

Wetsvoorstel 33 508: wijziging Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO)

Aan een jarenlange discussie over verruiming van de WMO om meer niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen mogelijk te maken, is recentelijk een einde gekomen. Per 1 maart 2017 is de WMO op dit punt ingrijpend gewijzigd. Tegelijkertijd werd de leeftijdsgrens om zelfstandig te beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek verlaagd van achttien naar zestien jaar. In dit essay wordt in paragraaf 1 ingegaan op deze twee belangrijke wijzigingen waarna in paragraaf 2 de achtergrond waartegen deze wijzigingen tot stand zijn gekomen verder uitgediept wordt. Tot slot wordt in paragraaf 3 afgesloten met een beschouwing en een blik op de toekomst. Voor de lezer met interesse in het onderwerp maar met beperkte tijd, volstaat het lezen van paragraaf 1 en 3, al is het hele essay uiteraard lezenswaardig.

§ 1. Wijzigingen

Op 25 oktober 2016 stemde de Eerste Kamer, op de Partij van de Dieren na, in met wetsvoorstel 33 508.¹ Tegelijkertijd met de verruiming van de wet op het punt van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen zijn enkele compenserende maatregelen in de wet verankerd om de bescherming van deze specifieke groepen proefpersonen te waarborgen.

§ 1.1. Verruiming mogelijkheden niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen

Ten eerste is het criterium dat specifiek invulling geeft aan het vereiste van proportionaliteit bij niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen, gewijzigd. Dit criterium komt overeen met het criterium dat is neergelegd in art. 32 lid 1 onder g sub ii van Verordening 536/2014/EG.^{2 3}

Het nieuwe criterium is neergelegd in art. 3 lid 1 onder g WMO en houdt in dat de bevoegde toetsingscommissie slechts een positief oordeel over het onderzoeksprotocol kan geven indien "het onderzoek *slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening*

¹ Stb. 2016, 424. Te raadplegen via: <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/dossier/33508/stb-2016-424?resultIndex=1&sorttype=1&sortorder=4>

² Dit criterium is voor meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen neergelegd in art. 31 lid 1 onder g sub ii van de Verordening.

³ De Verordening ziet op klinisch geneesmiddelenonderzoek en leidt ertoe dat, door de introductie van een nieuw toetsingssysteem, de WMO en de Geneesmiddelenwet hiertoe aangepast moeten worden. Op 21 maart jl. stemde de Eerste Kamer in met wetsvoorstel 34 429, dat voorziet in deze wijzigingen. Op 25 maart 2017 publiceerde de Europese Commissie Uitvoeringsverordening (EU) 2017/556, te raadplegen via <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0556&from=EN>.

De bespreking van deze wijzigingen en de uitvoeringsverordening valt buiten het bereik van dit artikel. Voor enkele korte opmerkingen hierover, zie de website van de CCMO: <http://www.ccmo.nl/nl/europese-verordening>.

van de proefpersoon (*cursivering MR*) in het geval van wetenschappelijk onderzoek dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen, met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake;”.

Daarmee is het ‘nee, tenzij’-uitgangspunt definitief verlaten en is het ‘ja, mits’-uitgangspunt daarvoor in de plaats gekomen, wat met recht een paradigmaverschuiving kan worden genoemd. De absolute bovengrens van ‘verwaarloosbare risico’s en minimale bezwaren’ uit het oude art. 4 lid 1, tweede volzin, WMO, is daarmee verlaten. Het nieuwe criterium kent nog steeds een bovengrens, namelijk ‘minimaal risico en minimale belasting’, maar heeft een relatief karakter gekregen door de koppeling van de risico’s en belasting aan de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon. Onder ‘standaardbehandeling’ wordt overigens ook verstaan een behandeling gericht op symptoombestrijding. Er moet voortaan dus gedifferentieerd worden naar verschillende aandoeningen en behandelingen. Dit maakt dat de omstandigheden waarin de proefpersoon verkeert, worden meegewogen bij de beoordeling van het onderzoek. Het nieuwe criterium zorgt ervoor dat er meer ruimte ontstaat voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen. Tegelijkertijd kunnen de risico’s en bezwaren afhankelijk van de standaardbehandeling voor de aandoening van de proefpersoon aanzienlijk hoger zijn dan tot nu toe acceptabel was. Indien er geen standaardbehandeling is kan, volgens het nieuwe art. 3 lid 2 WMO⁴, ook onderzoek dat een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt gezien de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon doorgang vinden. In het gewijzigde art. 4 WMO is nu enkel nog een verbodsbepaling opgenomen voor niet-groepsgebonden niet-therapeutisch onderzoek met proefpersonen die de leeftijd van zestien jaar nog niet hebben bereikt en wilsonbekwamen.

