

**Advies nr. 62 van 12 oktober 2015
betreffende de ethische implicaties van
het ‘statuut’ van de zwangere partner
van een mannelijke deelnemer aan een
klinische studie**

Inhoud

Adviesvraag

Medisch risico

1. Testproduct
2. Biologisch model

Juridische en ethische beschouwingen

1. Zorgvuldige, toereikende *informed consent* procedure
2. Twee onderscheiden studies
3. Aansprakelijkheid voor de schade t.g.v. de inname van het testproduct
4. Ethische kwesties

Aanbevelingen

Adviesvraag

Op 21 juni 2011 maakte Prof. André Herchuelz in zijn hoedanigheid van Voorzitter van de Commissie voor medische ethiek van het Universitair ziekenhuis Erasmus en de Université Libre de Bruxelles, de vraag om advies betreffende “het ‘statuut’ van de zwangere partner van een mannelijke deelnemer aan een klinische studie en de ethische implicaties van dat statuut” over aan het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek.

Het betreft de volgende situatie (vertaling uit het Frans):

“Geneesmiddelen waarnaar onderzoek wordt verricht in het kader van een klinische studie, kunnen mogelijk toxisch zijn voor de gameten of de foetus. Dat kan gevolgen hebben voor nakomelingen die tijdens de test worden verwekt. Ons verzoek om advies betreft het specifieke geval waarbij de toxiciteit wordt veroorzaakt door het sperma of de toxiciteit de gameten van een mannelijke deelnemer aantast. In dit geval vragen de onderzoekers die verantwoordelijk zijn voor de klinische studie, de goedkeuring van de commissie voor medische ethiek om gegevens te verzamelen over het verdere verloop van de zwangerschap en de evolutie van het kind.

We gaan in op het verzoek van het farmaceutisch bedrijf dat de klinische studie sponsort om deze gegevens in te zamelen, op voorwaarde dat de zwangere partner een informatie- en toestemmingsformulier invult. Dit informatie- en toestemmingsformulier moet de beweegredenen uiteenzetten voor dit “programma voor toezicht op hun zwangerschap” en moet deze personen op hun rechten wijzen in het kader van dit “toezichtsprogramma”. Onder die rechten verstaan we de garantie op vertrouwelijkheid van de ingezamelde gegevens, het recht op een contactpersoon in geval van problemen of enige vorm van ongerustheid van hun kant en het recht om op elk moment hun toestemming weer in te trekken zonder dat enige druk op hen wordt uitgeoefend.

Het bekomen van een dergelijk informatie- en toestemmingsformulier lukt, al naargelang de firma, meer of minder makkelijk.

We stuiten echter systematisch op de weigering deze zwangere vrouwen te beschouwen als deelnemers aan de klinische studie, onder het voorwendsel dat zij het testmedicijn niet innemen en de deelnemer aan de klinische studie vooraf duidelijk werd ingelicht over de risico's van een bevruchting tijdens de studie (overbrenging van het geteste medicijn via het sperma, genotoxisch effect van het medicijn op de spermatozoiden) en over de maatregelen die moeten getroffen worden inzake anticonceptie.

De weigering om vrouwelijke partners die tijdens de studie zwanger zijn vanaf de ondertekening van het toestemmingsformulier voor de opvolging van hun zwangerschap te beschouwen als deelnemers aan de klinische studie, heeft als ethische implicatie dat ze niet kunnen gebruikmaken van hun rechten in het kader van een experiment op de menselijke persoon (wet van mei 2004).

De firma's motiveren deze weigering door te stellen dat ze niet aansprakelijk zijn voor schade die de zwangere vrouw of het ongeboren kind oplopen, zelfs als die schade op welke manier ook in verband staat met de deelname van de mannelijke partner aan een klinische studie.

Die motivering steunt op de aansprakelijkheid van de ouders die, hoewel ze alle risico's kenden, het initiatief namen tot een zwangerschap [...].

Vanuit ethisch oogpunt vindt de Commissie voor medische ethiek verbonden aan het Universitair ziekenhuis Erasmus en de Université Libre de Bruxelles het gerechtvaardigd een deelname aan een klinische studie aan een bepaald aantal na te leven voorwaarden te verbinden die met name betrekking hebben op verantwoord seksueel gedrag. Die verantwoordelijkheid berust hoofdzakelijk op de deelnemer aan de klinische proef die als enige het toestemmingsformulier voor deelname aan de studie heeft ondertekend.

