

33 508 Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met het wijzigen van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die wilsonbekwaam zijn

NADERE MEMORIE VAN ANTWOORD

Met belangstelling heb ik kennis genomen van de vragen die naar aanleiding van de memorie van antwoord zijn gesteld door de leden van de fracties van D66, de PVV en de SP. Hieronder ga ik in op de gestelde vragen, waarbij de volgorde van het nader voorlopig verslag wordt aangehouden.

D66

De leden van de fractie van D66 verwijzen naar pagina 2 van de memorie van antwoord waarin wordt opgemerkt: "Door deze patiënten zullen de lasten van een onderzoek over het algemeen niet op dezelfde manier ervaren worden als door gezonde proefpersonen". Hier wordt, aldus deze leden, de suggestie gewekt dat kinderen in een palliatief traject de lasten van onderzoek als minder belastend ervaren. Zij vragen waarop de regering dit baseert.

In het advies 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland' van de commissie onder voorzitterschap van prof. mr. J.E. Doek (hierna: Commissie Doek), waar de voorliggende wetswijziging op gebaseerd is, wordt ingegaan op de psychologische aspecten die een rol spelen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Hierin wordt onder andere aangegeven dat bij gezonde kinderen het vervelende gevoel dat de onderzoeksprocedure opwekt minder lijkt te worden bij herhaling van de procedure in een volgend bezoek, en dat zieke kinderen door hun regelmatige ervaring met medische procedures mogelijk minder problemen zullen ervaren met de onderzoeksprocedure dan gezonde kinderen. Dit betekent niet automatisch dat zieke kinderen zwaarder belast kunnen worden dan gezonde. Het kan immers zo zijn dat het zieke kind juist door die eerdere ervaring niet meer blootgesteld wil worden aan de voor hen bekende onderzoekshandelingen. In het onderzoeksprotocol zal daarom duidelijk omschreven moeten worden hoe gewaarborgd wordt dat het kind (en/of de ouders) zich voldoende vrij voelt om, ondanks deze bekendheid, niet in te stemmen met deelname aan het onderzoek. De toetsende commissie zal het protocol ook hierop toetsen.

De leden van deze fractie verwijzen voorts naar pagina 7 van de memorie van antwoord, waar ten aanzien van de proportionaliteitsweging het volgende staat: "Wat betreft de extra belasting door het onderzoek zal het alleen gaan om procedures waar zieke kinderen of zieke meerderjarige wilsonbekwamen in het kader van hun eerdere behandeling of diagnostiek al ervaring mee hebben". Zij krijgen graag een toelichting tegen welke reeds ondergane behandelingen de proportionaliteitsweging dient plaats te vinden; tegen alle (al dan niet belastende) behandelingen die de patiënt reeds heeft ondergaan of tegen de palliatieve zorg die de patiënt op dat moment ondergaat, zo vragen zij.

Bij toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek beoordeelt de toetsingscommissie of de risico's en belasting die samenhangen met het onderzoek aanvaardbaar zijn als deze afgezet worden tegen het wetenschappelijk nut van het onderzoek. In deze proportionaliteitsafweging kijkt de toetsingscommissie altijd naar de extra risico's en belasting voor de proefpersoon die voortvloeien uit de handelingen die nodig zijn voor het onderzoek. Hoe de

belasting door zieke proefpersonen wordt ervaren wordt mede bepaald door zowel eerdere ervaringen in het kader van behandeling en diagnostiek, als door de op dat moment gegeven – al dan niet palliatieve – zorg. Daarbij blijft gelden dat de extra belasting door het onderzoek, mede in het licht van deze ervaringen van de patiënt in het kader van de behandeling, niet meer dan minimaal belastend mogen zijn.

Voorts verwijzen deze leden in reactie op vragen over de betekenis van de standaardbehandeling naar pagina 3 van de memorie van antwoord, waar staat vermeld: "Er dient steeds gekeken te worden naar de omstandigheden van de specifieke patiënt. Dit betekent dat voor die aandoeningen waarvoor geen algemene standaard voor behandeling is ingesteld door de beroepsgroep wel sprake kan zijn van een standaardbehandeling. Die betreft dan wat voor de specifieke proefpersoon als standaardbehandeling kan worden beschouwd, oftewel wat deze proefpersoon gewoon is te ondergaan in het kader van diens behandeling". Dit is een zeer ongebruikelijke invulling van het begrip standaardbehandeling, aldus deze leden. Normaliter is iets een standaardbehandeling omdat het wetenschappelijk bewezen effectief is, of op grond van ruime ervaring binnen de beroepsgroep. "Wat deze proefpersoon gewoon is te ondergaan in het kader van diens behandeling" betekent dat alles standaardbehandeling wordt, zo menen zij. Graag krijgen deze fractieleden een toelichting op het bovenstaande.

Bij het begrip standaardbehandeling kan gedacht worden aan de binnen de beroepsgroep geldende standaard voor de behandeling van een ziekte. Het gaat dan om zorg die wetenschappelijk bewezen effectief is. Er zijn echter situaties waarbij een dergelijke bewezen effectieve standaard (nog) niet bestaat. Ook zijn er (groepen) patiënten die niet door middel van een dergelijke standaard behandeld kunnen worden, maar waarvoor een specifieke en doelgerichte aanpak nodig is. Het gaat er steeds om wat de voor de specifieke (groep) patiënten in het onderzoek als gebruikelijke zorg geldt. Ook als die niet in een richtlijn is vastgelegd, kan wel sprake zijn van standaardbehandeling als bedoeld in de tekst van de EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en deze wetswijziging. Tegelijk wordt met het begrip wel uitgesloten dat een experimentele behandeling als referentiekader wordt gebruikt: dit zal niet als standaardbehandeling kunnen worden opgevat.

