



# Toetsing van onderzoek met minderjarige proefpersonen

## Inhoudsopgave

1. Inleiding	2
2. Onderzoek met minderjarigen: van object naar subject	3
3. Informeren en toestemming geven (assent en (co-consent))	4
4. Therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek	4
5. Voordelen voor de proefpersoon of de groep waartoe deze behoort	5
6. Groepsgebondenheid	6
7. Nadelen van de studie: risico's en belasting	6
8. Risk/benefit ratio en proportionaliteitsafweging	7
9. Niveaus van risico's en belasting voor drie onderzoekssituaties	8
a. Niet-therapeutisch onderzoek bij gezonde proefpersonen	9
b. Niet-therapeutisch onderzoek bij proefpersonen met een aandoening	9
c. Therapeutisch onderzoek	10
10. Uitvoer van de studie	11
Bijlage 1	12
Bijlage 2	13
Referenties	14

## 1. Inleiding

Medisch-wetenschappelijk onderzoek bij kinderen is alleen onder strikte voorwaarden toegestaan. Kinderen kunnen immers niet zelf beslissen over deelname aan onderzoek en verdienen extra bescherming tegen de risico's en belasting van wetenschappelijk onderzoek. Deze extra bescherming heeft een keerzijde; door de schaarste aan onderzoek bij kinderen wordt bijvoorbeeld de dosering van veel geneesmiddelen bij kinderen vaak gebaseerd op die bij volwassenen en aangepast aan het lichaamsgewicht van het kind. Kinderen zijn echter geen kleine volwassenen; hun stofwisseling en de wijze waarop het lichaam omgaat met de medicatie verschilt met die bij volwassenen. Daarnaast is er behoefte aan nieuwe behandelingen bij aandoeningen die alleen op de kinderleeftijd voorkomen, dan wel aangeboren en/of snel progressief zijn. Daarom is het belangrijk om ook onderzoek bij kinderen zelf te verrichten. In sommige gevallen (bijvoorbeeld het ontwikkelen van een geneesmiddel voor een aandoening die alleen op de kinderleeftijd voorkomt) is de eerste stap een onderzoek waar het betreffende kind zelf geen baat bij kan hebben en waar alleen naar veiligheid gekeken wordt. Aan een dergelijk – zogeheten niet-therapeutisch – onderzoek zijn strikte voorwaarden verbonden, zoals de eis dat de risico's van een dergelijk onderzoek verwaarloosbaar zijn en de belasting minimaal. Door de beroepsgroep van kinderartsen, patiëntenverenigingen en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) werd meerdere malen aangegeven dat door deze strikte extra eis belangrijk onderzoek (met name niet-therapeutische interventiestudies) geen doorgang kon vinden, waardoor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden in de kindergeneeskunde werd belemmerd.<sup>1 2 3</sup>

Naar aanleiding van deze signalen is in september 2007 door de toenmalige staatssecretaris Bussemaker de commissie-Doek ingesteld, die eind 2009 haar advies 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland' uitbracht met aanbevelingen hoe de mogelijkheden te verruimen voor onderzoek bij kinderen waar zij zelf geen baat bij hebben.<sup>4</sup>

Naar aanleiding hiervan is uiteindelijk een wetwijziging tot stand gekomen waarin de WMO zodanig wordt aangepast dat de mogelijkheden voor goedkeuring van dit type onderzoek inderdaad verruimd worden. Een bovengrens voor de belasting en risico's wordt gehandhaafd, maar deze wordt gerelateerd aan de omstandigheden van de minderjarige/wilsonbekwame proefpersoon: voor gezonde proefpersonen blijft de absolute bovengrens van minimale risico's en belasting bestaan terwijl voor proefpersonen met een aandoening de risico's en belasting van het onderzoek minimaal moeten zijn in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de minderjarige. Deze verruiming geldt zowel voor niet-therapeutisch interventie-onderzoek als voor observationeel onderzoek, dat altijd als niet-therapeutisch gezien wordt.

Daarnaast wordt de leeftijdsgrens voor het zelfstandig geven van toestemming voor deelname aan onderzoek verlaagd van achttien naar zestien jaar. Dit betekent dat een proefpersoon die de leeftijd van zestien jaar heeft bereikt en in staat is tot een redelijke waardering van zijn/haar belangen ter zake, de algemene bescherming voor proefpersonen krijgt. Voor proefpersonen onder de zestien blijft de bijzondere bescherming gelden zoals bepaald in artikel 4 van de WMO.

Verder wordt de samenstelling van de METC's gewijzigd: in METC's die onderzoek bij minderjarigen toetsen dient een kinderarts zitting te hebben in de commissie.

Dit toetsingskader is naar aanleiding van deze wetwijziging tot stand gekomen. Het is bedoeld als leidraad voor de METC's 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.

## **2. Onderzoek met minderjarigen: van object naar subject**

Minderjarigen kunnen zelf geen rechtsgeldige toestemming geven voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Zeker aan heel jonge kinderen is in het algemeen ook niet goed uit te leggen waarom een onderzoek nodig is. Aan de andere kant lijken veel kinderen vanaf een jaar of zes in staat te zijn tot het vormen van een eigen mening en het maken van een eigen afweging over deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Ook zijn kinderen altruïstischer dan veel volwassenen denken; ernstig zieke kinderen kunnen de behoefte hebben een bijdrage te leveren aan onderzoek, om hun (toekomstige) medepatiënten te helpen. Uiteraard zijn oudere kinderen, zeker als zij al ervaring hebben opgebouwd binnen het medische circuit, beter in staat om de consequenties hiervan te overzien dan jongere kinderen. Jongere kinderen kunnen wel door het vertonen van verzet hun keuze duidelijk maken; door het constateren hiervan kan ook bij hen een weigering voor deelname aan de studie verondersteld worden. Daarbij moet in het protocol en de informatiebrief vastgelegd worden hoe verzet geconstateerd wordt, zie hiervoor ook de Code Verzet zoals die is opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).<sup>5</sup>