De Commissie vindt het evenwel onethisch dat de zwangere vrouw te horen zou krijgen dat de firma in geen geval aansprakelijk kan worden gesteld voor de schade die zij of haar nog ongeboren kind zou hebben opgelopen. Dit standpunt wordt ondersteund door het feit dat de bevruchting het gevolg kan zijn van een (al dan niet losse) seksuele relatie met een partner, zonder dat de vrouw ingelicht is over de mogelijke risico's voor haar eventuele nakomelingen. Een belangrijke overweging daarbij is dat een doeltreffende toepassing van anticonceptiva steeds betrekking heeft op zowel de mannelijke deelnemer als zijn vrouwelijke partner(s). Het is daarbij erg moeilijk met zekerheid te stellen dat alle betrokkenen correct kunnen inschatten welk risico hun eventueel verwekte kinderen lopen door de inname van het testmedicijn.

Meer algemeen luidt de ethische vraag hier of elk van de ouders individueel, alsook het kind dat verwekt werd tijdens de klinische studie, als enige aansprakelijk/verantwoordelijk zijn¹ voor de nefaste gevolgen van een getest product, louter als gevolg van het feit dat de deelnemer door de onderzoeker op de hoogte was gebracht van het risico voor het kind?

Laat ons niet vergeten dat seksualiteit gepaard gaat met heel wat emotionele aspecten die de gedragingen en beslissingen beïnvloeden en dat het risico bij conceptie tijdens de testfase theoretisch en onrechtstreeks is voor de personen die daarover werden ingelicht. Het risico is met name theoretisch omdat er over het algemeen geen of weinig gegevens beschikbaar zijn over de teratogeniciteit van het geteste product voor mensen en het is indirect omdat de kans op een zwangerschap in geval van onvoldoende beschermde seksuele betrekkingen weinig gekend is, met name door de betrokken partners.”

De plenaire vergadering van het Comité van 12 december 2011 verklaarde de vraag ontvankelijk en verwees ze naar de beperkte commissie 2010-1 'Klinisch onderzoek'. Bij de

¹ In de oorspronkelijke Franstalige tekst staat vermeld « portent-ils seuls la responsabilité ». Het begrip « responsabilité » heeft zowel een juridische als een ethische dimensie. De beide dimensies - juridische aansprakelijkheid en morele verantwoordelijkheid - worden in dit advies besproken.

start van het vijfde mandaat van het Comité (8 september 2014) werd de vraag doorverwezen naar de beperkte commissie 2014-2 'Experimenten op de menselijke persoon' die het advies heeft voorbereid.

Medisch risico

Het Comité heeft bij de zeven Belgische universitaire ziekenhuizen navraag² gedaan naar het voorkomen van een problematische zwangerschap van een partner van een mannelijke deelnemer aan een klinische proef. Uit de vier ontvangen antwoorden blijkt dat men geen weet heeft van een dergelijke problematische zwangerschap.

Het is in de praktijk moeilijk om het verband tussen een product en een foetale anomalie/aangeboren afwijking vast te stellen omdat het algemeen of 'natuurlijk' risico beperkt is. Bovendien zal het effect van een toxisch product doorgaans leiden tot het afsterven van spermatozoa bij de man. Het verband tussen een toxisch effect van een product bij de (zwangere) vrouw en een afwijking van haar kind komt doorgaans per toeval aan het licht³. Destijds werd de nefaste impact van inname van thalidomide door een zwangere vrouw op haar ongebooren kind ontdekt omdat er in eenzelfde periode een aantal baby's met ontbrekende of onderontwikkelde ledematen werden geboren wat een zeer zeldzame afwijking was.

Het lijkt vooralsnog een uiterst beperkt medisch risico, maar dat mocht het zich voordoen, wel nefaste gevolgen zou kunnen hebben.

Hierna wordt eerst ingegaan op de vraag waarom er toch niet kan worden uitgesloten dat er zich een probleem kan voordoen. Daarop volgt een schets van het biologisch model.

2 Zie gestelde vraag in mei 2012 :

"De commissieleden zouden zich graag informeren bij de universitaire diensten verloskunde of er zich daar ooit casussen hebben voorgedaan waar een vrouw problemen heeft ondervonden (of ongerust was) tijdens of na een zwangerschap waarbij haar partner had deelgenomen/deelnam aan een klinische studie met potentieel toxische medicatie."

