

Vergaderjaar 2003–2004

28 804

Wijziging van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen ter implementatie van richtlijn nr. 2001/20/EG inzake de toepassing van de goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik (Wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen)

E

NADERE MEMORIE VAN ANTWOORD

Ontvangen 2 september 2004

De leden van de commissie vinden dat de memorie van antwoord aanleiding geeft tot het stellen van aanvullende vragen die met name betrekking hebben op de invulling die in het wetsvoorstel is gegeven aan het in de richtlijn voorgeschreven systeem van toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Zij zijn van mening dat de richtlijn minder voorschrijft dan in het wetsvoorstel daadwerkelijk geregeld wordt en willen de Europese richtlijn naast het wetsvoorstel gelegd zien, zodat precies uitgelegd en beargumenteerd kan worden waarom de gekozen implementatie van dubbele toetsing de enig mogelijke is. Voorts willen zij inzicht krijgen in de wijze waarop de andere lidstaten de richtlijn in hun nationale wetgeving hebben geïmplementeerd.

Blijkens het nader voorlopig verslag realiseren de leden van de commissie zich dat beantwoording van hun nadere vragen een uitgebreide en tijdrovende onderneming is.

Het kabinet betreurt het dat nu de door de richtlijn voorgeschreven datum van inwerkingtreding van de implementatiewetgeving is overschreden. Wij merken in dit verband op dat de vraag naar de wenselijkheid of noodzaak van hetgeen de richtlijn voorschrijft, in die zin niet meer opportuun is dat de lidstaten in ieder geval aan hun verplichting tot implementatie in de nationale wetgeving moeten voldoen. Blijft de lidstaat in gebreke, dan kan de Europese Commissie immers een infractieprocedure tegen die lidstaat starten en die procedure kan uiteindelijk leiden tot het opleggen van een dwangsom door het Europese Hof van Justitie. In casu heeft de Commissie de administratieve fase van de procedure reeds in gang gezet met een ingebrekestelling van Nederland. Daarnaast bestaat als aan de EG-rechtelijke eisen voor staatsaansprakelijkheid wordt voldaan, altijd het risico van een schadeclaim tegen de staat wegens te late of onjuiste implementatie.

Ter bevordering van het inzicht in de door de richtlijn nr. 2001/20/EG voorgeschreven toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen zullen wij in de eerste plaats het doel en de achtergrond van de richtlijn schetsen waar het de duale toetsing betreft. In de tweede plaats zullen wij aangeven hoe de duale toetsing in de tekst van de richtlijn is vastgelegd. In de derde plaats zullen wij in het licht van achtergrond, doel en tekst van de richtlijn de wijze analyseren waarop de

duale toetsing in het wetsvoorstel is geïmplementeerd. In de vierde plaats zullen wij aangeven op welke wijze de duale toetsing in andere lidstaten vorm heeft gekregen. Daarmee beantwoorden wij ook een aantal vragen die met name de leden van de VVD-fractie ter zake in het vervolg van het nader voorlopig verslag nog stellen.

Doel en achtergrond duale toetsing

Belangrijke doelstelling van de richtlijn is het wegnemen van de verschillen in de geldende nationale regels en procedures voor de uitvoering van medisch-wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen teneinde op dit punt verschillen in concurrentiepositie tussen de lidstaten weg te nemen. Als bij geneesmiddelenonderzoek personen en instanties op meerdere plaatsen in verschillende landen van Europa zijn betrokken, hetgeen veel voorkomt, leiden uiteenlopende regels en procedures van die verschillende landen tot complicaties en vertraging bij de uitvoering van het onderzoek. Bovendien kan gebrekkige uitwisseling van informatie over het onderzoek ten koste gaan van de noodzakelijke bescherming van de proefpersoon. Wat betreft de toetsing van het geneesmiddelenonderzoek hecht de EU eraan dat de ethische beginselen, cultuur, tradities en verwachtingen van burgers worden gerespecteerd, waarbij ook rekening moet worden gehouden met de inzichten op dat moment. Daartoe moeten onafhankelijke ethische commissies worden ingesteld die bestaan uit artsen die niet bij de proef betrokken zijn, andere deskundigen uit de gezondheidszorg en personen van buiten de medische wereld. Daarnaast moeten ook de kwaliteit en de veiligheid van het onderzoek worden gewaarborgd, hetgeen wordt gezien als een verantwoordelijkheid van de overheid. Vanaf de eerste ontwerp-richtlijn van de commissie heeft dit geleid tot betrokkenheid vooraf bij geneesmiddelenonderzoek van zowel ethische commissies als een overheidsinstantie van de lidstaat (de bevoegde instantie). Discussie was er slechts over de precieze inhoud van de rol van de bevoegde instantie. Aanvankelijk werd, naast goedkeuring door de ethische commissie, nog gedacht aan alleen melding van het voorgenomen onderzoek bij de bevoegde overheidsinstantie. De Raad van Ministers had er echter bezwaar tegen dat een klinische proef met geneesmiddelen zonder officiële toestemming van de instanties van de lidstaten zou kunnen worden uitgevoerd. Daarom is de richtlijn op dat punt aangepast, zodat geen sprake meer is van alleen kennisgeving van het onderzoek aan de bevoegde instantie, maar naast goedkeuring door de ethische commissie ook expliciet is vereist dat het onderzoek pas mag worden uitgevoerd als de bevoegde instantie geen bezwaar heeft tegen het voorgenomen onderzoek.

In het Nederlandse bestel worden de op grond van de WMO erkende medisch-ethische toetsingscommissies (METC's) gezien als zelfstandige bestuursorganen, die in de concrete besluitvorming onafhankelijk zijn, maar waarvan voor de instelling en het functioneren in algemene zin de overheid verantwoordelijk is. Bij het overleg over de richtlijn is op grond daarvan aan de orde geweest of in Nederland volstaan zou kunnen worden met toetsing van het voorgenomen onderzoek door de bestaande wettelijk erkende METC's, omdat daarin onafhankelijkheid en overheidsverantwoordelijkheid zijn verenigd. Deze gedachte is bij de onderhandelingen over de richtlijn niet geaccepteerd. Insisteren bij deze lijn was niet opportuun. De vraag rees namelijk of, als bij Nederlandse ethische commissies ook sprake is van overheidsverantwoordelijkheid, deze in de zin van de richtlijn wel voldoende onafhankelijkheid bezitten voor uitoefening van de aan hen in de richtlijn toegedachte taak. Zou dat niet het geval zijn, dan zou de METC niet langer als ethische commissie voor geneesmiddelenonderzoek kunnen functioneren. Conclusie is dat met de richtlijn introductie van een vorm van duale van toetsing is beoogd. Dat blijkt ook uit de tekst.

Duale toetsing in de tekst van de richtlijn

- Overweging 2 van de richtlijn luidt, voor zover hier van belang:

De bescherming van de proefpersonen wordt gewaarborgd door een beoordeling van de risico's op basis van aan elke klinische proef voorafgaande toxicologische experimenten, een toetsing door ethische commissies, de bevoegde instanties van de lidstaten en de regels voor de bescherming van persoonsgegevens.

Reeds in deze overweging is sprake van de blijkens de geschiedenis van de totstandkoming van de richtlijn beoogde toetsing door zowel de ethische commissies als de bevoegde instanties van de lidstaten.

- Overweging 11 van de richtlijn luidt:

In beginsel dient een toelating impliciet te kunnen zijn, d.w.z. wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft gegeven en de bevoegde instantie binnen de voorgeschreven termijn geen bezwaar heeft gemaakt, kan met de klinische proef worden aangevangen. In uitzonderingsgevallen, wanneer sprake is van bijzonder gecompliceerde kwesties, dient echter een uitdrukkelijke schriftelijke toelating vereist te zijn.

Ook deze overweging laat geen twijfel dat de richtlijn duale toetsing beoogt, zij het dat wat betreft de toetsing door de bevoegde instantie, behoudens uitzonderingsgevallen, kan worden volstaan met een geen-bezwaarsysteem.

- Artikel 2, onderdeel k, bevat de definitie van ethische commissie:

k) «ethische commissie»: een onafhankelijke instantie in een lidstaat, bestaande uit deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld, die belast is met het toezicht op de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, en het publiek waarborgen te bieden van die bescherming met name door onder andere een oordeel uit te spreken over het protocol van de proef, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en de methoden en documenten die worden gebruikt om de proefpersonen te informeren en hun geïnformeerde schriftelijke toestemming te verkrijgen;

In het Nederlandse bestel zijn dat de METC's die op grond van de huidige Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) door de in die wet bedoelde centrale commissie (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, CCMO) zijn erkend.

