

Kiezen voor aanvaardbare risico's bij gentherapieonderzoek?

**Een verkenning van de gevolgen en haalbaarheid van een
kosten-batenafweging in de milieurisicobeoordeling van ggo's**

Dit rapport doet verslag van een verkennend onderzoek naar de juridische, beleidsmatige en maatschappelijke overwegingen bij de mogelijkheid om gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's toe te staan.

Opdrachtgever

Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat

Looptijd

25 mei – 30 november 2023

Datum rapport

30 november 2023

Auteurs

Dr. Daan Schuurbiers (De Proeffabriek) en mr. dr. Lonneke Poort (Erasmus Universiteit Amsterdam)

De Proeffabriek

Josef Israelslaan 63
6813 JB Arnhem
t: +31 6 143 652 16
e: daan@proeffabriek.nl
w: www.proeffabriek.nl



Inhoudsopgave

Samenvatting	5
1. Inleiding.....	8
1.1 Achtergrond	8
1.1.1 Verwachtingen van gentherapie.....	8
1.1.2 Vergunningverlening voor gentherapieonderzoek	8
1.1.3 De COGEM-signalering.....	9
1.2 Onderzoek aanvaardbaar risico.....	11
1.2.1 Doelstelling.....	11
1.2.2 Aanpak.....	11
1.2.3 Uitgangspunten.....	13
1.3 Leeswijzer	14
2. Juridische verkenning	15
2.1 Vraagstelling	15
2.2 Aanvaardbaar risico in de nota van toelichting bij Besluit ggo	15
2.3 De procedure voor de milieurisicobeoordeling	16
2.4 Europese regelgeving voor ggo-vergunningverlening.....	18
3. Opvattingen van stakeholders over aanvaardbaar risico	21
3.1 Overzicht van opvattingen	21
3.2 De belofte van gentherapie rechtvaardigt een (iets) groter milieurisico	21
3.3 Gezondheidswinst en milieurisico: appels met peren vergelijken.....	24
3.4 Is er ruimte in het wettelijk kader voor een kosten-batenafweging?	25
3.5 Aanvaardbaar risico toestaan is een koerswijziging van milieubeleid	25
3.6 De toewijzing van verantwoordelijkheid voor milieurisico's.....	25
3.7 Een kosten-batenafweging vraagt om brede expertise.....	26
4. Vergunningverlening voor gentherapieonderzoek in andere landen	28
4.1 Aanvullende interviews met internationale experts.....	28
4.2 Procedures voor ggo-vergunningverlening.....	28
4.2.1 België.....	28
4.2.2 Frankrijk.....	29
4.2.3 Verenigd Koninkrijk.....	30
4.2.4 Duitsland	30
4.2.5 Oostenrijk.....	31

4.2.6	Italië.....	31
4.3	Bevindingen.....	32
4.3.1	Verschillen in de regelgeving.....	32
4.3.2	Onduidelijk of ‘aanvaardbaar risico’ aanvaardbaar is.....	32
4.3.3	Relatie tot bredere Europese ontwikkelingen.....	33
5.	Conclusies.....	34
5.1	Wat zeggen de bevindingen over het toestaan van aanvaardbaar risico?	34
5.2	Aanvaardbaar risico: gewenst en mogelijk?	34
5.3	Toestaan van aanvaardbaar risico: een politieke keuze.....	35
5.4	Procedurele inbedding: besluitvorming in drie fasen	36
5.4.1	Fase 1: Milieurisicobeoordeling BGGO.....	36
5.4.2	Fase 2: Kosten-batenafweging door de Commissie Aanvaardbaar Risico	37
5.4.3	Fase 3: Besluit vergunningverlening door I&W en VWS (en/of OCW, LNV en EZK)	40
5.5	Tot slot.....	40
	Bijlage A – Vragenlijst interviews aanvaardbaar risico gentherapieonderzoek.....	41
	Bijlage B – Beschrijving van de fictieve casus	43
	Bijlage C – Verslag van de expertbijeenkomst op 19 september 2023	44
	Bijlage D – Verslag van de stakeholdersbijeenkomst op 3 oktober 2023.....	48

Samenvatting

Er zijn hoge verwachtingen van gentherapie in de medische onderzoekswereld. Wereldwijd worden gentherapieën ontwikkeld voor uiteenlopende aandoeningen zoals erfelijke spierziekten, hemofilie en kanker. Gentherapie maakt gebruik van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Om gentherapieonderzoek te kunnen doen is een ggo-vergunning nodig. Vergunningen voor gentherapieonderzoek vallen volgens de Nederlandse ggo-regelgeving onder 'Introductie in het Milieu' (IM). Om een vergunning onder IM te krijgen, moeten onderzoekers onder andere een milieurisicobeoordeling uitvoeren. De milieurisicobeoordeling beoordeelt de effecten die het ggo kan hebben op mens en milieu, en de kans dat deze effecten zullen optreden.

Op dit moment wordt gentherapieonderzoek in Nederland alleen toegestaan als de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De ggo-regelgeving lijkt echter ook ruimte te bieden om gentherapieonderzoek met geringe maar aanvaardbare risico's toe te staan. Om beter voorbereid te zijn op mogelijke toekomstige aanvragen voor gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico, gaf het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (I&W) in 2020 opdracht aan de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) om te adviseren over aanvaardbaar risico bij medische toepassingen met ggo's (I&W is verantwoordelijk voor de milieuveiligheid van biotechnologie). De COGEM-signalering: "Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – wat is aanvaardbaar?"¹ schetst een afwegingskader dat helpt om de aanvaardbaarheid van milieurisico's bij gentherapieonderzoek te bepalen. In reactie op deze signalering kondigde de staatssecretaris van I&W in februari 2023 in een brief aan de Tweede Kamer aan nader onderzoek te doen naar de gevolgen en de haalbaarheid van zo'n afwegingskader.² Het rapport dat voor u ligt, schetst de uitkomsten van dat vervolgonderzoek.

Van mei tot november 2023 is een verkenning uitgevoerd naar de gevolgen en haalbaarheid van het afwegingskader van de COGEM. Het doel van deze verkenning was om de juridische, maatschappelijke en beleidsmatige overwegingen bij het al dan niet toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's in kaart te brengen. Dat gebeurde aan de hand van:

- een juridische verkenning van de Nederlandse en Europese wet- en regelgeving voor ggo's,
- 20 verkennende interviews met Nederlandse experts en stakeholders,
- twee bijeenkomsten: een expertbijeenkomst met direct betrokkenen in september, gevolgd door een bredere stakeholderbijeenkomst in oktober, en
- aanvullende interviews met 6 internationale experts over de ggo-regelgeving in andere landen.

De conclusie van deze verkenning luidt dat het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's gewenst en in principe mogelijk is. Het overgrote merendeel van de geïnterviewden is van mening dat de belofte van gentherapie het nemen van een iets groter risico rechtvaardigt. Tegelijkertijd benadrukken de geïnterviewden dat er nog veel vragen en onzekerheden zijn rond de afweging van de kosten en de baten van gentherapieonderzoek.

¹ [Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – wat is aanvaardbaar? CGM/221206-02](#)

² [Voortgangsbrief veiligheidsbeleid biotechnologie | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl](#)

Vooraf de indirecte maatschappelijke effecten van de milieurisico's zijn moeilijk te bepalen. Om die reden kan hun bereidheid om grotere milieurisico's te aanvaarden het best opgevat worden als: 'ja, mits': ze kunnen zich vinden in de verruiming van de regelgeving op voorwaarde dat een aantal onzekerheden wordt weggenomen.

De juridische verkenning geeft aan dat het toestaan van aanvaardbaar risico juridisch mogelijk lijkt. Zowel in het Besluit ggo 2013³ als in de nota van toelichting⁴ zijn aanknopingspunten te vinden die het toestaan van aanvaardbaar risico mogelijk maken. Ook de Europese ggo-regelgeving, zoals bijvoorbeeld Richtlijn 2001/18/EC⁵ inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu, verwijst naar '*acceptable risks*', al ontbreekt verdere concretisering. Een verkenning van de ggo-vergunningverlening in andere landen lijkt te bevestigen dat het in ieder geval in sommige andere landen mogelijk is om gentherapieonderzoek met meer dan verwaarloosbare risico's toe te staan als de verwachte voordelen opwegen tegen de milieurisico's.

De bespreking van het afwegingskader van de COGEM tijdens de interviews en bijeenkomsten geeft een beeld van de mogelijke procedurele inbedding van een kosten-batenanalyse in de ggo-vergunningverlening, *als* de keuze gemaakt wordt om gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan. De besluitvorming zou in drie fasen kunnen verlopen:

1. Bureau GGO voert de milieurisicobeoordeling uit volgens de gebruikelijke procedure en stelt vast of het milieurisico verwaarloosbaar, gering of groter dan gering is.
2. Als Bureau GGO oordeelt dat het risico gering is maar niet verwaarloosbaar, dan maakt een nog op te richten Commissie Aanvaardbaar Risico een kosten-batenafweging om de aanvaardbaarheid van de risico's te bepalen.
3. Als het milieurisico aanvaardbaar is, dan kan I&W besluiten om de vergunning te verlenen, al dan niet in samenspraak met andere ministeries.

Om deze besluitvorming in drie fasen mogelijk te maken, zijn wijzigingen in de Nederlandse ggo-regelgeving nodig. We doen hiervoor enkele suggesties, maar nader onderzoek is nodig om te bepalen of Nederland met een verbreding van de IM-vergunningverlening binnen de reikwijdte blijft van Richtlijn 2001/18/EC. Ook is verder onderzoek nodig naar de mogelijke gevolgen van een eventuele Nederlandse wijziging voor de ggo-vergunningverlening in andere lidstaten.

We zijn ons ervan bewust dat de aanpassing van de regelgeving en de procedures voor de ggo-vergunningverlening veel tijd en denkwerk vergt. Tegelijkertijd zal het aantal aanvragen voor gentherapieonderzoek met aanvaardbare milieurisico's naar verwachting beperkt zijn. En op termijn zullen nationale procedures voor de ggo-vergunningverlening mogelijk komen te vervallen als gevolg van het voorstel voor herziening van de Europese farmawetgeving dat de Europese Commissie op 26 april jl. heeft gepubliceerd.⁶ Dit voorstel streeft naar de harmonisatie en centralisatie van de vergunningsprocedure voor klinische proeven met

³ [Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013](#). Het Besluit ggo volgt [Richtlijn 2001/18/EC](#) inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu.

⁴ [Nota van Toelichting bij Besluit ggo 2013](#)

⁵ [Richtlijn 2001/18/EC](#)

⁶ [European Commission. Reform of the EU pharmaceutical legislation. 26 April 2023](#)

geneesmiddelen die ggo's bevatten. Dit kan betekenen dat de voorbereiding voor de vergunningverlening in de toekomst niet langer door Bureau GGO gedaan wordt maar door het Europees Geneesmiddelenbureau (de EMA).⁷

Toch zijn we van mening dat de nadere uitwerking van een afwegingskader voor aanvaardbaar risico zinvol is. Ten eerste zijn de uitkomsten van de herziening van de farmawetgeving nog onzeker, en is niet te verwachten dat er op korte termijn definitieve besluiten worden genomen. Tot die tijd blijft de Nederlandse ggo-regelgeving van kracht (en het is zeker denkbaar dat in die tussenperiode aanvragen voor gentherapieonderzoek met meer dan verwaarloosbare risico's gedaan worden). Ten tweede kan de ervaring die in Nederland opgedaan wordt, voedend zijn aan de harmonisering van de Europese regelgeving. Ten derde dient de ontwikkeling van een kosten-batenanalyse een breder belang dan de ggo-vergunningverlening voor gentherapieonderzoek alleen. Door een proportionaliteitsafweging voor te stellen, stelt de COGEM-signalering een onderliggende vraag die al veel langer in het veiligheidsbeleid voor biotechnologie speelt: wat betekent het om een kosten-batenafweging in het veiligheidsbeleid in te voeren? Zijn we bereid om geringe, maar meer dan verwaarloosbare risico's toe te staan om de (onzekere) voordelen van biotechnologisch onderzoek en innovatie te benutten?

Uiteindelijk is de keuze om de ggo-regelgeving te verruimen een politieke afweging. Het feit dat deze verkenning plaatsvindt tien jaar nadat aanvaardbaar risico expliciet in de nota van toelichting van het Besluit ggo is opgenomen, geeft wel aan hoe complex deze materie is. We hopen dat dit verslag handvatten biedt om de afweging te maken.

⁷ [Europees Geneesmiddelenbureau \(EMA\)](#)

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Verwachtingen van gentherapie

Er zijn hoge verwachtingen van gentherapie in de medische onderzoekswereld.⁸ Wereldwijd worden gentherapieën ontwikkeld voor uiteenlopende aandoeningen zoals erfelijke spierziekten, hemofilie en kanker. Gentherapie maakt gebruik van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's): met behulp van een 'vector' wordt genetisch materiaal in cellen van een patiënt ingebracht. Die vector is meestal een virus dat onschuldig is voor mensen. Eenmaal op de juiste plek in het lichaam aangekomen, repareert of vervangt het genetisch materiaal de genen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte. Gentherapieonderzoek heeft zich van oorsprong vooral gericht op de behandeling van zeldzame erfelijke aandoeningen. Maar de laatste jaren zijn ook andere toepassingen van gentherapie in opkomst. Zo is het in principe ook mogelijk om virussen zodanig aan te passen dat ze tumorcellen van kankerpatiënten aanvallen, en gezonde cellen met rust laten. Onderzoekers verwachten met behulp van gentherapie steeds meer ziekten te kunnen behandelen of genezen.

1.1.2 Vergunningverlening voor gentherapieonderzoek

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is de aangewezen toetsingscommissie voor de beoordeling van klinisch gentherapieonderzoek bij mensen, zoals vastgelegd in artikel 14 van de Wet medisch-wetenschappelijke onderzoek met mensen (WMO) en artikel 1, sub a van het Besluit Centrale Beoordeling.⁹

Daarnaast is op grond van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer (Besluit ggo)¹⁰ voor gentherapieonderzoek een vergunning vereist voor introductie in het milieu van het ggo (IM).¹¹ Het Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen (BGGO)¹² verzorgt de vergunningverlening voor werkzaamheden met ggo's die beoordeeld moeten worden op risico's voor mens en milieu. Dit gebeurt in opdracht van I&W, dat

⁸ Gentherapie betreft alle medische ggo-toepassingen bij mensen. Dit rapport heeft betrekking op somatische gentherapie, niet op kiembaantherapie. Dat laatste heeft betrekking op overerfbare wijzigingen in de geslachtscellen, en roept daarmee verdergaande ethische vragen op die buiten het bestek van deze verkenning vallen.

⁹ Zie: [Loket Gentherapie](#)

¹⁰ [Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013](#). Het Besluit ggo volgt [Richtlijn 2001/18/EC](#) inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. IM-vergunningverlening valt onder de bevoegdheid van de lidstaten.

¹¹ Er zijn verschillende regels voor activiteiten met ggo's, afhankelijk van de toepassing. Activiteiten binnen een ingeperkte ruimte, zoals een laboratorium, kas of diervverblijf, vallen onder de regelgeving voor 'ingeperkt gebruik' (IG). Voor activiteiten onder IG moeten onderzoekers een kennisgeving doen of een vergunning aanvragen om met ggo's te mogen werken. Ze moeten een risicobeoordeling uitvoeren en het veiligheidsniveau van de activiteiten met de ggo's bepalen voordat ze mogen beginnen. Bij werkzaamheden die buiten een ingeperkte ruimte plaatsvinden, zoals veldproeven of gentherapie bij patiënten, is er sprake van 'introductie in het milieu' (IM). Voor activiteiten met ggo's onder IM moeten onderzoekers een milieurisicobeoordeling uitvoeren en een vergunning aanvragen. Zie: <https://www.ggo-vergunningverlening.nl/wettelijk-kader/taakvelden>

¹² [Bureau GGO](#)

eindverantwoordelijk is voor de beschikkingen. Om een vergunning onder IM te krijgen, moeten onderzoekers onder andere een milieurisicobeoordeling uitvoeren. Het milieurisico wordt gedefinieerd als de combinatie van de gevolgen van een gevaar (het effect) en de kans dat deze gevolgen zich kunnen voordoen (de kans).¹³

Op dit moment wordt gentherapieonderzoek in Nederland alleen toegestaan als de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn. De Nederlandse ggo-regelgeving lijkt echter ook ruimte te bieden om gentherapieonderzoek met geringe maar aanvaardbare risico's toe te staan. In de nota van toelichting (nvt) van het Besluit ggo 2013 wordt het begrip 'aanvaardbaar risico' geïntroduceerd (nvt par. 3.2.1):

"Tot op heden was er in de vergunningverleningspraktijk altijd sprake van verwaarloosbare risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu. De aanleiding voor het hier benoemen van aanvaardbare risico's als acceptabel om tot vergunningverlening over te gaan, is de recente ontwikkeling die zich bijvoorbeeld voordoet bij gentherapie-toepassingen. Er komen [namelijk] steeds meer toepassingen die gebruik maken van (gedeeltelijk) replicatiecompetente vectoren. Aan dergelijke activiteiten zijn mogelijk geen verwaarloosbare maar aanvaardbare risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu verbonden. De Minister van IenM wil toepassingen met een aanvaardbaar risico niet op voorhand uitsluiten van het verkrijgen van een vergunning. In deze gevallen zal de beslissing voor het aanvaarden van het geringe risico gemotiveerd worden."

