

Bij Kabinetsmissive van 20 oktober 2014, no.2014001571, heeft Uwe Majesteit, op voordracht van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, bij de Afdeling advisering van de Raad van State ter overweging aanhangig gemaakt de tweede nota van wijziging bij het voorstel van wet tot wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met het wijzigen van de mogelijkheden voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen, met toelichting.

In de nota van wijziging wordt ten eerste het criterium voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen vervangen door het criterium uit Verordening 536/2014 over klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (hierna: verordening).¹ Het gaat hier specifiek om medisch wetenschappelijk onderzoek dat niet direct aan deze proefpersonen zelf ten goede kan komen (hierna: niet-therapeutisch onderzoek). Het nieuwe criterium zal van toepassing zijn op alle niet-therapeutisch onderzoek, voor zowel het geneesmiddelenonderzoek als voor niet-geneesmiddelenonderzoek.

Ten tweede wordt in de nota van wijziging de leeftijdsgrens voor het geven van zelfstandige toestemming voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek verlaagd van achttien naar zestien jaar. Dit is eerder reeds geadviseerd door de commissie-Doek,² maar was in het oorspronkelijk ingediende voorstel niet opgenomen. Voorts heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde³ hierover positief geadviseerd.

De Afdeling merkt op dat het belang dat door overneming van het criterium uit de verordening voor niet-geneesmiddelenonderzoek wordt gediend om veel meer niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen mogelijk te maken moet worden afgewogen tegen het belang van de bescherming van deze kwetsbare proefpersonen. Dat is een afweging van andere orde dan slechts een beroep doen op uniformiteit, vanuit de gedachte dat belasting en risico's van de verschillende soorten onderzoek niet hoeven te verschillen. De Afdeling mist in de toelichting die inhoudelijke afweging. Daarmee is de gemaakte keuze niet dragend gemotiveerd. Daarnaast maakt de Afdeling opmerkingen over de positie van meerderjarige wilsonbekwamen, de toepassing van het nieuwe criterium op proefpersonen die geen aandoening hebben en over het begrip "standaardbehandeling". De Afdeling adviseert de nota van wijziging aan te passen.

De verlaging van de leeftijdsgrens naar zestien jaar geeft de Afdeling geen aanleiding tot het maken van opmerkingen.

¹ Verordening 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG (PbEU 2014, L 158). De verordening is onder geen beding eerder dan 28 mei 2016 van toepassing (artikel 99 van de verordening). De onderhavige nota van wijziging beoogt niet de verordening uit te voeren. Ten aanzien van klinische proeven met geneesmiddelen geldt op dit moment richtlijn 2001/20/EG. Deze richtlijn is geïmplementeerd bij Wet van 24 november 2005 tot wijziging van de WMO (Stb. 2006, nr. 3).

² Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen, november 2009.

³ Brief van 27 januari 2014 (bijlage bij Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr. 12).

1. Uitbreiding mogelijkheden niet-therapeutisch onderzoek wilsonbekwamen

In de nota van wijziging wordt voor niet-therapeutisch medisch wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen het criterium uit de verordening overgenomen: ‘minimaal risico en een minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon’. Blijkens de toelichting is dit criterium ruimer dan het criterium in het wetsvoorstel (‘in geringe mate meer dan minimaal risico’) en laat het meer ruimte voor bedoeld onderzoek bij minderjarigen met ernstige aandoeningen. Nu het gewenst is voor deze groep meer ruimte te bieden voor dergelijk onderzoek, verdient het criterium van de verordening de voorkeur, aldus de toelichting. Daarmee wordt, zo vervolgt de toelichting, de wet tevens in lijn gebracht met de normen van de verordening die vanaf 28 mei 2016 van toepassing zullen zijn op klinisch geneesmiddelenonderzoek.⁴

Het nieuwe criterium gaat niet alleen gelden voor het door de verordening bestreken terrein – namelijk geneesmiddelenonderzoek – maar ook voor al het overige niet-therapeutische onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen. De categorie niet-geneesmiddelenonderzoek⁵ bestaat uit ander interventieonderzoek dan geneesmiddelenonderzoek (bijvoorbeeld het testen van een medisch hulpmiddel of onderzoek naar een nieuwe operatietechniek) of observationeel onderzoek.⁶ Bij dit laatste type onderzoek kan het ook gaan om onderzoek met proefpersonen die geen aandoening (meer) hebben.