Onder verwijzing naar pagina 2 van de memorie van antwoord, waar staat dat de Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) erop zal toezien dat voorkomen wordt dat kinderen die het onderzoek als meer dan minimaal belastend ervaren in een dergelijke studie geïnccludeerd worden, merken de leden van de fractie D66 op dat de huidige taak van de METC is om een wetenschappelijk protocol voorafgaand aan een studie te beoordelen. Daarbij worden geen individuele proefpersonen besproken, alleen al vanwege het feit dat de inclusie pas mag plaatsvinden na formele goedkeuring door de METC, zo stellen deze leden. Zij vragen hoe een METC dan kan toezien op individuele kinderen die geïnccludeerd worden in een studie.

Bij de beoordeling zal de toetsingscommissie rekening houden met de verschillen die verwacht kunnen worden, en erop moeten toezien dat voor alle proefpersonen die worden geïnccludeerd voldoende zekerheid bestaat dat zij deelname aan het onderzoek niet als meer dan minimaal belastend zullen ervaren. Dit kan door eisen te stellen aan de opzet en uitvoering, en daarin opgenomen handelingen, maar ook door goede voorwaarden te stellen aan de proefpersonen die in het onderzoek mogen worden betrokken (de zgn. in- en exclusiecriteria voor deelname). Daarnaast heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde een gedragscode 'Verzet bij minderjarigen' opgesteld. Hierin staat dat in het

overleg met de ouders aan de orde dient te komen wat de onderzoekshandelingen zullen zijn en wordt een inschatting gemaakt van de te verwachten reactie bij het individuele kind. Eventueel verzet van het kind en welk gedrag als verzet zal worden aangemerkt wordt met de ouders van het kind besproken. Hierbij wordt aangegeven wat de gedragslijn is in geval van verzet van het kind, zodat een kind dat zich verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze in het kader van een onderzoek, niet wordt betrokken bij het onderzoek, zoals vastgelegd in artikel 4 van de WMO. In het protocol moet zijn uitgewerkt hoe deze gedragscode wordt toegepast voor de (specifieke) categorie kinderen die deelneemt aan de studie. De METC ziet hierop toe. Tevens kan de METC verzoeken tot extra monitoring van de ervaren belasting zodat tijdig kan worden ingegrepen als deze meer dan minimaal belastend wordt ervaren door de individuele proefpersoon.

Voor minderjarigen en anderszins wilsonbekwamen schrijven internationale medisch-ethische richtlijnen, aldus deze leden, het vereiste van assent voor, veelal vertaald als instemming. Ook de regering ziet kinderen expliciet als subjecten van rechten met eigen opvattingen en ideeën over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Waarom wordt er dan geen aandacht besteed aan het belang van het verkrijgen van assent van de wilsonbekwame of in andere zin van het betrekken van het kind bij het besluitvormingsproces, zo vragen deze leden.

Hoewel het begrip "assent" niet expliciet is opgenomen in de WMO, is bereidheid tot deelname van de proefpersoon zelf een kernvoorwaarde in de wet. Om te voorkomen dat mensen tegen hun wil in medisch-wetenschappelijk onderzoek worden betrokken, vormt toestemming een heel belangrijk uitgangspunt. Voor personen die niet in staat zijn toestemming te geven geldt dat vervangende toestemming wordt gegeven. Daarbij is in artikel 6, derde lid, aangegeven dat de vervangende toestemming de vermoedelijke wil van de proefpersoon weergeeft. De wilsonbekwame proefpersoon wordt daarbij, op basis van artikel 6 zevende lid, over het onderzoek ingelicht door een daartoe geschoolde persoon op een wijze die past bij hun bevattingsvermogen. Dat de bereidheid van de proefpersoon zelf tot deelname belangrijk is, volgt verder uit artikel 4, tweede lid, van de wet. Daarin staat dat als de wilsonbekwame proefpersoon zich verzet tegen een handeling waaraan hij wordt onderworpen of tegen een aan hem opgelegde gedragswijze, het onderzoek niet plaats kan vinden met die proefpersoon.

Daarnaast vragen de leden van deze fractie naar de stand van zaken ten aanzien van het toetsingskader dat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in samenspraak met de Vereniging van medisch-ethische toetsingscommissies (NVMETC) ontwikkelt om nadere invulling te geven aan de nieuwe norm.

De CCMO werkt momenteel samen met de NVMETC aan het toetsingskader. De verwachting is dat dit toetsingskader in de zomer van dit jaar gereed zal zijn. Daarnaast wordt op dit moment in een Brusselse werkgroep gewerkt aan een richtsnoer over pediatrische studies, waarin onder andere voorwaarden voor onderzoek met kinderen die voortvloeien uit de EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik verder worden uitgewerkt. De CCMO zal met de NVMETC bezien welke betekenis dit Europese richtsnoer heeft voor de invulling van het Nederlandse toetsingskader.

Tenslotte verzoeken de leden van de fractie van D66 om elk jaar een overzicht te zenden van door de CCMO goedgekeurde niet-therapeutische protocollen met wilsonbekwamen. Ook wensen zij te vernemen of de regering kan toezeggen dat de wetswijziging over twee jaar geëvalueerd wordt.

In het jaarverslag van de CCMO is opgenomen hoeveel protocollen er zijn beoordeeld en goedgekeurd. Hierin wordt ook een opsplitsing gemaakt naar verschillende typen onderzoek, zodat terug te vinden is hoeveel studies er met minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen zijn beoordeeld. In het jaarverslag zal de CCMO ook een overzicht meenemen van de goedgekeurde niet-therapeutische protocollen met wilsonbekwamen. Wat betreft een evaluatie van de gevolgen van deze wetswijziging vind ik een periode van twee jaar niet opportuun. De verwachting is dat in 2018 de EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik in werking zal treden, waardoor de norm van "minimaal risico en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening" ook in andere EU landen zal gelden. Voor de evaluatie is het beter als ook het internationale perspectief betrokken kan worden. Wel kan de CCMO de uitwerking van de wetswijziging monitoren en hierop ingaan in hun jaarverslag. Bovendien kan het toetsingskader dat momenteel door de CCMO en de NVMETC ontwikkeld wordt binnen een periode van twee tot drie jaar geëvalueerd worden. Omdat de WMO elke vijf jaar wordt geëvalueerd, kan de evaluatie van deze wijziging in de volle breedte daarin meegenomen worden.

