

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/63588>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

# Therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen

F.M. van Agt

## • 1. Inleiding

### *De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*

Het betrekken van wilsonbekwame proefpersonen in medisch-wetenschappelijk onderzoek is een zeer problematische aangelegenheid. Aan de ene kant kunnen wilsonbekwame proefpersonen immers zelf niet afwegen of het deelnemen aan een onderzoek voor hen de aan deelname verbonden gezondheidsrisico's en ongemakken waard zijn. Aan de andere kant echter kan juist met behulp van de inzichten die worden verkregen door middel van het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen, de zorgverlening aan wilsonbekwamen worden verbeterd.<sup>1</sup>

Dat is in een notendop één van de grote problemen waarvoor de wetgever stond bij de voorbereiding van de in 1999 in werking getreden Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Na uitvoerige discussies over de ethische en juridische toelaatbaarheid van medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen enerzijds en het belang ervan anderzijds heeft de wetgever uiteindelijk gekozen voor de volgende regeling, neergelegd in artikel 4 WMO.

Medisch-wetenschappelijk onderzoek met personen die jonger zijn dan achttien jaar of met personen die niet bekwaam zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake is slechts in twee gevallen toelaatbaar. Ten eerste in het geval het onderzoek de deelnemende proefpersonen zelf ten goede kan komen. Ten tweede in het geval het onderzoek (weliswaar de deelnemende proefpersonen niet ten goede kan komen maar) niet dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de deelnemende proefpersoon behoort, kan worden uitgevoerd. En bovendien voor de deelnemende proefpersonen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.

Artikel 4 WMO onderscheidt met andere woorden twee vormen van onderzoek: onderzoek dat de deelnemende proefpersonen zelf ten goede kan komen en onderzoek dat hen niet ten goede kan komen. De eerste vorm van onderzoek wordt gewoonlijk therapeutisch onderzoek genoemd, de tweede vorm van onderzoek is dan het niet-therapeutische onderzoek. Omdat deze termen ook door de wetgever worden gebezigd,<sup>2</sup> zullen ook wij ons in het navolgende bij dit spraakgebruik aansluiten.

Volgens de tekst van artikel 4 WMO is het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek belangrijk. Het heeft rechtsgevolg. Voor niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame proefpersonen gelden de meest strenge voorwaarden. Deze voorwaarden gelden niet voor therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen. Dit betekent dat therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen ook toelaatbaar kan zijn, ofschoon het onderzoek ook zonder wilsonbekwamen kan worden uitgevoerd of aan het onderzoek voor betrokkenen meer dan verwaarloosbare gezondheidsrisico's of meer dan minimale bezwaren kleven.

### *Kritiek op het geschreven recht*

Ook in de literatuur wordt gewoonlijk een scherp onderscheid gemaakt tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek bij de beantwoording van de vraag of en zo ja onder welke voorwaarden dergelijk onderzoek met wilsonbekwamen toelaatbaar is.<sup>3</sup> De meeste aandacht gaat vervolgens uit naar de normering van het niet-therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen, dat in het bijzonder als problematisch wordt beschouwd en dan ook aan bijzondere voorwaarden moet worden gebonden.<sup>4</sup> Veel minder zorg is er over het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen, ten aanzien waarvan, zij het niet door iedereen,<sup>5</sup> wordt aangenomen dat de normering veel eenvoudiger ligt.<sup>6</sup>

Wij willen in dit artikel betogen dat ook het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen aan strikte normen moet worden gebonden. Vanwege de wezenlijke overeenkomst van therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek valt een verschil in normering niet te verantwoorden. Ook therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen is (in het algemeen) slechts toelaatbaar, indien het niet zonder hun medewerking kan worden uitgevoerd en bovendien voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.

Met het oog op de onderbouwing van deze positie stellen wij in de volgende paragraaf om te beginnen vast wat therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek is. In paragraaf drie gaan we in op de wezenlijke overeenkomst tussen beide vormen van onderzoek, op grond waarvan wij menen bovenstaande positie te moeten innemen.

Hebben wij deze stappen gezet, dan dringt de vraag zich vervolgens op welke betekenis onze positie, gesteld dat ze hout snijdt, heeft voor de rechtspraktijk. Of meer in het bijzonder: voor toetsingscommissies die moeten beslissen over de toelaatbaarheid van therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen.

Ogenschijnlijk geen. Artikel 4 WMO luidt nu eenmaal zoals het luidt en spreekt duidelijke taal. Bovendien strookt onze positie ogenschijnlijk niet erg met de bedoeling van de wetgever, die schrijft: "Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek is in het wetsvoorstel relevant waar het gaat om proefpersonen die niet zelf toestemming kunnen geven. Op niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen zijn de meest strikte voorwaarden

van toepassing, zodat het slechts bij uitzondering toelaatbaar is".<sup>70</sup> Verder kan ook niet onvermeld blijven dat het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek tevens wordt gemaakt in andere regelingen, zoals bijvoorbeeld in artikel 4.8.14 van de internationale richtsnoer voor Good Clinical Practice (GCP) voor het onderzoek met geneesmiddelen, dat via artikel 55 van het Besluit bereiding en aflevering van farmaceutische producten in de Nederlandse wetgeving is verankerd.

