Blijkens de mededeling van de Directeur van Uw Kabinet van 20 oktober 2014, no. 2014001571, machtigde Uwe Majesteit de Afdeling advisering van de Raad van State haar advies inzake het bovenvermelde rechtstreeks aan mij te doen toekomen. Dit advies, gedateerd 3 december 2014, no. W13.14.0374/III, bied ik U hierbij aan.

De Afdeling advisering maakt opmerkingen over de onderbouwing van het overnemen van het criterium uit Verordening 536/2014 en de toepassing ervan bij niet-geneesmiddelenonderzoek. Daarnaast heeft het advies van de Afdeling betrekking op de positie van meerderjarige wilsonbekwamen, de toepassing van het nieuwe criterium op proefpersonen die geen aandoening hebben en over het begrip ‘standaardbehandeling’. Zij geeft in overweging goed te vinden dat de nota van wijziging wordt gezonden aan de Tweede Kamer der Staten-Generaal nadat met vorenstaande rekening zal zijn gehouden.

De Afdeling adviseert ten eerste om een inhoudelijke afweging te maken tussen het belang van het vergroten van de mogelijkheden voor medisch-wetenschappelijk onderzoek en het belang van de bescherming van kwetsbare proefpersonen. Dit dient, aldus de Afdeling, ter onderbouwing van de voorgestelde aanmerkelijke verruiming van de mogelijkheden voor al het niet–therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen, dus zowel geneesmiddelenonderzoek als niet-geneesmiddelenonderzoek.

Allereerst moet worden opgemerkt dat met het wetsvoorstel zowel het ‘nee-tenzij’ principe als een in de wet vastgelegde bovengrens niet worden verlaten, ook niet met de voorgestelde nota van wijziging. Het uitgangspunt blijft dat minderjarigen en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen niet aan onderzoek worden blootgesteld dat hen als proefpersonen niet ten goede kan komen, tenzij aan bijzondere voorwaarden is voldaan. Een van die voorwaarden is de begrenzing van de risico’s en belasting voor de proefpersonen met een daartoe voorgestelde wettelijke maatstaf: een bovengrens.

Van belang is daarnaast dat een onderscheid moet worden gemaakt tussen enerzijds het karakter van een bovengrens op zichzelf, en de invulling die aan die bovengrens wordt gegeven. Ten aanzien van het wetsvoorstel zoals dat in eerste instantie aan de Afdeling advisering is voorgelegd, adviseerde de Afdeling een duidelijke bovengrens in het wetsvoorstel op te nemen, zonder een invulling aan die grens te geven (Kamerstukken II 2012/13, 33 508, nr. 4, p. 3). Verwezen werd naar het standpunt van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), die ook opteerde voor een wettelijk vastgelegd bovengrens, en zelf dacht aan een criterium als *«minor increase over minimal risk»*. Het wetsvoorstel is op basis van dat advies aangepast door opneming van een bovengrens. Aan dat principe van wettelijke verankering van een bovengrens verandert dit wijzigingsvoorstel niets. Ook nu wordt een in de wet vastgelegde bovengrens voorgesteld, in lijn met het eerdere advies van de Afdeling en de wens van de CCMO . De invulling daarvan wordt evenwel aangepast vooruitlopend op de inwerkingtreding van de inmiddels vastgestelde Europese verordening voor interventie geneesmiddelenonderzoek. Het criterium dat in deze verordening is opgenomen heeft een relatief karakter, waarmee in het criterium zelf ruimte voor een afweging zit.

Zoals is aangegeven in de brief van 12 juni 2014 (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12), gaat het criterium van de verordening niet uit van een algemeen en absolute invulling van minimale risico’s en belasting, maar laat deze ruimte om daaraan invulling te geven naar de omstandigheden van de specifieke patiënt. Bij het bepalen van de bovengrens bij die persoon zal rekening gehouden worden met de omstandigheden waarin de proefpersoon zich bevindt. Die weging is van belang om niet alleen de noodzakelijke bescherming, waar de Afdeling terecht op wijst, vorm te geven, maar tegelijk ruimte te maken voor de belangen van de ontwikkeling van nieuwe therapieën en inzichten waarmee ook kwetsbare groepen geholpen kunnen worden.