Bij de afweging over inclusie in een studie dient het belang en de wens tot deelname van het kind te worden onderscheiden van die van de ouders (of wettelijk vertegenwoordiger), en de onderzoeker. Bij ouders (maar ook bij behandelaars en onderzoekers) kan de zogeheten therapeutische misconceptie een rol spelen, bijvoorbeeld bij fase-I-geneesmiddelenstudies bij terminaal zieke kinderen. Ondanks het in opzet niet-therapeutische karakter van dit soort studies blijken bij de ouders vaak onrealistische (maar zeer begrijpelijke) verwachtingen te bestaan over levensverlenging of genezing<sup>6</sup>. Het is belangrijk om daar in de informed consent-procedure aandacht aan te besteden. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van suggesties zoals die door de (ouders van) de proefpersonen zelf zijn gedaan, zoals het geven van gefaseerde informatie, en het gebruik van verschillende methoden om informatie te verstrekken.<sup>7 8</sup>

Wanneer de onderzoeker tevens de behandelend arts is kan er sprake zijn van belangenvermenging, waardoor de proefpersoon mogelijk niet in vrijheid tot deelname kan besluiten. Het uitgangspunt bij niet-therapeutisch onderzoek is dan ook dat de daadwerkelijke inclusie zou moeten plaatsvinden door een onderzoeker die niet tevens de behandelend arts is. Deze laatste kan wel de studie introduceren en informatie verstrekken. Er zijn, ter beoordeling van de METC, uitzonderingen denkbaar waarin deze constructie niet goed mogelijk en/of niet in het belang van de patiënt is. Zo kan in het geval van een complexe aandoening en/of behandeling het belang van de patiënt wellicht beter gediend worden door het samenvallen van behandelaar en onderzoeker, bijvoorbeeld om zo een goede coördinatie van behandeling en onderzoek te borgen.<sup>9</sup>

### 3. Informeren en toestemming geven (assent en (co-)consent)

Jongeren tussen de twaalf en zestien jaar geven, naast hun ouders, zelf toestemming voor deelname aan het onderzoek (*coconsent* genoemd). Een aparte proefpersoneninformatie voor deze jongeren is een wettelijke verplichting. Bij kinderen onder de twaalf kan wel *assent* (instemming) verkregen worden; daarbij wordt vaak gebruik gemaakt van een op de leeftijd toegesneden informatiebrief. De METC zal zich ervan moeten vergewissen dat deze informatie begrijpelijk is opgesteld voor de verschillende leeftijdsgroepen, rekening houdend met de omstandigheden van de betreffende groep proefpersonen. Overigens is uit onderzoek gebleken dat volwassenen de geschiktheid van een informatiebrief anders beoordelen dan kinderen, en dat ook oudere kinderen beter in staat zijn de informatie te begrijpen als er gebruik wordt gemaakt van beeldverhalen.<sup>10</sup>

In de WMO is vastgelegd dat het informeren moet gebeuren door personen die door opleiding en ervaring gespecialiseerd zijn in het informeren van kinderen.

Jongeren vanaf zestien jaar geven zelfstandig toestemming. Om te voorkomen dat deze leeftijdsgroep omwille van financiële argumenten een keuze maakt om deel te nemen aan een onderzoek is aan artikel I van de WMO de voorwaarde toegevoegd dat het: “...*redelijkerwijs aannemelijk is dat aan de proefpersoon te betalen vergoedingen niet van invloed zijn op het geven van toestemming voor deelneming aan het onderzoek indien de proefpersoon de leeftijd van achttien jaar nog niet heeft bereikt*”.

### 4. Therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek

De WMO kent een strikt onderscheid tussen al dan niet therapeutisch onderzoek. Deze termen worden in de wet overigens niet gehanteerd; gesproken wordt over onderzoek dat al dan niet ‘ten goede kan komen aan de proefpersoon’. Met onderzoek dat (mede) ten goede kan komen aan de proefpersoon wordt volgens de parlementaire stukken bedoeld dat ‘de reële mogelijkheid bestaat dat de gezondheid of het welzijn van de proefpersonen, door hen aan dergelijk onderzoek te laten deelnemen, bevorderd wordt’.<sup>11</sup> In de praktijk kan het onderscheid lastig zijn: bij interventie-studies met een niet-therapeutische opzet is er soms wel een kans dat het kind baat heeft bij de interventie, terwijl bij onderzoek dat in opzet ten goede kan komen aan de proefpersoon (‘therapeutisch’ onderzoek) lang niet alle proefpersonen daadwerkelijk baat hebben bij deelname. Een therapeutische studie zal altijd niet-therapeutische onderzoekshandelingen bevatten waar de proefpersoon niet direct baat bij heeft, of niet-therapeutische vraagstellingen zoals een farmacokinetiek-deel in een Fase III-studie. Bovendien is een van de voorwaarden om te mogen randomiseren dat er geen duidelijke aanwijzingen zijn dat de experimentele behandeling superieur is aan de bestaande behandeling (onzekerheids- of equipoise-beginsel).