Hoe deze vergunningsprocedure vorm zou moeten krijgen, is verder niet geconcretiseerd.

Om beter voorbereid te zijn op mogelijke toekomstige aanvragen voor gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico, gaf het ministerie I&W in 2020 opdracht aan de Commissie Genetische Modificatie (COGEM)¹⁴ om te adviseren over elementen die een rol kunnen spelen in de afweging om te bepalen of er sprake is van een aanvaardbaar risico bij medische toepassingen met ggo's.

1.1.3 De COGEM-signalering

De COGEM-signalering: "Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – wat is aanvaardbaar?"¹⁵ schetst een afwegingskader dat helpt om de aanvaardbaarheid van milieurisico's bij gentherapieonderzoek te bepalen. Het afwegingskader bestaat uit vier verschillende stappen:

- 1) Het nagaan of er aan de gestelde voorwaarden voor het onderzoek is voldaan, waaronder aan de gestelde kwaliteitseisen van het onderzoek en de vereiste milieurisicobeoordeling;
- 2) Het identificeren van argumenten voor en tegen het uitvoeren van het desbetreffende gentherapieonderzoek (afwegingselementen);
- 3) Het afwegen van de voor- en tegenargumenten om tot een conceptbesluit te komen;
- 4) Het inventariseren van verschillende perspectieven, anders dan die van de vergunningsaanvrager en de beoordelaar, op het conceptbesluit.

¹³ Zie: <https://cogem.net/achtergrond/risico-en-veiligheid/>

¹⁴ <https://cogem.net/>

¹⁵ [Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – wat is aanvaardbaar? CGM/221206-02](#)

Tabel 1: Het stappenplan van het afwegingskader uit de COGEM-signalering (blz. 28)

STAPPENPLAN AFWEGINGSKADER
Stap 1 - Nagaan voorwaarden voor het in behandeling nemen van de vergunningaanvraag, getoetst door onafhankelijke experts • Het is redelijkerwijs aannemelijk dat het wetenschappelijk onderzoek tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap zal leiden (Het onderzoeksvoorstel bevat een gedegen wetenschappelijke methodiek) • De vergunningaanvrager heeft een deugdelijke milieurisicoanalyse uitgevoerd • De vergunningaanvraag bevat een gedegen monitoringsplan en voldoende veiligheids- en noodmaatregelen • De aanvrager heeft gemotiveerd waarom het niet mogelijk is om het gentherapieonderzoek uit te voeren op een manier waarbij het milieurisico verwaarloosbaar klein zou zijn
Stap 2 - Identificeren van argumenten vóór of tegen het uitvoeren van het onderzoek • Voor de volledigheid van de afweging worden er geen a priori voorwaarden gesteld aan de relevantie van argumenten. Argumenten vóór het uitvoeren van het onderzoek hebben bijvoorbeeld betrekking op mogelijke gezondheidswinst bij de desbetreffende patiëntengroep. Argumenten tegen het uitvoeren van het onderzoek hebben bijvoorbeeld betrekking op risico's voor mens en milieu, of de indirecte economische risico's bij schade aan het milieu.
Stap 3 - Afweging van de voor- en tegenargumenten • Het nemen van een conceptbesluit
Stap 4 - Het inventariseren van verschillende zienswijzen op conceptbesluit • Het inventariseren van zienswijzen op het conceptbesluit • Het nemen van een definitief besluit

De COGEM-signalering stelt voor om de aanvaardbaarheid van het milieurisico te bepalen aan de hand van een *proportionaliteitsafweging*. De argumenten om het onderzoek niet uit te voeren (zoals het milieurisico en de indirecte maatschappelijke effecten daarvan) worden afgewogen tegen de baten: de gezondheidswinst en wetenschappelijke relevantie van het onderzoek (zie figuur 2 uit de COGEM-signalering op blz. 24). In reactie op deze signalering kondigde de staatssecretaris van I&W in februari 2023 in een brief aan de Tweede Kamer aan

nader onderzoek te doen naar de gevolgen en de haalbaarheid van zo'n afwegingskader.¹⁶ Het rapport dat voor u ligt, schetst de uitkomsten van dat vervolgonderzoek.

1.2 Onderzoek aanvaardbaar risico

1.2.1 Doelstelling

Van mei tot en met november 2023 is een verkenning uitgevoerd naar de juridische, maatschappelijke en beleidsmatige overwegingen bij het al dan niet toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's. Wat zijn de verschillende beleidsopties, en wat zijn de mogelijke gevolgen daarvan? Hoe sluiten deze opties aan bij de huidige regelgeving, en bij het beleid en de ambities van andere departementen zoals de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV), Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en Economische Zaken en Klimaat (EZK)? Hoe staan experts en betrokkenen daartegenover?

Bij de verkenning van deze vragen bouwde het onderzoek voort op de COGEM-signalering. Waar het onderzoek van de COGEM zich vooral richtte op de vraag *hoe* de afweging gemaakt kan worden, verkende dit onderzoek de mogelijke consequenties van de eventuele keuze om gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's toe te staan. Dit onderzoek is nadrukkelijk geen evaluatie van de bevindingen van de COGEM. Het afwegingskader van de COGEM diende als vertrekpunt voor een nadere verkenning van de argumenten en overwegingen van betrokkenen.

1.2.2 Aanpak

Het onderzoek verkende de argumenten voor en tegen het toestaan van klinische proeven met aanvaardbaar risico aan de hand van:

1. een juridische verkenning van de Nederlandse en Europese wet- en regelgeving voor ggo's,
2. 20 verkennende interviews met Nederlandse experts en stakeholders,
3. twee bijeenkomsten: een expertbijeenkomst met direct betrokkenen in september, gevolgd door een bredere stakeholderbijeenkomst in oktober, en
4. aanvullende interviews met 6 internationale experts over de ggo-regelgeving in andere landen.

1.2.2.1 Juridische verkenning

In de juridische verkenning is de Nederlandse en Europese regelgeving voor de vergunningverlening van klinische proeven nader bestudeerd. Wat is de juridische grondslag? Is het toestaan van aanvaardbaar risico juridisch haalbaar binnen de huidige ggo-regelgeving, of moet de regelgeving aangepast worden? In hoeverre wordt de mogelijkheid van

¹⁶ [Voortgangsbrief veiligheidsbeleid biotechnologie | Kamerstuk | Rijksoverheid.nl](#)

aanvaardbaar risico genoemd in de Europese regelgeving? In deze verkenning zijn naast de toepasselijke wetgeving ook de bijbehorende kamerstukken, toelichtingen en wetenschappelijke rapporten van de EFSA meegenomen (de bevindingen van de juridische verkenning zijn opgetekend in hoofdstuk 2).

1.2.2.2 Interviews

Van juli tot november 2023 zijn 20 verkennende interviews met Nederlandse experts en betrokkenen gehouden (met in totaal 25 personen: sommige gesprekken waren duo-interviews). De interviews waren bedoeld om inzicht te krijgen in de verschillende posities, overwegingen en argumenten voor en tegen het toestaan van klinische proeven met aanvaardbaar risico. Ongeveer de helft van de respondenten was werkzaam bij direct betrokken organisaties zoals BGGO, de COGEM, de CCMO en de ministeries van VWS, LNV, OCW, EZK en I&W. De andere helft was afkomstig uit het bedrijfsleven, onderzoek of het maatschappelijk middenveld. De respondenten beantwoordden vragen over de begrippen 'aanvaardbaar' en 'verwaarloosbaar klein' risico, het wettelijk kader en de praktijk van vergunningverlening, argumenten voor en tegen het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico, mogelijke gevolgen van het verruimen van de vergunningverlening en maatschappelijke acceptatie (de volledige vragenlijst is opgenomen in bijlage A).

1.2.2.3 Expertbijeenkomsten

In aanvulling op de interviews en de juridische verkenning zijn twee bijeenkomsten georganiseerd. Op 19 september vond een expertbijeenkomst plaats met vertegenwoordigers van BGGO, de COGEM, de CCMO en de ministeries van VWS, OCW en I&W. Het doel van deze bijeenkomst was om de overwegingen en mogelijke gevolgen van het toestaan van klinische proeven met aanvaardbaar risico nader te verkennen. Tijdens de bijeenkomst reflecteerden de deelnemers op de voorlopige bevindingen van de juridische verkenning en de interviews. Vervolgens bespraken ze het COGEM-afwegingskader aan de hand van een concrete casus, om de argumenten voor en tegen het toestaan van klinische proeven met aanvaardbaar risico nader te duiden en eventuele kennisleemtes te identificeren (zie bijlage B voor de volledige casusbeschrijving). Ook kwamen vragen rond de praktische invulling van een eventuele verruiming van de vergunningverlening aan bod, inclusief de benodigde expertise die nodig is om te komen tot een weloverwogen oordeel over aanvaardbaar risico en de mogelijke procedurele inbedding (het verslag van de expertbijeenkomst is opgenomen in bijlage C).

Op 3 oktober volgde een stakeholdersbijeenkomst. Deze bijeenkomst bracht een bredere groep betrokkenen bij elkaar, met vertegenwoordiging vanuit het bedrijfsleven, onderzoek, het maatschappelijk middenveld, beleid en vergunningverlening. In deze bijeenkomst werd opnieuw het afwegingskader van de COGEM besproken aan de hand van de casus, maar ditmaal lag de nadruk op het identificeren van voor- en tegenargumenten van betrokkenen en op de procedurele inbedding van de vergunningprocedure (het verslag van de stakeholdersbijeenkomst is opgenomen in bijlage D).

1.2.2.4 Interviews met internationale experts

Om nader te verkennen hoe de notie van aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek zich verhoudt tot de ggo-vergunningverlening in andere landen, zijn in oktober en november aanvullende interviews gehouden met personen die betrokken zijn bij de ggo-vergunningverlening in Duitsland, Italië, België, Oostenrijk, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk (de uitkomsten van deze interviews worden beschreven in hoofdstuk 4).

1.2.3 Uitgangspunten

Voor een goed begrip van de overwegingen bij het al dan niet toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's zijn de volgende uitgangspunten van belang (deze uitgangspunten zijn gebaseerd op de Nederlandse regelgeving en de COGEM-signalering):

- De verkenning heeft betrekking op de vergunningverlening van gentherapieonderzoek, en niet op markttoelating. Het besluit over de markttoelating van commerciële toepassingen wordt genomen door de Europese Commissie (op advies van het Europees Geneesmiddelenbureau, de EMA) en valt buiten het bestek van deze verkenning. Figuur 1 uit de COGEM-signalering geeft de drie typen vergunningscategorieën weer die horen bij de verschillende soorten medische ggo-toepassingen. Die figuur is hieronder ter illustratie weergegeven.
- Zoals de COGEM-signalering aangeeft, is de afweging *kwalitatief* van aard. Volgens de COGEM is daarom het vaststellen van een grenswaarde niet mogelijk. Ook zijn toetsingscriteria niet geschikt, omdat nog niet duidelijk is welke criteria relevant zijn om te toetsen of een milieurisico aanvaardbaar is (zie ook blz. 22-23 van de signalering).
- Aanvullende risicobeheersingsmaatregelen die door de vergunningverlener voorgesteld worden, leiden niet tot verwaarloosbaar klein milieurisico (anders zou de vergunning immers onder de huidige regelgeving afgegeven kunnen worden). Het gaat dus om een klein aantal gevallen waar een 'restrisico' overblijft, zelfs na het nemen van aanvullende risicobeheersingsmaatregelen zoals het aanbieden van 24-uursverpleging of het desinfecteren van de urine van de patiënt om *shedding* te voorkomen.
- Het milieurisico van het onderzoek is ten hoogste 'gering'. Volgens de nota van toelichting bij het Besluit ggo 2013 mogen aanvaardbare risico's alleen geringe risico's betreffen. Een gering risico kent een grotere mate van waarschijnlijkheid en een grotere omvang dan een verwaarloosbaar klein risico. Ggo's die zeer pathogeen zijn of een direct gevaar vormen, zijn uitgesloten (zie punt 5.4, stap 2 en 3 in de nota van toelichting).
- 'Aanvaardbaar risico' is een technische term, die minder ruim begrepen moet worden dan in de gangbare zin van het woord. De COGEM-signalering verwoordt het als volgt:
"De termen 'aanvaardbaar' en 'verwaarloosbaar klein' risico verwijzen hier naar de terminologie die wordt gebruikt in de ggo-regelgeving om aan te geven dat er bij een vergunning op basis van een 'aanvaardbaar' milieurisico een (iets) groter risico toegelaten kan worden dan bij een vergunning op basis van een 'verwaarloosbaar klein' milieurisico, mits de beslissing voor het aanvaarden van het risico gemotiveerd wordt." (blz. 20)

Figuur 1: Voorbeelden van medische ggo-toepassingen en de drie typen vergunningscategorieën die daarbij horen uit de COGEM-signalering (blz. 18)



1.3 Leeswijzer

Het volgende hoofdstuk geeft de bevindingen van de juridische verkenning weer. Hoofdstuk 3 schetst vervolgens de opvattingen van stakeholders die uit de interviews en de bijeenkomsten naar voren kwamen. Hoofdstuk 4 beschrijft de bevindingen uit de interviews met internationale experts over de ggo-vergunningverlening in andere landen. Hoofdstuk 5 presenteert de conclusies en beantwoordt de hoofdvragen van de verkenning. In hoofdstuk 6 doen we enkele suggesties voor de procedurele inbedding van de vergunningverlening *als* de principiële keuze gemaakt wordt om gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan.

Bijlage A bevat de interviewvragenlijst.

Bijlage B geeft een beschrijving van de fictieve casus.

Bijlage C bevat het verslag van de expertbijeenkomst op 19 september 2023.

Bijlage D bevat het verslag van de stakeholdersbijeenkomst op 3 oktober 2023.

2. Juridische verkenning

2.1 Vraagstelling

Dit hoofdstuk beschrijft de bevindingen van de juridische verkenning. De verkenning richtte zich op de vraag: is het juridisch mogelijk om bij gentherapie een IM-vergunning te verlenen als sprake is van een aanvaardbaar risico? De vraag lijkt simpel, maar laat zich bij nadere verkenning niet eenvoudig beantwoorden. Er zijn interpretatieverschillen en mogelijke juridische inconsistenties tussen nationale en Europese regelgeving.

De volgende paragraaf gaat dieper in op de notie van aanvaardbaar risico in de nota van toelichting bij het Besluit ggo 2013.¹⁷ Vervolgens beschrijven we de verschillende stappen in het proces van milieurisicobeoordeling. We verkennen hoe de afweging van aanvaardbaar risico in die stappen opgenomen zou kunnen worden. Tot slot beschrijven we hoe het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico zich verhoudt tot de Europese regelgeving.

2.2 Aanvaardbaar risico in de nota van toelichting bij Besluit ggo

In de nota van toelichting van het Besluit ggo wordt een onderscheid gemaakt tussen risicobeoordeling en milieurisicobeoordeling. Het eerste type beoordeling wordt gehanteerd bij IG. De milieurisicobeoordeling wordt gehanteerd bij IM en dus bij gentherapie. Deze milieurisicobeoordeling moet voldoen aan de vereisten van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EC¹⁸ en van de artikelen 3.6 en 3.7 van het Besluit ggo. Beide typen beoordelingen hebben volgens de nota van toelichting als randvoorwaarde dat de risico's verbonden aan de activiteiten *aanvaardbaar* moeten zijn.