PVV-fractie

De leden van de fractie van de PVV verwijzen naar het medisch-wetenschappelijke experiment (fase 1-onderzoek) afgelopen januari in het Franse Rennes, waarbij een proefpersoon is overleden en waarbij meerdere proefpersonen in kritieke toestand zijn beland. Zij stellen dat één van de argumenten van de regering voor verruiming van onderzoeksmogelijkheden bij het voorliggende wetsvoorstel, is dat de onderzoeksmogelijkheden in Nederland beperkter zijn dan in de ons omringende landen, waarbij Frankrijk ook met name wordt genoemd. Zij vragen de regering om een nadere vergelijking te geven tussen de in Frankrijk gehanteerde toetsingscriteria bij dergelijke medisch-wetenschappelijke experimenten en de situatie in Nederland zoals deze onder vigeur van het voorliggende wetsvoorstel van toepassing wordt.

Het onderzoek in Frankrijk betrof geen onderzoek met kinderen of wilsonbekwamen, maar een onderzoek met wilsbekwame gezonde vrijwilligers. Er is dus geen goede vergelijking te maken tussen de studie in Frankrijk en de daarbij geldende criteria, en de criteria in het voorliggende wetsvoorstel, omdat deze op heel ander onderzoek zien.

Bovendien vragen zij of de regering concreet kan aangeven op welke wijze onder deze wet het toetsingsprotocol voldoende veiligheidscriteria krijgt om drama's zoals in Frankrijk te voorkomen.

Bescherming van de proefpersoon is de essentie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Het gaat er om die bescherming vorm te geven, zonder de medische wetenschap onnodig te belemmeren. Daarbij kunnen risico's nooit helemaal worden uitgesloten, zoals onlangs ook aangegeven tijdens het Algemeen Overleg Medische Ethiek (Kamerstukken II 2015/16, 29 963, nr. 15, blz. 13). De WMO bevat echter heel veel waarborgen voor de veiligheid van proefpersonen. Voordat een onderzoek in Nederland mag worden uitgevoerd, zal eerst een medisch-ethische toetsing door een onafhankelijke commissie van deskundigen plaatsvinden, waarbij een onderzoeksprotocol wordt beoordeeld op veel verschillende aspecten. Zonder goedkeuring door de medisch-ethische commissie die het onderzoeksvoorstel beoordeelt, mag het onderzoek niet

plaatsvinden. Bovendien mag een goedkeuring uitsluitend worden gegeven als het voorgenomen onderzoek voldoet aan de strenge eisen die in de wet zijn opgenomen. Het gaat dan bijvoorbeeld om de voorwaarde dat het onderzoek niet op minder ingrijpende wijze kan geschieden, dat de methodologie juist is en dat de belasting en de risico's van de proefpersoon vallen binnen de zeer strenge kaders van de wet. Het nu voorliggende wetsvoorstel voegt daaraan toe dat in het onderzoeksprotocol duidelijk moet zijn aangegeven wat de belastinggraad voor de proefpersoon is. Ten slotte wijs ik op een eerdere wijziging van de WMO, die een jaar geleden aan de orde was in uw Kamer (Kamerstukken I 2014/15, 33 646, A). Met die wetswijziging is het wettelijke regime voor de melding van ernstige ongewenste voorvallen uitgebreid naar alle soorten onderzoek die onder de WMO vallen. Hierdoor kan geen onduidelijkheid meer bestaan over de regels die gelden voor het melden van ernstige ongewenste voorvallen.

De leden van deze fractie verwijzen voorts naar een artikel in het vakblad *British Journal of Clinical Pharmacology*, dat naar aanleiding van het drama in Frankrijk verscheen vorige maand waarin deskundigen pleiten voor meer voorzichtigheid bij dergelijke onderzoeksprotocollen. In de *Financial Times* van 16 maart 2016 stond hierover: "In the editorial published on Wednesday, experts from the UK and the Netherlands said a tougher process of "systematic risk assessment" was needed for all trials involving new compounds."¹ Deze leden vragen of de regering kan aangeven of en op welke wijze rekening zal worden gehouden met deze oproep bij de uitvoering van voorliggende wet.

De autoriteiten van Frankrijk hebben onderzocht wat er is mis gegaan bij het betreffende onderzoek. Bij de uitvoering van het onderzoek blijken er inschattingfouten te zijn gemaakt betreffende de ernst van de reactie in de eerste patiënt, waardoor het onderzoek langer is voortgezet dan nodig. Ook blijkt achteraf gezien dat er, vanwege de verwachte farmacologische effecten van het middel, vraagtekens gezet kunnen worden bij het toegepaste doseringsschema. Op Europees niveau, gecoördineerd door het Europese agentschap voor geneesmiddelen (EMA), vindt er nu discussie plaats welke gevolgen hieraan gegeven moeten worden.

Nederland is ook vertegenwoordigd in deze werkgroep. De werkgroep onderzoekt of bestaande richtlijnen moeten worden aangepast of dat nieuwe richtlijnen moeten komen voor dergelijke studies. De onderhavige wetswijziging is overigens uitermate strikt in de risico's die mogen worden genomen bij het houden van onderzoek met wilsonbekwamen.

