

Vergaderjaar 2022–2023

30 486

Evaluatie Embryowet

Nr. 28

BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 17 oktober 2022

In deze brief reageer ik op het rapport van de derde evaluatie van de Embryowet van ZonMw. Het evaluatieonderzoek is uitgevoerd in opdracht van VWS en ZonMw en vond plaats in 2020. Mijn ambtsvoorganger heeft u het rapport op 16 maart 2021 aangeboden. Gezien de demissionaire status van het kabinet toentertijd heeft mijn ambtsvoorganger de reactie en verdere besluitvorming overgelaten aan het huidige kabinet.¹ Met deze brief doe ik de toezegging in het commissiedebat medische ethiek en orgaandonatie van 2 juni 2022 gestand, om na de zomer te komen met een reactie op de aanbevelingen uit de wetsevaluatie.

Inhoud en doel evaluatie

De derde evaluatie had als doel om inzicht te verkrijgen in het huidige en toekomstige functioneren van de wet en hoe dat, mede gelet op regelgeving en beleid in andere landen en de medisch-wetenschappelijke en maatschappelijke ontwikkelingen, kan worden verbeterd. Daarnaast is gekeken naar de toekomstbestendigheid van de wet.

In de evaluatie is globaal stilgestaan bij de algemene werking van de wet, en is uitvoeriger stilgestaan bij de volgende zes thema's:

- a. De definitie van «embryo»,
- b. Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's,
- c. De veertiendagengrens,
- d. Mens-diercombinaties,
- e. Kiembaanmodificatie,
- f. Wetenschappelijk onderzoek met foetussen.

Deze thema's werden gekozen omdat de meeste problemen en knelpunten rond het functioneren van de Embryowet op die onderdelen betrekking hebben.

¹ Kamerstuk 30 486, nr. 26.

Korte samenvatting bevindingen onderzoekers

De onderzoekers concluderen dat de wet in algemene zin goed functioneert en dat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) haar toetsende rol bij wetenschappelijk onderzoek met embryo's en de foetus op adequate wijze vervult. Vraag is wel of met een behoorlijke wetsuitvoering ook het kerndoel van de wet – bescherming van menselijk leven/menselijke waardigheid in een evenwichtige afweging met andere belangen – wordt bereikt. Het evaluatieonderzoek wijst uit dat dit in toenemende mate niet het geval is.

Enerzijds constateren de onderzoekers dat specifieke onderdelen van de wet teveel bescherming (aan ongeboren leven) bieden en te weinig rekening houden met andere belangen, zoals het kunnen uitvoeren van belangrijk wetenschappelijk onderzoek.

Anderzijds beschrijven de onderzoekers een tweede probleem, namelijk dat er handelingen met embryo's en bijzondere menselijke cellen mogelijk zijn (met name door gebruik van humane iPS-cellen) waarvan het onduidelijk is of die onder de bescherming van de wet (zouden moeten) vallen. Gevolg hiervan is niet alleen rechtsonzekerheid, maar mogelijk ook een beschermingstekort. Dit speelt met name bij nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen, zoals «embryo-like structures» (ELS) en mens-diercombinaties zoals iPS-chimaeren en cybriden. In de begrippenlijst in de bijlage bij deze brief wordt uitleg gegeven over deze verschillende entiteiten. De Embryowet loopt niet helemaal meer in pas met deze wetenschappelijke ontwikkelingen.

Coalitieakkoord (bijlage bij Kamerstuk 35 788, nr. 77)

Voordat ik inga op de opbouw van deze reactie, wil ik stil staan bij de afspraken die het kabinet heeft opgeschreven in het coalitieakkoord die relevant zijn voor mijn reactie.

In het coalitieakkoord is opgenomen dat de Embryowet op basis van de evaluatie op onderdelen aangepast wordt, waaronder de aanpassing van de definitie van embryo met inachtneming van de ontwikkelingen op het gebied van ELS en het reguleren van twee typen mens-diercombinaties. Daarnaast vraagt het kabinet de Gezondheidsraad om advies ten aanzien van de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van de veertiendagengrens in de Embryowet. Ook zal Nederland deelnemen aan de dialoog over kiembaanmodificatie in Europees verband.

Conform het coalitieakkoord zal de aanbeveling over het opheffen van het verbod op het tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoel-einden, niet door dit kabinet overgenomen worden. Dit heeft ook gevolgen gehad voor de manier waarop de andere aanbevelingen van de wetsevaluatie (kunnen) worden opgevolgd. In mijn reactie zal ik dit per onderwerp, indien van toepassing, verder toelichten. Volledigheidshalve vermeld ik dat in het coalitieakkoord is afgesproken dat de fracties van D66 en VVD de eerste stappen zullen zetten tot aan wetsbehandeling met een initiatiefwet die het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan het laten ontstaan van een zwangerschap, onder voorwaarden en na goedkeuring van het onderzoek door de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek), opheft.

Opbouw reactie

De evaluatie bevat vijftien aanbevelingen waarvan er elf om een wetswijziging vragen. In mijn reactie hieronder ga ik in op de aanbevelingen aan

de hand van de zes thema's waarbij in het onderzoek uitvoerig is stilgestaan.

a. **De definitie van «embryo»**

In deze paragraaf wordt toegelicht hoe de definitie van embryo zal worden aangepast, waardoor onder andere bepaalde ELS onder de definitie komen te vallen. Ook wordt toegelicht hoe de regulering van ELS die buiten de definitie zullen vallen eruit komt te zien en wat de consequenties zijn voor embryo's die tot stand zijn gebracht met behulp van iPS-geslachtscellen.

b. **Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's**

Deze paragraaf gaat in op de aanbevelingen met betrekking tot het opheffen van het verbod op het speciaal voor wetenschappelijke doeleinden tot stand brengen van embryo's.

c. **De veertiendagengrens**

Deze paragraaf gaat in op de aanbevelingen met betrekking tot het mogelijk opschuiven van de veertiendagengrens voor de ontwikkeling van een embryo, en de wijze waarop een soortgelijke ontwikkelingsgrens toegepast kan worden voor ELS.

d. **Mens-diercombinaties**

Deze paragraaf gaat in op de regulering van mens-diercombinaties zoals cybriden en hiPSC-chimaeren. Er wordt toegelicht welke mens-diercombinaties via de Embryowet zullen worden gereguleerd, welke mens-diercombinaties via andere wetten worden gereguleerd, en hoe die regulering eruit komt te zien.

e. **Kiembaanmodificatie**

Deze paragraaf gaat in op de aanbevelingen van de wetsevaluatie met betrekking tot kiembaanmodificatie.

f. **Wetenschappelijk onderzoek met foetussen**

Deze paragraaf gaat in op de aanbevelingen van de wetsevaluatie met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek met foetussen.

Begrippenlijst

Als bijlage heb ik aan het einde van de brief een begrippenlijst toegevoegd waarin omschrijvingen van verscheidene moeilijke begrippen terug te vinden zijn (bijvoorbeeld iPS-cellen, cybriden en hiPSC-chimaeren).

a. De definitie van «embryo» (aanbevelingen 1, 2, 3)

De definitie van «embryo» is zeer belangrijk omdat daarmee, zoals in de wetsevaluatie staat, «de reikwijdte van een centrale doelstelling van de wet (waarborgen te bieden voor de bescherming van menselijk leven) nader wordt bepaald.»²

Centraal in de huidige definitie in de Embryowet is dat een embryo de potentie heeft om zich te ontwikkelen tot een mens. De huidige definitie luidt (artikel 1, onderdeel c, van de Embryowet):

Embryo: cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens

Met de huidige definitie van «embryo» in de Embryowet is het niet duidelijk of, en zo ja welke, ELS als een embryo moeten worden beschouwd. Het is momenteel dus onduidelijk of ELS-onderzoek onder de Embryowet valt.

² Kamerstuk, 30 486, nr. 27 (bijlage bij Kamerstuk 30 486, nr. 26), pagina 73. Zie ook: Derde evaluatie Embryowet.

In onderstaande tabel staan aanbevelingen 1 tot en met 3 die ingaan op de definitie embryo.

Aanbevelingen wetsevaluatie met betrekking tot de definitie van «embryo»

- 1.** Vervang de definitie van «embryo» in artikel 1, onderdeel c, door een nader te specificeren definitie van «menselijk embryo» waarin
 - a) het klassieke scenario van bevruchting en daarop volgende ontwikkeling tot in de postimplantatiefase als uitgangspunt wordt genomen en
 - b) vervolgens duidelijk wordt gemaakt dat langs andere weg ontstane biologische entiteiten met een menselijk genoom die dezelfde ontwikkeling (zij het niet noodzakelijk vanaf het allereerste begin) initiëren en doorlopen, ook onder de definitie vallen, en
 - c) wordt aangegeven op grond van welk criterium dat tevens geldt voor embryo's met een gemengd menselijk en dierlijk genoom.
- 2.** Voeg aan artikel 1 een nader te specificeren definitie van embryo-achtige structuren (ELS) toe
- 3.** Stel een notificatieplicht in voor alle onderzoek waarbij handelingen met ELS worden verricht en bepaal dat uitsluitend ELS-onderzoek waarbij wordt beoogd de georganiseerde ontwikkeling van een intact menselijk embryo na te bootsen, door de CCMO moet worden getoetst. Bepaal dat op onderzoek in die categorie de bepalingen van de Embryowet van (overeenkomstige) toepassing zijn.

