medische kennis. Afwegingen ten aanzien van voor- en nadelen voor personen die aan onderzoekshandelingen worden onderworpen zijn daarom anders van aard dan afwegingen in het kader van therapie. Met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek houden de principes niet-schaden en weldoen in dat de risico's en de bezwaren voor de proefpersonen zo gering mogelijk behoren te zijn, en dat zij in redelijke verhouding behoren te staan tot het belang van de proefpersoon en van de studie.

In de literatuur wordt een onderscheid gemaakt tussen het voordeel voor de deelnemende proefpersonen zelf en het voordeel voor derden, bijvoorbeeld de toekomstige patiënten of de maatschappij in het algemeen. Dit voordeel voor derden wordt ook wel *aspirational benefit* genoemd (King, 2004). Mogelijk toekomstig voordeel (*future potential benefit*) van de resultaten van de studie kan er ook zijn voor zowel de proefpersoon zelf als voor de patiëntengroep. Bij het voordeel voor de deelnemende proefpersonen moet gedacht worden aan het directe voordeel (*direct benefit*) van het ondergaan van een interventie, zoals een nieuw geneesmiddel of een nieuw soort operatie, en aan het indirecte voordeel (*collateral benefit*). Dit laatste voordeel is het voordeel dat proefpersonen kunnen hebben van bijkomende positieve effecten van hun deelname aan wetenschappelijk onderzoek, zoals extra medische controle en betere monitoring. Bezwaren en risico's van de deelname aan onderzoek kunnen er, zoals eerder gezegd, niet alleen zijn tijdens de deelname aan het onderzoek, maar ook nog daarna.²⁶ Voor het antwoord op de vraag of bezwaren en risico's van het onderzoek acceptabel zijn, kan een vergelijking worden gemaakt met bezwaren en risico's die mensen ondervinden in het dagelijks leven. Er wordt echter ook wel voorgesteld om de bezwaren en risico's bij deelname aan wetenschappelijk onderzoek te

²⁶ Zie hoofdstuk 7.

vergelijken met bezwaren en risico's die kinderen ondervinden bij het uitoefenen van een risicorijke sport (Wendler en Emanuel, 2005).

Bij medisch-wetenschappelijk onderzoek moeten de risico's en bezwaren in redelijke verhouding staan tot de voordelen die het onderzoek met zich meebrengt voor de proefpersoon, de patiëntengroep en de samenleving (*proportionaliteitsafweging*). Dit neemt niet weg dat het principe van niet-schaden onderzoekers verplicht de bezwaren die proefpersonen kunnen ondervinden te minimaliseren. Ook als een onderzoek van groot belang is, moet ernaar gestreefd blijven worden dat de bezwaren en de risico's zo klein mogelijk zijn. Voor onderzoek met minderjarigen gaat de WMO nog een stap verder: de absolute eis dat bij onderzoek dat het kind niet rechtsreeks ten goede kan komen, de bezwaren minimaal en de risico's verwaarloosbaar zijn. Er is daarbij geen ruimte voor een proportionaliteitsafweging.

Afzien van deelname aan het onderzoek of besluiten het onderzoek niet uit te voeren betekent niet dat er geen risico's meer zijn. Dan is er immers het risico dat kinderen schade lijden als er geen behandeling voor hen wordt ontwikkeld of dat er schade ontstaat bij off-label behandelingen. Behandelingen volgens het principe van *trial and error* kunnen grotere schade tot gevolg hebben bij een groter aantal patiënten, zowel wat betreft de ernst als ook de grootte ervan, dan in het kader van wetenschappelijk onderzoek zorgvuldig benaderen van toelaatbare en efficiënte doses van een geneesmiddel.

Het principe van respect voor de autonomie houdt de plicht in om aan proefpersonen hun vrije en geïnformeerde toestemming te vragen alvorens hen in het onderzoek te betrekken. De beslissingsvrijheid van de proefpersoon kent een negatief en een positief aspect. Zo heeft de proefpersoon het recht niet te worden onderworpen aan onderzoekshandelingen zonder vrije en geïnformeerde toestemming (negatieve vrijheid). Positieve vrijheid houdt in dat de proefpersonen beslissingen kunnen nemen die passen bij hun waardepatroon.²⁷

Het principe van rechtvaardigheid impliceert dat gelijken in gelijke omstandigheden gelijk dienen te worden behandeld. Hieruit volgt de morele verplichting compensatie te bieden bij ongelijke behandeling. Compensatie is dan ook nodig als is gebleken dat voor een groep in de samenleving de vooruitgang van de geneeskunde achterblijft, bijvoorbeeld vanwege (wettelijke) belemmeringen of onvoldoende wetenschappelijke aandacht.

Morele principes bij onderzoek met kinderen

De situatie van kinderen die deelnemen aan onderzoek is in moreel opzicht anders dan die van volwassen proefpersonen. Bovendien is de situatie van zieke kinderen anders dan die van gezonde kinderen. Het verschil tussen kinderen en volwassenen ligt in de veronderstelling dat kinderen minder goed in staat zijn eventuele bezwaren en risico's reëel te kunnen inschatten en hun belangen ter zake te waarderen. Tegen die achtergrond blijkt bij de nadere invulling van de hierboven genoemde morele principes vooral rekening te zijn gehouden met het ideaal van de rationeel denkende en autonoom beslissende (volwassen) proefpersoon. Op grond van de geringer geschatte vaardigheid van kinderen tot *informed consent* en van de veronderstelde grotere kwetsbaarheid,

²⁷ In de WMO staat vooral de negatieve vrijheid op de voorgrond.

biedt de wet extra bescherming voor kinderen. In de WMO is die bescherming geregeld in artikel 4, artikel 6 en artikel 13^e. Op grond van deze bepalingen is wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen waarvan zij zelf geen baat kunnen hebben niet geoorloofd als de risico's meer dan verwaarloosbaar zijn en de bezwaren meer dan minimaal. In dat geval staat de WMO, ook indien het onderzoek van groot maatschappelijk belang is, een iets groter risico of bezwaar niet toe.

Proportionaliteit kan betekenen dat bij de beoordeling van de risico's en bezwaren van wetenschappelijk onderzoek met zieke kinderen er met andere aspecten rekening moet worden gehouden dan bij wetenschappelijk onderzoek met gezonde kinderen. Kinderen met een ernstige aandoening hebben bijvoorbeeld mogelijk al veel behandelingen ondergaan. Verondersteld mag worden dat zij daarom beter kunnen beoordelen wat de belasting zal zijn van bepaalde handelingen die zij in het kader van het wetenschappelijk onderzoek zullen ondergaan, dan kinderen (of volwassenen) die een dergelijke aandoening niet hebben. Dat kán betekenen dat het onderzoek als minder intimiderend wordt ervaren, maar ook, juist omgekeerd, als bijzonder belastend wordt beleefd.²⁸

Verder is van belang dat zieke kinderen mogelijk meer nut hebben van het onderzoek dan gezonde. Enerzijds is het mogelijk dat wetenschappelijk onderzoek naar een nieuwe behandeling het deelnemende kind zelf tijdens het onderzoek of in de nabije toekomst direct ten goede komt (*potential future benefit*). Anderzijds kan het toekomstige nut voor de lotgenoten (*aspirational benefit*) voor het deelnemende kind zo waardevol zijn dat het wil deelnemen aan het onderzoek vanuit altruïstische overwegingen. Een ziek kind kan immers beter dan anderen inschatten wat het betekent om de betreffende ziekte te hebben.

In geval van wetenschappelijk onderzoek met gezonde kinderen is de situatie in diverse opzichten anders. In de eerste plaats is geen direct voordeel voor de kinderen te verwachten. In de tweede plaats hebben deze kinderen geen of minder ervaring met de gezondheidszorg. Zij kunnen daarom de nodige handelingen en gedragswijzen waarschijnlijk minder goed beoordelen. Doorgaans neemt het beoordelingsvermogen toe met de leeftijd. Daarom mag verondersteld worden dat oudere kinderen beter in staat zijn om zowel de informatie te begrijpen als ook hun belangen ter zake adequaat te beoordelen.

Elk individu is gerechtigd in vrijheid te leven naar eigen waardepreferenties, en beslissingen te nemen op grond van eigen inzicht en wil. De beslissingsbekwaamheid van minderjarigen wordt over het algemeen lager ingeschat dan de beslissingsbekwaamheid van volwassenen.

Wetenschappelijk onderzoek leidt op grond van recente maatschappelijke ontwikkelingen tot de conclusie dat deze inschatting onvoldoende recht doet aan het kind als moreel subject (Sokol et al., 2004). Het kind is in bovengenoemde inschatting meer een moreel object dat niet of onvoldoende in staat is op grond van eigen inzicht beslissingen te nemen. Een dergelijke benadering staat op gespannen voet met het idee van de positieve vrijheid zoals vervat in het principe van respect voor de autonomie. Niet alleen volwassenen hebben het recht om beslissingen te nemen die passen bij hun levensvisie en waardepatronen, ook kinderen komt dat recht toe. Dit recht zou invulling kunnen krijgen door een vorm van instemming (*assent*). Hierdoor worden de mogelijkheden van

²⁸ Zie hoofdstuk 7.

kinderen vergroot om een actieve rol te spelen alvorens deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek (Wendler, 2006; Unguru et al., 2008).

Een onderzoek dat Franco Carnevale²⁹ uitvoert aan de universiteit van Montreal lijkt te leiden tot de conclusie dat kinderen op jonge leeftijd over een grotere morele competentie beschikken dan tot dusver werd verondersteld. Onder morele competentie wordt verstaan het vermogen om op grond van eigen oordelen en overwegingen de eigen belangen en preferenties kenbaar te maken en het kunnen nemen van beslissingen op grond hiervan. De mogelijkheid die kinderen nu hebben op grond van de WMO om te kennen te geven dat zij niet aan het onderzoek willen meedoen, bestaat in wezen slechts uit het bieden van verzet.

Uit hoofdstuk 3 blijkt dat er (in Nederland) onvoldoende (geneesmiddelen)onderzoek plaatsvindt gericht op de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen en de ontwikkeling van goede zorg voor zieke kinderen. Het beginsel van rechtvaardigheid impliceert dat kinderen in gelijke mate van de vooruitgang van de geneeskunde zouden moeten kunnen profiteren als volwassenen. Kinderen hebben recht op goede (kwaliteit van) zorg. De kwetsbaarheid van zieke kinderen leidt zelfs tot de algemeen gedeelde notie dat juist voor kinderen goede zorg en vooruitgang van de geneeskunde extra inspanning behoeven. Wettelijke bescherming van kinderen leidt er nu toe dat wetenschappelijk onderzoek dat essentieel is voor de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen niet kan plaats vinden. Dit wringt niet alleen met het beginsel van rechtvaardigheid, maar ook met de beginselen van weldoen en niet-schaden.

Samenvattend

De wettelijke bescherming van de WMO leidt tot belemmeringen voor wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de kindergeneeskunde. Dit wringt met het beginsel van rechtvaardigheid, weldoen en niet-schaden.

De autonomie van kinderen krijgt bijna uitsluitend vorm door kinderen te beschouwen als moreel object. Kinderen komt ook het recht toe om beslissingen te nemen die passen bij hun levensvisie en waardepatronen. De mogelijkheden van kinderen, zelf toestemming te geven tot deelname aan onderzoek, zijn binnen de WMO beperkt. Vooral voor jonge kinderen krijgt de beslissingsvrijheid alleen ruimte in de vorm van tekenen van verzet.

²⁹ <http://www.nursing.ualberta.ca/philosophy/Franco.html> (geraadpleegd 23 oktober 2009).

9 Conclusies en aanbevelingen

In dit hoofdstuk formuleert de commissie de conclusies die zij trekt uit de voorafgaande analyse en doet zij aanbevelingen voor de wetgever en voor de praktijk.

Voorafgaand wil de commissie aangeven dat zij zich bewust is van de lichamelijke en psychische kwetsbaarheid van kinderen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. De belasting van het kind, niet alleen de fysieke maar ook de psychische belasting, wil de commissie niet bagatelliseren. De commissie heeft oog gehad voor de internationale ontwikkelingen die sinds de inwerkingtreding van de WMO hebben plaatsgehad, zoals de Europese GCP-Richtlijn, de Europese Verordening geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en het VN-verdrag inzake de rechten van het kind.