In het rapport van de commissie Doek, en in de memorie van toelichting bij het wetsvoorstel, is in ruime mate stilgestaan bij de vraag hoe een verruiming moet worden afgezet tegen het belang van bescherming van de proefpersonen in kwestie, zodat naar die stukken kan worden verwezen. Vastgesteld is dat de Nederlandse wet een criterium bevat die belangrijk onderzoek belemmert. De introductie van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) met strenge bepalingen op het punt van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen in een stadium waarbij internationaal nog over dergelijke normen werd nagedacht, heeft ervoor gezorgd dat de wet van de remmende voorsprong zich hier heeft laten gelden. Inmiddels heeft de Europese Unie nieuwe stappen op dit punt gezet en wordt met dit wetsvoorstel beoogd de onevenredige beperking uit de wet weg te nemen ten aanzien van de ontwikkeling van nieuwe therapieën, en de bescherming van proefpersonen in lijn te brengen met de Europese verordening die zal komen te gelden voor alle lidstaten.

Daarbij stelt de Afdeling aan de orde dat een inhoudelijke afweging gemaakt zou moeten worden ten aanzien van de vraag of het aangepaste criterium dat aan de verordening is ontleend ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek zou moeten gelden. Dat in de systematiek van de WMO geen onderscheid wordt gemaakt naar de aard van het onderzoek overtuigt de Afdeling niet, nu zij stelt dat in de wet aanvullende regels zijn opgenomen voor geneesmiddelenonderzoek, zodat naar de aard van onderzoek in de WMO wel onderscheid wordt gemaakt.

Op zichzelf is juist dat de WMO een aparte paragraaf kent voor geneesmiddelenonderzoek. Dit is het directe gevolg van de implementatie van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG L 121) (hierna: richtlijn). Bij die implementatie zijn alle aanvullende regels die op basis van de richtlijn zijn komen te gelden, in de wet verwerkt. Vóór die tijd maakte de wet geen onderscheid tussen geneesmiddelen- en niet-geneesmiddelenonderzoek en was een dergelijk onderscheid ook niet beoogd. Voorts geldt dat de normen voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen ook na implementatie van de richtlijn in de WMO gelijk zijn gebleven voor zowel geneesmiddelen- als niet-geneesmiddelenonderzoek. In die zin wordt in de systematiek van de WMO nog steeds een dergelijk onderscheid niet gemaakt. De wet maakt een onderscheid op andere gronden, namelijk op de vraag in hoeverre proefpersonen bij het onderzoek aan handelingen worden onderworpen of hen een gedragswijze wordt opgelegd. Dit bepaalt de reikwijdte van de wet, ongeacht of sprake is van het gebruik van geneesmiddelen in het onderzoek of niet. De wijziging beoogt dan ook geen verandering aan te brengen in de thans geldende uniformiteit voor wat betreft de begrenzing van niet-therapeutisch onderzoek met minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen.

Dat neemt overigens niet weg dat een onderscheid wel mogelijk is. De vraag die daarbij aan de orde komt is in hoeverre geneesmiddelenonderzoek zich intrinsiek onderscheidt van niet-geneesmiddelenonderzoek voor wat betreft de belasting en risico’s, en welk beschermingsregime daarbij het meest passend zou zijn. Internationaal lijkt er meer aandacht voor gedetailleerde uitwerking van beschermingsmaatregelen bij geneesmiddelenonderzoek, zoals blijkt uit de zeer uitgebreide Good Clinical Practice richtsnoeren van de International Conference on the Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH-GCP) en de in de EU tot stand gekomen richtlijn en verordening ten aanzien van klinische proeven. Dat neemt niet weg dat ook normen voor het betrekken van mensen in medisch-wetenschappelijk onderzoek in meer algemene zin zijn vastgelegd, zoals in het Biogeneeskundeverdrag van de Raad van Europa of de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association. Opvallend is dat bij deze meer algemene uitwerkingen evenmin onderscheid wordt gemaakt tussen geneesmiddelen- en niet-geneesmiddelenonderzoek in het vaststellen van normen voor niet-therapeutisch onderzoek.