§ 1.2. *Verlaging leeftijdsgrens zelfstandig beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek*

De tweede grote wijziging betreft het verlagen van de leeftijdsgrens om zelfstandig te beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek van achttien naar zestien jaar. Hierdoor is deze leeftijdsgrens gelijkgetrokken met de leeftijdsgrens zoals opgenomen in de WGBO met betrekking tot het zelfstandig aangaan van een behandelingsovereenkomst en het geven van *informed consent*. De voornoemde wijziging werd in 2009 door de Commissie Doek aanbevolen. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) had vooraf een positief advies aan de minister gegeven over de leeftijdsverlaging. Aldus de NVK waren er weinig cognitieve verschillen tussen zestien-, zeventien- en achttienjarigen en waren zij in staat om keuze op hetzelfde niveau te overzien. Omdat de leeftijd voor het geven van zelfstandige toestemming is verlaagd, is een nieuw toetsingscriterium ingesteld in art. 3 lid 1 onder g WMO.⁵ Beoogd is te voorkomen dat omwille van financiële argumenten een minderjarige proefpersoon tot deelname aan onderzoek besluit.

⁴ Conform het amendement van Dijkstra-Rutte, *Kamerstukken II*, 2015-16, nr. 20.

⁵ Conform het amendement Dik-Faber, *Kamerstukken II*, 2015-16, nr. 21.

§ 1.3. *Compenserende maatregelen*

Van meet af aan heeft de minister in het geval van een verruiming van de wet een aantal wettelijk vast te leggen compenserende maatregelen voor ogen gehad.

In art. 3 lid 1 onder c WMO is, zoals de Commissie Doek in 2009 al bepleitte, de zinsnede toegevoegd: "(..), waarbij mede in aanmerking worden genomen de omstandigheden waarin personen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort, verkeren." Het verplicht definiëren en permanent controleren van de risico's en bezwaren is opgenomen in art. 10a lid 2 WMO. In art. 3 lid 1 onder j WMO is opgenomen dat in het onderzoeksprotocol duidelijk aangeven moet zijn wat de belastinggraad is voor de proefpersonen en in hoeverre het onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen. De eis dat een kinderarts zitting heeft in de CCMO en in een METC als deze een onderzoeksprotocol voor onderzoek met minderjarige proefpersonen toetst is vastgelegd in art. 14 lid 2 respectievelijk art. 16 lid 2 WMO.

Naast de voornoemde wettelijk vastgelegde compenserende maatregelen heeft de NVK, op verzoek van de minister, ter bescherming van de minderjarige proefpersoon de richtlijn 'Zorgvuldigheidscriteria rondom onderzoek met kinderen' ontwikkeld.⁶ Daarnaast is ook de 'Gedragscode bij verzet van kinderen tijdens medisch-wetenschappelijk onderzoek' herzien.⁷

§ 2. *Achtergrond van de discussie over verruiming*

Aan de hiervoor besproken wetswijziging ging een lange en uitgebreide discussie vooraf.

§ 2.1. *CCMO*

In 2006 waarschuwde de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in haar jaarverslag⁸ voor de gevolgen van het verplicht moeten afwijzen van niet-therapeutisch⁹ (vroege fasen geneesmiddelen-) onderzoek met minderjarigen door de destijds geldende wetgeving. De CCMO benadrukte de noodzaak tot het doen van dergelijk onderzoek bij minderjarigen en waarschuwde voor de onwenselijkheid van

⁶ De richtlijn is niet online te raadplegen via de website van de NVK. Ondanks herhaald verzoek heeft de NVK geen inzicht kunnen verschaffen in het al dan niet bestaan van de richtlijn.

⁷ Op de website van de NVK is de gedragscode uit 2001 te vinden. Helaas heeft ook op dit punt de NVK, ondanks herhaald verzoek, geen inzicht kunnen verschaffen in het al dan niet bestaan van een herziene versie van de gedragscode.

⁸ Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, *Jaarverslag 2006*, Den Haag: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, 2007, p. 19-21.