- Artikel 6, eerste en tweede lid, van de richtlijn luiden:

- 1. Met het oog op de uitvoering van de klinische proeven nemen de lidstaten de nodige maatregelen voor de oprichting en werking van ethische commissies zoals gedefinieerd in artikel 2.*
- 2. De ethische commissie dient haar oordeel uit te spreken vóór het begin van elke klinische proef waarover zij is aangezocht.*

Deze bepalingen schrijven de instelling voor van medisch-ethische commissies en leggen de grondslag voor de aan de uitvoering van het onderzoek voorafgaande toetsing van het protocol door die commissies. De huidige bepalingen in de WMO voldoen hieraan. Het derde lid van artikel 6 van de richtlijn noemt de elementen met inachtneming waarvan de commissie met name haar oordeel geeft. Artikel 3 van de WMO, dat de algemene toetsingscriteria voor medisch-wetenschappelijk onderzoek bevat, is daarmee in overeenstemming zij het dat in artikel 13d enige toetsingscriteria speciaal voor onderzoek met geneesmiddelen worden toegevoegd. Het vijfde tot en met zevende lid van artikel 6 van de richtlijn regelen de termijn waarbinnen de commissie haar oordeel geeft. Deze bepalingen worden geïmplementeerd in artikel 13g van het wetsvoorstel. Op grond van artikel 8 van de richtlijn stelt de Europese Commissie gedetailleerde richtsnoeren vast betreffende onder meer de vorm van een aanvraag bij de ethische commissie en de daarbij over te leggen stukken.

- Artikel 9, eerste en tweede lid, van de richtlijn luiden:

- 1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om er zorg voor te dragen*

dat met klinische proeven wordt aangevangen volgens de procedure van dit artikel.

De opdrachtgever mag met een klinische proef niet aanvangen dan wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht en voorzover de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren heeft kenbaar gemaakt. De aan deze besluiten voorafgaande procedures mogen, afhankelijk van hetgeen de opdrachtgever wenselijk acht, al dan niet tegelijkertijd worden gevolgd.

2. *Voor hij met een klinische proef aanvangt, moet de opdrachtgever bij de bevoegde instantie van de lidstaat waar hij voornemens is een klinische proef uit te voeren, een naar behoren opgesteld verzoek om toelating indienen.*

Deze bepaling schrijft voor dat de lidstaat ervoor zorg draagt dat bij onderzoek met geneesmiddelen de procedure van artikel 9 wordt gevolgd. Die procedure houdt in dat voor het mogen uitvoeren van een onderzoek met geneesmiddelen niet alleen een positief oordeel van een medisch-ethische commissie is vereist, maar ook dat de bevoegde instantie geen bezwaar heeft tegen het onderzoek. Daartoe moet de opdrachtgever bij de bevoegde instantie een verzoek om toelating indienen. De leden vier tot en met zes van artikel 9 regelen de termijn waarbinnen een verzoek om toelating door de bevoegde instantie moet worden afgehandeld en geven aan in welke gevallen niet kan worden volstaan met geen bezwaar, maar de afhandeling in ieder geval moet uitmonden in een expliciete schriftelijke toelating. Ook voor de vorm en inhoud van een verzoek om toelating en de daarbij over te leggen stukken stelt de Commissie richtsnoeren vast (artikel 9, achtste lid, van de richtlijn). De richtlijn bevat geen concrete aanduiding van de criteria waaraan de bevoegde instantie een aanvraag toetst en ook geen concrete taakverdeling tussen de ethische commissie en de bevoegde instantie.

De in artikel 9 van de richtlijn geregelde procedure, die samen met die van artikel 6 de duale toetsing van wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen vormt, wordt geïmplementeerd in de artikelen 13i en 13j van de WMO.

– Artikel 10, onder a, van de richtlijn luidt:

De uitvoering van een klinische proef kan worden gewijzigd op de onderstaande wijze:

- a) *na het begin van de klinische proef kan de opdrachtgever wijzigingen aanbrengen in het protocol. Indien deze wijzigingen substantieel zijn en een effect kunnen hebben op de veiligheid van de proefpersonen of kunnen leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van de proef onderbouwen, of indien deze wijzigingen anderszins significant zijn, stelt de opdrachtgever de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat of lidstaten in kennis van de redenen en de inhoud van deze wijzigingen en stelt hij de betrokken ethische commissie of de betrokken ethische commissies daarvan op de hoogte overeenkomstig de artikelen 6 en 9.*

Op basis van de elementen genoemd in artikel 6, lid 3, en overeenkomstig de bepalingen van artikel 7 spreekt de ethische commissie binnen een termijn van ten hoogste 35 dagen na de ontvangst van een naar behoren geformuleerd voorstel tot wijziging een oordeel uit. Als dit oordeel niet gunstig is, mag de opdrachtgever de voorgestelde wijziging niet ten uitvoer brengen. Als het oordeel van de ethische commissie wel gunstig is en als de bevoegde instanties van de lidstaten geen gemotiveerde bezwaren tegen deze substantiële wijzigingen hebben ingebracht, gaat de opdrachtgever voort met de uitvoering van de klinische proef overeenkomstig het gewijzigde protocol. In het tegenovergestelde geval houdt de opdrachtgever rekening met de bezwaren en past hij dienovereenkomstig de

voorgenomen wijziging van het protocol aan, of trekt hij zijn wijzigingsvoorstel in;

Uit deze bepaling blijkt dat (substantiële) wijzigingen van het protocol zowel aan de bevoegde instantie als aan de ethische commissie worden meegedeeld en ook door beide beoordeeld worden (duale toetsing). Implementatie vindt plaats in artikel 13k van het wetsvoorstel.

Implementatie van de duale toetsing in de WMO

Zoals uit de totstandkomingsgeschiedenis en de tekst blijkt, dwingt de richtlijn tot implementatie in de nationale wetgeving van toetsing vooraf van voorstellen voor geneesmiddelenonderzoek door zowel een ethische commissie als een bevoegde overheidsinstantie. Bij de invulling in de Nederlandse wetgeving hebben we twee uitgangspunten gehanteerd. Het eerste uitgangspunt is dat het systeem van duale toetsing zo weinig mogelijk inbreuk moet maken op de reeds bestaande en bevredigend functionerende toetsingsstructuur. De WMO is ruim vier jaar geleden in werking getreden. Zoals ook aangegeven in de brief van eerste ondergetekende naar aanleiding van de eerste vierjaarlijkse rapportage van de CCMO betreffende haar taakvervulling is het duidelijk dat de pioniersfase, de periode van implementatie van de nieuwe wet, van wennen aan de wettelijke taken en eisen en de opbouw van het draagvlak in het veld juist achter de rug is (Kamerstukken II 2003/2004, 29 200 XVI, nr. 230). Het zou niet goed zijn de praktijk zo kort na de inwerkingtreding van de WMO opnieuw met een grote wijziging te confronteren.

Tweede uitgangspunt voor de implementatie van de duale toetsing is dat de beoordeling tot zo min mogelijk extra administratieve lasten leidt. Dat betekent dat de beoordeling door de bevoegde overheidsinstantie er niet toe mag leiden dat het werk van de METC's geheel wordt overgedaan, maar dat alleen sprake mag zijn van een lichte toets door de bevoegde instantie.

Deze twee uitgangspunten hebben de volgende consequenties.

De huidige op grond van de WMO erkende commissies zullen ook gaan functioneren als ethische commissie in de zin van de richtlijn en zullen dan geneesmiddelenonderzoek (blijven) beoordelen op zowel de ethische als de wetenschappelijke aspecten, zodat het zwaartepunt van de beoordeling over de hele linie bij de METC's blijft berusten.

Wat betreft de bevoegde overheidsinstantie kwamen in het Nederlandse bestel daarvoor theoretisch in aanmerking een voor deze taak nieuw op te richten orgaan, de Inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ), het College voor de beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de CCMO. Op grond van de twee uitgangspunten ligt het voor de hand om voor de CCMO te kiezen als bevoegde overheidsinstantie. De CCMO heeft ervaring met de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek en vervult reeds een rol op het terrein van de WMO. Zij is van nature geschikt en in staat om in aanvulling op de METC's, waar immers het zwaartepunt van de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek moet blijven berusten, op te treden.

Voor de zojuist genoemde alternatieven gelden de volgende bezwaren. Het instellen van een nieuw orgaan zou tot extra inrichtingskosten leiden en tot de noodzakelijke opbouw van deskundigheid die elders al aanwezig is. Bovendien zou bij een nieuw orgaan de neiging kunnen bestaan de bemoeienis met het geneesmiddelenonderzoek te maximaliseren, hetgeen afbreuk doet aan de beoogde lichte toets. Deze variant is daarom afgewezen. Ook de IGZ kwam als instantie die vooraf het onderzoek beoordeelt niet in aanmerking. Een inhoudelijke wettelijke taak voor de IGZ laat zich niet goed rijmen met de rol van toezichthouder op de naleving van de wet.