Opvallend is dat de nota van toelichting bij Besluit ggo herhaaldelijk verwijst naar aanvaardbare risico's. Zoals hierboven is toegelicht, wordt bij de uitleg van het onderscheid tussen risicobeoordeling (bij IG) en milieurisicobeoordeling (bij IM) al verwezen naar het beoordelen van aanvaardbare risico's als randvoorwaarde (nvt 5.4). Daarnaast stelt de inleiding van hoofdstuk 8 van de nota van toelichting (Doelbewuste introductie van ggo's in het milieu voor overige doeleinden): *'de Minister gaat pas over tot vergunningverlening als uit de milieurisicobeoordeling blijkt dat de risico's die verbonden zijn aan de voorgenomen introductie in het milieu met de betreffende ggo's aanvaardbaar zijn.'* Dit wordt nog benadrukt in hoofdstuk 13 waarin het Besluit ggo 2013 wordt vergeleken met het oude besluit. Hierin wordt gesteld dat de milieurisicobeoordeling hetzelfde is gebleven en in het algemeen pas tot vergunningverlening wordt overgaan als de risico's aanvaardbaar zijn voor de menselijke gezondheid en het milieu (nvt 13.2.3). De nota van toelichting stelt dat de beslissing voor het aanvaarden van het geringe risico gemotiveerd moet worden, maar geeft geen verdere concretisering van de manier waarop die motivatie tot stand dient te komen.

¹⁷ [Nota van Toelichting bij Besluit ggo 2013](#)

¹⁸ [Richtlijn 2001/18/EC](#)

Overigens wordt nergens in de nota van toelichting of in het Besluit ggo een verwijzing gemaakt naar verwaarloosbare risico's als juridische randvoorwaarde voor vergunningverlening. De enige verwijzing is te vinden in de passage in paragraaf 13.2.1 waarin wordt aangegeven dat de huidige praktijk altijd sprake was van verwaarloosbare risico's en de verwachting is dat dit ook in de toekomst zo zal zijn.

Sinds 2012 is nog geen sprake geweest van vergunningverlening op basis van aanvaardbare risico's. De verwachting dat het merendeel van IM-aanvragen een verwaarloosbaar risico zullen hebben, lijkt tot op heden te kloppen. Vergunningverlening op basis van aanvaardbare risico's was daarmee een hypothetische situatie. Verwaarloosbaar risico blijft in de huidige praktijk het uitgangspunt. Gezien de huidige ontwikkelingen kan het zijn dat deze situatie in de nabije toekomst niet langer hypothetisch is: de minister van I&W zou op grond van de nota van toelichting geconfronteerd kunnen worden met een aanvraag voor een vergunning voor gentherapie met aanvaardbaar risico. De vraag die dan beantwoord moet worden is of deze aanvragen een aparte procedure behoeven. De volgende paragraaf gaat nader in op die vraag.

2.3 De procedure voor de milieurisicobeoordeling

De procedure voor de milieurisicobeoordeling bestaat uit 6 stappen (nvt par. 7.2):

- 1) de bepaling van kenmerken van het ggo die schadelijke effecten voor de gezondheid van de mens en het milieu kunnen hebben,
- 2) de evaluatie van de gevolgen van die effecten,
- 3) de evaluatie van de waarschijnlijkheid van optreden van ieder schadelijk effect,
- 4) de schatting van het risico dat aan een kenmerk verbonden is op basis van voorgaande overwegingen,
- 5) de bepaling van de meest adequate wijze van risicobeheer,¹⁹ en
- 6) op basis van al deze overwegingen, de bepaling van het algehele milieurisico van het ggo.

Op het eerste gezicht lijkt het niet nodig een aparte procedure te volgen voor aanvaardbare risico's, aangezien de nota van toelichting aanvaardbare risico's als randvoorwaarde noemt bij deze procedure. Aanvaardbare risico's zouden dus binnen deze procedure beoordeeld moeten kunnen worden.

De procedure voor evaluatie en schatting van het risico (stap 1 t/m 4) verschilt niet. In de nota van toelichting wordt het doorlopen van stappen 4, 5 en 6 gezien als een circulair proces: door de stappen meerdere keren te doorlopen wordt steeds opnieuw bezien of de risicobeheersingsmaatregelen voldoende zijn om het risico te reduceren (nvt par. 7.2).

Het verschil tussen aanvaardbaar en verwaarloosbaar klein risico komt pas in stap 6 aan de orde. Ook bij aanvaardbare risico's dienen beheersingsmaatregelen te worden genomen om het risico zo veel mogelijk te reduceren. Dit circulaire proces is integraal onderdeel van de

¹⁹ Daarbij gaat het vaak om het inperken van het risico, bijvoorbeeld door de blootstelling zoveel mogelijk te beperken of door afzwakking van virulentie.

milieurisicobeoordeling, niet toegespitst op verwaarloosbaar kleine risico's. De uitkomst van stap 6 is echter anders. De nota van toelichting schrijft voor dat de aanvaardbaarheid van het geringe risico moet worden gemotiveerd (nota van toelichting par. 13.2.3). En hier zien we dat op het tweede gezicht wel verschillen zijn. Hier zijn drie termen belangrijk: 'aanvaardbaarheid', 'gering risico' en 'motivering'.

Aanvaardbaar risico is een andere grootte dan verwaarloosbaar klein risico. Aanvaardbaarheid duidt op meer dan technische informatie over effecten en de mate van waarschijnlijkheid dat die effecten optreden. De technische informatie kan bijdragen aan het inschatten van risico's, maar geeft geen informatie over de aanvaardbaarheid daarvan. Dat zal bepaald moeten worden aan de hand van socio-economische en ethische aspecten. Daarvoor lijkt nu in de eerste stappen van de milieurisicobeoordeling geen plaats. Mogelijk past deze weging in stap 6 waarin het milieurisico wordt bepaald, maar dat vergt wel enige herinrichting van deze stap. Dit kan mogelijk op basis van art 3.4 Besluit ggo (bevoegdheid Minister om regels te stellen over doelbewuste introductie) en art 3.7 lid 3 Besluit ggo (bevoegdheid Minister om regels te stellen over andere benodigde gegevens). De vraag is of het wenselijk is om de kosten-baten afweging onder stap 6 te plaatsen. Dit roept allerlei bezwaren op over de taakopvatting van BGGO; kunnen en moeten zij een kosten-baten afweging maken binnen de milieurisicobeoordeling? Waar en wanneer houdt de rol van BGGO op? De nota van toelichting lijkt een grenswaarde te stellen, aanvaardbare risico's mogen enkel *geringe risico's* betreffen. Dit kan worden bepaald aan de hand van de technische informatie voortkomend uit stap 1 t/m 3 en behoort tot de risicoanalyse van stap 4. In het circulaire proces van stap 4 t/m 6 kan dan nog worden gekeken of extra voorzorgsmaatregelen kunnen worden genomen om het geringe risico zoveel mogelijk in te perken. De uitkomst van de milieurisicobeoordeling is dus of het milieurisico verwaarloosbaar klein, gering of groter dan gering is. Een verwaarloosbaar klein risico is een risico waarvan niet de verwachting is dat het zal optreden, en hangt dus voornamelijk af van de waarschijnlijkheid van het optreden van het risico (stap 3). Een gering risico kent een grotere mate van waarschijnlijkheid. Ook de omvang van het risico is daarbij bepalend. Direct gevaar of ggo's die zeer pathogeen zijn, worden overigens uitgesloten (nvt par. 5.4; stap 2 en 3). BGGO zou, op basis van enkel technische informatie, moeten kunnen beoordelen of sprake is van verwaarloosbaar klein of gering risico.

Voor de *motivering* van de aanvaardbaarheid van de geringe risico's zijn echter andere gegevens nodig. Daarvoor is, zoals gezegd, in (de eerste stappen van) de milieurisicobeoordeling geen plaats. Het Besluit ggo geeft de minister wel de bevoegdheid om regels te stellen over andere benodigde gegevens (art. 3.7 lid 3 Besluit ggo). Deze informatie kan worden meegenomen bij de uiteindelijke beoordeling. De vraag is of BGGO deze informatie vervolgens kan beoordelen.

Bij nader inzien is het inpassen van een kosten-batenafweging in de milieurisicobeoordeling dus niet zo eenvoudig als het lijkt. Een andere optie is om de kosten-batenafweging buiten de milieurisicobeoordeling te plaatsen en onder een gedifferentieerde stap te brengen. In deze optie blijven de eerste vijf stappen van de milieurisicobeoordeling ongewijzigd en wordt bepaald of sprake is van een verwaarloosbaar dan wel gering risico. De uitkomst van stap 6 is dan of een risico gering is of niet. In geval het een gering risico betreft, wordt dan een additionele stap gemaakt om te bepalen of het geringe risico ook een aanvaardbaar risico is. Voordeel van deze optie is dat de kosten-batenafweging meer losgetrokken kan worden van de milieurisicobeoordeling. Stap 1 t/m 6 van de milieurisicobeoordeling kunnen bij BGGO blijven en de extra stap kan vervolgens door een nieuwe commissie worden uitgevoerd. Het

afwegingskader van de COGEM kan als uitgangspunt dienen bij de inrichting van deze extra stap.

De grondslag voor het inrichten van een andere procedure is te vinden in art 3.4 lid 3 van Besluit ggo waarin de minister de bevoegdheid heeft verkregen om bepaalde toepassingen van de regels te ontheffen en andere maatregelen voor te schrijven waarmee op een gelijkwaardig niveau het milieu wordt beschermd. Daarbij moet ook gezegd, dat het aan de minister is om de milieurisicobeoordeling te evalueren en eventueel aan te passen (zie nvt hoofdstuk 8). De minister kan dus ook afwijken van de adviezen over milieurisico's van BGGO.

Samenvattend kan worden vastgesteld dat het nationale wetgevingskader aanknopingspunten en voldoende ruimte biedt om bij aanvaardbare risico's van gentherapieonderzoek een IM-vergunning te verlenen. In de nota van toelichting wordt deze mogelijkheid expliciet benoemd en ook bij de milieurisicobeoordeling wordt deze grenswaarde benoemd. Het wetgevingskader biedt echter nog geen heldere procedure waarbinnen de aanvaardbaarheid van geringe risico's afgewogen dient te worden. Dit vergt aanpassing van het huidige juridische kader. Besluit ggo regelt wel de bevoegdheid voor de minister om eventuele wijzigingen vast te leggen. De aanstelling van een nieuwe commissie behoeft grondslag in de Wet Milieubeheer.

Dit alles laat onverlet dat vergunningverlening van gentherapie ook onderdeel van het EU-wetgevingskader is. Gentherapie betreft, zoals gezegd, een introductie in het milieu van ggo's, en valt daarmee onder Richtlijn 2001/18/EC. Vergunningverlening valt onder de bevoegdheid van de lidstaten, maar de procedure dient wel de voorwaarden zoals geregeld in de Richtlijn te volgen.

2.4 Europese regelgeving voor ggo-vergunningverlening

EU-regelgeving heeft in beginsel voorrang boven nationale regelgeving. Juridisch gezien wordt binnen de EU een onderscheid gemaakt tussen richtlijnen en verordeningen. Verordeningen hebben directe werking in de lidstaten, terwijl richtlijnen een bepaald doel vastleggen dat de lidstaten moeten bereiken. De lidstaten dienen deze doelen nog wel vast te leggen in nationale regelgeving. De lidstaten hebben daarbij enige vrijheid hoe zij deze doelen willen bereiken.²⁰ Richtlijn 2001/18/EC is een harmonisatierichtlijn (grondslag art 114 TFEU) wat inhoudt dat de lidstaten geen verdergaande ruimte hebben om ruimere regels vast te stellen dan die in de Richtlijn zijn gegeven. Een van de doelen van deze richtlijn is om geharmoniseerde vergunningsprocedures voor de lidstaten te ontwikkelen. Op grond van overweging 18 en 20 van Richtlijn 2001/18/EC wordt binnen deze harmonisatie ook gestreefd naar gezamenlijke criteria en een gemeenschappelijke methodologie voor de milieurisicobeoordeling. Binnen deze richtlijn bestaat daardoor minder ruimte voor lidstaten om zelf te bepalen hoe de gestelde doelen worden bereikt. Concreet houdt dit in dat IM-vergunningen een milieurisicobeoordeling moeten ondergaan conform bijlage II van de richtlijn. Lidstaten kunnen hier niet van afwijken.

²⁰ <https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/law/types-legislation> (geraadpleegd op 14-11-2023)

De Richtlijn is gericht op de bescherming van volksgezondheid en het milieu (Richtlijn overweging 5). Het neemt daarbij het voorzorgsbeginsel als uitgangspunt (Richtlijn overweging 8). Ook al is deze richtlijn, zoals hierboven gesteld, een harmonisatierichtlijn, dat neemt niet weg dat lidstaten de ruimte hebben om buiten deze doelen wel nadere (of strengere) regels over ggo's te stellen. Zo wordt in overweging 9 van de Richtlijn specifiek ruimte geboden voor de ethische overwegingen van een lidstaat. Het betreft hier een versmalling van de procedure, omdat ethische overwegingen aanleiding kunnen geven om een vergunning niet te verlenen. Dit is in overeenstemming met de Europese regelgeving. Simpel gezegd, bij richtlijnen mogen lidstaten ook strengere regels opstellen. Ruimere regels mag echter niet. Een verbreding of versoepeling van de procedure kan strijdigheid met Europese regelgeving opleveren.²¹

Lastig is om te bepalen of een aanvaardbaarheidsafweging een verruiming en daarmee strijdigheid met Richtlijn 2001/18/EC oplevert. Enerzijds biedt de Richtlijn de ruimte aan lidstaten om ethische aspecten mee te wegen, anderzijds is een kosten-batenafweging breder dan dat. Daarbij komt dat overweging 47 van de Richtlijn bepaalt dat de bevoegde instantie alleen een vergunning mag verlenen als zij overtuigd is dat de introductie veilig is voor de volksgezondheid en het milieu. Is een aanvaardbaar risico veilig of kan alleen sprake zijn van een veilige introductie bij een verwaarloosbaar klein risico?

In de Richtlijn wordt geen duidelijke invulling gegeven van het risiconiveau. In de Europese context wordt veelal verwezen naar *'acceptable risk'*. Dit is niet letterlijk te vertalen naar aanvaardbaar risico. Ook verwaarloosbaar klein kan gezien worden als het acceptabele niveau. Toch zijn ook ruimere verwijzingen te vinden. De European Food Safety Authority (EFSA) heeft een *guidance document* opgesteld bij de milieurisicobeoordeling van genetisch gemodificeerde micro-organismen voor gebruik in levensmiddelen en diervoeders. Dit document heeft juridische binding. In 2006 is dit document geüpdatet.²² Daarin wordt naast *'negligible'* en *'significant'* ook verwezen naar *'acceptable'* (p. 57). Hier wordt *'acceptable'* als tussencategorie beschouwd die vergelijkbaar is met aanvaardbaar risico. Er wordt niet nader ingegaan op de criteria om te bepalen binnen welke categorie de risico's vallen.

In een EFSA *Technical Meeting* met vertegenwoordigers van de lidstaten wordt ook verwezen naar de weging van indirecte effecten in stap 3 van de milieurisicobeoordeling die ook mogelijk socio-economische aspecten bevatten.²³ Lidstaten zijn hierover verdeeld.

Samenvattend gaat Europese regelgeving boven nationale regelgeving. Als de mogelijkheid zoals is neergelegd in de nota van toelichting van Besluit ggo om aanvaardbaar risico te vergunnen bij toepassingen zoals gentherapie, strijdig is met EU-regelgeving, dan is EU-regelgeving leidend. De Europese ggo-regelgeving is gericht op de bescherming van de volksgezondheid en het milieu. De milieurisicobeoordeling is gericht op de technische

²¹ <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/nl/sheet/6/bronnen-en-reikwijdte-van-het-recht-van-de-europese-unie> (geraadpleegd op 14-11-2023)

²² EFSA Panel on Genetically Modified Organisms, 2006. [Guidance document for the risk assessment of genetically modified microorganisms and their derived products intended for food and feed use by the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms \(GMO\)](#). *EFSA Journal* 2006; 4(7):374

²³ EFSA Technical Meeting with Member States on the updated Guidance Document for the Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Plants (Berlin, 17 June 2010) Follow-up to Public Consultation Technical Report, p. 4.

informatie die nodig om deze risico's te kunnen bepalen en te kunnen beheersen. Onduidelijk blijft echter wat het 'acceptabele' risiconiveau is en aan de hand van welke criteria bepaald kan worden of de risico's beperkt blijven tot dit niveau. In de *scientific reports* en de *guidance documents* van de EFSA is veel aandacht voor de relevante informatie die nodig is om het risico in te schatten. Ook is veel aandacht voor de verschillende soorten effecten die per toepassing kunnen bestaan. Discussie blijft echter over de reikwijdte van indirecte effecten en onvoorzienbare effecten. Over de interpretatie van '*acceptable risks*' bestaat verdeeldheid op Europees niveau.