Gelet op dit alles ligt het voor de hand ons betoog vooral te zien als een pleidooi voor wetswijziging. Dat is het ook, maar echter niet alleen. Wij menen dat hetgeen wij in dit artikel naar voren brengen, ook zonder wetswijziging door toetsingscommissies in aanmerking kan worden genomen. Aan deze kwestie is paragraaf vier gewijd.

In paragraaf vijf ten slotte besteden wij aandacht, zij het kort, aan het voorstel tot wijziging van de WMO, dat bedoeld is om de Europese geneesmiddelenrichtlijn nr. 2001/20/EG in de Nederlandse wetgeving te implementeren. Over dat wijzigingsvoorstel valt veel meer te zeggen dan wij zullen doen. Onze vraag is of het voorstel gevolgen heeft voor de toelaatbaarheid van het therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen.

Alvorens een begin te maken met ons betoog, nog één opmerking. Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek kan niet alleen vanuit materieelrechtelijk maar ook vanuit formeelrechtelijk perspectief worden gethematiseerd. In artikel 2 WMO wordt immers bepaald dat niet-therapeutisch interventieonderzoek met wilsonbekwamen door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) moet worden beoordeeld. Therapeutisch interventieonderzoek met wilsonbekwamen moet daarentegen decentraal worden beoordeeld. In deze bijdrage gaan wij echter voorbij aan dit formeelrechtelijke perspectief. Wij richten ons op het materiële recht.

- **2. Het onderscheid tussen therapeutisch en niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek**

*Direct gezondheidsvoordeel*

Therapeutisch onderzoek is onderzoek waarbij de mogelijkheid bestaat dat de onderzoeksdeelnemers eraan, als gevolg van hun medewerking, gezondheidsvoordeel ondervinden.<sup>8</sup> Van een therapeutisch onderzoek is sprake als de meer dan theoretische<sup>9</sup> of de reële<sup>10</sup> kans bestaat dat het deelnemen eraan de huidige of toekomstige gezondheidstoestand van de betrokken proefpersonen in zekere mate<sup>11</sup> of enigszins<sup>12</sup> ten goede zal komen.

Bij niet-therapeutisch onderzoek ontbreekt die kans. Meedoen aan niet-therapeutisch onderzoek levert voor de onderzoeksdeelnemers zelf geen directe gezondheidsvoordelen op.<sup>13</sup> Bij niet-therapeutisch onderzoek valt niet te verwachten dat de betrokken proefpersonen zelf iets aan het

meedoen aan het onderzoek heeft, met het oog op zijn gezondheid.<sup>14</sup> Enig therapeutisch effect valt met andere woorden bij dergelijk onderzoek niet te verwachten.<sup>15</sup>

Wel is het natuurlijk zo dat patiënten die lijden aan een *chronische* aandoening op indirecte wijze zouden kunnen profiteren van hun deelname aan een niet-therapeutisch onderzoek. Dat is het geval als aannemelijk is dat de resultaten van een onderzoek onmiddellijk kunnen worden gebruikt om de zorgverlening aan patiënten met de desbetreffende aandoening en dus ook aan de patiënten die hebben deelgenomen aan het onderzoek, te verbeteren. Die mogelijkheid maakt een onderzoek evenwel nog niet therapeutisch van aard. Daarvoor is immers nodig dat het méédoen eraan de gezondheidstoestand van betrokkenen reeds ten goede kan komen.

Overigens is het niet zo dat de mogelijkheid moet bestaan dat deelnemers aan het onderzoek reeds onmiddellijk, dat wil zeggen gedurende hun deelname aan het onderzoek, profijt hebben van hun deelname. Gezondheidsvoordelen kunnen zich ook pas openbaren na verloop van tijd. Dat doet geen afbreuk aan het therapeutische karakter van een onderzoek. Dit betekent dat bijvoorbeeld een onderzoek therapeutisch van aard is waarbij de werkzaamheid van een vaccin wordt beproefd, ten aanzien waarvan op basis van vooronderzoek “redelijkerwijs verwacht mag worden dat het een zekere mate van bescherming zal geven”.<sup>16</sup>