De vraag is of het wenselijk is het nieuwe ruimere criterium toe te passen op de categorie niet-geneesmiddelenonderzoek. Voorts rijst de vraag in hoeverre het nieuwe criterium zich leent voor toepassing op de categorie niet-therapeutische onderzoeken waarbij geen sprake is van een aandoening. Hierna gaat de Afdeling in op deze vragen. Tevens gaat de Afdeling in op de positie van meerderjarige wilsonbekwamen.

a. *Niet-geneesmiddelenonderzoek*

Voor het overnemen van het criterium uit de verordening voor niet-geneesmiddelenonderzoek geeft de toelichting de volgende motivering. De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) gaat niet uit van de aard van het onderzoek, maar van wat de consequenties van deelname aan het onderzoek voor de proefpersoon zijn. Ook onderzoek zonder geneesmiddelen kan belastend en risicovol zijn en is onderworpen aan het oordeel van een toetsingscommissie. Vanuit het oogpunt van consistentie en duidelijkheid is het wenselijk om in de WMO één norm

⁴ Toelichting op de nota van wijziging, onder “Opnemen van de maatstaf voor niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met kinderen die afkomstig is uit de vastgestelde EU-verordening”.

⁵ Van de studies met minderjarigen betrof in 2013 26% onderzoek met geneesmiddelen. Het andere onderzoek (74%) betrof overig interventieonderzoek (16%) en observationeel onderzoek (58%). Van de zeven niet-therapeutische studies met minderjarigen betrof één onderzoek geneesmiddelenonderzoek. Zie jaarverslag CCMO 2013 (blz. 20-21).

⁶ Interventieonderzoek is onderzoek waarbij de toestand van de proefpersoon doelbewust wordt gewijzigd door bijvoorbeeld de toediening van een nieuw geneesmiddel, terwijl bij observationeel onderzoek de bestaande situatie van een ziek of gezond proefpersoon wordt bestudeerd. Bij observationeel onderzoek worden soms wel extra handelingen verricht, bovenop de reguliere behandeling of zorg die belastend kunnen zijn voor de proefpersoon. Dergelijk onderzoek kan ook invasief zijn, zoals het afnemen van bloed of het doen van puncties.

te stellen voor niet-therapeutisch onderzoek, voor zowel het geneesmiddelen-interventieonderzoek als voor ander onderzoek, aldus de toelichting.⁷

Zoals de toelichting stelt, is het criterium uit de verordening ruimer dan het criterium zoals voorgesteld in het wetsvoorstel. Dit komt in het bijzonder door het relatieve karakter van het criterium uit de verordening: de beoordeling van het minimale risico en de minimale belasting wordt afgezet tegen de standaardbehandeling van de aandoening van de betrokken proefpersoon. De vraag is of het wenselijk is om dit ruimere criterium over te nemen voor niet-geneesmiddelenonderzoek.

Het nieuwe criterium biedt voor de categorie niet-geneesmiddelenonderzoek veel meer ruimte voor niet-therapeutisch onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen dan beoogd in het ingediende wetsvoorstel. Daarmee wordt het algemene belang van vooruitgang in de (kinder)geneeskunde gediend. Dit algemene belang dient echter te worden afgewogen tegen het belang van de bescherming van deze kwetsbare proefpersonen. Het relatieve karakter van het criterium uit de verordening kan betekenen dat naarmate de medische behandeling van de betrokken proefpersoon zwaarder is, deze aan ingrijpender en risicovoller wetenschappelijk onderzoek kan worden onderworpen. Het gaat hier om een groep proefpersonen die lichamelijk en psychisch kwetsbaar is en zelf nog geen stem heeft in de besluitvorming over hun onderzoeksdeelname. Het gaat bovendien om onderzoek waar deze groep niet direct baat bij heeft.

In dit verband wijst de Afdeling erop dat een van de belangrijkste doelstellingen van de WMO is om de proefpersoon te beschermen tegen de risico's en bezwaren van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Juist vanwege de kwetsbare positie van minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen en mede gelet op artikel 7, tweede volzin, van het Internationaal Verdrag inzake Burgerrechten en Politieke rechten geldt op grond van de WMO een strenger regime voor niet-therapeutisch onderzoek. Dit strengere regime – en daarmee de bescherming van deze groep proefpersonen – komt onder meer tot uitdrukking in het 'nee, tenzij' principe en het absolute karakter van het wettelijke criterium voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het regime houdt een zo beperkt mogelijke inbreuk op de integriteit van deze proefpersonen in.⁸

De vraag is dan ook hoe het loslaten van het absolute karakter van de bovengrens van het wetsvoorstel – en daarmee dus in vergelijking met het wetsvoorstel een nog verdere verruiming van de mogelijkheden van niet-therapeutisch onderzoek – zich verhoudt tot de bijzondere bescherming die betrokken proefpersonen bij niet-therapeutisch onderzoek verdienen. Daaraan doet niet af dat ook niet-geneesmiddelenonderzoek risicovol en belastend kan zijn, zoals de toelichting stelt en dat ook dit onderzoek beoordeeld wordt.