De vraag die openstaat is of met een verruiming naar vergunningverlening bij aanvaardbaar risico de grenzen van Richtlijn 2001/18 worden overtreden. De Richtlijn en de *guidance documents* van de EFSA bieden onvoldoende duidelijkheid. Het juridisch kader biedt geen heldere houvast welk risiconiveau leidend is en hoe dit risiconiveau eventueel zou kunnen worden vastgesteld. Gezien de harmonisatiedoelstelling van de richtlijn is het nodig om inzicht te krijgen in uitwerking van het risiconiveau in andere lidstaten.

3. Opvattingen van stakeholders over aanvaardbaar risico

3.1 Overzicht van opvattingen

Dit hoofdstuk beschrijft de argumenten, overwegingen en bedenkingen van stakeholders die uit de interviews en de bijeenkomsten naar voren kwamen. We vatten de opvattingen van stakeholders samen aan de hand van de volgende observaties:

- De overgrote meerderheid van de respondenten vindt dat de belofte van gentherapie het nemen van een (iets) groter milieurisico rechtvaardigt.
- Tegelijkertijd erkennen vrijwel alle respondenten dat het afwegen van gezondheidswinst tegen milieurisico is als appels met peren vergelijken.
- Voor enkele respondenten is niet duidelijk of het huidige wettelijk kader ruimte biedt om andere aspecten dan de milieurisico's te beoordelen.
- Sommige respondenten zien de keuze om gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan als een principiële koerswijziging ten opzichte van de uitgangspunten van het Nederlandse milieubeleid.
- Meerdere respondenten wijzen erop dat een verruiming van de vergunningverlening vragen oproept over de toewijzing van verantwoordelijkheid voor milieurisico's.
- Alle respondenten bevestigen dat een zorgvuldige afweging van gezondheidswinst tegen milieurisico de betrokkenheid van uiteenlopende vormen van expertise vereist.

De volgende paragrafen gaan dieper in op elk van deze observaties.

3.2 De belofte van gentherapie rechtvaardigt een (iets) groter milieurisico

Uit de interviews en bijeenkomsten blijkt duidelijk dat het overgrote merendeel van de respondenten 'verwaarloosbaar klein risico' te beperkend vindt voor gentherapieonderzoek. De belofte van gentherapie voor de toekomstige behandeling van ziekten rechtvaardigt volgens de respondenten (ook degenen die in principe kritisch staan tegenover biotechnologische toepassingen) het nemen van een iets groter risico. Ze brengen daarbij verschillende argumenten naar voren. Ze zijn van mening dat het toestaan van gentherapieonderzoek bijdraagt aan meer kennis en innovatie. Die kennis kan uiteindelijk leiden tot een behandeling voor tot nog toe ongeneesbare aandoeningen zoals bepaalde vormen van kanker en kan bijdragen aan de verbetering van medische zorg in het algemeen. Naast de mogelijke gezondheidswinst voor patiënten noemen respondenten ook de positieve effecten voor het onderzoeks- en vestigingsklimaat en de internationale concurrentiepositie van Nederland op het gebied van medisch onderzoek en innovatie.

Wel heeft een aantal respondenten ook twijfels bij het vergunnen van gentherapieonderzoek met risico's die groter dan verwaarloosbaar klein zijn. Zo vragen ze zich af of de onzekere opbrengsten van het onderzoek het nemen van mogelijk onomkeerbare milieurisico's rechtvaardigen. Maar over het algemeen zien respondenten voldoende reden om de mogelijke vergunning van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's in ieder geval serieus in overweging te nemen.

Vasthouden aan verwaarloosbare risico's betekent dat de milieurisico's per definitie tot nul gereduceerd moeten worden. Meerdere respondenten vragen zich af in hoeverre de voorwaarde van verwaarloosbare risico's zich verhoudt tot andere relevante risico's, zoals de dagelijkse risico's waar we onszelf aan blootstellen – of het risico om het onderzoek niet uit te voeren. Ze geven aan dat de onzekerheden rond biotechnologie niet meer dezelfde zijn als in de jaren '90, toen de ggo-regelgeving tot stand kwam. Gegeven de grote onzekerheden in die tijd was het logisch om een strikte benadering van het voorzorgsprincipe te hanteren: omdat de veiligheid van nieuwe toepassingen niet onomstotelijk bewezen kon worden, was het begrijpelijk dat alles in het werk gesteld moest worden om de mogelijke kans op onomkeerbare effecten voor mens en milieu tot nul te reduceren.

Inmiddels is er veel meer kennis over de rol van het genoom in het functioneren van organismen en in de veiligheid van biotechnologische toepassingen. Dat betekent niet dat de milieurisicobeoordeling overbodig wordt: vanwege de onomkeerbaarheid van mogelijke milieueffecten blijft voorzichtigheid geboden. Maar het maakt wel een meer proportionele benadering van de milieurisicobeoordeling mogelijk. Naast de vraag of bepaalde effecten kunnen optreden, is daarin de vraag naar de waarschijnlijkheid van het optreden van dat effect relevant.

Het onderstaande kader geeft een opsomming van de argumenten voor en tegen het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico die uit de interviews en bijeenkomsten naar voren kwamen.²⁴

Argumenten voor het toestaan van aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek

- Het toestaan van het onderzoek leidt mogelijk tot gezondheidswinst voor patiënten.
- Het leidt tot meer kennis en innovatie die uiteindelijk kunnen leiden tot een behandeling voor de aandoening (en mogelijk andere aandoeningen) en de verbetering van medische zorg in het algemeen.
- Het onderzoek in Nederland houden, vergroot de toegankelijkheid van de toekomstige behandeling voor Nederlandse patiënten.
- Het is onethisch om patiënten de kans op een behandeling te ontfeggen.
- De beoogde gentherapie leidt tot een betere levensverwachting en kwaliteit van leven, en verlaging van de zorgkosten.
- Het verbetert het onderzoeksklimaat in Nederland.
- Het verbetert de concurrentiepositie van Nederland op het gebied van medisch onderzoek en innovatie ten opzichte van landen als de VS en China, waar klinisch onderzoek naar gen- en celtherapie volop in beweging is.
- Het verbetert het vestigingsklimaat in Nederland en voorkomt een mogelijke vlucht van onderzoekers en bedrijven naar landen waar het onderzoek wel is toegestaan.
- De beschikbaarheid van de toekomstige behandeling in Nederland vergroot de open strategische autonomie van Nederland.

²⁴ Overigens is dit overzicht uitdrukkelijk bedoeld om een beeld te geven van de verschillende opvattingen 'uit het veld', ongeacht de geldigheid of het relatieve gewicht van de argumenten. De inhoudelijke beoordeling en weging van de argumenten zou om een andere vorm van analyse vragen (zoals bijvoorbeeld morele oordeelsvorming) die verder gaat dan onze bedoeling om de posities van stakeholders in kaart te brengen.

- Het vasthouden aan verwaarloosbaar klein risico is niet proportioneel aan de kansen die het onderzoek biedt. De kleine milieurisico's staan niet in verhouding tot andere risico's die we in het dagelijks leven lopen (denk aan verkeersdeelname of blootstelling aan fijnstof, maar ook aan bestaande dierziekten).
- De Nederlandse regelgeving is te strikt ten opzichte van omringende landen.
- Niet toestaan van het onderzoek kan leiden tot een verlies van publiek vertrouwen in de overheid, omdat niet gewerkt wordt aan behandelingen die in andere landen wel zijn toegestaan.
- Het garandeert de kwaliteit van het onderzoek, die lager zou zijn als het onderzoek uitgevoerd wordt in landen waar het toezicht op de uitvoering van mindere kwaliteit is ('houd het hier, dan houd je het onder controle').
- Het voorkomt onnodige blootstelling van patiënten. Als het onderzoek wordt uitgevoerd in landen waar negatieve resultaten van klinische proeven mogelijk niet gedeeld worden, dan komt essentiële kennis niet beschikbaar.
- Het onderzoek heeft een hogere kans van slagen dan in andere landen, omdat Nederland een goed gedefinieerde patiëntenpopulatie heeft.
- Het voorkomt gentherapie-toerisme, waarbij mensen voor een behandeling naar het buitenland gaan en vervolgens weer - zonder monitoring - naar Nederland terugkeren, met dezelfde risico's tot gevolg.

Argumenten tegen het toestaan van aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek

- De opbrengsten van het onderzoek zijn te onzeker om de milieurisico's te rechtvaardigen; de resultaten kunnen tegenvallen. De gezondheidswinst is onduidelijk in dit vroege stadium van onderzoek. De risico's zijn weliswaar gering, maar de mogelijke effecten zijn onomkeerbaar.
- De mogelijke opbrengsten voor een kleine groep patiënten rechtvaardigen de risico's voor de volksgezondheid niet.
- De inperkende maatregelen die nodig zijn om de milieurisico's te minimaliseren leiden tot een te hoge belasting voor de proefpersonen.
- Het toestaan van onderzoek met aanvaardbaar risico leidt tot precedentwerking: het zet de deur open om onderzoeken met hogere risico's toe te staan.
- Het gebruik van dierpathogenen als uitgangsvirus leidt tot onacceptabele economische en bedrijfsrisico's voor de agrarische sector.
- De mogelijke gezondheidswinst voor een kleine groep patiënten weegt niet op tegen de mogelijk negatieve effecten op de gezondheid en het welzijn van landbouwdieren en wilde dieren.
- De behandeling zou aangewend kunnen worden voor andere doelen dan oorspronkelijk beoogd (*misuse / dual use*).
- De uitgaven die gemoeid zijn met het onderzoek kunnen beter besteed worden aan andere interventies met een duidelijkere opbrengst en lagere risico's.

Tegelijkertijd geven alle respondenten, gevraagd naar de praktische uitwerking van de afweging, ook direct aan hoe lastig het is om de afweging tussen de mogelijke gezondheidswinst voor patiënten en de milieurisico's in de praktijk te maken. Ze noemen een scala van praktische, juridische, morele en beleidsmatige bedenkingen die de concrete realisatie van een afwegingskader voor aanvaardbaar risico aanzienlijk bemoeilijken. Die bedenkingen bespreken we in de volgende paragrafen.

3.3 Gezondheidswinst en milieurisico: appels met peren vergelijken

In praktische zin vragen de respondenten zich af hoe de voordelen van het onderzoek op een objectieve manier tegen de nadelen afgewogen kunnen worden. Het afwegingskader van de COGEM beoordeelt de aanvaardbaarheid van het milieurisico van een aanvraag voor gentherapieonderzoek door de gezondheidswinst en wetenschappelijke relevantie van het onderzoek af te wegen tegen het milieurisico en de indirecte maatschappelijke effecten daarvan (zie figuur 2 uit de COGEM-signalering hieronder). Maar een kosten-batenanalyse is al heel complex als alleen naar de patiënt gekeken wordt, laat staan als de mogelijke gezondheidswinst van patiënten tegen het milieurisico voor de algemene bevolking, dieren en het leefmilieu afgewogen moet worden.

Figuur 2: Overzicht afwegingselementen uit de COGEM-signalering (blz. 37).



Die afweging wordt nog verder bemoeilijkt door de grote onzekerheden over de ernst van het effect en de grootte van de kans van de risico's. Dat geldt vooral voor de indirecte maatschappelijke impact van het milieurisico: hoe ver moet die analyse gaan? Wat moet meegenomen worden als indirecte impact, en hoe bepaal je het gewicht van die impact in de afweging? En hoe kom je tot een weloverwogen besluit over de aanvaardbaarheid van het milieurisico als er zoveel onbekende factoren zijn?

3.4 Is er ruimte in het wettelijk kader voor een kosten-batenafweging?

Enkele respondenten stellen dat het huidige wettelijke kader geen ruimte biedt om andere aspecten dan het milieurisico te beoordelen in de milieurisicobeoordeling. Het afwegingskader van de COGEM neemt ethische en maatschappelijke aspecten mee in de beoordeling van de aanvaardbaarheid van het milieurisico, maar het is niet geheel duidelijk of Richtlijn 2001/18/EC daar de ruimte toe biedt. Als die ruimte er niet is, dan is een verruiming van de Nederlandse ggo-vergunningverlening in principe niet mogelijk.

3.5 Aanvaardbaar risico toestaan is een koerswijziging van milieubeleid

Enkele respondenten merken op dat het toestaan van aanvaardbaar risico een principiële koerswijziging is ten opzichte van de uitgangspunten van het Nederlandse veiligheidsbeleid. Dat veiligheidsbeleid is altijd gericht geweest op het streven om tot verwaarloosbaar klein risico te komen, met als uitgangspunt om geen milieubelasting door te geven aan toekomstige generaties. De keuze om onderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan, wijkt af van dat beginsel. Het is dus een koerswijziging ten opzichte van het heersende veiligheidsbeleid. Dat besluit moet niet lichtvoetig genomen worden, ook al kunnen er redenen zijn om een bepaalde mate van risico te accepteren.

3.6 De toewijzing van verantwoordelijkheid voor milieurisico's

Meerdere respondenten geven aan dat een verruiming van de regelgeving vragen oproept over de toewijzing van verantwoordelijkheid. Onder de huidige regelgeving is I&W eindverantwoordelijk voor eventuele negatieve effecten als gevolg van het milieurisico. In hoeverre strookt het nemen van grotere risico's in het belang van medisch onderzoek en innovatie met de primaire taakverantwoordelijkheid van I&W voor de veiligheid van biotechnologie? De verantwoordelijkheid voor het nemen van aanvaardbaar risico zou volgens deze respondenten niet alleen bij I&W moeten liggen. Vanwege het belang voor onderzoek en innovatie en voor de volksgezondheid zouden VWS en OCW medeverantwoordelijkheid kunnen nemen voor het besluit om de vergunning te verlenen.

Sommigen geven aan dat de aanvrager ook verantwoordelijkheid draagt voor de milieurisico's van het onderzoek (hier wordt waarschijnlijk verantwoordelijkheid in morele zin bedoeld,

want het is de vraag in hoeverre de aanvrager juridische verantwoordelijkheid draagt nadat de vergunning is verleend).²⁵

Andere respondenten benaderen de vraag van verantwoordelijkheid andersom: zij vragen zich af wie bepaalt welke risico's aanvaardbaar zijn. Is het geoorloofd om een kleine groep experts te laten besluiten over milieurisico's die iedereen aangaan? Zij pleiten daarom voor brede publieke inspraak in de besluitvorming (hoewel anderen van mening zijn dat het overleg een Poolse landdag wordt als alle denkbare partijen bij de afweging worden betrokken).

3.7 Een kosten-batenafweging vraagt om brede expertise

Alle respondenten bevestigen dat een zorgvuldige afweging vraagt om de betrokkenheid van uiteenlopende vormen van expertise. Daarbij worden de specialismen die de COGEM-signalering ook al noemt (zie blz. 52 van de signalering) door de respondenten aangevuld met bredere maatschappelijke expertise. Vanwege de inherent kwalitatieve (en deels subjectieve) aard van de kosten-batenafweging benadrukken meerdere respondenten het belang van een bredere samenstelling van de beoordelingscommissie en van een proces voor publieke inspraak in het besluit, zodat de besluitvorming gedragen is. Ze gaven daarbij voorbeelden van commissies uit andere beleidsterreinen die ook kosten-batenafwegingen maken. Zo maakt de CCMO een kosten-batenafweging aan de hand van een gestructureerde risicoanalyse. De Noorse adviesraad voor biotechnologie (*Biotechnologirådet*) stelde in 2018 een 'vooruitziend' regelgevingskader voor biotechnologie voor, waarin de aard van de genetische wijzigingen bepalend is voor de snelheid van de milieurisicobeoordeling: minder ingrijpende genetische wijzigingen maken een lichtere beoordeling mogelijk.²⁶

Enkele respondenten stellen daarom voor om de Commissie biotechnologie bij dieren als uitgangspunt te nemen. Deze commissie boog zich over vragen van vergelijkbare complexiteit en bestond uit 7 mensen, inclusief ethici en onderzoekers. Andere respondenten merken echter op dat er ook kritiek op deze commissie is geweest.