Daarnaast refereren deze leden aan een passage op pagina 10 van de memorie van antwoord, waar wordt gesteld: "Omwille van de continuïteit hecht ik er aan dat de leden van de toetsingscommissies, waaronder ook de kinderarts, voor vier jaar worden benoemd. Mocht de commissie tot de conclusie komen dat niet voldoende expertise aanwezig is om een oordeel te kunnen geven over een bepaald onderzoek, kan de commissie besluiten een deskundige van buiten te vragen als aanvulling op de expertise van de zittende kinderarts. Op grond van de wet moeten toetsingscommissies in hun reglement voor dit soort situaties zorg dragen alvorens zij kunnen worden erkend door de CCMO. Daarmee is de expertise geborgd." De leden van de genoemde fractie verzoeken de regering om toe te lichten hoe de benodigde mate van expertise wordt vastgesteld en of er bij veronderstelde voldoende aanwezige expertise wel voldoende zicht is op de risico's. Ook vragen zij waarom er niet standaard een deskundige bij wordt betrokken.

De toetsingscommissie moet zelf vaststellen of ze voldoende deskundigheid heeft voor de beoordeling van een onderzoeksprotocol. Bij de vraag

¹ <http://www.ft.com/cms/s/0/5cdc7528-eacf-11e5-888e-2eadd5fbc4a4.html#axzz47CW9i3VB>.

of er voldoende deskundigheid aanwezig is, wordt meegenomen welke ervaring de leden van de commissie hebben met de behandeling van de ziekte of de omgang met de betreffende patiënten. Aangenomen kan worden dat leden van de commissie, ook indien de specifiek vereiste deskundigheid ontbreekt, over voldoende inzicht en ervaring beschikken om de risico's die gepaard kunnen gaan met het onderzoek goed in te kunnen schatten en zo nodig specifieke expertise inroepen. De werkwijze hiertoe is vastgelegd in het reglement van de METC's.

Bovendien verwijzen deze leden naar pagina 11 van de memorie van antwoord. Daar staat: "Niet-therapeutisch onderzoek houdt in dat het onderzoek niet aan de betrokken proefpersonen ten goede kan komen. Bij de keuze van een vertegenwoordiger is niet uitgesloten dat deze laat meewegen dat de proefpersoon wel enig voordeel kan ondervinden van specifieke aspecten van deelname, zoals bijvoorbeeld extra controles die onderdeel zijn van het onderzoek." Deze leden vragen of het wenselijk is dat het argument van "enig voordeel", zoals extra controles, benoemd kan worden bij gesprekken met de patiënt of vertegenwoordiger en of dan nog wel sprake is van zuiver niet-therapeutisch onderzoek. Ook wensen zij te vernemen of in protocollen kan worden opgenomen dat dergelijke "enig voordeel"-argumenten niet gehanteerd mogen worden, om patiënten of vertegenwoordigers in hun keuze niet te beïnvloeden.

Bij de besluitvorming omtrent deelname is van belang dat een compleet beeld bestaat van alle mogelijke voor- en nadelen bij deelname aan het onderzoek. De informatie moet feitelijk beschreven worden en mag geen wervend karakter hebben, omdat de proefpersoon en diens vertegenwoordiger goed moeten kunnen beoordelen op welke manier de informatie meeweegt in een besluit tot deelname. De METC ziet hierop toe bij de beoordeling van de proefpersoneninformatie. In de praktijk wordt veel aandacht geschonken aan een goede en neutrale informatievoorziening bij de toetsing. Ook ziet de METC erop toe dat een studie niet onterecht wordt aangemerkt als een niet-therapeutisch onderzoek, waarbij de commissie alle handelingen en onderdelen van het onderzoek in ogenschouw neemt. Dat er in gesprekken naar voren komt dat er bijvoorbeeld extra controles plaatsvinden, vind ik niet bezwaarlijk, omdat dit mee kan wegen in de beslissing. Sommige patiënten zullen extra controles mogelijk als een voordeel beschouwen, terwijl anderen het als een nadeel zullen zien vanwege de extra tijdsinvestering die daarmee gemoeid is. Het blijft echter aan de proefpersoon om te beoordelen in hoeverre dergelijke aspecten voor hem van belang zijn. Als er sprake is van een wilsonbekwame proefpersoon, is het de vertegenwoordiger die dergelijke zaken moet afwegen namens de proefpersoon.

Ten slotte stellen de leden van de fractie van de PVV dat een aantal Nederlandse ziekenhuizen een project start genaamd Centre for Personalized Cancer Treatment, afgekort CPCT, om bij kankerpatiënten stukjes van tumoren weg te nemen en de DNA-codes daarvan op te slaan in een centrale database. Hierbij kan sprake zijn van belastende operaties, aldus deze leden. Zij citeren het Eindhovens Dagblad (ED) van 15 april 2016: "Dat betekent dat hij nu aan patiënten moet vragen om soms belastende onderzoeken te ondergaan waar zij zelf waarschijnlijk niet meer van kunnen profiteren. Immers, sommige tumoren zitten zo diep in het lichaam dat die alleen met een operatie bereikt kunnen worden."² Deze leden vragen de regering om te verduidelijken of dit voorbeeld van toepassing kan zijn binnen het criterium van "minimale risico's en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling".

² <http://www.ed.nl/extra/gezondheid/mmc-veldhoven-zet-stap-naar-revolutie-in-bestrijding-van-kanker-poll-1.5925020>.

Het artikel in het Eindhovens Dagblad betreft een studie naar de genetische structuur van tumoren. Bij een dergelijke studie is, zover ik kan beoordelen, geen reden om kinderen of wilsonbekwame proefpersonen van zestien jaar of ouder te betrekken, aangezien het mogelijk is dit onderzoek uit te voeren bij patiënten die zelf toestemming kunnen geven. Als dat het geval is, mag het onderzoek met deze groep niet plaatsvinden. Daarnaast is het, vanwege de relatieve aard van het criterium "minimale risico's en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling", buiten de context van een onderzoeksprotocol niet aan te geven in hoeverre bepaalde handelingen al of niet aanvaardbaar zijn.