Het CBG is als variant afgewezen omdat voorkomen moet worden dat de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek een preregistratiebeoordeling

wordt. Veel geneesmiddelenonderzoek in ons land betreft niet-commercieel onderzoek dat wordt uitgevoerd door academische onderzoekers waarbij kennisvergaring en niet een toekomstige registratie het doel is. Een toetsende taak aan het begin van het traject van de ontwikkeling van een geneesmiddel zou niet goed verenigbaar zijn met de taak als registratie-autoriteit, dus aan het einde van datzelfde traject. Doorslaggevend argument voor de afwijzing van deze drie instanties vormt het feit dat aanwijzing ervan als bevoegde instantie voor de toelating van geneesmiddelenonderzoek een aanzienlijke inbreuk zou betekenen op het huidige bestel.

Aanwijzing van de CCMO als bevoegde instantie schept met andere woorden de beste waarborg dat duale toetsing niet leidt tot zwaardere nieuwe procedures dan strikt nodig is. Dat laatste wordt mede bevorderd doordat bij de implementatie van de duale toetsing in de WMO niet is gekozen voor een opzet waarin het verzoek om toelating in alle gevallen moet leiden tot een expliciete toelatingsbeslissing van de bevoegde instantie. Voldoende is dat deze geen bezwaar heeft tegen het voorgenomen onderzoek.

Tenslotte is ook wat betreft de criteria waaraan de bevoegde instantie het onderzoek toetst, gekozen voor een zo licht mogelijke oplossing. De bevoegde instantie kan immers volgens artikel 13j slechts gemotiveerd bezwaar maken indien in de Europese databank reeds bijwerkingen van het geneesmiddel zijn opgenomen die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon of indien overigens gegronde redenen bestaan om aan te nemen dat het onderzoek kennelijk strijd oplevert met de beginselen voor goede klinische praktijken. De eerste grond houdt verband met het feit dat de METC's zelf geen directe toegang hebben tot de desbetreffende informatie in de Europese databank. Uit de formulering van de tweede toetsingsgrond blijkt dat het gaat om een marginale beoordeling. Dat wil zeggen dat de bevoegde instantie niet ook een volledige beoordeling van het voorgenomen onderzoek uitvoert maar hooguit ingrijpt als bij een globale bestudering van de stukken al meteen duidelijk is dat er sprake is van overduidelijke strijd met de beginselen voor goede klinische praktijken, dus alleen in uitzonderingsgevallen. Aldus ontstaat een taakverdeling tussen CCMO en medisch-ethische commissies die overbodig dubbel werk voorkomt.

Bovenstaande analyse laat naar onze mening geen twijfel dat richtlijn nr. 2001/20/EG duale toetsing van geneesmiddelenonderzoek voorschrijft en dat in het wetsvoorstel, gegeven de voorschriften van de richtlijn, is gekozen voor een zo licht mogelijke vorm van implementatie. In andere lidstaten is eveneens een beoordeling door twee instanties geregeld, zij het dat (ook) daar gekozen is voor een invulling die het beste past bij het ter plaatse geldende regime.

Implementatie in andere lidstaten

Navraag bij verschillende Europese lidstaten, te weten Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Polen, Litouwen, Oostenrijk, Hongarije, Slowakije, Letland, Spanje, Cyprus, Ierland, Denemarken, Slovenië, België, Italië en Finland, naar de wijze waarop zij de richtlijn in hun nationale regelgeving hebben omgezet leverde het volgende beeld op. In alle genoemde lidstaten is toestemming noodzakelijk van twee verschillende instanties voordat het voorgenomen onderzoek met geneesmiddelen kan aanvangen. De richtlijn is in geen van de lidstaten zo geïnterpreteerd dat de toestemming van de ethische commissie en de verklaring van geen bezwaar van de bevoegde instantie door een en hetzelfde orgaan worden afgegeven.

De verdeling van de taken tussen de ethische commissies en de bevoegde instanties verschilt per lidstaat op onderdelen, maar de basis voor de taakverdeling in alle lidstaten is artikel 6, derde lid, van de richtlijn. Dit

artikel geeft aan waar het oordeel van de ethische commissie zich met name op richt, te weten de relevantie van de klinische proef en de opzet ervan, de beoordeling van de conclusies omtrent de verwachte voordelen en risico's, het protocol, de geschiktheid van de onderzoeker, zijn personeel en de faciliteiten, het onderzoeksdossier, de adequaatheid van de verstrekte informatie, de procedure voor het vastleggen van geïnformeerde schriftelijke toestemming, de motivering voor onderzoek met wilsonbekwamen, de regeling voor schadevergoeding, de verzekering, de vergoeding voor onderzoekers en proefpersonen en de wijze van selectie van proefpersonen.

In sommige lidstaten (Duitsland, Litouwen en Ierland) wordt naast de onderwerpen genoemd in artikel 6, derde lid, voor de taakverdeling gekeken naar de bij de richtlijn behorende richtsnoeren, die bepalingen bevatten over de informatie die bij de bevoegde instantie en de ethische commissie moet worden ingediend. De taakverdeling wordt in die gevallen dus bepaald door artikel 6, derde lid, van de richtlijn in combinatie met de bepalingen uit de richtsnoeren over inhoud van de aanvraag, waarop moet worden beslist. Hierover kan worden opgemerkt dat deze werkwijze het risico van overlap met zich meebrengt, omdat bepaalde informatie conform de richtsnoeren bij beide instanties wordt ingediend, zonder dat met betrekking tot die informatie is aangegeven welke instantie waarover een oordeel velt. In Nederland bestaat dat gevaar van overlap niet, omdat weliswaar bij beide instanties dezelfde informatie moet worden ingediend, maar, zoals hierboven is uiteengezet, in de wet duidelijk is aangegeven wie welke verantwoordelijkheid heeft. Denemarken, Spanje, Oostenrijk, Italië en Slovenië hebben aangegeven dat beide instanties over het protocol oordelen, ook hier vindt dus overlap in de beoordeling plaats. In België heeft de beoordeling van het chemisch-farmaceutische deel plaats bij de bevoegde instantie, de rest van het onderzoeksdossier wordt beoordeeld door de ethische commissie. Hongarije heeft de beoordeling van het protocol toebedeeld aan de bevoegde instantie, de ethische commissie is verantwoordelijk voor de ethische aspecten hieruit. In Finland, Letland, het Verenigd Koninkrijk en Cyprus oordeelt de ethische commissie over de onderwerpen, genoemd in artikel 6, derde lid, van de richtlijn en oordeelt de bevoegde instantie over de rest. In Spanje oordeelt de bevoegde instantie ook over volksgezondheidsaspecten van het voorgenomen onderzoek. Over Slovenië kan ook nog worden opgemerkt dat beide beoordelingen niet gelijktijdig kunnen plaatsvinden. In Frankrijk wordt momenteel besloten over de taakverdeling. Samenvattend kan het volgende beeld worden geschetst. Alle lidstaten hebben twee aparte instanties voor de beoordeling van het onderzoek. Artikel 6, derde lid, van de richtlijn vormt voor alle lidstaten de basis voor de taakverdeling. Sommige lidstaten vullen de taakverdeling in aan de hand van de richtsnoeren over de te verstrekken informatie aan de instanties. Andere lidstaten hebben expliciete taken toegekend aan de bevoegde instantie. De taakverdeling in de diverse lidstaten leidt in meerdere lidstaten tot een overlap in de beoordeling. De beoordeling door de twee instanties geschiedt in de regel gelijktijdig, behalve in Slovenië waar de ethische commissie haar oordeel geeft voordat de bevoegde instantie dit doet.

De leden van de CDA-fractie onderkennen de noodzaak van duale toetsing waarin zowel de onafhankelijkheid van de toetsing als de overheidsverantwoordelijkheid tot hun recht komen en onderschrijven de ambitie deze zo eenvoudig mogelijk in de Nederlandse wetgeving in te passen. Zij vragen zich echter af of niet volstaan had kunnen worden met het benoemen van een bevoegde instantie die al dan niet een verklaring van geen bezwaar afgeeft en zich daarbij volledig laat leiden door de METC. In hun verdere betoog vragen zij nog, of als de bevoegde instantie al een

inhoudelijke taak gegeven zou moeten worden, deze niet beperkt zou kunnen worden tot onderzoek naar de bijwerkingen.