Het onderstaande kader geeft een opsomming van alle vormen van expertise die door respondenten genoemd zijn (waarbij werd opgemerkt dat de lijst met betrokkenen per casus zal verschillen, al naar gelang de aard van het onderzoek, de aandoening, het uitgangsvirus en de mogelijke effecten).

In hoofdstuk 5 komen we terug op de benodigde expertise voor een eventuele commissie aanvaardbaar risico. We beschrijven daar ook een model voor besluitvorming dat tot stand kwam op basis van de suggesties die tijdens de interviews en stakeholderbijeenkomsten zijn gedaan.

²⁵ De laatste jaren lijkt wel een verschuiving op te treden in opvattingen over de juridische verantwoordelijkheid van bedrijven. Bedrijven als Chemours en Tata Steel zijn onlangs aansprakelijk gesteld voor milieuschade ondanks het feit dat ze in bezit waren van de juiste milieuvergunningen. De opvatting lijkt hier te zijn dat de verantwoordelijkheid van bedrijven niet ophoudt bij het verkrijgen van de vergunning.

²⁶ [The Norwegian Biotechnology Council - A forward-looking regulatory framework for GMO](#)

Expertise die volgens respondenten nodig is voor een zorgvuldige afweging

- Apothekers
- Artsen
- BGGO
- Clinici (specialisten op het gebied van de aandoening, eventueel ook uit het buitenland)
- CCMO
- COGEM
- Consumentenorganisaties
- Dierenartsen
- Ecologen
- Economen
- Epidemiologen
- Ethici
- Evolutiebiologen
- Filosofen
- Gentherapie-experts (kan gecombineerd worden: iemand die verstand heeft van gentherapievectoren in combinatie met klinische toepassingen)
- Gezondheidsraad
- Infectieziektebestrijders
- Internationale contacten
- Jurist
- Klinisch farmacoloog (om preklinisch onderzoek te duiden)
- KWF
- Landbouwdeskundigen (veeteelt)
- LNV
- Maatschappelijke stakeholders
- Medici (om de baten in te schatten)
- Medisch onderzoekers (niet de aanvrager zelf)
- Oncologen
- Patiëntenverenigingen
- Patiëntvertegenwoordigers
- Pluimveesector
- Populatiebiologen
- Raad voor Volksgezondheid en Samenleving
- Risicobeoordelaars
- RIVM
- Techniekfilosofen
- Theologen
- Verzekeraars
- Virologen
- VWS

4. Vergunningverlening voor gentherapieonderzoek in andere landen

4.1 Aanvullende interviews met internationale experts

Hoe verhoudt de notie van aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek zich tot de ggo-vergunningverlening in andere landen? Die vraag kwam zowel in de voorbereiding als in de interviews en bijeenkomsten vaak naar voren, om verschillende redenen. Ten eerste wordt de ggo-vergunningverlening in grote mate bepaald door Europese regelgeving. Een beter beeld van de verschillende interpretaties van die regelgeving in andere EU-landen kan licht werpen op de Nederlandse situatie. Hoe wordt de afweging in die landen gemaakt? En welke mate van risico accepteert men daarbij? Ten tweede houden milieurisico's niet op bij de grens. Nederlandse beslissingen over de aanvaardbaarheid van milieurisico's hebben dus mogelijk gevolgen voor omliggende landen. En andersom: de toelaatbaarheid van gentherapieonderzoek in andere landen (in Europa en daarbuiten) is van invloed op het onderzoeks- en vestigingsklimaat en de kwaliteit van medische zorg in Nederland.

Daarom zijn aanvullende interviews gehouden met personen die betrokken zijn bij de ggo-vergunningverlening in Duitsland, Italië, België, Oostenrijk, het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk. Dit is slechts een steekproef, maar geeft wel een beeld van de verschillende beoordelingsregimes in andere Europese landen. De respondenten zijn gevraagd naar:

- de procedures voor vergunningverlening voor gentherapieonderzoek in het betreffende land,
- de wijze van beoordeling van de milieurisico's,
- de mate waarin een afweging plaatsvindt tussen de milieurisico's en de mogelijke baten van het onderzoek,
- de toelaatbaarheid van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico ten opzichte van de Europese regelgeving, en
- de relatie van mogelijke Nederlandse aanpassingen in de regelgeving tot bredere Europese ontwikkelingen zoals de herziening van de farmawetgeving.

4.2 Procedures voor ggo-vergunningverlening

4.2.1 België

In België valt gentherapie in bepaalde gevallen onder de regelgeving voor IG (zoals bij *ex vivo* gentherapie en bij het gebruik van bekende vectoren waarbij het milieurisico verwaarloosbaar klein wordt geacht), en in andere gevallen onder IM (bijvoorbeeld bij *in vivo* gentherapie, of bij onbekende of risicovolle vectoren).²⁷ Als vrijlating van het ggo in het milieu denkbaar is zoals bij *in vivo* gentherapie, dan wordt het onderzoek als IM beschouwd, ongeacht de vraag of de vector zich kan vermenigvuldigen.

²⁷ Een uitgebreide beschrijving van de ggo-regelgeving in België is te vinden op de [Belgian Biosafety Server](#).

De Dienst Bioveiligheid en Biotechnologie (SBB) van Sciensano beoordeelt de risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu van activiteiten met ggo's.²⁸

Toelating onder IM is een intensievere procedure dan IG. Bij IM werkt de SBB samen met de Adviesraad voor Bioveiligheid (ARB). De ARB bestaat uit vertegenwoordigers van de federale en regionale ministers voor Landbouw, Volksgezondheid, Arbeid en Wetenschapsbeleid. De ARB wordt bijgestaan door externe wetenschappelijke deskundigen uit de academische wereld en door de SBB.²⁹ Soms zijn meerdere vragenrondes nodig om tot evaluatie van de milieurisico's te komen.

De SBB brengt advies uit over de milieurisico's. De beoordeling van de risico's voor de patiënt ligt in handen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.³⁰ De vergunningverlening voor klinische proeven wordt verleend door de minister van Volksgezondheid en de minister van Leefmilieu. Het is mogelijk dat de minister het advies van de SBB niet volgt. Er moeten dan wel zwaarwegende argumenten zijn om de beslissing niet te volgen.

Voor zover bekend is het nog niet voorgekomen dat de milieurisico's van een klinische proef zijn beoordeeld als groter dan verwaarloosbaar klein.

4.2.2 Frankrijk

In Frankrijk valt gentherapieonderzoek onder IG of onder IM, afhankelijk van de toepassing. *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM)³¹ beoordeelt onderzoeks aanvragen voor klinische proeven met ggo's. Als de vector onbekend is, wordt *Le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM* (CEUCO)³² geraadpleegd. Deze commissie van experts beoordeelt het risico op verspreiding van het ggo door de patiënt.³³

Als er een risico is dat het ggo zich in het milieu verspreidt, dan valt de proef onder IM. In dat geval beoordeelt *L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (ANSES)³⁴ de milieurisico's. Voor zover bekend is er nog geen aanvraag geweest voor een IM-vergunning met meer dan verwaarloosbare risico's. Het is dus ook niet duidelijk hoe ANSES zou oordelen over de eventuele aanvaardbaarheid van milieurisico's. De kans op verspreiding van het ggo in het milieu zou voor ANSES wel een reden kunnen zijn om de aanvraag niet goed te keuren, of ten minste strenge inperkende maatregelen voor de patiënt voor te stellen.

Overigens wordt bij IG door ANSM wel een kosten-batenafweging gemaakt voor de patiënt, zoals de CCMO dat in Nederland doet.

²⁸ <https://www.bioveiligheid.be/content/sbb-taken-en-activiteiten>

²⁹ <https://www.bioveiligheid.be/content/de-adviesraad-voor-bioveiligheid-missies-en-werking>

³⁰ <https://www.fagg-afmps.be/nl>

³¹ [ANSM](#)

³² [CEUCO](#)

³³ Overigens leidt de constatering dat *shedding* plaatsvindt niet automatisch tot de conclusie dat het onderzoek onder IM beoordeeld moet worden. Ook de specificiteit en de kans op overleving van de vector speelt een rol in die afweging.

³⁴ [ANSES](#)

4.2.3 Verenigd Koninkrijk

In het Verenigd Koninkrijk wordt van geval tot geval beoordeeld of een gentherapieonderzoek onder IG of IM valt. Als het onderzoek 'biologisch ingeperkt' is, dan valt de aanvraag onder IG (proeven die niet in een ingeperkte ruimte plaatsvinden kunnen ook als biologisch ingeperkt beoordeeld worden, en dus onder IG beoordeeld worden. Dat is bijvoorbeeld het geval als de vector zich niet kan vermenigvuldigen). Als er onvoldoende bewijs is voor biologische inperking, dan valt de aanvraag onder IM. Het is aan de aanvrager om te bepalen of een aanvraag onder IG of IM ingediend kan worden.

Het *Department for Environment, Food & Rural Affairs* (DEFRA)³⁵ beoordeelt IM-aanvragen. DEFRA wordt daarin bijgestaan door de *Advisory Committee on Releases to the Environment* (ACRE).

Het is mogelijk dat een vergunning wordt verleend voor een klinische proef waarvan de milieurisico's niet verwaarloosbaar klein zijn. Zo is een vergunning afgegeven voor een klinische proef met een Covid-19-vaccin waarvan de milieurisico's niet verwaarloosbaar klein waren. In dat geval worden wel aanvullende maatregelen vereist, en vindt monitoring plaats.

De mogelijke voordelen van de klinische proef worden afgewogen tegen de risico's voor mens en milieu. Het staat niet bij voorbaat vast dat een vergunningaanvraag voor een klinische proef met replicatiecompetente vectoren afgekeurd zou worden (dit is een hypothetische discussie, want die aanvraag heeft zich nog niet voorgedaan). Het zal afhangen van de mate waarin de aanvrager voldoende maatregelen heeft genomen om de mogelijk risico's te mitigeren. Er zal een goede inschatting moeten komen van de mogelijke verspreiding in het milieu en de gevolgen daarvan. Ook zullen waarschijnlijk aanvullende maatregelen nodig zijn, zoals het vermijden van contact met personen met een slecht functionerend immuunsysteem.

4.2.4 Duitsland

Vergunningaanvragen voor gentherapieonderzoek vallen in Duitsland altijd onder IM. Het Paul Ehrlich Instituut (PEI)³⁶, dat valt onder het gezondheidsministerie, verleent de vergunning. Voor de autorisatie voor doelbewuste introductie in het milieu consulteert het PEI het *Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* (BVL). BVL maakt een inschatting van de milieurisico's, en kan in geval van twijfel aanvullende vragen stellen aan de aanvrager.

Tot op heden zijn geen aanvragen ingediend waarvan het milieurisico problematisch was. Eventuele milieurisico's zijn – eventueel na aanvullende maatregelen zoals insluiting van de patiënt of desinfectie van de ontlasting – tot nog toe steeds als aanvaardbaar beoordeeld. Bij de beoordeling van de milieurisico's wordt voor zover bekend de term '*acceptable risk*' uit Richtlijn 2001/18 gehanteerd, en niet '*negligible risk*'.

³⁵ <https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs>

³⁶ <https://www.pei.de/EN/home/home-node.html>

4.2.5 Oostenrijk

In Oostenrijk wordt gentherapieonderzoek gezien als IM. In het verleden was er aparte regelgeving voor somatische gentherapie. Die regelgeving was vastgelegd in de *Gentechnikgesetz* van 1995. Maar in 2004 is onder andere een milieurisicobeoordeling in de wet opgenomen in navolging van Richtlijn 2001/18/EC. Het *Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen* (BASG)³⁷ is de bevoegde instantie voor de vergunningverlening voor klinische proeven. De milieurisicobeoordeling wordt gedaan door de *Kompetenzstelle Gentechnik* van het *Bundesministerium Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz*.³⁸

De meeste aanvragen betreffen CAR T-celtherapie. De milieurisico's van deze toepassing zijn verwaarloosbaar omdat de cellen niet in het milieu kunnen overleven. Er zijn ook aanvragen bekend van klinische proeven met virussen, onder andere Vesicular Stomatitis Virus. In die gevallen wordt beoordeeld in hoeverre het virus in het milieu kan overleven, of het virus replicatiecompetent is en of het zou kunnen recombineren met wildtype-virussen. De gebruikte virussen zijn echter doorgaans verzwakte virussen. In die gevallen wordt het risico als aanvaardbaar beoordeeld. Aanvullende maatregelen zijn veelal vereist, zoals de inactivatie van gebruikte materialen voor transport naar de afvalverwerker, insluiting van de patiënt en monitoring van *shedding*. Voor Adeno-associated virussen (AAV) geldt een lichtere beoordeling.

Voor zover bekend hebben zich geen aanvragen met replicatiecompetente virussen voorgedaan. Vermoedelijk zou de beoordelaar in dit geval geen vergunning verlenen, maar dat is niet helemaal duidelijk omdat het een hypothetisch geval is. In ieder geval zou de beoordelaar strenge maatregelen eisen alvorens een vergunning te verlenen. De patiënt zou het ziekenhuis niet mogen verlaten.

Er vindt geen kosten-batenafweging plaats bij de milieurisicobeoordeling. De medische beoordeling door de BASG staat los van de milieurisicobeoordeling.

Gevraagd naar de *Pharmaceutical Strategy* geeft de geïnterviewde aan dat Europese harmonisatie een goede ontwikkeling is. De verschillen in de milieurisicobeoordeling tussen lidstaten is verwarrend. Het is wel de vraag in hoeverre de EMA straks beschikt over de juiste competenties om de milieurisicobeoordeling uit te voeren, en of er voldoende capaciteit is om alle vragen van aanvragers uit de lidstaten te beantwoorden.

4.2.6 Italië

In Italië valt gentherapieonderzoek onder IG, tenzij er significante *shedding* is. Dan wordt het onderzoek onder IM beoordeeld. Het gezondheidsministerie behandelt vergunningaanvragen.

Voor zover bekend zijn er geen aanvragen geweest waarbij de milieurisico's groter dan verwaarloosbaar klein waren. Maar in het algemeen is een bepaalde mate van risico aanvaardbaar (ook meer dan verwaarloosbaar klein), zolang aanvullende maatregelen worden genomen.

³⁷ <https://www.basg.gv.at/>

³⁸ <https://www.sozialministerium.at/>

4.3 Bevindingen

4.3.1 Verschillen in de regelgeving

De interviews laten zien dat er merkbare verschillen zijn in de wijze waarop de ggo-vergunningverlening in de verschillende landen is geïmplementeerd. In sommige lidstaten worden onderzoeksaanvragen voor gentherapie altijd als IG beschouwd. In 10 landen vallen ze altijd onder IM, zoals in Nederland. En in een aantal landen kan de onderzoeksaanvraag net als in België, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk onder een van beide regimes vallen, afhankelijk van de specifieke toepassing.³⁹

Een vergelijking tussen landen wordt verder bemoeilijkt omdat er verschillende termen gehanteerd worden. Zo was het voor de meeste respondenten niet helemaal duidelijk hoe de Nederlandse term verwaarloosbaar klein risico (vertaald als *'negligible risk'*) begrepen moet worden. Het lijkt erop dat 'verwaarloosbaar' milieurisico niet in alle landen een expliciete voorwaarde voor een IM-vergunning is. In plaats daarvan beoordeelt men doorgaans op de term *'acceptable risk'* die ook in Richtlijn 2001/18 genoemd wordt. Daarmee lijkt de discussie rond het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico vooral een Nederlands vraagstuk.

4.3.2 Onduidelijk of 'aanvaardbaar risico' aanvaardbaar is

De bespreking van de toelating van gentherapieonderzoek met meer dan verwaarloosbare risico's was in alle interviews hypothetisch, omdat de situatie zich volgens de respondenten nog niet had voorgedaan. Mede daarom was het voor de respondenten niet geheel duidelijk of een vergunning voor gentherapieonderzoek met geringe maar aanvaardbare risico's in hun land verleend zou kunnen worden.