De commissie constateert dat in Nederland onvoldoende (geneesmiddelen)onderzoek plaatsvindt gericht op de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen en de ontwikkeling van goede zorg voor zieke kinderen. Uit een oogpunt van rechtvaardigheid zouden kinderen in gelijke mate van de vooruitgang van de geneeskunde moeten kunnen profiteren als volwassenen. Kinderen hebben immers recht op goede zorg. De kwetsbaarheid van zieke kinderen vraagt, naar de mening van de commissie, zelfs om extra inspanning om te komen tot verbetering van de zorg en de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen.

Geconfronteerd met dit dilemma heeft de commissie getracht een evenwicht te vinden op basis van de medische, juridische, psychologische en ethische analyses en verkenningen. Zij is van mening dat bij medisch-wetenschappelijk onderzoek bijzondere bescherming van kinderen noodzakelijk is. Zij vindt echter dat de belemmering die de WMO bevat voor belangrijke vormen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen niet strookt met het belang van en de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen.

De commissie meent met de hierna volgende aanbevelingen het juiste midden te hebben gevonden tussen de bescherming van het kind enerzijds en het belang van onderzoek anderzijds.

1 Nee, tenzij-uitgangspunt

Tussen kinderen en volwassenen bestaan grote biologische verschillen. Dit betekent dat therapiekeuzen en doseringen op verschillende leeftijden moeten zijn onderbouwd met de resultaten van onderzoeken bij de verschillende groepen kinderen zelf. De commissie constateert echter, met grote bezorgdheid, dat in de huidige zorgpraktijk vaak off-label en ongeregistreerde medicatie aan kinderen wordt voorgeschreven. De commissie hecht, gezien het belang van de (toekomstige) kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen, zeer grote waarde aan het uitvoeren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Sommige geneesmiddelen kunnen immers alleen ontwikkeld worden als ze bij kinderen met het specifieke ziektebeeld worden onderzocht. Ook de Europese Verordening benadrukt het belang van geneesmiddelenonderzoek met kinderen.

De WMO bevat voor wetenschappelijk onderzoek met kinderen een 'nee, tenzij-uitgangspunt', namelijk een verbod, tenzij er aan bepaalde voorwaarden is voldaan. De commissie is van mening dat dit niet meer past bij de erkenning van kinderen als in beginsel gelijkwaardige dragers van rechten. Zij vindt dat het signaal moet zijn dat wetenschappelijk onderzoek met kinderen van groot belang is.

De commissie concludeert dat het 'nee, tenzij-uitgangspunt' van de WMO niet strookt met het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen.

De commissie doet daarom de aanbeveling om het 'nee, tenzij-uitgangspunt' van de WMO te wijzigen in een 'ja, mits-uitgangspunt'. De onderstaande aanbevelingen vormen de voorwaarden waaraan moet zijn voldaan om aan het 'mits' tegemoet te komen.

2 Therapeutisch en niet-therapeutisch

Van oudsher wordt bij wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen onderscheid gemaakt tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek. De WMO gebruikt in artikel 4 het criterium 'mede ten goede kunnen komen aan'. Desondanks hanteert men in het spraakgebruik veelal de term 'therapeutisch'.

De commissie is van mening dat gebruik van de term 'therapeutisch' het risico met zich brengt dat het wordt verstaan als 'ten goede moeten komen aan', terwijl de wet bepaalt dat er een kans moet zijn dat de betrokkene baat zal hebben van deelname aan het onderzoek.

De commissie adviseert het gebruik van de term 'therapeutisch' te ontmoedigen.

3 Medisch-wetenschappelijk interventieonderzoek

Uit onder andere hoofdstuk 4 blijkt dat de WMO restrictiever is geformuleerd dan de Europese richtlijn Goede Klinische Praktijken (GCP-Richtlijn). De restrictie wordt gevormd door de absolute eis van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren van artikel 4 WMO. Deze bevinding bevestigt overigens de veronderstelling die ten grondslag ligt aan de taakopdracht van de commissie. De meer restrictieve aard van de WMO heeft consequenties voor de praktijk van het medisch-wetenschappelijk onderzoek, in het bijzonder geneesmiddelenonderzoek, met kinderen in Nederland. Uit gesprekken met onderzoekers is de commissie gebleken dat sommige Nederlandse onderzoekers hun onderzoeksvorstel niet indienen, omdat zij, al dan niet terecht, menen dat dit toch niet zal worden goedgekeurd.

Het absolute karakter van de eis van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren blijkt tot knelpunten te leiden. Hierdoor bestaat geen ruimte voor het meewegen van het belang van het onderzoek. Uit onderzoek van Westra (2008) is gebleken dat ook de CCMO met dit absolute karakter worstelt.

De commissie constateert verder dat het classificeren van wetenschappelijk onderzoek als therapeutisch of niet-therapeutisch onderzoek geen recht doet aan de mogelijkheid van *aspirational benefit* (nut voor derden), *collateral benefit* (indirect nut) en *future potential benefit* (mogelijk toekomstig nut). Zij is van mening dat bij de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat deelname aan onderzoek effecten kan hebben die aan de proefpersoon ten goede kunnen komen, terwijl dat niet het doel van het onderzoek is. De commissie doelt hierbij niet alleen op mogelijke medische effecten, maar ook op psychische effecten als het geven van hoop. Ook is er altijd een kans dat het kind in de

toekomst baat kan ondervinden van de resultaten van de studie. Bovendien willen sommige kinderen vanuit altruïstische overwegingen deelnemen, een wens waarmee rekening moet worden gehouden vanuit het perspectief van het kind als subject van rechten.

De commissie onderschrijft, op basis van eigen ervaringen, de mening van Westra (2008) dat bij medisch-wetenschappelijk onderzoek dat wel ten goede kan komen aan de proefpersoon zelf, de mogelijke belangen van de studie niet altijd opwegen tegen de risico's en bezwaren. Bijgevolg meent de commissie dat de huidige algemene eisen voor onderzoek onvoldoende waarborgen bieden voor de minimalisatie van de risico's en bezwaren. Ondanks dat de Richtlijn eist dat pijn, ongemak, angst en andere te voorziene risico's geminimaliseerd worden, bevat de WMO die eis niet.

De commissie constateert dat de implementatie van de Richtlijn voornamelijk heeft plaatsgevonden door toevoeging van een aparte paragraaf die uitsluitend aanvullende eisen stelt voor geneesmiddelenonderzoek. Dit betekent onder meer dat bepalingen die gericht zijn op bevordering van de veiligheid van proefpersonen niet gelden voor andere vormen van interventieonderzoek, terwijl de risico's vergelijkbaar zijn.

De commissie wijst met nadruk op het belang van een zo optimaal mogelijke studieopzet, waarbij de bezwaren voor het deelnemende kind zo minimaal mogelijk zijn bij een maximale potentiële wetenschappelijke opbrengst. Zij wijst op het voorbeeld dat bij geneesmiddelenonderzoek gebruik kan worden gemaakt van computersimulaties voordat de studie wordt gestart (zie ook bijlage 2).

De commissie concludeert dat de WMO door toedoen van artikel 4 restrictiever is dan de Richtlijn, maar ook dat de WMO niet de in de Richtlijn geformuleerde eis bevat om pijn, ongemak, angst en andere te voorziene risico's te minimaliseren. Verder concludeert de commissie dat er bij de implementatie van de Richtlijn niet voor is gekozen de bepalingen die zijn toegevoegd aan de WMO ook van toepassing te verklaren op andere vormen van interventieonderzoek. Zoals aangegeven in hoofdstuk 3 gaat het bij interventieonderzoek om onderzoek waarbij de toestand van de betrokkene opzettelijk wordt gewijzigd. Dit is niet alleen het geval bij de toediening van een geneesmiddel maar ook bij andere vormen van interventie, zoals bij chirurgische ingrepen, bestraling of het volgen van een dieet. De commissie is van mening dat een ruimere vantoepassingverklaring, gezien de vergelijkbare risico's van ander interventieonderzoek, goed verdedigbaar zou zijn geweest.

De commissie adviseert dan ook de WMO aan te laten sluiten op de GCP-Richtlijn voor wat betreft alle vormen van medisch-wetenschappelijk interventieonderzoek met kinderen. Op hoofdlijnen betekent dit dat interventieonderzoek met kinderen mag worden verricht, als

- *het enig rechtstreeks voordeel inhoudt voor de betreffende proefpersoon of voor de groep waartoe de proefpersoon behoort;*
- *de risico's en bezwaren in het protocol worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd, onder de voortgaande verplichting deze verder zo veel mogelijk te minimaliseren;*
- *groepsgebonden is;*
- *van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van onderzoek met personen die wel toestemming kunnen geven;*

- *toestemming verkregen is van het kind en, als het ouder is dan 11 jaar, ook van zijn ouders of voogd.*

4 Medisch-wetenschappelijk observationeel onderzoek

Ruim veertig procent van al het medisch-wetenschappelijk onderzoek in Nederland bestaat uit observationeel onderzoek. Bij medisch observationeel onderzoek wordt de bestaande situatie bestudeerd van een gezonde of van een zieke. Ten behoeve daarvan kan bijvoorbeeld bloed worden afgenomen, een biopsie worden gedaan of een scan worden uitgevoerd. Dit onderzoek vindt ook plaats bij kinderen. Het is bijna altijd onderzoek dat geen direct voordeel heeft voor de proefpersoon zelf. Als het gaat om onderzoek naar normaalwaarden bij gezonde kinderen kan ook niet altijd gesteld worden dat de resultaten ten goede zullen komen aan de groep waartoe de proefpersoon behoort.

De commissie acht dergelijk onderzoek van groot belang, omdat het de basisgegevens levert voor verder onderzoek en onderzoek gericht op de ontwikkeling van diagnostiek. Om te weten wat afwijkend is, moet immers eerst bekend zijn wat normaal is. De commissie vindt het daarom terecht dat de WMO dit soort onderzoek ook bij kinderen onder strikte voorwaarden toelaat. De commissie is van mening dat jongere kinderen die in dergelijk onderzoek worden betrokken meer bescherming behoeven dan oudere kinderen. Oudere kinderen zijn immers beter in staat in te schatten wat een onderzoek behelst en wat het belang van het onderzoek is. De leeftijdsgrens van twaalf jaar die de WMO voor dit onderscheid hanteert, kan naar het oordeel van de commissie gehandhaafd blijven.

De commissie is van mening dat kinderen onder 12 jaar bij medisch observationeel onderzoek de meeste wettelijke bescherming verdienen. De commissie beveelt daarom het volgende aan:

- *handhaaf voor observationeel onderzoek met kinderen onder de 12 jaar, het absolute karakter van de eis betreffende de risico's en bezwaren, maar sluit op dat punt aan bij het Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde en vervang de term 'verwaarloosbaar' door 'minimaal'.*

Stel verder de eis dat de risico's en bezwaren in het protocol worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd, onder de voortgaande verplichting deze verder zo veel mogelijk te minimaliseren en dat het onderzoek groepsgebonden is. Uiteraard moet er toestemming zijn van de ouders.

- *stel aan observationeel onderzoek met kinderen boven 11 jaar (en tot 18 jaar) ook de eis dat de risico's en bezwaren in het protocol worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd, onder de voortgaande verplichting deze verder zo veel mogelijk te minimaliseren en dat het onderzoek groepsgebonden is. Er moet toestemming zijn van het kind en van zijn ouders of voogd.*

5 Proportionaliteitsafweging

Ieder kind is anders. Er zijn verschillen in leeftijd met de daarbij horende verschillen in ontwikkeling en uiteraard verschillen tussen zieke en gezonde kinderen. De diversiteit van aandoeningen en ziekten is groot. De gevolgen ervan lopen uiteen wat betreft de ernst van de beperkingen, de duur ervan en het perspectief. Dit betekent dat de risico's en bezwaren die

deelname aan onderzoek met zich mee kan brengen ook uiteenlopen, zowel fysiek als psychisch. Ook bestaan er tussen kinderen uit één (onderzoeks)categorie onderling verschillen in ontwikkelingsniveau, (psychische) kwetsbaarheid en sociale ondersteuning. Dit alles betekent ook dat het mogelijke voordeel dat een kind of de groep van kinderen met een bepaalde aandoening heeft, kan variëren.

