

Bescherming van proefpersonen in klinische research

Bescherming van proefpersonen in klinische research

De toetsing van medisch-wetenschappelijk
onderzoek met mensen

Marcel J.H. Kenter en Henk K.A. Visser

20/10
Uitgevers

© 2010 Uitgevers, Grou 2022

Eindredactie: Nel van Beelen redactie & tekst, Amsterdam

Zetwerk: Manipal Digital Systems, India

Druk: Scanlaser BV, Zaandam

2010 Uitgevers ontwikkelt professionele en educatieve informatieproducten voor professionals en studenten in de gezondheidszorg en de sector sport, bewegen en gezondheid.

info@2010uitgevers.nl | www.2010uitgevers.nl

2010 Uitgevers is een multimedia-uitgeverij. Veel uitgaven zijn online verrijkt met beeld, geluid of aanvullende gegevens. Meer informatie: www.2010uitgevers.nl/uitgaven.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen. Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van reprografische verveelvoudigingen uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16h Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp, www.reprorecht.nl). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten Organisatie, Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.stichting-pro.nl). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) van deze uitgave ten behoeve van commerciële doeleinden dient men zich te wenden tot de uitgever.

ISBN 978 94 90951 72 6

NUR 882

Voorwoord

‘Met argusogen voor de details van de protocollen gaat u, met even grote zorgvuldigheid, het belang van het onderzoek afwegen tegen de bezwaren en risico’s voor de proefpersonen. Ieder protocol legt u daarvoor als het ware onder de loep van uw specifieke deskundigheid.’

‘We willen immers ook voorkomen dat directe overheidsbemoeienis op dit terrein tot een vorm van staatsethiek leidt.’ (Minister Els Borst over het voorkomen van staatsethiek, tijdens de installatie van de CCMO op 6 april 1999)

Hoge ambtenaren die in kabouters geloven, onderzoekers die met elkaar op de vuist gaan, ministeries die geen afstand willen doen van bevoegdheden, verouderde milieuwetgeving, onderzoekers die op de valreep in verzet komen tegen Europese regelgeving, een commissie afgeschilderd als een stalinistisch bolwerk, het geloof in dikke membranen die het bloed van patiënten zouden scheiden van varkenscellen, de aanbeveling aan doodzieke mannen om een condoom te gebruiken, het dramatische onderzoek naar TGN1412, het gegoochel met de schuldvraag over de soms fatale bijwerkingen van onderzoek, dit boek is een ooggetuigenverslag van de beginjaren van de CCMO, de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. De éminence grise hoogleraar kindergeneeskunde prof. dr. Henk Visser was de eerste voorzitter, dr. Marcel Kenter de eerste algemeen secretaris. Zij richtten de CCMO als het ware in. Samen schreven zij dit boek, met herinneringen, beschouwingen, misstanden en misverstanden, kleine anekdotes en grote lijnen, ook voor de toekomst.

Het thema waar Henk Visser zich gedurende zijn hele loopbaan mee heeft beziggehouden is wetenschappelijk onderzoek met kinderen. En hij voert de lezer mee door de turbulente geschiedenis van dit onderwerp (de commissies Meijers en Doek, de Tweede Kamer, de EU, de Raad van State, de politiek). Marcel Kenter, van huis uit moleculair immunoloog, gaat in op een aantal andere grote thema’s uit de beginjaren van de CCMO: xenotransplantatie en genterapie.

Het is een lezenswaardig boek. Waarom vond ik dat? Omdat het een interessant beeld geeft van de ontwikkelingen op het terrein van de ethische

toetsing van onderzoek. Van dichtbij. Heel lang geleden schreef ik een proefschrift over ethiek en medisch onderzoek – Henk Visser was een van mijn promotoren – en op het ministerie van VWS was men bezig met het ontwikkelen van wetgeving; de suggestie werd gedaan dat ik misschien nog even zou kunnen wachten met promoveren, omdat het toch mooi actueel zou zijn als ik de wet kon bespreken in mijn proefschrift. Dat was zeker mooi geweest, maar dan had ik wel ruim tien jaar moeten wachten. Voor mijn loopbaan vermoedelijk een tamelijk verstandig besluit om niet te wachten.