⁹ Onder niet-therapeutisch onderzoek wordt onderzoek verstaan waarvan dat niet aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen. Het gaat dan bijvoorbeeld om fase-I-geneesmiddelenonderzoek, waarbij de farmacokinetiek wordt onderzocht.

de ontstane praktijk van het *off-label en unlicensed* voorschrijven van geneesmiddelen aan minderjarigen. De CCMO wilde een discussie over verruiming op gang brengen, waarin zij overigens geslaagd is.¹⁰

§ 2.2. Commissie Doek

In 2007 werd vervolgens de Commissie Doek in het leven geroepen die in 2009 advies uitbracht. De Commissie Doek benadrukte dat de vooruitgang van de kindergeneeskunde door de wettelijke regeling beperkt werd. In art. 4 lid 1 WMO was een verbodsbepaling neergelegd die inhield dat onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen niet was toegestaan, tenzij aan twee vereisten werd voldaan. Het onderzoek moest groepsgebonden zijn en de risico's moesten verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal. Dit laatste vereiste, dat een specifieke invulling was van de eis van proportionaliteit, hield een absolute bovengrens in. Bij de beoordeling van risico's en bezwaren speelde de omstandigheden waarin de proefpersoon verkeerde, geen rol. Risico's mochten niet groter zijn dan die verbonden aan het dagelijks leven in een redelijk veilige omgeving of dan die welke, blijkens de dagelijkse verrichtingen in de gezondheidszorg, als verwaarloosbaar aan te merken waren. Daarbij dacht de wetgever bijvoorbeeld aan de niet noemenswaardige risico's die verbonden zijn aan bloedafname. Wat betreft de bezwaren gold dat de handelingen die de proefpersoon moest ondergaan alles bij elkaar opgeteld niet ingrijpend mochten zijn. Daarbij mocht het dagelijks leven van de proefpersoon door het onderzoek slechts beperkt worden verstoord en de belasting in de zin van pijn die van bijvoorbeeld een prik voor bloedafname niet overschrijden.

Dit nee, tenzij-uitgangspunt, met de absolute bovengrens van 'minimale risico's en verwaarloosbare bezwaren', maakte veel niet-therapeutisch vroege fasen geneesmiddelenonderzoek onmogelijk omdat de risico's nooit minimaal en de bezwaren nooit verwaarloosbaar waren. Belangwekkend onderzoek waarbij sprake was van risico's en bezwaren die iets boven de absolute bovengrens uitkwamen, kon geen doorgang vinden. De CCMO worstelde met het verplicht afwijzen van dergelijk onderzoek. Bovendien begon de industrie Nederland te vermijden bij het doen van onderzoek, omdat in andere Europese landen de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG anders was en daar meer wettelijke ruimte geboden werd.

De Commissie Doek adviseerde om die reden het nee, tenzij-uitgangspunt los te laten en te kiezen voor een ja, mits-uitgangspunt. In principe moest niet therapeutisch-wetenschappelijk onderzoek toegestaan zijn, mits aan een aantal voorwaarden werd voldaan. De Commissie Doek adviseerde verder de leeftijdsgrens voor het zelfstandig beslissen over deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek te verlagen van achttien naar zestien jaar, om zo aansluiting te vinden bij de leeftijdsgrenzen in de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO).

¹⁰ In de medische literatuur verscheen bijvoorbeeld het artikel 'De dupe van beschermende regels. Verruim de voorwaarden voor fase-I-onderzoek met kinderen', *Medisch Contact* 2007, aflevering 29-30, p. 1248-1250. Ook van Verschuur en Zwaan verscheen een artikel, 'Nederland kan niet achterblijven. Fase-I-onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker', *Medisch Contact* 2007, aflevering 21, p. 942-945.

Op het rapport van de Commissie Doek volgde een uitgebreide discussie. De vooruitgang van de kindergeneeskunde werd als belangrijk ervaren, maar deze vooruitgang moest niet ten koste gaan van individuele, kwetsbare en zieke minderjarige patiënten. Hoewel veel onderzoekers, artsen en patiëntenverenigingen voor verruiming waren door het nee, tenzij-uitgangspunt los te laten, was er ook kritiek op het door de Commissie Doek voorgestelde ja, mits uitgangspunt.¹¹ In de medische en gezondheidsrechtelijke literatuur werd bepleit vast te houden aan het nee, tenzij-uitgangspunt en de absolute bovengrens. In uitzonderlijke gevallen kon, voor zeer belangrijk onderzoek, een '*minor increase over minimal risk*' door de CCMO worden toegestaan.¹²