De commissie is van mening dat bij de proportionaliteitsafweging, die de ethische toetsingscommissie maakt, bij de beoordeling van een onderzoeksprotocol, de omstandigheden van de categorie proefpersonen moeten worden betrokken. Gedacht kan worden aan de leeftijd, de ernst van de aandoening, het stadium van de aandoening, het (progressieve) verloop van de aandoening, de schade die de aandoening met zich meebrengt, en (het ontbreken van) mogelijke alternatieve behandelingen.

De commissie beveelt daarom aan artikel 3 WMO zodanig te wijzigen dat voor onderzoek met kinderen bij de proportionaliteitsafweging ook de omstandigheden in aanmerking worden genomen waarin de kinderen uit de categorie waartoe zij behoren, verkeren.

Verder vindt de commissie dat bij de inclusie van individuele kinderen per geval door artsen en onderzoekers moet worden bekeken of de bezwaren en de risico's voor dat betreffende kind proportioneel zijn ten opzichte van het belang van het onderzoek voor het kind.

De commissie adviseert daarom te bevorderen dat artsen en onderzoekers bij de inclusie van individuele kinderen in wetenschappelijk onderzoek beoordelen of deelname van het betreffende kind, gelet op de individuele situatie en belastbaarheid van het kind, proportioneel is. Bevorder dat zij hierbij de ouders van het kind betrekken.

De commissie adviseert verder te bevorderen dat onderzoek bij kinderen wordt uitgevoerd in een omgeving waarin professioneel wordt gewerkt in een kindvriendelijke setting.

6 Van object naar subject

De commissie onderschrijft het belang van het Verdrag inzake de rechten van het kind voor de positie van het kind op het terrein van medisch-wetenschappelijk onderzoek. In dit licht constateert de commissie dat er in een visie waarin kinderen vooral worden beschouwd als moreel object van zorg en bescherming, te weinig ruimte is voor de eigen waarden en opvattingen van het kind. Zij krijgen daarbij geen of onvoldoende kans invulling te geven aan altruïsme.

Aangenomen mag worden dat oudere kinderen beter in staat zijn in te schatten wat deelname aan een wetenschappelijk onderzoek betekent en het belang van het wetenschappelijk onderzoek beter begrijpen dan jongere kinderen. Bij wetenschappelijk onderzoek met jonge kinderen is het dan ook redelijk meer nadruk te leggen op bescherming in de sfeer van negatieve vrijheid en bij oudere kinderen meer elementen van positieve vrijheid in te brengen.

De commissie concludeert dat de bescherming van het kind in de WMO nauwelijks ruimte laat om het kind zelf naar eigen waarden en opvattingen keuzes te laten maken. Alleen door verzet kunnen kinderen onder twaalf jaar hun weigering kenbaar maken. Boven elf jaar kunnen kinderen hun

toestemming onthouden, maar een positieve beslissing tot deelname kan door een weigering van de ouders te niet worden gedaan.

De commissie wil in overweging geven om voor wat betreft de leeftijd te bezien of de WMO meer kan aansluiten op de Wet inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst.

Verder beveelt zij aan te bevorderen dat in de mate waarin het jongere kind in staat is te begrijpen waar het om gaat, rekening wordt gehouden met de wil van het jongere kind (assent).

9 Conclusions and recommendations

In this chapter the committee gives its conclusions based on the previous analysis and issues recommendations for the legislator and the medical practice.

Before doing so the committee would like to convey that it is aware of the physical and psychological vulnerability of children who participate in medical research, and that it does not play down the burden, both physical and psychological, that is involved for this subject group. The committee has been following the international developments which have taken place since the Medical Research (Human Subjects) Act (hereinafter referred to by its Dutch abbreviation 'WMO') came into force, such as the Directive good clinical practice (GCP Directive)³⁰, the European Regulation for Medicinal Products for Paediatric Use, and the UN Convention regarding the rights of the child. The committee has noted that at present insufficient (medicinal product) research is carried out which is aimed at progress in paediatric medical science and the development of quality care for ill children. It is fair to say that children should be able to profit from developments in medical science to the same extent as adults. After all, children also have a right to quality care. Even more so, the committee is of the opinion that the vulnerability of ill children means that extra effort should be given to improving health care and the development of medical science for children.

Confronted with this dilemma, the committee sought a balance to this issue on the basis of medical, legal, psychological and ethical analyses. It has come to the conclusion that medical research involving children requires particular protection of this subject group. It also believes that the WMO forms a hinder to important types of medical research involving children, which is not in accordance with the importance of, and the progress in, medical science for children.

The committee is of the opinion that by implementing their following recommendations the right balance can be gained between the right level of protection of the child on the one hand and the importance of medical research on the other.

1 The 'no, unless' principle

There are major biological differences between children and adults. This means that the type of therapies chosen and the drug dosages administered should be substantiated by results from studies which have been carried out on various groups of children. The committee has however noted with great concern that present health care practices often prescribe off-label and unregistered medication for children. The committee places great value on medical research involving children, considering the importance of (future) quality health care for this group. After all, development of some drugs is only possible after they have been studied in children with a specific illness or ailment. The European Regulation also emphasises the importance of research of medicinal products involving children.

The WMO contains a provision for medical research involving children stating the 'no, unless' principle, namely an interdiction unless certain conditions are met. The committee believes that this is in contradiction with the acknowledgment of children having primarily equal rights as adults.

³⁰ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

It also believes that more emphasis should be given to the importance of medical research involving children.

The committee concludes that the 'no, unless' principle of the WMO is not in line with the importance of medical research involving children.

It is for this reason that the committee issues the following recommendation:

Alter the 'no, unless' principle of the WMO in a 'yes, if' principle, providing that certain conditions are met. The recommendations given below should form part of these conditions.

2 Therapeutic and non-therapeutic

Medical research involving human participants is generally classed as either therapeutic or non-therapeutic. The WMO uses the criterion 'which may be of a direct benefit to' in article 4. Nevertheless the common usage is often 'therapeutic'.

The committee believes that using the term 'therapeutic' carries the risk of it being translated as 'having a direct benefit to', whilst the law states that there only has to be a chance that the participant can benefit from the study.

The committee advises discouraging the use of the term 'therapeutic'.

3 Interventional medical research

It is evident from chapter 4, among others, that the WMO is more restrictive in character than the GCP Directive. This restriction is formed by the absolute requirement of negligible risk and minimal burden as stated in article 4 of the WMO. Furthermore, this finding confirms the assumption which forms the basis of the committee's task. The more restrictive character of the WMO has consequences for the practice of medical research, and in particular for research with medicinal products involving children in the Netherlands. The committee discovered through interviews with Dutch researchers that some withhold submitting their study proposal as they believe, whether or not justifiably, that it will not be approved.

The absolute character of the requirement of negligible risk and minimal burden has proven to be an issue. As a result of this there is no room for considering the significance of the research. The Westra (2008) study revealed that the CCMO also struggles with this absolute character.

The committee has also noted that the classification of medical research as being either therapeutic or non-therapeutic does not do justice to the possibility of aspirational benefit (for third-parties), collateral benefit (indirect) and future potential benefit. It is of the opinion that the review of medical research should take into account the possibility of the research being beneficial to the research participant, even though this is not the goal of the research. By this the committee does not only mean the possible medical effects, though also the psychological ones, such as giving the participant hope. There is also always a chance that the child can benefit in some way from the study results in the future. Furthermore, some children may choose to participate from an altruistic

viewpoint, a wish which should be held into account given the perspective of the child as a subject of rights.

The committee endorses the opinion of Westra (2008), on the basis of its own experiences, that the importance of medical research which could be beneficial to those who participate does not always weigh up against the risks and burden involved. The committee therefore believes that the present general conditions for research do not sufficiently safeguard the minimization of risks and burden. Despite the GCP-Directive stating that pain, discomfort, fear and other anticipated risks should be minimised, the WMO does not contain such conditions.

The committee notes that the implementation of the GCP-Directive was primarily carried out by the addition of a separate paragraph which solely states additional requirements for research on medicinal products. This means, for example, that requirements aimed at safeguarding the safety of human participants do not apply for other forms of interventional research, despite the similarity of the risks involved.

The committee would like to emphasize the importance of setting up a study in such a way that the burden for the participating child is kept to a minimum as much as possible but with a maximum potential scientific gain. An example could be using computer simulation before starting a research study of medicinal products (see appendix 2).

The committee concludes that the WMO is more restrictive than the GCP-Directive due to article 4, but also that the WMO does not contain the requirement stated in the GCP-Directive to minimise pain, discomfort, fear and other anticipated risks. Furthermore the committee concludes that with the implementation of the GCP-Directive, the choice was made not to apply the requirements added to the WMO to other forms of interventional research. As was stated in chapter 3 interventional research is research whereby the condition of the participant is deliberately altered. This is not only the case for administering a medicinal product but also for other forms of intervention, such as surgical operations, radiation or being put on a diet. The committee believes that a wider declaration of applicability is justifiable, given the similar risks of other interventional research.

The committee advises bringing the WMO more in line with the GCP-Directive regarding all forms of medical interventional research involving children. This means that interventional research involving children may be carried out if it:

- *has some direct benefit for the participant concerned or for the group to which the participant belongs;*
- *the risk threshold and degree of distress are specially defined and constantly monitored as part of the ongoing obligation to minimise these as much as possible;*
- *can only be carried out on minors;*
- *is essential to validate data obtained in research on persons able to give informed consent;*
- *the informed consent of the parents or legal guardian has been obtained, and in the case of the child being older than 11 years of age, of the child as well.*

4 Observational medical research

More than forty percent of all medical research in the Netherlands is observational research. Observational research involves researching the present situation of a healthy or ill participant. This may involve taking blood from the participant or carrying out a biopsy or scan. This type of research is also carried out on children. It is almost always research which does not directly benefit the participant. If it concerns research to establish reference (normal) values involving healthy children, it cannot always be assumed that the results will directly benefit the group to which the child belongs.

The committee considers such research to be extremely important, as it provides basic information for further studies and studies aimed at the development of diagnostics. After all, one must first know what 'normal' is to be able to determine what 'abnormal' is. It is for this reason that the committee believes that the WMO should allow this kind of research to be carried out on children, albeit under strict conditions.

The committee is also of the opinion that younger children who participate in such studies require a greater level of protection than older children. Older children have a better capability of appreciating the implications and importance of a study. It is for this reason that the committee believes that the current age limit given in the WMO of twelve years should be maintained.

The committee believes that children under the age of 12 years who participate in observational medical research require the greatest level of legal protection. The committee therefore makes the following recommendations:

- *maintain the absolute character of the requirement regarding risks and burden for observational medical research involving children younger than 12 years. However, follow the Convention on Human Rights and Biomedicine³¹ on this point and replace the term 'negligible' with the term 'minimal'.
State the requirement that the risk threshold and degree of distress are specially defined and constantly monitored as part of the ongoing obligation to minimise these as much as possible, and that the research can only be carried out on minors. Informed consent must of course be obtained from the parents.*
- *state also the requirement for observational research involving children above the age of 12 years (and up to 18 years), that the risk threshold and degree of distress are specially defined and constantly monitored as part of the ongoing obligation to minimise these as much as possible, and that the research can only be carried out on minors. Informed consent must be obtained from the child and the parents or legal guardian.*

5 Consideration of proportionality

Every child is different, whether it be in age and associated developmental stages, or the differences between healthy and ill children. The diversity in illnesses and ailments is great. The effects these can have on the health of a child depend on the severity and duration of the illness or ailment, and on the future perspective. This means that the risks and burden involved in

³¹ Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine of the Council of Europe.

participating in a study will vary, both physically and psychologically. Furthermore, there are differences between children from the same (research)category in development, (psychological) vulnerability and social support. Taking all these factors into account, possible benefits for a child, or a group of children with the same illness or ailment, can vary.