3 Een biomedisch experiment met potentieel geneeskrachtige stoffen omvat opeenvolgende fasen. Dit type van experiment vangt aan met laboratoriumstudies die moeten toelaten het lot en de effecten van het middel in een levend organisme te bestuderen. Laboratoriumstudies omvatten de volgende testfasen :

- eerst op lichaamscellen ;
- dan op kleine knaagdieren zoals muizen, ratten ;
- vervolgens op honden/katten ;
- en in het geval van mogelijk nadelige effecten voor het embryo, ook op primaten

Er wordt pas overgegaan op onderzoek bij de mens wanneer al deze studies (*in vitro* en *in vivo* op dieren) gunstige resultaten hebben geleverd, maar dan nog kan nooit worden uitgesloten dat bij een eerste proef bij de mens er voor de eerste maal nadelige effecten worden vastgesteld.

Na de laboratoriumstudies volgt het klinisch onderzoek in vier opeenvolgende fasen waarbij in een fase I studie het middel de eerste maal wordt toegediend aan mensen, in principe een kleine groep gezonde vrijwilligers, met als doel het testen van de tolerantie, het bepalen van de maximumdosis die door de mens wordt verdragen, evenals van de minimumdosis waarbij het product nog werkzaam is, en het bestuderen van de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen ervan.

Voor verdere informatie, zie het inleidend verslag bij het advies nr. 13 van 9 juli 2001 van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek betreffende experimenten met mensen.

1. Testproduct

Het medisch product dat getest wordt op de mannelijke deelnemer kan:

- (1) behoren tot een klasse van geneesmiddelen met gekende genotoxische, teratogenetische of embryotoxische effecten⁴ of
- (2) lang in het organisme blijven zodat ook na het stopzetten van de inname/behandeling het product nog aanwezig is in het lichaam van de man op het ogenblik van de bevruchting of
- (3) in geval het een vergund geneesmiddel betreft, in zijn Samenvatting van de Productkenmerken (SPK, voorheen de wetenschappelijke bijsluiters) zelf een waarschuwing daarover hebben opgenomen.

Voorbeeld van Ribavirine

In de SPK voor Ribavirine – een product gebruikt bij chronische hepatitis C en bij besmettingen met het respiratoir syncytieel virus bij het kind - staat onder “4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” o.m. het volgende vermeld:

“Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners: er moet alles aan gedaan worden om een zwangerschap te vermijden bij partners van mannelijke patiënten die Ribavirine [...] innemen [...]. Ribavirine hoopt zich in de cellen op en wordt zeer traag uit het lichaam verwijderd. Het is niet bekend of het Ribavirine dat in sperma zit, bij de mens teratogene of genotoxische effecten kan uitoefenen op het embryo/de foetus. Hoewel de gegevens van ongeveer 300 prospectief gevolgde zwangerschappen waarbij de vader werd behandeld met Ribavirine, niet wezen op een hoger risico op misvormingen dan in de algemene bevolking of op een specifiek patroon van misvormingen, moeten mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners van vruchtbare leeftijd toch de raad krijgen beiden een doeltreffend voorbehoedmiddel te gebruiken tijdens behandeling met Ribavirine [...] en gedurende zeven maanden na stopzetting van de behandeling. Mannen van wie de partner zwanger is, moeten de opdracht krijgen om een condoom te gebruiken om de afgifte van Ribavirine aan de partner te beperken.”

2. Biologisch model

Het zeer klein medisch risico houdt verband met de mogelijkheid van genotoxiciteit, teratogeniciteit en embryotoxiciteit.

4 Genotoxisch houdt in dat het schade aan het DNA kan teweegbrengen waardoor er mutaties of kanker kunnen ontstaan.

Teratogenetisch houdt in dat een chemische stof (bijv. thalidomide) of een fysische (bijv. straling) of een andere factor de ontwikkeling van de weefsels van het kind-in-wording verstoort en daardoor geboortefwijkingen ontstaan.

Embryotoxisch verwijst naar een toxische stof die het reeds ontstane embryo vergiftigt.

Twee medische risico's worden onderscheiden:

- de mogelijkheid dat door genotoxiciteit de gonaden bij de mannelijke deelnemer worden aangetast;
- de mogelijkheid dat het testproduct via het sperma bij seksuele betrekkingen inwerkt op de ongeboren vrucht.