In eerste instantie zal ik toelichten op welke wijze ik voornemens ben de definitie aan te passen, op basis van de aanbevelingen van de wetsevaluatie, om daarna extra toelichting te geven op de regulering van ELS.

De onderzoekers van de evaluatie betogen dat het «vermogen om uit te groeien tot een mens» een onduidelijke term is. Embryo's die niet levensvatbaar zijn, lijken te worden uitgesloten. Bovendien is het onduidelijk hoe deze term zich verhoudt tot nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen zoals ELS, waarvan het niet praktisch te onderzoeken is of er sprake is van een «vermogen om uit te groeien tot een mens». Conform de aanbeveling in de wetsevaluatie, is het mijn voornemen om in de definitie van embryo niet meer te verwijzen naar het «vermogen om uit te groeien tot een mens». In plaats daarvan wordt gekozen voor een definitie die geformuleerd wordt aan de hand van de ontstaanswijze, waardoor een concretere afbakening ontstaat (aanbeveling 1). Tegelijkertijd is en blijft het «vermogen om uit te groeien tot een mens» wel richtinggevend om te bepalen *welke typen* entiteiten onder de definitie van embryo zouden moeten vallen. Deze potentie hangt immers nauw samen met een van de uitgangspunten van de Embryowet, de bescherming van beginnend menselijk leven. Hierbij gaat het niet om de vraag of een individueel tot stand gebracht embryo daadwerkelijk de mogelijkheid heeft uit te groeien tot een mens. Bij «klassiek» tot stand gebrachte embryo's³ geldt immers ook dat niet elk individueel embryo zich kan of zal door ontwikkelen tot een levensvatbaar foetus en kind. Het gaat om de vraag of een bepaald type entiteit (zoals een «klassiek» embryo) in zijn algemeenheid deze potentie heeft of

³ Met «klassiek» embryo bedoel ik een embryo ontstaan door bevruchting.

verwacht wordt te hebben, in aanmerking nemend de ontstaanswijze en de kenmerken van de entiteit. Om dit te verduidelijken met een voorbeeld: als een bepaald type ELS de zogenaamde extra-embryonale structuren mist die nodig zijn voor de vorming van de placenta en het vruchtvlies, kan géén enkele van dat type ELS dat ooit zou ontstaan zich verder ontwikkelen, ongeacht de omstandigheden: dit type heeft geen potentie om uit te groeien tot een mens.

De definitie van embryo voor de Embryowet moet zo opgesteld worden dat de typen entiteiten waarvan in het algemeen te verwachten is dat ze de mogelijkheid hebben uit te groeien tot een mens, geïnccludeerd worden.

Zoals voorgesteld in de wetsevaluatie, zal het uitgangspunt van de definitie het klassieke scenario van de samensmelting van zaadcel en eicel zijn. Daarnaast zijn er andere entiteiten die de potentie hebben om uit te groeien tot een mens. Dit zijn in elk geval:

- Het resultaat van celkerntransplantatie waarbij een celkern van een lichaamscel in een ontkernde eicel wordt geplaatst, en.
- ELS die een intact menselijk embryo nabootsen.

Het resultaat van de genoemde celkerntransplantatie valt ook onder de huidige definitie van embryo. Van de ELS die een intact menselijk embryo nabootsen is dat, zoals eerder gezegd, in de huidige omschrijving onduidelijk.

Mijn voornemen is om voor beide varianten een overkoepelende definitie te formuleren, zoals voorgesteld in de wetsevaluatie, die naar verwachting ook toekomstbestendig is.

Het zal van belang zijn om goed te specificeren wanneer er sprake is van een ELS dat een intact menselijk embryo nabootst (aanbeveling 2). In principe is hierbij het uitgangspunt dat het gaat om een entiteit die, in een verder ontwikkelingsstadium, alle morfologische kenmerken houdt van een zich ontwikkelend embryo waardoor deze niet meer te onderscheiden is van een «klassiek» tot stand gebrachte embryo. De verwachting bestaat dat deze ELS ooit uit kunnen groeien tot een mens. Overigens is dit een theoretische verwachting. De daadwerkelijke potentie van een ELS om uit te groeien tot een mens is niet te onderzoeken, daarom zal hierover een bepaalde mate van onzekerheid blijven bestaan. In algemene zin geldt wel dat hoe dichter een ELS een intact menselijk embryo benadert, hoe meer spanning ontstaat dat het een normale menselijke ontwikkeling zou kunnen doormaken en meer beschermwaardigheid ook wettelijk tot uiting moet komen. Bij de uitwerking van de voornemens uit deze brief zal ik dus in overleg met het veld naast wetenschappelijke ook ethische afwegingen betrekken ten aanzien van de vraag wat verstaan dient te worden onder een ELS dat een intact menselijk embryo nabootst en wat in dat kader het onderscheid is tussen «intact» en «niet-intact».

Daarnaast stellen de onderzoekers van de wetsevaluatie voor om in de definitie van de Embryowet ook te benoemen dat het gaat om embryo's met een overwegend menselijk genoom.

Hoewel ik vast zal houden aan het uitgangspunt zoals voorgesteld in de wetsevaluatie dat (alleen) embryo's met een overwegend menselijk genoom onder de Embryowet gereguleerd worden, is voor mens-diercombinaties een aanpassing van de definitie van embryo -zoals voorgesteld in de wetsevaluatie- niet nodig om dit uitgangspunt in de praktijk te brengen. Hierop zal ik nader ingaan in paragraaf d. over mens-diercombinaties.

Verdere toelichting op regulering van embryo-like structures

Hierboven is toegelicht dat ik wil voorstellen de definitie van embryo zo aan te passen dat ELS die een intact embryo nabootsen onder de definitie van embryo komen te vallen. Dit betekent ook dat ELS die geen intact embryo nabootsen niet onder de definitie vallen, omdat ze slechts een gedeelte nabootsen. In de huidige onderzoekspraktijk in Nederland is voornamelijk sprake van onderzoek met ELS die geen intact embryo nabootsen.

In deze paragraaf wil ik enerzijds dieper ingaan op de regulering van ELS die een intact menselijk embryo nabootsen, en anderzijds de regulering van ELS die buiten die omschrijving vallen.

Door ELS die een intact menselijk embryo nabootsen onder de definitie van embryo te brengen, zullen, vanwege de systematiek van de wet, randvoorwaarden voor onderzoek die voor embryo's gelden, ook hierop van toepassing zijn. Als dit geheel zou worden doorgetrokken, zou dat betekenen dat het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoeleinden, ook op deze ELS van toepassing zijn. Aangezien de enige reden om ELS tot stand te brengen is om er onderzoek mee te doen, zou daarmee een algeheel verbod gelden op dit type ELS.

Dit is niet wenselijk, omdat ELS nu juist worden gezien als onderzoeksmodellen die gebruikt kunnen worden als alternatief voor onderzoek met «klassiek» tot stand gebrachte embryo's.⁴

Om onderzoek mogelijk te houden, en omdat onderzoek met ELS minder gevoelig ligt dan onderzoek met «klassiek» tot stand gebrachte embryo's, heb ik het voornemen om het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor onderzoeksdoeleinden niet van toepassing te laten zijn op ELS die een intact embryo nabootsen. De overige bepalingen en randvoorwaarden die gelden voor onderzoek met embryo's (zoals de medisch-ethische toetsing van onderzoek en de ontwikkelingsgrens voor embryo's) zullen wel van toepassing zijn.

De ELS die *geen* intact embryo nabootsen zullen niet onder de definitie van embryo vallen. Deze ELS hebben niet het vermogen om uit te groeien tot een mens, en de beschermwaardigheid van het menselijk leven is niet in het geding. De bepalingen van de Embryowet die voor embryo's gelden zullen dus niet van toepassing zijn op deze entiteiten (zoals de ontwikkelingsgrens). Mocht de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (Wzl), die momenteel in Uw Kamer wordt behandeld, tot wet worden verheven en in werking treden, dan zullen er regels gelden over de zeggenschap van het lichaamsmateriaal waarmee dergelijke ELS tot stand kunnen worden gebracht, als regels over toetsing van onderzoek met deze entiteiten.⁵ Een ELS kan tot stand worden gebracht op basis van embryonale cellen of iPS-cellen. Afhankelijk van het uitgangsmateriaal zullen de bepalingen over de omgang met dit uitgangsmateriaal gelden: voor embryonale cellen bepaalt de Embryowet, voor iPS-cellen de Wzl.

⁴ Een concreet voorbeeld hiervan is een onderzoeksproject bij het Erasmus MC, het Hubrecht Institute en het RadboudUMC (Beyond the blastocyst: modeling human embryology with stem cells), waar vanuit embryonale stamcellen ELS worden gevormd die een integraal embryo nabootsen vanaf het blastocyst stadium (vanaf 5 dagen). Dit type onderzoek kan waardevolle informatie opleveren over onder andere de ontwikkeling van een embryo vanaf dit stadium en mogelijk verder.

⁵ Kamerstuk 35 844, nr. 2.

Aanbeveling 3 van de evaluatie gaat in op de notificatieplicht. Voor ELS die een intact menselijk embryo nabootsen neem ik de aanbeveling om een notificatieplicht in te stellen over; aangezien dit onderzoek centraal door de CCMO wordt getoetst houdt de CCMO daar zicht op. Voor ELS die *geen* intact menselijk embryo nabootsen zal op een andere manier invulling worden gegeven aan de beoogde doelen van de notificatieplicht.