Vaak zal interventie-onderzoek dat zich puur richt op werkingsmechanismen in het menselijk organisme, alsmede de eerste fase van onderzoek (*first-in-man*) met een experimenteel (genees)middel, als niet-therapeutisch gekarakteriseerd worden. Dit onderzoek wordt overigens alleen bij uitzondering (bijvoorbeeld bij stapelingsziekten) als eerste bij kinderen uitgevoerd. Interventie-onderzoek met een reële mogelijkheid op gezondheidsvoordeel voor de deelnemers wordt als therapeutisch gekenmerkt; observationeel onderzoek wordt in principe altijd als niet-therapeutisch

gezien. Het onderscheid is ook van belang omdat dit, in geval van een interventie-studie, bepaalt welke toetsingscommissie (CCMO of erkende METC) bevoegd is het onderzoek te beoordelen: als het onderzoek niet ten goede kan komen aan de betrokken proefpersoon (niet-therapeutisch interventie-onderzoek) is toetsing voorbehouden aan de CCMO; al het overige onderzoek bij minderjarigen en wilsonbekwamen (therapeutisch interventie-onderzoek en observationeel onderzoek) kan getoetst worden door de erkende METC's.

De CCMO heeft in een notitie deze begrippen verder uitgewerkt.<sup>12</sup> Hier staat ook een paragraaf in over zogeheten overgangssituaties bij vroege-fase geneesmiddelenstudies. Met enige regelmaat worden er namelijk geneesmiddelenstudies verricht die beginnen met een niet-therapeutisch gedeelte, gevolgd door een potentieel therapeutische fase. Feitelijk wordt hier al vanaf het eerste begin gezocht naar therapeutische doseringen. De afweging of de studie daarmee als geheel een therapeutisch karakter draagt vereist een inhoudelijke beoordeling van het volledige protocol. Om die reden start de beoordeling van dergelijke studies bij de CCMO, als ware het een niet-therapeutische interventiestudie bij minderjarige proefpersonen.

## **5. Voordelen voor de proefpersoon of de groep waartoe deze behoort**

In het onderzoeksprotocol en de proefpersoneninformatie dient te worden omschreven welk direct voordeel binnen de looptijd van de studie de proefpersoon kan verwachten door deelname aan de studie. Dit kan bestaan uit een klinisch relevante verbetering van de gezondheidstoestand, toegevoegde levensjaren door de interventie, of een verbetering van de kwaliteit van leven. Dit betreft altijd beoogde voordelen; ook in een therapeutische studie zal immers, ook door de relatief korte duur van de meeste studies, het beoogde voordeel niet altijd (meetbaar) en niet bij alle proefpersonen optreden. Het aanbieden van een financieel voordeel is overigens bij studies met kinderen niet toegestaan (behoudens het geven van een presentje).

In het geval van onderzoek bij jongeren tussen de zestien en achttien jaar (die zelfstandig toestemming geven) moet de METC beoordelen of de te betalen vergoeding niet van invloed kan zijn op het geven van toestemming (art. 1 WMO). Bij deze beoordeling kan gebruik gemaakt worden van de notitie die hierover door de CCMO is opgesteld, waarin bijvoorbeeld staat dat de vergoeding gebaseerd moet zijn op de tijdsinvestering (belasting van het onderzoek), en dat het uurtarief niet hoger mag zijn dan het minimumloon voor de betreffende leeftijd.<sup>13</sup>

Er kan ook sprake zijn van een indirect voordeel van deelname aan een studie voor de proefpersoon, zoals de toegang tot extensiestudies met het onderzochte geneesmiddel, het versterken van het gevoel dat men een bijdrage levert aan het oplossen van een medisch vraagstuk, of het leggen van contacten met medepatiënten. Naast direct of indirect voordeel voor de proefpersoon dient beschreven te worden of en in welke mate uitvoering van het onderzoek enig voordeel zal kunnen bieden voor de groep waartoe het kind behoort, bijvoorbeeld met dezelfde aandoening als die waaraan het kind lijdt: de zogeheten groepsgerichtheid oftewel *benefit for the group*, waarbij het kind onderdeel is van die groep. Dit is een belangrijke voorwaarde voor goedkeuring.

Wanneer er wel sprake is van groepsgerichtheid maar er geen reële kans is op direct voordeel van deelname aan de studie voor de proefpersoon zelf, kan niet gesteld worden dat de studie 'mede ten goede kan komen aan de proefpersoon'. Het beoordelingskader is dan het regime voor studies die

niet ten goede kunnen komen aan de proefpersoon. Een extra voorwaarde voor goedkeuring is dan dat de studie groepsgebonden moet zijn.

## **6. Groepsgebondenheid**

De term 'groepsgebondenheid' is een extra voorwaarde die in de WMO alleen vermeld staat bij niet-therapeutisch onderzoek. Belangrijk is dat ook bij therapeutisch onderzoek vanzelfsprekend aangetoond moet worden dat de uitkomsten van belang zijn voor de minderjarige proefpersoon en de groep waartoe deze behoort. Dit vloeit immers voort uit artikel 3c van de WMO: een METC zal altijd moeten toetsen of het om een studie gaat waarbij het 'redelijk 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'. De extra toets voor groepsgebondenheid bij niet-therapeutisch onderzoek (waar dit belang voor het betreffende kind per definitie ontbreekt) betreft echter de vraag of voldaan wordt aan de voorwaarde dat de studie 'niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort kan worden verricht'. Hiermee wordt bijvoorbeeld een onderzoek bedoeld dat een aandoening bestudeert die alleen op de kinderleeftijd voorkomt, of een diagnostische test die specifiek voor kinderen ontwikkeld of aangepast moet worden. Ook een onderzoek naar een aandoening die zowel bij kinderen als volwassenen voorkomt kan in voorkomende gevallen groepsgebonden zijn. Het betreft dan bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek bij (jonge) kinderen, omdat daar vaak een andere farmacokinetiek wordt gezien dan bij volwassenen, dan wel onderzoek naar een aandoening die zich duidelijk anders manifesteert dan bij meerderjarige proefpersonen. In een dergelijke situatie kan de onderzoeksvraag niet bij volwassen proefpersonen beantwoord worden. Ook wanneer een aandoening bij (jong-)volwassenen in beduidend mindere mate wordt gezien (bijvoorbeeld door haar progressieve aard), waardoor er slechts enkele conditioneel geschikte volwassen patiënten beschikbaar zijn voor de studie, kan het gerechtvaardigd zijn de studie bij de minderjarige populatie te verrichten.