Wij begrijpen de vragen van de aan het woord zijnde leden aldus, dat zij binnen het kader van het systeem van duale toetsing zoeken naar mogelijkheden om de rol van de bevoegde instantie zoveel mogelijk te beperken. Zoals wij naar aanleiding van de hierboven beantwoorde vragen van de leden van de gehele commissie hebben uiteengezet, is dat dezelfde lijn als die welke de regering in het wetsvoorstel heeft gevolgd. Naar onze mening zijn er echter grenzen aan de mogelijkheden tot beperking van de taak van de bevoegde instantie. Een rol van de bevoegde instantie die geen enkele inhoudelijke betekenis heeft en slechts bestaat uit het blindelings volgen van het oordeel van de METC kan naar onze mening niet beschouwd worden als een serieuze implementatie van de richtlijn en zou ongetwijfeld op bezwaren van de Europese Commissie stuiten. Voorts zouden wij het onjuist achten als de bevoegde instantie in het geheel niet zou kunnen toetsen aan de beginselen van goede klinische praktijken. Zoals gezegd is de bedoeling dat slechts een marginale toets plaatsvindt en dat de bevoegde instantie alleen gebruik maakt van zijn bevoegdheid tot het maken van bezwaar tegen een voorgenomen onderzoek als sprake is van aperte strijd met de beginselen van goede klinische praktijken. Juist in die gevallen zou het niet acceptabel zijn als de bevoegde instantie een onderzoek zou moeten toelaten.

De leden van deze fractie vragen wat de door deze leden voorgestelde begrenzing van het takenpakket van de bevoegde instantie tot enkel een toets op bijwerkingen in de Europese databank voor gevolgen heeft in termen van verlichting van kosten en administratieve lasten.

Wij zijn van mening dat een beperking van het takenpakket van de bevoegde instantie tot enkel een toets op bijwerkingen in de Europese databank niet zou leiden tot een verlichting van administratieve lasten. Immers, voor de informatieverplichting van de indieners van onderzoeks-dossiers verandert er niets door een dergelijke beperking van het takenpakket van de bevoegde instantie, de informatie die moet worden verschaft blijft dezelfde. Het terugbrengen van het takenpakket van de bevoegde instantie tot het uitsluitend toetsen op bijwerkingen in de Europese databank zou slechts tot een geringe kostenverlaging leiden. Enerzijds hoeft door de bevoegde instantie minder werk te worden verricht, waardoor de kosten van deze instantie die verband houden met de afgifte van de verklaring van geen bezwaar enigszins zullen dalen, anderzijds betreft het hier slechts een marginale toets, de werkzaamheden die hiermee verband houden zijn niet van dien aard dat het weglaten ervan tot een grote kostendaling zal leiden. Wanneer wij het voordeel van deze geringe daling van de kosten van de bevoegde instantie afwegen tegen het belang van de mogelijkheid van de bevoegde instantie om in te kunnen grijpen in geval van aperte strijdigheid van het voorgenomen onderzoek met de beginselen van goede klinische praktijken zoals dat hierboven is geschetst, slaat voor ons de balans door naar de kant van het takenpakket zoals dat momenteel in het wetsvoorstel is omschreven. Tot slot vragen de leden van deze fractie of van onze zijde een globale indicatie kan worden gegeven van de administratieve lastenverzwaring als de voorgestelde wet in werking zou treden.

Zoals de leden bekend is, wordt alle voorgenomen wetgeving getoetst op de gevolgen voor de administratieve lasten door het eerder genoemde Adviescollege toetsing administratieve lasten (Actal). Hiertoe is in de memorie van toelichting vanaf pagina 7 een uitgebreide passage opgenomen over de gevolgen van het wetsvoorstel voor de administratieve lastendruk waarnaar wij de leden willen verwijzen. Uit de memorie van toelichting blijkt dat de belangrijkste administratieve lastenverzwaring als gevolg van dit wetsvoorstel optreedt als gevolg van het extra oordeel door de bevoegde instantie en de rapportage van bijwerkingen. Het

betreft hier structurele kosten die zijn geschat op € 544 000, = per jaar. Het adviescollege heeft het wetsvoorstel destijds geselecteerd voor een toets, waarna het college heeft geadviseerd het wetsvoorstel in te dienen. Wij zijn ons ervan bewust dat verzwaring van de administratieve lastendruk een onwenselijk gevolg is van nieuwe wet -en regelgeving. Om die reden streeft het kabinet ernaar om in deze regeerperiode een administratieve lastenvermindering van 25% te realiseren. Van de totale lastendruk wordt 45% veroorzaakt door EU-regelgeving. Het Nederlands voorzitterschap zal worden aangegrepen dit onderwerp op de Europese agenda te krijgen. Tijdens de Najaarstop van regeringsleiders in november 2004 zal een voorstel worden neergelegd voor Europese lastenvermindering. Dat voorstel wordt voorafgaand aan deze top in de Concurrentiekrachtraad besproken. Hiertoe heeft een aantal lidstaten, waaronder Nederland als voorzitter van de EU, voorstellen gedaan om het actieplan van de Europese Commissie «Better regulation» aan te scherpen. Op dit initiatief is enthousiast gereageerd.

De leden van de PvdA-fractie maken zich zorgen over de gevolgen van de wet voor niet-commercieel onderzoek met geneesmiddelen. Deze leden willen graag inzicht krijgen in de mate waarin onderzoek naar weesgeneesmiddelen door de wet belemmerd wordt.

De vrees van de leden van de PvdA-fractie over een eventuele belemmering van onderzoek naar weesgeneesmiddelen begrijpen wij niet goed. Juist voor onderzoek naar weesgeneesmiddelen, dat vanwege de kleine patiëntenpopulaties meestal in meerdere landen moet worden verricht, zal richtlijn 2001/20/EG en daarmee ook het wetsvoorstel, een stap voorwaarts zijn. In plaats van allerlei verschillende regels in de diverse lidstaten gelden nu in alle lidstaten dezelfde regels ten aanzien van geneesmiddelenonderzoek met mensen. Dit maakt het doen van geneesmiddelenonderzoek in verschillende landen eenvoudiger. Uit de vraag van de aan het woord zijnde leden maken wij op dat zij denken dat onderzoek naar weesgeneesmiddelen veelal niet-commercieel onderzoek is. Deze veronderstelling is niet juist. Onderzoek naar weesgeneesmiddelen is meestal commercieel onderzoek.

Vervolgens vragen deze leden of de regering kan verduidelijken op welke punten de wet ruimte biedt voor uitzonderingsbepalingen die vooral ten goede zullen komen aan het niet-commerciële onderzoek.

De wet biedt op één punt expliciet ruimte voor een uitzonderingsbepaling die vooral ten goede zal komen aan het niet-commerciële onderzoek. Die ruimte bevindt zich in artikel 19 van de richtlijn, welk artikel is geïmplementeerd in artikel 13d, onderdeel b, van het wetsvoorstel. In dit artikel is bepaald dat, behoudens bij algemene maatregel van bestuur bepaalde gevallen, geneesmiddelen voor onderzoek gratis ter beschikking moeten worden gesteld door degene die het onderzoek verricht. Dit artikel pakt voor één categorie van het niet-commerciële onderzoek, te weten het niet-commerciële onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, ongunstig uit. Dit onderzoek betreft veelal het testen van bepaalde behandelmethoden waarvan ook geregistreerde geneesmiddelen deel uitmaken, met als doel deze methoden te verbeteren. Deze belangrijke vorm van geneesmiddelenonderzoek zou als gevolg van de in artikel 13d, onderdeel b, opgenomen wettelijke verplichting van de verrichter om de onderzoeksgeneesmiddelen gratis te verstrekken, mogelijk in gevaar komen. In tegenstelling tot de huidige situatie, waarin de gebruikte geneesmiddelen als onderdeel van de behandeling worden vergoed via de reguliere kanalen, zou de verrichter van het onderzoek als gevolg van deze bepaling de te gebruiken geneesmiddelen zelf moeten bekostigen. Dit zou de doodsteek betekenen voor veel van dit soort onderzoek nu de verrichter veelal niet een farmaceutisch bedrijf is maar een niet-commerciële onderzoeker met een beperkt budget. Wij willen dit onwenselijke gevolg voorkomen door gebruik te maken van de in artikel 13d

opgenomen uitzonderingsmogelijkheid om bij algemene maatregel van bestuur te bepalen dat de verplichting dat geneesmiddelen voor onderzoek gratis door de verrichter ter beschikking moeten worden gesteld, niet geldt voor geneesmiddelenonderzoek met geregistreerde geneesmiddelen, ongeacht de dosering of de indicatie. Over een ontwerpbesluit met deze strekking is onlangs het advies ontvangen van de Raad van State. Wij zijn van mening dat door middel van deze algemene maatregel van bestuur een grote drempel wordt weggenomen voor het niet-commerciële geneesmiddelenonderzoek in Nederland. De leden van de PvdA-fractie vragen welk bezwaar er is tegen een bepaling in de wet die voorschrijft dat het oordeel van de CCMO onmiddellijk na de totstandkoming van dit oordeel wordt doorgegeven aan de onderzoeker.