Het geeft wel aan dat de geschiedenis van dit thema, waarvoor ik het proefschrift van Noortje Jacobs [40] zeer kan aanbevelen, er een is geweest van politieke strijd, verzet van het veld, vertrouwen van het veld, angst voor ‘gevestigde’ belangen, voor de (Europese) troepen uitlopen, soms pijnlijke beslissingen nemen, *fiappez toujours*, overtuigen en op de barricades staan. Het (licht amateuristisch) pionieren met ethische toetsing voordat er regelgeving en organisatie waren. Ik herinner me eindeloze avondbijeenkomsten met zeer betrokken dokters en onderzoekers die tegenwicht boden tegen de wat troosteloze maaltijden van matige ziekenhuisbroodjes, zelf het wiel uitvinden en de bezorgdheid over een eventuele bureaucratisering: het waren mooie tijden en de METC’s uit die tijd zijn cruciaal geweest voor het huidige bouwwerk. Maar het is goed dat die ervaring en kennis heeft geleid tot duidelijke regelgeving en gestroomlijnde processen.

Ik had het voorrecht om als een van twee ethici (samen met prof. dr. Henk ten Have) in de eerste CCMO te mogen zitten. (Ik wist dan wel veel van wetenschappelijk onderzoek, maar was te ‘liberaal’ om dat alleen te mogen doen.) Het komt bij mij weer naar boven. Het gesjouw met de loodzware tassen met stukken, de felle debatten, de bewondering voor de zelfbeheersing van Henk Visser, wiens geduld wel af en toe getergd werd, de bewondering voor Marcel Kenter die het bureau leidde en voortdurend zocht naar een evenwicht tussen goed geoliede regels en procedures, en ruimte voor onverwachte perspectieven. Ik herinner me hoe de organisatie van meet af aan buitengewoon goed en efficiënt was. Of de metafoor nog helemaal opgaat: het liep als een trein. Voor CCMO-leden zoals ik was in eerste instantie niet duidelijk dat hiervoor achter de schermen vele overuren werden gemaakt. De structuur werd ontworpen om maximaal te profiteren van de kennis van de leden en de debatten in de commissie, die ik als heel boeiend, leerzaam en open heb ervaren. (Juist ook als er sprake was van emoties.) En volgens mij gold dit ook voor de andere CCMO-leden. Het bleek uiteindelijk altijd mogelijk om heel deskundige

mensen te vinden die veel tijd in de CCMO stopten, nu nog steeds trouwens. Ook toen al was het uitgangspunt dat ethische toetsing en wetenschappelijke toetsing onlosmakelijk met elkaar verbonden waren en daarom had men de diverse expertises nodig.

Sommige onderzoekers traden pas toe na wat inleidend gesputter en geaarzel, zij moesten overtuigd worden want het was geen sinecure – maar dat deden Henk Visser en Marcel Kenter met verve op hun ‘road trips’. Er waren allerlei redenen: de tijdsinvestering, de angst voor bureaucratie en ‘staatsethiek’, de zorgen dat collega’s niet ingenomen zouden zijn met hun eventuele kritische bemerkingen, etc. Achteraf vertelden deze leden dat ze nooit spijt hadden gehad van hun besluit. Ze hadden de boeiende discussies, waarbij ieders kennis en visie meewogen, niet willen missen. Dat klinkt als ‘nogal wiesdes’, maar zo simpel is het niet. Een interdisciplinaire dialoog over belangrijke thema’s, waarbij je ook echt als individu betrokken bent, vergt energie en tijd. En de CCMO is gezaghebbend geworden. Je wordt niet vanzelf gezaghebbend.

Van een aantal ervaringen die in dit boek aan de orde komen, hebben wij als ‘gewone’ CCMO-leden niet veel gemerkt: we kregen een zakelijke samenvatting en pas nu besef ik welke stormen soms over het toetsingslandschap hebben geraasd. Andere kwesties zijn altijd kern van onze discussies geweest. Het debat over onderzoek met mensen die daar zelf niet over kunnen beslissen is nog steeds gaande. Opvallend is ook het relaas over gentherapie dat Marcel Kenter doortrekt naar onderzoek naar het COVID-19-vaccin van Janssen. Kortom: het is een persoonlijk boek in die zin dat het niet door andere auteurs geschreven had kunnen worden – je kijkt door hun bril – maar de suggesties die zij doen zijn ook nu nog van belang. Daarom mondt het boek uit in een aantal voorstellen voor de toekomstbestendigheid van de toetsing: onafhankelijkheid, decentrale beoordeling, deskundigheid CCMO-/METC-leden, beter zicht op kwaliteit en deskundigheid, scholing en certificering van klinisch onderzoekers, en vergoeding voor METC-leden. De toetsing van wetenschappelijk onderzoek is ‘work in progress’.