## **7. Nadelen van de studie: risico's en belasting**

Risico betekent 'kans op schade of verlies'. Het gaat hier met name om gezondheidsschade, maar ook om schade op psychologisch of sociaal gebied, direct of later optredend. De hoogte van het risico wordt bepaald door de waarschijnlijkheid (kans) dat de schade zich zal voordoen, de omvang en duur daarvan en de vraag in hoeverre er sprake is van reversibiliteit. In het protocol dienen de risico's op zowel de korte als langere termijn in kaart gebracht en gekwantificeerd te worden.

Daarbij moet opgemerkt worden dat risico's per definitie nooit helemaal voorspelbaar zijn. Dat geldt met name voor de risico's van een experimentele interventie, met een geneesmiddel of medisch hulpmiddel. Het gaat hier immers om een openstaande wetenschappelijke vraag, wat betekent dat er onzekerheid is over de grootte van het effect en/of de veiligheid van de interventie. Alle informatie die hierover voorhanden is, uit eerdere (pre-)klinische studies en de praktijk, dient vanzelfsprekend wel in de relevante documenten van het dossier (protocol en productinformatie) opgenomen te zijn. De risico's van de onderzoekshandelingen zijn vaak beter te kwantificeren omdat die, in tegenstelling tot

die van de experimentele interventie, meestal al eerder zijn toegepast. Het gaat dan over fysieke risico's (zoals een hematoom, pijn, of infectie), maar ook bijvoorbeeld over psychologische (stress, gevoelens van schuld, schaamte of ongemak), sociale (schending van privacy, veranderd toekomstperspectief), en economische risico's (minder mogelijkheden voor onderwijs, werk of andere inkomstenbronnen).

In het protocol dient ook de belasting van de handelingen (in termen van ongemak en tijdsbeslag), die de proefpersoon speciaal voor het onderzoek moet ondergaan, in kaart te worden gebracht. De deelnemer aan een onderzoek ondervindt altijd een zekere mate van belasting door deelname aan een wetenschappelijk onderzoek. Dit kan variëren van het invullen van een eenvoudige vragenlijst tot het ondergaan van een invasief onderzoek. Bij de inschatting van de belasting van een onderzoek dienen bijvoorbeeld ook de frequentie van de bezoeken, de duur ervan en de reisafstand te worden betrokken. De vraag of een individueel kind in staat zal zijn deze belasting te ondergaan is sterk afhankelijk van de omstandigheden van het kind, bijvoorbeeld de leeftijd, aard en ernst van eventueel onderliggend lijden, vroegere ervaringen (al dan niet als gevolg van de ziekte), bekendheid met de interventie, en omgevingsfactoren zoals een al dan niet kindvriendelijke setting. De verantwoordelijkheid voor deze inschatting ligt dan ook bij de behandelaar/onderzoeker, die dit in afstemming met de ouders en het kind zelf zal moeten beoordelen.

De METC staat hierbij op afstand maar kan er wel op toezien dat het protocol beschrijft hoe deze inschatting plaatsvindt, en welke maatregelen zijn genomen om de belasting voor de groep proefpersonen als geheel te minimaliseren. Wordt er bijvoorbeeld gebruik gemaakt van onderzoekshandelingen die zo goed mogelijk zijn aangepast aan het kind, zowel met betrekking tot betrouwbaarheid als belastbaarheid? Onderzoek naar en validatie van dergelijke methodes (in lopende onderzoeken) dient aangemoedigd te worden.<sup>14 15</sup> De METC kan verzoeken om gebruik te maken van nieuwe, minimaal invasieve methodes zoals speeksel (in plaats van bloedmonsters), MRI-oefenscans en kindvriendelijke effectschalen (emoticons, apps, etcetera). Voor het minimaliseren van de hoeveelheid afgenomen bloed kan verzocht worden om gebruik te maken van geavanceerde statistische methodes en sensitieve analysetechnieken.<sup>16 17</sup>

## **8. Risk/benefit ratio en proportionaliteitsafweging**

Zoals ook aangegeven in het advies van de commissie-Doek is een zorgvuldige proportionaliteitsafweging van groot belang, en moet de definiëring van de risico's en belasting van het onderzoek zo gedetailleerd mogelijk gebeuren.

Op het niveau van de groep proefpersonen dient de METC het wetenschappelijk, maatschappelijk en klinisch belang af te wegen ten opzichte van de risico's en belasting voor de groep als geheel. In het geval van onderzoek met een marginaal wetenschappelijk belang zal enig risico of bezwaar al gauw kunnen leiden tot een negatief oordeel.

In het protocol moet duidelijk omschreven zijn wat de risico's van studiedeelname zijn en wat de belasting is van de onderzoeksprocedures: in hoeverre kunnen deze leiden tot (ernstige) pijn, ongemak of stress, en in hoeverre zijn de nadelen tijdelijk en omkeerbaar?<sup>18</sup> De ervarenheid van de onderzoeker is hierbij van belang: een procedure als een lumbaalpunctie zal in de handen van een

ervaren specialist wellicht in deze categorie kunnen vallen maar niet als deze door een onervaren assistent wordt uitgevoerd.