De reden dat wij niet voor een dergelijke bepaling hebben gekozen is dat de noodzaak voor een zodanige bepaling ontbreekt. Wij zijn ervan overtuigd dat de bevoegde instantie, zich welbewust van het belang van een snelle beoordeling voor de onderzoeker, haar oordeel zo nodig tijdig aan deze onderzoeker kenbaar zal maken. Door de CCMO, de organisatie die in het gros van de gevallen als bevoegde instantie zal optreden, is dit ook al diverse malen aangegeven. Tot slot vragen de leden van deze fractie wat de bevindingen van de VWS-werkgroep zijn ten aanzien van de kosten voor universiteiten en academische ziekenhuizen die voortvloeien uit de nieuwe procedures.

Het doel van de VWS-werkgroep is om, uitgaande van de bepalingen uit de richtlijn en het wetsvoorstel, de feitelijke inbedding van deze regels in de Nederlandse praktijk zo soepel mogelijk te laten verlopen door vroegtijdig knelpunten te signaleren en deze zo mogelijk te verhelpen. Daarnaast heeft de werkgroep door middel van de website van de CCMO en een tweetal voorlichtingsbijeenkomsten geprobeerd het veld zo goed mogelijk te informeren over de op stapel staande veranderingen. Tot slot is door de werkgroep een handboek opgesteld, genaamd: «Clinical Research with medicinal products in the Netherlands, Instruction Manual». In dit handboek worden alle procedures nog eens stap voor stap uiteengezet, een concept van dit handboek is te vinden op de website van de CCMO. Het handboek zal ten behoeve van het veld ook in een gedrukte versie verschijnen nadat dit wetsvoorstel is aangenomen. De werkgroep heeft zich gerealiseerd dat de nieuwe procedures gevolgen zullen hebben voor universiteiten en ziekenhuizen. Ook in dit kader zag de werkgroep voor zichzelf vooral een faciliterende taak, daar waar mogelijk heeft de werkgroep geprobeerd de financiële consequenties te verminderen. Hierbij is de werkgroep uitgegaan van het gegeven uit de richtlijn en het wetsvoorstel dat de regels voor geneesmiddelenonderzoek voor farmaceutische bedrijven en ziekenhuizen hetzelfde zijn. Met dat gegeven in het achterhoofd heeft de werkgroep er bij de ziekenhuizen op aangedrongen ernst te maken met de inbedding van GCP in hun procedures, waarbij de werkgroep zijn hulp heeft aangeboden. Door de werkgroep is, gebruik makend van de aanwezige kennis van GCP en van academisch onderzoek, een probleemanalyse gemaakt. Deze analyse is aan de Vereniging van Academische Ziekenhuizen en de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen aangeboden. Naar aanleiding van deze analyse wordt door de ziekenhuizen gewerkt aan een stappenplan voor inbedding van GCP. Wat betreft het kostenaspect dat verbonden is aan de nieuwe procedures, heeft de werkgroep waar mogelijk geprobeerd de kosten te beperken. Zo is bijvoorbeeld de hierboven genoemde algemene maatregel van bestuur, die een gunstig effect heeft op de kosten van niet-commercieel onderzoek, mede op aandringen van de werkgroep opgesteld. Daarnaast heeft de werkgroep aangegeven er voorstander van te zijn om voor de werkzaamheden van de bevoegde instantie geen tarief in rekening te brengen aan de onderzoekers. Deze suggestie is door de eerste ondergetekende overgenomen. Ook ten aanzien van de immunologische geneesmiddelen

voor onderzoek, welke geneesmiddelen naast de procedure bij de METC en de bevoegde instantie op grond van het Besluit immunologische farmaceutische producten ook nog door de Hoofdinspecteur voor de farmacie en de medische technologie moeten worden onderzocht en vrijgegeven, heeft de werkgroep aangegeven dat hier mogelijk dubbel werk wordt gedaan en dubbele kosten worden gemaakt. In overleg met de Inspectie voor de Gezondheidszorg zal worden bekeken of hiervoor een oplossing kan worden gevonden. Vooralsnog heeft de werkgroep in de hierboven genoemde «Instruction manual» in ieder geval aangegeven op welke wijze deze vrijgifteprocedure zo efficiënt mogelijk kan worden doorlopen.

De leden van de VVD-fractie vragen waarom de METC's niet het bevoegde gezag kunnen zijn en menen dat toetsing aan de GCP-beginselen sowieso een zware en in het licht van de richtlijn niet noodzakelijke toetsing is. Vervolgens vragen de leden van deze fractie hoe de diverse andere lidstaten het probleem van de dubbele toetsing hebben opgevangen. Wij mogen deze leden verwijzen naar ons in de aanvang van deze memorie gegeven antwoord, waar wij ook op deze vragen van de aan het woord zijnde leden zijn ingegaan.

Ook willen de leden van deze fractie weten waarom, in tegenstelling tot België en Italië, in Nederland geen uitzonderingspositie voor academische ziekenhuizen is gecreëerd.

Met betrekking tot de situatie in België willen wij graag de bepalingen uit de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon vergelijken met Nederlandse situatie. Ten eerste is in België in de wet bepaald dat bij niet-commercieel onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen geen chemisch-farmaceutisch dossier wordt overlegd. Ook in Nederland hoeft dit niet, al staat dat niet met zoveel woorden in het wetsvoorstel. De definitie van onderzoeksdossier geeft aan dat dit dossier bestaat uit het geheel van de klinische en niet-klinische gegevens over het geneesmiddel die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel voor onderzoek bij de mens. In het geval van onderzoek met een geregistreerd geneesmiddel zijn de chemisch-farmaceutische gegevens van het geneesmiddel voor de beoordelende METC niet relevant voor de bestudering van het geneesmiddel voor onderzoek, deze zijn immers al bij de registratie bestudeerd door de registratieautoriteit. De onderzoeker kan in dat geval volstaan met een eenvoudig en beknopt IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier), waarbij de informatie over het geneesmiddel kan bestaan uit de samenvatting van de reeds bekende productkenmerken van het geneesmiddel zoals die bij de registratie ervan is vastgesteld. De inhoud van een IMPD hangt dus af van de aard van het onderzoek en moet die informatie bevatten die een METC nodig heeft om zich een goed oordeel over het voorgenomen onderzoek te kunnen vormen.

Het tweede punt in de Belgische wet betreft de uitzondering op de verplichting tot gratis verstrekken van onderzoeksgeneesmiddelen. In Nederland wordt deze uitzondering gerealiseerd door middel van de hierboven aangehaalde algemene maatregel van bestuur.

De derde uitzondering voor niet-commercieel onderzoek in de Belgische wet ziet op etiketteringseisen. In België kan bij besluit worden afgeweken van de eisen uit de wet, die voortvloeien uit de richtlijn. Ons is niet bekend of een dergelijk besluit al is vastgesteld en op welke bepaling in de richtlijn een dergelijke afwijking is gebaseerd. In Nederland worden de eisen met betrekking tot de etikettering van onderzoeksgeneesmiddelen geregeld in de Regeling GMP die de Regeling goede praktijken bij de bereiding van farmaceutische producten zal vervangen. Nadat dit wetsvoorstel wet is geworden, zal deze regeling in de Staatscourant worden gepubliceerd.

De vierde uitzondering die in België wordt gemaakt betreft het afleveren van op recept bereide onderzoeksgeneesmiddelen door de ene

ziekenhuisapotheker aan de andere. Deze uitzondering is in Nederland niet nodig; uit hoofde van hun vergunning mogen ziekenhuisapothekers dit in Nederland al.

De laatste Belgische uitzondering voor niet-commercieel onderzoek betreft de vergoeding die moet worden betaald aan de ethische commissie en de bevoegde instantie. In geval van niet-commercieel onderzoek hoeft deze vergoeding niet te worden betaald. In Nederland is het gebruikelijk dat METC's voor niet-commercieel onderzoek in hun eigen instelling geen vergoeding in rekening brengen. Al met al kan worden geconcludeerd, dat de meeste uitzonderingen die in de Belgische Wet inzake experimenten op de menselijke persoon voor niet-commercieel onderzoek worden gemaakt, ook in Nederland gelden. In België heeft men ervoor gekozen deze uitzonderingen in de wet op te nemen, in Nederland zijn ze opgenomen in lagere regelgeving of zijn ze het gevolg van de werking van het systeem; de effecten zijn nagenoeg gelijk. Wij hadden hier graag ook een vergelijking gemaakt met de situatie in Italië, maar hebben de gevraagde informatie over de details van de regeling aldaar nog niet ontvangen.