Er is vooreerst de mogelijkheid van genotoxiciteit. Heeft het testgeneesmiddel enkel mogelijke effecten voor het spermatozoön, dan is er geen gevaar voor de vrouw die al zwanger was vóór de aanvang van de klinische proef; de conceptie vond immers reeds plaats.

Wat de mogelijke effecten voor het spermatozoön betreft, moet er rekening worden gehouden met het tijdstip van de conceptie en de cyclus van de rijping van de spermacel. Tussen het ontstaan van de moedercel van een spermatozoön (d.i. het spermatogonium) en het ejaculaat verlopen er honderd dagen. De 100 dagenperiode is gebaseerd op de 74 dagen (met een standaarddeviatie van plus of min 4 dagen) van ontwikkeling tussen de spermatogonia en de volwassen spermatozoa⁵ en de transitijd doorheen de epididymis van 12 tot 21 dagen⁶. De som van de maximale termijnen geeft 99 dagen en is afgerond op 100 dagen. Op basis daarvan zou een genotoxisch effect dat zich voordoet tijdens de drie maanden vóór de conceptie, problemen kunnen stellen. Daarbij dient opgemerkt dat deze effecten zich eerder zullen voordoen in het beginstadium van de ontwikkeling van de spermatozoa dan in de latere stadia.

Een tweede mogelijkheid is dat geringe hoeveelheden van het onderzochte product via het sperma, bij seksuele betrekkingen, het ongeboren kind bereiken. Als dus het testgeneesmiddel het spermaplasma kan contamineren, dan blijft er een risico bestaan voor de vrouw (en het kind) tijdens de zwangerschap. Ter vergelijking, vrouwen kunnen tijdens hun zwangerschap ook besmet geraken met het HIV-virus dat voorkomt in het spermaplasma.

Juridische en ethische beschouwingen

Als uitgangspunt wordt een klinische proef genomen waarbij er voor het testproduct een zeer klein medisch risico zou kunnen bestaan en mocht dat risico zich werkelijk voordoen, de gevolgen nefast kunnen zijn.

1. Zorgvuldige, toereikende *informed consent* procedure

De Comitéleden benadrukken het belang van een zorgvuldige en toereikende *informed consent* procedure.⁷ De deelnemers of hun wettelijke vertegenwoordigers⁸ moeten vooraf

5 Heller C.G. en Clermont Y, Spermatogenesis in man : an estimation of its duration, *Science*, 1963, 140, 184-186.

6 Rowley M.J., Teshina F., Heller C.G., Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular sytem, *Fert. Ster.* 1970, 21, 390-396.

7 Art. 6 wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Zie ook: art. 9 verordening nr. 536/2014 van 16 april 2014 (ten vroegste van toepassing vanaf 28 mei 2016).

8 Art. 7 en art. 8 wet van 7 mei 2004.

schriftelijk worden ingelicht over ten minste de aard, de draagwijdte, de doelstellingen, de gevolgen, de verwachte voordelen, de risico's van het experiment, de omstandigheden waarin het plaatsheeft, de identificatie en het advies van de bevoegde commissie voor medische ethiek en het recht van de deelnemers om zich op elk ogenblik terug te trekken zonder dat ze daardoor enig nadeel ondervinden.⁹

Een ondertekend *informed consent* formulier is noodzakelijk¹⁰ maar geldt op zich niet als een sluitend bewijs van een goed gevoerde en toereikende *informed consent* procedure. Een zorgvuldig verkregen *informed consent* houdt in dat van de deelnemers kan verwacht worden het doel, de risico's en de deelnamevoorwaarden van de studie goed begrepen te hebben.

In het bijzonder wijzen de Comitéleden op de plicht om de mannelijke deelnemer volledig, duidelijk en begrijpelijk te informeren over het medisch risico dat het testproduct schadelijk kan zijn zowel voor hemzelf als voor zijn partner(s) en zijn nakomelingen. Dat geldt des te meer nog voor *first-in-human* studies of fase 1-studies waarbij een product voor het eerst op mensen wordt getest. In het bijzonder moet hierbij aandacht worden besteed in eerste instantie aan het risico voor de partner die reeds zwanger was voor de start van de klinische proef, daarnaast aan het risico voor de partner die zwanger wordt tijdens de loop van de studie of zelfs een bepaalde tijd na de laatste inname van het testproduct, alsook aan het risico voor het ongeboren kind.