SP-fractie

De leden van de SP-fractie vragen de regering in reactie op de memorie van antwoord voor welk probleem dit wetsvoorstel een oplossing is. Zij verzoeken om een grondiger onderbouwing van het probleem en vragen waarop de regering precies baseert dat dit een probleem is.

Een commissie onder voorzitterschap van prof. mr. J.E. Doek heeft in november 2009 haar advies getiteld 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland' aangeboden. De commissie geeft in het advies aan dat bij medisch-wetenschappelijk onderzoek bescherming van kinderen noodzakelijk is. Aan de andere kant vindt zij dat de huidige norm belemmeringen opwerpt voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen, waardoor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden en geneesmiddelen voor deze groep achterblijft (Kamerstukken II 2010/11, 32 500 XVI, nr. 129). Aanleiding voor het instellen van de commissie vormden signalen van de CCMO, die hier ook al op gewezen had in haar jaarverslag van 2006. Een van de problemen die de Commissie Doek constateerde, is dat in de huidige zorgpraktijk vaak off-label en ongeregistreerde medicatie aan kinderen wordt voorgeschreven. Vanwege het belang van de kwaliteit van de gezondheidszorg voor kinderen, is het nodig dat onderzoek bij kinderen in voldoende mate mogelijk is. Voor het kabinetstandpunt over het advies verwijs ik graag naar mijn brief van 11 maart 2011 aan de Tweede Kamer (Kamerstukken II 2010/11, 32 500 XVI). Het advies van de Commissie Doek heeft de aanleiding gevormd voor het nu voorliggende wetsvoorstel.

Ook vragen zij of de regering onderzoek heeft laten doen naar de staat van het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland en zo ja, wat hiervan de uitkomst was.

Het onderzoek waarnaar deze leden verwijzen, is inderdaad uitgevoerd door de hierboven besproken Commissie Doek. De Commissie Doek concludeerde dat de absolute eis van verwaarloosbaar risico en minimale bezwaren zoals geformuleerd in de WMO restrictief werkt en dat sommige Nederlandse onderzoekers aangeven hun onderzoeksvoorstel niet in te dienen omdat zij, al dan niet terecht, menen dat dit toch niet zal worden goedgekeurd. In haar rapport geeft deze commissie ook aan 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".³

Voorts vragen deze leden de regering of er bewijs voor is dat er onderzoeksvoorstellen zijn afgewezen enkel op grond van het criterium "minimaal

³ Commissie Doek, *Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen* (2009) blz. 35. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2009/11/26/advies-commissie-doek>.

risico en minimale belasting". Zo ja, om hoeveel onderzoeken gaat dit dan in de afgelopen 7 jaar, zo vragen zij. Daarnaast wensen zij te vernemen hoeveel onderzoeksvoorstellen er gedaan zijn in de afgelopen 7 jaar, en hoeveel van die onderzoeksvoorstellen op andere gronden zijn afgewezen. Mocht deze informatie niet voor de periode van 7 jaar bekend zijn, dan zouden de leden van deze fractie deze informatie graag ontvangen voor de periode waarin dat wel bekend is.

De CCMO heeft tussen 2009 en 2015 91 niet-therapeutische protocollen met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen beoordeeld. Hiervan zijn er 32 afgewezen, waarvan 3 puur vanwege de niet-minimale risico's en belasting. Bij veel van de andere protocollen was dit weliswaar een afwijsggrond, maar niet de enige, en was er bijvoorbeeld eveneens sprake van een niet deugdelijke opzet van het onderzoek. Dergelijke aantallen zijn overigens lastig te duiden. Het is immers niet mogelijk te beoordelen of afgekeurde protocollen waarbij in de afweging de huidige norm van "minimaal risico en minimale belasting" mede van belang was, wel goedgekeurd zouden zijn als de nieuw voorgestelde norm van toepassing zou zijn geweest. Daarbij kwam in het rapport van de Commissie Doek naar voren, zoals hierboven ook al is genoemd, dat sommige Nederlandse onderzoekers aangeven hun onderzoeksvoorstel niet in te dienen omdat zij, al dan niet terecht, menen dat dit toch niet zal worden goedgekeurd, omdat de extra eis van minimale risico's en belasting vaak een goedkeuring in de weg staat.

Daarnaast vragen deze leden of de regering de staat van de infrastructuur voor het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland heeft onderzocht. Zo ja, wat was de uitkomst van dit onderzoek, zo wensen deze leden te vernemen. Ook vragen de leden van de genoemde fractie of de infrastructuur voor het kindergeneeskundig onderzoek in het buitenland is vergeleken met de infrastructuur voor het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland. Zo ja, wat zijn de uitkomsten van dit onderzoek, vragen zij. Bovendien vragen deze leden waarom de regering ervoor kiest om het criterium "minimaal risico en minimale belasting" te verruimen, in plaats van het verbeteren van de infrastructuur voor kindergeneeskundig onderzoek.