Gevraagd naar de haalbaarheid van een kosten-batenafweging benadrukken de internationale respondenten, net als hun Nederlandse collega's, hoe moeilijk het is om de klinische voordelen af te wegen tegen het milieurisico. Daarbij geven sommigen aan dat die afweging tot op zekere hoogte wel plaatsvindt. Er zijn geen voorbeelden van landen waarin een kosten-batenafweging expliciet onderdeel is van de beoordeling. Maar in verschillende landen lijkt wel een (al dan niet impliciete) afweging van de voor- en nadelen plaats te vinden. De bevoegde instanties nemen de verwachte voordelen van het onderzoek tot op zekere hoogte mee in de beoordeling. Het is dus denkbaar dat een vergunning verleend wordt voor veelbelovend gentherapieonderzoek waarvan het milieurisico in Nederland niet als 'verwaarloosbaar klein' gezien zou worden (en in het huidige regime dus per definitie geen vergunning zou krijgen), al is dat, zoals gezegd, tot nog toe een hypothetische discussie.

Een van de respondenten merkte daarbij op dat de specifieke invulling van een term als 'verwaarloosbaar' risico uiteindelijk ook een kwalitatief oordeel is. De interpretatie daarvan kan van land tot land verschillen. Om die reden zou het interessant kunnen zijn om de fictieve

³⁹ Een uitgebreide omschrijving van de ggo-regelgeving in de verschillende Europese landen is te vinden op GeneTherapyNet.com.

casus die in deze verkenning gebruikt is (zie bijlage B) voor te leggen aan milieurisicobeoordelaars in de verschillende landen. Dit kan licht werpen op de vraag hoe de beoordeling tot stand komt, en of verschillen in de beoordeling tot verschillende uitkomsten kunnen leiden.

4.3.3 Relatie tot bredere Europese ontwikkelingen

Een andere vraag aan de internationale respondenten was hoe mogelijke Nederlandse aanpassingen in de regelgeving zich verhouden tot bredere Europese ontwikkelingen zoals de herziening van de farmawetgeving. Op 26 april jl. heeft de Europese Commissie een voorstel voor nieuwe farmawetgeving gepubliceerd. Dit voorstel streeft er ook naar om de vergunningsprocedure voor klinische proeven met geneesmiddelen die ggo bevatten te harmoniseren en te centraliseren.

De respondenten hadden geen duidelijke mening over de invloed van de herziening van de farmawetgeving op de Nederlandse discussie. Ze gaven wel aan dat de *Pharmaceutical Strategy* nationale procedures voor de IM-vergunningverlening uiteindelijk overbodig zou kunnen maken als die verantwoordelijkheid bij de EMA wordt ondergebracht. Maar ze hadden geen duidelijk beeld van de precieze invulling of de termijn waarop dat zou gebeuren.

Meerdere respondenten benadrukten wel dat een besluit om aanvaardbaar risico toe te staan eigenlijk op Europees niveau genomen zou moeten worden, omdat de mogelijke risico's niet tot de landsgrenzen beperkt blijven (een van hen stelde voor dat de EFSA hierin een rol zou kunnen spelen). Ze gaven daarbij aan dat de bereidheid om aanvaardbare risico's toe te staan aanzienlijk kleiner kunnen zijn in landen die kampen met dierziekten zoals vogelgriep.

5. Conclusies

5.1 Wat zeggen de bevindingen over het toestaan van aanvaardbaar risico?

De vorige hoofdstukken brachten de juridische, maatschappelijke en beleidsmatige overwegingen bij het al dan niet toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's in kaart en verkenden de internationale regelgeving. In dit hoofdstuk verkennen we wat die bevindingen zeggen over de haalbaarheid en gevolgen van een kosten-batenafweging in de milieurisicobeoordeling bij gentherapieonderzoek:

- Paragraaf 5.2 concludeert dat het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's gewenst en in principe mogelijk is;
- Paragraaf 5.3 beargumenteert dat de keuze om aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek toe te staan uiteindelijk een politieke keuze is, en motiveert waarom een kosten-batenafweging in de milieurisicobeoordeling nadere uitwerking verdient;
- Paragraaf 5.4 doet suggesties voor de mogelijke procedurele inbedding van een kosten-batenanalyse in de ggo-vergunningverlening *als* de keuze gemaakt wordt om gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan. We schetsen een model voor besluitvorming in drie fasen dat gebaseerd is op de inzichten die de respondenten tijdens de interviews en bijeenkomsten met ons gedeeld hebben.

5.2 Aanvaardbaar risico: gewenst en mogelijk?

De verkenning van opvattingen uit het veld laat zien dat voor het overgrote merendeel van de respondenten de belofte van gentherapie het nemen van een iets groter risico rechtvaardigt. De juridische verkenning lijkt daarnaast aan te geven dat het toestaan van aanvaardbaar risico juridisch mogelijk is. De verkenning van de ggo-vergunningverlening in andere landen lijkt aan te geven dat het in ieder geval in sommige andere landen mogelijk is om gentherapieonderzoek met meer dan verwaarloosbare risico's toe te staan. Dit brengt ons tot de conclusie dat het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's gewenst en in principe mogelijk is.

Wel zijn hier enige kanttekeningen op zijn plaats: ten eerste geeft de juridische verkenning geen definitief uitsluitsel. Nader onderzoek is nodig om scherper vast te stellen hoe het besluit om aanvaardbaar risico toe te staan zich precies verhoudt tot Nederlandse en Europese wet- en regelgeving, en welke aanpassingen in de regelgeving en het proces van vergunningverlening nodig zijn.

Ten tweede is het mogelijk dat een nadere uitwerking van een verruiming van de regelgeving leidt tot nieuwe bezwaren. De respondenten gaven ook al aan dat er nog veel vragen en onzekerheden zijn rond de afweging van de kosten en de baten van gentherapieonderzoek. Vooral de indirecte maatschappelijke effecten van de milieurisico's zijn moeilijk te bepalen. Het blijft dus appels met peren vergelijken. Om die reden kan hun bereidheid om grotere milieurisico's te aanvaarden het best opgevat worden als: 'ja, mits': ze kunnen zich vinden in de verruiming van de regelgeving op voorwaarde dat een aantal onzekerheden over de

mogelijke milieueffecten en de gezondheidswinst wordt weggenomen (zie ook het verslag van de stakeholdersbijeenkomst in bijlage D).

Ten derde kunnen er maatschappelijke bezwaren zijn die in de interviews niet naar voren zijn gekomen. Weliswaar hebben we een ruime selectie van respondenten uit het brede stakeholderveld geïnterviewd, maar de meesten waren wel direct betrokkenen bij het biotechnologiebeleid. Partijen die verder van het biotechnologiebeleid en -onderzoek af staan, zijn veelal onbekend met het onderwerp. Gentherapieonderzoek wordt niet snel in verband gebracht met bredere milieurisico's. De interviewrespondenten waren verdeeld over de vraag naar de maatschappelijke waardering voor het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico. Enerzijds lijkt er meer maatschappelijke acceptatie te zijn van medische toepassingen van biotechnologie dan voor landbouwtoepassingen. Anderzijds is de maatschappelijke reactie sinds corona moeilijk voorspelbaar: bepaalde groepen zijn fel gekant tegen medische toepassingen waarbij ggo's in het spel zijn. Eventueel zouden de posities van maatschappelijke partijen die niet in deze verkenning betrokken zijn geweest nader onderzocht kunnen worden aan de hand van breder publieksonderzoek. Maar het is wel de vraag in hoeverre dat vervolgonderzoek definitief uitsluitsel geeft. Mogelijk wordt de daadwerkelijke maatschappelijke acceptatie op aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek pas duidelijk op het moment dat zienswijzen op de eerste conceptvergunningen ingediend worden.

5.3 Toestaan van aanvaardbaar risico: een politieke keuze

Uiteindelijk is de keuze om de ggo-regelgeving te verruimen een politieke afweging. Het is een sprong in het diepe: de juridische en maatschappelijke consequenties zijn niet geheel te overzien.

We zijn ons ervan bewust dat de aanpassing van de regelgeving en de procedures voor de ggo-vergunningverlening veel tijd en denkwerk vergt. Tegelijkertijd zal het aantal aanvragen voor gentherapieonderzoek met aanvaardbare milieurisico's naar verwachting beperkt zijn. En op termijn zullen nationale procedures voor de ggo-vergunningverlening door de herziening van de Europese farmawetgeving waarschijnlijk komen te vervallen. Toch zijn we van mening dat de mogelijkheid om gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's toe te staan nadere uitwerking verdient. Ten eerste zijn de uitkomsten van de herziening van de farmawetgeving nog onzeker, en is niet te verwachten dat er op korte termijn definitieve besluiten worden genomen. Tot die tijd blijft de Nederlandse ggo-regelgeving van kracht (en het is zeker denkbaar dat in die tussenperiode aanvragen voor gentherapieonderzoek met meer dan verwaarloosbare risico's gedaan worden). Ten tweede kan de ervaring die in Nederland opgedaan wordt, voedend zijn aan de harmonisering van de Europese regelgeving. Ten derde dient de vormgeving van een kosten-batenafweging een breder belang dan gentherapieonderzoek alleen.

Door een proportionaliteitsafweging voor te stellen, stelt de COGEM-signalerings een onderliggende vraag die al veel langer speelt in het veiligheidsbeleid voor biotechnologie (en daarbuiten): wat betekent het om een kosten-batenafweging in veiligheidsbeleid in te voeren? Zijn we bereid om geringe, maar meer dan verwaarloosbare risico's toe te staan om de (onzekere) voordelen van onderzoek en innovatie te benutten? Die vraag roept enerzijds principiële bezwaren op. Veiligheid wordt in een kosten-batenafweging niet langer als

intrinsieke waarde gezien maar als randvoorwaarde: de mogelijke risico's voor mens en milieu worden immers per definitie afgewogen tegen de baten. Dat is een wezenlijke koerswijziging ten aanzien van het veiligheidsbeleid. Anderzijds dringt zich de vraag zich op in hoeverre 'veiligheid ten koste van alles' een houdbaar uitgangspunt is. Die principiële discussie wordt al een aantal jaar intensief gevoerd. De nadere uitwerking van een afwegingskader zou kunnen helpen om die discussie een stap verder te helpen.

5.4 Procedurele inbedding: besluitvorming in drie fasen

Als de keuze gemaakt wordt om gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico toe te staan, dan geven de inzichten die betrokkenen tijdens de interviews en bijeenkomsten met ons gedeeld hebben wel een beeld van de mogelijke procedurele inbedding. Op grond van onze bevindingen uit de juridische verkenning en uit de interviews stellen we voor om de milieurisicobeoordeling en de kosten-batenanalyse voor aanvaardbaar risico uit elkaar te halen. De besluitvorming zou in drie fasen kunnen verlopen:

1. Een milieurisicobeoordeling door BGGO, waarbij BGGO vaststelt of het milieurisico verwaarloosbaar, gering of groter dan gering is.
2. Een kosten-batenafweging door een nog op te richten Commissie Aanvaardbaar Risico
3. Het besluit voor de vergunningverlening door I&W, al dan niet in samenspraak met LNV, VWS, OCW en/of EZK.

Figuur 3 hieronder geeft deze fasen in de besluitvorming schematisch weer. We lichten deze fasen toe in de volgende paragrafen.

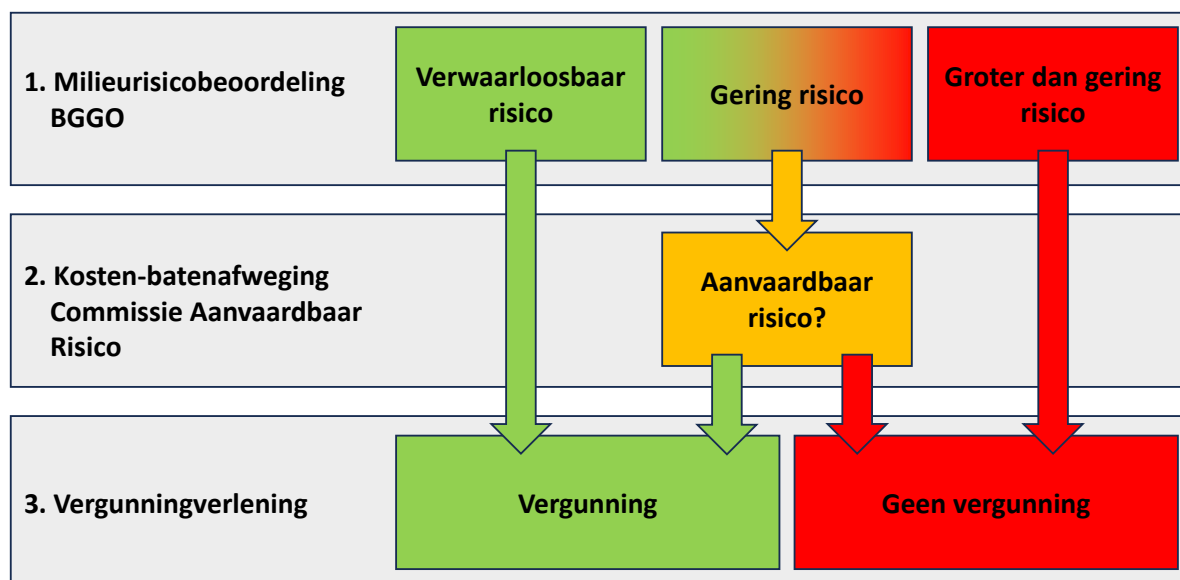
5.4.1 Fase 1: Milieurisicobeoordeling BGGO

De eerste fase in de besluitvorming is de milieurisicobeoordeling door BGGO (bijgestaan door de COGEM waar nodig) zoals die nu ook plaatsvindt. In de huidige procedure stelt BGGO echter alleen vast of het milieurisico (eventueel na het nemen van aanvullende maatregelen) verwaarloosbaar klein is. Als het milieurisico niet verwaarloosbaar klein is, adviseert BGGO om de vergunning niet te verlenen. In de voorgestelde procedure wordt BGGO ook gevraagd om vast te stellen of het milieurisico gering is. Dit is een nieuwe taak voor BGGO (omdat tot nog toe alleen aanvragen met verwaarloosbaar klein risico vergund zijn, is deze vraag nog niet eerder voorgekomen). Maar zoals in de juridische verkenning al is aangegeven, zijn verwaarloosbaar klein en gering risico beide kwantificeerbare grootheden. De procedure zou in overleg met BGGO nader bepaald moeten worden, maar in principe zou BGGO in staat moeten zijn om te oordelen of het risico gering is. De minister zal wel een grenswaarde voor gering risico moeten vaststellen, zodat BGGO het risico aan de hand van die grenswaarde kan beoordelen. Dit kan vastgelegd worden in een regeling of mogelijk *case-by-case* worden bepaald.

Als het risico groter dan gering is, dan kan geen vergunning verleend worden (het Besluit ggo stelt immers als wettelijke voorwaarde dat het risico gering is). Als het milieurisico gering is, dan zou een nog op te richten Commissie Aanvaardbaar Risico de aanvaardbaarheid van het risico aan de hand van een kosten-batenafweging kunnen bepalen. De reden om een aparte

commissie voor te stellen komt voort uit de juridische verkenning van de stappen in de milieurisicobeoordeling (zie paragraaf 3.2 hierboven). Door de milieurisicobeoordeling te scheiden van de kosten-batenafweging wordt BGGO niet verantwoordelijk gemaakt voor een oordeel dat buiten hun taakstelling en expertisegebied ligt. Tegelijkertijd wordt de kosten-batenafweging als aanvullende stap buiten de procedure voor de milieurisicobeoordeling gehouden. Met een aparte commissie kan ook de benodigde expertise samengebracht worden. Deze tweede fase in de besluitvorming wordt in de volgende paragraaf uitgewerkt.

Figuur 3: Schematische weergave van de besluitvorming over aanvaardbaar risico in drie fasen



5.4.2 Fase 2: Kosten-batenafweging door de Commissie Aanvaardbaar Risico

5.4.2.1 De Commissie Aanvaardbaar Risico als COGEM subcommissie?

De meest voor de hand liggende mogelijkheid voor de praktische invulling van deze commissie is om een subcommissie van de COGEM in te stellen. In de Wet milieubeheer is geregeld dat de COGEM bevoegd is om subcommissies in te stellen (art 2.34). In die subcommissie zouden leden van de subcommissies medisch-veterinair (ScMV) en ethische en maatschappelijke aspecten (ScEMA) zitting kunnen hebben. Afhankelijk van de casus kan aanvullende expertise in het overleg betrokken worden.