Naar de mening van de opstellers van de wetsevaluatie dient de notificatieplicht twee doelen: enerzijds zou de vraag of er sprake is van een ELS die een intact embryo nabootst niet alleen bij de onderzoeker belegd moeten worden, en anderzijds zou de CCMO zo zicht kunnen houden op ontwikkelingen binnen dit onderzoeksveld.

De opstellers van de wetsevaluatie konden tijdens het opstellen van bovenstaande aanbeveling nog geen rekening houden met het wetsvoorstel van de WzI, waarvan de behandeling momenteel in de Tweede Kamer plaats vindt. Indien de WzI tot wet wordt verheven, kan op een andere manier invulling worden gegeven aan de beoogde doelen van de notificatieplicht. Op basis van de WzI zal al het onderzoek met lichaamsmateriaal getoetst worden onder verantwoordelijkheid van de Medisch Ethische Toetsings Commissies (METC), waaronder het onderzoek met cellen waarmee ELS worden gemaakt. De verantwoordelijkheid om te beoordelen of er sprake is van onderzoek met een ELS die al dan niet een intact menselijk embryo nabootst, zal daarmee dus niet uitsluitend meer bij de onderzoeker zelf liggen. Mocht er sprake zijn van een lastige afbakeningskwestie, kan de METC advies vragen bij de CCMO. Daarmee zou het enige doel van een notificatieverplichting op centraal niveau (aan de CCMO) dus zijn om zicht te houden op het onderzoeksterrein. Na overleg met de CCMO, acht ik een notificatieplicht op centraal niveau voor enkel dit doel niet nodig en niet proportioneel. Voor zowel onderzoekers als de CCMO zou een notificatieverplichting op centraal niveau extra administratieve lasten opleveren. Die administratieve lasten kan ik niet goed verantwoorden, nu de METC's zicht kunnen houden op dit type onderzoek, en het voor de CCMO ook mogelijk is om op andere manieren zicht te houden op het onderzoeksveld, zoals door het bijhouden van de wetenschappelijke literatuur.

Niet in de aanbevelingen van de wetsevaluatie benoemd, maar wel iets waar over nagedacht dient te worden is de toekomstige mogelijkheid om embryo's tot stand te brengen door middel van «kunstmatige» geslachtscellen (iPS-geslachtscellen). Het gaat hierbij nog om een ontwikkeling in de toekomst, maar deze techniek zou bijvoorbeeld een oplossing kunnen bieden voor mensen die geen eigen geslachtscellen produceren en een eigen kinderwens hebben.

Het gaat hierbij om geslachtscellen die vanuit bijvoorbeeld een huidcel gemaakt kunnen worden, via de route van geïnduceerde pluripotente stamcellen. Hoewel de techniek nu nog niet zo ver is, zal het in de toekomst waarschijnlijk mogelijk zijn om op deze manier embryo's tot stand te brengen, die de mogelijkheid hebben uit te groeien tot een mens. In hoeverre het wenselijk is om dergelijke embryo's te gebruiken om een zwangerschap tot stand te brengen, kan ik nu nog niet overzien. De ontwikkeling van deze techniek moet goed gevolgd worden, zodat in de toekomst, als hier ook meer ethische reflectie over heeft plaats gevonden, een besluit genomen kan worden of en onder welke voorwaarde het gebruik van deze techniek wenselijk is.

Daarnaast wordt op dit moment wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de mogelijkheid om de iPS geslachtscellen (of voorloper daarvan) genetisch zo te bewerken, dat embryo's die daaruit tot stand worden

gebracht, slechts gedeeltelijk een embryo nabootsen en daardoor niet de potentie hebben om uit te groeien tot een mens.⁶ Net zoals bij de ELS, gaat het in dit geval om onderzoeksmodellen, die tot stand kunnen worden gebracht om een embryo na te bootsen. Deze modellen kunnen bijvoorbeeld gebruikt worden voor onderzoek naar de ontwikkeling van een embryo, of naar ernstige erfelijke aandoeningen. Komende tijd onderzoek ik in overleg met het veld óf en hoe deze gereguleerd dienen te worden aangezien ze niet het vermogen hebben om uit te groeien tot een mens. Een uitwerkingsrichting kan zijn om aansluiting te zoeken bij de regulering van niet-intacte ELS, omdat beide als onderzoeksmodellen gebruikt kunnen worden.

Samenvatting wat betreft het voornemen de definitie aan te passen

- De definitie van embryo wordt aangepast zodat concreter wordt aangeduid welke type entiteiten eronder vallen. Hierbij wordt een formulering gekozen die meer aansluit bij de ontstaanswijze.
- Leidend principe hierbij blijft dat de verwachting moet bestaan dat een bepaalde entiteit de potentie heeft om uit te groeien tot een mens.
- De voorgenomen aanpassing van de definitie heeft in de praktijk slechts een beperkt gevolg voor de reikwijdte van de Embryowet. Belangrijkste consequentie zal zijn dat ELS die een intact menselijk embryo nabootsen, onder de definitie en daarmee onder het bereik van de wet komen te vallen.

b. Het verbod op het doen ontstaan van onderzoeksembryo's (aanbevelingen 4, 5, 6)

Volgens de vigerende Embryowet mogen alleen restembryo's (embryo's overgebleven na een vruchtbaarheidsbehandeling) gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek.

Aanbevelingen wetsevaluatie met betrekking tot het doen ontstaan van onderzoeksembryo's

4. Maak een einde aan het als tijdelijk moratorium bedoelde verbod in artikel 24, onderdeel a, Embryowet op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doeleinden dan het laten ontstaan van een zwangerschap

5. Zie af van een smallere invulling van toegestane onderzoeksterreinen voor onderzoek met speciaal tot stand gebrachte embryo's. Voor alle onderzoek met menselijke embryo's dient de in artikel 10, onderdeel a, Embryowet geformuleerde voorwaarde te gelden dat «redelijkerwijs aannemelijk [moet zijn] dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap».

6. Onderzoek de mogelijkheden voor het opstellen van prioriteringscriteria voor wetenschappelijk onderzoek waarvoor uitsluitend langs invasieve weg verkregen eicellen beschikbaar zijn

⁶ Zie hiervoor het HipGametes project van het LUMC, Erasmus MC, Universiteit Maastricht, Amsterdam UMC en Rathenau Instituut binnen het PSIDER programma van ZonMw. In het project wordt gelijktijdig onderzoek gedaan naar ethische, juridische en maatschappelijke aspecten van de methode, zie: <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/translatieoel-onderzoek/programmas/programma-detail/pluripotent-stem-cells-for-inherited-diseases-and-embryonic-research-psider/projecten/>.

Omdat het hierbij altijd gaat om (ingevroren) embryo's die al een aantal dagen oud zijn, zijn deze embryo's niet geschikt om onderzoek te doen naar de vroege ontwikkeling (0–5 dagen) van embryo's en verschillende toepassingen.

Het tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijke doeleinden is echter ethisch beladen.

De aanbeveling uit de wetsevaluatie om het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's op te heffen, wordt niet overgenomen door dit kabinet. Dit heeft gevolgen voor de entiteiten die na de wijziging onder de definitie van embryo gebracht zullen worden, zoals de ELS die een intact embryo nabootsen. Ook al worden ELS die een intact menselijk embryo nabootsen onder de definitie van embryo gebracht – omdat niet uit te sluiten is dat ze de mogelijkheid hebben uit te groeien tot een mens – zal het verbod op het speciaal tot stand brengen niet van toepassing zijn op ELS.

Het verbod blijft echter, op basis van het wetsvoorstel, onverminderd in stand voor embryo's die onder de huidige definitie van de embryowet vallen.

c. De veertiendagengrens (aanbeveling 7, 8)

In artikel 24, onderdeel e van de Embryowet is een verbod opgenomen op het langer dan veertien dagen in kweek houden van embryo's vanaf het moment van bevruchting. In de praktijk was het tot nu toe niet mogelijk menselijke embryo's langer dan ten hoogste een week in kweek te houden. Op basis van recente ontwikkelingen lijkt het echter aannemelijk dat het binnen afzienbare tijd mogelijk is menselijke embryo's langer in kweek te houden, zelfs voorbij de veertien dagen.

Nu de mogelijkheid van onderzoek naar een embryo in kweek na veertien dagen binnen bereik lijkt te komen, rijst de vraag of het opschuiven van de zogenoemde veertiendagengrens wenselijk en aanvaardbaar is.

Aanbevelingen wetsevaluatie met betrekking tot de veertiendagengrens

7. Vraag de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van de veertiendagengrens tot mogelijk achtentwintig dagen.

