

## Notitie

# Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen

In de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) staat: *Het is verboden wetenschappelijk onderzoek te verrichten 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. 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 4 WMO).*

De WMO hanteert hier het 'nee-tenzij'-principe. Wetenschappelijk onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen is dus verboden, op twee uitzonderingen na:

- wanneer het onderzoek mede aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen. Men spreekt in de praktijk dan over therapeutisch onderzoek;
- wanneer de studie niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, maar dat niet dan met medewerking van de proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort, kan worden verricht' (art 4 WMO). Men spreekt dan in de praktijk over niet-therapeutisch, groepsgebonden onderzoek. In art 3, lid 1 onder d van de WMO worden extra eisen gesteld aan de risico's en bezwaren van een dergelijk onderzoek: deze mogen slechts 'minimaal zijn in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening'. Verder wordt in artikel 3, lid 2 aangegeven dat als er geen standaardbehandeling is er gekeken moet worden naar de aard en de ernst van de aandoening van de proefpersoon.

Het onderscheid tussen onderzoek dat wel en niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen (therapeutisch/niet-therapeutisch) staat niet op zichzelf, maar heeft gevolgen voor de medisch-ethische toetsing van het betreffende onderzoek. De CCMO heeft samen met de NVMETC een [toetsingskader](#) opgesteld dat als leidraad dient voor de toetsingscommissies bij de beoordeling van al het onderzoek met minderjarige proefpersonen. Het kader geeft richting aan de interpretatie van de verschillende begrippen uit de WMO; het geeft verder aan hoe de beoordeling van risico's en belasting kan plaatsvinden en de weging hiervan ten opzichte van het belang voor de wetenschap en de samenleving, de betreffende proefpersoon en/of de groep waartoe deze behoort. Speciale aandacht wordt besteed aan de interpretatie van de nieuwe bovengrens voor risico's en belasting bij niet-therapeutisch onderzoek.

Naast de extra eisen die de wet stelt aan onderzoek dat niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, bepaalt het onderscheid tussen wel en niet therapeutisch onderzoek ook de toetsingscommissie die bevoegd is het onderzoek te beoordelen (artikel 2, lid 2 van de WMO). Therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame volwassen proefpersonen kan door een erkende METC worden getoetst. Bij onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede kan komen wordt onderscheid gemaakt tussen observationeel<sup>1</sup> en interventie-onderzoek<sup>2</sup>. De observationele studies kunnen in principe naar een erkende METC's, de interventie-studies moeten naar de CCMO.

<sup>1</sup> Hierbij wordt de bestaande situatie niet veranderd maar enkel in kaart gebracht.

<sup>2</sup> De onderzoeker wijzigt opzettelijk condities, om zo tot uitspraken te komen over de gevolgen van de interventie.

Met name voor onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen is het dus belangrijk onderscheid te maken tussen onderzoek dat wel en niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen.

### **OBSERVATIONEEL ONDERZOEK**

De CCMO beschouwt observationele studies als onderzoek dat niet aan de proefpersoon ten goede komt. Dit heeft geen consequenties voor de toetsingscommissie (erkende METC of CCMO) daar observationeel onderzoek in beginsel<sup>3</sup> door de erkende METC wordt getoetst. Wel zijn er de extra eisen voor wat betreft de groepsgebondenheid en de te accepteren risico's en belasting.

### **INTERVENTIE-ONDERZOEK**

Voor de verschillende soorten interventie-onderzoek wordt hieronder het gevoerde, algemene beleid beschreven. Wel moet hierbij de kanttkening gemaakt worden dat het definitieve oordeel over het al dan niet therapeutische karakter van een interventie-onderzoek afhangt van de beschikbare voorkennis en opzet van het onderzoek. Daarbij zijn niet de doelstellingen zoals gesteld in het protocol maar de volgende vragen leidend:

1. Zijn er voldoende aanwijzingen dat de interventie in de gekozen setting, mede aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen?
2. Is de onderzoeksopzet zo gekozen dat een therapeutisch effect, indien aanwezig, kan worden aangetoond?