De leden van de VVD-fractie vragen waarom de VWS-werkgroep ook de niet-bindende richtsnoeren van de Europese Commissie volgt, zoals ook wordt gevraagd in de brief van 10 maart jongstleden van zes toetsingscommissies van academische ziekenhuizen.

De werkgroep verwijst in de Instruction manual vaak naar de richtsnoeren van de Europese Commissie omdat deze richtsnoeren een goede handleiding kunnen zijn voor het doen van geneesmiddelenonderzoek. Als leidraad kunnen deze richtsnoeren zeer nuttig zijn, bijvoorbeeld met betrekking tot de vraag welke informatie moet worden ingediend bij een METC of de bevoegde instantie of met betrekking tot de vraag welke gegevens bij de melding van een ernstige bijwerking moeten worden overlegd. De richtlijn alleen biedt hierover niet voldoende informatie; zonder de richtsnoeren zou een ingediend onderzoeksdossier door een METC of bevoegde instantie eerder als onvolledig worden bestempeld of zou een melding van een ernstige bijwerking minder goed bruikbaar zijn. Navraag bij andere lidstaten leert dat de richtsnoeren in al deze lidstaten zullen worden gevolgd, waardoor ook hier een harmoniserende werking optreedt. Dit is met name een voordeel voor onderzoek dat in meerdere lidstaten plaatsvindt; in al de deelnemende lidstaten wordt een bijwerking daardoor op dezelfde wijze gemeld en wordt aan de autoriteiten dezelfde informatie over het onderzoek gegeven.

Navraag over het al dan niet bindende karakter van de richtsnoeren bij de Europese Commissie in Brussel leerde ons dat de richtsnoeren weliswaar strikt formeel niet bindend zijn, maar dat afwijking ervan kan worden opgevat als een onjuiste implementatie van de richtlijn waarmee ze verband houden.

Vervolgens stellen deze leden dat de regering zichzelf tegenspreekt door in de memorie van antwoord te stellen dat de veiligheid van proefpersonen bij commercieel en niet-commercieel onderzoek gelijk moet zijn, waarop daarna wordt gesteld dat ten gunste van niet-commercieel onderzoek kan worden afgeweken voor wat betreft de gratis verstrekking van onderzoeksgeneesmiddelen. Deze leden stellen dat voor deze afwijking zou zijn gelobbyd door de farmaceutische industrie, voor wie deze bepaling juist heel gunstig zou zijn.

De stelling dat de veiligheid van proefpersonen gelijk moet zijn in beide soorten onderzoek onderschrijven wij nog steeds van harte. De uitzondering voor onderzoek met geregistreerde geneesmiddelen die door middel van een algemene maatregel van bestuur wordt gemaakt, is hiermee geenszins in tegenspraak, deze uitzondering ziet immers niet op de veiligheid van de patiënt. De opmerking van deze leden dat voor deze uitzondering zou zijn gelobbyd door de farmaceutische industrie is onjuist. Ons heeft geen enkel geluid uit de farmaceutische industrie

bereikt dat zou pleiten voor een dergelijke uitzondering, terwijl met name uit de onderzoekswereld juist wel dergelijke verzoeken zijn ontvangen. De leden van de VVD-fractie vragen of de stelling van de regering, dat er geen problemen zullen zijn met het IMPD wanneer onderzoek wordt gedaan met geregistreerde middelen, ook geldt als het middel wordt gebruikt voor een andere indicatie dan waarvoor het is geregistreerd. Zoals hierboven ook al is aangegeven, moet het IMPD een document zijn op grond waarvan een METC zich een goed oordeel kan vormen over het onderzoeksgeneesmiddel. De samenstelling van het IMPD hangt af van het soort onderzoek, de fase waarin het onderzoek zich bevindt en de overige informatie die beschikbaar is over het onderzoeksgeneesmiddel. In geval van een onderzoek met een geregistreerd geneesmiddel zal er veel informatie over de toxiciteit en de veiligheid van het middel beschikbaar zijn, bijvoorbeeld in de samenvatting van de productkenmerken waarover hierboven ook al werd gesproken. Voor wat betreft de veiligheid en de toxiciteit zal deze samenvatting in de meeste gevallen volstaan bij een onderzoek met een geregistreerd middel, ook als het een andere indicatie betreft. In dat geval is er weliswaar geen informatie over de werkzaamheid van het middel, maar dat is nu juist wat in onderzoek moet worden aangetoond.

Wat betreft het belang van harmonisatie en de wijze van invulling van de duale toetsing in de verschillende landen mogen wij de leden van de VVD-fractie verwijzen naar de inleiding van deze memorie. Essentieel uit een oogpunt van harmonisatie is dat in alle landen duale toetsing plaatsvindt, niet dat deze overal op precies dezelfde wijze wordt ingevuld. De leden van de VVD-fractie herhalen hun opvatting dat de richtlijn helemaal niet tot een duaal stelsel verplicht en menen dat er ook voor had kunnen worden gekozen de METC's tevens de functie van bevoegde instantie toe te kennen.

Voor onze reactie verwijzen wij naar het antwoord op de door de gehele commissie gestelde vragen en in aanvulling daarop naar het antwoord op de vragen van de leden van de CDA-fractie betreffende de inhoud van de taak van de bevoegde instantie.

De leden van de VVD-fractie gaan in op onze mening dat als gevolg van de uitwisseling van informatie die voortvloeit uit de richtlijn, de bescherming van de proefpersoon wordt versterkt. Zij vinden die versterking niet nodig en zijn van mening dat die ook niet te verwachten is.

Bij een implementatie van een richtlijn is, zoals wij ook in de inleiding van deze memorie hebben aangegeven, de vraag of wij bepaalde te implementeren eisen al dan niet nodig vinden niet meer opportuun. Niettemin zijn wij van mening dat de uitwisseling van gegevens en informatie die de richtlijn voorschrijft, in het bijzonder als het gaat om uitwisseling van informatie tussen instanties van de diverse Europese landen, de proefpersoon verdergaand beschermt.

Informatie over welke onderzoeken in Europa worden uitgevoerd zal breder beschikbaar zijn (artikel 13m WMO, artikel 11, 2^e en 3^e lid, richtlijn). Zo wordt voorkomen dat tegelijkertijd door verschillende onderzoekers dezelfde initiatieven worden genomen voor onderzoek. Als er onderzoek wordt verricht dat ergens anders ook al plaatsvindt, zouden proefpersonen ten onrechte in wetenschappelijk onderzoek worden betrokken. Een METC kan op verschillende manieren informatie krijgen die moet leiden tot opschorting of intrekking van een positief oordeel. Degene die het onderzoek uitvoert kan mee moeten delen dat het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate ongunstig is voor de proefpersoon. Op grond van artikel 10 WMO is hij daartoe verplicht. De METC moet een nader oordeel uitbrengen, tot die tijd wordt de uitvoering opgeschort. Het kan voorkomen dat het nadere oordeel negatief is. Het nieuwe artikel 3a van de WMO verplicht de METC om opschorting of intrekking van een positief oordeel mee te delen aan het CBG en aan de

CCMO of de minister als deze als bevoegde instantie optreedt (artikel 12, 1^e lid, Richtlijn). Een signaal dat voortzetting van het onderzoek zal leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon kan de METC ook worden aangereikt door de IGZ, CCMO of het CBG. Ook dit kan reden vormen om een positief oordeel op te schorten of in te trekken, hetgeen uiteraard dan ook gemeld moet worden aan het CBG en aan de CCMO of de minister als deze als bevoegde instantie optreedt (artikel 3a, 3^e lid, WMO; artikel 12, 1^e lid, derde alinea, Richtlijn). Het CBG geeft deze informatie door aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Europese Commissie (artikel 3a, 4e lid). Bij multicentre-onderzoeken, die vaak ook een internationaal karakter hebben, bevordert deze informatie-uitwisseling uiteraard de bescherming van de proefpersonen, omdat bij onaanvaardbare risico's de onderzoeken in de andere centra ook snel zullen worden gestopt. Ook als met eenzelfde middel of techniek elders onderzoek (met een andere doelstelling) zou worden gedaan zal de informatie-uitwisseling over gebleken onaanvaardbare risico's leiden tot opschorten of staken van het onderzoek.