Bij niet-therapeutisch onderzoek met gezonde proefpersonen is er ten aanzien van de toegestane belasting en risico's een absolute bovengrens: de belasting en risico's mogen, hoe groot het belang van het onderzoek ook is, nooit hoger zijn dan minimaal. Voor niet-therapeutisch onderzoek bij proefpersonen met een aandoening is er een andere grens aan het niveau van risico's en belasting dat geaccepteerd kan worden: deze moet minimaal zijn in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de minderjarige. Dit criterium raakt vooral het begrip individuele proportionaliteit. Wanneer de proefpersoon vanwege zijn/haar aandoening ervaring heeft met een bepaalde behandeling of diagnostische procedures, kan deze een geïnformeerde afweging maken over de belasting en risico's die deelname aan een studie met vergelijkbare (be)handelingen met zich mee zal brengen.

Bij onderzoek dat wel ten goede kan komen aan de proefpersoon, kan een meer dan minimale risico's en belasting worden geaccepteerd, wanneer deze in redelijke verhouding staan tot de wetenschappelijke en klinische kennis die het onderzoek oplevert. Ook in dit type onderzoek dient het protocol overigens duidelijk te zijn over de minimalisatie van belasting en risico's, en te vermelden waarom de studie alleen met de beschreven procedures en bijbehorende risico's en belasting de benodigde klinisch-wetenschappelijke kennis kan opleveren. De oordelende METC zal zo de balans van voor- en nadelen (*benefit/risk* ratio) opmaken van deelname aan de studie voor de groep van proefpersonen.

## **9. Niveaus van risico's en belasting voor drie te onderscheiden onderzoekssituaties**

Het niveau van risico's en belasting van de onderzoekshandelingen en vervolgens, op grond van de som van risico's en belasting, de studie als geheel, bepaalt mede de mogelijkheden voor goedkeuring en tevens de mate van monitoring van de studie. Voor niet-therapeutisch onderzoek bij gezonde proefpersonen (zonder bekende aandoening of conditie) geldt een absolute bovengrens voor de risico's en belasting van het geheel aan onderzoekshandelingen: deze moeten minimaal zijn. Als handreiking is in bijlage 1 een overzicht van veelvoorkomende onderzoekshandelingen te vinden die in deze categorie vallen. Het gaat hierbij om handelingen dan wel afnames die speciaal voor het onderzoek plaatsvinden, en dus *niet* medisch noodzakelijk zijn. In het overzicht worden risico's en belasting gecombineerd.

Voor de overige onderzoekssituaties (niet-therapeutisch onderzoek bij proefpersonen met een aandoening, en therapeutisch onderzoek) geldt geen absolute bovengrens voor risico's en belasting. Deze worden gewogen ten opzichte van het belang voor de wetenschap, en voor de betreffende proefpersoon (bij therapeutisch onderzoek) respectievelijk voor de groep waartoe de proefpersoon behoort (bij niet-therapeutisch onderzoek bij proefpersonen met een aandoening). Om deze reden wordt hier geen overzicht gegeven van onderzoekshandelingen die al dan niet toegestaan zijn in deze situaties. Om toch enige richting te geven worden in de betreffende paragrafen hieronder wel enige voorbeelden gegeven van onderzoekshandelingen die in deze situaties toegestaan zijn mits voldaan wordt aan bovenstaande andere voorwaarden (zie ook de beslisboom in bijlage 2).

### **a. Niet-therapeutisch onderzoek bij gezonde proefpersonen**



Voor niet-therapeutisch onderzoek bij gezonde proefpersonen dienen de belasting en risico's minimaal te zijn. Uit de literatuur valt te halen dat het bij deze categorie om risico's en belasting gaat die niet groter zijn dan gebruikelijk in het dagelijks leven. Hierbij moet rekening gehouden worden met de leeftijd en overige omstandigheden van het kind, en de duur, intensiteit en hoeveelheid van de gevraagde testen en procedures. In kwantitatieve termen is er sprake van dit niveau als ten hoogste een kwart van de proefpersonen licht ongemak (*discomfort*) ondervindt.<sup>19</sup> Veelal zal het gaan om een eenmalige test met een risico dat niet hoger is dan dat van routine-onderzoeken en die qua inspanning vergelijkbaar is met situaties waarmee gezonde kinderen in hun dagelijks leven geconfronteerd worden.<sup>20</sup> Het vaker afnemen van dergelijke procedures zal de belasting en het risiconiveau beïnvloeden. De herhaling van procedures betekent echter niet automatisch dat de risico's en belasting van het onderzoek meer dan minimaal zijn. Dit hangt onder meer af van de aard van de procedures en de leeftijd en ervaring van het kind of de jongere. Het op invasieve wijze inbrengen van een stof in het lichaam, puur voor onderzoeksdoeleinden, kan overigens nooit als minimaal belastend voor een gezond kind gezien worden.