Inez de Beaufort

Inhoud

Voorwoord	5	Meer belangstelling voor medische ethiek	30
1 Inleiding	15	Wat maakt klinisch onderzoek ethisch?	31
<i>Henk Visser en Marcel Kenter</i>			
2 Medisch-biologisch onderzoek is belangrijk	17	5 Medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarige proefpersonen	33
<i>Henk Visser</i>		<i>Henk Visser</i>	
De kost gaat voor de baat uit	17	De noodzaak van onderzoek met minderjarigen	33
Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen	19	De discussie over onderzoek met minderjarigen komt op gang	34
3 Medisch-ethische toetsing van wetenschappelijk onderzoek is belangrijk	21	Uitgangspunten bij niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen	35
<i>Henk Visser</i>		Minimaal risico	36
De Code van Neurenberg	21	Minimale belasting	37
Onethisch onderzoek in het Westen na de Tweede Wereldoorlog	22	6 De eerste stappen naar een wettelijke regeling in ons land (1975-1994)	39
Klokkenluiders trekken aan de bel	23	<i>Henk Visser</i>	
De komst van medisch-ethische toetsingscommissies	26	De Grondwet en internationale verdragen	39
De Duitse kindergeneeskunde tijdens en na de Tweede Wereldoorlog	27	De aanloop naar een wet voor medische experimenten op mensen	40
4 De eerste Medisch-Ethische ToetsingsCommissies in ons land	29	Discussie in de Tweede Kamer over wetsvoorstel	41
<i>Henk Visser</i>		Het onderzoeksveld komt in actie	43
De Rotterdamse Commissie Proefpersonen	29	Hoorzitting in de Tweede Kamer	44

10 Bescherming van proefpersonen in klinische research

7	De commissie–Meijers	47	De taken van de CCMO	63
	<i>Henk Visser</i>		Een niet te weigeren aanbod	64
	Ministers vragen advies	47	Wetenschappelijke en medisch–ethische toetsing onlosmakelijk verbonden	65
	Voorwaarden voor niet–therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen	48	De wettelijke erkenning van de METC's	66
8	De Wet medisch–wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO)	51	Transparantie over het medisch–wetenschappelijk onderzoek met mensen	68
	<i>Henk Visser</i>		De relatie van de CCMO met de erkende METC's	69
	Het advies van de commissie–Meijers overtuigt de Tweede Kamer	51	Kritiek van het VN–mensenrechtencomité op de Nederlandse wet	70
	METC's krijgen formele erkenning	52	Mijn tijd als voorzitter van de CCMO, een leerzame periode	71
	Wettelijke criteria voor onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame proefpersonen	52		
	Komst van de WMO formaliseert de bescherming van de proefpersoon	53		
9	Het CCMO–secretariaat	55	11 De CCMO, the new kid on the block	73
	<i>Marcel Kenter</i>		<i>Marcel Kenter</i>	
	Een nieuwe uitdaging	55	De CCMO en de IGZ	73
	Van KEMO naar CCMO	56	Een dieptepunt in de relatie van de CCMO met de IGZ	74
	Van adviescommissie naar bestuursorgaan	57	De CCMO en het ministerie van VROM	75
	De werkwijze van het CCMO–secretariaat	59	Een gemiste kans	76
	Van grote stapels papier naar één CD–schijf	59	Ongewenste situaties door gescheiden uitvoering van regelgeving	77
	Oprichting van de secretarissenwerkgroep en het voorzittersoverleg	61	Vergeefs pleidooi voor een geïntegreerde beoordeling	79
10	De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, de pioniersjaren	63	12 Geneesmiddelenonderzoek met minderjarige proefpersonen	81
	<i>Henk Visser</i>		<i>Henk Visser</i>	
			EU–richtsnoeren voor geneesmiddelenonderzoek	81
			GCP en niet–therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen	82