§ 2.3. *Reactie van de minister van VWS*

De minister van VWS gaf aan de aanbeveling van de Commissie Doek een ja, mits-uitgangspunt in de wet vast te leggen, niet over te nemen. De bescherming van het kind moest volgens de minister nog steeds uitgangspunt blijven en als signaal worden afgegeven. Een ja, mits-uitgangspunt paste daar aldus de minister niet bij. Tegelijkertijd zag de minister in dat er een wettelijke verruiming mogelijk moest worden gemaakt. Een verbodsbepaling bleef uitgangspunt, maar de absolute van het criterium van 'verwaarloosbare risico's en minimale bezwaren' moest komen te vervallen. Gelijktijdig met de wettelijke verruiming zouden compenserende maatregelen moeten worden getroffen zodat de minderjarige proefpersoon voldoende beschermd zou blijven. Een van die maatregelen was, conform het advies van de Commissie Doek, bij de beoordeling van het onderzoeksprotocol mede in aanmerking te nemen de omstandigheden waarin personen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort, verkeren. Wat betreft de minister konden deze compenserende maatregelen overigens ook uit niet wettelijke maatregelen bestaan, zoals richtlijnen en gedragscodes.¹³

¹¹ Bijvoorbeeld van Engberts en Koster-Reidsma in het preadvies voor de Vereniging voor Gezondheidsrecht in 2010 (p.83-96), van Westra in het artikel 'Wetenschappelijk onderzoek met kinderen: maak de regels niet te ruim.' in het *NTvG* 2010, aflevering 34, p. 420-424, van Ploem en Dute in 'Advies commissie-Doek inzake niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen' in het *TvGR* 2011, aflevering 7, p. 560-568 en van de CCMO in de brief 'CCMO-reactie op rapport commissie Doek' aan de minister van VWS van 23 december 2010.

¹² Zie Ploem en Dute, 'Advies commissie-Doek inzake niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen', *TvGR* 2011, aflevering 7, p. 568, Westra, 'Wetenschappelijk onderzoek met kinderen: maak de regels niet te ruim', *NTvG* 2010, aflevering 34, p. 1578 en Westra e.a., 'Acceptable risk and burdens for children in research without direct benefit: a systematic analysis of the decisions made by the Dutch Central Committee', *Journal of Medical Ethics* 2010, p. 424.

¹³ Brief inzake 'Standpunt over advies commissie Doek' van de minister van VWS van 30 maart 2011 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal, nr. PG/E3042932.

§ 2.4. Wetsvoorstel 33 508

De eerste versie van wetsvoorstel 33 508 deed velen versteld staan. De minister koos, in tegenstelling tot haar eerder verwoordde standpunt, toch voor een absoluut criterium. Het iets ruimere ‘ten hoogste in geringe mate meer dan minimale risico’s en bezwaren’, afgeleid van het leerstuk ‘*minor increase over minimal risk*’, werd voorgesteld. Als compenserende maatregelen die in de WMO verankerd moesten worden stelde de minister ten eerste voor het in aanmerking nemen van de omstandigheden waarin personen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort verkeren in art. 3 onder c WMO op te nemen. Ten tweede het verplicht definiëren en permanent controleren van de risico’s en bezwaren.¹⁴ Ten derde het in het onderzoeksprotocol duidelijk aangeven wat de belastinggraad is voor de proefpersonen en in hoeverre het onderzoek aan de betrokken proefpersoon ten goede kan komen¹⁵ en ten vierde de eis dat een kinderarts zitting heeft in de CCMO en in een METC als deze een onderzoeksprotocol voor onderzoek met minderjarige proefpersonen toetst.¹⁶

De Kamerleden Tellegen en Dijkstra dienden vervolgens een amendement in om te voorkomen dat opnieuw een criterium met een absolute bovengrens in de wet zou komen.¹⁷

Gedurende het wetgevingsproces werd echter duidelijk dat er een Europese verordening zou komen, waarop het proces in afwachting daarvan in februari 2014 werd stilgelegd. Verordening 536/2014/EG, die specifiek ziet op klinisch geneesmiddelenonderzoek en strekt tot vervanging van Richtlijn 2001/20/EG, werd vervolgens op 16 april 2014 vastgesteld en zal naar verwachting in oktober 2018 in werking treden. Naar aanleiding van deze Verordening werd wetsvoorstel 33 508 gewijzigd. Het absolute criterium moest plaats maken voor een criterium met een relatief karakter. De overige compenserende maatregelen werden gehandhaafd.