### **Interventie-onderzoek naar werkingsmechanismen in het menselijk lichaam**

Dit wordt in het algemeen gezien als onderzoek dat niet ten goede kan komen aan de proefpersoon zelf (niet-therapeutisch), ook als het betreffende mechanisme deel uitmaakt van de aandoening van de betrokken proefpersoon. Een voorbeeld is het geven van een middel om een bepaald fysiologisch mechanisme te onderzoeken of te beïnvloeden, zoals het eenmalig geven van een bronchodilatator tijdens een longfunctie-onderzoek bij een patiënt met astma. De tijdelijke verbetering van de klinische situatie die mogelijk wordt geïntroduceerd, wordt immers uitsluitend opgewekt om diagnostische/mechanistische redenen, en kan niet gezien worden als een therapeutisch effect.

### **Vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek**

- *Fase-I-onderzoek* is gericht op de farmacokinetiek en -dynamiek en op indicaties voor de veiligheid en verdraagbaarheid van een medicament en wordt meestal met gezonde volwassen vrijwilligers uitgevoerd. Sommige geneesmiddelen kunnen niet bij gezonde vrijwilligers worden toegepast (bijvoorbeeld cytostatica). In die gevallen worden patiënten bij deze fase van het onderzoek betrokken. Dan nog geldt over het algemeen, zeker in het geval van first-in-man-studies, dat het onderzoek niet aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen. First-in-man-studies worden overigens zelden bij minderjarige proefpersonen uitgevoerd.
- *Fase-II-onderzoek* is erop gericht na te gaan of het medicijn inderdaad doeltreffend is bij de bedoelde indicatie. Men zoekt tevens de optimale dosis om deze doeltreffendheid te verkrijgen met een minimum aan bijwerkingen. Dit onderzoek bestaat doorgaans uit een beperkt aantal studies uitgevoerd bij kleine aantallen patiënten. De CCMO beschouwt fase II-studies in principe als onderzoek dat wel aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen, tenzij onvoldoende waarschijnlijk is dat de proefpersonen (patiënten) klinisch gezien enige baat kunnen hebben bij deelname aan het onderzoek.<sup>4</sup>

<sup>3</sup> De oordelende METC kan besluiten het protocol over te dragen aan de CCMO (WMO art. 19 lid,1).

<sup>4</sup> Een uitzondering zou bijvoorbeeld een fase 2-studie met een statine kunnen zijn bij patiënten met hypercholesterolemie. Tijdelijk zal het lipidenprofiel wel gunstig worden beïnvloed door de statine maar bij een relatief korte duur (uit fase 3-RCTs blijkt dat statines langer dan een jaar gegeven dienen te worden om op klinisch relevante eindpunten ten aanzien van hart- en vaatziekten een effect te zien) kan niet gesteld worden dat de patiënt daar baat bij kan hebben.

- *Fase-I/II-onderzoek.* In de praktijk, zeker bij onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen, bevindt veel vroege-fase-onderzoek zich in het overgangsgebied: de doelstellingen zijn niet-therapeutisch (farmacokinetiek, bepalen van maximaal tolereerbare dosis (MTD) of veiligheid) maar de opzet van de studie en de kennis over het werkingsmechanisme van het geneesmiddel lijkt zodanig dat er sprake zou kunnen zijn van enige directe baat voor de proefpersoon. Dit volgt uit het feit dat studies bij minderjarige proefpersonen in het algemeen pas worden gestart als er al onderzoek is gedaan bij volwassen proefpersonen.

Wanneer mag nu bij vroege-fase-geneesmiddelenonderzoek gesteld worden dat het onderzoek 'mede ten goede kan komen aan de betrokken proefpersoon'? Hierbij zijn de volgende overwegingen van belang:

- Is er voorkennis aanwezig uit preklinisch onderzoek en humane studies met het betreffende middel of vergelijkbare middelen?
- Zijn er uit deze eerdere studies al aanwijzingen voor effectiviteit bij de betreffende aandoening en/of onderzoekspopulatie ?
- Zijn, in het geval van onderzoek met minderjarige patiënten, deze aanwijzingen over effectiviteit afkomstig van onderzoek bij minderjarige of volwassen patiënten? Kan in het laatste geval gesteld worden dat deze kennis toepasbaar is op minderjarige patiënten met dezelfde aandoening?
- Is er kennis over de dosering zodanig dat er, in het geval van een dosis-escalatiestudie, gesteld kan worden dat ook de begindosering effectief kan zijn?
- Wordt er (mede) naar klinische effectiviteit en eindpunten gekeken en is de opzet en duur van de studie zodanig dat gesteld kan worden dat dit effect voor de betrokken proefpersoon ook daadwerkelijk bereikt kan worden?