Zou desondanks een onderscheid gemaakt worden, dan blijft de vraag hoe de risico’s en belasting van niet-geneesmiddelenonderzoek zich in algemene zin verhouden tot geneesmiddelenonderzoek. Zoals eerder werd opgemerkt, kan niet in algemene zin gesteld worden dat niet-geneesmiddelenonderzoek meer of juist minder risicovol of belastend is, zodat op die grond een onderscheid niet voor de hand ligt. Het is de verantwoordelijkheid van de toetsingscommissie om, rekening houdend met de specifieke aard van het onderzoek, bij de beoordeling ervan te bezien of proefpersonen in redelijkheid aan de risico’s en belasting kunnen worden blootgesteld. Daartoe wordt door de CCMO met de Nederlandse Vereniging voor Medisch-Ethische Toetsingscommissies (NVMETC) een toetsingskader opgesteld. Daarin kan in meer detail worden uitgewerkt hoe verschillende risicovolle en/of belastende onderdelen van een onderzoek moeten worden gewogen, ongeacht of het onderzoek zich richt op de ontwikkeling van geneesmiddelen, hulpmiddelen, nieuwe diagnostiek of een andere doelstelling kent. Op die wijze wordt voldoende rekening gehouden met verschillen tussen geneesmiddelen- en niet-geneesmiddelenonderzoek, zodat de nota van wijziging de uniformiteit ten aanzien van de wettelijke norm, zoals die thans ook bestaat, wil handhaven.

De toelichting op de nota van wijziging is in deze zin aangevuld.

De Afdeling adviseert ten tweede in te gaan op de positie en de bescherming van meerderjarige wilsonbekwame proefpersonen. In het bijzonder adviseert zij dragend te motiveren waarom voor deze groep proefpersonen het ruimere criterium uit de verordening zou moeten gelden voor álle niet-therapeutische onderzoek.

Dat de verordening ruimte laat om voor wilsonbekwame volwassenen een strenger criterium te kunnen gebruiken, is het resultaat van onderhandelingen in Brussel. Sommige lidstaten hebben ervoor gekozen deze groep van elke vorm van niet-therapeutisch onderzoek uit te sluiten. Daarmee is het een gevoelig onderwerp, dat zich moeilijk leent voor een Europese geharmoniseerde norm. Veel lidstaten waren van mening dat uitsluiten van niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek bij wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen een te vergaande beschermingsmaatregel is, die tot gevolg heeft dat voor deze mensen de mogelijkheden om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen teveel beperkt wordt. Gelet op de groeiende groep patiënten met dementie is die ontwikkeling juist van uitermate groot belang. Het compromis is daarom een algemene norm, waarop lidstaten die daar principiële bezwaren tegen hebben van kunnen afwijken. Naar verwachting zullen alleen Duitsland en Oostenrijk, en mogelijk daarnaast Polen gebruik maken van deze mogelijkheid en niet-therapeutisch onderzoek met wilsonbekwame meerderjarigen sterk beperken of zelfs geheel verbieden.

Op dit moment wordt in de WMO geen onderscheid gemaakt in de norm voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en die voor wilsonbekwame meerderjarigen. Het is juist dat de knelpunten ten aanzien van mogelijkheden voor niet-therapeutisch onderzoek zich voordeden bij minderjarigen. Dat neemt niet weg dat ook bij wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen eenzelfde balans wenselijk is. Zo neemt het aantal mensen met dementie snel toe, en is onderzoek naar de aandoening en effectieve behandeling ervan van groot belang. Er is dan ook geen aanleiding beide groepen anders te behandelen als het gaat om hun bescherming en mogelijkheden voor onderzoek. Voor beide groepen geldt dat zij beperkt zijn in de mogelijkheden om zelfstandig tot een oordeel te komen omtrent deelname, en dus niet of niet in voldoende mate in staat zijn om zelf geïnformeerde toestemming te geven. Daarom ligt voor de hand voor beide groepen dezelfde norm als uitgangspunt te hanteren. Bij de toetsing van het onderzoeksprotocol zal altijd rekening gehouden worden met de specifieke aard van het onderzoek en de proefpersonen, en de vraag of het wetenschappelijk belang opweegt tegen de risico’s en belasting voor die proefpersonen.

Tegen deze achtergrond is de toelichting op dit punt verduidelijkt.

Ten derde adviseert de Afdeling in de toelichting te verduidelijken hoe het criterium uit de verordening kan worden toegepast op gevallen waarin een aandoening en een standaardbehandeling ontbreken.

Het criterium dat aan de verordening is ontleend is een verruiming van mogelijkheden voor onderzoek ten opzichte van de huidige situatie, ook voor onderzoek waarbij geen sprake is van een standaardbehandeling. Waar tot nu toe hooguit sprake mag zijn van verwaarloosbare risico’s, biedt de aangepaste norm ruimte voor minimale risico’s in vergelijking met de standaardbehandeling. Bij ontbreken van een standaardbehandeling, zoals bij proefpersonen die niet vanwege een specifieke aandoening in het onderzoek worden betrokken, heeft het relatieve karakter geen toegevoegde waarde, maar de aanpassing van verwaarloosbaar naar minimaal wel.