Daarbij wordt opgemerkt dat niet-geneesmiddelenonderzoek thans een aanmerkelijk deel van de studies met minderjarigen betreft. In 2013 zijn zeven niet-therapeutische onderzoeken met minderjarigen door de CCMO beoordeeld, waarvan slechts één

⁷ Toelichting op de nota van wijziging, onder "Opnemen van de maatstaf voor niet-therapeutisch geneesmiddelenonderzoek met kinderen die afkomstig is uit de vastgestelde EU-verordening".

⁸ Tweede evaluatie WMO, ZonMw, maart 2012, blz. 69-70.

onderzoek geneesmiddelenonderzoek betrof.⁹ Niet-geneesmiddelenonderzoek betreft derhalve een relatief grote categorie waarvoor straks het ruimere criterium van de verordening gaat gelden.

In het bovenstaande is de aanmerkelijke verruiming van de mogelijkheden voor al het niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen door introductie van het relatieve criterium dat op grond van de verordening voor geneesmiddelenonderzoek geldt, afgezet tegen het belang van de bescherming van de kwetsbare personen waarom het hier gaat. Die inhoudelijke afweging mist de Afdeling in de toelichting. De toelichting motiveert slechts dat naar aard geneesmiddelen- en niet-geneesmiddelenonderzoek niet hoeven te verschillen en beargumenteert de uitbreiding van het criterium naar niet-geneesmiddelenonderzoek om reden van uniformiteit. Dat argument is van een andere orde en staat niet op één lijn met de inhoudelijke afweging die hier moet worden gemaakt. Daarbij komt dat de stelling dat in de systematiek van de WMO geen onderscheid wordt gemaakt naar de aard van het onderzoek, geen grond vindt in de WMO zelf, aangezien daarin reeds aanvullende regels zijn opgenomen die specifiek gelden voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Er wordt naar aard van onderzoek in de WMO daarom wel onderscheid gemaakt.

De Afdeling adviseert op grond van het bovenstaande in de toelichting de vereiste inhoudelijke afweging alsnog te maken en daarmee de voorgestelde aanmerkelijke verruiming van de mogelijkheden voor al het niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met wilsonbekwamen dragend te motiveren. Indien in een dergelijke motivering niet kan worden voorzien, adviseert zij af te zien van de keuze om het in de verordening opgenomen criterium van medisch-wetenschappelijk onderzoek met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen uit te breiden tot alle niet-therapeutisch onderzoek.

b. Meerderjarige wilsonbekwamen

Het criterium uit de verordening zal niet alleen gelden voor minderjarigen, maar ook voor meerderjarige wilsonbekwamen. De toelichting spreekt echter alleen over minderjarigen en de over de wens om voor deze groep meer ruimte te bieden voor niet-therapeutisch onderzoek. De toelichting gaat in het geheel niet in op de positie van meerderjarige wilsonbekwamen.

De verordening stelt weliswaar de eis van minimale risico's en een minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling' voor zowel minderjarigen als voor meerderjarige wilsonbekwamen,¹⁰ maar laat wat betreft niet-therapeutisch onderzoek met meerderjarige wilsonbekwamen ruimte aan de nationale lidstaten voor een strengere criterium.¹¹

⁹ Jaarverslag CCMO 2013. Andere cijfers uit jaarverslag CCMO 2012: 14 niet-therapeutische onderzoeken met minderjarigen en meerderjarige wilsonbekwamen, waarvan 12 interventieonderzoeken en 2 observationeel. Twee onderzoeken betroffen geneesmiddelenonderzoeken.

¹⁰ Artikelen 31 (minderjarigen) en 32 (meerderjarige wilsonbekwamen) van de verordening.

¹¹ Artikel 32, tweede lid, bepaalt dat het nieuwe criterium strengere nationale regels, waarbij het uitvoeren van dergelijke klinische proeven op betrokken proefpersonen wordt verboden wanneer er geen wetenschappelijke redenen zijn om te verwachten dat de deelname aan de klinische poef een direct voordeel voor de proefpersoon zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten, onverlet laat.