8. Vervang de huidige «uitgeklede» formulering van de veertiendagengrens in artikel 24, onderdeel e, en artikel 25, onderdeel b, Embryowet door een formulering die expliciet aangeeft waar het tellen moet beginnen en die bovendien verwijst naar het mogelijk al eerder zichtbaar worden van de primitiefstreep als ingebouwde rem

De onderzoekers van de wetsevaluatie bevelen aan om advies te vragen aan de Gezondheidsraad over de wenselijkheid en aanvaardbaarheid van het opschuiven van deze veertiendagengrens naar achtentwintig dagen (aanbeveling 7). Deze aanbeveling heb ik opgevolgd. De Gezondheidsraad is september van dit jaar met het formuleren van een advies gestart. Daarnaast bestaat de vraag hoe om te gaan met een ontwikkelingsgrens voor ELS (aanbeveling 8). ELS zijn bij hun ontstaan equivalent aan een embryo dat al tot een bepaald stadium is doorontwikkeld. Als ELS die een intact menselijk embryo nabootsen onder de reikwijdte van de Embryowet worden gebracht, rijst tevens de vraag, hoe de ontwikkelingsgrens moet worden opgevat bij deze ELS, en of er naast een tijdstermijn, ook andere elementen (morfologische kenmerken zoals het verschijnen van de primitiefstreep) moeten worden meegenomen om een ontwikkelingsgrens

mee aan te duiden. Dit is zowel relevant bij het handhaven van de huidige veertiendagengrens, als bij het eventuele opschuiven tot een andere grens. Daarom heb ik ook deze vraag meegenomen in de betreffende adviesvraag bij de Gezondheidsraad.

d. Mens-diercombinaties (aanbeveling 9, 10)

De discussie over regulering van bepaalde mens-diercombinaties loopt al langer. Bepaalde typen mens-diercombinaties zijn momenteel niet gereguleerd in de Embryowet: de cybriden en iPS-chimaeren.

Over de mogelijke regulering van mens-diercombinaties zijn eerder, op verzoek van mijn ambtsvoorganger, adviezen ontvangen van de Gezondheidsraad⁷ en van de Afdeling Advisering van de Raad van State (hierna: Raad van State).⁸

De Gezondheidsraad stelde in haar advies voor om te komen tot een aparte regeling voor mens-diercombinaties en andere controversiële biotechnologische ontwikkelingen. Hierbij adviseerde de Gezondheidsraad een apart toetsingskader te maken en een instantie aan te wijzen die de ethische en maatschappelijke aanvaardbaarheid en de veiligheidsrisico's van wetenschappelijk onderzoek en de (mogelijke) klinische toepassing van controversiële biotechnologische ontwikkelingen van geval zou beoordelen.⁹

De Raad van State adviseerde dat het nog te vroeg is om nieuw biotechnologisch onderzoek volledig te reguleren, mede gelet op de onzekerheden en onvoorspelbaarheid van de ontwikkelingen en gelet op het beperkte onderzoek dat momenteel in Nederland plaatsvindt. Daarbij adviseerde de Raad van State om in de Embryowet voorlopig een verbod op te nemen om cybriden, iPS-chimaeren en embryo-achtige entiteiten om zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of een verbod om deze entiteiten in een mens of dier in te brengen.¹⁰

Het standpunt van de Afdeling Advisering en de Gezondheidsraad verschilden van elkaar. Hierop heeft mijn ambtsvoorganger gereageerd bij brief van 22 september 2020 waarin hij aangaf voornemens te zijn om een nieuwe regeling voor controversiële biotechnologische entiteiten te maken.¹¹

Sindsdien zijn er twee nieuwe ontwikkelingen: enerzijds de aanbevelingen van de derde wetsevaluatie van de Embryowet en anderzijds het eerder genoemde wetsvoorstel voor de Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal (Wzl) dat is ingediend in Uw Kamer. De Wzl zal waarborgen bieden met betrekking tot de zeggenschap van lichaamsmateriaal en de toetsing van onderzoek. Ten tijde van de advisering door de Gezondheidsraad en de Raad van State kon met deze voorgenomen regelgeving nog geen rekening worden gehouden.

⁷ «De regulering van cybriden en chimaeren», Nr. 2019/24, 17 juli 2019; Bijlage bij Kamerstuk 34 990, nr. 4.

⁸ Voorlichting van de Afdeling Advisering van de Raad van State betreffende de regulering van cybriden en chimaeren, 4 december 2019; Bijlage bij Kamerstuk 34 990, nr. 8.

⁹ «De regulering van cybriden en chimaeren», Nr. 2019/24, 17 juli 2019, pagina 34; Bijlage bij Kamerstuk 34 990, nr. 4.

¹⁰ Voorlichting van de Afdeling Advisering van de Raad van State betreffende de regulering van cybriden en chimaeren, 4 december 2019, pagina 1; Bijlage bij Kamerstuk 34 990, nr. 8.

¹¹ Kamerstuk 34 990, nr. 8.

Hieronder zal ik eerst ingaan op de aanbevelingen van de wetsevaluatie, en vervolgens zal ik schetsen hoe ik de regulering van mens-diercombinaties in het algemeen voor ogen zie.

Aanbevelingen wetsevaluatie met betrekking tot mens-diercombinaties

9. Ga na of aansluiting bij het concept van «human admixed embryos» in de Britse HFE-Act (2008) een bruikbare benadering vormt voor het reguleren van mensdiercombinaties in de Embryowet, waaronder mens-diercybriden. Omdat het hier gaat om embryo's (zie aanbeveling 1) geldt voor onderzoek met dergelijke mensdiercombinaties de veertiendagengrens. Verder zou, net als in het huidige artikel 25, onderdeel b, Embryowet een verbod op plaatsing in een menselijke of dierlijke baarmoeder in de beoogde regeling moeten worden opgenomen.

10. Zie af van regulering van voor met het oog op ziektemodellen of als bron van transplantatieorganen tot wasdom te brengen hiPSC-chimaeren onder de Embryowet. Waarborg de toetsing van onderzoek naar en toezicht op gebruik van dergelijke chimaeren in de voor de toepassing van biotechnologie bij en het welzijn van dieren relevante wetgeving, en stel daarvoor zo nodig nadere regels op. Daarbij valt te denken aan een verbod op het gebruik van niet-menselijke primaten als «gastdier», en wellicht ook aan de voorwaarde dat een bijdrage van menselijke cellen aan de dierlijke hersenontwikkeling moet worden uitgesloten.

De opstellers van de wetsevaluatie stellen feitelijk voor om, als er sprake is van mens-diercombinaties waarbij het menselijk aandeel van het DNA overheerst, deze via de Embryowet te regelen (aanbeveling 9). Dit uitgangspunt deel ik.

Voor de meeste typen mens-diercombinaties is dit echter al de huidige praktijk. Met het volgende voorbeeld wil ik dit verduidelijken.

Als er onderzoek wordt gedaan waarbij een menselijk embryo als uitgangsmateriaal is genomen, en het embryo wordt bewerkt door het toevoegen van dierlijke cellen of dierlijke genen, valt dat onderzoek al onder de Embryowet.

Een embryo dat op deze manier wordt aangepast, moet nog steeds worden beschouwd als een embryo. Zo begint het tellen voor de veertiendagengrens niet opnieuw na het bewerken van het embryo. Alle waarborgen van de Embryowet zijn van toepassing op het menselijk embryo dat voor het onderzoek gebruikt wordt, en blijven onverminderd doorwerken voor het aangepaste embryo (ook als dat een chimaera betreft). Omdat ik aan dit uitgangspunt niets wil veranderen is het niet nodig om hiervoor de definitie van embryo aan te vullen.

Eén type mens-diercombinatie waarbij het menselijk aandeel van DNA overheerst valt echter buiten de reikwijdte van de vigerende Embryowet. Dan gaat het om de cybride waarbij in een dierlijke eicel een menselijke celkern is gebracht.

Het is mijn voornemen om dit type onder de reikwijdte van de Embryowet te brengen. Omdat het hierbij gaat om een entiteit die niet de potentie

heeft om zich te ontwikkelen tot een mens, zal een cybride niet gelijk worden gesteld aan een embryo.

Wel stel ik voor dat er, zoals ook voorgesteld door de Raad van State, randvoorwaarden gaan gelden voor onderzoek met cybriden, vergelijkbaar met de randvoorwaarden die gelden voor onderzoek met embryo's (zoals de toetsing door de CCMO, de ontwikkelingsgrens). Het verbod op het speciaal tot stand brengen van een embryo voor onderzoekdoeleinden (waarmee de facto een verbod op deze entiteit zou gelden), zal ik echter niet opnemen in het wetsvoorstel voor cybriden.

Vervolgens is de vraag hoe om te gaan met de overige mens-diercombinaties, de entiteiten waarbij het aandeel dierlijk DNA overheerst. Aanbeveling **10** gaat over de regulering hiervan.

Het meest relevante voorbeeld hierbij is onderzoek waarbij menselijke iPS-cellen in een dierlijk embryo worden geplaatst (hiPSC-chimaeren).¹² De opstellers van de wetsevaluatie zien geen goede reden om handelingen met deze dierlijke embryo's onder de Embryowet te brengen, zoals de Raad van State wel heeft voorgesteld. De bescherming van beginnend menselijk leven is, zoals de opstellers van de wetsevaluatie aangeven, hier niet in het geding. Ze raden aan de toetsing van onderzoek te waarborgen in andere relevante wetgeving.

Ik deel dit standpunt. Voor de regulering van dit type onderzoek is de Embryowet niet geschikt, omdat er geen sprake is van beginnend menselijk leven; er komen ook geen embryo's of embryonale cellen aan te pas. Bovendien kunnen benodigde waarborgen geboden worden met andere wetten die daarvoor wel geschikt zijn: de WzI, die momenteel ter behandeling in Uw Kamer ligt, en de Wet op de dierproeven (Wod).