### *Placebogecontroleerd onderzoek*

Behalve het genoemde vaccinonderzoek, geeft de wetgever nauwelijks voorbeelden van therapeutisch onderzoek. De commissie Meijer, wier rapport over medisch-wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen voor de wetgever richtinggevend is geweest<sup>17</sup>, noemt wel voorbeelden. Therapeutisch onderzoek is bijvoorbeeld onderzoek waarbij een de te beproeven experimentele behandeling wordt vergeleken met een reguliere behandeling. Verder bijvoorbeeld ook blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Dit is onderzoek waarbij door loting (randomisatie) wordt bepaald of proefpersonen de experimentele behandeling dan wel een placebo (een inactieve behandeling die eruit ziet als de experimentele behandeling) krijgen, terwijl (ten gevolge van de vergelijking met placebo) in ieder geval de proefpersonen niet weten of ze de experimentele behandeling of een placebo krijgen.<sup>18</sup>

Ook de CCMO, die zich in sterke mate heeft laten inspireren door de commissie Meijers<sup>19</sup>, noemt placebogecontroleerd onderzoek als een goed voorbeeld van therapeutisch onderzoek.<sup>20</sup> Daarbij maakt het niet uit of de te beproeven behandeling en placebobehandeling gedurende het onderzoek aan deelnemende patiënten in de plaats van of als aanvulling op een reguliere behandeling worden gegeven.<sup>21</sup> Uiteraard is er dan ook sprake van een therapeutisch onderzoek als voor de deelnemende patiënten geen reguliere behandeling (meer) bestaat.

### *Proefpersonen, voetbalfans en verdachten*

Voor de commissie Meijers en de CCMO is de blinding (door middel van het toedienen aan de controlegroep van een placebobehandeling die precies lijkt op de experimentele behandeling) cruciaal. Als ten gevolge hiervan onbekend is wie in de placebogroep zit en wie niet, dan heeft iedere onderzoeksdeelnemer kans om de experimentele behandeling te ondergaan en hiervan de veronderstelde positieve effecten te ondervinden. Zijn de controlepatiënten er evenwel bekend mee dat zij met placebo worden behandeld, dan hebben zij geen kans de therapeutische effecten van de experimentele behandeling te ondervinden en is het (ongeblindeerde) onderzoek dus niet-therapeutisch van aard.<sup>22</sup>

Deze redenering is merkwaardig. Weliswaar is er een verschil tussen controlepatiënten in een geblindeerd en in een ongeblindeerd onderzoek. Geblindeerde controlepatiënten kunnen, anders dan ongeblindeerde patiënten, de hoop koesteren dat ze actief worden behandeld. Zoals een voetbalfan, die de samenvatting van een verloren wedstrijd van zijn favoriete club bekijkt maar onkundig is van de uitslag, kan hopen op een goede afloop. Of zoals ook een verdachte kan hopen op een vrijspraak, zolang het vonnis waarin de hem tenlastegelegde feiten door de rechter zijn bewezen verklaard, nog niet tegen hem is uitgesproken. Maar dit subjectieve verschil heeft geen invloed op de objectieve kans ingedeeld te worden in de experimentele groep en dientengevolge de experimentele behandeling te ondergaan. Die kans is voor geblindeerde en ongeblindeerde patiënten gelijk.

De blinding doet er dan ook niet toe. Placebogecontroleerd onderzoek is therapeutisch van aard, omdat de onderzoeksdeelnemers een redelijke of reële kans hebben (die door de randomisatie en het gebruik van een placebogroep weliswaar wordt verkleind) op een behandeling ten aanzien waarvan, op basis van eerder onderzoek, mag worden verwacht dat ze enig therapeutisch effect heeft.<sup>23</sup>

- **3. De wezenlijke overeenkomst tussen therapeutisch en niet-therapeutisch medisch-wetenschappelijk onderzoek**

*Een placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen met aandrangincontinentie*

Wij weten nu wat therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek van elkaar onderscheidt. De vraag is vervolgens of aan dit onderscheid, zoals de tekst van artikel 4 WMO doet, normatieve betekenis moet worden gehecht. Ons inziens is dit niet het geval. Het onderscheid is vanuit normatief oogpunt van bijkomstige betekenis. Waar het bij de beoordeling van een onderzoek met wilsonbekwamen op aan komt is of het deelnemen eraan voor betrokkenen al dan niet in hun gezondheids- of medisch belang is.

Om dit te verduidelijken geven wij om te beginnen een voorbeeld uit de praktijk. Onlangs kreeg de toetsingscommissie van het UMC St. Radboud ingevolge de door de CCMO vastgestelde richtlijn

toetsingsprocedure multicenteronderzoek het volgende therapeutische onderzoek ter lokale advisering aangeboden. Het betrof een placebogecontroleerd geneesmiddelenonderzoek met vijf- tot tienjarigen die ongewild in de broek plassen, met andere woorden lijden aan aandrangincontinentie. Volgens de verrichter van het onderzoek zelf vormt die aandoening voor de kinderen een groot sociaal probleem.