De beantwoording van deze vragen kan behulpzaam zijn bij de inschatting of de studie ten goede kan komen aan de betrokken proefpersoon. Definitieve beantwoording vindt echter plaats tijdens een volledige METC-beoordeling van het onderzoeksprotocol.

### **Gecontroleerd interventie-onderzoek naar therapeutische effecten**

#### *a. placebogecontroleerd onderzoek*

Bij geblindeerd onderzoek weten proefpersoon noch onderzoeker wie de nieuwe interventie krijgt en wie een placebo. De CCMO beschouwt dit als onderzoek dat aan de proefpersoon ten goede kan komen, omdat voor alle proefpersonen de kans op een therapeutisch effect aanwezig is. Dit onderzoek kan dus, ook bij minderjarigen en wilsonbekwamen, door de erkende METC getoetst worden.

Bij niet-geblindeerd onderzoek weet de proefpersoon of hij/zij de nieuwe interventie krijgt of de placebo (dit zal in de praktijk zelden voorkomen). Ook al is het voor de interventiegroep therapeutisch onderzoek, vanwege het evident niet-therapeutische karakter voor de controlegroep geldt in een dergelijke studie dat niet alle patiënten de kans op een therapeutisch effect hebben. Indien er minderjarige of volwassen wilsonbekwame proefpersonen deelnemen, ligt de toetsing van het onderzoek dus bij de CCMO.

Of de proefpersoon bij placebogecontroleerd onderzoek naast de nieuwe of placebo-interventie een standaardbehandeling krijgt, maakt voor de vraag of het onderzoek therapeutisch is of niet, niet uit.

#### *b. anderszins gecontroleerd onderzoek*

Het gaat hier om onderzoek waarbij een nieuwe interventie vergeleken wordt met geen behandeling of met de standaardbehandeling.

Wanneer de controlegroep geen behandeling ontvangt, ondergaat de interventiegroep een (therapeutische) behandeling maar de controlegroep niet. De controlegroep ondergaat wel de belasting van de (niet-therapeutische) evaluaties, net als in

observationeel onderzoek. Blindering is meestal niet mogelijk. Voor de controlegroep is daarmee het onderzoek als niet-therapeutisch te beschouwen. Omdat er echter geen groep is die een niet-therapeutische interventie ondergaat, kan de toetsing, ook bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen, plaatsvinden bij de erkende METC. Ook in het geval van onderzoek waarbij een nieuwe interventie vergeleken wordt met de standaardbehandeling, heeft de controlegroep geen voordeel van deelname aan het onderzoek. Aan de andere kant ondergaat zij, behalve de randomisering, verder geen niet-therapeutische interventie. De CCMO beschouwt het onderzoek als therapeutisch en toetsing kan plaatsvinden bij de erkende METC.

### **Onderzoek naar nieuwe toedieningsmethoden van geneesmiddelen**

Wanneer de onderzoeksvraag is of een nieuwe methode van toediening van een geneesmiddel patiëntvriendelijker is dan de standaardmethode, hangt het antwoord op de vraag of het onderzoek als therapeutisch beschouwd moet worden in belangrijke mate af van de interpretatie van 'therapeutisch'. Direct klinisch voordeel in die zin dat de aandoening van de patiënt er van kan verbeteren, is er veelal niet. Daarentegen kan de proefpersoon wel baat hebben bij een meer patiëntvriendelijke toediening.

Wanneer de verwachting is dat de nieuwe methode duidelijk voordelen heeft voor de proefpersoon ten opzichte van de oude, is het onderzoek in principe te beschouwen als therapeutisch.