Wet Zeggenschap lichaamsmateriaal (WzI)

Vanuit de WzI worden eisen gesteld aan de omgang met lichaamsmateriaal, bijvoorbeeld over de zeggenschap en het beheer van lichaamsmateriaal, en de toetsing van onderzoek met lichaamsmateriaal (waaronder ook cellijnen). Onder andere zal geregeld worden dat alle uitgiftes van lichaamsmateriaal worden getoetst. Dit is geen uitgebreide toetsing zoals voor WMO-plichtig onderzoek; het gaat erom dat redelijkerwijs aannemelijk moet zijn dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe wetenschappelijke inzichten, dat het verbruik van lichaamsmateriaal (als daar sprake van is) in evenredige verhouding staat tot het belang van het onderzoek, dat afgifte conform toestemmingsvereisten plaats vindt, en dat de omgang met nevenbevindingen (bij risico daarop) beschreven is.

Om de administratieve lasten voor beheerders, gebruikers en commissies te beperken, voorziet de WzI in de mogelijkheid dat een beheerder van lichaamsmateriaal in bepaalde gevallen zelf de uitgiftetoets (op basis van genoemde criteria) uitvoert in plaats van een METC. In dit geval moet een METC een uitgifteprotocol van de

¹² Er zijn ook andere typen mens-diercombinaties waarbij het aandeel van dierlijk DNA overheerst. Voor een cybride van een menselijke eicel waarin een dierlijke celkern is geplaatst, geldt dat het onderzoek om deze cybride tot stand te brengen al onder de vigerende Embryowet valt, omdat een menselijke eicel wordt gebruikt. Voor onderzoek met dierlijke embryo's die zodanig worden aangepast dat ze menselijke genen dragen geldt de Wet op de dierproeven; hierop wordt verderop in de brief teruggekomen.

beheerder positief hebben beoordeeld voor de onderzoeksprotocollen is geen afzonderlijke beoordeling van een commissie nodig.

In de kaders hieronder wordt een algemene toelichting gegeven op deze wetgeving, voor zover relevant voor deze discussie.

Wet op de dierproeven (Wod)

Het welzijn van dieren tijdens wetenschappelijk onderzoek wordt beschermd in de Wet op de dierproeven (Wod). De Wod is van toepassing op alle gewervelde dieren en enkele ongewervelden. Op basis van de Wod toetst de Centrale Commissie Dierproeven of het nut en de noodzaak van dierproeven voldoende opwegen tegen het (geschatte) ongerief voor dieren en de vraag of er geen mogelijkheden zonder het gebruik van proefdieren zijn. Wetenschappelijk onderzoek met mens-diercombinaties kan onder de Wod vallen. De Wod is van toepassing vanaf het laatste derde deel van normale foetale ontwikkeling. Deze wet is dus relevant bij bijvoorbeeld het verkrijgen van dierlijke embryo's (als daarvoor invasieve ingrepen nodig zijn) en het plaatsen van een embryo in een dier.

Hieronder wil ik uitleggen hoe de regulering van mens-diercombinaties die buiten de Embryowet vallen in de praktijk zal werken. Daarvoor is het handig om onderscheid te maken tussen in vitro onderzoek (laboratorium-onderzoek met dierlijke embryo's) en in-vivo onderzoek (onderzoek waarbij een embryo wordt geplaatst in een dier om deze tot wasdom te laten komen).

In vitro onderzoek met hiPSC-chimaeren

Bij *in vitro*-onderzoek gaat het voornamelijk om onderzoek waarbij op basis van een dierlijk embryo en humane iPS-cellen, een hiPSC-chimaera tot stand wordt gebracht. Om het dierlijk embryo te verkrijgen, is er mogelijk een invasieve ingreep nodig bij één of meerdere dieren. Dit moet in dat geval getoetst worden door de Centrale Commissie Dierproeven. Het nut en de noodzaak van het betreffende onderzoek moet voldoende opwegen tegen het ongerief voor het dier dat hiermee gepaard gaat.

Wat betreft de humane cellen zal de zeggenschap over het lichaamsmateriaal en de toetsing van het onderzoek geregeld zijn via de Wzl. Bij de zeggenschap gaat het over de zeggenschap van het lichaamsmateriaal dat gebruikt is om iPS-cellen tot stand te brengen. Dit kan bijvoorbeeld om huidweefsel gaan.

In het advies van de Gezondheidsraad is gepleit om te komen tot een apart regulerend kader voor controversiële biotechnologische toepassingen. In de voorgenomen Wzl wordt hierop aangesloten door de mogelijkheid om bepaalde toepassingen aan te wijzen als «sensitieve toepassing». Onder het regime van de Wzl zal het mogelijk zijn aanvullende eisen te stellen voor wat betreft de informatieplicht of (het niveau van) toetsing van het gebruik van lichaamsmateriaal voor sensitieve toepassingen.

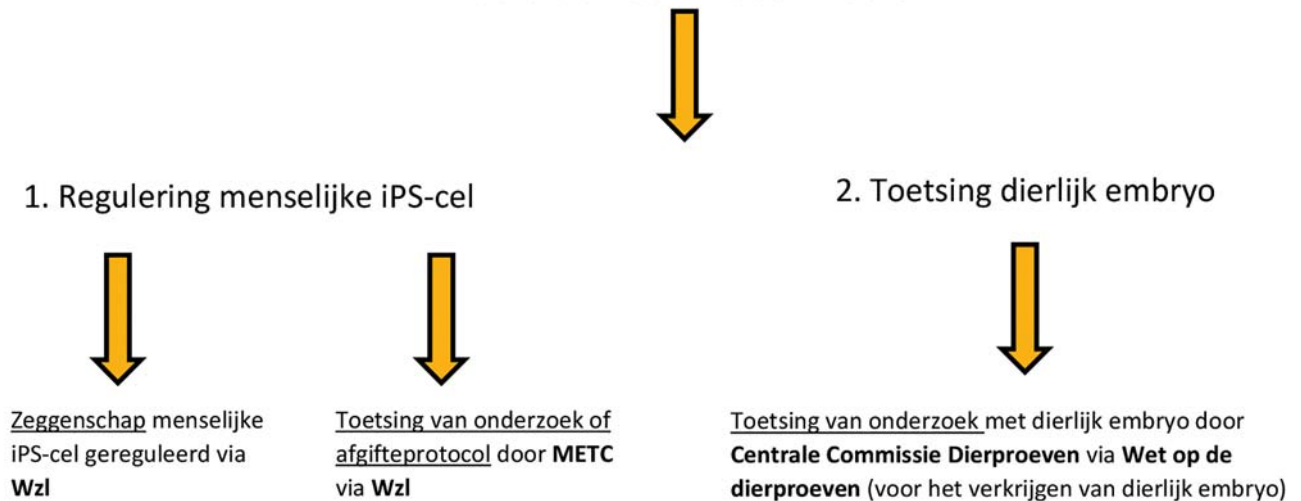
Omdat mens-dier combinaties op basis van de Wzl aangewezen zullen worden als «sensitieve toepassing», moet voor onderzoek waarbij mens-diercombinaties tot stand worden gebracht altijd toestemming zijn gevraagd bij de donor van het lichaamsmateriaal. Dergelijk onderzoek zal

dus niet met iemands lichaamsmateriaal kunnen plaatsvinden buiten medeweten van de donor om.

Daarnaast moet er een toetsing plaatsvinden voor de uitgifte van de humane iPS-cel lijn als deze gebruikt wordt voor onderzoek. Bij deze toetsing gaat het erom dat het onderzoek past binnen de daarvoor gegeven toestemming, en dat het redelijkerwijs aannemelijk moet zijn dat het onderzoek zal leiden tot nieuwe wetenschappelijke inzichten. De toetsing vindt plaats onder verantwoordelijkheid van de METC, hetzij door toetsing van het onderzoek zelf, hetzij door toetsing van een uitgifteprotocol.

Bovenstaande betekent dat er bij dit type onderzoek twee verschillende toetsen plaatsvinden: een toets op basis van de Wod en een toets op basis van de WzI. Het gaat hierbij om twee verschillende invalshoeken die niet overlappen: de invalshoek van ongerief bij het (proef)dier (dat afgewogen moet worden tegen het wetenschappelijk nut en noodzaak) en de invalshoek van zorgvuldige omgang van menselijk lichaamsmateriaal (om de zeggenschap te borgen en te beoordelen of het gebruik te verantwoorden is in het kader van de mogelijk nieuwe wetenschappelijke inzichten). Om die reden zie ik voor een gezamenlijk overkoepelend kader geen meerwaarde. Waar nodig kan uiteraard wel door de verschillende commissies samengewerkt worden en kunnen zij over en weer elkaars expertise inschakelen.

In vitro onderzoek hiPSC chimaeren



In vivo onderzoek met hiPSC-chimaeren

Bij *in vivo* onderzoek gaat het om onderzoek waarbij op basis van een dierlijk embryo en humane iPS-cellen, een hiPSC-chimaera tot stand wordt gebracht en deze vervolgens in een dier wordt geplaatst om het tot wasdom te brengen. De belangrijkste (nu bekende) toepassing zou onderzoek zijn waarbij menselijke organen in dieren worden gekweekt.

Naast de handelingen die nodig zijn om het dierlijk embryo te verkrijgen, is het inbrengen van het chimaera in een dierlijke baarmoeder en het laten uitdragen van de zwangerschap een invasieve ingreep, die getoetst moet worden door de Centrale Commissie Dierproeven. Wederom geldt dat het nut en de noodzaak van het betreffende onderzoek voldoende moet opwegen tegen het mogelijke ongerief voor het dier dat hiermee gepaard gaat.