Het onderzoek was zo opgezet dat na randomisatie tweederde deel van de kinderen zou worden behandeld met het te beproeven geneesmiddel, dat reeds bij volwassenen met dezelfde aandoening wordt toegepast. Aan de overige kinderen zou gedurende het onderzoek, dat drie maanden in beslag nam, een actieve behandeling worden onthouden. Zij zouden worden behandeld met placebo. Geen voorwaarde voor deelname aan het onderzoek was dat de bestaande behandelingen bij een kind onvoldoende effect sorteerden. Werd een kind, voorafgaande aan het onderzoek, op reguliere wijze behandeld, dan moest deze behandeling één week voor aanvang van het onderzoek worden gestaakt.

Rechtvaardiging voor de placebogecontroleerde opzet vond de verrichter van het onderzoek onder meer in de omstandigheid dat deelname aan het onderzoek geen blijvende schade met zich bracht, hooguit een tijdelijke verergering van de klachten. Bovendien werd slechts een minderheid van de kinderen met placebo behandeld.

### *Direct klinisch voordeel versus gezondheidsbelang*

Ondanks de meer dan minimale belasting waarmee het deelnemen aan het onderzoek in ieder geval voor de patiëntjes in de placebogroep verbonden kon zijn, beoordeelde de toetsingscommissie waaraan door de verrichter van het onderzoek was gevraagd het oordeel in de zin van de WMO te geven, het onderzoek positief. Volgens (de letter van) de WMO was zij hiertoe ook bevoegd. Het betrof hier immers een therapeutisch onderzoek, dat dientengevolge niet was onderworpen aan de strenge eisen die in artikel 4 WMO worden gesteld aan het niet-therapeutische onderzoek met kinderen.

Blijkbaar oordeelde de desbetreffende toetsingscommissie in casu dat het belang van het vinden van het antwoord op de vraag van het onderzoek (werkt het geneesmiddel in kwestie bij kinderen beter dan een placebo?) opwoog tegen de meer dan minimale belasting die inherent was aan het onderzoek. Bij een niet-therapeutisch onderzoek had de toetsingscommissie deze afweging niet zo mogen maken. Geen enkel niet-therapeutisch onderzoek is immers zo belangrijk dat kinderen hierom aan een meer dan minimale belasting mogen worden blootgesteld.

Ons inziens zou het onderzoek evenwel niet mogen worden toegelaten. Wat is immers het geval. Weliswaar valt het onderzoek te kwalificeren als een therapeutisch onderzoek. Patiëntjes die deelnemen aan het onderzoek hebben een reële kans behandeld te worden met een geneesmiddel ten aanzien waarvan de verwachting gerechtvaardigd is dat het werkt. Maar dit betekent nog niet

dat het deelnemen eraan in het beste gezondheidsbelang is van kinderen met aandrangincontinentie. Onderzoeksdeelnemers lopen immers ook de kwade kans een tijd lang van een actieve behandeling verstoken te blijven. Dat risico kan eenvoudig worden vermeden door hen niet mee te laten doen aan het onderzoek, maar buiten het onderzoek om regulier te behandelen.

Het placebogecontroleerde onderzoek in kwestie lijkt dus in een *wezenlijk* opzicht op niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen, dat ook niet in het gezondheidsbelang van betrokkenen is en vanwege die hoedanigheid slechts is toegestaan als het hooguit met een minimale belasting gepaard gaat. Maar als dit zo is, dan valt niet in te zien waarom kinderen in het onderzoek in kwestie wél aan een meer dan minimale belasting mogen worden blootgesteld. Dat kan niet worden gerechtvaardigd met een beroep op het therapeutische karakter van het onderzoek.<sup>24</sup> De omstandigheid dat de kans aanwezig is dat het deelnemen aan het onderzoek de gezondheidstoestand van betrokkenen ten goede kan komen, maakt weliswaar dat het onderzoek minder strijdig is met hun gezondheidsbelang, maar heft de strijdigheid immers niet op.

### *Algemene norm*

Uit het voorgaande kan een algemene norm worden gedestilleerd. Wilsonbekwamen mogen slechts aan een meer dan minimale belasting (of aan een meer dan verwaarloosbaar risico) worden blootgesteld als het deelnemen aan het onderzoek in hun gezondheidsbelang is. De reële kans dat voor wilsonbekwamen een zeker klinisch voordeel aan deelname verbonden kan zijn, is met andere woorden niet voldoende om hen meer dan minimaal te belasten.