#### **b. Niet-therapeutisch onderzoek bij proefpersonen met een aandoening**

Voor proefpersonen onder de zestien jaar met een aandoening geldt voor niet-therapeutisch onderzoek de extra eis dat de risico's en belasting minimaal moeten zijn, in vergelijking met de risico's en belasting van de standaardbehandeling die de proefpersoon krijgt of gekregen heeft vanwege zijn/haar aandoening. In absolute zin gaat het hier dus om een meer dan minimale belasting en risico's, wat ook in de informatiebrief voor de proefpersonen duidelijk gemaakt moet worden. Onder '*standaardbehandeling*' valt, volgens de parlementaire stukken, naast *evidence-based* behandelingen, ook (als er geen sprake is van een standaardbehandeling) de behandeling die de proefpersoon gewend is te ondergaan. Deze gangbare behandeling kan verschillen per behandelcentrum. Wanneer de betreffende aandoening niet curatief behandeld kan worden kan hier ook symptoombestrijding of nadere palliatief ingezette behandelingen onder verstaan worden; wanneer er geen sprake is van symptoombestrijding dient gekeken te worden naar de aard en ernst van de aandoening van de proefpersoon. Hiermee heeft dit criterium een duidelijk relatief karakter. Onder '*aandoening*' dient dan verstaan te worden: een ziekte of conditie (medisch, psychologisch of psychiatrisch) die ernstig genoeg is om blootstelling aan dit hogere niveau van risico's en belasting te rechtvaardigen. In het artikel van Kopelman<sup>21</sup> wordt hier nader op ingegaan en een kader gegeven om deze afweging te maken. Gesteld wordt bijvoorbeeld dat slechte sociale omstandigheden (zoals armoede) niet hieronder vallen.

In de zinsnede '*risico's en belasting minimaal in vergelijking met de standaardbehandeling*' ligt de erkenning dat wat als minimaal ervaren wordt voor kinderen met medische, psychologische of psychiatrische aandoeningen anders kan zijn dan voor gezonde kinderen. Dit betekent overigens niet automatisch dat ernstig zieke kinderen zwaarder belast kunnen worden dan minder zieke en gezonde kinderen. In veel gevallen is immers het risico van deelname aan een onderzoek voor zieke kinderen groter dan voor gezonde (bijvoorbeeld bij een verzwakt immuunsysteem). De ernst en de prognose van de aandoening moeten dan ook gewogen worden tegen het belang van het onderzoek; met andere woorden: deelname van ernstig zieke kinderen aan niet-therapeutisch onderzoek is alleen (onder voorwaarden) mogelijk als dit van uitzonderlijk belang is. Aan de andere kant kunnen zieke kinderen bepaalde, voor gezonde kinderen ingrijpende, onderzoekshandelingen als minimaal

belastend zien omdat ze hieraan gewend zijn geraakt (bijvoorbeeld het ondergaan van een MRI). Dit verschilt overigens per kind; sommige kinderen zullen juist door hun eerdere ervaring niet meer blootgesteld willen worden aan voor hen bekende onderzoekshandelingen. In het protocol zal aangegeven moeten worden hoe geborgd wordt dat het kind (en/of de ouders) zich voldoende vrij voelt om, ondanks deze ervaring, niet in te stemmen met deelname aan het onderzoek. In een situatie waarin de onderzoeksvraag de inclusie van kwetsbare kinderen juist vereist (bijvoorbeeld het ontwikkelen van een nieuwe behandeling bij angststoornissen) is hierbij de betrokkenheid noodzakelijk van een ervaren professional die bekend is met de speciale kenmerken van deze kinderen, om te voorkomen dat kinderen voor wie de studie te belastend is worden geïncludeerd. Het relatieve karakter van het begrip 'minimaal in vergelijking tot de standaardbehandeling' brengt wel het gevaar met zich mee dat de bovengrens die nog geaccepteerd kan worden ten aanzien van belasting en risico's onduidelijk is. Het is vanwege dit relatieve karakter ook lastig om een overzicht te geven van toegestane onderzoekshandelingen in deze categorie.

Als handreiking worden hieronder enige voorbeelden gegeven, met het voorbehoud dat deze alleen aanvaardbaar kunnen zijn mits ook voldaan wordt aan de overige vereisten uit de WMO.

#### *Voorbeelden*

- Meerdere onderzoeken met een geringe belasting bijvoorbeeld bloedafnames, MRI-scans (al of niet met sedatie en/of contrast)
- Het afnemen van vragenlijsten met vragen die voor gezonde en/of onervaren proefpersonen indringend of confronterend kunnen zijn, bij proefpersonen bij wie dit in het kader van hun aandoening tot de standaarddiagnostiek of evaluatie van de behandeling behoort.
- Het afnemen van een lumbaal- en/of beenmergpunctie: bijvoorbeeld bij kinderen met acute lymfatische leukemie bij wie dit in het kader van diagnostiek of evaluatie van de behandeling verricht wordt.
- Het afnemen van een weefselbiopt, bijvoorbeeld een spierbiopt bij proefpersonen bij wie dit, bijvoorbeeld vanwege een congenitale progressieve spierziekte, bij de diagnostiek van hun aandoening hoort.

Het streven is om naar aanleiding van nieuwe inzichten over de risico's en de belasting (vanuit de literatuur, beoordeling door de METC's en CCMO, en de ervaringen van de kinderen zelf) te komen tot een uitbreiding en/of aanpassing van bovenstaande lijst.

### **c. Therapeutisch onderzoek**

Bij therapeutisch onderzoek kan, nadat voldaan is aan de overige eisen vanuit de WMO, een proportionaliteitsafweging (*risk/benefit*) gemaakt worden waarbij de METC toetst of het belang van het onderzoek (voor de wetenschap en proefpersoon) de nadelen van het onderzoek voor de proefpersoon rechtvaardigt. Alleen wanneer deze zogeheten risk/benefit ratio gunstig is kan het onderzoek van een positief oordeel worden voorzien.

In deze categorie kunnen invasieve onderzoekshandelingen of interventies met een hoge belasting dan wel kans op schade (ongemak, bijwerkingen, verlies van kwaliteit van leven) gerechtvaardigd zijn, maar alleen bij therapeutisch onderzoek van uitzonderlijk wetenschappelijk en klinisch belang. Deze handelingen of interventies kunnen leiden tot blijvende nadelige gezondheidseffecten en verlies van kwaliteit van leven.