The committee believes that the consideration of proportionality made by the ethics committee as part of the review of a research protocol, should take into account the circumstances of that particular research participant category. These can include age, the severity and stage of the illness or ailment, the harm to a patient's health as a result of having the illness or ailment, and the (lack of) possible alternative treatment methods.

The committee therefore recommends altering article 3 of the WMO in such a way that the consideration of proportionality for research involving children includes the particular circumstances of that category of children.

Furthermore, the committee believes that when individual children are included in a study, it should be verified by a doctor or researcher on a case-by-case basis whether the risks and burden for that particular child are proportional to the importance of the research.

It is for this reason that the committee recommends promoting that doctors and researchers who include individual children should review whether participation of that particular child is proportional, taking into account the individual situation of the child and the burden for him. Also promote that the parents of the child are involved in this.

Furthermore, the committee advises promoting that research involving children be carried out in a professional and child-friendly environment.

6 From object to subject

The committee emphasizes the importance of the Convention on the Rights of the Child of the United Nations General Assembly in the area of medical research. The committee notes that in a vision that considers children to be moral objects of care and protection, there is little room for the views and values of the child. Within this context children do not have or hardly have the opportunity to be altruistic in their decision.

One may assume that older children are more capable of understanding what is involved in participating in medical research, and what the significance of the research is, than younger children. In the case of medical research with younger children it is therefore reasonable to place more emphasis on the protection, in the context of negative freedom. In the case of older children more elements of positive freedom should be included.

The committee concludes that the protection of the child in the WMO hardly leaves any room for the child to make a choice based on his own views and values. Children under the age of twelve years can only refuse by way of resistance. Children older than twelve years can withhold their permission, but a positive decision to participate can be overthrown by a refusal of the child's parents.

The committee would like it to be taken into consideration that regarding age the WMO should be more in line with the Medical Treatment Contracts Act.³² Furthermore, it recommends promoting taking into account the wishes of the younger child (assent), whilst considering the degree to which the younger child appreciates the implications.

³² In the Netherlands patients' rights have been incorporated into the Civil Code in a title on 'the contract to provide medical treatment'.

Referenties

Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Sixth edition. New York, Oxford: Oxford University Press, 2008.

Bestebreurtje P, Knibbe CAJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Sorge AA. Rectale formulering omeprazol voor kinderen jonger dan een half jaar met pathologische gastro-oestrofageale reflux. *Pharmaceutisch weekblad* 2007; 1(3): 64-68.

Bilfield S, Wildman BG, Vryan T, Karaszia BS. Brief report: the relationship between chronic illness and identification and management of psychosocial problems in pediatric primary care. *J Pediatr Psychol* 2006; 31(8): 813-817.

Brody JL, Annett RD, Scherer DG, Perryman ML, Cofrin KMW. Comparison of adolescent and parent willingness to participate in minimal and above-minimal risk pediatric asthma research protocols. *J Adolesc Health* 2005; 37: 229-235.

Burger D. De dupe van beschermende regels: verruim de voorwaarden voor fase-1-onderzoek met kinderen. *Medisch Contact* 2007; 62 (29-30): 1248-1250.

Centrale Commissie Mensgebonden onderzoek. Jaarverslag 2006. Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, Den Haag. 2007.

Commissie Medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Commissie Meijers, Rijswijk. 1995.

Duquette PJ, Hooper SR, Wetherington CE, Icard PF, Gipson DS. Brief report: intellectual and academic functioning in pediatric chronic kidney disease. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(8): 1011-1017.

Eiser C. Cognitive deficits in children treated for leukemia. *Arch Dis Childh* 1991; 66: 164-168.

European Medicines Agency. ICH Topic E 8. Note For Guidance On General Considerations For Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95), 1998.

Franck LS, Winter I, Oulton K. The quality of parental consent for research with children: repeated measure self-report survey. *Int J Nurs Stud* 2007; 44(4): 525-533.

Furman WL, Pratt CB, Rivera GK, Krischer JP, Kamen BA, Vietti TJ. Mortality in pediatric phase I clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1989 Aug 2; 81(15): 1193-1194.

ICH Topic E 8. Note For Guidance On General Considerations For Clinical Trials (Cpmp/Ich/291/95) 1998.

't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 2001; 108(5):1089-1093.

King NMP. Defining and describing benefit appropriately in clinical trials. *Journal of Law, Medicine & Ethics* 2004; 28(4): 332-343.

Martinez YJ, Ercikan K. Chronic illness in Canadian children: what is the effect of illness on academic achievement, and anxiety and emotional disorders? *Child Care Health Dev* 2009; 35(3): 391-401.

McCarthy AM, Richman LC, Hoffman RP, Rubenstein L. Psychological screening of children for participation in nontherapeutic invasive research. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(11): 1197-1203.

Merlijn VPBM, Hunfeld JAM, van der Wouden JC, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Koes BW, Passchier J. Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents. *Pain* 2003; 101: 33-43.

Sawyer M, Antoniou G, Toogood I, Rice M, Baghurst P. Childhood cancer: a 4-year prospective study of the psychological adjustment of children and parents. *J Pediatr Hemat/Oncol* 2000; 22(3): 214-220.

Shah S, Weitman S, Langevin A, et al. Systematic evaluation of response rates and toxicity of pediatric patients treated on phase I trials: a retrospective study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 225a, abstr.

Smid, H. *Experimenten op mensen. Feiten en meningen over het gebruik van proefpersonen in de wetenschappen*. Deventer: Ankh-Hermes, 1982.

Smith M, Bernstein M, Bleyer WA, Borsi JD, Ho P, Lewis IJ, Pearson A, Pein F, Pratt C, Reaman G, Riccardi R, Seibel N, Trueworthy R, Ungerleider R, Vassal G, Vietti T. Conduct of phase I trials in children with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(3): 966-978.

Sokol BW, Chandler MJ, Jones C. From mechanical to autonomous agency: the relationship between children's moral judgements and their developing theories of mind. *New Dir Adolesc Dev* 2004; 103: 19-36.

Spijkerboer AW, Utens EM, Bogers AJ, Helbing WA, Verhulst FC. A historical comparison of long-term behavioral and emotional outcomes in children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *J Pediatr Surg* 2008; 43(3): 534-539.

Thiel G van, Uniken Venema M. Kind is geen volwassene. Niet-therapeutisch onderzoek schaadt de kleintjes. *Medisch Contact* 2007; 29/30: 1251-1252.

Unguru Y, Coppes MJ, Kamani N. Rethinking pediatric assent: from requirement to ideal. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(1): 211-222.

United Nations. *Legislative History of the Convention on the Rights of the Child, Volume II*, p. 600-603. Office of the UN High Commissioner on Human Rights, New York and Geneva. 2007.

Utens EM, Verhulst FC, Meijboom FJ, Duivenvoorden HJ, Erdman RA, Bos E, Roelandt JT, Hess J. Behavioural and emotional problems in children and adolescents with congenital heart disease. *Psychol Med* 1993; 23(2): 415-424.

Vassal G, Pein F, Gouyette A, et al. Development of new anticancer agents in children: methodology, difficulties and strategies. *Ann Pediatr* 1994; 41: 477-484.

Verschuur AC, Zwaan CM. Nederland kan niet achterblijven: Fase-1-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker. *Medisch Contact* 2007; 62(21): 909-912.

Wallander JL, Varni JW. Social support and adjustment in chronically ill and handicapped children. *Am J Community Psychol* 1989; 17(2): 185-201.

Wendler DS, Emanuel EJ. What is a "minor" increase over minimal risk? *J Pediatr* 2005; 147(5): 565-566.

Wendler DS. Assent in paediatric research: theoretical and practical considerations. *J Med Ethics* 2006; 32(4): 229-234.

Westra, AE. (2008). Final report on 'The evaluations of the Dutch Central Committee on Research involving Human Subjects (CCMO) regarding minimal risk and burden in paediatric research without direct benefit'. Te vinden op: http://www.ccmo-online.nl/hipe/uploads/downloads_cato/Rapport%20Westra%20dec%202008.pdf.

Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, Lu O., Krull K. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2396-2404.

Bijlage 1

Regeling van de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 23 juni 2008, nr. PG/E-2857419, houdende instelling Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Minister van Justitie en de Minister van Binnenlandse Zaken en Koninkrijkrelaties,

Handelende in overeenstemming met het gevoelen van de Ministerraad;

Gelet op artikel 6, eerste lid, van de Kaderwet adviescolleges;

Besluiten:

Artikel 1

Er is een Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, hierna te noemen de Commissie.

Artikel 2

De Commissie heeft tot taak te adviseren over de wenselijkheid van een aanpassing van de huidige regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen dat hen zelf niet ten goede kan komen en de aard van deze mogelijke aanpassing. De Commissie buigt zich daarbij over de vraag op welke wijze een evenwichtige invulling kan worden gegeven aan de belangen en bescherming van die minderjarigen enerzijds en aan de vooruitgang van de medische wetenschap anderzijds.

Artikel 3

- 1. De Commissie bestaat uit negen leden, waaronder de voorzitter.
- 2. De voorzitter en de leden worden door de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in overeenstemming met de Minister van Justitie benoemd.
- 3. De Commissie heeft een secretaris en één plaatsvervangend secretaris, die door de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in overeenstemming met de Minister van Justitie worden benoemd.

Artikel 4

- 1. De Commissie brengt haar advies aan de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en de Minister van Justitie vóór 1 september 2009 uit.
- 2. Na het uitbrengen van haar advies is de Commissie opgeheven.

Artikel 5

De archiefbescheiden van de Commissie worden na haar opheffing of, zo de omstandigheden daartoe eerder aanleiding geven, zoveel eerder, overgebracht naar het archief van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Artikel 6

Deze regeling treedt in werking met ingang van de tweede dag na dagtekening van de Staatscourant waarin zij wordt geplaatst en werkt terug tot en met 1 december 2007; zij vervalt met ingang van 1 januari 2010.

Artikel 7

Deze regeling wordt aangehaald als: Regeling instelling Commissie medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen.

De Staatssecretaris
van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

M. Bussemaker

De Minister
van Justitie,

E.M.H. Hirsch Ballin

De Minister
van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties,

G. ter Horst

Bijlage 2

Minimaliseren van belasting van (wilsonbekwame) proefpersonen door optimale inzet van non linear mixed effects modelling

Inleiding

Nonlinear mixed effects modelling of wel populatie-modelleren is een statistische benadering waarbij simultaan alle data van de bestudeerde populatie als geheel worden geanalyseerd, terwijl toch rekening wordt gehouden met welke meetpunten van welk individu zijn. Het resultaat is dat er een model wordt ontwikkeld met:

- een populatiegemiddelde
- een variantie voor variabiliteit tussen individuen
- een variantie voor residuele variabiliteit.

Hiermee kan ieder individu worden beschreven, namelijk uit het gemiddelde met de variantie, zonder dat voor ieder individu aparte analyses en aparte schattingen hoeven te worden gemaakt. Het belangrijkste voordeel van deze methode is dat slechts een beperkt aantal metingen per individu nodig zijn voor analyse.

Toepassing

Met name bij nieuwe geneesmiddelen wordt deze benadering veelvuldig gebruikt, omdat hiermee het profiel van de stof precies in kaart kan worden gebracht. Het gaat hierbij om eigenschappen van het geneesmiddel op het gebied van:

1. farmacokinetiek (PK): het verloop van de concentratie van de stof als functie van de tijd in de proefpersoon als resultaat van eigenschappen van de stof aangaande absorptie, distributie, metabolisatie en eliminatie
2. farmacodynamiek (PD=effect): relatie tussen concentratie van de stof en het effect of de bijwerking

Als zowel de PK als de PD van een geneesmiddel in een model zijn vastgelegd, kan dit model worden toegepast om voorspellingen te doen over dit (nieuwe) geneesmiddel. Wat kun je bijvoorbeeld verwachten wat betreft geneesmiddelconcentraties, effecten en bijwerkingen als je het geneesmiddel geeft:

- in een andere dosering
- in een andere populatie (bijvoorbeeld andere leeftijdsgroep)
- via een andere toedieningswijze (infuus in plaats van injectie).