Met dit gewijzigde wetsvoorstel is recent dus ingestemd.

§ 3. Hoe nu verder?

Door de wijziging van de WMO is het mogelijk geworden meer niet-therapeutisch onderzoek te verrichten met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. Hierdoor wordt de belemmering die werd ervaren bij het doen van dergelijk onderzoek weggenomen, zodat de vooruitgang van de medische wetenschap niet langer onnodig belemmerd wordt. Tegelijkertijd blijft bescherming van kwetsbare proefpersonen uitgangspunt en zijn om die reden compenserende maatregelen in de wet verankerd. Feit is wel dat voor een effectieve afweging van de proportionaliteit eigenlijk op twee niveaus zou moeten worden getoetst. In algemene zin, op voorhand, aan de hand van het onderzoeksprotocol door een METC. En in specifieke zin, bij inclusie van proefpersonen die de leeftijd van zestien nog niet hebben bereikt of die

¹⁴ In het nieuw in te voeren art. 10a lid 2 WMO.

¹⁵ Het voorgestelde nieuwe art. 3 lid 1 onder i WMO.

¹⁶ Respectievelijk art. 14 lid 2 en art. 16 lid 2 WMO.

¹⁷ In eerste instantie het Amendement Tellegen, *Kamerstukken II*, 2012-13, 33 508, nr. 6, vervolgens het Gewijzigd amendement Tellegen, *Kamerstukken II*, 2012-13, 33 508, nr. 7 en tot slot het Amendement Tellegen/Dijkstra, *Kamerstukken II*, 2012-13, 33 508, nr. 8.

wilsonbekwaam zijn, om te beoordelen of deelname van de proefpersoon specifiek voor die proefpersoon als proportioneel kan worden gezien. Zodoende wordt de proefpersoon dan beter, en *de facto* daadwerkelijk, beschermd. Over de vraag wie deze proportionaliteitstoets op inclusie niveau zou moeten uitvoeren en of dit haalbaar is, moeten verder worden nagedacht.

Waar eerder de CCMO niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen toetste, is dat nu aan de METC's. De CCMO heeft in samenspraak met de NVMETC's daarom een toetsingskader opgesteld.¹⁸ Verder heeft de CCMO haar notities over het verschil tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek en over vergoedingen voor proefpersonen en onderzoekers herzien.¹⁹ Nu de METC's gaan toetsen, dringt de vraag zich op of deze daarvoor voldoende kennis in huis hebben, zelfs als een kinderarts deel uitmaakt van de toetsingscommissie. Waar de CCMO eerder zorgde voor een eenduidige en consequente uitleg van het criterium 'minimale risico's en bezwaren', zal nu de METC in kwestie moeten oordelen. Deze METC moet daarbij mede in aanmerking nemen de standaardbehandeling voor de aandoening waar de proefpersoon aan lijdt. Deze kan per ziekenhuis verschillen. Dit maakt dat de kans bestaat dat een onderzoeksvoorstel door de ene METC wordt goedgekeurd, terwijl dat bij een andere METC wordt afgekeurd. Het verdient dan ook aanbeveling na te denken over een systeem waarin specifiek de toetsing van niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen wordt neergelegd bij een beperkt aantal daartoe aangewezen en goed uitgeruste METC's. Dit om de eenduidigheid en kwaliteit van toetsing te waarborgen.

Concluderend valt het toe te juichen dat de wet is verruimd, met oog voor een juiste balans tussen de bescherming van minderjarige en meerderjarige wilsonbekwamen proefpersonen enerzijds en het wegnemen van de onnodige belemmering van de vooruitgang van de geneeskunde voor deze twee groepen, en dan met name voor de kindergeneeskunde, anderzijds.

¹⁸ Te raadplegen via <http://www.ccmo.nl/attachments/files/toetsingskader-onderzoek-met-minderjarige-proefpersonen-versie200117.pdf>

¹⁹ Te raadplegen via respectievelijk <http://www.ccmo.nl/attachments/files/ccmo-notitie-therapeutisch-vs-niet-therapeutisch-onderzoek-versie-januari-2017.pdf> en <http://www.ccmo.nl/attachments/files/ccmo-statement-vergoedingen-voor-proefpersonen-en-onderzoekers-versie-januari-2017.pdf>