Naar mijn weten is er geen recent onderzoek naar de staat van de infrastructuur voor het kindergeneeskundig onderzoek in Nederland. In het hierboven aangehaalde rapport van de Commissie Doek is wel een vergelijking gemaakt van de regelgeving die in omringende landen geldt. Hieruit werd geconcludeerd dat in Nederland de wetgeving restrictiever is dan in de omringende landen. De reden om het criterium "minimaal risico en minimale belasting" te verruimen, is omdat daarvan bekend is dat het als restrictief wordt ervaren. De Commissie Doek heeft geconcludeerd dat deze restrictie niet strookt met het belang van vooruitgang van de geneeskunde in Nederland. In dit verband moet ook worden gewezen op de totstandkoming van de EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De maatstaf die onderdeel uitmaakt van het nu aan de orde zijnde wetsvoorstel komt overeen met de maatstaf die in de verordening is opgenomen voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen en die zal gaan gelden in alle lidstaten van de Europese Unie. Een wetsvoorstel om die verordening uit te voeren is op dit moment aanhangig bij de Tweede Kamer (Kamerstukken II 2015/16, 34 429, nrs. 1-3).

Voorts vragen de leden van de SP-fractie de regering toe te lichten waar het criterium "minimaal risico en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de betrokkene" vandaan komt. Wie heeft het criterium bedacht en welke basis kan voor het criterium worden gevonden in de wetenschappelijke literatuur, zo wensen zij te vernemen.

Het criterium "minimaal risico en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de betrokkene" is opgenomen in artikel 32, eerste lid, van de EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Bij het vaststellen van dit criterium stond het belang van specifieke bescherming van kwetsbare proefpersonen voorop, zo is aangegeven in de overwegingen bij de verordening. Het betreft een nieuw criterium, zodat daarover nog geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar was bij het verschijnen van de verordening.

Deze leden verwijzen voorts naar pagina 5 van de memorie van antwoord, waar staat dat de verschillende belangen in zowel de nieuwe EU-verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik als het wetsvoorstel zorgvuldig zijn afgewogen. Zij verzoeken de regering om deze belangenafweging te reproduceren, zodat de Eerste Kamer kennis kan nemen van de zorgvuldigheid van deze belangenafweging.

In de kern gaat het in dit wetsvoorstel om de vraag in hoeverre het belang van de minderjarige of wilsonbekwame proefpersoon (die zelf geen toestemming kunnen geven voor deelname aan onderzoek) enerzijds, en het belang van de ontwikkeling van de geneeskunde anderzijds, moeten worden afgewogen. In hoeverre mogen deze proefpersonen worden betrokken bij onderzoek dat tot doel heeft het verwerven van nieuwe wetenschappelijke inzichten op het gebied van de geneeskunde, gericht op voordelen voor de groep van die proefpersonen? Deze belangenafweging is ook weergegeven in het kabinetsstandpunt naar aanleiding van het rapport van de Commissie Doek (Kamerstukken II 2010/11, 32 500 XVI, nr. 129, blz. 6), waarin ik mede namens de Minister van Veiligheid en Justitie heb aangegeven dat 'ik groot belang [hecht] aan de vooruitgang van de geneeskunde voor kinderen. Vooruitgang is uiteindelijk ook in het belang van het individuele kind. Ik wil daarbij de [...] risico's niet uit het oog [...] verliezen.' De Commissie Doek heeft daarbij ook gewezen op het feit dat kinderen soms altruïstische motieven hebben. Daarom merkte zij op dat 'een kind zou naast een object van zorg en bescherming [ook zou] moeten worden gezien als een subject met eigen opvattingen en gevoelens' (blz. 26).

Bovendien vragen de leden van de fractie van de SP wie toetst of de risico's en de belasting geminimaliseerd zijn en de proportionaliteitsafweging positief uitvalt. Is dit de onderzoeker, zo vragen zij.

De taken waarnaar de leden van de SP-fractie verwijzen, zijn een verantwoordelijkheid van de erkende medisch-ethische toetsingscommissie die het onderzoeksprotocol – voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek - beoordeelt. Het onderzoek mag pas aanvangen nadat het door die commissie positief is beoordeeld.

Op pagina 2 van de memorie van antwoord staat dat de medisch-ethische toetsingscommissie (METC), als daar aanleiding voor is, er ook op toeziet dat voorkomen wordt dat kinderen die het onderzoek als meer dan minimaal belastend ervaren in een dergelijke studie geïncorporeerd worden. De leden van de fractie van de SP wensen te vernemen wanneer de regering van mening is dat hiertoe aanleiding is. Daarnaast vragen zij wat de minister bedoelt met "ook", naast wie.

Het is denkbaar dat psychisch kwetsbare kinderen door een eerdere slechte ervaring met een ingreep angstig zijn geworden voor deze ingreep. Met name bij invasieve ingrepen bestaat dat risico en zal daar rekening mee gehouden worden. Naast de toetsingscommissie is het uiteraard de verantwoordelijkheid van de uitvoerder van het onderzoek om er voor te zorgen dat de juiste proefpersonen in het onderzoek worden betrokken. Een onderdeel daarvan vormt het nagaan dat

de proefpersonen, waar het gaat om niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige of wilsonbekwame personen, de deelname aan de studie niet als meer dan minimaal belastend ervaren.

Daarnaast vragen deze leden om een reactie op de vraag of het naar de mening van de regering denkbaar is dat met de aangepaste norm in het kader van een onderzoek de volgende handelingen kunnen plaatsvinden: een lumbaalpunctie, een arteriële punctie, afname van urine met een suprapubische katheter, een beenmergaspiratie, de toepassing van oxidatie bij een MRI, de toepassing van contrastmiddelen daarbij, de toepassing van een pet-scan met radioactieve stoffen, de toepassing van een paracentese (gaatje in het oor), de inzet van een nasogastrische tube, de toepassing van een umbilicale katheter (via navel) (gezien de ernstige complicaties die daarbij kunnen optreden), het uitvoeren van een ct-scan, de toepassing van een hartkatheterisatie, chirurgische ingrepen, meer in bijzonder de afname van extra weefsel bij een geplande ingreep, een endoscopie, het onthouden van essentiële standaardmedicatie, de toepassing van anesthesie, onderzoek met instabiele isotopen, elektrofyysiologische stimulatie en het longfunctietesten en zo ja, welke.