Voorbeelden zijn: een hartcatherisatie, endoscopie, volledige anaesthesie, systemische analgesie of een orgaanbiopsie, wanneer dit puur voor onderzoeksdoeleinden plaatsvindt.

In bijlage 2 staan de verschillende stappen zoals die hierboven benoemd zijn nog eens schematisch verduidelijkt, met de extra vereisten voor de drie verschillende onderzoekssituaties.

## **10. Uitvoer van de studie**

Elk protocol dient, ongeacht het risiconiveau van de studie, procedures voor het omgaan met en het melden van onverwachte ontwikkelingen te bevatten.

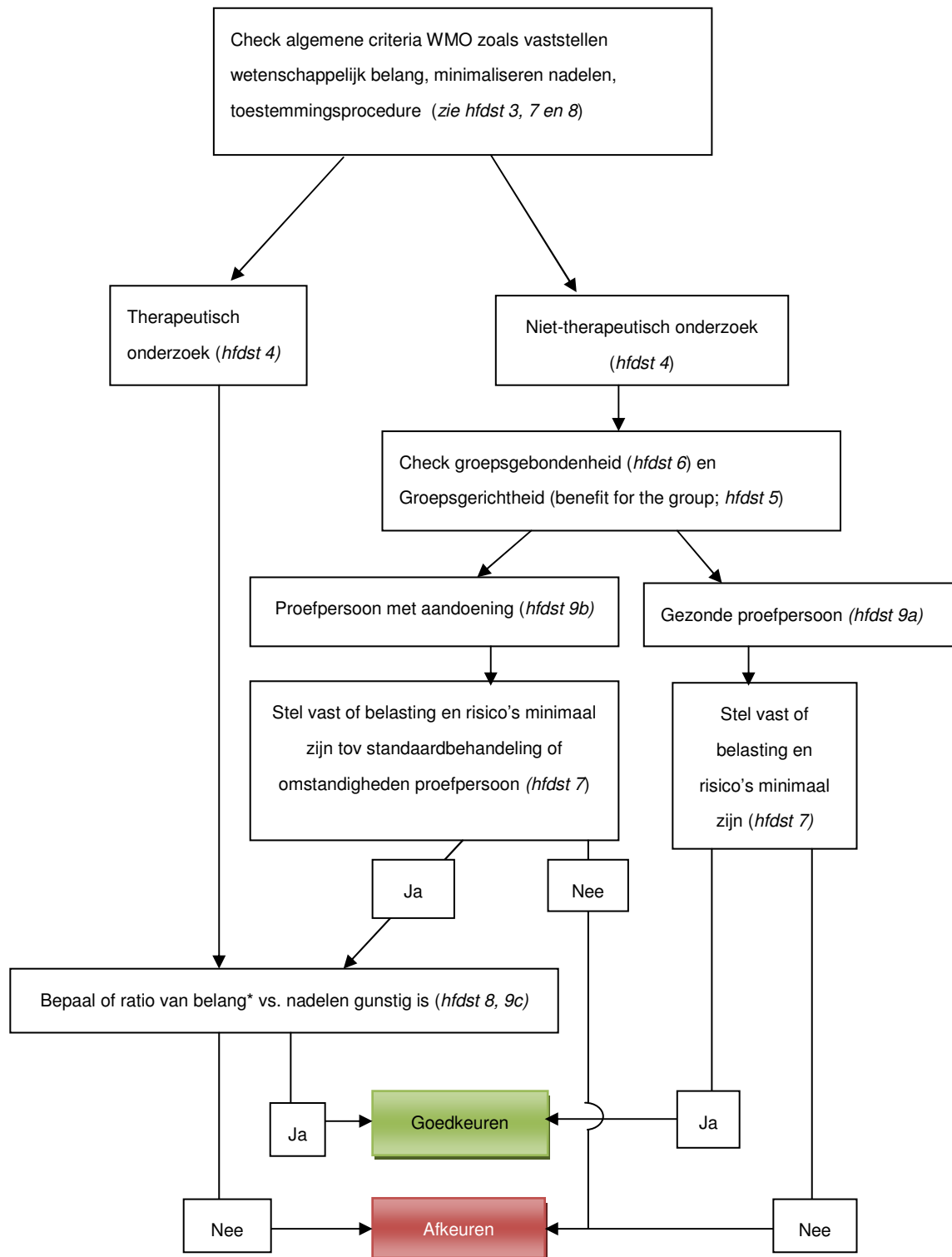
Daarnaast kan een onafhankelijke veiligheidscommissie (DMC) ingesteld worden bij studies waarbij dat volgens de geldende maatstaven gewenst is.<sup>22</sup> Dit zijn bijvoorbeeld geblindeerde, gerandomiseerde studies bij aandoeningen met een hoge morbiditeit en/of mortaliteit, waarbij de eindpunten ten aanzien van effectiviteit en veiligheid voldoen aan de criteria voor *Serious Adverse Events (SAE's)*. De taken van de DMC worden omschreven in het protocol en hebben vooral te maken met het zicht houden op de risico's voor de proefpersoon en het monitoren van bijwerkingen.