Met andere woorden, het model is geen eindpunt, maar een beginpunt om voorspellingen te doen bij andere doseringen of proefpersonen.

In het verleden heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration deze simulaties erkend ten behoeve van registratie van geneesmiddelen in andere doseringen dan dat er onderzocht waren in klinische studies. Daarbij kan met deze modellen ook het risico op bijvoorbeeld ongewenste effecten bij speciale populaties inzichtelijk gemaakt worden.

Voor- en nadelen

Voordelen van optimale inzet van nonlinear mixed effects modelling zijn:

1. het met behulp van simulaties bepalen van optimale meetmomenten ten behoeve van bloedafname of effectmetingen tijdens het ontwerp van een klinische studie (optimal and limited sampling). Het tijdstip van een bloedafname na een dosis van een geneesmiddel is namelijk bepalend voor de hoeveelheid informatie die het bevat en moet dus onderbouwd vastgesteld worden;
2. minder prikmomenten of minder metingen ten behoeve van evaluatie van effect of bijwerkingen voor de proefpersonen omdat:
 - alle gegevens van alle kinderen simultaan worden geanalyseerd;
 - er dan simulatie-gebaseerde optimale meetmomenten worden gekozen. Dit betekent een onderbouwing van tijdstippen waarop observaties moeten worden verzameld, maar ook bijvoorbeeld dat er twee verschillende afnameschema's zullen worden gebruikt;
 - in een aantal gevallen zijn slechts kleinere (maar wel optimaal opgezette) klinische studies nodig, omdat gegevens die in het kader van reguliere patiëntenzorg worden vastgelegd of zelfs literatuur datasets, ook worden gebruikt om te komen tot een model.
3. incorporeren van patiëntkarakteristieken in de modellen (bijvoorbeeld leeftijd, gewicht, geslacht, genetica). Hiermee zijn deze modellen de basis voor onderbouwde geïndividualiseerde doseeradviezen.

Nadeel is de beperkte expertise en bekendheid met nonlinear mixed effects modelling bij kinderartsen, statistici en METC's in Nederland. De populatiebenadering of nonlinear mixed effects modelling wordt in Nederland binnen de klinische setting slechts binnen enkele groepen toegepast, en bovendien nog zeer beperkt bij onderzoek naar geneesmiddelen bij kinderen. Om deze reden is een NWO/Veni subsidie verkregen om deze benadering beter in Nederland bij onderzoek met kinderen in te zetten.

Conclusies

Bij de beoordeling van een onderzoeksvoorstel is het van groot belang om de belasting voor de proefpersoon zo laag mogelijk te houden. Hoewel bijvoorbeeld een bloedafname voor de ene populatie zwaarder zal wegen dan voor de andere populatie. In het algemeen kan gesteld worden dat nonlineair mixed effects modelling de belasting voor de (wilsonbekwame) proefpersonen kan verminderen door inzet bij:

1. ontwerp van de studie: door simulaties te doen van te verwachten concentraties en/of effecten kunnen:
 - de gekozen dosering(en) in de studie onderbouwd worden;
 - verwachte concentraties en effecten bekeken worden;
 - optimale meet- of bloedafnamemomenten geselecteerd worden (bij voorkeur twee verschillende afnameschemas etc).

Deze simulaties met onderbouwingen zouden, waar mogelijk, standaard opgenomen dienen te worden in onderzoeksprotocollen.

2. analyse van de beschikbare data (klinische studie, literatuur en/of data uit reguliere patiëntenzorg): omdat meer gegevens uit minder data gehaald kunnen worden.
3. extrapolatie van de resultaten naar een onderbouwd doseeradvies: door middel van model-gebaseerde simulaties kan de optimale dosering vastgesteld worden. Daarbij kunnen eveneens voorspellingen gedaan worden omtrent de te verwachten effecten en bijwerkingen bij bijvoorbeeld andere doseringen, populaties en leeftijden.

Achtergrond en referenties

1. Ince I, de Wildt SN, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA. Tailor-made drug treatment for children: creation of an infrastructure for data-sharing and population PK-PD modeling. *Drug Discov Today*. 2009 Mar;14(5-6):316-20. Epub 2008 Dec 26.
2. Nieuwsbrief, Universiteit Leiden, oktober 2006 (archief), zie <http://www.nieuwsbrief.leidenuniv.nl/061031.html>
3. Knibbe CAJ et al.. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54 (4): 415-422.
4. Peeters MYM, et al.. *Anesthesiology* 2006 Mar;104(3):466-474.

Bijlage 3

Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen)

Wij Beatrix, bij de gratie Gods, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, enz. enz. enz.

Allen, die deze zullen zien of horen lezen, saluut! doen te weten:

Alzo Wij in overweging genomen hebben, dat het, mede in verband met de artikelen 10 en 11 van de Grondwet, wenselijk is regelen te stellen met betrekking tot medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen;

Zo is het, dat Wij, de Raad van State gehoord, en met gemeen overleg der Staten-Generaal, hebben goedgevonden en verstaan, gelijk Wij goedvinden en verstaan bij deze:

Paragraaf 1. Algemene bepalingen

Artikel 1

- 1. In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:
 - a. Onze Minister: Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport;
 - b. wetenschappelijk onderzoek: medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze;
 - c. proefpersoon: de persoon, bedoeld onder b;
 - d. onderzoeksprotocol: de volledige beschrijving van een voorgenomen wetenschappelijk onderzoek waaronder de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van het wetenschappelijk onderzoek;
 - e. facilitaire instelling: instelling of bedrijf waar handelingen ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek plaatsvinden;
 - f. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer of de financiering van het wetenschappelijk onderzoek;
 - g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert: een arts of een in artikel 3, onder e, bedoelde persoon, die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek op een bepaalde locatie. Indien de feitelijke uitvoering geschiedt door een werknemer of een andere hulppersoon, wordt degene die van deze persoon gebruik maakt aangemerkt als degene die het onderzoek uitvoert;
 - h. commissie: een krachtens artikel 16 erkende commissie;
 - i. centrale commissie: de commissie bedoeld in artikel 14;
 - j. College: het College ter beoordeling van geneesmiddelen, genoemd in artikel 2, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet;
 - k. andere lidstaten: andere lidstaten van de Europese Unie dan Nederland;
 - l. het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling: het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling opgericht bij verordening nr. (EEG) 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot het oprichten van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbewaking, (PbEG L 214);
 - m. gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek: wetenschappelijk onderzoek dat volgens één bepaald protocol door meer dan een onderzoeker wordt uitgevoerd op verschillende locaties;
 - n. wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen: wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen dat bedoeld is om de 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;
- o. geneesmiddel voor onderzoek: een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld, geformuleerd of verpakt dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te verkrijgen;
 - p. onderzoekersdossier: het geheel van de klinische en niet klinische gegevens over het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek bij mensen;
 - q. ongewenst voorval: een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een proefpersoon bij een klinisch onderzoek aan wie een geneesmiddel wordt toegediend dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt;
 - r. bijwerking: een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis;
 - s. ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking: een ongewenst voorval of een bijwerking die, ongeacht de dosis, dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in aangeboren afwijking of misvorming;
 - t. onverwachte bijwerking: een bijwerking waarvan de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product zoals opgenomen in het onderzoekersdossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluiter vervatte samenvatting van de kenmerken van het product;
 - u. schriftelijke toestemming: geïnformeerde, schriftelijke, gedagtekende en ondertekende toestemming om aan een wetenschappelijk onderzoek deel te nemen.
- 2. Het onderwerpen van personen aan handelingen en het opleggen aan personen van een bepaalde gedragwijze uitsluitend ten behoeve van de hulpverlening aan hen is onder het eerste lid, onder b, niet begrepen.
 - 3. Deze wet is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek voor het verrichten waarvan een vergunning is vereist op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek en, met uitzondering van de artikelen 7 en 9 en de artikelen 8, 11 en 33, voor zover deze betrekking hebben op artikel 7, op wetenschappelijk onderzoek waarvan het onderzoeksprotocol ingevolge de Embryowet een positief oordeel heeft gekregen van de centrale commissie, bedoeld in artikel 14.

Artikel 2

- 1. Wetenschappelijk onderzoek wordt verricht overeenkomstig een daartoe opgesteld onderzoeksprotocol.
- 2. Over dit onderzoeksprotocol moet een positief oordeel zijn verkregen:
 - a. van een commissie die daartoe bevoegd is, wanneer onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, niet van toepassing is;
 - b. van de centrale commissie, wanneer het betreft:
 - 1°. een beslissing op een administratief beroep;
 - 2°. een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4, eerste lid, dat niet aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen en waarbij diens toestand opzettelijk wordt gewijzigd;
 - 3°. een wetenschappelijk onderzoek waarvan de beoordeling ingevolge artikel 19 bij de centrale commissie berust;
 - 4°. overige bij algemene maatregel van bestuur aangewezen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarvan beoordeling door de centrale commissie gewenst is gelet op de aan het onderzoek verbonden maatschappelijke, ethische of juridische aspecten.

- 3. De beoordeling door de onderscheiden commissies geschiedt op de grondslag van de paragrafen 2, 3 en voor zover het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen betreft, 5a.

Artikel 2a

Wetenschappelijk onderzoek, met inbegrip van gespreid uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek, wordt beoordeeld door één bevoegde commissie daartoe aangewezen door degene die het onderzoek verricht.

Paragraaf 2. Regels voor wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen

Artikel 3

De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie kan slechts een positief oordeel over een onderzoeksprotocol geven, indien:

- a. redelijkerwijs aannemelijk is dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden;
- b. redelijkerwijs aannemelijk is dat de vaststelling, bedoeld onder a, niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek dan wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen of door het verrichten van onderzoek van minder ingrijpende aard kan geschieden;
- c. redelijkerwijs aannemelijk is dat het met het onderzoek te dienen belang van de proefpersoon en andere huidige of toekomstige patiënten in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon;
- d. het onderzoek voldoet aan de eisen van een juiste methodologie van wetenschappelijk onderzoek;
- e. het onderzoek wordt uitgevoerd in daarvoor geschikte instellingen en door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het gebied van wetenschappelijk onderzoek en waarvan er ten minste één deskundig is op het gebied van de verrichtingen die ter uitvoering van het onderzoek ten aanzien van de proefpersoon plaatsvinden;
- f. redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet in onevenredige mate van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek;
- g. degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert en de instelling waar dit onderzoek plaatsvindt, een vergoeding ontvangen die niet hoger is dan een bedrag dat in redelijke verhouding staat tot de aard, de omvang en het doel van het wetenschappelijk onderzoek;
- h. in het onderzoeksprotocol duidelijk is aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen;
- i. in het onderzoeksprotocol op het wetenschappelijk onderzoek toegesneden criteria voor de werving van proefpersonen zijn opgenomen;
- j. het onderzoek ook overigens voldoet aan redelijkerwijs daaraan te stellen eisen.

Artikel 3a

- 1. Een commissie kan een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol opschorten of intrekken indien er gegronde redenen zijn om aan te nemen dat voortzetting van het wetenschappelijk onderzoek zou leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.
- 2. Behoudens ingeval van dreigend gevaar, stelt de commissie, alvorens het positieve oordeel op te schorten of in te trekken, degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, in de gelegenheid binnen één week zijn zienswijze naar voren te brengen.
- 3. Indien een commissie besluit een door haar gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol inzake wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen op te schorten of in te trekken, stelt zij de centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is, en het College hiervan op de hoogte, onder opgaaf van redenen.
- 4. Het College stelt onder opgaaf van redenen het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Europese Commissie onmiddellijk op de hoogte van de

opschorting of intrekking van een gegeven positief oordeel over een onderzoeksprotocol inzake een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

Artikel 4

- 1. Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen die de leeftijd van achttien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht en waarvan voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.
- 2. Indien de betrokken proefpersoon zich bij een in het eerste lid, tweede volzin, bedoeld wetenschappelijk onderzoek verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, vindt het onderzoek niet plaats met die proefpersoon.