De kring van instanties waartussen informatie moet worden uitgewisseld over ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's) en vermoedens van onverwachte bijwerkingen is nog groter (artikelen 13o, 13p en 13q WMO; artikel 16 en 17 richtlijn). Dit systeem van informatie-uitwisseling leidt ertoe dat de Europese databank gevuld wordt. De bevoegde instanties in de diverse landen raadplegen ten behoeve van hun beslissing over al dan niet bezwaar afgeven, deze databank. Door toedoen hiervan wordt het preventieve karakter van de toetsing vooraf van medisch-wetenschappelijk onderzoek versterkt en daarmee de bescherming van de proefpersoon. Omdat het al met al gaat om internationale gegevensuitwisseling wordt een bescherming van de proefpersoon bereikt die een puur nationale wet nooit kan bereiken.

De leden van de VVD-fractie vragen naar aanleiding van de reactie van de regering op de brief van de FECS waaruit blijkt dat het mee lijkt te vallen met de problemen, waaruit dat dan blijkt.

Wij hebben in de reactie op de brief van de FECS aangegeven dat voor de meeste van de in de brief geschetste problemen voor niet-commercieel onderzoek in Nederland al een voorziening is getroffen. Hierbij werd bedoeld op problemen met betrekking tot de gratis verstrekking van geregistreerde onderzoeksgeneesmiddelen, de chemisch-farmaceutische productinformatie over geregistreerde geneesmiddelen en het tarief dat voor de beoordeling moet worden betaald. Deze onderwerpen zijn hierboven ook aan de orde geweest bij de vraag van de leden van de VVD-fractie over de situatie in België. Op de aspecten tijd en geld die zijn gemoeid met extra administratieve handelingen is in de passage uit de memorie van toelichting over administratieve lasten uitvoerig ingegaan. De leden van deze fractie vragen vervolgens wat de regering bedoelt met de opmerking naar aanleiding van de brief van de FMWV dat partijen geneesmiddelen die in een latere fase van het onderzoek worden gebruikt, buiten het oordeel van de METC blijven.

De regering bedoelt hiermee dat de METC alleen de chemisch-farmaceutische gegevens van de eerste batch van het immunologische farmaceutische onderzoeksgeneesmiddel beoordeelt, terwijl het RIVM iedere batch van een dergelijk middel bestudeert. Het betreft hier een zogenaamde partijgewijze vrijgifte.

De leden van de VVD-fractie vragen waarom bij de opname van de artikelen 13e en 13f de herkenbaarheid van de implementatie van de richtlijn van belang is. Deze leden vinden dat indien de formulering van de artikelen 13e en 13f binnen de reikwijdte van de artikelen 3 en 4 valt, dit een aanscherping betekent van de in deze artikelen neergelegde normen, omdat ze, naar de mening van deze leden, minder ruim kunnen worden opgevat.

Het gemeenschapsrecht schrijft voor dat implementatie volledig en

nauwkeurig moet plaatsvinden om te verzekeren dat een richtlijn zijn volle werking krijgt in de nationale rechtsorde en het beoogde doel daarmee wordt bereikt. Volgens rechtspraak van het Europese Hof van Justitie is extra nauwkeurigheid vereist bij richtlijnbevestigingen die direct of indirect rechten en plichten voor particulieren in het leven roepen. In verband met de vereisten van kenbaarheid en rechtszekerheid luistert de implementatie in die gevallen bijzonder nauw. Nu wij de betreffende teksten van de richtlijn letterlijk hebben overgenomen is in één oogopslag duidelijk dat we de richtlijn bij de implementatie op dit punt precies hebben gevolgd. Om te voorkomen dat over de interpretatie van de artikelen 13e en 13f misverstanden ontstaan zoals door deze leden aangegeven, is in de nota naar aanleiding van het verslag zo uitgebreid aangegeven wat de diverse teksten van deze artikelen en van artikel 4 van de huidige WMO inhouden. Deze passages dienen als nadere toelichting op de artikelen 13e en 13f. Met deze toelichting kunnen deze artikelen niet strikter opgevat worden dan artikel 4.

Deze leden stellen vervolgens dat de vereisten van artikel 4 voor onderzoek met wilsonbekwamen er op dit moment al toe leiden dat veel onderzoek niet kan worden uitgevoerd omdat er geen wettelijke vertegenwoordiger is om toestemming te geven. Deze leden zijn van mening dat de regels dan ook ruimer zouden moeten worden in plaats van strikter. Over het probleem van de te beperkte kring van personen die plaatsvervangend toestemming kunnen geven voor meerderjarige wilsonbekwamen zijn sinds de inwerkingtreding van de wet diverse signalen afgegeven. Wij hebben dan ook besloten tot een wijziging van de WMO. Deze wijziging zal in september 2004 aan de Tweede Kamer worden gezonden.

De leden van de VVD-fractie vragen waarom Nederland geen voortrekkersrol gaat spelen door de administratieve lastendruk zo veel mogelijk te beperken.

De beoordeling van het wetsvoorstel die door het Adviescollege toetsing administratieve lasten (Actal) is gedaan, ziet ondermeer op de vraag of bij de implementatie van Europese regelgeving in Nederland is gekozen voor een wijze van implementeren die de minste administratieve lasten oplevert. Het adviescollege heeft het advies gegeven het wetsvoorstel in te dienen, waarmee impliciet wordt aangegeven dat aan deze voorwaarde is voldaan. Bij de beantwoording hierboven van de vragen van de leden van de CDA-fractie hebben wij al aangegeven dat wij ons ervan bewust zijn dat verzwaring van de administratieve lastendruk een onwenselijk gevolg is van nieuwe wet -en regelgeving, om welke reden het kabinet ernaar streeft om in deze regeerperiode een administratieve lastenvermindering van 25% te realiseren. Omdat 45% van de totale lastendruk wordt veroorzaakt door EU-regelgeving, zal de tijdens Najaarstop van regeringsleiders van het Nederlands voorzitterschap in november 2004 een voorstel worden neergelegd voor Europese lastenvermindering. Met betrekking tot de taken van de bevoegde instantie vragen de leden van de VVD-fractie zich af of bijwerkingen met onaanvaardbare risico's naast opname in een databank niet algemeen bekend zouden moeten worden gemaakt.

Wij delen de mening van de leden van deze fractie dat het een goede zaak zou zijn als onaanvaardbare risico's algemeen bekend zouden zijn. Ook de CCMO heeft transparantie hoog in het vaandel. Zij heeft onlangs het initiatief genomen tot het openbaar maken van onderzoeksgegevens op haar website. Daarnaast staat in haar statement over publicatiebeleid, dat zich richt tot alle METC's en uitgangspunt is bij onderzoeksprotocollen die aan de CCMO (als METC) ter beoordeling worden aangeboden, dat zowel de positieve als de negatieve resultaten van onderzoek openbaar gemaakt dienen te worden. In het boekje «Internationaal richtsnoer voor Good Clinical Practice voor het onderzoek met geneesmiddelen – vertaling naar

de Nederlandse praktijk» uit maart 2003 valt op pagina 98 te lezen dat het recht op publicatie niet blijvend mag worden uitgesloten. Dit boekje kwam tot stand door samenwerking tussen de koepelorganisaties van artsen, apothekers, ziekenhuisapothekers, huisartsen, medisch specialisten, METC's en de innovatieve farmaceutische industrie. Het probleem met negatieve onderzoeksresultaten is dat deze niet altijd voor publicatie in aanmerking komen in zogenaamde peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften. Dit bemoeilijkt het algemeen bekend maken van deze risico's. De EU-databank, waarin alle bijwerkingen met onaanvaardbare risico's op basis van een wettelijke verplichting zijn opgenomen, biedt de zekerheid van een volledige en betrouwbare bron van informatie die bij elk voorgenomen onderzoek wordt geraadpleegd.

In dit verband vragen de leden van de VVD-fractie waarom de CCMO de beginselen van GCP moeten toetsen als de METC's dat al doen. Zij menen dat dat leidt tot overlap van toetsing bij de METC's en dat het mogelijk tot problemen leidt als de CCMO geen bezwaar heeft tegen een protocol en de METC op grond van strijd met de beginselen van GCP wel.

Ter aanvulling op onze eerder gegeven antwoorden betreffende de taakverdeling tussen CCMO en METC's willen wij nog opmerken dat voor wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen het positieve oordeel van beide instanties nodig is. Het «nee» van de ene instantie is altijd sterker dan het «ja» van de ander. Gegeven die taakverdeling is het zeker denkbaar dat de METC op basis van een beoordeling ten gronde van het onderzoeksvoorstel tot het oordeel strijdigheid met de GCP-beginselen komt, terwijl de bevoegde instantie, die immers slechts een marginale toets uitvoert, geen bezwaar heeft. Gegeven de beperkte verantwoordelijkheid van de bevoegde instantie leidt dat niet tot problemen, maar is het een illustratie dat van overbodig dubbel werk geen sprake is.