EU-richtlijn voor geneesmiddelenonderzoek	83	Kinderoncologen willen meer ruimte voor klinisch onderzoek met minderjarigen	103
Het onderzoeksveld komt opnieuw in actie	84	Verschillende fasen geneesmiddelenonderzoek	104
Meer geneesmiddelenonderzoek met minderjarige proefpersonen	85	Niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en wilsonbekwamen in Nederland	105
EU-verordening voor geneesmiddelenonderzoek bij minderjarigen	86	Afwijzing van een vroege-fase oncologiestudie met minderjarigen	105
13 De EU-richtlijn, dreigend ontslag, bijna kopje onder en ernstige incidenten	87	Goedkeuring én afkeuring van een Duchennestudie	107
<i>Marcel Kenter</i>		15 De commissie-Doek	111
De totstandkoming van de EU-richtlijn voor geneesmiddelenonderzoek	87	<i>Henk Visser</i>	
Dreigend ontslag	88	Opnieuw discussie over niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen	111
VWS-werkgroep zonder de CCMO	90	De Commissie-Doek	111
Vorbereiding en uitvoering dreigen spaak te lopen	91	De rol van ouders en minderjarigen bij onderzoek	113
Uitbreiding van de wettelijke METC-disciplines, het werk is nog niet af	93	Voorstel voor verruiming van de wettelijke criteria voor onderzoek met minderjarigen	114
Handen uit de mouwen	95	Voorwaarden voor interventie-onderzoek met minderjarigen	114
De Senaat stuurt het wetsvoorstel terug naar de Tweede Kamer	96	Proportionaliteitsafweging	115
Een ernstig incident met een klinische studie in het VK	96	16 Het advies van de commissie-Doek	117
De PROPATRIA-studie	100	<i>Henk Visser</i>	
EU-verordening na jaren vertraging van kracht in de lidstaten	101	Positieve reacties op het advies van de commissie-Doek	117
14 Opnieuw discussie over onderzoek bij minderjarigen. Is de WMO te strikt?	103	Kritiek op de voorstellen van de commissie-Doek	117
<i>Henk Visser en Marcel Kenter</i>		Het standpunt van de minister van VWS	118
		Advies van de Raad van State	119

12 Bescherming van proefpersonen in klinische research

Minister wil standpunt aanpassen – terug naar af	120	CCMO eist robuuste veiligheidstesten	138
Gesprek op het ministerie van VWS en met de Vaste Kamercommissie voor VWS	121	De emoties lopen hoog op	139
Druk op de leden van de Tweede Kamer	123	Succes en tegenslag bij gentherapie	140
Na tien jaar polderen wordt het wetsvoorstel aangenomen	125	De rol van de ziekenhuisapothekers	141
Het belang van naar elkaar luisteren	127	Teleurstelling over uitspraak Europese Hof en vereenvoudiging in de VS	142
17 Xenotransplantatie, een brug te ver	129	Kamervragen en reactie van de regering	143
<i>Marcel Kenter</i>		Het veld komt in actie	144
Onderzoek naar xenotransplantatie in de kinderschoenen	129	Reacties van minister Van Nieuwenhuizen en moties van de Tweede Kamer	146
De behandeling van patiënten met acuut leverfalen met levercellen van varkens	130	En toen kwam COVID-19	147
CCMO in overleg met Tweede Kamerleden	130	De Europese Commissie overrulet de minister van IenW	148
Overleg met de academische onderzoekers	131	Aanpassing van de milieuregelgeving voor toepassingen met medische ggo-producten	150
Een opmerkelijk Kamerdebat over xenotransplantatie	132	19 Wat heeft de WMO ons land gebracht?	153
Xenotransplantatie – the comeback kid?	134	<i>Marcel Kenter en Henk Visser</i>	
18 Gentherapie: succes, tegenslag en hardnekkige milieuregels	137	De opbrengst van de jarenlange discussie en wetswijziging	153
<i>Marcel Kenter</i>		Gentherapie: Haags silodenken bij ministeries en politiek	155
Aan de slag bij de KEMO	137	Kenmerken van het huidige Nederlandse toetsingssysteem	156
Beoordeling gentherapiestudies door de KEMO	137	Naar een toekomstbestendig toetsingssysteem	157
Een tiener overlijdt tijdens een gentherapiestudie in de VS	138	Geraadpleegde literatuur	163

Noten	171	Bijlage 4 – Advertentie van VWS voor de werving van de CCMO-medewerkers	201
Afkortingen	187		
Bijlage 1 – De Code van Neurenberg	189	Bijlage 5 – Notitie van Henk Visser als inleiding bij het gesprek met de Tweede Kamercommissie Volksgezondheid op 27 februari 2013	203
Bijlage 2 – Toespraak minister Els Borst d.d. 6 april 1999	191		
Bijlage 3 – Eerste samenstelling van de CCMO en het secretariaat	197	Over de auteurs	207