Er zijn ook redenen om de Commissie Aanvaardbaar Risico *niet* bij de COGEM onder te brengen. Ten eerste is het de vraag of de COGEM de juiste expertise in huis heeft om de kosten-batenafweging te maken (al is het mogelijk die expertise aan te trekken). Ten tweede zou rolverwarring kunnen optreden, omdat de COGEM ook al adviseert bij de milieurisicobeoordeling. Ten derde heeft de COGEM vooralsnog wettelijk gezien geen taak om te adviseren over de aanvaardbaarheid van milieurisico's. In art 2.27 van de Wet milieubeheer zijn de taken van de COGEM vastgelegd. Deze taken beslaan een adviserende taak over risico's voor mens en milieu betreffende handelingen met en vervaardiging van ggo's en daarmee samenhangende veiligheidsmaatregelen (lid 1) en een signalerende taak over ethische en

maatschappelijke aspecten van toepassingen van ggo's (lid 2). Uitbreiding van de taak van de COGEM behoeft een aanpassing van art 2.27 van de Wet milieubeheer. Een aanpassing van de wet kan alleen via de formele wettelijke procedure en niet met een ministeriële regeling.

Deze bezwaren gelden echter ook als een nieuwe commissie opgericht wordt. Ook het instellen van een nieuwe (advies-)commissie heeft een wettelijke grondslag en behoeft aanpassing van de wet, in het bijzonder de Wet milieubeheer.

5.4.2.2 Samenstelling van de commissie

De commissie die de kosten-batenafweging maakt, moet de benodigde expertise samenbrengen om een weloverwogen oordeel te vellen over de aanvaardbaarheid van het milieurisico (de suggesties van respondenten komen grotendeels overeen met de expertisegebieden die de COGEM-signalering noemt, zie paragraaf 6.2 op blz. 52 van de signalering).

De commissie moet enerzijds voldoende stakeholderperspectieven vertegenwoordigen om vertrouwen te wekken. Tegelijkertijd moet de commissie compact genoeg zijn om tot een oordeel te komen. Commissieleden zouden op persoonlijke titel moeten deelnemen. Ze hebben zitting in de commissie vanwege hun specifieke expertise en achtergrond, niet vanwege de institutionele belangen die ze vertegenwoordigen.

5.4.2.3 Het COGEM afwegingskader als model

De commissie kan gebruik maken van het afwegingskader van de COGEM om tot een oordeel te komen over de aanvaardbaarheid van het risico (zie figuur 3 hierboven). Dat afwegingskader biedt handvatten om de verwachte gezondheidswinst tegen het milieurisico af te wegen. Zoals gezegd is die afweging niet eenvoudig. Er zijn veel onzekerheden rond zowel de medische en wetenschappelijke baten als de milieurisico's en de indirecte maatschappelijke impact daarvan.

Uit de gesprekken met betrokkenen kwamen wel enkele suggesties naar voren om die afweging beter hanteerbaar te maken. Een van de suggesties was om de risico's relatief te kwantificeren door een getal aan de risico's toe te kennen. Dit kan als hulpmiddel voor het gesprek dienen, omdat het dwingt om een getal te hechten aan de afweging. Ook al is het risico niet kwantificeerbaar, kan een getal toch helpen om het relatieve gewicht van een risico te wegen. Een andere suggestie was om de *structured what-if technique* (SWIFT) te hanteren om risico's op een snelle manier inzichtelijk te maken.⁴⁰

Om de medische en wetenschappelijke baten beter te duiden, is het denkbaar dat ook naar de medisch-ethische toetsing van gentherapie die de CCMO uitvoert als onderdeel van de vergunningsprocedure onder de Wet Medisch Onderzoek met mensen (WMO). Dat is immers ook een kosten-baten analyse van het onderzoek, al blijven de milieurisico's daarbij buiten

⁴⁰ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jhrm.20101>

beschouwing. Het is wel de vraag of deze medisch-ethische toetsing als voorwaarde kan dienen voor een vergunningsprocedure voor aanvaardbaar risico. Artikel 91 van Verordening 536/2014 betreffende klinische proeven met medicijnen voor menselijk gebruik⁴¹ regelt dat deze verordening Richtlijn 2001/18/EC onverlet laat. De medisch-ethische toetsing kan dus niet in de plaats komen van een milieurisicobeoordeling. Het is de vraag of deze toetsing als voorwaarde kan worden gesteld. Om te beoordelen of dit mogelijk is, dient nader onderzocht te worden wat de verhouding kan zijn tussen de IM-vergunningsprocedure en de medisch-ethische toetsing. In praktische zin echter zal de beoordeling van de CCMO gelijk opgaan met de milieurisicobeoordeling door BGGO in fase 1, zodat die beoordeling in de afweging van de Commissie Aanvaardbaar Risico in fase 2 meegenomen kan worden.

5.4.2.4 Gegevensverzameling

Voor een zorgvuldige kosten-batenafweging zijn veel verschillende gegevens nodig (de COGEM-signalering geeft op blz. 49 een overzicht van voorbeeldvragen om informatie over de ggo-toepassing te achterhalen bij vergunningaanvrager). De minister heeft op grond van art 3.7 lid 2 van het Besluit ggo de bevoegdheid om aanvullende informatie te vragen. De COGEM signalering stelt dat de bewijslast voor de aanvaardbaarheid van de milieurisico's bij de vergunningsaanvrager ligt. Het is de vraag wat hierbij van een aanvrager verwacht mag worden, vooral als het gaat om de indirecte maatschappelijke impact. Hoe ver moet de inschatting van indirecte maatschappelijke impact van het milieurisico gaan? Ergens zal een grens getrokken moeten worden.

Aanvragers zullen begrijpen dat de beoordeling voor een vergunningsaanvraag complexer is en langer duurt als de milieurisico's niet verwaarloosbaar klein zijn. Maar ze zullen wel helderheid over de procedures verlangen: wat is de tijdlijn voor de beoordeling? Welke gegevens zijn nodig voor de beoordeling? En wat is het eindpunt? Aanvragers zullen aarzelen om een beoordelingsproces in te gaan waarvan de beoordelingscriteria, procedures of het eindpunt niet vastliggen. Goede informatievoorziening voor de aanvrager over de gehanteerde procedures en de voorwaarden voor beoordeling is daarom van belang.

5.4.2.5 Case-by-case benadering

De onzekerheden in de kosten-batenafweging vragen om een *case-by-case* benadering. De kosten en de baten verschillen van geval tot geval. Wat is de verwachte gezondheidswinst van de behandeling? Welk uitgangsvirus wordt gebruikt, voor welke aandoening? In hoeverre maakt dit onderzoek nieuwe behandelingen mogelijk? Het is denkbaar dat de commissie bij aanvang omzichtig te werk gaat. Misschien zou de commissie eerst een kosten-batenafweging voor een aantal proefaanvragen kunnen maken om beter voorbereid te zijn op een daadwerkelijke aanvraag. In een later stadium kan voortschrijdend inzicht wellicht leiden tot ruimhartiger beoordelingen. Mogelijk kan via een periodieke evaluatie besloten worden om

⁴¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>

bepaalde toepassingen die vaak voorkomen lichter te beoordelen, al dan niet na een advies van de COGEM.

5.4.3 Fase 3: Besluit vergunningverlening door I&W en VWS (en/of OCW, LNV en EZK)

Na de afweging door de Commissie Aanvaardbaar Risico volgt fase 3 in de besluitvorming: het nemen van een definitief besluit of de vergunning verleend wordt (in het stappenplan van de COGEM-signalering is dit stap 4). De COGEM-signalering vermeldt niet expliciet wie dit besluit neemt. Onder de huidige regelgeving verleent I&W de vergunning. I&W draagt dan ook de verantwoordelijkheid voor eventuele negatieve effecten als gevolg van het milieurisico.

Het is ook denkbaar dat andere ministeries betrokken worden bij de vergunningverlening. Vanwege het belang voor onderzoek en innovatie en voor de volksgezondheid zouden VWS en OCW bijvoorbeeld medeverantwoordelijkheid kunnen nemen voor het besluit om de vergunning te verlenen. De betrokken ministeries zouden gezamenlijk kunnen besluiten om de kosten-batenafweging én een wijziging in de verantwoordelijkheidstoedeling in de wet vast te leggen (vooropgesteld dat daar binnen de Europese regelgeving ruimte voor is). Dit vraagt om verdere uitwerking.

5.5 Tot slot

Uiteindelijk is de keuze om de ggo-regelgeving te verruimen een politieke afweging. Het feit dat deze verkenning plaatsvindt tien jaar nadat aanvaardbaar risico expliciet in de nota van toelichting van het Besluit ggo is opgenomen, geeft wel aan hoe complex deze materie is. We hopen dat dit verslag handvatten biedt om de afweging te maken.

Onze hartelijke dank gaat uit naar alle respondenten die in de interviews en bijeenkomsten hun waardevolle inzichten met ons gedeeld hebben, en naar Huib de Vriend en Kees Le Blansch, onze 'sparring partners'.

Bijlage A – Vragenlijst interviews aanvaardbaar risico gentherapieonderzoek

Gespreksintroductie:

- Onderzoek naar de beleidsmatige, politiek-bestuurlijke en juridische overwegingen bij de mogelijkheid om gentherapieonderzoek met aanvaardbare risico's toe te staan.
- Start juni, afronding in november.
- Bureauonderzoek, interviews met betrokkenen, en twee bijeenkomsten: een interne bijeenkomst in september, en stakeholderbijeenkomst in oktober.
- Verslaglegging: beknopt verslag dat de verschillende opties weergeeft, evenals de argumenten voor en tegen, mogelijke gevolgen van keuzes en overwegingen daarbij en eventuele kennisleemtes.
- **Doel van het interview:**
 - 1) Een beeld krijgen van recente ontwikkelingen rond gentherapie, de huidige praktijk van vergunningverlening en beleidsontwikkelingen;
 - 2) Argumenten voor en tegen het toestaan van klinische proeven met aanvaardbaar risico in kaart brengen, evenals achterliggende waarden en overwegingen.
- Opname akkoord? (wordt alleen gebruikt voor de verslaglegging)
- Eindtijd van het interview?

Interviewvragen

1. 'Aanvaardbaar' versus 'verwaarloosbaar klein' risico

- Hoe verhoudt het toestaan van aanvaardbaar risico zich tot het algemene streven naar verwaarloosbaar risico? Wat verandert er?
- Hoe bepaal je of een risico aanvaardbaar is? Kan je een voorbeeld geven?
- Is er nu al een bovengrens aan te geven? Wat is per definitie onaanvaardbaar?
- In welke mate kan deze verschuiving ook een verdere verschuiving naar grotere risicobereidheid inluiden? ('hellend vlak')
- Hoe strookt aanvaardbaar risico met aanpalend beleid/ regelgeving? (Wet Milieubeheer, WMO, WABO, Nieuwe Omgevingswet)

2. Vergunningverlening

- In het Besluit GGO staat dat risico's 'aanvaardbaar' moeten zijn, niet 'verwaarloosbaar klein' – waarom is 'verwaarloosbaar klein' dan toch het uitgangspunt in de praktijk van vergunningverlening?
- Welke aanvragen met aanvaardbaar risico worden verwacht? (type, aantallen)
- Hoe *bepaal* je de mogelijke gezondheidswinst die deze onderzoeken kunnen opleveren?
- Hoe *groot* is de verwachte gezondheidswinst?
- Welke milieurisico's treden hierbij mogelijk op? (niet-patiënten, dieren en leefomgeving)

- Wat moet er in het proces van vergunningverlening veranderen? (aanvullende tests; kwantitatieve/kwalitatieve beoordeling; kosten/batenanalyse)
- *Wie* zou deze afweging moeten maken? Is BGGO daar nu voldoende voor toegerust, of is aanvullende expertise nodig? ('Commissie van Experts', ook ivm batenafweging)
- Welke aanvullende kennis is nodig om de afweging te maken?
- Aanleiding / ontstaansgeschiedenis van het COGEM-rapport?
- Ontvangst / discussie binnen de COGEM?

3. Argumenten voor en tegen

- Wat zijn argumenten *voor* het toestaan van aanvaardbaar risico? (Technisch/wetenschappelijk, economisch, ethisch en maatschappelijk)
- Wat zijn argumenten *tegen* het toestaan van aanvaardbaar risico?

4. Gevolgen

- Wat zijn mogelijke *gevolgen* van al dan niet toestaan?

5. Maatschappelijke acceptatie

- Wat zijn mogelijke reacties van stakeholders? (onderzoekers, ziekenhuizen, maatschappelijke partijen (pluimveesector, consumentenorganisaties, etc.))
- Zijn zienswijzen te verwachten?

6. Interviews en bijeenkomsten

- Wie zouden er aanwezig moeten zijn bij de 'interne bijeenkomst? (sept)
- Wie zouden er aanwezig moeten zijn bij de 'externe bijeenkomst? (okt)
- Heeft u een voorkeur voor een datum / periode?

7. Afronding

- Heeft u naar aanleiding van dit gesprek nog andere vragen of opmerkingen?
- Afspraken over verslaglegging (en eventueel de bijeenkomsten)

Bijlage B – Beschrijving van de fictieve casus

Fictieve casus dierpathogeen virus

Het gentherapieonderzoek

Een experimentele behandeling van hersentumoren. Het onderzoek is vernieuwend en veelbelovend. Er zijn op dit moment geen andere behandelingen om deze tumoren te bestrijden.

Uitgangsvirus

Dierpathogeen virus dat voorkomt bij varkens. Veroorzaakt bij mensen geen klachten, maar kan bij varkens luchtweginfecties veroorzaken. Er is een vaccin voor varkens, maar varkenshouders hebben bezwaar tegen vaccinatie vanwege internationale handelsoverwegingen.

Het genetisch gemodificeerde virus

- Replicatiecompetente vector.
- Het virus wordt gebruikt om tumorcellen te vernietigen.
- Verondersteld stabiel geïntroduceerde mutaties (wordt nader onderzocht in klinische studie).
- Uitwisseling van sequenties met het wildtype (van nature voorkomende) oudervirus zijn niet volledig uit te sluiten. In dat geval zou deze variant bij een infectie van een derde mogelijk pathogener kunnen zijn dan het wildtype.
- Uitscheiding van het gg-virus verwacht tot 2 maanden na toediening.

Risicobeheersingsmaatregelen

- Proefpersoon mag niet in contact komen met bepaalde dieren voor de periode dat uitscheiding van het virus niet kan worden uitgesloten (verwachting 3 maanden). In de praktijk betekent dat niet in contact komen met huisdieren, niet naar kinderboerderij, dierentuin, niet op een boerderij komen.
- Hygiëne en desinfectiemaatregelen om verspreiding van het gg-virus te minimaliseren.
- Er vindt monitoring van de proefpersoon plaats om de duur en hoeveelheid uitgescheiden virus te bepalen, en om de stabiliteit van het virus te bepalen.
- *Deze beheersingsmaatregelen zijn niet voldoende om te concluderen dat de milieurisico's verwaarloosbaar klein zijn.*

Bijlage C – Verslag van de expertbijeenkomst op 19 september 2023

Programma

Aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek

Agenda expertbijeenkomst, 19 september 2023, 14:00 – 16:30,
KIVI, Prinsessegracht 23, 2514 AP Den Haag

Agendavoorstel

13:45	Inloop
14:00	1. Welkom en introductie, doel bijeenkomst en kennismaking – Doel en werkwijze verkennend onderzoek – Het COGEM afwegingskader – Programma bijeenkomst
14:15	2. Afwegingskader doorlopen aan de hand van casus – Introductie casus – Verdiepingsvragen – Welke argumenten voor en tegen? – Welke kennisleemtes? – Hoe maak je de afweging?
15:15	3. Vergelijking met voorlopige bevindingen We bespreken hoe de uitkomsten van de casusbespreking zich verhouden tot de voorlopige bevindingen uit de juridische analyse en de interviews.
15:30	Pauze
15:45	4. Organisatorische invulling en regelgeving – Hoe kan een kosten-batenafweging opgenomen worden in de milieurisicobeoordeling? – Welk type expertise is nodig? – Waar kan de beoogde commissie ondergebracht worden? – Welke wijzigingen in de regelgeving zijn nodig?
16:30	Afsluiting

Bijlage bij deze agenda:

- COGEM-signalering: Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – Wat is aanvaardbaar?