Het criterium dat in het wetsvoorstel was opgenomen gaf aan dat hooguit sprake mocht zijn van een in geringe mate meer dan minimaal risico. Dit gold voor alle proefpersonen, ongeacht de aard van de aandoening waarop het onderzoek zich richtte en de daarmee samenhangende behandeling. Dit criterium is minder beperkend voor proefpersonen die niet vanwege een specifieke aandoening in het onderzoek worden betrokken, maar biedt minder ruimte bij proefpersonen met een ernstige aandoening. De doelstelling van de wetswijziging is in het bijzonder gelegen in een verruiming van mogelijkheden voor onderzoek naar de behandeling van zieke kinderen. Door het betrekken van de standaardbehandeling wordt de ernst daarvan, die veelal ook de ernst van de aandoening reflecteert, in de weging betrokken.

Benadrukt moet worden dat de verruiming van de norm niet op zichzelf staat, maar gepaard gaat met diverse maatregelen ter bescherming van de minderjarige en wilsonbekwame meerderjarige proefpersonen. Het toetsingscriterium blijft onderdeel uitmaken van een aantal voorwaarden waar het onderzoek aan zal moeten voldoen. Vereist blijft dat de met het onderzoek te verwerven nieuwe inzichten niet op een andere wijze bereikt kunnen worden of door onderzoek van minder ingrijpende aard (artikel 3, onderdeel a, van de wet). Verder geldt de eis dat het onderzoek slechts kan worden verricht met medewerking van proefpersonen uit de groep waartoe de proefpersoon behoort. In het door de CCMO en NVMETC op te stellen toetsingskader zal de weging van het wetenschappelijk belang ten opzichte van de risico’s en belasting voor de proefpersonen nader uitgewerkt worden. Ook de door de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie te vormen richtlijnen voor het betrekken van kinderen respectievelijk kwetsbare ouderen in wetenschappelijk onderzoek vormen aanvullende waarborgen voor zorgvuldigheid bij het opzetten en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek met deze groepen.

De Afdeling adviseert ten vierde in de toelichting te verduidelijken wat onder het begrip ‘standaardbehandeling’ wordt verstaan.

Het is gebruikelijk dat een dergelijk criterium in de (toetsings)praktijk nadere invulling krijgt (Kamerstukken II 2012/13, 32 610, nr. 15). Dit geldt tevens ook voor de vraag hoe het begrip ‘standaardbehandeling’ moet worden ingevuld bij niet-therapeutisch onderzoek met kinderen die niet vanwege een ziekte of aandoening in het onderzoek worden betrokken. Met het opnemen van dit begrip in het criterium voor niet-therapeutisch onderzoek, ligt het voor de hand dat aan de wijze waarop met een dergelijk begrip door de CCMO en medisch-ethische toetsingscommissies wordt omgegaan aandacht wordt besteed in het door hen op te stellen toetsingskader. Daarin zou betrokken kunnen worden wat de Landsadvocaat daar eerder over opmerkte (bijlage bij Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12). Ook daar waar geen algemene standaard door de beroepsgroep is vastgesteld kan wel sprake zijn van een standaardbehandeling, gelet op wat de specifieke proefpersoon gewoon is te ondergaan in het kader van diens behandeling (Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12, blz. 6).

Uiteraard zouden voor wat betreft geneesmiddelenonderzoek zaken aan de rechter, waaronder het Europese Hof van Justitie (al dan niet via een prejudiciële procedure), kunnen worden voorgelegd. Ook dat zou kunnen leiden tot een nadere invulling van het begrip ‘standaardbehandeling’. Ik acht het daarbij wel waarschijnlijk dat een rechter zich zal richten op wat in de beroepsgroep en de toetsingspraktijk als gebruikelijk wordt gezien, zodat die van bijzondere betekenis zal zijn voor de uitleg van het begrip ‘standaardbehandeling’.

Ik moge U verzoeken in te stemmen met toezending van de nota van wijziging en de gewijzigde toelichting aan de Tweede Kamer der Staten-Generaal.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

mw. drs. E.I. Schippers