Het is, vanwege de relatieve aard van het criterium "minimaal risico en minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de betrokkene", niet mogelijk om buiten de context van een studieprotocol aan te geven of een handeling aanvaardbaar is. Zo zullen de handelingen in bovenstaande opsomming bij een gezonde vrijwilliger veelal niet aanvaardbaar zijn, terwijl het denkbaar is dat dezelfde handeling bij een patiënt die in het kader van zijn behandeling al gewend is deze te ondergaan, wel aanvaardbaar kan zijn. Handelingen als een endoscopie, hartkatheterisatie, chirurgische ingrepen onder anesthesie en het onthouden van essentiële standaardmedicatie zijn overigens interventies met een zodanig hoge belasting dan wel kans op schade dat deze alleen aanvaardbaar lijken bij therapeutisch onderzoek, mits ook voldaan is aan de andere vereisten vanuit de WMO. In de proportionaliteitsafweging zijn bovendien niet alleen de risico's en belasting van belang, maar ook andere factoren, waaronder bijvoorbeeld de huidige behandelopties en het te verwachten algemeen nut van het onderzoek. De inschatting of is voldaan aan de eis van proportionaliteit zal gemaakt worden door een erkende toetsingscommissie of de CCMO. Hierbij zal de toetsingscommissie rekening houden met het toetsingskader dat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in samenspraak met de Nederlandse Vereniging van medisch-ethische toetsingscommissies (NVMETC) ontwikkelt om nadere invulling te geven aan de nieuwe norm.

Deze fractieleden vragen ook of een proefpersoon zich tussentijds uit eigen beweging nog mag onttrekken aan het onderzoek. Ook vragen zij wie de belangen van de minderjarige en de wilsonbekwame behartigt gedurende het onderzoek.

Proefpersonen en personen die bevoegd zijn om namens (minderjarige of wilsonbekwame) proefpersonen toestemming te geven, kunnen op ieder moment en zonder opgaaf van redenen hun toestemming intrekken. Na intrekking van de toestemming mag het onderzoek niet meer met de betrokkene worden uitgevoerd. De vertegenwoordiger van de proefpersoon is ook degene die de belangen van de betrokkene behartigt. Zo moet de onderzoeker de vertegenwoordiger op de hoogte houden van het verloop van het onderzoek (artikel 11, derde lid). Naast de rol van de vertegenwoordiger bepaalt de wet dat in het geval de minderjarige of wilsonbekwame proefpersoon zich verzet tegen deelname aan het onderzoek, het onderzoek met de betrokkene niet zal plaatsvinden.

Deze leden verwijzen voorts naar pagina 3 van de memorie van antwoord, waar staat dat de inschatting of risico's en belasting acceptabel zijn, allereerst een verantwoordelijkheid is van de verrichter van het onderzoek zelf. Vervolgens is het een taak van de toetsingscommissies om bij de beoordeling van het protocol erop toe te zien dat het voorstel van de verrichter in lijn is met de wettelijke vereisten, zo stellen zij. Het zwaartepunt zou toch moeten liggen bij de toetsing door de commissie en niet bij de toetsing door de uitvoerder, vragen deze leden. Immers, de uitvoerder kan eigenbelang hebben bij het slagen van het onderzoek, wat niet altijd in het belang van de proefpersoon hoeft te zijn, zo stellen zij.

De toetsingscommissies beoordelen onderzoeksprotocollen die door verrichters van onderzoek ter beoordeling worden voorgelegd. Een toetsingscommissie mag alleen een onderzoeksprotocol goedkeuren als dat voldoet aan de wettelijke eisen, waaronder de eisen over de risico's voor en de belasting van de proefpersoon. Zoals hierboven reeds werd aangegeven, is een positieve beoordeling een vereiste om met het onderzoek te mogen beginnen. Daarom zou, om met de leden van de SP te spreken, kunnen worden gezegd dat het 'zwaartepunt' ligt bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol door een toetsingscommissie.

Ook refereren deze leden aan de op pagina 4 van de memorie van antwoord genoemde documenten, die – anders dan het Mensenrechtencomité accepteert op basis van artikel 7 van het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke Rechten (IVBPR) – toestaan dat niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarig wilsonbekwamen in bijzondere omstandigheden toelaatbaar moet worden geacht, aldus de regering. De leden van de fractie van de SP wensen te vernemen of het onderhavige wetsvoorstel niet verder gaat dan "onder bijzondere omstandigheden".

Het uitgangspunt in de WMO is en blijft 'nee, tenzij': niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen is in beginsel verboden, tenzij het voorgenomen onderzoek valt binnen de strikt geformuleerde uitzondering. Bovendien mag dergelijk onderzoek alleen plaatsvinden als het onderzoek niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht. Daarom kan worden geconcludeerd dat het bij dergelijk onderzoek gaat om 'bijzondere' omstandigheden.

Bovendien vragen deze leden naar aanleiding van een passage op pagina 7 van de memorie van antwoord, waar wordt gemeld dat een onderzoek waarbij sprake is van zeer hoge risico's, zoals kans op blijvende schade, in alle gevallen niet uitgevoerd mag worden, ongeacht het wetenschappelijk belang, of dit dan wel mag bij onderzoek met hoge risico's of risico's. Ook wensen zij te vernemen wat wordt verstaan onder zeer hoge risico's en wat het verschil is met hoge risico's. Daarnaast willen zij weten hoe dit zich verhoudt tot het voor gestelde criterium.