Artikel 5

Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen 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 deelneming daaraan kunnen beslissen. Dit verbod is niet van toepassing op wetenschappelijk onderzoek dat mede aan de betrokken proefpersonen zelf ten goede kan komen en op wetenschappelijk onderzoek dat niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht.

Artikel 6

- 1. Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten:
 - a. indien de proefpersoon meerderjarig is, en onderdeel c niet van toepassing is: zonder de schriftelijke toestemming van de betrokkene;
 - b. indien de proefpersoon minderjarig is doch de leeftijd van twaalf jaar heeft bereikt en onderdeel c niet van toepassing is: zonder schriftelijke toestemming van de betrokkene alsmede die van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd;
 - c. indien de proefpersoon twaalf jaar of ouder is en niet in staat is tot een redelijke waardering van zijn belangen ter zake: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van de voogd dan wel indien hij meerderjarig is, van de wettelijke vertegenwoordiger van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, van de persoon die daartoe door de betrokkene schriftelijk is gemachtigd of, bij het ontbreken van zodanig persoon, van de echtgenoot, geregistreerde partner of andere levensgezel van de betrokkene of, indien deze ontbreekt, de ouders van de betrokkene of, indien ook dezen ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige kinderen dan wel, indien dezen eveneens ontbreken, de redelijkerwijs bereikbare meerderjarige broers en zussen van de betrokkene;
 - d. indien de proefpersoon de leeftijd van twaalf jaar nog niet heeft bereikt: zonder de schriftelijke toestemming van de ouders die het gezag uitoefenen of van zijn voogd.
- 2. Als de betrokkene niet in staat is te schrijven, kan de toestemming mondeling worden gegeven in de aanwezigheid van ten minste één getuige.
- 3. De vervangende toestemming van de in het eerste lid, onder c en d, genoemde personen geeft de vermoedelijke wil van de proefpersoon weer.
- 4. Indien het wetenschappelijk onderzoek alleen kan worden uitgevoerd in noodsituaties waarin de ingevolge het eerste lid vereiste toestemming niet kan worden gegeven, en ten goede kan komen aan de persoon die in die noodsituatie verkeert, kunnen handelingen ter uitvoering ervan plaatsvinden zonder die toestemming zolang de omstandigheid die de verhindering van het geven van toestemming vormt, zich voordoet.
- 5. Alvorens toestemming wordt gevraagd, draagt degene die het onderzoek uitvoert er zorg voor dat de persoon wiens toestemming is vereist, schriftelijk en desgewenst in een aan de toestemming voorafgaand onderhoud wordt ingelicht over:

- a. het doel, de aard en de duur van het onderzoek;
 - b. de risico's die het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
 - c. de risico's die het tussentijds beëindigen van het onderzoek voor de gezondheid van de proefpersoon met zich zou brengen;
 - d. de bezwaren die het onderzoek voor de proefpersoon met zich zou kunnen brengen.
- 6. De inlichtingen worden op zodanige wijze verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze naar haar inhoud heeft begrepen. Hij krijgt een zodanige bedenktijd dat hij op grond van deze inlichtingen een zorgvuldig overwogen beslissing omtrent de gevraagde toestemming kan geven.
 - 7. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt ervoor zorg dat proefpersonen die de leeftijd van twaalf jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, over het onderzoek worden ingelicht door een daartoe geschoolde persoon op een wijze die past bij hun bevattingsvermogen.
 - 8. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het bepaalde in dit artikel wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
 - 9. De proefpersoon dan wel, indien deze ingevolge dit artikel niet bevoegd is tot het geven van toestemming, degene die daartoe in zijn plaats bevoegd is, kan de toestemming te allen tijde, zonder opgaaf van redenen, intrekken. Hij is ter zake van de intrekking geen schadevergoeding verschuldigd.

Paragraaf 3. Aansprakelijkheid en verzekering

Artikel 7

- 1. Het wetenschappelijk onderzoek wordt slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt, een verzekering is gesloten die de door het onderzoek veroorzaakte schade door dood of letsel van de proefpersoon dekt. De verzekering behoeft niet te dekken de schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen.
- 2. Op de verplichting van de verzekeraar tot vergoeding van de schade als bedoeld in het eerste lid is afdeling 10 van titel 1 van Boek 6 van het Burgerlijk Wetboek van overeenkomstige toepassing, voor zover de strekking van de betrokken bepalingen in verband met de aard van de verplichting zich daartegen niet verzet.
- 3. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden ter zake van de verzekering nadere regelen gesteld. De bij algemene maatregel van bestuur te stellen regelen kunnen ook afwijkingen bevatten van het bepaalde in het eerste en tweede lid. Krachtens algemene maatregel van bestuur te stellen regels betreffen slechts wijziging van in die maatregel opgenomen geldbedragen die naar hun aard met regelmaat wijziging behoeven. De algemene maatregel van bestuur treedt niet eerder in werking dan acht weken na de datum van uitgifte van het Staatsblad, waarin hij is geplaatst. Van de plaatsing wordt onverwijld mededeling gedaan aan de beide kamers der Staten-Generaal.
- 4. De wijze waarop uitvoering wordt gegeven aan het eerste en zesde lid wordt vastgelegd in het onderzoeksprotocol.
- 5. Is degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert aansprakelijk voor de schade door dood of letsel van de proefpersoon, dan is mede aansprakelijk degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. Voor zover ter uitvoering van een wetenschappelijk onderzoek verrichtingen plaatsvinden in een facilitaire instelling, rust deze aansprakelijkheid, ook indien het onderzoek niet door die instelling wordt verricht of uitgevoerd, mede op die instelling.
- 6. Het wetenschappelijk onderzoek wordt voorts slechts verricht indien op het tijdstip waarop het onderzoek aanvangt een verzekering is gesloten ter dekking van het risico van de in het vijfde lid bedoelde aansprakelijkheid van degene die het onderzoek uitvoert of van degene die het onderzoek verricht, dan wel anderszins voldoende is gewaarborgd dat hun verplichtingen ter zake van hun aansprakelijkheid kunnen worden nagekomen.
- 7. Het eerste en zesde lid zijn niet van toepassing ter zake van het verrichten van wetenschappelijk onderzoek door diensten, instellingen of bedrijven van de rijksoverheid die door Onze Minister zijn aangewezen. De benadeelde heeft jegens een dienst, instelling of bedrijf van de rijksoverheid die geen verzekering als bedoeld in het eerste lid heeft

gesloten de rechten welke hij overeenkomstig dit artikel anders tegenover de verzekeraar zou hebben.

- 8. De aansprakelijkheid van de uitvoerder of, in het geval bedoeld in het vijfde lid, van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of van de facilitaire instelling, kan niet worden beperkt of uitgesloten.

Paragraaf 4. Verplichtingen van degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht

Artikel 8

- 1. De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van de artikelen 2, eerste en tweede lid, en 7 rust op degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht.
- 2. De verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste en tweede lid, rust in het geval bedoeld in artikel 7, vijfde lid, tweede volzin, mede op de facilitaire instelling.

Artikel 9

Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, draagt er zorg voor dat de proefpersoon zich voor inlichtingen en advies betreffende het onderzoek kan wenden tot een in het onderzoeksprotocol aan te wijzen arts die niet bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken.

Paragraaf 5. Verdere verplichtingen van degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert

Artikel 10

- 1. Indien het wetenschappelijk onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien, doet degene die het onderzoek uitvoert, daarvan terstond mededeling aan de proefpersoon, dan wel indien deze ingevolge deze wet niet bevoegd was tot het geven van toestemming, aan degene die daartoe in zijn plaats bevoegd was en aan de commissie die ingevolge artikel 2 als laatste haar oordeel heeft gegeven, met een verzoek om een nader oordeel. Tot het tijdstip waarop een nader positief oordeel wordt gegeven, wordt de uitvoering van het onderzoek opgeschort, tenzij de gezondheid van de proefpersoon opschorting of beëindiging niet toelaat.
- 2. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, doet onder opgave van de redenen aan de in het eerste lid bedoelde commissie eveneens mededeling van de voortijdige beëindiging van een onderzoek.

Artikel 11

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, draagt er zorg voor dat de proefpersoon tijdig wordt ingelicht over het bepaalde in de artikelen 6, zesde lid, tweede volzin, en negende lid, 7, 9, 10 en 12 en over het verloop van het onderzoek. De verstrekte inlichtingen worden desgevraagd aangevuld. Gelijke verplichting geldt ten opzichte van de andere personen van wie op grond van artikel 6 de toestemming is vereist.

Artikel 12

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat de persoonlijke levenssfeer van de proefpersoon zoveel mogelijk wordt beschermd.

Artikel 13

Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert draagt er zorg voor dat, alvorens de uitvoering van een onderzoek een aanvang neemt, degenen wier beroepsmatige medewerking nodig is bij de uitvoering van het onderzoek, over de aard en het doel van het onderzoek zijn ingelicht.

Paragraaf 5a. Aanvullende regels voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen

Artikel 13a

Op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen is naast het bepaalde in de paragrafen 1 tot en met 5 het bepaalde in deze paragraaf van toepassing.

Artikel 13b

- 1. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, met inbegrip van onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, is wat betreft opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken.
- 2. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur worden regels betreffende goede klinische praktijken vastgesteld.

Artikel 13c

Het is verboden in het kader van genterapie wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen te verrichten dat gericht is op modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.

Artikel 13d

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 kan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie slechts een positief oordeel geven over een onderzoeksprotocol dat betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen indien:

- a. degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht of zijn wettelijk vertegenwoordiger op het grondgebied van de Europese Gemeenschap gevestigd is;
- b. de geneesmiddelen voor onderzoek of in voorkomend geval de hulpmiddelen voor toediening, behoudens indien het wetenschappelijk onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen betreft, gratis ter beschikking worden gesteld door degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht;
- c. een op grond van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg geregistreerde arts of tandarts, werkzaam in de gezondheidszorg, verantwoordelijk is voor de medische verzorging en de medische beslissingen over de proefpersoon.

Artikel 13e

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 mag wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij minderjarige proefpersonen slechts worden verricht indien:

- a. het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen met personen die wel hun toestemming volgens deze wet kunnen geven of van andere onderzoeksmethoden en het onderzoek enig direct voordeel inhoudt voor de betrokken groep van patiënten;
- b. de desbetreffende door het Europese Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling vastgestelde wetenschappelijke richtsnoeren in acht worden genomen;
- c. het risico, bedoeld in artikel 4, en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd;
- d. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beschikt over expertise op het gebied van kindergeneeskunde of pediatriesch advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten van het onderzoek;
- e. de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving.

Artikel 13f

Onverminderd het bepaalde in paragraaf 2 mag wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij meerderjarige proefpersonen die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, slechts worden uitgevoerd indien:

- a. het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen bij personen die wel volgens deze wet hun toestemming kunnen geven, of van andere onderzoeksmethoden, en het direct gerelateerd is aan een klinische toestand die levensbedreigend is of de gezondheid ondermijnt, en waarin de proefpersoon verkeert;
- b. het risico, bedoeld in artikel 4, en de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd;
- c. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beschikt over expertise op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken populatie of advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten van de desbetreffende ziekte en populatie;
- d. de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving;
- e. de redelijke verwachting bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.

Artikel 13g

- 1. De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie geeft haar oordeel mede gelet op het onderzoekersdossier en beslist op een aanvraag tot het verkrijgen van een positief oordeel over een onderzoeksprotocol met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen binnen zestig dagen na ontvangst van de aanvraag.
- 2. Gedurende de termijn waarbinnen de aanvraag wordt behandeld kan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie eenmaal nadere informatie vragen als aanvulling op de door de aanvrager reeds verstrekte informatie.
- 3. De in het eerste lid genoemde termijn kan bij wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie en alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, met ten hoogste dertig dagen worden verlengd.
- 4. De in het eerste en derde lid genoemde termijnen gelden niet voor de beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie.