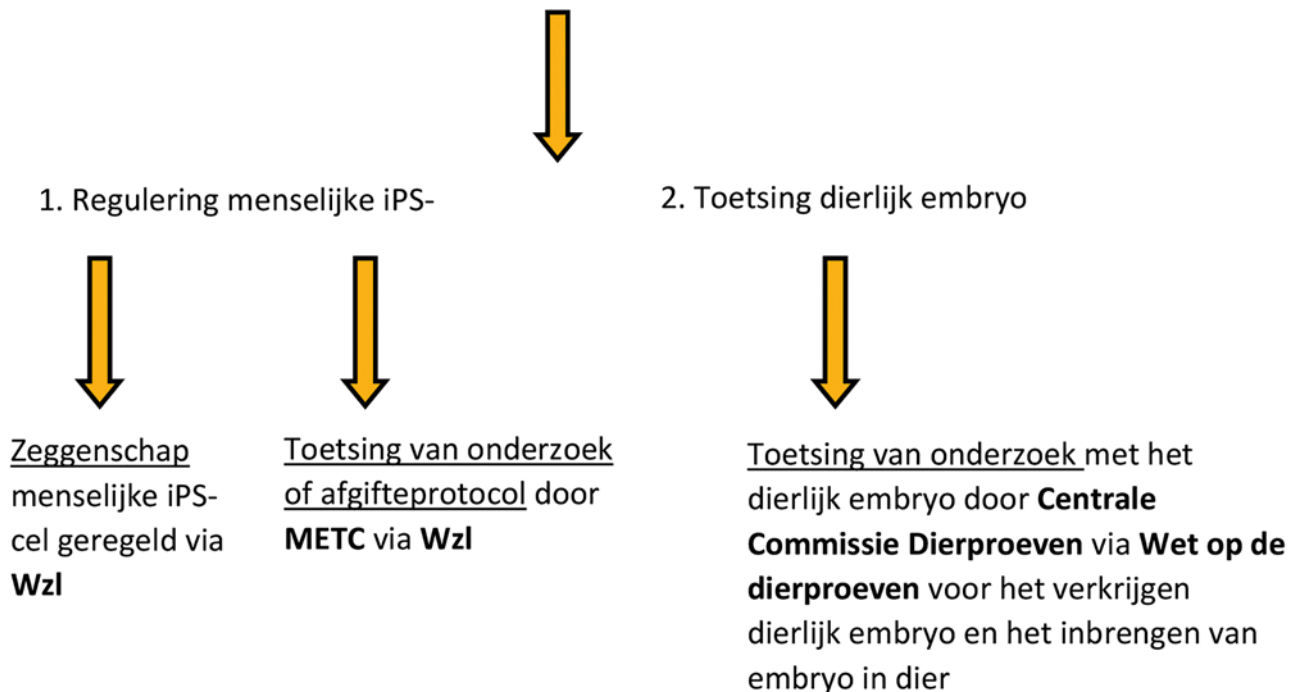
Daarnaast geldt, evenals bij *in vivo* onderzoek, dat de zeggenschap van het lichaamsmateriaal dat gebruikt is om iPS-cellen tot stand te brengen, en de toetsing van het onderzoek met de iPS-cellen, gereguleerd zullen zijn via de WzI.

Ook in deze situatie geldt dus weer dat, voordat dergelijk onderzoek doorgang kan vinden, er twee toetsen plaatsvinden vanuit verschillende invalshoeken. In die zin is er dus geen verschil met *in vitro* onderzoek.

Een aandachtspunt bij dit type onderzoek waar de Gezondheidsraad op heeft gewezen is de mogelijke vermenselijking van de chimaeren. Er zijn zorgen, omdat dieren menselijke eigenschappen gegeven zouden kunnen worden. In het meest extreme geval bestaat er het risico dat menselijke cellen bijdragen aan de ontwikkeling van hersenen in het dier, of dat menselijke cellen bijdragen aan de productie van geslachtscellen. Een soortgelijke vrees (van vermenselijking van een dier) zou ook bestaan bij onderzoek waarbij dierlijke embryo's genetisch worden aangepast door menselijke genen in te brengen.

Hieronder zal ik op deze zorgen ingaan.

In vivo onderzoek hiPSC-



In de wetsevaluatie wordt erop gewezen dat het optreden van menselijke uiterlijke kenmerken een onbedoeld neveneffect kan zijn van het tot stand brengen van een chimaera. Daarbij stellen de opstellers van de wetsevaluatie, dat «vanuit het perspectief van de menselijke waardigheid vermenselijking van het uiterlijk er niet toe leidt dat het dier om zo te zeggen in een andere morele divisie terecht komt en dat deze dus niet louter als middel gebruikt mag (of had mogen) worden.»¹³ Een verbod om

¹³ Kamerstuk 30 486, nr. 27 (bijlage bij Kamerstuk 30 486, nr. 26), pagina 112. Zie ook: Derde evaluatie Embryowet.

vermenselijking te voorkomen, wat een belemmering voor onderzoek zou inhouden, zou met andere woorden disproportioneel zijn zolang het zuiver om uiterlijke kenmerken gaat. Dit standpunt deel ik.

Dit betekent niet dat deze zorgen geen plaats krijgen in de toetsing. Onderzoek waarbij dieren (of de chimaeren) uiterlijke kenmerken van een mens zouden krijgen, terwijl er geen sprake is van een duidelijk wetenschappelijk nut en noodzaak, zou niet goedgekeurd worden door de Centrale Commissie Dierproeven.

Daarnaast is het wenselijk -vanwege de onvoorspelbaarheid van chimerisme buiten het «doelorgaan»- dat onderzoekers voorzichtig te werk gaan als daadwerkelijk de stap naar *in vivo* onderzoek wordt gezet. In de gezaghebbende *ISSCR guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*¹⁴ wordt gewezen op het belang van het zetten van incrementele stappen in dit type onderzoek, waarbij voldoende bekend moet zijn over het optreden van chimerisme buiten doelorgaan voordat ingezet kan worden op een volledige dracht.

Daarnaast is het bij chimaeren wenselijk – zoals de opstellers van de wetsevaluatie stellen- om bij *in vivo* onderzoek te voorkomen dat menselijke cellen bijdragen aan de ontwikkeling van de dierlijke hersenen of productie van geslachtscellen. De opstellers van de wetsevaluatie bevelen aan om dit middels een verbod in regelgeving te verankeren. Ook deze aanbeveling ben ik voornemens op te volgen.

Ik bekijk nog wat de meest geschikte wijze is om deze randvoorwaarden via regelgeving vorm te geven. Hierbij betrek ik ook weer het eerdere advies van de Gezondheidsraad over een regulerend kader voor mens-diercombinaties. Omdat er bij dit onderzoek geen menselijke embryo's of embryonale cellen aan te pas komen, acht ik de Embryowet niet geschikt als basis voor deze randvoorwaarden, zoals de opstellers van de wetsevaluatie ook aangeven. Het gebruik van menselijke iPSC-cellen zal gereguleerd worden via de WzI, als deze tot wet verheven zou worden en in werking treedt, en zal mogelijkheden kunnen bieden om bepaalde toepassingen te verbieden. De komende periode zal ik samen met het veld verder bekijken of de combinatie van de WzI en Wod voldoende waarborgen biedt voor een verantwoorde introductie van *in vivo* onderzoek met hiPSC-chimaeren.

Samenvatting regulering mens-diercombinaties

- Van de twee belangrijkste mens-diercombinaties die momenteel niet gereguleerd zijn, ben ik voornemens de ene (cybride) te reguleren via de Embryowet, en de andere (hiPSC-chimaera) buiten de Embryowet. Dit is in lijn met de aanbeveling uit de wetsevaluatie.
- De cybride van een dierlijke eicel met een menselijke celkern wordt onder de reikwijdte van de Embryowet gebracht, maar niet gelijkgesteld aan een embryo. De voorwaarden voor onderzoek met deze cybriden zullen wel, waar relevant, van toepassing worden.
- Voor hiPSC-chimaeren (dierlijke embryo's waarin menselijke iPSC-cellen zijn geplaatst), vindt de regulering plaats door middel van de WzI en Wod. Dit betekent dat de zeggenschap van het humane menselijk materiaal is gewaarborgd (via de WzI), er zowel onder het regime van de WzI (voor gebruik van de humane cellen) als onder het regime van de Wod (voor het dierenwelzijn) een toetsing plaatsvindt van het onderzoek.

¹⁴ International Society for Stem Cell Research: ISSCR Guidelines for stem cell research and clinical translation Version 1.0, May 2021, p. 13.

e. Kiembaanmodificatie (aanbeveling 11, 12)

Kiembaanmodificatie betreft het aanpassen van het genetisch materiaal in kiembaancellen waardoor de aanpassingen ook aan volgende generaties worden doorgegeven; het gaat dus om het aanpassen van DNA in een embryo of in geslachtscellen. Op termijn zal het denkbaar kunnen zijn dat kiembaanmodificatie gebruikt wordt om het DNA aan te passen en zo ernstige erfelijke aandoeningen te voorkomen.

Er bestaat een wereldwijd moratorium op de klinische toepassing (de reproductieve toepassing) van kiembaanmodificatie, vanwege de ethische kwesties die hierbij spelen en de vraagtekens bij de veiligheid. Het verbod is opgenomen in de Europese verordening over geneesmiddelenonderzoek (EU 536/2014).¹⁵ Ook is het verbod opgenomen in het Europees Verdrag inzake de rechten van de mens¹⁶ en het biogeneeskundeverdrag van de Raad van Europa (verdrag van Oviedo);¹⁷ deze is overigens door Nederland niet geratificeerd.