Deze norm maakt het niet onmogelijk placebogecontroleerd onderzoek met wilsonbekwamen uit te voeren, ofschoon het er niet eenvoudiger op wordt. Met name wordt het hierdoor lastiger onderzoek uit te voeren waarbij aan de controlegroep die met placebo wordt behandeld, een reguliere behandeling wordt onthouden. Doorgaans zal het deelnemen aan dergelijk onderzoek voor de controlepersonen enig risico of een zeker ongemak met zich brengen. Maar dat hoeft niet steeds zo te zijn. In sommige gevallen zal het immers wellicht mogelijk zijn het risico of ongemak te minimaliseren door bijvoorbeeld scherpe individuele stopcriteria te formuleren, op basis waarvan patiënten reeds bij een zeer geringe verslechtering van hun gezondheidstoestand uit het onderzoek kunnen worden genomen. Verder valt ook nog te denken aan onderzoek waarbij de behandeling die aan de controlepersonen wordt onthouden, tot doel heeft te voorkómen dat zij in de toekomst last krijgen van bepaalde ziekteverschijnselen, terwijl een tijdelijke opschorting van de behandeling er niet toe leidt dat deze ziekteverschijnselen eerder of in ernstiger mate zullen optreden.

Ook andere vormen van therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen worden door de gevonden regel aan banden gelegd. Neem bijvoorbeeld onderzoek waarbij twee reguliere behandelingen onderling worden vergeleken. Dergelijk onderzoek is therapeutisch van aard, omdat door het meedoen eraan de gezondheid van betrokkenen kan worden bevorderd. Is het echter zo dat het met het oog op de vergelijking nodig is om bij de deelnemende wilsonbekwamen metingen te verrichten



die voor hen een meer dan verwaarloosbaar risico of een meer dan minimaal ongemak met zich brengen, dan is het desondanks niet toegestaan. Het deelnemen aan dergelijk onderzoek is immers niet in het gezondheidsbelang van betrokkenen, die ook buiten het onderzoek om een van de te vergelijken behandelingen kunnen ondergaan.

Nog een laatste voorbeeld. Hoe moet onderzoek met wilsonbekwamen worden beoordeeld waarbij de effectiviteit van een experimentele behandeling ten aanzien waarvan op grond van eerder onderzoek of ervaringen met andere patiëntencategorieën goede aanwijzingen bestaan dat ze werkt, wordt vergeleken met een standaardbehandeling? In dergelijk onderzoek lopen betrokkenen in het bijzonder het risico dat de experimentele behandeling minder goed werkt dan verondersteld of meer of andere bijwerkingen heeft dan gedacht. Of dit soort onderzoek toelaatbaar is, hangt af van alle omstandigheden van het geval. Bijvoorbeeld van de aard van de aandoening, ook van de effectiviteit en veiligheid van de reguliere behandeling waarmee de experimentele behandeling wordt vergeleken, en verder bijvoorbeeld ook nog van de effectiviteit en veiligheid van de reguliere behandelingen waarmee betrokkenen buiten het onderzoek nog meer zouden kunnen worden behandeld.

### *Noodzakelijke medewerking*

Voor de regel dat wilsonbekwamen slechts in niet-therapeutisch onderzoek mogen worden betrokken als hun medewerking noodzakelijk is, geldt mutatis mutandis hetzelfde. Ook die regel kan op grond van de wezenlijke overeenkomst tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek worden veralgemeniseerd. Wilsonbekwamen mogen slechts in onderzoek dat niet in hun gezondheidsbelang is worden betrokken, indien hun medewerking noodzakelijk is.

Voor de goede orde: volgens (de letter van) artikel 4 WMO is dat niet het geval. Betreft het immers een therapeutisch onderzoek, dan mogen hierin personen onder de achttien jaren of wilsonbekwame personen van achttien jaren of ouder worden betrokken, ofschoon het onderzoek ook alleen maar met volwassen wilsbekwame proefpersonen zou kunnen worden uitgevoerd. Dit betekent dat ook bijvoorbeeld zeventienjarigen mogen worden betrokken in een placebogecontroleerd onderzoek met wilsbekwame volwassenen. Alleen als de zeventienjarigen vanwege hun jeugdige leeftijd door een periode van onderbehandeling meer risico lopen of zwaarder worden belast dan patiënten die ouder zijn, moeten zij (op grond van artikel 3 aanhef jo. sub b) van deelname worden geëxcludeerd. Maar geen grond voor uitsluiting is dus dat zij op grond van hun jeugdige leeftijd geacht worden minder goed in staat te zijn een afgewogen oordeel over het deelnemen aan een onderzoek te vormen.

- **4. Rechtsvinding**

### *Analogie*

Klopt onze redenering, dan ligt het voor de hand de tekst van artikel 4 WMO te wijzigen. Maar noodzakelijk is dat niet. Ook zonder wetswijziging kunnen toetsingscommissies bij het beoordelen van therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen reeds rekening houden met het naar voren gebrachte en dit tot gelding brengen.