In geval van een mogelijk risico van contaminatie van het sperma, kan bij onbeschermd seksuele betrekkingen het testproduct ook de partner en het ongeboren kind bereiken. De deelnemer dient dus goed ingelicht te worden over de mogelijke risico's zowel voor de partner die reeds zwanger is voor de start van de klinische proef, als voor de partner die tijdens de looptijd van de klinische proef of gedurende een bepaalde periode na de laatste inname van het testproduct zwanger wordt.

Ook dient de deelnemer geïnformeerd te worden over de periode te rekenen vanaf de laatste inname van het testproduct waarin er een mogelijk (weliswaar zeer klein) medisch risico op schadelijke gevolgen bestaat. In geval van een mogelijk risico van genotoxiciteit dient de deelnemer dus zeer goed geïnformeerd te worden over de periode van honderd dagen te rekenen vanaf de laatste inname van het testproduct. Uit voorzorg wordt bij het bepalen van de periode die de deelnemer in acht dient te nemen ook rekening gehouden met een veiligheidsmarge.

Wanneer aan de deelnemer de voorwaarde wordt opgelegd om geen zwangerschap te veroorzaken, moet ook de nodige counseling worden verstrekt over de mogelijke risico's bij niet-naleving van de protocolvoorwaarden, over de te nemen beschermingsmaatregelen bij

9 Art. 6, §2 wet van 7 mei 2004.

10 Art. 6, §1 wet van 7 mei 2004; krachtens deze bepaling kan de persoon die aan het experiment deelneemt en die niet in staat is te schrijven zijn toestemming mondeling geven in aanwezigheid van ten minste één meerderjarige getuige, die onafhankelijk is tegenover de opdrachtgever en de onderzoeker.

seksuele betrekkingen, d.i. het gebruik van dubbele anticonceptie¹¹, moeten condoms worden aangeboden, moet er een contactpersoon zijn (bijvoorbeeld voor advies in geval de deelnemer toch onbeschermd seksuele contacten heeft gehad; of om in geval de deelnemer vroegtijdig uit de studie stapt, hem opnieuw te informeren over de nog mogelijke risico's en de te nemen bescherming).

2. Twee onderscheiden studies

De Comitéleden menen dat de klinische proef waaraan de mannelijke gezonde vrijwilliger deelneemt en de observationele studie bij de zwangere vrouw en het kind-in-wording twee te onderscheiden studies betreffen. De (eventueel reeds) zwangere vrouw en het kind-in-wording behoren niet tot de inclusiegroep van de klinische proef. Een klinische fase 1-proef waarin een testproduct op mannelijke gezonde vrijwilligers wordt getest, kan moeilijk tegelijkertijd de opvolging van zwangerschappen includeren omdat het de aanvaarding zou inhouden dat foetussen aan risico's worden blootgesteld.

Wanneer toch een zwangerschap ontstaat, zal de opdrachtgever van de klinische fase 1-proef in de regel geïnteresseerd zijn om de mogelijke effecten van het testproduct na te gaan (morele verantwoordelijkheid). Maar zelfs als de opdrachtgever geen observationele studie opzet, staat het eenieder ander vrij om dat initiatief te nemen en gegevens over het verloop van de zwangerschap te verzamelen en te onderzoeken. Het betreft dan een observationele studie met de vrouw als deelnemer, waarop de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon ook van toepassing is. Dat houdt in dat er een zorgvuldige, toereikende *informed consent* procedure noodzakelijk is en dat er ook een foutloze aansprakelijkheidsverzekering in hoofde van de deelnemer moet worden afgesloten. De schade die de zwangere vrouw mogelijk ondervindt vanwege de inname van het testproduct door haar partner, blijft echter schade ingevolge de klinische fase 1-proef en niet ingevolge de observationele studie. Het betreft hier schade of de mogelijkheid van schade die reeds bestaat voor de aanvang van de observationele studie waardoor de verplichting tot het afsluiten van een foutloze aansprakelijkheidsverzekering in het kader van de observationele studie op die schade niet van toepassing kan zijn.