De leden van de VVD-fractie gaan in op de passage in de memorie van antwoord waarin gesteld wordt dat er sprake is van een zekere overlap van twee beoordelingen (blz. 4). Deze leden constateren dat er dus toch sprake is van overlap en dat er tot nu toe geen concreet voorstel is gekomen om hier iets aan te doen.

De overlap is niet zozeer aanwezig in het wetsvoorstel zelf, maar bestaat in combinatie met een besluit dat de overheidsvrijgifte van immunologische farmaceutische onderzoeksgeneesmiddelen verplicht stelt (het Besluit immunologische farmaceutische producten). Zoals gezegd worden immunologische onderzoeksgeneesmiddelen behalve door een METC ook nog beoordeeld door het RIVM. Wij gaven bij de beantwoording van de vraag van de leden van de PvdA-fractie over de bevindingen van de VWS-werkgroep al aan dat in overleg met de Inspectie voor de Gezondheidszorg kan worden bekeken of voor deze overlap een oplossing kan worden gevonden. De Instruction Manual die door de VWS-werkgroep is opgesteld geeft aan op welke wijze beide procedures zo vlot mogelijk kunnen worden doorlopen. Deze leden stellen dat de regering de betekenis van het amendement-Ormel lijkt te zijn ontgaan en dat het amendement lijkt te zijn aangenomen omdat het niet veel kwaad kan. Deze leden vinden dat het juist wel kwaad kan. Zij veronderstellen dat de verschillende termijnen tot onduidelijkheid zullen leiden bij de onderzoekers en dat er druk zal ontstaan op de METC's om (nog) sneller te beoordelen. De leden van de VVD-fractie merken op dat het geenszins zo is dat gezonde proefpersonen minder bescherming zouden moeten genieten.

Zoals aangegeven in de memorie van antwoord is het amendement ontraden. De nadelen van het amendement zijn echter niet zo groot dat bij het debat in de Tweede Kamer het oordeel onaanvaardbaar uitgesproken had moeten worden. Als een amendement dat is ontraden toch wordt aangenomen, ontstaat er een situatie waarin bezien moet worden hoe het betreffende wetsartikel in de praktijk het beste kan worden geïmplementeerd. Wat betreft de verschillende termijnen die nu voor de beoordeling van medisch-wetenschappelijk onderzoek gaan gelden, zal eerste

ondergetekende ervoor zorg dragen dat daarover voldoende informatie beschikbaar is. Te denken valt aan de website van de CCMO en aan het instructiehandboek dat is opgesteld door de VWS-werkgroep. Het concept van dit handboek is reeds te vinden op de website van de CCMO als handreiking aan de onderzoekers om zich tijdig van de nieuwe procedures op de hoogte te kunnen stellen. Overigens wordt nog opgemerkt dat de korte beoordelingstermijnen alleen van toepassing zijn op de bevoegde instantie en niet op de METC die het gehele onderzoeksdossier beoordeeld. De beoordelingstermijn van de bevoegde instantie kan kort zijn omdat zij slechts een lichte toets uitvoert.

Wij verwachten niet dat de METC's zich onder druk zullen laten zetten om sneller te oordelen. Wij gaan ervan uit dat zij zonedig de zestig dagen die de wet voor hen als maximum stelt, gebruiken.

De CCMO, en in bepaalde gevallen de Minister van VWS, hebben, als het om onderzoek met gezonde vrijwilligers gaat, 21 dagen de tijd om bezwaar te maken en, als het gaat om ander geneesmiddelenonderzoek, 49 dagen. Onderzoek met vrijwilligers betreft veelal fase-1-studies. Dat het bij fase-1-studies gaat om een nieuw middel betekent niet automatisch dat de beoordeling veel tijd zal kosten. Veelal zullen er bijvoorbeeld niet of nauwelijks bijwerkingen in de database zijn opgenomen. Afgezien hiervan mag een korte beoordelingstijd, daarover zijn wij met het met deze leden eens, niet leiden tot onzorgvuldigheid. Wij gaan ervan uit dat de CCMO, zodra de zorgvuldigheid onder druk zou komen te staan, eerste ondergetekende daarvan op de hoogte stelt, zodat gezien kan worden hoe dat knelpunt kan worden opgelost. Al met al zijn wij van mening dat gezonde proefpersonen niet minder bescherming zullen genieten dan andere proefpersonen.

Naar aanleiding van de opmerking van de regering dat de gevolgen voor academische ziekenhuizen minder ingrijpend zijn dan geschetst, vragen de leden van deze fractie wat dan precies minder ingrijpend is en in welk opzicht.

Voor de beantwoording van deze vraag denken wij te kunnen verwijzen naar hetgeen daarover hierboven al is opgemerkt.

Ook willen deze leden weten wat het belang van de patiënt en het onderzoek is bij al deze wijzigingen nu alles toch al goed ging.

Op het belang van de patiënt en het onderzoek bij deze wijzigingen is hierboven al ingegaan bij de beantwoording van de vragen van deze leden over de uitwisseling van informatie en vragen van de leden van de PvdA-fractie over onderzoek met weesgeneesmiddelen. Ter aanvulling daarop wordt nog opgemerkt dat de richtlijn het nu voor het eerst mogelijk maakt om op een systematische en gecontroleerde wijze kennis te nemen van bijwerkingen die elders in de EU optreden bij geneesmiddelenonderzoek. Op dit moment is een dergelijk systeem niet beschikbaar. De beoordeling van de individuele onderzoeksdossiers verliep inderdaad in Nederland al goed, maar de komst van de richtlijn biedt belangrijke mogelijkheden om tijdig en adequaat in te grijpen bij het optreden van bijwerkingen die elders in de EU worden geconstateerd.

Naar onze mening wordt hierdoor de bescherming van de proefpersoon aanzienlijk verbeterd. Daarnaast wekt de vraagstelling van deze leden de indruk dat er een keuze was tussen het ongewijzigd in stand houden van het bestaande systeem of het doorvoeren van de wijzigingen. Deze keuze was er echter niet; zoals eerder al is aangegeven is de vraag naar de wenselijkheid of de noodzaak van hetgeen de richtlijn voorschrijft niet meer opportuun. Lidstaten hebben de verplichting de richtlijn te implementeren. Het uitgangspunt bij deze implementatie is steeds geweest dat zo min mogelijk inbreuk gemaakt moest worden op het reeds bestaande en bevredigend functionerende systeem.

De leden van de VVD-fractie vragen de regering om duidelijk te maken of er nu wel of geen problemen zijn met wetsvoorstel nu enerzijds wordt aangegeven dat geen problemen zullen ontstaan als gevolg van het

wetsvoorstel en anderzijds een werkgroep is ingesteld om problemen bij de uitvoering te signaleren.

De VWS-werkgroep is niet ingesteld omdat wij de verwachting hadden dat het wetsvoorstel tot majeure problemen zou leiden, maar om met behulp van veldpartijen vroegtijdig tot een oplossing te komen voor eventuele problemen in de sfeer van de uitvoering. Ook heeft de werkgroep de procedures bestudeerd en deze in de Instruction Manual zonodig voorzien van een verduidelijking of een praktische aanwijzing. Wij menen dat we met het instellen van een werkgroep met veldpartijen juist wel een luisterend oor hebben geboden voor opmerkingen uit het veld. Het veld heeft van deze gelegenheid ook gebruik gemaakt gezien de vragen die aan de werkgroep zijn gesteld en de bezoeken aan de CCMO-website. Ook het initiatief van de Instruction Manual, uniek in de EU, is door het veld warm ontvangen.

Aan het slot van hun betoog komen de leden van de VVD-fractie nogmaals terug op de taakverdeling tussen bevoegde instantie en METC's en de overlap die naar hun mening daaruit voortvloeit.

Wij menen nu te kunnen volstaan met verwijzing naar onze eerdere antwoorden.

Tot slot merken de leden van de VVD-fractie op dat zij van mening zijn dat de wetswijziging in deze vorm niet acceptabel is.

Zoals hiervoor aangegeven laat de richtlijn geen ruimte voor een andere implementatie. Daarbij hebben wij gestreefd naar een zo min mogelijk belastende uitvoering, waarbij ook de positie van de ethische commissies wordt behouden. Wij hopen de leden van de Eerste Kamer met deze beantwoording te hebben overtuigd van de noodzaak van de wetswijziging.

De Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
C. I. J. M. Ross-van Dorp

De Minister van Justitie,
J. P. H. Donner