Het uitvoeren van preklinisch onderzoek, dus kiembaanmodificatie in embryo's die niet (meer) worden gebruikt voor tot stand brengen van een zwangerschap, is onder deze verdragen en de Europese verordening echter wel toegestaan. Ook de Embryowet verbiedt het preklinisch onderzoek naar kiembaanmodificatie niet. Door het verbod op het speciaal tot stand brengen van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek is dit in Nederland echter niet goed mogelijk doordat restembryo's hiervoor niet geschikt zijn. Zoals in paragraaf b. omschreven zijn restembryo's al een paar dagen oud, wat te ver ontwikkeld is voor dergelijk onderzoek.

Aanbevelingen derde evaluatie Embryowet

11. Zet de benodigde stappen om het categorische verbod op reproductieve kiembaanmodificatie in artikel 24, onderdeel g, Embryowet te vervangen door voorwaardelijke toelating (deel 1). Voor zover Europese regelgeving daarvoor een obstakel vormt, dient het wegnemen van die belemmering in Europees verband te worden aangekaart (deel 2).

12. Onderstreep het belang van preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van reproductieve kiembaanmodificatie, ook als het verbod in artikel 24, onderdeel g, Embryowet, vooralsnog van kracht blijft.

De opstellers van de wetsevaluatie zien geen principiële bezwaren voor de klinische toepassing van kiembaanmodificatie onder de juiste randvoorwaarden, als het vast staat dat de daarvoor gebruikte techniek veilig en effectief is. Daarom onderstrepen ze het belang van preklinisch onderzoek om de veiligheid en effectiviteit van kiembaanmodificatie te onderzoeken. Om voor dit onderzoek voldoende ruimte te geven wordt aanbevolen (aanbeveling 11, deel 1) om het absolute verbod tot kiembaanmodificatie in de Embryowet om te zetten in een voorwaardelijk verbod.

¹⁵ Verordening (EU) nr. 536/2014 van het Europees Parlement en de Raad van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG.

¹⁶ Europees Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de fundamentele vrijheden, Trb. 1951, nr. 154.

¹⁷ Verdrag tot bescherming van de rechten van de mens en de waardigheid van het menselijk wezen met betrekking tot de toepassing van de biologie en de geneeskunde: Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde, Trb. 1999, nr. 58.

Daarnaast bevelen de onderzoekers aan dat Nederland zich inzet om belemmeringen in Europees regelgeving weg te nemen (aanbeveling **11**, deel 2) en het belang van preklinisch onderzoek vanuit de overheid te onderstrepen (aanbeveling **12**).

Eerst wil ik ingaan op het omzetten van het absolute verbod naar een voorwaardelijk verbod (aanbeveling 11, deel 1) en het onderstrepen door de overheid van het belang van preklinisch onderzoek (aanbeveling 12).

Ik deel de mening van de opstellers van de evaluatie, dat onder de juiste randvoorwaarden de klinische toepassing van kiembaanmodificatie veelbelovend lijkt. Een eerste randvoorwaarde hierbij is dat er voldoende bewijs is dat de toepassing veilig en effectief is. In dat verband onderstreep ik het belang van onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van deze toepassing, wat preklinisch plaats moet vinden.

Daarnaast zal -als een veilige en effectieve toepassing mogelijk blijkt- nog steeds goed gekeken moeten worden naar de ethische kanten van deze techniek en de mogelijke gevolgen voor alle betrokkenen en risico's voor de samenleving.

De onderzoekers uiten in de wetsevaluatie hun zorgen dat preklinisch onderzoek belemmerd wordt door het verbod op de klinische toepassing. Enerzijds denken zij dat een categorisch verbod op reproductieve kiembaanmodificatie de boodschap uitstraalt dat er geen reden is voor preklinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van klinische toepassing. Anderzijds vragen de onderzoekers zich af of de CCMO onderzoeksprotocollen met embryo's wel kan goedkeuren als er geen uitzicht op klinische toepassing is.

Wat betreft de goedkeuring door de CCMO van dergelijke onderzoeksprotocollen, kan ik na gesprekken met de CCMO aangeven dat het bestaande verbod voor de klinische toepassing geen reden is om onderzoeksprotocollen naar de veiligheid en effectiviteit van kiembaanmodificatie categorisch af te wijzen. De bevordering van kennis ten bate van aangeboren afwijkingen of toekomstige behandelingen kan zulk onderzoek ook nu al rechtvaardigen. Hierbij moet opgemerkt worden dat dergelijk onderzoek niet plaatsvindt in Nederland, omdat momenteel alleen gebruik kan worden gemaakt van humane restembryo's, die niet geschikt zijn voor dit type onderzoek zoals tevens hierboven aangegeven. Voor preklinisch onderzoek naar kiembaanmodificatie zouden embryo's specifiek voor onderzoek gemaakt moeten worden, hetgeen in de huidige Embryowet verboden is.

De veilige en effectieve toepassing van klinische kiembaanmodificatie is nog relatief ver weg. Zolang niet bekend is op welke manier en in welke mate deze techniek veilig kan worden toegepast, is het ook niet goed mogelijk af te bakenen onder welke omstandigheden het in de toekomst toegestaan zou kunnen worden. Hierdoor, in samenhang met het feit dat het bestaande verbod op de klinische toepassing het preklinisch onderzoek niet verhindert, zie ik geen reden om het verbod in de Embryowet om te zetten in een voorwaardelijk toelating zoals voorgesteld in de wetsevaluatie.

In de toelichting op het wetsvoorstel die ik in het kader van de aanbevelingen zal schrijven, kan mogelijk wel benoemd worden dat het verbod op klinische toepassing van kiembaanmodificatie eventueel preklinisch onderzoek niet in de weg zit. Hiermee kan over dit aspect voldoende duidelijkheid worden geboden en onderstreep ik wederom het belang dat dergelijk onderzoek in mijn ogen zin heeft.

Nu wil ik ingaan op aanbeveling 11, deel 2 waarin wordt aanbevolen om, voor zover de Europese regelgeving in de weg zit voor het opheffen van het verbod in Nederland, het wegnemen van deze belemmeringen aan te kaarten in Europees verband.

In het kader van het verdrag van Oviedo is in 2021 een discussie gevoerd over de mogelijke aanpassing van het artikel waarin het verbod op klinische toepassing van kiembaanmodificatie is opgenomen (artikel 13 van het verdrag). De conclusie was echter dat, gezien de ethische vraagstukken en de technische haken en ogen die – in verband met de veiligheid- aan deze techniek vastzitten, het te vroeg is een aanpassing van dit artikel te bespreken. Wel is in dit verband de afgelopen tijd gewerkt aan een verduidelijking van dit artikel, onder andere waar het gaat om de mogelijkheid van preklinisch onderzoek. Zoals eerder al gezegd zit het verbod op de klinische toepassing de mogelijkheid van preklinisch onderzoek niet in de weg, en het voornemen is om onder andere dit aspect ook te belichten in de betreffende verduidelijking.

Rondom de Europese Verordening over klinisch geneesmiddelenonderzoek verwacht ik om dezelfde redenen op dit moment ook geen draagvlak voor aanpassing.

Daar komt bij dat deze verordening eens in de vijf jaar wordt geëvalueerd. Omdat hij 1 februari 2022 in werking is getreden, staat de eerste evaluatie gepland in 2027. Onderdeel van de evaluatie zal zijn of de verordening belemmerend werkt voor bepaalde typen onderzoek. Bij de evaluatie zal ook gekeken kunnen worden of er sprake is van een belemmering voor klinisch onderzoek naar kiembaanmodificatie.

Aangezien er nog geen zicht is op veilige toepassing van kiembaanmodificatie, heeft het in mijn ogen geen zin om -vooruitlopend op de evaluatie van de verordening- een wijziging van het verbod te bepleiten.

In het coalitieakkoord is afgesproken dat Nederland deelneemt aan de Europese dialoog over kiembaanmodificatie. Voor wat betreft de genoemde verdragen vinden er geen gesprekken plaats over aanpassing van de relevante bepalingen. Ook is het te vroeg om vanuit Nederland aanpassing van de verdragen te bepleiten, omdat hiervoor elk draagvlak zal ontbreken.

Mocht er discussie opkomen over de mogelijkheden van preklinisch onderzoek, dan zal ik me inspannen om te voorkomen dat Europese regelgeving of verdragen preklinisch onderzoek bemoeilijken, wat in lijn is met de aanbeveling van de wetsevaluatie.

f. Wetenschappelijk onderzoek met foetussen (aanbevelingen 13, 14 en 15)

De Embryowet bevat een aantal regels over onderzoek met foetussen. Dit onderzoek moet worden getoetst door de CCMO of door een METC.

Relevante aanbevelingen derde evaluatie Embryowet

13. Verander artikel 3.3 van de Embryowet zodanig dat in de toekomst al het onderzoek waarbij de toestand van de foetus naar verwachting wordt gewijzigd door de CCMO wordt getoetst.