Aan de woorden van de wet komt immers geen onvoorwaardelijk gezag toe. En dat geldt eveneens voor de bedoeling van de wetgever. De grammaticale uitleg noch de wetshistorische uitleg van de WMO zijn bij de rechtsvinding doorslaggevend. Daarbij komt dat de wetgever zich slechts mondjesmaat heeft uitgelaten over het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen. Bovendien heeft de WMO, zoals elke wet op ethisch gevoelig terrein, niet de status van het laatste woord, maar vormt ze eerder het uitgangspunt voor verdere normontwikkeling.<sup>25</sup>

Toetsingscommissies kunnen bij de beoordeling van therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen hun toevlucht nemen tot analogie. Op dezelfde manier waarop de Hoge Raad eertijds de regel dat koop geen huur breekt, veralgemeniseerde tot de regel dat vervreemding geen huur breekt, kunnen toetsingscommissies de in artikel 4 WMO neergeschreven regel dat niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen slechts toelaatbaar is onder de in artikel 4 WMO genoemde voorwaarden, veralgemeniseren tot de regel dat onderzoek dat niet in het gezondheidsbelang van de deelnemende wilsonbekwamen is, slechts onder de bedoelde voorwaarden toelaatbaar is.

De rechtvaardiging voor deze wetstoepassing bij analogie stoelt ten eerste op het inzicht dat niet alleen koop en andere vormen van vervreemding (met het oog op de gevolgen voor de huur), maar ook niet-therapeutisch onderzoek en (veel) therapeutisch onderzoek essentiële gelijkenis vertonen. En ten tweede: op het beginsel dat gelijke gevallen gelijk moeten worden behandeld.<sup>26</sup>

Wordt artikel 4 door toetsingscommissies bij analogie toegepast, dan is het resultaat hiervan dat de omschrijving van het therapeutische onderzoek in het desbetreffende artikel bij implicatie wijziging ondergaat. Therapeutisch onderzoek is dan niet langer onderzoek waarbij de reële mogelijkheid bestaat dat de onderzoeksdeelnemers eraan, als gevolg van hun medewerking, gezondheidsvoordeel ondervinden. Maar onderzoek waarvan redelijkerwijs kan worden gezegd dat deelname in het gezondheidsbelang is van de betrokken proefpersoon. Met het oog op de door ons voorgedragen wetstoepassing verdient het ons inziens aanbeveling wanneer de CCMO deze nieuwe omschrijving zou opnemen in haar eerder genoemde handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.

### *Drie tegenwerpingen*

Tegen het voorgestelde gebruik van de analogische methode zouden drie tegenwerpingen kunnen worden ingebracht.

Ten eerste: er is een verschil tussen dit gebruik en de werkwijze van de Hoge Raad. De Hoge Raad veralgemeniseerde de regel dat koop geen huur breekt, om op die manier uitspraak te kunnen doen in een casus die niet in de wet was geregeld. Dat is allemaal voldoende bekend. In ons geval ligt dat echter anders. De wetgever heeft immers in artikel 4 WMO niet alleen een regeling voor het niet-therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen maar ook voor het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen getroffen. Deze tegenwerping houdt evenwel geen stand, omdat ze ten onrechte ervan uitgaat dat uitsluitend de woorden en de historie van de wet bepalen wat recht is.

De tweede tegenwerping luidt: zou op grond van de gelijkens tussen therapeutisch en niet-therapeutisch onderzoek niet net zo goed de zaak kunnen worden omgedraaid? Dat wil zeggen: zou niet met even veel recht de in artikel 4 WMO neergeschreven regel dat therapeutisch onderzoek (dat niet in het gezondheidsbelang van de betrokken wilsonbekwamen is) niet aan bijzondere voorwaarden is gebonden, kunnen worden veralgemeniseerd tot de regel dat onderzoek met wilsonbekwamen in het algemeen en dus ook niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen niet aan de in artikel 4 genoemde bijzondere voorwaarden gebonden is?

Wij denken van niet. De relativering van de betekenis van de grammaticale en wethistorische uitleg van artikel 4 WMO, die besloten ligt in ons betoog en het voorstel de wet bij analogie toe te passen, betekent immers niet dat wij geen acht willen slaan op de woorden van de wet en de positie van de wetgever.

Wat blijkt is dat de wetgever zich in de toelichtende teksten op de WMO uitvoerig heeft uitgelaten over het problematische karakter van het niet-therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen en de bijzondere voorwaarden waaronder dergelijk onderzoek toelaatbaar is. Daaraan kan niet zomaar worden voorbijgegaan. Met betrekking tot de positie die door de wetgever is ingenomen ten aanzien van het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen, ligt de zaak echter anders. Die materie komt in de toelichtende teksten op de WMO nauwelijks aan bod. Ze wordt afgedaan als een non-probleem.<sup>27</sup>

Ten slotte de derde tegenwerping, die op het volgende neer komt. Om therapeutisch onderzoek dat niet in het beste gezondheidsbelang van de deelnemende wilsonbekwamen is maar wel zekere risico's of bezwaren met zich brengt, af te keuren behoeft een toetsingscommissie geen toevlucht te nemen tot wetstoepassing bij analogie. Daartoe staat haar de in artikel 3 sub c WMO neergelegde open proportionaliteitsnorm ter beschikking.