Artikel 13h

- 1. Een aanvraag om een oordeel van een daartoe ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie over een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen moet voldoen aan bij ministeriële regeling gestelde regels. Deze regels betreffen de vorm van het verzoek en de bescheiden die daarbij moeten worden overgelegd, met name ten aanzien van de informatie die aan proefpersonen wordt verstrekt, en de adequate waarborgen ter bescherming van persoonlijke gegevens.
- 2. Indien de in het eerste lid bedoelde aanvraag betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, heeft bij de aanvraag slechts de samenvatting van de productinformatie zoals die bij de registratie is vastgesteld te worden verstrekt. Indien sprake is van een ten opzichte van de registratie afwijkende toedieningsvorm, indicatie, patiëntengroep of dosering wordt de samenvatting van de productinformatie aangevuld met de voor het desbetreffende onderzoek relevante aanvullende informatie.

Artikel 13i

- 1. Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen mag slechts worden uitgevoerd voor zover de centrale commissie daartegen niet binnen de in het derde lid bedoelde termijn gemotiveerde bezwaren kenbaar heeft gemaakt.

- 2.Voordat de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen aanvangt, stelt degene die het onderzoek verricht, de centrale commissie onder overlegging van het onderzoekersdossier in kennis van het onderzoek.
- 3.De centrale commissie kan uiterlijk binnen veertien dagen na ontvangst van de in het tweede lid bedoelde kennisgeving haar gemotiveerde bezwaren tegen het onderzoek meedelen aan degene die het onderzoek verricht. In dat geval kan deze eenmaal wijziging in het voorgenomen onderzoeksprotocol aanbrengen teneinde aan de bezwaren van de centrale commissie tegemoet te komen. Maakt degene die het onderzoek verricht van die mogelijkheid geen gebruik, dan mag het onderzoek niet aanvangen.
- 4.Heeft de in het tweede lid bedoelde kennisgeving betrekking op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen voor genterapie, somatische celtherapie, xenogene celtherapie of geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten, dan mag de uitvoering van het onderzoek slechts aanvangen indien de centrale commissie dan wel Onze Minister, indien het vijfde lid van toepassing is, uitdrukkelijk schriftelijk heeft verklaard geen bezwaar tegen het onderzoek te hebben. In dat geval kan de in het derde lid bedoelde termijn worden verlengd met ten hoogste dertig dagen, met dien verstande dat op grond van deze wet geen termijn geldt voor het kenbaar maken van gemotiveerde bezwaren tegen onderzoek met geneesmiddelen voor xenogene celtherapie.
- 5.In afwijking van het eerste en tweede lid wordt, indien de beoordeling van het onderzoeksprotocol ingevolge artikel 2, tweede lid, onder b, 2°, 3° of 4° plaatsvindt door de centrale commissie, de in het tweede lid bedoelde kennisgeving gedaan bij Onze Minister en beslist deze ter zake met overeenkomstige toepassing van dit artikel.
- 6.Bij ministeriële regeling worden regels vastgesteld betreffende de vorm en de inhoud van de in het tweede lid bedoelde kennisgeving, de hierbij in te dienen bewijsstukken, de vorm en inhoud van een voorstel tot substantiële wijzigingen die in het protocol worden aangebracht en de verklaring dat het onderzoek is beëindigd.
- 7.Bij ministeriële regeling kunnen regels worden gesteld betreffende de bedragen die voor de met de uitvoering van dit artikel gemoeide kosten door de centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, in rekening kunnen worden gebracht aan degene die de in het tweede lid bedoelde kennisgeving heeft gedaan.

Artikel 13j

- 1.De centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, maakt slechts gemotiveerd bezwaar indien in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel voor onderzoek zijn opgenomen, die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.
- 2.De Inspectie voor de Gezondheidszorg controleert op verzoek van de centrale commissie of van Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, of het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen naar verwachting kan plaats vinden overeenkomstig deze wet. Het bepaalde in artikel 5:12, 5:13 en 5:15 tot en met 5:20 van de Algemene wet bestuursrecht is van overeenkomstige toepassing.

Artikel 13k

- 1.Na aanvang van het onderzoek kan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, het onderzoeksprotocol betreffende het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wijzigen.
- 2.Indien de wijziging substantieel is en effect kan hebben op de veiligheid van proefpersonen of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van het onderzoek onderbouwen of indien de wijziging anderszins significant is, mag degene die het onderzoek verricht het protocol slechts wijzigen indien:
 - a. hij de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat, die als laatste haar oordeel heeft gegeven, in kennis stelt van de redenen en de inhoud van de voorgenomen wijziging;
 - b. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie een positief oordeel uitspreekt over het voorstel tot wijziging van het protocol en
 - c. de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie geen gemotiveerde bezwaren tegen de voorgestelde wijziging van het protocol heeft ingebracht.

- 3. Ingeval de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie of de bevoegde instanties van andere lidstaten gemotiveerde bezwaren tegen de wijziging van het protocol hebben ingebracht, kan het onderzoek slechts doorgang vinden indien degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, de voorgenomen wijziging van het protocol aanpast aan de gemaakte bezwaren.
- 4. De ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie beoordeelt de wijziging van het protocol binnen een termijn van vijftiendertig dagen na ontvangst van het voorstel tot wijziging van het protocol.
- 5. De in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie maakt uiterlijk binnen vijftiendertig dagen na ontvangst van het voorstel tot wijziging van het protocol daartegen gemotiveerde bezwaren.

Artikel 13l

- 1. Degene die het onderzoek verricht stelt de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat binnen negentig dagen na het einde van een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen ervan op de hoogte dat het onderzoek beëindigd is.
- 2. Wanneer het onderzoek voortijdig moet worden stopgezet, stelt degene die het onderzoek verricht de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie, de in artikel 13i, eerste of vijfde lid, bedoelde instantie en in voorkomend geval de bevoegde instantie van een andere lidstaat binnen vijftien dagen na de stopzetting onder opgave van redenen op de hoogte.

Artikel 13m

- 1. De in artikel 13i, eerste lid en vijfde lid, bedoelde instantie stelt de bij of krachtens algemene maatregel van bestuur aangewezen gegevens betreffende wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, dat plaatsvindt in Nederland, ter beschikking van het College.
- 2. Het College draagt zorg voor de invoering van deze gegevens in een Europese databank die uitsluitend toegankelijk is voor het College, de centrale commissie of Onze Minister, ingeval het vijfde lid van artikel 13i van toepassing is, de Inspectie voor de Gezondheidszorg, de bevoegde instanties van andere lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Europese Commissie. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur kunnen regels worden gesteld met betrekking tot de vertrouwelijkheid van de in de Europese databank opgenomen gegevens.
- 3. Op een met redenen omkleed verzoek van een andere lidstaat, het Europees Bureau voor geneesmiddelenbeoordeling of de Europese Commissie verstrekt de in artikel 13i, eerste lid en vijfde lid, bedoelde instantie alle aanvullende inlichtingen betreffende een wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen, die nog niet in de Europese databank zijn opgenomen.
- 4. Bij ministeriële regeling kunnen nadere regels worden gesteld aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling.

Artikel 13n

Indien de centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid van toepassing is, objectieve redenen heeft om aan te nemen dat degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verricht of uitvoert of enige andere bij de proef betrokken persoon zijn verplichtingen niet langer nakomt, stelt de centrale commissie of Onze Minister deze daarvan onmiddellijk op de hoogte en geeft daarbij te kennen welke gedragslijn genoemde persoon moet volgen om de genoemde situatie te corrigeren. De centrale commissie of Onze Minister, ingeval artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is, stelt onmiddellijk de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven over het betreffende wetenschappelijke onderzoek met geneesmiddelen, de bevoegde instanties van andere lidstaten en de Europese Commissie van genoemde gedragslijn op de hoogte.

Artikel 13o

- 1. Degene die het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen uitvoert, rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen, met uitzondering van de ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist, onmiddellijk aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten, waarin de proefpersonen met een codenummer worden aangeduid.
- 2. Ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden binnen de in het protocol vermelde termijn aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, gerapporteerd.
- 3. Degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, verstrekt aan degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, en aan de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie die als laatste haar oordeel heeft gegeven, alle gevraagde aanvullende informatie over gerapporteerde sterfgevallen.
- 4. Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die hem door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, worden gerapporteerd. Deze informatie wordt op verzoek overgedragen aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de centrale commissie of Onze Minister indien artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is en de bevoegde instanties van de lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek wordt verricht.

Artikel 13p

- 1. Degene die wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verricht, draagt er zorg voor dat alle relevante informatie over vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk doch uiterlijk binnen zeven dagen nadat hij daarvan kennis heeft genomen, wordt gerapporteerd aan het College, de centrale commissie, de betrokken bevoegde instanties van andere lidstaten en de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie en dat relevante informatie over de nasleep daarvan binnen nog eens acht dagen wordt medegedeeld aan genoemde instanties.
- 2. Alle vermoedens van andere dan in het eerste lid genoemde onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek worden zo spoedig mogelijk doch uiterlijk binnen vijftien dagen nadat degene die het onderzoek verricht, er kennis van heeft genomen, gerapporteerd aan het College, de centrale commissie, de betrokken bevoegde instanties van andere lidstaten en de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie.
- 3. Degene die het wetenschappelijk onderzoek verricht, informeert alle anderen die het onderzoek uitvoeren.

Artikel 13q

- 1. Tijdens de gehele duur van het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen verstrekt degene die het onderzoek verricht, eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek, die zich in dat jaar hebben voorgedaan en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen aan:
 - a. het College;
 - b. de centrale commissie of Onze Minister indien artikel 13i, vijfde lid, van toepassing is;
 - c. de bevoegde instanties van de andere lidstaten op het grondgebied waarvan het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen wordt uitgevoerd;
 - d. de ingevolge artikel 2, tweede lid, bevoegde commissie.
- 2. Het College draagt zorg voor invoering van alle gemelde vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek in de Europese databank, als bedoeld in artikel 13m, tweede lid.

Artikel 13r

Bij ministeriële regeling kunnen eisen worden gesteld aan de rapportage bedoeld in de artikelen 13o, 13p en 13q.

Paragraaf 6. De commissies

Artikel 14

- 1. Er is een centrale commissie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Zij heeft ten hoogste vijftien leden.
- 2. De centrale commissie bestaat in elk geval uit een of meer artsen, en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de embryologie, de farmacologie, de farmacie, de verpleegkunde, de gedragswetenschappen, de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon.
- 3. Voor elk lid wordt een plaatsvervangend lid benoemd.
- 4. De leden, waaronder de voorzitter, en de plaatsvervangende leden van de centrale commissie worden bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister, voor ten hoogste vier jaar benoemd. Onze Minister wijst een persoon aan die als waarnemer de vergaderingen van de commissie kan bijwonen.
- 5. De centrale commissie wijst uit haar midden een of meer plaatsvervangers voor de voorzitter aan.
- 6. Herbenoeming van de leden en de plaatsvervangende leden kan tweemaal en telkens voor ten hoogste vier jaar plaatsvinden. Op hun verzoek wordt hun bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister, tussentijds ontslag verleend.
- 7. De leden en de plaatsvervangende leden kunnen anders dan op eigen verzoek tussentijds bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister, worden ontslagen:
 - a. indien zij de verplichtingen die voor hen voortvloeien uit het lidmaatschap van de centrale commissie, onvoldoende nakomen;
 - b. indien zij wegens hun lichamelijke of geestelijke toestand moeten worden geacht de geschiktheid voor het vervullen van hun functie te hebben verloren.
- 8. De leden en de plaatsvervangende leden ontvangen een vacatiegeld alsmede een vergoeding van reis- en verblijfkosten, een en ander overeenkomstig bij ministeriële regeling te stellen regels.
- 9. De centrale commissie regelt haar werkwijze bij een reglement dat de goedkeuring van Onze Minister behoeft. Het reglement bevat een voorziening op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid van de centrale commissie niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek. Wijzigingen in het reglement behoeven eveneens de goedkeuring van Onze Minister. Een goedkeuring kan slechts worden geweigerd, indien een goede uitvoering van de werkzaamheden redelijkerwijs niet of niet langer is verzekerd.