Verslag

De bijeenkomst

Tijdens de expertbijeenkomst op 19 september 2023 is het COGEM-afwegingskader besproken met experts van CCMO, BGGO, COGEM, VWS, OCW en I&W. Het doel van de bijeenkomst was om vragen rond de praktische invulling van het COGEM afwegingskader te verkennen aan de hand van een concrete casus, en open vragen uit de COGEM-signalering verder uit te werken: hoe ‘werkt’ het afwegingskader als je het op een concrete casus toepast? Wat kom je tegen als je deze route wil realiseren? Daarbij kwamen veel van de vragen uit de interviews opnieuw naar voren.

De casus

Tijdens de bijeenkomst werd het stappenplan uit de COGEM-signalering doorlopen aan de hand van een fictieve (maar realistische) casus. De fictieve casus beschreef een vernieuwende en veelbelovende experimentele behandeling van hersentumoren. Een virus wordt zo aangepast dat het de tumorcellen in de hersenen aanvalt, terwijl het gezonde cellen met rust laat. Het virus komt voor bij mensen en bij varkens. Bij mensen veroorzaakt het virus geen klachten, maar bij varkens kan het luchtweginfecties veroorzaken. Het is niet uitgesloten dat het aangepaste virus met het oorspronkelijke (‘wildtype’) virus recombineert als het in het milieu terecht komt, bijvoorbeeld doordat patiënten het virus uitscheiden. Deze variant zou bij verspreiding in theorie andere mensen of dieren kunnen infecteren en ziekteverschijnselen veroorzaken (de volledige casusbeschrijving is opgenomen in bijlage B).

Het stappenplan

De deelnemers bespraken de casus aan de hand van het stappenplan in de COGEM-signalering. Daarbij kwamen uiteenlopende vragen naar voren. Zo vroegen de deelnemers zich bij stap 1 af hoe de voorgestelde procedure zich verhoudt tot de procedure van de CCMO.

Daarnaast vroegen ze zich af of de Richtlijn wel de ruimte biedt om andere dingen mee te wegen dan milieurisico's. Het uitgangspunt voor vergunningverlening is nu dat je alleen milieurisico's mag meewegen en alleen informatie opvraagt die relevant is voor de milieurisico's. Daar baseer je ook je besluit op, of je de vergunning mag verlenen. Wat kan je van een aanvrager verwachten? Wat is dan je grondslag om andere informatie op te kunnen vragen dan milieurisico's. Die heb je nodig om de afweging te maken. En op basis waarvan kan je die vergunning dan toch verlenen? Als in stap 3 een vergunning wordt afgegeven, is dat dan op basis van 2001/18? Want dan worden op 2001/18 ethische en maatschappelijke aspecten meegewogen (de juridische analyse op blz X gaat dieper in op deze vragen).

Bij stap 3 vroegen de deelnemers zich af hoe je de afweging maakt of het milieurisico bij het gentherapieonderzoek uit de casus aanvaardbaar is. Hoe kom je tot een weloverwogen oordeel of de vergunning afgegeven kan worden?

Bij nadere beschouwing bleek het vooral onduidelijk hoe de indirecte maatschappelijke impact van het milieurisico bepaald zou moeten worden. Welke impact neem je mee?

De organisatorische invulling

In het tweede deel van de bijeenkomst bogen de deelnemers zich over de organisatorische invulling van het proces: hoe kan een kosten-batenafweging opgenomen worden in de milieurisicobeoordeling? Moet de regelgeving aangepast worden? Waar kan de beoogde commissie ondergebracht worden? En welk type expertise is nodig om tot een weloverwogen oordeel te komen?

Waar breng je de commissie onder?

De deelnemers bespraken verschillende opties voor de organisatorische invulling van de commissie aanvaardbaar risico. Een van de voorstellen was om de commissie bij de COGEM onder te brengen. De regeling biedt die mogelijkheid. Sommigen meenden dat de subcommissie medisch-veterinair (ScMV) deze afweging zou kunnen maken. Anderen vroegen zich af ScMV de juiste expertise in huis heeft om de complexe kosten-batenafweging te maken. Daarop werd een ad hoc subcommissie voorgesteld, bestaande uit COGEM leden van de ScMV en de subcommissie ethische en maatschappelijke aspecten (ScEMA). Volgens de deelnemers is het organisatorisch haalbaar om een ad hoc COGEM subcommissie samen te stellen, eventueel met betrekking van aanvullende expertise waar nodig.

Ook tegen dat voorstel werden echter bezwaren geopperd: deelnemers zich af hoe deze nieuwe rol voor de COGEM zich verhoudt tot de huidige taakomschrijving in de Wet Milieubeheer. Daar staat dat de COGEM adviseert over milieurisico's, en signaleert op het gebied van medisch-ethische onderwerpen. Het afwegingskader impliceert echter ook advisering over medisch-ethische onderwerpen. Daarmee zou de COGEM er feitelijk een extra taak bij krijgen.

Daarnaast zou rolverwarring over de taak van de COGEM kunnen optreden. De COGEM adviseert immers BGGO al bij de milieurisicobeoordeling in stap 1. Als de COGEM vervolgens in stap 3 ook de afweging maakt, dan adviseert COGEM opnieuw, maar vanuit een andere rol. Deelnemers vroegen zich af of dat wenselijk is. In ieder geval is de taakstelling voor de buitenwereld niet heel helder.

Resumerend gaven de deelnemers aan dat de COGEM adviseert op het gebied van milieurisico, en niet op het gebied van bredere maatschappelijke overwegingen.

Een van de deelnemers stelde de vraag aan wie het is om te bepalen of bepaalde risico's aanvaardbaar zijn. Voor de kosten-batenafweging in stap 3 is een breed samengestelde commissie is nodig, ook voor publiek vertrouwen in het besluit.

Besluitvorming en verantwoordelijkheidsdeling

Een ander punt uit de bespreking was de verantwoordelijkheidsdeling. Het afwegingskader veronderstelt dat een vergunning verleend wordt als de risico's aanvaardbaar zijn. Maar het onderzoek kan heel anders uitpakken dan verwacht. Wie is verantwoordelijk als het misgaat? Een van de –deelnemers merkte op de minister van IenW uiteindelijk verantwoordelijk is voor het verlenen van de vergunning.

Daarop werd geopperd dat de vergunning verleend kan worden op basis van een gezamenlijk besluit van OCW, IenW, VWS en LNV (of van enkele departementen zoals VWS en IenW). Een deelnemer vroeg zich af of het wel werkbaar is om met zoveel partijen een besluit te nemen. Er zijn wel voorbeelden van vergunningverlening waarbij andere departementen meekijken, zoals bij biociden waar I&W de vergunning verleent en LNV meetekent. Een andere mogelijkheid is dat andere departementen de randvoorwaarden aangeven waarbinnen een vergunning verleend zou mogen worden (zo heeft LNV bijvoorbeeld een lijst van dierpathogenen die per definitie uitgesloten zouden moeten worden van gentherapieonderzoek).

Bijlage D – Verslag van de stakeholdersbijeenkomst op 3 oktober 2023

Programma

Aanvaardbaar risico bij gentherapieonderzoek

Agenda stakeholdersbijeenkomst, 3 oktober 2023, 10:00 – 12:30,
Stadskasteel Oudaen, Oudegracht 99, 3511 AE Utrecht

Agenda

09:45	Inloop
10:00	1. Welkom en introductie, doel bijeenkomst en kennismaking – Doel en werkwijze verkennend onderzoek – Programma bijeenkomst
10:15	2. Het COGEM afwegingskader – Achtergrond, doel en uitgangspunten van het afwegingskader – Stappenplan afwegingskader
10:30	3. Afwegingskader doorlopen aan de hand van casus – Introductie casus – Stap 1 - Voorwaarden voor het in behandeling nemen van de vergunningaanvraag, – Stap 2 - Identificeren van argumenten vóór of tegen het uitvoeren van het onderzoek
11:15	Pauze
11:30	4. Vervolg casusbespreking – Stap 3 - Afweging van de voor- en tegenargumenten – Stap 4 - Het inventariseren van verschillende zienswijzen
12:15	5. Procedurele inbedding van de vergunningprocedure – Welk type expertise is nodig? – Waar kan de beoogde commissie ondergebracht worden? – Welke wijzigingen in de regelgeving zijn nodig?
12:30	Afsluiting

Bijlage bij deze agenda:

- COGEM-signalering: Risico's voor mens en milieu bij gentherapieonderzoek – Wat is aanvaardbaar?

Verslag

De bijeenkomst

Tijdens de stakeholdersbijeenkomst van 3 oktober is de casus opnieuw besproken aan de hand van het COGEM-stappenplan. In het eerste deel van deze bijeenkomst lag de nadruk op het maken van een afweging op basis van de voor- en tegenargumenten voor het toestaan van gentherapieonderzoek met aanvaardbaar risico. In het tweede deel bespraken deelnemers de organisatorische invulling.

Afweging van de voor- en tegenargumenten

In het eerste deel van de bijeenkomst gingen de deelnemers in twee subgroepen uiteen om het stappenplan te bespreken aan de hand van de fictieve casus. Ze deden dat in de vorm van een rollenspel, waarin de deelnemers de rol aannamen van de (fictieve) commissie aanvaardbaar risico. Allereerst brachten de deelnemers argumenten voor en tegen het doen van aanvaardbaar risico nader in kaart. Vervolgens bespraken ze in hoeverre het stappenplan hielp om tot een weloverwogen oordeel te komen of de vergunning in het geval van de fictieve casus verleend zou moeten worden.

Bij de terugkoppeling van de subgroepen gaven de deelnemers aan dat er veel onzekerheden zijn die een weloverwogen oordeel bemoeilijken. Wat is de status van Nederland omtrent het virus (is het aan- of afwezig)? In hoeverre zijn de gezondheidsclaims onderbouwd? Hoe bepaal je de gezondheidswinst van onderzoek met onzekere uitkomsten? Hoe groot is de patiëntenpopulatie? Heeft de behandeling mogelijk positief effect op andere therapieën? Hoe lang duurt dat? Kan die ook op een alternatieve manier gehaald worden? De deelnemers vroegen zich af in hoeverre alle kosten en baten op een neutrale manier tegen elkaar af te wegen zijn. Ze gaven aan dat de afweging van casus tot casus zal verschillen. Een van de deelnemers stelde dat goedkeuring door de CCMO wel een ondergrens is.

De eerste subgroep bleek 'voor, onder voorwaarden.' Die voorwaarden zijn daarbij allesbepalend. Enerzijds is 'verwaarloosbaar klein' te beperkend. Anderzijds is het gedrag van genen onvoorspelbaar. De techniek is veelbelovend, maar er zijn nog veel vragen. Als die vragen onvoldoende beantwoord worden, dan zou de vergunning niet verleend moeten worden. Daarbij werd wel opgemerkt dat die onzekerheden nooit helemaal zijn uit te sluiten. Bepaalde onzekerheden zijn inherent aan de kwalitatieve aard van de afweging. De commissie aanvaardbaar risico zal altijd opereren in een context van onzekerheid. Wel werd opgemerkt dat preklinische kennis een aantal onzekerheden kan wegnemen. *In vitro* data en dierstudies leveren nadere informatie op over de kans op verspreiding en recombinate van het virus.

Bij de tweede subgroep leefden teveel vragen om tot een oordeel te komen. De deelnemers vroegen zich af wat de gevolgen van het toestaan van het gentherapieonderzoek zou kunnen betekenen voor dierenwelzijn en economische risico's: stel dat het virus uitbreekt, wat betekent dat dan? Kan het vlees niet meer verkocht worden? Moet er preventief geruimd worden? Is het een milde verkoudheid, of een zware aandoening? Zijn er alternatieven?

Ze vroegen zich ook af wie aansprakelijk zou zijn voor mogelijk onvoorziene negatieve gevolgen: de overheid of de uitvoerder? Kan je je tegen de risico's verzekeren?

Ook was het niet duidelijk wat het al dan niet toestaan van het onderzoek zou betekenen voor de concurrentiepositie van Nederland ten opzichte van andere landen.

De deelnemers vroegen zich ook af of het mogelijk is om de CCMO-toetsing als voorwaarde voor het in behandeling nemen van de vergunningaanvraag te stellen. De voordelen voor medisch onderzoek en de patiënt worden in de CCMO-toetsing meegenomen. In dat geval kan de Commissie Aanvaardbaar Risico vooral kijken naar de nadelen, en daar een afweging in maken. Daarbij werd wel opgemerkt dat de CCMO niet alle baten meeneemt in de toetsing. Er zijn mogelijk ook argumenten voor het onderzoek die de CCMO niet meeneemt, zoals bijvoorbeeld bedrijvigheid in Nederland. Die voordelen zou de Commissie Aanvaardbaar Risico ook moeten meenemen.

De deelnemers merkten ook op dat levensbeschouwelijke bezwaren tegen het gebruik van ggo in het algemeen door de COGEM niet zijn meegenomen in het afwegingskader. Maar die horen wel bij het vertrouwen in de overheid, dat sinds corona nog problematischer is geworden. Daarom zouden morele bezwaren misschien toch een rol moeten spelen in het afwegingskader. De vraag moet dan zijn: gaat deze specifieke toepassing het vertrouwen in de overheid schaden?

De deelnemers vroegen zich af of de patiënt in quarantaine geplaatst kan worden als voorwaarde voor het verlenen van de vergunning. In dat geval zou immers verspreiding van het virus door *shedding* grotendeels voorkomen worden. Daarbij merkte een van de deelnemers op dat de patiënt altijd kan kiezen om het ziekenhuis te verlaten. De patiënt heeft het recht om deelname aan een klinische proef op elk gewenst moment te beëindigen. Daarnaast werd gesteld dat het moreel niet te verantwoorden is om quarantaine op te leggen. En er zijn praktische bezwaren: zelfs als de onderzoeksdeelnemers bij aanvang van het onderzoek toezeggen dat ze aan strikte voorwaarden zullen voldoen, dan nog kunnen ze zich bedenken. Zoals het COGEM-signalering ook al aangeeft, kan *therapeutic misconception* daar een rol bij spelen: als patiënten al hun hoop op een behandeling hebben gevestigd, dan bestaat de kans dat ze de informatie anders interpreteren. Omdat het in quarantaine plaatsen van de patiënt een deel van de onzekerheden van de milieurisico's kan wegnemen, zou het de moeite waard kunnen zijn om deze juridische, morele en praktische vragen verder te verkennen, bijvoorbeeld door patiëntenorganisaties hierover te raadplegen.

Procedurele inbedding

In het tweede deel van de bijeenkomst bespraken de deelnemers de procedurele inbedding van het afwegingskader. De deelnemers bespraken de lijst met suggesties die respondenten in de interviews hebben gedaan voor de benodigde expertise van een toekomstige commissie aanvaardbaar risico. De discussie die volgde, was vergelijkbaar met de discussie in de expertbijeenkomst: enerzijds benadrukten de deelnemers het belang van de betrokkenheid van maatschappelijke stakeholders bij de afweging. De kosten-batenanalyse bij aanvaardbaar risico is breder dan bijvoorbeeld de morele afweging die een ethische commissie moet maken bij de goedkeuring van medisch onderzoek. De inschatting van de indirecte maatschappelijke impact vereist brede expertise: van economen, ethici, epidemiologen, dierenartsen, enzovoort. Daarnaast verdient een dergelijk besluit met mogelijke maatschappelijke gevolgen publieke inspraak. Anderzijds constateerden ze dat het overleg een Poolse landdag wordt als alle partijen voor het overleg worden uitgenodigd.

Om de lijst wat overzichtelijker te maken, stelden de deelnemers voor dat institutionele belangen geen rol in de commissie zouden moeten spelen, en dat instituties dus niet zouden moeten deelnemen. Benoeming in de commissie zou op persoonlijke titel en expertise moeten zijn, niet vanwege belang.

Een van de deelnemers stelde voor om de Commissie Biotechnologie bij Dieren als uitgangspunt te nemen. Deze commissie boog zich over vragen van vergelijkbare complexiteit, en bestond uit 7 mensen, inclusief ethici, onderzoekers. Een vergelijkbare aanpak zou in het geval van aanvaardbaar risico gekozen kunnen worden: met ook bredere expertise, en eventueel aanvullende expertise op afroep. Een andere deelnemer merkte op dat er ook kritiek op deze commissie is geweest.