14. Zet de benodigde stappen om artikel 4, tweede lid, Besluit verplichte verzekering bij medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (2015) zodanig aan te passen dat de daar geformuleerde uitsluitingsbepaling niet meer van toepassing is op onderzoek dat valt onder paragraaf 5 van de Embryowet

15. Voorkom dat artikel 20, eerste lid, van de Embryowet, meer in het bijzonder de uitleg van de woorden: «en dat niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte», een belemmering opwerpt voor onderzoek dat mede is gericht op (het aantonen van) de meerwaarde van prenatale behandeling boven behandeling na de geboorte. Dit zou kunnen door aan het slot van het wetsartikel toe te voegen: «, of dat bij uitstel tot na de geboorte, naar redelijke verwachting, tot een minder goede prognose leidt».

Aanbeveling **13** gaat over de vraag welke toetsingscommissie onderzoek met foetussen moet toetsen: kan dat decentraal door een METC, of moet dat centraal getoetst worden door de CCMO. In de huidige tekst mag onderzoek met foetussen en zwangerschapsondersteunend weefsel door de METC beoordeeld worden als er geen interventie plaatsvindt en de toestand van de foetus niet opzettelijk wordt gewijzigd. Bij een onderzoek met een geneesmiddel met een effect beoogd op de moeder is het niet altijd helder of de toestand van de foetus opzettelijk wordt gewijzigd. Om tot een duidelijke regeling te komen, is de aanbeveling om al het onderzoek waarbij de toestand van de foetus naar verwachting wordt gewijzigd door de CCMO de laten toetsen.

Deze onduidelijkheid is vooral relevant bij onderzoek met geneesmiddelen, aangezien juist bij geneesmiddelen er kans is op onbedoelde neveneffecten. De hierboven genoemde nieuwe Europese verordening over klinisch geneesmiddelenonderzoek (die per 1 februari 2022 in werking is getreden) was echter al aanleiding om de toetsing van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij zwangeren waarbij geneesmiddelen worden onderzocht te centraliseren bij de CCMO. Via het besluit Centrale Beoordeling¹⁸ is daarom reeds geregeld dat het betreffende onderzoek altijd naar de CCMO gestuurd wordt. Hetzelfde geldt overigens voor onderzoek met medische hulpmiddelen bij zwangeren.

In overleg met de CCMO heb ik geconcludeerd dat deze lijn doorgetrokken kan worden naar andere typen onderzoek met foetussen of zwangerschapsondersteunend weefsel, zodat deze onderzoeken altijd aan de CCMO worden voorgelegd. In sommige gevallen zal het alsnog passender zijn dat een lokale METC de beoordeling uitvoert, bijvoorbeeld vanwege geringe risico's. De mogelijkheid om dat oordeel te vellen wil ik de CCMO bieden in de regelgeving. De aanbeveling wordt daarmee opgevolgd, aangezien de onderzoeken wel altijd worden voorgelegd aan de CCMO.

Aanbeveling **14** heeft betrekking op de proefpersonenverzekering. Voorheen bepaalde het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 (Besluit verplichte verzekering), dat de verzekering geen schade hoeft te dekken die zich bij een nakomeling van de proefpersoon openbaart als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op de proefpersoon of de nakomeling. Ook in de derde wetsevaluatie van de Wet Medisch-

¹⁸ Besluit van 2 juni 2020, houdende wijziging van het Besluit centrale beoordeling medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen in verband met wijziging van de categorieën onderzoek waarvan beoordeling door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek gewenst is. Stb 2020, nr. 162.

wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) werd dit knelpunt geconstateerd. Op basis hiervan is het Besluit verplichte verzekering aangepast, zodat de betreffende uitsluiting wordt opgeheven voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dat gericht is op zwangeren en derhalve wordt uitgevoerd met proefpersonen die bij aanvang van de uitvoering van dit onderzoek reeds zwanger zijn.¹⁹ Met deze wijziging is de uitsluiting ook opgeheven voor onderzoek als bedoeld in de paragrafen 4 en 5 van de Embryowet. Daarmee is aan deze aanbeveling reeds voldaan.

Aanbeveling **15** heeft betrekking op onderzoeken waarbij de verwachting is dat een prenatale behandeling een meerwaarde heeft boven eenzelfde behandeling na de geboorte. Dit kan nu niet goed onderzocht worden. De Embryowet stelt namelijk dat onderzoek met foetussen alleen is toegestaan als de behandeling niet kan worden uitgesteld tot na de geboorte. Als de behandeling niet levensreddend is, kan deze in principe worden uitgesteld tot na de geboorte. Deze bepaling houdt er geen rekening mee dat het kan gaan om een behandeling die weliswaar niet levensreddend is, maar wel een beter effect kan hebben als het prenataal wordt toegepast. Daarom is de aanbeveling dat onderzoek met foetussen ook is toegestaan als uitstel van de behandeling tot na de geboorte, naar redelijke verwachting, tot een minder goede uitkomst leidt. Of inderdaad naar redelijke verwachting het uitstellen van een ingreep tot na de geboorte tot een minder goede uitkomst leidt, moet altijd worden getoetst door de CCMO. Hiermee blijft geborgd dat dit onderzoek alleen plaatsvindt als dat verantwoord is en wetenschappelijk onderbouwd.

Deze aanbeveling zal ik dus overnemen in het wetsvoorstel.

Verdere planning

Momenteel ben ik bezig met de uitwerking van het wetsvoorstel voor de wijziging van de Embryowet op basis van bovengenoemde uitgangspunten. Mijn streven is voor het winterreces van 2022/2023 een concept gereed te hebben dat achtereenvolgens aan diverse partijen kan worden voorgelegd voor uitvoeringstoetsen en andere toetsen, en vervolgens het voorstel in de eerste helft van 2023 aan de Afdeling Advisering van de Raad van State voor te leggen. Ik hoop het wetsvoorstel dan in de tweede helft van 2023 in te kunnen dienen bij Uw Kamer.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
E.J. Kuipers

¹⁹ Besluit van 17 juni 2021, houdende wijziging van het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015 in verband met medisch-wetenschappelijk onderzoek gericht op zwangeren en wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de paragrafen 4 en 5 van de Embryowet, Stb. 2021, nr. 295.

Begrippenlijst

- Stamcel: cellen die zich nog niet hebben ontwikkeld naar cellen met een specifieke functie, zoals spiercellen of zenuwcellen.
- Pluripotente stamcellen: pluripotent is de fase van de stamcellen, wat betekent dat de stamcellen zich nog kunnen ontwikkelen tot cellen van alle drie de kiemlagen van het embryo. Pluripotente stamcellen hebben de potentie uit te groeien tot vrijwel alle andere celtypen.
- Embryonale stamcel: cellen die uit een embryo gehaald worden van slechts enkele dagen oud en zich buiten het embryo blijven delen.
- Geïnduceerde pluripotente stamcellen/induced pluripotent stem cell (iPS): pluripotente stamcellen die ontstaan door «gewone» cellen (bijvoorbeeld huidcellen) te herprogrammeren tot pluripotente stamcellen. Ze hebben het vermogen om zich te differentiëren (specialiseren) tot verschillende gewenste celtypes.
- Embryo-achtige structuren (ELS):
 - Embryoachtige structuren (*embryo-like structures* – ELS) zijn «embryomodellen» die bestaan uit pluripotente stamcellen of embryonale stamcellen. Er komen geen geslachtscellen (of bevruchting) aan te pas. Het zijn zichzelf organiserende structuren van stamcellen die, nadat ze tot stand zijn gebracht, de ontwikkeling van een embryo geheel of gedeeltelijk nabootsen.
 - ELS kunnen deels een alternatief opleveren voor onderzoek met menselijke embryo's die via bevruchting tot stand zijn gekomen. ELS-onderzoek heeft in potentie ethisch minder beperkingen, maar vindt nog vooral met dierlijke cellen plaats. Hoewel er al modellen bestaan gebaseerd op menselijke cellen die bepaalde ontwikkelingsstadia nabootsen, is dit nu nog beperkt en moeten de mogelijkheden nog verder worden onderzocht. Dit gebeurt o.a. binnen het PSIDER project dat door ZonMw gefinancierd wordt.²⁰

Mens-diercombinaties:

- Cybriden:
 - Cybriden komen tot stand door de kern van een «normale» menselijke cel (dus geen geslachtscel), met daarin het DNA, in te brengen in een ontkernde eicel van een dierlijke soort. De hieruit ontstane cel groeit uit tot een embryo met daarin voor 99,9% menselijk DNA en 0,1% dierlijk DNA.
 - De kans dat een cybride kan uitgroeien tot een mens, is nihil. Deze cybriden werden oorspronkelijk gezien als een alternatief voor «klassiek» tot stand gebracht embryo's omdat er geen menselijke eicellen voor nodig waren. Echter, de onderzoekstoepassingen zijn zeer beperkt omdat de cybriden niet/nauwelijks levensvatbaar bleken.
- Humane geïnduceerde pluripotente stamcellen/human induced pluripotent stem cells (hiPSC-chimaeren):
 - Een chimaera is in de biologie een mengsel van twee soorten. Een hiPSC-chimaera ontstaat door het inbrengen van hiPS-cellen in een dierlijk embryo, waardoor een embryo met deels menselijke cellen ontstaat (hiPSC-chimaeren).
 - Deze chimaeren zijn relevant voor onderzoek naar de mogelijkheid van het kweken van menselijke organen in dieren.

²⁰ <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/translationeel-onderzoek/programmas/programma-detail/pluripotent-stem-cells-for-inherited-diseases-and-embryonic-research-psider/>.