Artikel 15

- 1. De centrale commissie heeft een secretariaat, waarvan de ambtenaren door Onze Minister, gehoord de centrale commissie, worden benoemd, geschorst en ontslagen. Tot hoofd van het secretariaat wordt benoemd de secretaris van de Gezondheidsraad.
- 2. De ambtenaren van het secretariaat zijn voor de uitoefening van hun taak uitsluitend verantwoordelijk verschuldigd aan de centrale commissie.

Artikel 16

- 1. De centrale commissie kan commissies erkennen, die belast zijn met de toetsing van onderzoeksprotocollen overeenkomstig het bepaalde bij of krachtens deze wet.
- 2. Voor erkenning komt slechts in aanmerking een commissie:
 - a. die in elk geval bestaat uit een of meer artsen en uit personen die deskundig zijn op het gebied van de rechtswetenschap, de methodologie van wetenschappelijk onderzoek en de ethiek, alsmede een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon en die ingeval van beoordeling van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen tevens bestaat

uit personen die deskundig zijn op het gebied van de farmacie en de klinische farmacologie;

- b. waarvan de leden voldoen aan door de centrale commissie vast te stellen nadere eisen betreffende opleiding en ervaring;
- c. in welker reglement genoegzaam is voorzien in medewerking door andere deskundigen met het oog op de aard van de haar ter beoordeling voorgelegde onderzoeksprotocollen;
- d. uit welker reglement blijkt voor welke kring zij werkzaam zal zijn;
- e. in welker reglement genoegzaam is voorzien in de onafhankelijkheid ten opzichte van de organisatie die de commissie heeft ingesteld;
- f. welker reglement voorziet in een behoorlijke regeling van haar werkwijze en dat onder andere bevat een voorziening op grond waarvan een lid of een plaatsvervangend lid niet deelneemt aan de beoordeling van een onderzoeksprotocol indien het betrokken is bij het verrichten dan wel uitvoeren van het te beoordelen wetenschappelijk onderzoek;
- g. waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat aan haar onderzoeksprotocollen ter beoordeling zullen worden voorgelegd tot tenminste het door de centrale commissie daartoe vastgestelde aantal.

Artikel 17

- 1. De centrale commissie brengt een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, terstond ter kennis van Onze Minister.
- 2. Van een erkenning als bedoeld in artikel 16, eerste lid, wordt door de zorg van Onze Minister mededeling gedaan in de Staatscourant.

Artikel 18

Een commissie doet van een wijziging van haar reglement en van haar opheffing schriftelijk mededeling aan de centrale commissie.

Artikel 19

- 1. Binnen zes weken na de indiening van een protocol betreffende een wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de tweede volzin van artikel 4, eerste lid, waarbij de toestand van de proefpersoon niet opzettelijk wordt gewijzigd, kan de commissie besluiten de beoordeling daarvan over te dragen aan de centrale commissie. De commissie doet degene die het protocol heeft ingediend, mededeling van de overdracht.
- 2. De centrale commissie kan bepalen dat de beoordeling van protocollen betreffende een door haar aangewezen vorm van wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in het eerste lid door haar geschiedt.

Artikel 20

Als vergoeding voor de met de beoordeling gemoeide kosten kan de commissie aan degene die een onderzoeksprotocol ter beoordeling indient, een bedrag in rekening brengen.

Artikel 21

- 1. Bij algemene maatregel van bestuur kan worden bepaald dat de op grond van artikel 16 erkende commissies nagaan of bij de maatregel aan te wijzen vormen van wetenschappelijk onderzoek waarover de desbetreffende commissie ingevolge artikel 2 haar oordeel heeft gegeven, een verloop nemen dat in noemenswaardige mate voor de proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien. In dat geval kan de commissie een nader oordeel over het onderzoeksprotocol geven.

De tweede volzin van artikel 10, eerste lid, is van toepassing.

- 2. Bij algemene maatregel van bestuur kunnen nadere regels worden gesteld betreffende de wijze waarop de commissies de in het eerste lid bedoelde taak uitoefenen.

- 3.Het eerste en tweede lid zijn van overeenkomstige toepassing ten aanzien van de centrale commissie, voor zover deze ingevolge artikel 2, tweede lid, onderdeel b, onder 2°, 3° en 4°, is belast met de beoordeling van onderzoeksprotocollen.

Artikel 22

- 1.De commissie zendt aan de centrale commissie afschrift van elk ingevolge deze wet gegeven oordeel alsmede van het desbetreffende onderzoeksprotocol of de hoofdzaken daarvan. Voorts doet de commissie bij de centrale commissie melding van de in artikel 10, tweede lid, bedoelde mededelingen.
- 2.De commissie brengt jaarlijks vóór 1 april verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen kalenderjaar. Dit verslag wordt gezonden aan de centrale commissie en wordt overigens door de commissie, tegen betaling der kosten, voor een ieder verkrijgbaar gesteld.
- 3.De commissie verleent aan de centrale commissie alle medewerking die voor de vervulling van haar taak redelijkerwijs nodig is.

Artikel 23

Tegen een door een commissie gegeven oordeel dat geen betrekking heeft op wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen kan een belanghebbende administratief beroep instellen bij de centrale commissie.

Artikel 24

De centrale commissie houdt toezicht op de werkzaamheden van de commissies. Zij kan richtlijnen vaststellen ter zake van de door hen overeenkomstig deze wet te verrichten werkzaamheden. Zodanige richtlijnen worden door de zorg van Onze Minister bekend gemaakt in de Staatscourant.

Artikel 25

- 1.De centrale commissie trekt een aan een commissie verleende erkenning in indien:
 - a. de commissie niet langer voldoet aan een van de in artikel 16, tweede lid, onder a tot en met f, met het oog op erkenning gestelde voorwaarden;
 - b. de commissie de verplichtingen die voor haar voortvloeien uit deze wet, onvoldoende nakomt;
 - c. door een wijziging van het reglement van de commissie een goede uitoefening van de werkzaamheden waarmee zij ingevolge deze wet is belast, redelijkerwijs niet langer is verzekerd.
- 2.De centrale commissie kan voorts een erkenning intrekken indien door de commissie in de laatste twee kalenderjaren een kleiner aantal onderzoeksprotocollen is beoordeeld dan het aantal, bedoeld in artikel 16, tweede lid, onder g.
- 3.Een beslissing tot intrekking van een erkenning wordt niet genomen dan nadat de commissie door de centrale commissie is gehoord.
- 4.Van de intrekking wordt schriftelijk mededeling gedaan aan de commissie. Artikel 17, tweede lid, is van overeenkomstige toepassing.

Artikel 26

Bij algemene maatregel van bestuur kunnen richtlijnen worden vastgesteld ter zake van de uitoefening van de taak van de centrale commissie.

Artikel 27

- 1.De centrale commissie brengt jaarlijks vóór 1 april aan Onze Minister verslag uit van haar werkzaamheden in het afgelopen kalenderjaar. Dit verslag wordt door de centrale commissie, tegen betaling der kosten, voor een ieder verkrijgbaar gesteld.
- 2.Telkens binnen een periode van vier jaar brengt de centrale commissie een rapport uit aan Onze Minister, waarin de taakvervulling van de centrale commissie aan een onderzoek

wordt onderworpen en voorstellen kunnen worden gedaan voor gewenste veranderingen. Onze Minister zendt dit rapport aan de Staten-Generaal.

Paragraaf 7. Verdere bepalingen

Artikel 28

- 1. Met het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet zijn belast de bij besluit van Onze Minister aangewezen ambtenaren van het Staatstoezicht op de volksgezondheid.
- 2. Van een besluit als bedoeld in het eerste lid wordt mededeling gedaan door plaatsing in de Staatscourant.
- 3. Bij of krachtens algemene maatregel van bestuur kunnen nadere regels worden gesteld inzake het toezicht op de naleving van het bepaalde bij of krachtens deze wet met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen.

Artikel 29 [Vervallen per 01-12-1999]

Artikel 30

De toepassing van deze wet geschiedt met inachtneming van de voor de rijksdienst geldende nationale en internationale voorschriften ter beveiliging van gegevens waarvan geheimhouding door het belang van de Staat of van zijn bondgenoten is geboden.

Artikel 31

- 1. Onverminderd de artikelen 7, eerste lid, en 8, eerste lid, van de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden kan, ingeval buitengewone omstandigheden dit noodzakelijk maken, bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, artikel 32 in werking worden gesteld.
- 2. Wanneer het in het eerste lid bedoelde besluit is genomen, wordt onverwijld een voorstel van wet aan de Tweede Kamer gezonden omtrent het voortduren van de werking van de bij dat besluit in werking gestelde bepaling.
- 3. Wordt het voorstel van wet door de Staten-Generaal verworpen, dan wordt bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, onverwijld buiten werking gesteld.
- 4. Bij koninklijk besluit, op voordracht van Onze Minister-President, wordt de bepaling die ingevolge het eerste lid in werking is gesteld, buiten werking gesteld, zodra de omstandigheden dit naar Ons oordeel toelaten.
- 5. Het besluit, bedoel in het eerste, derde en vierde lid, wordt op de daarin te bepalen wijze bekendgemaakt. Het treedt in werking terstond na de bekendmaking.
- 6. Het besluit, bedoeld in het eerste, derde en vierde lid, wordt in ieder geval geplaatst in het Staatsblad.

Artikel 32 [Treedt in werking op een nader te bepalen tijdstip]

Onze Minister kan, in overeenstemming met Onze Minister van Defensie, de artikelen 16, tweede lid, onder a, en 25, eerste lid, onder a, buiten werking stellen ten aanzien van commissies die belast zijn met de toetsing van wetenschappelijk onderzoek naar bescherming tegen de omstandigheden waaraan militair personeel bij operationele inzet kan worden blootgesteld, voor zover dit onderzoek wordt verricht met proefpersonen die behoren tot het militair personeel.

Paragraaf 8. Strafbepalingen

Artikel 33

- 1. Met gevangenisstraf van ten hoogste een jaar of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die al dan niet opzettelijk handelt in strijd met een verbod, vervat in artikel 6, eerste lid.

- 2. Met hechtenis van ten hoogste zes maanden of geldboete van de vierde categorie wordt gestraft degene die handelt in strijd met de verplichting zorg te dragen voor de nakoming van artikel 2, eerste lid of tweede lid, of 7 dan wel in strijd met een verplichting, vervat in de paragrafen 5 en 5a of in strijd met een gedragslijn bedoeld in artikel 13n. Met dezelfde straf wordt gestraft degene die handelt in strijd met een verbod, vervat in de artikelen 4, 5 en 13c en degene die wetenschappelijk onderzoek uitvoert zonder een protocol waarover een positief oordeel is verkregen, dan wel in strijd daarmee.
- 3. De in het eerste lid strafbaar gestelde feiten zijn misdrijven; de in het tweede lid strafbaar gestelde feiten zijn overtredingen.

Paragraaf 9. Slotbepalingen

Artikel 34

[Wijzigt de Coördinatiewet uitzonderingstoestanden.]

Artikel 35

[Wijzigt deze wet.]

Artikel 36

[Wijzigt deze wet.]

Artikel 37

Onze Minister zendt binnen 4 jaar na de inwerkingtreding van deze wet, en vervolgens telkens na 5 jaar, aan de Staten-Generaal een verslag over de doeltreffendheid en effecten van deze wet in de praktijk.

Artikel 38

De artikelen van deze wet treden in werking op een bij koninklijk besluit te bepalen tijdstip, dat voor de verschillende artikelen of onderdelen daarvan verschillend kan worden gesteld.

Artikel 39

Deze wet wordt aangehaald als: Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Lasten en bevelen dat deze in het Staatsblad zal worden geplaatst en dat alle ministeries, autoriteiten, colleges en ambtenaren wie zulks aangaat, aan de nauwkeurige uitvoering de hand zullen houden.

Gegeven te 's-Gravenhage, 26 februari 1998

Beatrix

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
E. Borst-Eilers

De Minister van Justitie,
W. Sorgdrager

Uitgegeven de zesentwintigste maart 1998
De Minister van Justitie,
W. Sorgdrager

Het rapport 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland' kunt u aanvragen bij Postbus 51. Ga naar www.postbus51.nl of bel gratis 0800-8051.

Uitgave van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het ministerie van Justitie
www.minvws.nl

November 2009



Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Ministerie van Justitie