3. Aansprakelijkheid voor de schade t.g.v. de inname van het testproduct

Onder de foutloze aansprakelijkheidsverzekering in het kader van de klinische proef valt enkel de schade berokkend aan de deelnemer. Het gaat zowel om schade die een rechtstreeks dan wel een indirect verband met de experimenten vertoont. Art. 29, §1 van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijk persoon bepaalt in dit verband: *“De opdrachtgever is, zelfs foutloos, aansprakelijk voor de schade die de deelnemer of, in het geval van overlijden, zijn rechthebbenden opliepen en die een rechtstreeks dan wel indirect verband met de*

¹¹ Dubbele anticonceptie houdt een dubbele beveiliging in door het gebruik van het spiraal of de pil ter voorkoming van zwangerschap, gecombineerd met het condoom.

experimenten vertoont; iedere contractuele bepaling tot beperking van deze aansprakelijkheid wordt nietig geacht”.

De deelnemer kan ten gevolge van de inname van het testproduct indirecte schade ondervinden doordat er bijvoorbeeld speciale opvang nodig is door de schade bij het kind of doordat hij morele schade ondervindt als gevolg van de schade bij de vrouw of het kind.

Als er echter sprake is van een zorgvuldige, toereikende *informed consent* procedure en de deelnemer schendt de voorwaarde van de klinische proef om geen zwangerschap te veroorzaken of dubbele anticonceptie te gebruiken bij seksuele betrekkingen, en hij veroorzaakt een zwangerschap, dan zou dit zijn aansprakelijkheid in het geding kunnen brengen.

De zwangere vrouw of het kind-in-wording¹² kunnen zelf niet als deelnemers aan de klinische proef worden beschouwd waardoor de verplichting een foutloze aansprakelijkheidsverzekering af te sluiten niet op hen van toepassing kan zijn. Het begrip “deelnemer”¹³ dient in enge zin begrepen te worden. De zwangere vrouw en het kind dat wordt geboren met een afwijking kunnen desgewenst een aansprakelijkheidsvordering tot schadevergoeding instellen voor de rechtbank.

4. Ethische kwesties

Het Comité benadrukt het belang van een goede bescherming van de proefpersoon. In het belang van de proefpersoon, is het vooreerst de verantwoordelijkheid van de sponsor om de risico's van het onderzoek tot een minimum te beperken. De commissie medische ethiek die advies over het onderzoek verleent, buigt zich over deze kwestie. Verder benadrukt het Comité het belang van een kwaliteitsvolle *informed consent* procedure. Hierbij moet rekenschap gegeven worden van het feit dat proefpersonen vaak moeite hebben met het begrijpen, verwerken, en onthouden van informatie. In de nieuwe Europese Verordening (inwerkingtreding in 2016) wordt in dit verband de volgende vereiste vastgelegd:

“Informatie die aan de proefpersoon [...] wordt gegeven om zijn geïnformeerde toestemming te verkrijgen [...] b) is uitgebreid, beknopt, duidelijk, relevant en voor een leek begrijpelijk; c) wordt verstrekt”.

Het Comité is van oordeel dat in de procedure van geïnformeerde toestemming volgende elementen expliciet moeten worden vermeld:

- Dat de termijn van het risico loopt vanaf de start van de klinische proef (eerste inname van het testproduct) tot en met honderd dagen na de laatste inname van het testproduct;

¹² Zie definitie van ‘menselijke persoon’ volgens de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, art. 2, 23: “de geboren, levende en levensvatbare persoon”.

¹³ Zie definitie van ‘deelnemer’ in art. 2, 20: “een persoon die aan een experiment deelneemt, ongeacht of hij van de proefgroep of de controlegroep deel uitmaakt”.

- Dat zwangerschap van de partner of weigering tot gebruik van dubbele anticonceptie als exclusiecriteria gelden; met andere woorden, er moet de aandacht gevestigd worden op het belang (1) dat de partner niet zwanger wordt gedurende de klinische proef en (2) dat de partner ook niet zwanger is op het moment van het instappen in de klinische proef;
- Dat in geval van zwangerschap van de partner, de deelnemer wordt gevraagd om zo snel mogelijk contact op te nemen met de onderzoeker;
- Dat aan de deelnemer wordt aanbevolen zijn partner(s) te informeren over zijn deelname aan een klinische proef of geneesmiddelenexperiment; en dat de sponsor zich formeel bereid verklaart om op vragen van zijn partner te antwoorden;
- Dat de deelnemer verklaart geen spermadonor te zijn vanaf de start van de klinische proef tot en met honderd dagen na de laatste inname van het testproduct.