### **Vaccinonderzoek**

Sinds 1 november 2009 hoeft alleen nog het vaccinonderzoek met niet-geregistreerde vaccins getoetst te worden door de CCMO. Al het onderzoek met geregistreerde vaccins kan getoetst worden door een erkende METC, op twee uitzonderingen na:

- Mock-up griepvaccins. Zie hiervoor de themapagina 'vaccinonderzoek' op de CCMO-website.
- Interventieonderzoek met vaccins bij minderjarige en/of wilsonbekwame volwassen proefpersonen dat niet mede aan de proefpersoon zelf ten goede kan komen (niet-therapeutisch onderzoek). Hierbij maakt het niet uit of het vaccin al dan niet geregistreerd is. Een voorbeeld is een geregistreerd vaccin dat aan reizigers wordt gegeven en nu bij kinderen verblijvend in Nederland wordt onderzocht.

## BIJLAGE

### Achtergrond

Tijdens de ontwerpfase van de WMO was vooral het niet-therapeutisch onderzoek onderwerp van discussie. Velen – ook in de Tweede Kamer – waren er in eerste instantie op tegen kinderen en wilsonbekwame volwassenen bloot te stellen aan onderzoek waar zij zelf geen baat bij hebben. Door dergelijk onderzoek te verbieden zou deze categorie mensen echter ook niet kunnen profiteren van de ontwikkelingen in de medische wetenschap. De commissie Meijers, speciaal voor dit doel in het leven geroepen, kwam uiteindelijk tot het advies dat: ‘... niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen 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’. Dit advies heeft ertoe geleid dat in de WMO is gekozen voor het huidige ‘nee-tenzij’-beleid zoals verwoord in met name artikel 4, eerste lid.

De WMO gebruikt echter geen begrippen als therapeutisch en niet-therapeutisch. In plaats daarvan spreekt de wet van onderzoek dat al dan niet ‘mede aan de betrokken proefpersoon zelf ten goede kan komen’. Maar wat bedoelt de WMO hiermee?

Uit de kamerstukken over de behandeling van het wetsvoorstel blijkt dat hiermee bedoeld wordt dat er enig direct klinisch voordeel voor de proefpersoon kan zijn.

De commissie-Meijers heeft indertijd (1995) ook aandacht besteed aan de vraag wat zij onder therapeutisch onderzoek verstaat. Zij was van mening dat in de volgende gevallen onderzoek niet therapeutisch is:

- observationeel onderzoek;
- interventie-onderzoek naar werkingsmechanismen in het menselijk organisme;
- vroege fasen van geneesmiddelenonderzoek (fase I, meestal fase II);
- interventie-onderzoek naar therapeutische effecten, als de proefpersonen deel uitmaken van een niet-blinde controlegroep die geen behandeling (of behandeling met placebo) ondergaat.

In de volgende gevallen kon er naar de mening van de commissie-Meijers wel een therapeutisch effect zijn voor de proefpersoon:

- dubbelblind interventie-onderzoek naar therapeutische effecten.
- gecontroleerd niet-dubbelblind onderzoek, als de proefpersonen deel uitmaken van de interventiegroep of van een controlegroep die de standaardbehandeling ontvangt.
- onderzoek naar de werking van bestaande middelen bij kinderen, hoogbejaarden of personen met een ernstige verstandelijke handicap: hierbij hangt het van de onderzoeksopzet af of sprake kan zijn van een therapeutisch effect.

De CCMO volgt, met enige afwijkingen, de definitie van de commissie-Meijers. Zij heeft bijvoorbeeld tijdelijk een uitzondering gemaakt voor het placebogecontroleerd onderzoek: dat beschouwde zij als niet-therapeutisch. De reden hiervoor was dat zij gedurende de eerste tijd na invoering van de WMO dit onderzoek, als het bij minderjarige of wilsonbekwame proefpersonen werd uitgevoerd, zelf wilde toetsen, vanwege de discussie die erover geweest is. Het onderzoek moest zo bovendien aan de extra strenge eisen voldoen die de WMO aan niet-therapeutisch onderzoek stelt. De CCMO zag, na anderhalf jaar de toetsing van placebogecontroleerd onderzoek te hebben verricht, geen zwaarwegende redenen om al dit onderzoek als niet-therapeutisch te beschouwen.