Ook deze tegenwerping houdt bij nader inzien geen stand. Natuurlijk is het zo dat een toetsingscommissie in een voorkomend geval met inachtneming van artikel 3 sub c WMO kan concluderen dat de noemenswaardige risico's of bezwaren voor de wilsonbekwame proefpersonen niet opwegen tegen het belang van de algemene kennis, die met behulp van het therapeutische onderzoek wordt verkregen. En op grond daarvan kan besluiten het onderzoek niet toe te laten.

Cruciaal is evenwel dat in dat geval dit besluit wordt genomen op grond van een taxatie van het belang van het onderzoek en vervolgens een afweging van dit belang tegen de risico's of bezwaren voor de wilsonbekwame onderzoeksdeelnemers. Wordt de WMO daarentegen bij analogie toegepast, dan komt een toetsingscommissie deze beoordelings- of afwegingsvrijheid niet toe. Ongeacht het mogelijke grote belang ervan, moet een toetsingscommissie die op analoge wijze redeneert, een therapeutisch onderzoek dat niet in het beste belang van de deelnemende wilsonbekwamen is, afwijzen als het deelnemen meer dan verwaarloosbare risico's of meer dan minimale bezwaren met zich brengt.

Hetzelfde kan ook nog als volgt worden gezegd. Oordeelt een toetsingscommissie die de WMO bij analogie toepast, over een therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen negatief, dan volstaat als motivering: aan het onderzoek kleven meer dan verwaarloosbare risico's of meer dan minimale bezwaren, terwijl het deelnemen eraan niet in het beste gezondheidsbelang van de proefpersonen is.

Wordt de analogische methode echter niet gebruikt, dan levert dit nog geen argumentatie op, die het negatieve oordeel kan dragen. Daarvoor is dan bovendien nodig dat de toetsingscommissie aangeeft dat en beargumenteert waarom de meer dan verwaarloosbare risico's of meer dan minimale bezwaren niet op de koop toe mogen worden genomen, gelet op het belang dat met het onderzoek wordt gediend.

### *Wijziging van de WMO*

Blijkt in de praktijk dat toetsingscommissies therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen niet even streng beoordelen als niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwamen, dan moet artikel 4 WMO in ieder geval worden gewijzigd. Omwille van de duidelijkheid verdient dat echter sowieso aanbeveling. Een gewijzigd artikel 4 WMO zou bijvoorbeeld als volgt kunnen luiden. Het is verboden medisch-wetenschappelijk onderzoek te verrichten met proefpersonen die de leeftijd van achttien jaar nog niet hebben bereikt of die niet in staat zijn tot een redelijke waardering van hun belangen ter zake, tenzij het onderzoek niet kan worden verricht dan met medewerking van proefpersonen uit de categorie waartoe de proefpersoon behoort en voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn. Dit verbod is niet van toepassing op medisch-wetenschappelijk onderzoek waarvan redelijkerwijs kan worden gezegd dat deelname in het gezondheidsbelang is van de betrokken proefpersonen.

## • 5. Nieuwe wetgeving

### *EU-geneesmiddelenrichtlijn nr. 2001/20/EG*

Ten slotte besteden wij nog een enkel woord aan het voorstel tot wijziging van de WMO in verband met de implementatie van de EU-geneesmiddelenrichtlijn nr. 2001/20/EG. Ofschoon volgens de

toelichting op het voorstel de aanvullende regels die in het voorstel met betrekking tot het geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen worden gesteld, het bepaalde in artikel 4 WMO niet aantasten,<sup>28</sup> verdienen in het kader van onze discussie twee bepalingen uit het voorstel onze speciale aandacht.

Ten eerste artikel 13f onder e. Daarin wordt in navolging van artikel 5 onder i van de richtlijn bepaald dat er een redelijke verwachting moet bestaan dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel dat voorwerp is van onderzoek, voor de deelnemende wilsonbekwame meerderjarige patiënt opwegen tegen de risico's. Volgens de eerste voorzitter van de CCMO maakt deze bepaling het placebogecontroleerde onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen praktisch onmogelijk.<sup>29</sup> Heeft hij gelijk, dan is het wijzigingsvoorstel nog restrictiever dan de WMO, mits bij analogie toegepast.

Maar dit is welbeschouwd niet het geval. Artikel 13f onder e geeft slechts als maatstaf dat over de (door middel van bijvoorbeeld een placebogecontroleerd onderzoek) te beproeven medicamenteuze behandeling reeds zoveel bekend is dat het vermoedelijk voor de deelnemende meerderjarige wilsonbekwamen (aan wie het geneesmiddel wordt toegediend) een medisch zinvolle behandeling is. Artikel 13f onder e staat er met andere woorden niet aan in de weg dat het te beproeven geneesmiddel wordt uitgetest tegen een placebo.