1 Inleiding

Henk Visser en Marcel Kenter

In december 1956 publiceerde een van ons (HV), samen met zijn leermeester Jonxis, in de *American Journal of Diseases in Children* zijn eerste wetenschappelijk onderzoek met mensen, in dit geval gezonde zuigelingen. Pasgeborenen hebben een bijzondere vorm van rode bloedkleurstof, het foetaal hemoglobine. Na de geboorte wordt dit geleidelijk vervangen door het volwassen hemoglobine. Met behulp van een nieuwe methode voor het bepalen van zeer geringe hoeveelheden foetaal hemoglobine in het bloed (tot een minimum van 1%) werd bij een groot aantal zuigelingen in de eerste levensjaren in het bloed nagegaan op welke termijn het foetaal hemoglobine wordt vervangen door het volwassen hemoglobine. Op de leeftijd van circa 1,5 jaar bleek het foetaal hemoglobine niet meer aantoonbaar [1].

In het artikel wordt geen melding gemaakt van het risico en de belasting van het onderzoek voor de minderjarige proefpersonen en ook wordt niet vermeld of de ouders waren geïnformeerd en toestemming hadden gegeven. Zo'n melding werd in die tijd niet gedaan. De redactie van medische vaktijdschriften vroeg dat ook niet. Medisch-Ethische ToetsingsCommissies (METC's) waren er niet. De hoogleraar-afdelingshoofd gaf toestemming voor een onderzoek.

Er werden echter wel degelijk ethische afwegingen bij het onderzoek gemaakt. Er werd gekeken naar het risico en de belasting voor de minderjarigen. Die moesten uiteraard gering zijn, zeker als het – zoals in dit geval – ging om niet-therapeutisch onderzoek, waarbij de minderjarige proefpersonen geen voordeel hadden. Bij de minderjarigen werden met een hielprik enkele druppels bloed afgenomen. Dat doet een beetje pijn, de plek werd niet verdoofd. Zoveel mogelijk werd gebruikgemaakt van bloed dat toch moest worden afgenomen, bijvoorbeeld voor een controle op bloedarmoede. De ingreep werd met de ouders besproken. Die maakten nimmer bezwaar. De dokter had veel gezegd en als hij vond dat het belangrijk was, moest het maar gebeuren. Er was geen sprake van schriftelijke toestemming (*informed consent*) zoals tegenwoordig verplicht is.

Er is sindsdien veel veranderd. Dit boek gaat over de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, en de komst en het functioneren van de *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO)¹ en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) sinds 1999. We gaan in op enkele centrale vragen zoals: Wat is het belang van zulk onderzoek? Welke ethische afwegingen moet je maken bij dit type onderzoek? Hoe gaan we om met het onderzoek met kwetsbare groepen zoals minderjarigen en wilsonbekwame volwassenen (hierna: wilsonbekwamen)? Wat waren belangrijke onderwerpen bij de komst van de WMO en CCMO? Verder schrijven we over de toetsing van geneesmiddelenonderzoek, xenotransplantatie, gentherapie, de milieuregels en onderzoek naar vaccins tegen COVID-19.

Dit boek is voor een brede lezerskring geschreven. Het bevat geen wetenschappelijke verhandelingen en er zijn een beperkt aantal verwijzingen naar de literatuur. Het bevat vooral persoonlijke herinneringen en beschouwingen van de auteurs. Dit brengt met zich mee dat hier en daar enige overlap is ontstaan en dat het boek niet altijd strikt de chronologie volgt. Met dit boek beogen we ook geen volledig overzicht te geven van alle kwesties die de revue passeerden tijdens en na onze CCMO-tijd. Zo gaan we niet in op de kwesties die speelden bij de (aanpassing van de) proefpersonenverzekering en de totstandkoming en uitvoering van de *Embryowet*.

Onze bijzondere dank gaat uit naar prof. dr. Inez de Beaufort voor het schrijven van het voorwoord. Wij zijn onze medelezers – de heer prof. dr. A.F. Cohen, de heer prof. dr. J.K.M. Gevers, mevrouw drs. R.M. den Hartog-van ter Tholen, de heer dr. A.J.G. Jansen en mevrouw prof. dr. C.C.E. Koning – zeer erkentelijk voor hun aanvullende, soms kritische opmerkingen. De verantwoording voor de tekst berust geheel en uitsluitend bij de schrijvers. Wij danken de uitgever, de heer H. Maarleveld en zijn collega's mevrouw N. van Beelen en mevrouw H. Ooms voor hun steun en uitstekende samenwerking.