In de WMO is opgenomen dat de bezwaren en het risico van het onderzoek moeten worden gedefinieerd en permanent gecontroleerd door degene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert. In het protocol zal aangegeven moeten worden hoe dit zal gebeuren. Bij sterk belastende onderzoeken kan de METC verzoeken een monitor-commissie in te stellen die hierop toeziet en, bij een te hoge belasting voor de proefpersoon, de onderzoekers kan vragen deze proefpersoon uit de studie te halen. Het is van belang hierbij oog te hebben voor de belasting zoals ervaren door de kinderen zelf; de METC kan bijvoorbeeld verzoeken om de registratie van deze ervaringen als extra onderzoeksvraag in de studie op te nemen.<sup>23</sup>

**Onderzoeksprocedures met minimale risico's en belasting**

Algemene anamnese  
Algemeen lichamelijk onderzoek  
Auxologisch onderzoek (lengte, gewicht, hoofdomtrek)  
Tanner stagering  
Afnemen van psychologische/neurocognitieve testen  
Afnemen van vragenlijsten  
Eenmalige venapunctie of capillaire bloedafname  
Visus- of gehoortest  
Piekflowmeting en spirometrie  
Subcutane of intramusculaire injectie  
Inzamelen van urine (via zakje of potje)  
Inzamelen van feces (via pot)  
Afname van speeksel of haar  
Topicale analgesie  
Inzamelen van ademcondensaat  
Bio-impedantiemeting  
Transcutane zuurstof saturatie monitoring (pols oxymetrie)  
Meten van bloeddruk  
EEG en ECG  
Eenmalige hiel- of vingerprik  
MRI-scan zonder sedatie of contrast  
Oftalmoscopie  
Tympanometrie  
Eenmalige röntgenfoto (X-thorax, extremititeit), dexa-scan

## Bijlage 2: beslisboom



\* Bij therapeutisch onderzoek: belang voor proefpersoon en wetenschap.

Bij niet-therapeutisch onderzoek: belang voor groep waartoe proefpersoon behoort en wetenschap.

## Referenties

---

- <sup>1</sup> Burger D. De dupe van beschermende regels: verruim de voorwaarden voor fase-1 onderzoek met kinderen. *Medisch Contact* 2007; 62(29-30): 1248-1250.
- <sup>2</sup> Verschuur AC, Zwaan CM. Nederland kan niet achterblijven: Fase-1 onderzoek noodzaak voor kinderen met kanker. *Medisch Contact* 2007; 62(21): 909-912.
- <sup>3</sup> Rammelo E. Wanneer breekt nood eindelijk wet. Interview met Hans Evers, voorzitter Centrale Commissie Mensgebonden onderzoek. *PM* 2007; 24 (5): 16-18.
- <sup>4</sup> Commissie Doek. Medisch Wetenschappelijk onderzoek met kinderen in Nederland. Den Haag, 2009.
- <sup>5</sup> Gedragscode bij verzet van minderjarigen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. NVK, 2001.
- <sup>6</sup> Miller FG, Joffe S. Benefit in phase 1 oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option? *Clin Trials* 2008; 5: 617-23.
- <sup>7</sup> Baker JN, Leek AC, Salas HS, et al. Suggestions from adolescents, young adults, and parents for improving informed consent in phase 1 pediatric oncology trials. *Cancer* 2013; 119:4154-61.
- <sup>8</sup> Johnson LM, Leek AC, Drotar D, et al. Practical communication guidance to improve phase 1 informed consent conversations and decision-making in pediatric oncology.
- <sup>9</sup> Dekking SAS, Van der Graaf R, Van Delden JJM. Voluntary Informed Consent in Paediatric Oncology Research. *Bioethics* 2015.
- <sup>10</sup> Grootens-Wiegers P, de Vries MC, van Beusekom MM, van Dijck L, van den Broek JM. Comic strips help children understand medical research: targeting the informed consent procedure to children's needs. *Patient Educ Couns*. 2015 Apr;98(4):518-24.
- <sup>11</sup> Kamerstukken II 1995/1996, 22588, nr. 7, p 43 (MvA).
- <sup>12</sup> CCMO-notitie 'Therapeutisch versus niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen', 2017.
- <sup>13</sup> CCMO-notitie 'Vergoedingen', 2017.
- <sup>14</sup> Klein R. Minimally invasive methodology for pharmacological research involving children, Proefschrift, Leiden 2013.
- <sup>15</sup> Schrier L. Non-invasive monitoring of pharmacokinetics and pharmacodynamics for pharmacological drug profiling in children and adolescents. Proefschrift, Leiden 2015
- <sup>16</sup> Knibbe CA, Tibboel D, De Wildt SN, et al. Geïndividualiseerde doseringsadviezen voor kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157:A4214.
- <sup>17</sup> Admiraal R, Van Kesteren Ch, Boelens JJ, et al. Towards evidence-based dosing regimens in children on the basis of population pharmacokinetic pharmacodynamic modeling. *Arch Dis Child* 2014;99:267-272.
- <sup>18</sup> Fisher CB, Kornetsky SZ, Prentice ED. Determining risk in pediatric research with no prospect of direct benefit: time for a national consensus on the interpretation of federal regulations. *Am J Bioeth* 2007; 7(3): 5-10.
- <sup>19</sup> Rid A, Emanuel EJ, Wendler D. Evaluating the risks of clinical research. *JAMA* 2010; 304:1472-79.
- <sup>20</sup> Field MJ, Berman RE. The Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children. 2004.
- <sup>21</sup> Kopelman LM. What conditions justify risky nontherapeutic or 'no benefit' pediatric studies. A sliding scale analysis. *The journal of Law, Medicine and Ethics* 2004; 32(4):749-58.
- <sup>22</sup> EMEA/CHMP/EWP/5872/03. Guideline on Data Monitoring Committees. 2006.
- <sup>23</sup> Staphorst MS, Hunfeld JAM, Timman R. Hearing the voices of children: self-reported information on children's experiences during research procedures: a study protocol. *BMJ Open* 2015;5:e009053 doi:10.1136/bmjopen-2015-009053.