De andere bepaling die onze aandacht verdient, luidt dat de belangen van wilsonbekwame proefpersonen altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving (vergelijk de artikelen 13e onder e en 13f onder d uit het voorstel). Dat is een zeer radicale bepaling, als de belangen van wilsonbekwame proefpersonen tenminste worden gelijkgeschakeld met hun gezondheidsbelangen. In dat geval immers wordt elk geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen, dat niet in hun gezondheidsbelang is, onmogelijk gemaakt. Maar dat kan niet zijn bedoeld, gelet op de overige bepalingen in de genoemde artikelen, die er allemaal toe strekken geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen onder zekere voorwaarden mogelijk te maken. Hoe moet de desbetreffende bepaling, die trouwens ook in de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association te vinden is, dan worden gelezen? Als een vermaning nooit en te nimmer de bij het uitvoeren van geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen in acht te nemen grenzen te overschrijden, op basis waarvan de belangen van de wilsonbekwame proefpersoon naar behoren worden beschermd. Waar die grenzen voor wat betreft het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen precies liggen, hebben wij in dit artikel nader verkend.

## • 6 Samenvatting

Samenvattend komt het erop neer dat ons inziens niet alleen het niet-therapeutische onderzoek (daarover is iedereen het wel eens) maar ook het therapeutische onderzoek met wilsonbekwamen strikt moet worden begrensd. Wilsonbekwamen mogen alleen maar in therapeutisch onderzoek worden betrokken indien ofwel deelname, alle alternatieve behandelingsmogelijkheden in

aanmerking genomen, in hun beste gezondheidsbelang is ofwel het onderzoek niet zonder hen kan worden uitgevoerd en bovendien voor hen de risico's verwaarloosbaar en de bezwaren minimaal zijn.

## Noten

- **1** R.L.P. Dillmann en W.R. Kastelein, “Niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame patiënten; een gezamenlijk standpunt van Nederlandse medisch-wetenschappelijke organisaties”, *Ned Tijdsch Geneesk* 1994, 138, p. 1676-1680.
- **2** Vergelijk bijvoorbeeld *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 31 en 42.
- **3** Vergelijk bijvoorbeeld H.J.J. Leenen/H.J.J. Leenen, J.K.M. Gevers, *Handboek gezondheidsrecht, deel II. Gezondheidszorg en recht*, Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum 2002, p. 263-270; CCMO, *Handleiding voor de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, 2002, p. 122.
- **4** Voor een overzicht van relevante literatuur wordt op p. 264 van het tweede deel van het in de vorige noot genoemde handboek verwezen naar het advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Minister van Justitie. Den Haag: Ministerie van VWS, 1995.
- **5** J.K.M. Gevers, “Het betrekken van incompetenten bij experimenten”, *TvGR* 1990, p. 28.
- **6** E-B van Veen, “Medisch-wetenschappelijk onderzoek”, *TvGR*, speciaal nummer/2001, p. 47.
- **7** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 47.
- **8** Vergelijk bijvoorbeeld *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 42-43, p. 47 en p. 70.
- **9** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 49-50.
- **10** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 42-43.
- **11** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 31-32.
- **12** CCMO 2002, p. 123 (zie noot 6).
- **13** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 41.
- **14** Leenen/Gevers 2002, p. 264 (zie noot 6).
- **15** Medisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Minister van Justitie. Den Haag: Ministerie van VWS, 1995, p. 3.
- **16** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 49.
- **17** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 3.
- **18** Medisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Minister van Justitie, Den Haag: Ministerie van VWS 1995, p. 25-26.
- **19** CCMO 2002, p. 123 (zie noot 6).
- **20** CCMO 2002, p. 124 (zie noot 6).
- **21** CCMO 2002, p. 124 (zie noot 6).

- **22** Medisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen. Advies inzake regeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Minister van Justitie. Den Haag: Ministerie van VWS, 1995, p. 26; CCMO 2002, p. 124 (zie noot 6).
- **23** L. Bergkamp, *Het proefdier mens*, Alphen aan den Rijn: Samsom Uitgeverij 1988, p. 44.
- **24** Zie bijvoorbeeld ook R.J. Levine, "The need to revise the declaration of Helsinki", *N Engl J Med* 1999; 341: 534.
- **25** J. Vorstenbosch en P. Ippel, "De weg naar de wet. Wetgeving over ethische kwesties: een interactief proces", in: W. van der Burg en P. Ippel (red.), *De Siamese tweeling. Recht en moraal in de biomedische praktijk*, Assen: Van Gorcum 1994, p. 49.
- **26** Vergelijk P. Scholten, Asser-Scholten, algemeen Deel, 1974, p. 61.
- **27** *Kamerstukken II* 1995/96, 22 588, nr. 7, p. 39.
- **28** Toelichting op wetsvoorstel houdende wijziging van de WMO ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG, p. 12.
- **29** H.K.A. Visser, "Europese regelgeving voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen", *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001, 145, p 944.