Er moet volgens het Comité omzichtig omgesprongen worden met de inschatting van de medeverantwoordelijkheid van de proefpersoon in het voorkomen van een eventuele zwangerschap. Hoewel proefpersonen zich initieel engageren om de voorwaarden voor deelname aan een klinische proef te respecteren, kunnen ze niet zonder meer verantwoordelijk gesteld worden voor een eventuele schending van deze voorwaarden. Niettegenstaande de *morele verantwoordelijkheid* van proefpersonen om de voorwaarden tot deelname aan de proef te respecteren en hun partner te informeren over hun deelname, blijven ze kwetsbaar, niet in het minst in een emotioneel domein als seksualiteit. Daarom kan de verantwoordelijkheid voor risico's niet zonder meer *eenduidig* gesitueerd worden bij de proefpersoon, zelfs wanneer deze bepaalde voorwaarden tot deelname schendt. Een bijkomende complexiteit bestaat erin dat proefpersonen het recht hebben om op elk moment hun deelname aan de proef stop te zetten, maar dat het risico op schade in dit geval tot 100 dagen na deze beslissing blijft bestaan.

Aanbevelingen

Het Comité doet unaniem de volgende aanbevelingen.

Het Comité merkt voorafgaandelijk op dat de klinische proef (interventionele geneesmiddelenstudie) waaraan een mannelijke proefpersoon deelneemt, te onderscheiden is van de observationele studie die wordt opgezet in geval van zwangerschap van zijn partner (opvolging van effecten op de zwangerschap). Het betreft hier twee te onderscheiden studies die allebei vallen onder het toepassingsgebied van de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Het mogelijk risico voor de zwangere vrouw en haar kind-inwording ingevolge de deelname van haar partner aan de klinische proef, is een risico dat niet door de foutloze aansprakelijkheidsverzekering in het kader van de oorspronkelijke klinische proef wordt gedekt.

Het Comité wijst op het belang van een zorgvuldige en tijdig verkregen geïnformeerde toestemming. De opdrachtgever moet de deelnemers of hun vertegenwoordigers hierbij in het bijzonder vooraf en schriftelijk informeren dat het testproduct schadelijk zou kunnen zijn zowel voor hemzelf als voor zijn partner(s) en de tijdens de risicoperiode eventueel door hem verwekte kinderen.

Concreet beveelt het Comité aan om de volgende elementen in het toestemmingsformulier op te nemen:

- Dat de termijn van het risico loopt vanaf de start van de klinische proef (eerste inname van het testproduct) tot en met honderd dagen na de laatste inname ervan [zie toelichting in 2. Biologisch model];
- Dat zwangerschap van de partner of weigering tot gebruik van dubbele anticonceptie als exclusiecriteria gelden;
- Dat in geval van zwangerschap de deelnemer wordt gevraagd om zo snel mogelijk contact op te nemen met de onderzoeker;
- Dat aan de deelnemer wordt aanbevolen zijn partner(s) te informeren over zijn deelname aan een klinische proef of geneesmiddelenexperiment; en dat de sponsor zich formeel bereid verklaart om op vragen van zijn partner te antwoorden;
- Dat de deelnemer verklaart geen spermadonor te zijn vanaf de start van de klinische proef tot en met honderd dagen na de laatste inname van het testproduct.

Het advies werd voorbereid in de beperkte commissie 2014/2, samengesteld uit:

| Covoorzitters | Coverslaggevers | Leden | Lid van het Bureau |
|--------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Evelyne Langenaken | Steven Lierman | Wim Distelmans | Paul Schotsmans |
| Robert Rubens | Wim Pinxten | André Herchuelz | |
| | | Julien Libbrecht | |
| | | Jacques Machiels | |
| | | Robert Nailis | |
| | | Virginie Pirard | |
| | | Stany Wens | |

Lid van het secretariaat

Veerle Weltens en Francine Malotaux

De werkdocumenten van deze beperkte commissie – vraag, bijdragen van de leden, notulen van de vergaderingen, geraadpleegde documenten – zijn bewaard als bijlagen 2014/2 op het documentatiecentrum van het Comité en kunnen aldaar worden geraadpleegd en gekopieerd.

Dit advies kan worden geraadpleegd op www.health.belgium.be/bioeth

* * *