



COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN

Brussel, 03.09.1997
COM(97) 369 def.

97/0197 (COD)

Voorstel voor een

RICHTLIJN VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen
inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven op
geneesmiddelen voor gebruik bij de mens

(door de Commissie ingediend)

Toelichting

1. ACHTERGROND

Toen de eerste wetgeving op het gebied van geneesmiddelen werd ingevoerd, werden daarin twee beginselen aan elkaar gekoppeld: de bescherming van de volksgezondheid en het vrije verkeer van goederen. Krachtens Richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen moet voor geneesmiddelen een handelsvergunning worden afgegeven, voordat ze in de Europese Gemeenschap op de markt mogen worden gebracht. Bovendien is duidelijk geformuleerd aan de hand van welke criteria wordt bepaald of toegang tot de markt wordt verleend: kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Met name de twee laatste eigenschappen kunnen uitsluitend door klinische proeven bij menselijk proefpersonen worden aangetoond.

De normen voor de uitvoering van klinische proeven hebben zich zowel binnen de Europese Gemeenschap als internationaal geleidelijk ontwikkeld. Deze normen zijn gecodificeerd in de richtsnoeren voor Goede klinische praktijk (GKP) van de Europese Unie van 1990 en worden door de farmaceutische industrie bij het klinisch onderzoek in acht genomen. Met de mondialisering van de farmaceutische industrie is ook de internationale harmonisatie van de normen ter hand genomen, en wel in het kader van de Internationale conferentie voor harmonisatie.

Sinds januari 1997 is de internationaal geharmoniseerde GKP binnen de Gemeenschap opgenomen in de klinische praktijk, doordat deze deel uitmaakt van "De voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie" die krachtens de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op geneesmiddelen, zoals gewijzigd, door de Commissie worden gepubliceerd. Aangezien deze richtsnoeren niet bindend zijn, is daarvoor een ondersteunend wetgevend kader nodig. Daarvoor is een benadering van twee kanten nodig: in de eerste plaats dit voorstel voor een richtlijn van de Raad om de bestaande praktijk te steunen en de procedures voor de aanvang van klinische proeven te harmoniseren en in de tweede plaats een delegatie van bevoegdheden aan de Commissie, zodat deze een richtlijn met de gedetailleerde beginselen en richtsnoeren voor GKP kan vaststellen.

2. SUBSIDIARITEIT EN EVENREDIGHEID

Alle lidstaten hebben wettelijke en/of bestuursrechtelijke bepalingen voor de aanvang van een klinische proef. De eisen zijn echter niet gelijk en aangezien bij de huidige methoden om klinische veiligheid en werkzaamheid aan te tonen (bijvoorbeeld gecontroleerd dubbelblind onderzoek met placebo) vaak duizenden proefpersonen nodig zijn, is men ertoe overgegaan hetzelfde protocol op verschillende onderzoeklocaties toe te passen. Wanneer dergelijke gespreid uitgevoerde klinische proeven in de Europese Unie plaatsvinden, gebeurt dit vaak in meer dan één lidstaat. Dit betekent dat op dit moment bij dezelfde proef verschillende nationale bepalingen in acht moeten worden genomen, hetgeen inhoudt dat de aanvang van een klinische proef wel met negen maanden kan worden vertraagd, met alle gevolgen van dien voor de patiënten.

Dit voorstel is dan ook bedoeld om op basis van de in de lidstaten opgedane ervaring te zorgen voor bescherming van de patiënt en wetenschappelijke normen op hetzelfde niveau, maar daarbij tevens de bureaucratie en de administratieve procedures bij gespreid uitgevoerde klinische proeven te rationaliseren. Bovendien zijn in het voorstel verschillende definities opgenomen waarover internationale overeenstemming is bereikt en waarmee de in de lidstaten gebruikte termen worden gecodificeerd, zodat de uit klinische proeven in de Europese Unie verkregen gegevens internationaal bruikbaar zijn.

Er dient te worden opgemerkt dat dit voorstel, met artikel 100 A als rechtsgrondslag, in feite een rationalisering van wetgeving is, aangezien in zijn algemeenheid de administratieve en bureaucratische eisen volgens een benadering op basis van "risicofactoren" zullen worden beperkt, zodat de patiënten tijdig over nieuwe geneesmiddelen kunnen beschikken. Tevens is het de bedoeling dat de regelgeving minder belastend wordt voor kleine en middelgrote bedrijven, zoals beginnende biotechnologiebedrijven waarvoor het vanwege de complexiteit van de huidige nationale voorschriften vrijwel onmogelijk is proeven in meer dan één lidstaat uit te voeren.

3. BESCHERMING VAN DE PROEFPERSOON

Voor de normen bij de uitvoering van klinische proeven bij de mens wordt algemeen uitgegaan van de huidige versie van de Verklaring van Helsinki en het verdrag van de Raad van Europa voor de bescherming van de mensenrechten en de waardigheid van de mens bij de toepassing van biologische en medische technieken (het Verdrag ke mensenrechten en biomedische technieken).

In de praktijk betekent dit dat de klinische proef moet worden voorgelegd aan een ethische commissie en aan de bevoegde instantie van de lidstaat. Bovendien is de onderzoeker verantwoordelijk voor de persoonlijke veiligheid en het welzijn van de proefpersonen bij een klinische proef. In de wetgeving van de lidstaten wordt de bescherming van de proefpersonen gewaarborgd door enerzijds de bepalingen van internationale overeenkomsten en anderzijds aanvullende wettelijke bepalingen. Overeenkomstig het subsidiariteitsbeginsel en aangezien de bescherming in de verschillende lidstaten afdoende lijkt en de interne markt niet in gevaar brengt, wordt geen harmonisatie voorgesteld. Enkele fundamentele beginselen die nu al in alle lidstaten worden toegepast, zijn echter wel in het voorstel opgenomen.

Met het oog op de bescherming van proefpersonen bij een klinische proef is het belangrijk dat volledige informatie wordt verstrekt en dat waar nodig om aanvullende informatie kan worden gevraagd. De deelname van proefpersonen aan de klinische proef is vertrouwelijk en aangezien de gegevens over het onderzoek aan derden kunnen worden verstrekt, zoals waarnemers en regelgevende instanties, moeten de deelnemers anoniem blijven. Alle gegevens moeten tegen onbevoegden worden beschermd en vertrouwelijkheid dient te allen tijde in acht te worden genomen. Deze richtlijn doet geen afbreuk aan Richtlijn 95/46/EG betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens.

Voordat een proefpersoon aan een klinische proef gaat deelnemen, moet deze gemakkelijk te begrijpen informatie over de aard van de proef krijgen (patiëntenvoorlichting) en in de gelegenheid worden gesteld vragen te stellen en antwoord daarop te krijgen. Vervolgens wordt de toestemming voor deelname vastgelegd door registratie van de "geïnformeerde toestemming".

Wetten zijn niet meer dan een kader waarbinnen moet worden gewerkt. Ethiek kan niet in een proef worden ingeplant, maar moet er vanaf het begin in geïntegreerd zijn. Uiteindelijk moeten de aanpak, de uitvoering en de afwerking van klinisch onderzoek volledig doortrokken zijn van een ethische houding.

4. ETHISCHE COMMISSIES

In het Verdrag betreffende de Europese Unie wordt gesteld dat de geschiedenis, de cultuur en de tradities van de bevolking van de landen van de Unie moeten worden gerespecteerd. In Europa is er een verscheidenheid van culturele tradities, maar ook een verscheidenheid van godsdienstige overtuigingen. Deze combinatie heeft geleid tot verschillende verwachtingen en gebruiken, zowel in juridisch als in ethisch opzicht. De solidariteit van de volken van de Unie vormt echter een solide grondslag voor de bouw van het Europa van de toekomst.

Ethische beginselen worden dus bepaald door de cultuur, de traditie en de verwachtingen van de bevolking. Ethische opvattingen worden ook bepaald door de inzichten op dat moment en het is derhalve onontkoombaar dat ze in de loop van de tijd worden aangepast. Het is in de lidstaten dan ook niet gebruikelijk gedetailleerde ethische voorschriften in wetgeving vast te leggen. Het is veeleer gebruikelijk de normen en beginselen die moeten worden aangehouden, in juridische vorm vast te leggen.

Deze aanpak is ook in dit voorstel gehanteerd. Zo wordt in beginsel vastgelegd dat de onafhankelijke ethische commissie moet worden geraadpleegd, schriftelijk advies uitbrengt en continu op de hoogte moet worden gesteld van informatie. In het algemeen wordt in elk centrum waar een klinische proef wordt uitgevoerd, een onafhankelijke ethische commissie ingesteld die bestaat uit artsen die niet bij de proef betrokken zijn, verpleegsters en/of andere deskundigen uit de gezondheidszorg en daarnaast personen van buiten de medische wereld zoals advocaten, bestuurders en leken. Deze commissie licht de klinische proef door teneinde de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen te waarborgen. Door deze onafhankelijke evaluatie kan de bevolking er ook van overtuigd zijn dat deze bescherming gewaarborgd is.

Op die manier zijn de volgende beginselen geformuleerd:

- ◆ voor dezelfde klinische proef moeten alle ethische commissies dezelfde informatie krijgen;
- ◆ de ethische commissie van de plaats waar de proef feitelijk wordt uitgevoerd moet advies uitbrengen, met name aangezien deze commissie het best op de hoogte zal zijn van de faciliteiten en kwalificaties van de onderzoeker.

De administratieve procedures, waaronder de wetenschappelijke documentatie die moet worden verstrekt om het advies van een ethische commissie te kunnen krijgen, kunnen echter wel worden gerationaliseerd op de hoge norm die voor de bescherming van proefpersonen nodig is.

Bij gespreid in verschillende lidstaten uitgevoerde klinische proeven kunnen wel 50 of 60 locaties betrokken zijn. De coördinatie van de adviezen van de ethische commissies van al deze plaatsen kan problemen en vertraging opleveren. In verschillende lidstaten zijn al procedures ingevoerd die inhouden dat een nationale ethische commissie, een coördinatie van regionale commissies of de ethische commissie van de hoofdonderzoeker het voortouw neemt bij het uitbrengen van een advies over de proef. Vervolgens geeft of weigert de ethische commissie van elke locatie toestemming voor de proef op die locatie.

In het voorstel wordt dezelfde aanpak gevolgd: elke lidstaat voert zijn eigen procedure in om te komen tot een "initieel" advies voor een gespreid in verschillende lidstaten uitgevoerde klinische proef. In plaats van bijvoorbeeld 50 of 60 aparte adviezen komt er op die manier één advies per lidstaat, terwijl de ethische commissie van de onderzoeklocatie toestemming voor de proef geeft of weigert.

5. EEN KLIMAAT VOOR INNOVATIE

De farmaceutische industrie in Europa is sterk innoverend en levert een bijdrage tot de volksgezondheid door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor op dit moment geen of geen afdoende behandeling bestaat. Het innoverende karakter van deze sector berust op onderzoek en met name klinisch onderzoek. Tevens levert de uitvoering van onderzoek in Europa een bijdrage tot de kennis omtrent het gedrag van het geneesmiddel in de praktijk bij de Europese patiënt en kunnen klinisch onderzoekers zich daardoor intensief bezighouden met wetenschap in ontwikkeling. Het is dan ook belangrijk dat klinisch onderzoek niet door onnodige administratieve doublures wordt geremd.

In de meeste lidstaten mag een klinische proef op het grondgebied van die lidstaat pas beginnen nadat deze bij de bevoegde instantie is aangemeld of goedkeuring van deze instantie is ontvangen. Niet alleen wordt de proefpersoon daardoor beschermd, maar de ervaring met kennisgeving/goedkeuringsystemen heeft ook geleerd dat deze effectief zijn en zij vormen derhalve de grondslag voor dit deel van het voorstel. Een opdrachtgever meldt de klinische proef bij de bevoegde instantie aan en de bevoegde instantie heeft de gelegenheid hierop te reageren, maar als er geen reactie komt wordt de proef geacht te zijn goedgekeurd. Deze goedkeuring geldt voor de duur van de proef.

Bij belangrijke farmaceutische innovaties kunnen de veiligheid en de werkzaamheid uitsluitend met gespreid uitgevoerde klinische proeven worden aangetoond. Uit recente publicaties blijkt dat 2000 tot 3000 menselijke proefpersonen bij de ontwikkeling van een nieuwe werkzame stof niet uitzonderlijk veel is. Aangezien dergelijke klinische proeven aan universiteiten of in ziekenhuizen of klinieken worden uitgevoerd, die geen van alle alleen het vereiste aantal proefpersonen kunnen rekruteren, zouden er bij één enkele proef wel 50 of 60 centra betrokken kunnen zijn. In de Europese Unie worden deze proeven in verschillende lidstaten uitgevoerd. In eerste instantie is overwogen één procedure voor de aanvang van transnationale klinische proeven in te voeren. In dat geval zou het mogelijk zijn op verzoek van de opdrachtgever één aanvraag in te dienen bij het onlangs opgerichte Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling. Daarbij werd echter aangetekend dat de ervaring met goede klinische praktijk en de omvang van de samenwerking tussen de lidstaten op dit gebied tot op heden nog te beperkt is om op basis daarvan nu al een communautaire procedure in te voeren. De Commissie betreurt dat het derhalve niet mogelijk was een dergelijke communautaire procedure in dit voorstel op te nemen, maar wil hierop terugkomen nadat enige ervaring is opgedaan.

Het is belangrijk dat alle bevoegde instanties doorlopend over informatie over klinische proeven kunnen beschikken. Zo is het de bedoeling dat bepaalde delen van de oorspronkelijke aanvraag, alsmede wijzigingen in de proef en de korte kennisgeving aan het eind van de proef, ongeacht of deze vervroegd is afgebroken of volgens de verwachtingen is voltooid, worden opgeslagen in een database die alleen voor de bevoegde instanties toegankelijk is. Ook moet de informatie die voor de aanvang van een klinische proef bij de lidstaten moet worden ingediend, zowel qua inhoud als qua lay-out worden geharmoniseerd, zodat zeker is dat alle lidstaten dezelfde informatie ontvangen. Daarbij moet onder andere informatie worden verstrekt over de toxicologische en farmacologische proeven die vooraf bij dieren moeten worden uitgevoerd om een indruk te krijgen van de risico's voor de gezondheid van de mens.

De mogelijke risico's voor het milieu die verbonden kunnen zijn aan het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan, moeten worden bepaald aan de hand van een evaluatie van de risico's voor het milieu die vergelijkbaar is met de evaluatie krachtens Richtlijn 90/220/EEG inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu. In het Verslag over de evaluatie van Richtlijn 90/220/EEG¹ wordt de voorkeur gegeven aan een "verticalisering" van deel B aangezien daarmee een efficiëntere en meer sectorgerichte aanpak mogelijk zou zijn. Het lijkt ook waarschijnlijk dat dit met name voor de farmaceutische sector in de toekomst relevant zal zijn. Zodra er voldoende ervaring is opgedaan, zal deze richtlijn dan ook opnieuw worden bezien met het oog op de verticalisering van de evaluatie van deel B van Richtlijn 90/220/EEG.

¹ COM(96)630 def.

Op dit moment behoeven in andere lidstaten uitgevoerde proeven niet te worden aangemeld, zodat er een leemte is in de informatie waarover de bevoegde instanties beschikken; dit geldt met name voor gespreid uitgevoerde proeven. Gezien het belang van deze informatie, ook voor het evaluatieproces met het oog op de vergunning voor het in de handel brengen, spreekt het vanzelf dat de uitwisseling van informatie over klinische proeven nodig is. Het is dan ook de bedoeling een database-archief op te bouwen waarin bovengenoemde gegevens kunnen worden opgenomen en dat voor alle bevoegde instanties toegankelijk is.

In de farmaceutische sector wordt onder de naam EudraNet een elektronisch netwerk opgebouwd waarop de bevoegde instanties van de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Commissie zijn aangesloten. Binnen dit netwerk kan gemakkelijk worden gezorgd voor de uitwisseling van beknopte informatie over klinische proeven en kan tevens worden bekeken of elektronische indiening van informatie door de opdrachtgevers mogelijk is. Deze uitwisseling zou bovendien de gelijkwaardigheid van het evaluatieproces in de lidstaten ten goede komen, zodat er een klimaat van onderling vertrouwen kan heersen en niet hoeft te worden getwijfeld aan de uitvoering van klinische proeven.

6. GOEDE FABRICAGEPRAKTIJK

In artikel 2 van Richtlijn 65/65/EEG en in artikel 34 van Richtlijn 75/319/EEG wordt bepaald dat de hoofdstukken II tot en met V van Richtlijn 65/65/EEG niet van toepassing zijn op "geneesmiddelen die bestemd zijn voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling". Voor dergelijke geneesmiddelen is derhalve geen vergunning voor het in de handel brengen nodig, voor de vervaardiging is geen fabricagevergunning nodig en ook de etiketteringsvoorschriften zijn niet van toepassing. Bij de vaststelling van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie zijn alle lidstaten echter overeengekomen dat bij de vervaardiging van geneesmiddelen die bedoeld zijn om voor klinische proeven te worden gebruikt, aan de beginselen van de goede fabricagepraktijk moet worden voldaan. Veel lidstaten hebben deze eis in hun nationale wetgeving opgenomen.

Om te voorkomen dat de eisen verschillen, hetgeen met name bij gespreid in verschillende lidstaten uitgevoerde klinische proeven problemen zou opleveren, wordt in het voorstel bepaald dat de beginselen van de goede fabricagepraktijk ook op geneesmiddelen voor onderzoek van toepassing zijn, hetgeen tevens inhoudt dat de bevoegde instantie een fabricagevergunning moet hebben afgegeven.

Ook de etiketteringsvoorschriften moeten worden gecodificeerd om ervoor te zorgen dat geneesmiddelen voor onderzoek nationale grenzen kunnen passeren. Deze aspecten zijn reeds besproken in de werkgroep geneesmiddelencontrole en inspectie van de Commissie, die een richtsnoer heeft opgesteld (III/3004/91 van 22 december 1992) met aanbevelingen voor de minimale informatie die op het etiket moet worden vermeld. Ter ondersteuning van de toepassing van de GMP wordt de bijlage van de GMP-richtsnoeren momenteel herzien en deze bijlage, met inbegrip van een bijgewerkte versie van richtsnoer III/3004/91, zal binnenkort beschikbaar zijn.

Aangezien voor een klinische proef (soms) kleine hoeveelheden nodig zijn, worden veel geneesmiddelen voor onderzoek in laboratoria of zelfs apotheken van ziekenhuizen vervaardigd. Door een geleidelijke invoering van de in artikel 23 van Richtlijn 75/319/EEG vermelde opleidingseisen voor de "bevoegde persoon" wordt een verstoring van de huidige toevoer van deze producten voorkomen en daarom bevat het voorstel een speciale uitzonderingsbepaling.

7. TOEZICHT OP DE NALEVING

De goede klinische praktijk (GKP) is opgezet om te benadrukken dat het nodig en belangrijk is op papier een duidelijk traject voor de klinische proef op te stellen, dat begint bij de opzet en loopt tot en met de voltooiing en de analyse van de resultaten. De eis dat elke klinische proef aan de GKP-norm moet voldoen, houdt in dat er ook controle nodig is. Deze controle kan door een onafhankelijke interne dienst van de opdrachtgever of door derden worden uitgevoerd en na afloop moet een certificaat worden afgegeven.

Een inspectie door de desbetreffende bevoegde instantie is een officieel uitgevoerde controle, waarmee kan worden aangetoond dat aan de norm wordt voldaan. Sommige lidstaten hebben wettelijke bepalingen die inspectie van locaties en/of opdrachtgevers en/of statussen van afzonderlijke patiënten bij klinische proeven mogelijk maken. Wanneer er geen communautair mechanisme is voor de wederzijdse erkenning van door de lidstaten uitgevoerde inspecties, kan dit problemen opleveren voor de aanvaardbaarheid van studies die in andere lidstaten worden uitgevoerd.

Om ervoor te zorgen dat in de Gemeenschap uitgevoerde klinische proeven internationaal aanvaardbaar zijn, met name voor instanties buiten de Europese Gemeenschap, moet de eis dat klinische proeven aan de GKP-norm voldoen, in de wetgeving worden vastgelegd.

Om een optimale bescherming van de volksgezondheid te waarborgen mag het budget dat voor het farmaceutisch onderzoek beschikbaar is, niet binnen de Gemeenschap of in derde landen aan achterhaalde of reeds uitgevoerde proeven worden verspild. Er moet dan ook verder worden gewerkt aan de internationale harmonisatie van de technische eisen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Internationale fora, zoals de Internationale conferentie voor harmonisatie, kunnen zorgen voor de wetenschappelijke erkenning van normen om duplicatie van onderzoek te voorkomen.

Het voorstel voorziet derhalve in toezicht op de naleving van de GKP namens de Gemeenschap door inspecteurs die door de lidstaten worden aangewezen. Ook is de mogelijkheid opgenomen om buiten de Gemeenschap uitgevoerde proeven waarvan de resultaten als onderdeel van de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen worden ingediend, aan een inspectie te onderwerpen en een bepaling dat wie aan inspectie onderworpen is, deze inspectie ook mogelijk moet maken.

Het spreekt vanzelf dat kennis en ervaring moeten worden gebundeld en dat er een inspectiesysteem moet worden opgebouwd. Het is de bedoeling dat er richtsnoeren komen waarin praktische aspecten worden geregeld, zoals gemeenschappelijke criteria voor de uitvoering van inspecties om wederzijdse erkenning tussen de lidstaten te waarborgen, de inspectieprocedures voor gespreid in verschillende landen uitgevoerde klinische proeven, de kwalificaties van de inspecteurs en de samenstelling van de inspectieverslagen. Aangezien een inspectie van iedere proef niet uitvoerbaar en ook niet erg efficiënt zou zijn, moet er worden gewerkt aan inspecties voor kwaliteitssystemen. Tevens moet het inspectieverslag worden beschreven waarin na inspectie wordt vermeld in hoeverre aan de GKP wordt voldaan.

8. GENEESMIDDELENBEWAKING

Het is duidelijk dat voor geneesmiddelen voor onderzoek niet van de normen voor de bewaking van de veiligheid bij het gebruik van geneesmiddelen kan worden afgeweken. De bepalingen inzake geneesmiddelenbewaking gelden derhalve ook voor geneesmiddelen voor onderzoek.

Bij de codificatie van de communautaire wetgeving op het gebied van geneesmiddelen voor gebruik bij de mens worden de procedures voor de rapportage over geneesmiddelenbewaking gerationaliseerd. In dit voorstel zijn derhalve de aangepaste rapportageprocedures opgenomen.

9. INTERNATIONALE HARMONISATIE

Er wordt al enkele jaren gewerkt aan de technische harmonisatie van de technische voorschriften voor geneesmiddelen. In het kader van deze zogenaamde Internationale conferentie voor harmonisatie (ICH) zijn op basis van de Europese richtsnoeren van 1990 ook richtsnoeren voor een goede klinische praktijk opgesteld.

Om internationaal niet uit de pas te lopen zijn in dit voorstel de definities en waar van toepassing de procedures van de ICH overgenomen. De enige uitzonderingen daarop zijn de terminologie voor geneesmiddelen (in de VS wordt vaak het woord "drug" gebruikt in plaats van "medicinal product") en de definitie van "onafhankelijke ethische commissie", waarin de internationale aanduiding "medici/wetenschappers en niet-medici/niet-wetenschappers" is vervangen door "deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld".

Het is duidelijk dat er ook moet worden gewerkt aan internationale harmonisatie van de inspecties en het toezicht op de naleving van de GKP, waarbij het mogelijk is te komen tot wederzijdse erkenning van de inspecties.

Voorstel voor een

RICHTLIJN VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van

betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven op geneesmiddelen voor gebruik bij de mens

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 100 A,

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité,

Volgens de procedure van artikel 189 B van het Verdrag,

Overwegende dat krachtens Richtlijn 65/65/EEG² aanvragen voor een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen vergezeld dienen te gaan van een dossier met gegevens en bescheiden ten aanzien van de resultaten van de tests en klinische proeven die met het geneesmiddel zijn uitgevoerd; dat in Richtlijn 75/318/EEG³ uniforme voorschriften voor de samenstelling en de presentatie van de dossiers zijn opgenomen;

Overwegende dat de huidige versie van de Verklaring van Helsinki en het verdrag van de Raad van Europa voor de bescherming van de mensenrechten en de waardigheid van de mens bij de toepassing van de biologie en de geneeskunde algemeen worden aanvaard als uitgangspunt voor de normen bij de uitvoering van klinische proeven bij de mens; dat de bescherming van de proefpersonen wordt gewaarborgd door een evaluatie van de risico's op basis van toxicologische experimenten voordat er enige klinische proef wordt uitgevoerd, een doorlichting door ethische commissies, de instanties van de lidstaten en de bescherming van persoonlijke gegevens;

Overwegende dat de voor farmaceutisch onderzoek uitgetrokken financiële middelen met het oog op een optimale bescherming van de gezondheid niet binnen de Gemeenschap of in derde landen mogen worden verspild aan achterhaalde of reeds uitgevoerde proeven; dat derhalve in het kader van de daarvoor geschikte instanties, zoals de Internationale conferentie voor harmonisatie, dient te worden gewerkt aan de harmonisatie van technische eisen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen;

² PB nr. L 22 van 9.2.1965, blz. 1.

³ PB nr. L 147 van 9.6.1975, blz. 1.

Overwegende dat bij een klinische proef die gespreid in meer dan een lidstaat wordt uitgevoerd en waarbij veel onderzoeklocaties betrokken zijn, de vele en uiteenlopende procedures om het advies van een ethische commissie te krijgen kunnen zorgen voor vertraging bij de aanvang van de proef; dat in dergelijke gevallen de vertraging wordt beperkt wanneer voor elke betrokken lidstaat één advies wordt uitgebracht, zonder dat het welzijn van de deelnemers aan de proef daardoor in gevaar wordt gebracht, terwijl het mogelijk is op specifieke locaties toestemming te weigeren indien de faciliteiten niet aan de eisen voldoen;

Overwegende dat zowel over het begin als over de beëindiging van een klinische proef informatie dient te worden verstrekt aan de lidstaten waar de proef wordt uitgevoerd, en relevante informatie over klinische proeven tussen de lidstaten dient te worden uitgewisseld;

Overwegende dat de normen van de goede fabricagepraktijk ook voor geneesmiddelen voor onderzoek dienen te gelden; dat derhalve bijzondere eisen aan de etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek dienen te worden gesteld;

Overwegende dat menselijke proefpersonen uitsluitend bij klinische proeven mogen worden betrokken als erop wordt toegezien dat de normen van de goede klinische praktijk worden nageleefd en de gegevens, informatie en documenten moeten worden geïnspecteerd om te bevestigen dat deze op de juiste wijze zijn verkregen, geregistreerd en gerapporteerd; dat de persoon die aan de proef deelneemt dient te beseffen en ermee dient in te stemmen dat persoonlijke informatie bij een inspectie door de bevoegde instanties en personen met afdoende bevoegdheid gedetailleerd kan worden bestudeerd, mits deze persoonlijke informatie als strikt vertrouwelijk wordt behandeld en niet wordt gepubliceerd;

Overwegende dat deze richtlijn geen afbreuk doet aan Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens⁴;

Overwegende dat er tevens voor moet worden gezorgd dat bijwerkingen die zich tijdens klinische proeven voordoen, via de communautaire procedures voor geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) worden gevolgd teneinde te waarborgen dat een klinische proef waarbij de risico's onaanvaardbaar zijn, onmiddellijk wordt gestaakt;

Overwegende dat de uitvoering van klinische proeven regelmatig aan de vooruitgang van wetenschap en techniek moet worden aangepast teneinde een optimale bescherming van de proefpersonen te waarborgen; dat derhalve een snelle procedure moet worden ingevoerd om de eisen inzake de uitvoering van klinische proeven aan de vooruitgang van de techniek aan te passen, waarbij wordt gezorgd voor intensieve samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten in het kader van een comité voor de aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector geneesmiddelen,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

⁴ PB nr. L 281 van 23.11.1995, blz. 31.

HOOFDSTUK I

Werkingsfeer en definities

Artikel 1

1. Deze richtlijn heeft betrekking op klinische proeven, met inbegrip van gespreid uitgevoerde proeven, op menselijke proefpersonen met geneesmiddelen zoals gedefinieerd in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG, maar niet op klinische proeven zonder interventie.
2. De goede klinische praktijk (GKP) is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsnorm voor de opzet, de uitvoering en de registratie van en de rapportage over proeven waaraan door menselijke proefpersonen wordt meegewerkt. Wanneer deze norm wordt nageleefd, kan het publiek er zeker van zijn dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd in overeenstemming met de beginselen die in de Verklaring van Helsinki (1964) zijn vastgelegd en dat de gegevens van de klinische proef geloofwaardig zijn.
3. De beginselen en richtsnoeren voor goede klinische praktijk worden volgens de procedure van artikel 2 quater van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad vastgesteld in de vorm van een tot de lidstaten gerichte richtlijn. Gedetailleerde richtsnoeren die aan deze beginselen voldoen, worden door de Commissie gepubliceerd en waar nodig herzien om rekening te houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek.
4. In alle klinische proeven, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, dienen opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming te zijn met de norm voor goede klinische praktijk.

Artikel 2

Voor deze richtlijn zijn de volgende definities van toepassing:

Ongewenst voorval: Een onwenselijke medische gebeurtenis bij een patiënt of een proefpersoon bij een klinisch onderzoek waaraan een geneesmiddel wordt toegediend, die niet noodzakelijkerwijs een causaal verband met deze behandeling heeft.

Bijwerking: Een schadelijke en onvoorziene reactie op een geneesmiddel voor onderzoek bij een willekeurige dosis.

Klinische proef: Een onderzoek bij menselijke proefpersonen dat bedoeld is om de klinische, farmacologische en/of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek vast te stellen of te bevestigen en/of eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te signaleren en/of de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen voor onderzoek te bestuderen teneinde zich te vergewissen van de veiligheid en/of werkzaamheid van deze geneesmiddelen.

Hieronder vallen klinische proeven die op één of meer locaties in één of meer lidstaten worden uitgevoerd. Proeven zonder interventie worden echter uitgesloten.

Ethische commissie: Een onafhankelijke instantie, bestaande uit deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld, die verantwoordelijk is voor het toezicht op de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de menselijke proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, en voor de publieke waarborging van die bescherming door onder andere advies uit te brengen over het protocol van de proef, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en de materialen en methoden die worden gebruikt om geïnformeerde toestemming van de proefpersonen te krijgen en deze schriftelijk vast te leggen.

Inspectie: De uitvoering door een bevoegde instantie van een officiële evaluatie van documenten, faciliteiten, protocollen, regelingen voor kwaliteitsborging en alle andere middelen die door de bevoegde instantie worden geacht verband te houden met de klinische proef en die zich bevinden op de plaats waar de proef wordt uitgevoerd, in gebouwen van de opdrachtgever en/of de organisatie voor contractonderzoek of op andere locaties die door de bevoegde instantie relevant worden geacht.

Geneesmiddel voor onderzoek: Een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen.

Onderzoeker: Een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de klinische proef op een bepaalde locatie. Indien een proef op een bepaalde locatie door een team wordt uitgevoerd, is dit de leider die verantwoordelijk is voor het team en kan deze hoofdonderzoeker worden genoemd.

Onderzoekersdossier: Een verzameling met alle klinische en niet-klinische gegevens over het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek bij menselijke proefpersonen.

Gespreid uitgevoerde proef: Een klinische proef die volgens één bepaald protocol, maar op een meer dan een locatie en derhalve door meer dan een onderzoeker wordt uitgevoerd. Hierbij kan het gaan om locaties in één lidstaat, in een aantal lidstaten en/of in lidstaten en derde landen.

Klinische proef zonder interventie: Een klinische proef waarbij de selectie van proefpersonen, de toewijzing van geneesmiddelen, de uitgevoerde onderzoeken of de medische en biologische follow-up van proefpersonen binnen de huidige medische praktijk valt.

Protocol: Een document waarin de doelstelling(en), de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een klinische proef worden beschreven. De term "protocol" heeft betrekking op het oorspronkelijke protocol en latere versies en wijzigingen daarvan.

Ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking: Een onwenselijke medische gebeurtenis die bij een bepaalde dosis dodelijk is, levensgevaar oplevert, opname in een ziekenhuis of een langduriger verblijf in het ziekenhuis noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit/arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of een aangeboren/geboorte-afwijking is.

Opdrachtgever: Een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer en/of de financiering van een klinische proef.

Proefpersoon: Een persoon die deelneemt aan een klinische proef en daarbij het geneesmiddel voor onderzoek krijgt toegediend of tot de controlegroep behoort.

Onverwachte bijwerking: Een bijwerking die niet in het onderzoekersdossier of in de eventuele samenvatting van de kenmerken van het product wordt vermeld.

HOOFDSTUK II

Bescherming van proefpersonen

Artikel 3

1. Deze richtlijn laat de in de lidstaten vastgestelde maatregelen voor de bescherming van proefpersonen onverlet.
2. Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als de risico's voor de proefpersoon niet onevenredig zijn met de potentiële baten van het geneesmiddelenonderzoek. Het recht van de proefpersoon op fysieke en psychische integriteit en het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer dienen te worden gerespecteerd.
3. De medische verzorging van en de medische beslissingen over proefpersonen vallen onder de verantwoordelijkheid van een afdoende gekwalificeerde arts uit de gezondheidszorg of indien van toepassing een gekwalificeerde tandarts.
4. Aan de proefpersoon wordt meegedeeld bij welke van het onderzoeksteam onafhankelijke contactpersoon hij of zij nadere informatie kan krijgen.

Advies van de ethische commissie

Artikel 4

1. Een ethische commissie heeft als taak en verantwoordelijkheid de rechten, de veiligheid en het welzijn van alle proefpersonen te waarborgen.

De ethische commissie stelt haar advies op met inachtneming van minimaal de relevantie van de proef en de proefopzet, het protocol, de geschiktheid van de onderzoeker, het ondersteunend personeel en de beschikbare onderzoeksfaciliteiten; de adequaatheid en de volledigheid van de schriftelijke informatie die aan de proefpersonen en hun familieleden, voogden en indien nodig wettelijke vertegenwoordigers zal worden verstrekt en op grond waarvan zij toestemming geven; regelingen voor schadevergoeding/behandeling wanneer een proefpersoon ten gevolge van een klinische proef letsel oploopt of sterft, en eventuele verzekeringen of waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken; de mate waarin onderzoekers en proefpersonen voor hun deelname aan de proef mogen worden beloond/vergoed.

2. Het advies van de ethische commissie wordt uitgebracht voordat een klinische proef begint.
3. Om een ethische commissie te verzoeken een advies uit te brengen wordt een aanvraag met documentatie ingediend. De ethische commissie deelt haar advies binnen 30 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag schriftelijk mee aan de aanvrager.
4. Gedurende deze periode kan de ethische commissie eenmaal vragen om nadere informatie als aanvulling op de reeds verstrekte informatie. In dit geval wordt de termijn verlengd met nog eens 30 dagen.

Artikel 5

1. De lidstaten voeren een procedure in waarbij één ethische commissie voor een lidstaat advies kan uitbrengen. Wanneer gespreid uitgevoerde klinische proeven in meer dan één lidstaat worden uitgevoerd, wordt via deze procedure het advies voor die lidstaat uitgebracht.
2. Daarnaast kunnen de lidstaten de ethische commissie voor elke locatie advies laten uitbrengen over de faciliteiten en deskundigheid van die locatie in verband met de voorgestelde klinische proef. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in lid 1 bedoelde advies verleent of weigert de ethische commissie voor die locatie, door advies uit te brengen, toestemming voor de uitvoering van de proef ter plaatse.

Artikel 6

De Commissie stelt in overleg met de lidstaten en de betrokken partijen gedetailleerde richtsnoeren op voor de vorm van de aanvraag en de documentatie die in een aanvraag voor een advies van een ethische commissie wordt ingediend, en voor adequate waarborgen voor de bescherming van persoonlijke gegevens, met name ten aanzien van de informatie die aan proefpersonen wordt verstrekt.

HOOFDSTUK III

Aanvang van een klinische proef

Artikel 7

1. Voor de aanvang van een klinische proef wordt door de opdrachtgever een aanvraag ingediend bij de lidstaten waar de proef wordt uitgevoerd.
2. De lidstaten geven de opdrachtgever toestemming om een begin te maken met de klinische proef, zodra de ethische commissie een positief advies heeft uitgebracht. De lidstaten kunnen echter beslissen dat voor bepaalde klinische proeven de bepalingen van lid 3 gelden.

3. Wanneer klinische proeven niet onder de bepalingen van lid 2 vallen, geeft de lidstaat een opdrachtgever toestemming om klinische proeven aan het eind van een periode van 30 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag te beginnen, tenzij binnen deze periode gemotiveerde redenen zijn aangevoerd om geen toestemming te geven.

Binnen 30 dagen na ontvangst van genoemde redenen voor de weigering van toestemming kan de opdrachtgever de aanvraag eenmaal wijzigen om rekening te houden met de in de kennisgeving aangegeven redenen. Indien de opdrachtgever de aanvraag niet wijzigt, wordt de aanvraag geacht te zijn afgewezen.

4. Wijzigingen in het protocol worden aan de lidstaten meegedeeld. Deze wijzigingen worden geacht te zijn goedgekeurd, tenzij de bevoegde instantie binnen 30 dagen redenen aanvoert om geen toestemming te geven.

Wanneer redenen zijn aangevoerd om geen toestemming te geven, wordt de procedure van lid 3 gevolgd.

5. Onverminderd lid 4 kunnen door de opdrachtgever voorlopige dringende veiligheidsmaatregelen worden genomen om een onmiddellijk gevaar voor proefpersonen uit de weg te ruimen.
6. Binnen 90 dagen na de beëindiging van een klinische proef deelt de opdrachtgever de lidstaten mee dat de klinische proef is beëindigd. Deze termijn wordt beperkt tot 15 dagen wanneer de proef voortijdig wordt afgebroken.
7. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren op voor de vorm en de inhoud van aanvragen en de documentatie die moet worden ingediend in verband met de kwaliteit en de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek, eventuele toxicologische en farmacologische proeven, het protocol en klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek, met inbegrip van het onderzoekersdossier, alsmede voor de inhoud van de kennisgeving aan het eind van de klinische proef.

Uitwisseling van informatie

Artikel 8

1. Uittreksels van de oorspronkelijke aanvraag, eventuele wijzigingen en de kennisgeving aan het eind van de klinische proef worden door de lidstaten op wier grondgebied de proef wordt uitgevoerd, ingevoerd in een database die alleen voor de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Commissie toegankelijk is.
2. Op verzoek van een lidstaat of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie bij wie de proef is aangemeld, alle relevante informatie over die klinische proef.

3. Wanneer een gespreid uitgevoerde klinische proef in meer dan één lidstaat wordt uitgevoerd en er verschillen van mening tussen de lidstaten zijn, kan de Commissie de betrokken lidstaten verzoeken na te gaan wat de redenen voor deze verschillen zijn. Deze worden vervolgens door alle lidstaten onderzocht.
4. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren op voor de relevante gegevens die in deze database moeten worden opgenomen en voor de methoden voor de elektronische communicatie van de gegevens.

Artikel 9

1. Wanneer niet langer aan de voorwaarden voor de toestemming wordt voldaan of nieuwe informatie beschikbaar komt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of wetenschappelijke aspecten, kan de lidstaat de proef opschorten of verbieden. Zij stelt de overige lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

De lidstaat stelt de overige lidstaten en de Commissie in kennis van de genomen besluiten en de redenen waarom deze genomen zijn.

2. Wanneer een lidstaat van mening is dat de opdrachtgever of de onderzoeker niet langer aan de vastgestelde verplichtingen voldoet, stelt deze de overige lidstaten en de Commissie daarvan onverwijld in kennis, waarbij gedetailleerd wordt aangegeven wat de redenen daarvoor zijn en welke gedragslijn dient te worden gevolgd.

De lidstaat stelt de Commissie onmiddellijk in kennis van eventuele inbreukprocedures die worden ingeleid.

HOOFDSTUK IV

Fabricage, invoer en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek

Artikel 10

1. De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat voor de fabricage en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek de in artikel 16 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad⁵ bedoelde vergunning vereist is.
2. De hoofdstukken IV en V van Richtlijn 75/319/EEG zijn van toepassing op geneesmiddelen voor onderzoek.

⁵ PB nr. L 147 van 9.6.1975, blz. 13.

3. Een persoon die in een lidstaat op het moment waarop deze richtlijn in die lidstaat in werking treedt, ten aanzien van geneesmiddelen voor onderzoek de werkzaamheden van de in artikel 21 van Richtlijn 75/319/EEG bedoelde persoon uitoefent maar niet aan de bepalingen van de artikelen 23 en 24 van Richtlijn 75/319/EEG voldoet, mag deze werkzaamheden met het oog op de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek in de betrokken lidstaat blijven uitvoeren.

Artikel 11

Op de buitenverpakking of, indien er geen buitenverpakking is, op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor onderzoek worden in minimaal de nationale taal of talen de gegevens vermeld die door de Commissie worden gepubliceerd in de richtsnoeren voor goede fabricagepraktijk voor geneesmiddelen voor onderzoek die overeenkomstig artikel 19 bis van Richtlijn 75/319/EEG worden vastgesteld.

HOOFDSTUK V

Toezicht op de naleving

Artikel 12

1. Door inspecties op relevante plaatsen, zoals op de locatie van de proef en de fabricagelocatie, in bij de proef gebruikte laboratoria en/of ten kantore van de opdrachtgever, door inspecteurs die door de lidstaten worden aangewezen, wordt namens de Gemeenschap toezicht gehouden op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijk.
2. Na de inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld dat op verzoek aan de opdrachtgever, een andere lidstaat of het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling wordt verstrekt.
3. Wanneer er lidstaten zijn die van mening verschillen over de vraag of aan de bepalingen van deze richtlijn is voldaan, kan de Commissie om een nieuwe inspectie vragen. Dergelijke inspecties worden door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gecoördineerd.
4. Met inachtneming van eventuele regelingen die tussen de Gemeenschap en derde landen zijn afgesproken, kan de Commissie na ontvangst van een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat of op eigen initiatief vereisen dat de locatie van de proef en/of de gebouwen van de opdrachtgever en/of de fabrikant in een derde land aan een inspectie worden onderworpen. Deze inspectie wordt door afdoende gekwalificeerde inspecteurs uit de Gemeenschap uitgevoerd.
5. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de betrokken partijen gedetailleerde richtsnoeren op voor de documentatie, de archivering, adequate kwalificaties voor inspecteurs en de inspectieprocedures met het oog op het toezicht op de naleving van deze richtlijn.

HOOFDSTUK VI

Klinische veiligheidsrapportage

Artikel 13

1. De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever, behalve wanneer het gaat om ernstige ongewenste voorvallen waarvan in het protocol of het onderzoekersdossier wordt gesteld dat onmiddellijke rapportage niet vereist is. Deze onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door een gedetailleerd schriftelijk rapport. In het eerste rapport en het gedetailleerde rapport worden de proefpersonen aangeduid met het unieke codenummer dat zij voor de proef hebben gekregen.
2. Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden waarvan in het protocol wordt gesteld dat zij voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijn aan de ethische commissie en de opdrachtgever gerapporteerd.
3. Over gerapporteerde sterfgevallen verstrekt de onderzoeker de opdrachtgever en de ethische commissie alle aanvullende informatie waarom wordt gevraagd.
4. De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over dodelijke of levensgevaarlijke onverwachte bijwerkingen wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de lidstaat op wiens grondgebied de bijwerking zich heeft voorgedaan, maar in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de opdrachtgever voor het eerst van een dergelijk geval op de hoogte is gesteld. Alle andere ernstige bijwerkingen, die niet dodelijk of levensgevaarlijk zijn, worden zo spoedig mogelijk maar uiterlijk binnen 15 dagen gerapporteerd. De opdrachtgever stelt tevens alle onderzoekers op de hoogte.
5. Daarnaast houdt de opdrachtgever een register bij met gedetailleerde informatie over alle vermoedelijke bijwerkingen die hem door de onderzoeker(s) worden gerapporteerd. Dit register wordt verstrekt aan de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt uitgevoerd.
6. Gedurende de klinische proef verstrekt de opdrachtgever de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt uitgevoerd, ten minste om de twaalf maanden een lijst met alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich tijdens het gehele onderzoek hebben voorgedaan en een kort overzicht van de veiligheid van de proefpersonen bij de proef.
7. Elke lidstaat zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen die zich bij een geneesmiddel voor onderzoek op zijn grondgebied voordoen en waarvan hij in kennis wordt gesteld, worden geregistreerd en onmiddellijk, d.w.z. in elk geval binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie, aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling worden gerapporteerd.
Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling stelt de bevoegde instanties van de lidstaten op de hoogte.
8. De Commissie stelt in overleg met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, de lidstaten en de betrokken partijen richtsnoeren op voor de verzameling van, het toezicht op en de wijze van indiening van verslagen over ongewenste voorvallen/bijwerkingen.

HOOFDSTUK VII

Algemene bepalingen

Artikel 14

Deze richtlijn laat de algemene wettelijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid van de opdrachtgever of de onderzoeker onverlet.

Tenzij de lidstaten duidelijk geformuleerde voorwaarden voor uitzonderlijke omstandigheden hebben vastgesteld, worden geneesmiddelen die bij klinische proeven worden gebruikt, niet verkocht. De lidstaten stellen de Commissie in kennis van dergelijke voorwaarden.

Artikel 15

Eventuele wijzigingen die nodig kunnen zijn om de bepalingen van deze richtlijn aan te passen aan de vooruitgang van wetenschap en techniek, worden vastgesteld volgens de procedure van artikel 2 quater van Richtlijn 75/318/EEG

Artikel 16

De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om vóór 1 januari 1999 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Wanneer de lidstaten deze bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de lidstaten.

De lidstaten delen de Commissie de tekst van de bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

Artikel 17

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te,

Voor het Europees Parlement

De Voorzitter

Voor de Raad

De Voorzitter

FINANCIEEL MEMORANDUM

1. TITEL VAN DE MAATREGEL

Voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven op geneesmiddelen voor gebruik bij de mens.

2. BEGROTINGSLIJN

B5-3000

3. JURIDISCHE GRONDSLAG

Artikel 100 A van het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap.

4. OMSCHRIJVING VAN DE MAATREGEL

4.1 Algemene doelstelling

Bijdragen tot de verwezenlijking van de in het Verdrag vastgelegde doelstellingen:

- waarborging van de bescherming van de gezondheid van de mens op een hoog niveau, met name voor menselijke proefpersonen bij klinische proeven voor nieuwe geneesmiddelen;
- harmonisatie van de eisen van de lidstaten teneinde dubbel werk en verspilling van middelen te voorkomen.

4.2 Bestreken periode en regeling voor verlenging

Na de vaststelling van de richtlijn heeft de Commissie een gedelegeerde bevoegdheid om een richtlijn van de Commissie inzake goede klinische praktijk (technische normen) in te voeren. Dit zou naar verwachting in 1999 kunnen gebeuren.

5. INDELING VAN DE UITGAVEN EN ONTVANGSTEN

5.1 Verplichte/niet-verplichte uitgaven

Enkele werkgroepen van deskundigen (zie 7.1): niet-verplichte uitgaven.

5.2 Gesplitste/niet-gesplitste kredieten

Gesplitste kredieten (B5-3000).

5.3 Categorie van de ontvangsten

Deze maatregel levert geen ontvangsten op.

6. AARD VAN DE UITGAVEN EN ONTVANGSTEN

Technische werkzaamheden die rechtstreeks verband houden met de opstelling van de richtlijn van de Commissie via de procedure met een regelgevend comité (A).

Technische werkzaamheden bij de ontwikkeling van richtsnoeren: werkgroepen van deskundigen uit de lidstaten (B).

7. FINANCIËLE GEVOLGEN

7.1 Wijze van berekening voor de totale kosten van de maatregel (samenhang tussen de verschillende posten en de totale kosten)

De kosten kunnen worden geraamd op basis van het aantal vergaderingen:

a) Opstelling van het voorstel:

- werkgroepen van deskundigen (twee vergaderingen in 1997 en in 1998);
- raadpleging van het Geneesmiddelencomité (tijdens een gewone vergadering).

b) Werkzaamheden na de goedkeuring van het voorstel:

- regelgevend comité voor de aanpassing van de richtlijn van de Commissie (1 vergadering in 1999);
- werkgroepen van deskundigen (gemiddeld 2 vergaderingen per jaar).

7.2 Specificatie van de kosten

Vastleggingskredieten in miljoenen ecu
(lopende prijzen)

Specificatie	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Totaal
a	50.000	50.000					100.000
b			75.000	50.000	50.000	50.000	225.000
Totaal	50.000	50.000	75.000	50.000	50.000	50.000	325.000

7.3 Beleidsuitgaven voor studies, deskundigen enz. die in deel B van de begroting worden opgenomen

Publicatie van richtsnoeren ter ondersteuning van het functioneren en de invoering van de richtlijn die worden opgenomen in deel 3 van "De voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie". Hiervoor zijn derhalve geen extra middelen nodig (deze zijn reeds opgenomen in het jaarlijkse budget voor publicaties).

7.4 Tijdschema voor de vastleggings- en betalingskredieten

miljoenen ecu

	1997	1998	1999	2000	2001	2002 en latere jaren	Totaal
Vastleggingskredieten	50.000	50.000	75.000	50.000	50.000	50.000	325.000
Betalingskredieten							
1997	50.000						50.000
1998		50.000					50.000
1999			75.000				75.000
2000				50.000			50.000
2001					50.000		50.000
2002 en latere jaren						50.000	50.000
Totaal							325.000

8. BEPALINGEN OM BEDROEG TEGEN TE GAAN

De normale maatregelen ter controle van de uitgaven die voor vergaderingen worden gebruikt, zijn van toepassing.

9. GEGEVENS VOOR DE KOSTEN-BATENANALYSE

9.1 Specifieke en gekwantificeerde doelstellingen; doelgroepen

Zowel door de farmaceutische industrieën als door instanties als de Europese organisatie voor het onderzoek naar en de behandeling van kanker (EORTC) is aangegeven dat er vertraging optreedt bij het starten van gespreid uitgevoerde klinische proeven. In een memorandum over deze vertragingen en de nadelen van samenwerking bij klinisch onderzoek in Europa in vergelijking met de VS wordt gesteld dat de vertragingen bij het starten van het onderzoek tot zes maanden kunnen oplopen.

Het Raadgevend Comité voor onderzoek en ontwikkeling in de industrie van de Europese Commissie (IRDAC) heeft voorgesteld de toekomstige wetgeving voor de eerste proeven met nieuwe geneesmiddelen voor de hele EG te standaardiseren - de invoering van een snelle procedure voor de goedkeuring en bespoediging van de aanvang van klinische proeven zou het klinisch onderzoek in Europa efficiënter maken (ruw geschat bedragen de kosten van klinisch onderzoek zo'n 2,5 miljoen ecu per maand).

In het voorstel zijn maatregelen opgenomen om iets aan deze twee problemen te doen en het is tevens bedoeld als bijdrage tot de waarborging van de bescherming van de gezondheid van menselijke proefpersonen bij klinische proeven op een hoog niveau.

9.2 Motivering van de maatregel

Het voorstel is bedoeld om de wettelijke bepalingen inzake de uitvoering van klinische proeven voor geneesmiddelen voor gebruik door de mens te harmoniseren. Het bevat internationaal erkende normen en beginselen voor de bescherming van proefpersonen, stroomlijnt de administratieve procedures voor de aanvang van een klinische proef, harmoniseert de rapportageprocedures met het oog op een permanente veiligheidscontrole en bevat maatregelen om via inspecties toezicht uit te oefenen.

De technische harmonisatie die vereist was voor de totstandkoming van de interne markt voor geneesmiddelen, is in 1992 afgerond. Dit betekent bijvoorbeeld dat klinische proeven die overeenkomstig de communautaire voorschriften zijn uitgevoerd, binnen de Gemeenschap niet meer behoeven te worden herhaald.

Een eerste vereiste voor de bescherming van Europese burgers die aan klinische proeven deelnemen, is dat de beginselen van goede klinische praktijk, die zijn afgeleid uit de verklaring van Helsinki, in acht worden genomen. De EG-richtsnoeren voor goede klinische praktijk (GKP) die in juli 1990 door het Comité voor farmaceutische specialiteiten zijn goedgekeurd, hebben internationale

bijval gekregen aangezien daarmee op een duidelijke en beknopte manier de norm voor GKP is gesteld. Dit blijkt ook uit het feit dat de GKP van de Wereldgezondheidsorganisatie in hoge mate op basis van de communautaire tekst is geformuleerd. Daarnaast is ook op basis van de Europese richtsnoeren in het kader van de Internationale conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH) overeenstemming tussen de EG, de VS en Japan bereikt over gezamenlijke richtsnoeren voor GKP.

Uit recente verslagen en correspondentie is naar voren gekomen dat zich bij de klinische ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen ernstige problemen voordoen, met name vertragingen bij de aanloopfase voor gespreid uitgevoerde klinische proeven (advies van ethische commissies en goedkeuring door bevoegde instanties), de fabricage en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek en aantoning dat de GKP in acht is genomen. Voor de industrie kunnen deze problemen tot vertraging leiden die tot zes maanden kan oplopen (waarbij de kosten gemiddeld 1 miljoen ecu per maand bedragen).

9.3 Het volgen en evalueren van de maatregel

De maatregel wordt geëvalueerd door toezicht te houden op de invoering van de communautaire wetgeving in de lidstaten en de ontwikkelingsnelheid van nieuwe geneesmiddelen te volgen.

10. HUISHOUDELIJKE KREDIETEN (DEEL A VAN AFDELING III VAN DE BEGROTING)

De feitelijke beschikbaarstelling van de benodigde huishoudelijke kredieten is afhankelijk van het jaarlijkse besluit van de Commissie over de toewijzing van kredieten, waarbij rekening wordt gehouden met het aantal personeelsleden en de aanvullende bedragen die door de begrotingsautoriteit worden toegestaan.

10.1 Gevolgen voor het aantal personeelsleden

Aard van de post		Personeel dat met het beheer van de maatregel wordt belast		Herkomst		Duur
		<u>Permanente posten</u>	<u>Tijdelijke posten</u>	Bestaande middelen binnen het DG of de betrokken afdeling	Extra middelen	
Ambtenaren of tijdelijke personeelsleden	A	0,25		Ja		permanent
	B					
	C					
Overige middelen						
Totaal						

Indien aanvullende middelen nodig zijn, dient te worden aangegeven in welk tempo deze beschikbaar moeten komen.

10.2 Algehele financiële gevolgen van extra mankracht

Er is geen extra personeel nodig.

10.3 Toename van andere huishoudelijke uitgaven ten gevolge van de maatregel

ecu

Begrotingspost	Bedrag	Wijze van berekening
B5-3000	Marginaal	De publicatie bestaat reeds, er komen allen extra bladzijden bij
Totaal		

ISSN 0254-1513

COM(97) 369 def.

DOCUMENTEN

NL

05 14 15

Catalogusnummer : CB-CO-97-451-NL-C

ISBN 92-78-24349-3

Bureau voor officiële publikaties der Europese Gemeenschappen
L-2985 Luxemburg