In het licht van deze geboden ruimte voor een strenger criterium dient de toelichting in te gaan op de positie en bescherming van meerderjarige wilsonbekwamen. De Afdeling adviseert dragend te motiveren waarom voor deze groep proefpersonen het ruimere criterium uit de verordening moet gelden voor alle niet-therapeutische onderzoek.

c. Afwezigheid aandoening

Onder 'medisch-wetenschappelijk onderzoek' valt tevens niet-therapeutisch onderzoek met proefpersonen die geen aandoening hebben. Een voorbeeld hiervan is observationeel onderzoek met minderjarigen die geen aandoening (meer) hebben. Het gaat dan bijvoorbeeld om onderzoek naar normaalwaarden van deze proefpersonen of bijvoorbeeld om follow up-onderzoek.¹² Dit is een ander type onderzoek dan het onderzoek waar het criterium uit de verordening voor bedoeld is (namelijk interventieonderzoek op proefpersonen met een aandoening waarvoor een standaardbehandeling voor handen is).

De vraag is dan ook hoe het nieuwe criterium moet worden toegepast op onderzoek met proefpersonen die geen aandoening hebben en waarbij dus een standaardbehandeling ontbreekt. Toepassing van het criterium 'minimaal risico en een minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon' op dit soort onderzoeken zou betekenen dat alleen getoetst kan worden op 'minimaal risico en minimale belasting'. Er is immers geen standaardbehandeling voor een aandoening waartegen 'minimaal risico en minimale belasting' kan worden afgezet. Op deze manier wordt het criterium teruggebracht tot een absolute bovengrens die in feite strikter is dan het criterium in het wetsvoorstel – 'minor increase over minimal risk'. De vraag is of dit strookt met het oogmerk van het wetsvoorstel.

De Afdeling adviseert in de toelichting te verduidelijken hoe het criterium uit de verordening zal worden toegepast op die gevallen waarin een aandoening en een standaardbehandeling ontbreken, en zo nodig de nota van wijziging aan te passen.

2. Begrip 'standaardbehandeling'

De toelichting gaat niet in op het begrip 'standaardbehandeling'. Onduidelijk is welke soorten behandeling daaronder vallen. In een brief aan de Tweede Kamer stelt de minister dat onder 'standaardbehandeling' zowel geneeskundige behandeling als behandeling gericht op symptoombestrijding moet worden verstaan. Volgens haar heeft de Europese wetgever geen onderscheid beoogd tussen geneeskundige en andere behandelingen. Het criterium uit de verordening heeft een duidelijk relatief karakter, waarbij wat als minimale risico's en belasting kan worden beschouwd wordt afgezet tegen hetgeen de betreffende persoon gewoon is te ondergaan als behandeling, ongeacht of dat gericht is op genezing of symptoombestrijding, aldus de minister.¹³

¹² Commissie-Doek 2009, blz. 11-12. Ruim 40% van het medisch-wetenschappelijk onderzoek bestaat uit observationeel onderzoek. Het is bijna altijd onderzoek dat geen direct voordeel heeft voor de proefpersoon zelf.

¹³ Kamerstukken II 2013/14, 33 508, nr.12, blz. 6. De minister volgt op dit punt het advies van de Landsadvocaat (advies van 5 juni 2014).

Gelet op het feit dat de betekenis van het begrip standaardbehandeling niet alleen voor geneesmiddelenonderzoek, maar ook voor niet-geneesmiddelenonderzoek met wilsonbekwamen van groot belang is, adviseert de Afdeling in de toelichting te verduidelijken wat onder standaardbehandeling moet worden verstaan. Daarbij tekent de Afdeling aan dat het uiteindelijk aan het Europese Hof van Justitie zal zijn om aan dit begrip invulling te geven. Aansluiting bij het criterium van de verordening betekent dat de uitleg die het hof geeft aan begrippen uit de verordening tevens bepalend is voor die gevallen die niet door de verordening worden bestreken (in het onderhavige geval dus voor niet-geneesmiddelenonderzoek).¹⁴

Gelet op het bovenstaande adviseert de Afdeling in de toelichting te verduidelijken wat onder 'standaardbehandeling' wordt verstaan.

¹⁴ Zie arrest van het Hof van Justitie van 17 juli 1997, zaak C-28/95, Leur-Bloem.

De Afdeling advisering van de Raad van State geeft U in overweging goed te vinden dat de nota van wijziging wordt gezonden aan de Tweede Kamer der Staten-Generaal, nadat met het vorenstaande rekening zal zijn gehouden.

De vice-president van de Raad van State,