Zoals ik aangegeven heb over de mogelijke extra belasting door het onderzoek die in het kader van het nieuwe criterium mogelijk is, zal dit alleen gaan om procedures waarmee zieke kinderen of zieke meerderjarige wilsonbekwamen in het kader van hun eerdere behandeling of diagnostiek al ervaring hebben. Daarom is een onderzoek waarbij het risico bestaat op blijvende schade niet goed denkbaar. Er is echter niet een vast afkappunt wanneer risico's en belasting al of niet aanvaardbaar zijn. Bij de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt een afweging gemaakt tussen het nut aan de ene kant en de risico's en belasting aan de andere kant. De inschatting of is voldaan aan de eis van proportionaliteit zal gemaakt worden door een erkende toetsingscommissie.

Het vereiste geldt, aldus de leden van de genoemde fractie, dat het onderzoek niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht, zo staat op pagina 6 van de memorie van antwoord. Baby's en zwaar dementerenden kunnen hun medewerking niet verlenen, zo stellen zij. Door desondanks zonder hun toestemming niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek op hen te verrichten, wordt toch juist afbreuk gedaan aan hun rechten, zoals de Commissie Doek opmerkte, zo vragen zij de regering.

Proefpersonen die jonger zijn dan zestien jaar en meerderjarige wilsonbekwamen kunnen, zoals deze leden suggereren, niet zelf 'geïnformeerde toestemming' geven voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Niettemin kunnen ze, onder de strikte voorwaarden die zijn opgenomen in de huidige WMO en in het nu voorliggende wetsvoorstel, als proefpersoon worden betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. In die gevallen worden hun belangen behartigd door hun vertegenwoordigers, die onder meer toestemming zullen moeten geven namens de persoon die aan hun zorg is toevertrouwd. Ook dan mogen personen die jonger zijn dan zestien jaar en meerderjarige wilsonbekwamen uitsluitend als proefpersoon bij onderzoek worden betrokken, als is voldaan aan de wettelijke waarborgen voor de belangen van de proefpersoon.

De leden van de SP-fractie hebben eerder te kennen gegeven van oordeel te zijn dat de verruiming van de mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek met kinderen en wilsonbekwamen, voor zover hiertoe al zou moeten worden overgegaan, dan toch in elk geval toch beperkt zou moeten blijven tot wetenschappelijk en/of maatschappelijk zeer belangrijk onderzoek. Naar aanleiding daarvan hebben zij de regering gevraagd of zij deze opvatting deelt en zo ja, waarom deze eis niet uitdrukkelijk in het wetsvoorstel is neergelegd. Hoewel deze vraag op pagina 7 van de memorie van antwoord wordt herhaald, blijft het antwoord vervolgens uit, zo stellen deze leden. Graag krijgen de leden van de SP-fractie alsnog een reactie van de regering.

Het samenstel van regels uit de WMO heeft tot gevolg dat slechts in bijzondere situaties minderjarigen of meerderjarige wilsonbekwamen als proefpersoon bij medisch-wetenschappelijk onderzoek kunnen worden betrokken, zoals is betoogd op pagina 8 van de memorie van antwoord. Daarom is het niet nodig om de opvatting van de leden van de SP-fractie als uitdrukkelijke eis in de WMO op te nemen.

Voorts vragen deze leden hoe ouders de vermoedelijke wil van hun minderjarige kind, bijvoorbeeld een baby, kunnen bepalen. Ook wensen zij te vernemen hoe vertegenwoordigers dit kunnen vaststellen bij zwaar dementerenden of zwaar gehandicapten die zelf niet meer in staat zijn hun wil te bepalen. Daarnaast vragen deze leden de regering hoe kan worden uitgesloten dat ouders/vertegenwoordigers zich bij hun keuze laten leiden door bijvoorbeeld de angst dat bij weigering een baby de benodigde goede zorg wordt onthouden.

Bij personen die niet meer in staat zijn om hun wil te bepalen en bij baby's zullen degenen die aangewezen zijn om toestemming te geven voor een onderzoek (de vertegenwoordiger respectievelijk de ouders of voogd) de belangen van de baby of wilsonbekwame behartigen. Het gaat er daarbij om in een dergelijke situatie, op basis van bijvoorbeeld de band met de baby of wilsonbekwame en de kennis die de vertegenwoordigers daardoor hebben, invulling te geven aan deze afweging. In de algemene brochure voor proefpersonen, die gratis verstrekt wordt door het ministerie van VWS, wordt benadrukt dat als een kind of wilsonbekwame niet deelneemt aan een medisch wetenschappelijk onderzoek, hij nog altijd de behandeling ontvangt die hij anders ook zou krijgen. Ook de informatievoorziening aan de ouders en

vertegenwoordigers van het specifieke onderzoek dient neutraal te zijn. Hier wordt, zoals hierboven is aangegeven, zeer kritisch bij de beoordeling door de medisch-ethische toetsingscommissies op gelet.

Ten slotte wensen de leden van de SP-fractie een reactie op de stelling dat een vertegenwoordiger die geen toestemming wil verlenen voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek, niet enkel en alleen om die reden uit de ouderlijke macht/mentorschap kan worden ontzet.

De wet schrijft voor in welke gevallen het ouderlijk gezag kan worden beëindigd. Het kan onder andere gaan om gevallen waarin de ouder het gezag misbruikt. Onder normale omstandigheden ligt het niet voor de hand dat een ouder uit het gezag ontheven wordt als gevolg van de enkele weigering om (plaatsvervangende) toestemming te geven voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Omdat deelname aan wetenschappelijk onderzoek in beginsel een altruïstisch karakter heeft, is niet denkbaar dat een rechter het afzien van deelname zo zwaar zal wegen dat dit basis kan vormen voor het beëindigen van het ouderlijk gezag. Het is aan de rechtbank om hierover te oordelen in een concreet geval.

Met bovenstaande antwoorden hoop ik de vragen van de fracties van D66, de PVV en de SP voldoende te hebben beantwoord.

De minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers