EUROPESE COMMISSIE

Brussel, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Voorstel voor een

VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG

(Voor de EER relevante tekst)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

TOELICHTING

1. ACHTERGROND VAN HET VOORSTEL

Een klinische proef in de zin van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik[1] is een bij mensen uitgevoerd onderzoek waarbij geneesmiddelen, op basis van een onderzoeksprotocol, op andere wijze dan in de normale klinische praktijk worden gebruikt.

Klinische proeven worden in zeer uiteenlopende contexten verricht. Aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen en publicaties in medische tijdschriften berusten op gegevens die in klinische proeven zijn gegenereerd. Daarom vormen klinische proeven een onontbeerlijk onderdeel van het klinisch onderzoek, dat op zijn beurt essentieel is voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en de verbetering van medische behandelingen. Zonder klinische proeven zouden er geen nieuwe geneesmiddelen komen, zouden bestaande geneesmiddelen niet verder ontwikkeld worden en zouden behandelingen met geneesmiddelen niet op basis van feiten kunnen worden verbeterd.

In de EU/EER worden jaarlijks zo'n 4400 aanvragen voor klinische proeven ingediend[2]. Zo'n 60% van de klinische proeven vindt plaats in opdracht van de farmaceutische industrie en 40% in opdracht van andere belanghebbenden, zoals wetenschappers.

Ongeveer 24% van alle in de EU aangevraagde klinische proeven is multinationaal, dat wil zeggen dat het de bedoeling is dat de proef in ten minste twee lidstaten wordt uitgevoerd. Hoewel dit aandeel relatief klein lijkt, is ongeveer 67% van alle proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, bij deze 24% van de klinische proeven betrokken. Dit betekent dat gemiddeld gezien klinische proeven met meer dan veertig proefpersonen in meer dan een lidstaat worden verricht. De klinische proeven die in één lidstaat worden verricht, betreffen kleine studies met lage aanwervingsstreefcijfers.

Richtlijn 2001/20/EG heeft belangrijke verbeteringen opgeleverd voor de veiligheid en de ethische verantwoordheid van klinische proeven in de EU en de betrouwbaarheid van de gegevens van klinische proeven. Gebleken is dat de Richtlijn inzake klinische proeven echter ook het onderdeel van de EU-geneesmiddelenwetgeving is waarop de zwaarste kritiek wordt geleverd. Deze kritiek is afkomstig van alle belanghebbenden: patiënten, bedrijfsleven en wetenschappelijk onderzoek.

De beschikbare gegevens geven de critici gelijk:

- het aantal aanvragen van klinische proeven daalde tussen 2007 en 2011 met 25%[3];
- de kosten voor de uitvoering van klinische proeven zijn gestegen. Ten opzichte van de situatie voordat Richtlijn 2001/20/EG van toepassing werd hebben opdrachtgevers

---

1 PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.
2 Gegevens over 2010.
3 Tussen 2007 en 2010 bedroeg de afname 12%.

in het bedrijfsleven twee keer zo veel personeel nodig voor taken in verband met aanvragen van klinische proeven (+ 107 %); voor kleine bedrijven is de toename nog groter. Voor niet-commerciële opdrachtgevers stegen de administratieve kosten met 98 % als gevolg van de toename van de administratieve vereisten op grond van Richtlijn 2001/20/EG. Bovendien zagen opdrachtgevers in het bedrijfsleven de verzekeringspremies met 800 % toenemen sinds Richtlijn 2001/20/EG van toepassing werd;

- de gemiddelde vertraging voor het begin van een klinische proef is met 90 % toegenomen en bedraagt nu 152 dagen.

Het zou onjuist zijn om de afgenomen activiteit op het gebied van klinische proeven geheel aan Richtlijn 2001/20/EG toe te schrijven. De richtlijn heeft echter vele rechtstreekse effecten op de kosten en de haalbaarheid van de uitvoering van klinische proeven gehad, wat indirect tot een daling van deze activiteit in de EU heeft geleid. Bovendien werden andere oorzaken (zoals de salariskosten en de noodzaak om multinationale studies uit te voeren om aanwervingsstreefcijfers te halen) versterkt door de voorschriften en de daaruit voortvloeiende kosten van Richtlijn 2001/20/EG.

De bestaande bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG blijken de uitvoering van klinische proeven in Europa dus te hebben gehinderd. Daarom moet de Commissie handelend optreden.

2. RESULTATEN VAN RAADPLEGINGEN VAN BELANGHEBBENDE PARTIJEN EN EFFECTBEOORDELING

Ter voorbereiding van de effectbeoordeling voor dit voorstel heeft de Commissie twee openbare raadplegingen gehouden, die van 9 oktober 2009 tot en met 8 januari 2010 en van 9 februari 2011 tot en met 13 mei 2011 plaatsvonden.

Beide raadplegingen beantwoordden aan de “algemene beginselen en minimumnormen voor raadpleging van de betrokken partijen door de Commissie”. De Commissie heeft de antwoorden en een samenvatting van de antwoorden gepubliceerd.

Bovendien heeft de Commissie sinds 2009 enkele vergaderingen met belanghebbenden gehouden om hun mening over de werking van de Richtlijn inzake klinische proeven te vernemen en de gevolgen van mogelijke beleidsopties te bespreken. Op 31 maart 2011 werd een grote workshop met belanghebbenden gehouden om enkele punten te verduidelijken die naar voren waren gebracht in de conceptnota voor de openbare raadpleging.

De Commissie heeft overeenkomstig haar richtsnoeren een effectbeoordeling uitgevoerd en de resultaten daarvan in een effectbeoordelingsverslag gepubliceerd.

3. JURIDISCHE ELEMENTEN VAN HET VOORSTEL

3.1. TOEPASSINGSGEBIED (HOOFDSTUKKEN I EN II VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Het toepassingsgebied van de voorgestelde verordening is in grote lijnen gelijk aan dat van Richtlijn 2001/20/EG. Het omvat alleen klinisch onderzoek naar

geneesmiddelen, maar is zeer ruim in de zin dat de enige studies die van het toepassingsgebied zijn uitgesloten, klinische studies "zonder interventie" zijn (bv. "datamining" en enquêtes onder artsen zonder aanvullende interventie). Voor studies zonder interventie die veiligheidsstudies na toelating zijn die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen vrijwillig of op grond van door de bevoegde autoriteit voor handelsvergunningen opgelegde verplichtingen worden begonnen, beheerd of gefinancierd, gelden de voorschriften in Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik[4].

3.2. TOELATINGSPROCEDURE EN TOELATINGSDOSSIER (INDIENING, BEOORDELING, BESLUIT; HOOFDSTUKKEN II, III, XIV EN XV VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Volgens het voorstel wordt een nieuwe toelatingsprocedure voor klinische proeven ingevoerd die op de volgende elementen berust:

- een geharmoniseerd toelatingsdossier, waarmee de bestaande richtsnoeren van de Commissie in EudraLex, deel 10, deels worden gecodificeerd;

- één portaal voor de indiening van aanvragen voor klinische proeven, dat aan een EU-databank gekoppeld is. Dit portaal wordt door de Europese Commissie beheerd en er zijn voor de opdrachtgever geen kosten aan verbonden;

- een flexibele en snelle beoordelingsprocedure zonder invoering van nieuwe centrale bureaucratie. Deze beoordeling wordt hoofdzakelijk door de lidstaten geleid. Alle lidstaten waar de opdrachtgever de klinische proef wil verrichten, zijn bij de beoordeling betrokken;

- een duidelijk mechanisme voor de aanwijzing van een "rapporterende lidstaat";

- duidelijke termijnen en een systeem van stilzwijgende goedkeuring om de naleving te waarborgen;

- een coördinatie- en adviesforum voor de behandeling van vraagstukken die zich tijdens de toelatingsprocedure aandienen. Dit forum wordt door de Commissie beheerd en voorgezeten;

- een duidelijk onderscheid tussen de aspecten waarvoor de lidstaten bij de beoordeling samenwerken en de aspecten van wezenlijke ethische of nationale dan wel plaatselijke aard, waarvoor elke lidstaat een afzonderlijke beoordeling verricht;

- de mogelijkheid dat een lidstaat in bepaalde duidelijk omschreven gevallen de conclusies van een beoordeling van een aanvraag tot toelating van een klinische proef kan verwerpen ("gekwalificeerde opt-out");

[4] PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

- de organisatorische opzet en interne bevoegdheden voor de beoordeling van aanvragen tot toelating van klinische proeven worden aan de lidstaten overgelaten, al moeten zij wel de internationale richtsnoeren voor de onafhankelijkheid van de beoordelaars naleven;

- een snelle procedure voor de uitbreiding van een klinische proef tot andere lidstaten;

- wanneer een klinische proef wordt gewijzigd nadat zij is toegelaten, moet ook deze wijziging worden toegelaten als de wijziging wezenlijke gevolgen heeft voor de veiligheid of de rechten van de proefpersonen of voor de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens.

Een cruciaal element van de voorschriften voor de toelating van een klinische proef is het duidelijke onderscheid tussen de aspecten waarvoor de lidstaten samenwerken bij de beoordeling van aanvragen (artikel 6 van de voorgestelde verordening) en de aspecten die de lidstaten afzonderlijk beoordelen (artikel 7 van de voorgestelde verordening). Tot deze laatste categorie behoren aspecten van wezenlijk nationale aard (bv. aansprakelijkheid), van ethische aard (bv. geïnformeerde toestemming) of van plaatselijke aard (bv. geschiktheid van de locatie van de klinische proef).

Dit onderscheid staat echter los van het orgaan dat in een lidstaat de beoordeling verricht. Het voorstel raakt niet aan de interne organisatie van de lidstaat betreffende de organen die bij de toelating van klinische proeven betrokken zijn. De organisatorische opzet waarmee aan de toelatingsprocedure van deze verordening wordt voldaan, wordt aan de lidstaten overgelaten.

Dit betekent dat de voorgestelde verordening, anders dan Richtlijn 2001/20/EG, niet bepaalt welk orgaan of welke organen *binnen* een lidstaat verantwoordelijk zijn voor de toelating van klinische proeven. De voorgestelde verordening regelt of harmoniseert dus niet de precieze werking van ethische commissies, schrijft geen stelselmatige samenwerking tussen de ethische commissies in de EU op operationeel niveau voor en beperkt het beoordelingsterrein van de ethische commissies niet tot strikt ethische vraagstukken (wetenschap en ethiek kunnen niet van elkaar worden gescheiden).

Volgens het voorstel wordt de interne organisatie van de toekenning van taken aan verschillende organen aan de lidstaten overgelaten. De hoofdzaak is namelijk dat de lidstaten ervoor zorgen dat binnen de in de wetgeving vastgelegde termijnen een onafhankelijke en kwalitatief hoogwaardige beoordeling plaatsvindt. Bovendien is het cruciaal dat duidelijk is welke vraagstukken de lidstaten in onderlinge samenwerking beoordelen en welke vraagstukken vanwege de wezenlijk nationale, plaatselijke of ethische aard ervan door elke lidstaat afzonderlijk worden beoordeeld.

Bij deze aanpak blijft de voorgestelde verordening echter waarborgen dat elke aanvraag voor een klinische proef gezamenlijk wordt beoordeeld door een redelijk aantal personen die onafhankelijk zijn en tezamen over de nodige kwalificaties en ervaring op alle relevante terreinen beschikken, waarbij ook acht moet worden geslagen op de mening van leken. Het voorstel blijft dus voldoen aan de internationale richtsnoeren en garandeert dat aanvragen voor klinische proeven in de

hele EU een grondige, onafhankelijke en kwalitatief hoogwaardige beoordeling ondergaan, zonder dat wordt getreden in de bevoegdheden van de lidstaten inzake de organisatie van hun interne besluitvorming over aanvragen tot toelating van klinische proeven.

3.3. RELATIE MET "WETENSCHAPPELIJK ADVIES"

Regelgevende instanties kunnen ook los van de regelgeving voor klinische proeven bij de voorbereidende fase van een proef betrokken zijn in het kader van technische bijstand[5], plannen voor pediatrisch onderzoek[6], wetenschappelijk advies[7] en veiligheids- en werkzaamheidsstudies na toelating[8] (hierna "wetenschappelijk advies" genoemd).

De voorgestelde verordening waarborgt om twee redenen dat het aspect van wetenschappelijk advies gescheiden blijft van de toelating van een klinische proef:

- de betrokkenheid van de regelgevende instantie bij wetenschappelijk advies dient een heel ander doel dan de toelating van een klinische proef: in het eerste geval wordt vastgesteld welke klinische gegevens *wenselijk* zijn om in een later stadium mogelijk een vergunning voor het in de handel brengen te verlenen of te handhaven, terwijl in het tweede geval wordt vastgesteld of een klinische proef *aanvaardbaar* is met het oog op de rechten en de veiligheid van de patiënten en de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens. Het is dan ook zeer goed denkbaar dat deze twee benaderingen verschillende uitkomsten opleveren (zoals in het verleden ook al is voorgekomen): met het oog op de verlening van een toekomstige vergunning voor het in de handel brengen kan het wenselijk zijn bepaalde klinische gegevens aan de hand van proeven met mensen te verkrijgen, ofschoon die klinische proeven met het oog op de bescherming van de proefpersonen onaanvaardbaar kunnen zijn;

- de EU-wetgeving voor klinische proeven geldt voor klinische proeven in het algemeen, dat wil zeggen ongeacht of de resultaten bestemd zijn voor gebruik in een toekomstige aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen of voor enig ander doel (bv. om behandelingsstrategieën te verbeteren of een vergelijking te maken met behandeling met andere geneesmiddelen). Wanneer dit onderscheid wordt gemaakt, wordt meestal gesproken van "commerciële" en "academische" klinische proeven. De laatste groep vertegenwoordigt zo'n 40 % van de klinische proeven die in de EU worden aangevraagd. Vermenging van het wetenschappelijk advies en de toelating van klinische proeven zou voor

---

5 Artikel 6, lid 1, van Verordening (EG) nr. 141/2000 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 1999 inzake weesgeneesmiddelen (PB L 18 van 22.1.2000, blz. 1).

6 Artikel 15 van Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).

7 Artikel 56, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PB L 136 van 30.4.2004, blz. 1).

8 Artikel 21 bis, onder b) en f), van Richtlijn 2001/83/EG.

meer dan een derde van alle klinische proeven dan ook niet werkbaar zijn. Het zijn echter met name deze “academische” klinische proeven die dit voorstel beoogt te stimuleren.

3.4. BESCHERMING VAN PROEFPERSONEN EN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (HOOFDSTUK V VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Overeenkomstig artikel 3, lid 2, onder a), van het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie is voor elke interventie in het kader van de geneeskunde en de biologie de vrije en geïnformeerde toestemming van de betrokkene noodzakelijk. Het EU-recht moet aan dit beginsel voldoen. In het wetgevingsproces dat tot Richtlijn 2001/20/EG heeft geleid, zijn de voorschriften voor de bescherming van proefpersonen en voor de vrije en geïnformeerde toestemming uitvoerig besproken. Deze voorschriften worden door de voorgestelde verordening niet inhoudelijk gewijzigd, afgezien van de voorschriften voor klinische proeven in noodsituaties (zie volgende alinea). Omwille van de duidelijkheid zijn enkele bepalingen echter wel verplaatst en waar mogelijk beknopter geformuleerd. Zo zijn de bepalingen betreffende de toelatingsprocedure maar de hoofdstukken II en III van de voorgestelde verordening verplaatst en de bepalingen betreffende schadevergoeding naar hoofdstuk XII.

Richtlijn 2001/20/EG bevat nog geen specifieke bepalingen voor spoedeisende situaties waarin geen vrije en geïnformeerde toestemming van de proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger kan worden verkregen (“klinische proeven in noodsituaties”). Om in deze leemte te voorzien zijn specifieke bepalingen voor klinische proeven in noodsituaties toegevoegd, die overeenstemmen met de bestaande internationale richtsnoeren op dit gebied.

Bovendien zijn de bepalingen van Richtlijn 95/46/EG[9] en Verordening (EG) nr. 45/2001[10] betreffende de bescherming van persoonsgegevens van toepassing.

In de EU-databank zullen geen gegevens worden opgenomen over de proefpersonen die aan een proef deelnemen.

Het is belangrijk dat de persoonsgegevens van onderzoekers die in de EU-databank verzameld kunnen worden, worden bewaard overeenkomstig de uitzondering die is opgenomen in artikel 17, lid 3, onder b), van het voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens (algemene verordening gegevensbescherming). Wanneer bijvoorbeeld wordt vastgesteld dat bij de uitvoering van een klinische proef fouten zijn begaan, is het namelijk belangrijk dat alle klinische proeven kunnen worden opgespoord waarbij dezelfde onderzoekers betrokken waren, ook al zijn die al verscheidene jaren voordien beëindigd.

---

9 PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31.

10 PB L 8 van 12.1.2001, blz. 1.

3.5. VEILIGHEIDSRAPPORTAGE (HOOFDSTUK VII VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

De voorschriften voor veiligheidsrapportage volgen de beginselen van de toepasselijke internationale richtsnoeren. In vergelijking met Richtlijn 2001/20/EG zijn de voorschriften op de volgende wijze gestroomlijnd, vereenvoudigd en gemoderniseerd:

- de mogelijkheid ongewenste voorvallen uit te sluiten van de melding door de onderzoeker aan de opdrachtgever als dit in het protocol is vastgelegd;

- rechtstreekse rapportage van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen door de opdrachtgever aan de Europese databank EudraVigilance;

- vereenvoudigde indiening van het jaarlijkse veiligheidsverslag door de opdrachtgever. Het jaarlijkse veiligheidsverslag wordt bovendien niet ingediend voor toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek die overeenkomstig de toegelaten indicatie worden gebruikt. Op deze geneesmiddelen zijn de normale geneesmiddelenbewakingsvoorschriften van toepassing.

De gedetailleerde voorschriften voor veiligheidsrapportage, die deels een codificatie van de bestaande richtsnoeren van de Commissie[11] zijn, zijn opgenomen in een bijlage bij de voorgestelde verordening. Hierdoor kunnen de bestaande voorschriften gemakkelijker aan de vooruitgang van de techniek of aan wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van regelgeving worden aangepast, namelijk bij gedelegeerde handeling.

EudraVigilance is een bestaande Europese databank die al voor geneesmiddelenbewakingsactiviteiten in het kader van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 wordt gebruikt en door het Europees Geneesmiddelenbureau wordt onderhouden en beheerd. In Richtlijn 2001/20/EG werd al naar deze databank en de rol van het Europees Geneesmiddelenbureau bij het beheer ervan verwezen. De voorgestelde verordening brengt op dit punt geen verandering.

3.6. UITVOERING VAN DE PROEF (HOOFDSTUK VIII VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Richtlijn 2001/20/EG bevat vrij weinig voorschriften voor de feitelijke uitvoering van proeven. Deze voorschriften zijn gedeeltelijk opgenomen in Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie van 8 april 2005 tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen[12] en gedeeltelijk in richtsnoeren van de Commissie. In de voorgestelde verordening worden deze voorschriften bijeengebracht.

---

11 PB C 172 van 11.6.2011, blz. 1.

12 PB L 91 van 9.4.2005, blz. 13.

3.7. GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK EN AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN, VERVAARDIGING, ETIKETTERING (HOOFDSTUKKEN IX EN X VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, zijn uitgesloten van het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/83/EG en dus ook van de voorschriften voor de vervaardiging, invoer en etikettering. De desbetreffende voorschriften zijn opgenomen in de Richtlijnen 2001/20/EG en 2005/28/EG en in richtsnoeren van de Commissie.

In de voorgestelde verordening worden deze voorschriften bijeengebracht. Het begrip "geneesmiddel voor onderzoek" wordt in de nieuwe voorschriften gehandhaafd. Daarin komt echter duidelijker naar voren dat geneesmiddelen voor onderzoek toegelaten kunnen zijn, wat betekent dat zij reeds overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in de handel zijn gebracht.

Bovendien leert de ervaring met Richtlijn 2001/20/EG dat duidelijkheid geschapen moet worden over geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, maar geen geneesmiddelen voor onderzoek zijn. Er komen evenredige voorschriften voor de vervaardiging en etikettering van deze "auxiliaire geneesmiddelen" (in de uitvoeringsrichtsnoeren van de Commissie tot nu toe aangeduid als "geneesmiddelen die geen geneesmiddel voor onderzoek zijn").

3.8. OPDRACHTGEVERS, GEDEELD OPDRACHTGEVERSCHAP, EU-CONTACTPERSOON (HOOFDSTUK XI VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Elke klinische proef moet een opdrachtgever hebben, dat wil zeggen een natuurlijke of rechtspersoon die verantwoordelijk is voor het beginnen en beheren van de klinische proef.

Deze verantwoordelijkheid mag niet worden verward met de aansprakelijkheid voor door patiënten geleden schade. De regels voor aansprakelijkheid hangen af van de toepasselijke nationale aansprakelijkheidswetgeving en staan los van de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever.

Wat de verantwoordelijkheid aangaat, verdient het duidelijk de voorkeur om één opdrachtgever per klinische proef te hebben. Aldus kan het beste worden gewaarborgd dat alle informatie over de hele klinische proef wordt verstrekt aan de organen die toezicht op de klinische proef houden en dat alle noodzakelijke maatregelen worden genomen.

Klinische proeven worden echter steeds vaker gestart door losse netwerken van wetenschappers of wetenschappelijke instellingen in een of meer lidstaten. Om praktische of juridische redenen kan het voor deze netwerken in sommige gevallen lastig zijn om te bepalen wie als "enige opdrachtgever" zal optreden. Ook bij de gezamenlijke oprichting van één rechtspersoon die als "enige opdrachtgever" moet optreden, kunnen deze netwerken praktische of juridische moeilijkheden ondervinden.

Om dit probleem aan te pakken en toch een doeltreffend toezicht op klinische proeven te waarborgen, wordt in de voorgestelde verordening het begrip "gedeeld

opdrachtgeverschap" ingevoerd. In eerste instantie zijn alle medeopdrachtgevers verantwoordelijk voor de hele klinische proef. De voorgestelde verordening biedt medeopdrachtgevers echter de mogelijkheid de verantwoordelijkheid voor de klinische proef onderling te verdelen. Ook als de medeopdrachtgevers de verantwoordelijkheden verdelen, blijven zij echter allen verantwoordelijk voor de aanwijzing van een opdrachtgever die maatregelen kan nemen die door een lidstaat worden verlangd en informatie over de klinische proef als geheel kan verschaffen.

De verplichtingen van de opdrachtgever staan los van de vraag of de opdrachtgever in de EU of in een derde land is gevestigd. Als hij echter in een derde land is gevestigd, moet een EU-contactpersoon worden aangewezen om een doeltreffend toezicht op de klinische proef mogelijk te maken. Communicatie met die contactpersoon wordt beschouwd als communicatie met de opdrachtgever.

3.9. SCHADEVERGOEDING (HOOFDSTUK XII VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

Bij Richtlijn 2001/20/EG werd een verzekering of andere waarborg verplicht gesteld. Door deze verplichting stegen de kosten en de administratieve belasting voor de uitvoering van klinische proeven, maar er zijn geen aanwijzingen dat het aantal schadegevallen of het schadebedrag met de inwerkingtreding van de richtlijn is toegenomen.

In de voorgestelde verordening wordt erkend dat klinische proeven niet in alle gevallen een hoger risico voor proefpersonen opleveren dan behandeling volgens de normale klinische praktijk. Voor klinische proeven die geen of een verwaarloosbaar hoger risico opleveren is bijgevolg geen specifieke schadevergoeding (in de vorm van een verzekering of een andere waarborg) vereist. In deze gevallen volstaat de dekking door de verzekering van de arts of de instelling, dan wel de productaansprakelijkheidsverzekering.

Als de klinische proef wel een hoger risico oplevert, is de opdrachtgever volgens de voorgestelde verordening verplicht schadevergoeding te waarborgen door middel van een verzekering of een waarborgmechanisme. De lidstaten worden verplicht een nationaal waarborgmechanisme zonder winstoogmerk in te stellen. Dit moet met name niet-commerciële opdrachtgevers helpen de risico's van mogelijke schadevergoedingen te dekken. Zij ondervinden sinds de invoering van de verplichte verzekering of andere waarborg op grond van Richtlijn 2001/20/EG grote moeilijkheden om deze risico's af te dekken.

3.10. INSPECTIES (HOOFDSTUK XIII VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

De bepalingen betreffende inspecties zijn grotendeels op Richtlijn 2001/20/EG gebaseerd. In verband met de inspectiecapaciteit verschaft de voorgestelde verordening een rechtsgrondslag voor de uitvoering van controles door personeel van de Commissie in de lidstaten en in derde landen in het kader van het EU-acquis voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik en klinische proeven.

3.11. INTREKKING VAN WETGEVING EN INWERKINGTREDING (HOOFDSTUK XIX VAN DE VOORGESTELDE VERORDENING)

De voorgestelde verordening bestrijkt de aspecten die in Richtlijn 2001/20/EG zijn geregeld. Die richtlijn wordt bijgevolg ingetrokken.

Om een soepele overgang van de voorschriften van de (omgezette) Richtlijn 2001/20/EG naar deze verordening mogelijk te maken, zullen vanaf de datum waarop deze verordening van toepassing wordt, beide reeksen voorschriften gedurende drie jaar naast elkaar van toepassing zijn. Dit zal de overgang vergemakkelijken, in het bijzonder voor aspecten in verband met de toelatingsprocedure.

3.12 VEREENVOUDIGING VAN SUBSTANTIËLE VOORSCHRIFTEN VOOR KLINISCHE PROEVEN MET TOEGELATEN GENEESMIDDELEN EN VOOR KLINISCHE PROEVEN MET BEPERKTE INTERVENTIE

De regelgeving voor klinische proeven betreft twee verschillende risico's: het risico voor de veiligheid van de proefpersonen en het risico voor de betrouwbaarheid van de gegevens. Het eerste risico kan sterk uiteenlopen en hangt van een aantal factoren af, met name:

- de bestaande kennis over en ervaring met het geneesmiddel voor onderzoek (in het bijzonder de vraag of het in de EU is toegelaten); en

- de aard van de interventie (uiteenlopend van een eenvoudig bloedmonster tot een complexe biopsie).

Een belangrijk punt van kritiek op Richtlijn 2001/20/EG is dat onvoldoende rekening wordt gehouden met dit verschil in risico. De meeste verplichtingen en beperkingen van Richtlijn 2001/20/EG gelden namelijk ongeacht het risico voor de veiligheid van de proefpersonen.

Dit aspect is uitgebreid behandeld in het effectbeoordelingsverslag. Op grond van de risicobeoordeling is in de hele voorgestelde verordening zorgvuldig nagegaan of de voorschriften evenredig waren aan de risico's.

3.13. JURIDISCHE VORM VAN EEN VERORDENING

Het voorstel betreft een verordening die in de plaats komt van Richtlijn 2001/20/EG.

Met de juridische vorm van een verordening wordt een coherente procedure voor de indiening van aanvragen tot toelating van klinische proeven en wezenlijke wijzigingen daarvan gewaarborgd.

De ervaring leert namelijk welke problemen ontstaan als de lidstaten zich bij hun samenwerking op soortgelijke, maar verschillende nationale omzettingsmaatregelen baseren. Alleen met een verordening wordt gewaarborgd dat de lidstaten hun beoordeling van een aanvraag tot toelating van een klinische proef op een identieke tekst baseren, en niet op uiteenlopende nationale omzettingsmaatregelen.

Dit geldt niet alleen voor het volledige toelatingsproces, maar ook voor alle andere vraagstukken waarop deze verordening betrekking heeft, zoals de veiligheidsrapportage tijdens klinische proeven en de vereisten voor de etikettering van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt.

Bovendien heeft de ervaring uitgewezen dat lidstaten het omzettingsproces hebben aangegrepen om aanvullende procedurele voorschriften in te voeren.

Ten slotte houdt de juridische vorm van een verordening ook een belangrijke vereenvoudiging in. Door de vervanging van de nationale omzettingsmaatregelen kunnen de betrokkenen zich bij de planning en uitvoering van klinische proeven, waaronder ook multinationale, baseren op één regelgevend kader in plaats van op een "lappendeken" van 27 nationale kaders bij de omzettingsmaatregelen van de lidstaten.

Ondanks de juridische vorm van een verordening blijven er echter gebieden waarop het regelgevend kader op EU-niveau door nationale wetgeving zal worden aangevuld. Voorbeelden hiervan zijn de voorschriften voor de vaststelling van de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon en de substantiële voorschriften voor de aansprakelijkheid in geval van schade.

3.14. BEVOEGDHEDEN, DUBBELE RECHTSGRONDSLAG EN SUBSIDIARITEIT

De voorgestelde verordening wordt net als Richtlijn 2001/20/EG gebaseerd op artikel 114 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). Daarnaast wordt de voorgestelde verordening op artikel 168, lid 4, onder c), VWEU gebaseerd.

De voorgestelde verordening berust op artikel 114 VWEU omdat beoogd wordt het regelgevend kader voor klinische proeven te harmoniseren. De voorgestelde verordening moet bovendien bijdragen tot de harmonisatie van de voorschriften voor geneesmiddelen die in de handel worden gebracht, waaronder de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen. Ten slotte is de voorgestelde verordening ook bedoeld om de voorschriften voor geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt te harmoniseren, zodat vrij verkeer van die geneesmiddelen in de Unie mogelijk wordt.

Harmonisatie van de voorschriften voor klinische proeven: vrijwel elke klinische proef van een zekere omvang wordt in meer dan een lidstaat uitgevoerd. Ook kunnen de resultaten die in een klinische proef worden gegenereerd als basis voor andere klinische proeven dienen. Het is daarom essentieel dat de voorschriften voor de rechten en de veiligheid van patiënten en de betrouwbaarheid en robuustheid van gegevens worden geharmoniseerd, zodat de gegevens in de hele Unie worden erkend.

Harmonisatie van de voorschriften voor geneesmiddelen in het algemeen: door de harmonisatie van de voorschriften voor klinische proeven wordt het mogelijk in aanvragen van vergunningen voor het in de Unie in de handel brengen van geneesmiddelen, met inbegrip van latere wijzigingen en uitbreidingen van die vergunningen, naar de resultaten en uitkomsten van klinische proeven te verwijzen.

Harmonisatie van de voorschriften voor geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt: zoals bekend zijn geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, uitgesloten van het communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Deze geneesmiddelen kunnen echter worden vervaardigd in een andere lidstaat dan die waar de klinische proef wordt uitgevoerd. Voor deze geneesmiddelen geldt dus geen afgeleid recht van de Unie dat het vrije verkeer ervan waarborgt en tegelijkertijd een hoog niveau van bescherming van de volksgezondheid in stand houdt.

De voorgestelde verordening berust tevens op artikel 168, lid 4, onder c), VWEU omdat beoogd wordt hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen te stellen. Volgens artikel 168, lid 4, en artikel 4, lid 2, onder k), VWEU gaat het hier - net als bij artikel 114 VWEU - om een gedeelde bevoegdheid, die wordt uitgeoefend met de vaststelling van de voorgestelde verordening.

Met de voorgestelde verordening wordt beoogd in twee opzichten hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen te stellen:

- gewaarborgd wordt dat de gegevens die in klinische proeven worden gegenereerd betrouwbaar en robuust zijn, zodat behandelingen en geneesmiddelen die veiliger voor de patiënt worden geacht, op betrouwbare en robuuste klinische gegevens berusten. Alleen als de gegevens op basis waarvan deze beslissingen worden genomen betrouwbaar en robuust zijn, kunnen regelgevende instanties, wetenschappers, bedrijven en het grote publiek de juiste beslissingen nemen om hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen te stellen. De bepalingen waarmee dit wordt verwezenlijkt betreffen met name de toelatingsprocedure, de voorschriften voor de uitvoering van klinische proeven en de voorschriften voor monitoring en toezicht door de lidstaten;

- beoogd wordt hoge kwaliteits- en veiligheidseisen te stellen aan geneesmiddelen die in een klinische proef aan proefpersonen worden toegediend (waarbij erkend wordt dat de ontbrekende kennis die kenmerkend is voor een klinische proef, de reikwijdte van deze waarborg noodzakelijkerwijs beperkt): dit wordt onder meer verwezenlijkt met de toelatingsprocedure van de voorgestelde verordening en met de voorschriften voor de vervaardiging van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, veiligheidsrapportage en inspecties.

Om de volgende redenen kan artikel 168, lid 4, onder c), VWEU niet als enige rechtsgrondslag dienen, maar moet deze rechtsgrondslag met artikel 114 VWEU worden aangevuld:

- zoals hierboven is aangegeven is de voorgestelde verordening tegelijkertijd gericht op de totstandbrenging en werking van de interne markt en op het stellen van hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen;

- de voorgestelde verordening stelt hoge eisen aan de kwaliteit en veiligheid, maar ook aan de *werkzaamheid* van geneesmiddelen voor menselijk gebruik: naast het veiligheidsaspect wordt ook gewaarborgd dat de proefpersonen in een klinische proef een doeltreffende behandeling met geneesmiddelen kunnen

krijgen. Ook wordt getracht te waarborgen dat de in een klinische proef gegenereerde gegevens niet alleen ten aanzien van de kwaliteit en veiligheid betrouwbaar en robuust zijn, maar ook ten aanzien van de werkzaamheid van het geneesmiddel. Dit werkzaamheidsaspect wordt echter niet genoemd in artikel 168, lid 4, onder c), VWEU. Dit aspect van de volksgezondheid wordt bestreken door artikel 114, lid 3, VWEU (hoog niveau van gezondheidsbescherming).

Voordat Richtlijn 2001/20/EG in werking trad was de regelgeving voor dergelijke situaties ontoereikend. De wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen verschilden van lidstaat tot lidstaat. Vanwege deze verschillen moesten aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen hun aanvragen aanpassen. Ook de distributie van deze producten werd erdoor gehinderd. Dit had een rechtstreeks effect op de voltooiing en de werking van de interne markt.

De EU-wetgeving inzake klinische proeven is bedoeld om in deze behoefte te voorzien. Op EU-niveau worden procedurele voorschriften vastgesteld voor de toelating en uitvoering van klinische proeven, de veiligheidsrapportage en de vervaardiging en etikettering van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt.

Bij de regelgeving voor klinische proeven oefent de Unie haar gedeelde bevoegdheid overeenkomstig artikel 4, lid 2, van het VWEU uit.

Wijziging van deze voorschriften door de lidstaten zou in strijd zijn met het Verdrag, aangezien alleen de Unie deze kan wijzigen.

Het Verdrag stelt echter ook grenzen aan de harmonisatie van de ethische aspecten van de toelating van klinische proeven en de desbetreffende regelgeving. Deze ethische aspecten betreffen in het bijzonder de noodzaak van “geïnformeerde toestemming” van de proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger. Ongeacht het risico dat een klinische proef voor een patiënt kan opleveren, volstaat het enkele feit dat de behandeling deel uitmaakt van een experiment — uit ethisch oogpunt — om geïnformeerde toestemming van de proefpersoon noodzakelijk te maken. De beoordeling van aspecten in verband met geïnformeerde toestemming maakt daarom geen deel uit van de samenwerking tussen de lidstaten, maar geschiedt door elke lidstaat afzonderlijk.

Er zijn ook verscheidene aspecten van wezenlijk nationale aard, met name:

- de voorschriften voor de vaststelling van de wettelijke vertegenwoordiger van proefpersonen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven (zoals kinderen): deze lopen in de EU sterk uiteen en zijn aan nationale tradities en gewoonten gebonden;

- de voorschriften betreffende de reikwijdte van de aansprakelijkheid voor door proefpersonen geleden schade en de daarvoor geldende voorwaarden: deze zijn diep geworteld in het nationale burgerlijke recht inzake medische aansprakelijkheid. Dit is niet alleen van toepassing op de mate van nalatigheid (bv. risico- of schuldaansprakelijkheid), maar ook op de voorschriften inzake bewijslast en de berekening van de omvang van de schade.

Dit betekent dat de regelgeving voor klinische proeven, en met name de herziening van Richtlijn 2001/20/EG, weliswaar verenigbaar is met het subsidiariteitsbeginsel, maar niettemin onderhevig is aan de in de Verdragen neergelegde beperkingen.

4. GEVOLGEN VOOR DE BEGROTING

Dit voorstel heeft de volgende gevolgen voor de begroting:

- kosten voor databanken (eenmalige kosten en onderhoud);
- personeel van de Commissie voor het beheer van de werking van de verordening;
- kosten van vergaderingen van de lidstaten om te waarborgen dat de toelatingsprocedure van deze verordening naar behoren functioneert;
- personeel van de Commissie en andere kosten voor de uitvoering van controles en inspecties van de Unie.

In het financieel memorandum wordt nader op de kosten ingegaan. In het effectbeoordelingsverslag zijn de kosten uitvoerig behandeld.

De kosten zullen worden opgenomen in het budget van het programma Gezondheid voor groei (2014-2020).

2012/0192 (COD)

Voorstel voor een

VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG

(Voor de EER relevante tekst)

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gezien het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie, en met name artikel 114 en artikel 168, lid 4, onder c),

Gezien het voorstel van de Commissie[13],

Na toezending van het ontwerp van wetgevingshandeling aan de nationale parlementen,

Gezien het advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité[14],

Gezien het advies van het Comité van de Regio's[15],

Na raadpleging van de Europese Toezichthouder voor gegevensbescherming[16],

Handelend volgens de gewone wetgevingsprocedure[17],

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Bij klinische proeven moeten de veiligheid en rechten van de proefpersonen worden beschermd en betrouwbare en robuuste gegevens worden gegenereerd.

(2) Om een onafhankelijke controle op de naleving van deze beginselen mogelijk te maken, is voorafgaande toelating voor klinische proeven vereist.

(3) De bestaande definitie van een klinische proef die is opgenomen in Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de

---

13 PB C , van , blz. .
14 PB C , van , blz. .
15 PB C , van , blz. .
16 XXX.
17 PB C , van , blz. .

uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik[18], moet worden verduidelijkt. Het begrip “klinische proef” moet daarbij nauwkeuriger worden gedefinieerd door het ruimere begrip “klinische studie” in te voeren, waarvan een klinische proef een categorie vormt. Die categorie moet op basis van specifieke criteria worden gedefinieerd. Deze benadering houdt naar behoren rekening met de internationale richtsnoeren en is in overeenstemming met de geneesmiddelenwetgeving van de EU, die op een tweedeling tussen “klinische proeven” en “studies zonder interventie” berust.

(4) Richtlijn 2001/20/EG had tot doel de administratieve bepalingen inzake klinische proeven in de Europese Unie te vereenvoudigen en te harmoniseren. De ervaring leert echter dat slechts ten dele een geharmoniseerde benadering van de regelgeving voor klinische proeven tot stand is gebracht. Dit bemoeilijkt met name de uitvoering van een klinische proef in verscheidene lidstaten. De wetenschappelijke ontwikkelingen wijzen er echter op dat toekomstige klinische proeven gericht zullen zijn op specifiekere patiëntenpopulaties, zoals subgroepen die op basis van genoominformatie worden gekozen. Om voldoende patiënten voor dergelijke proeven te kunnen selecteren, moeten die proeven mogelijk vele, of zelfs alle, lidstaten omvatten. De nieuwe procedures voor de toelating van klinische proeven moeten de betrokkenheid van zo veel mogelijk lidstaten bevorderen. Om de indieningsprocedures te vereenvoudigen moet de meervoudige indiening van grotendeels identieke informatie dan ook worden vervangen door de indiening van één aanvraagdossier bij alle betrokken lidstaten via een centraal portaal.

(5) De ervaring met Richtlijn 2001/20/EG wijst tevens uit dat het doel van vereenvoudiging en harmonisatie van de administratieve bepalingen inzake klinische proeven in de Unie niet in de juridische vorm van een richtlijn kan worden bereikt, maar dat hiervoor een verordening vereist is. Alleen met een verordening wordt gewaarborgd dat de lidstaten hun beoordeling van een aanvraag tot toelating van een klinische proef op identieke criteria baseren, en niet op uiteenlopende nationale omzettingsmaatregelen. Dit geldt niet alleen voor het volledige toelatingsproces, maar ook voor alle andere vraagstukken waarop deze verordening betrekking heeft, zoals de veiligheidsrapportage tijdens klinische proeven en de vereisten voor de etikettering van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt.

(6) De betrokken lidstaten moeten samenwerken bij de beoordeling van een verzoek om toelating van een klinische proef. Deze samenwerking moet geen betrekking hebben op aspecten van wezenlijk nationale aard en op de ethische aspecten van een klinische proef, zoals geïnformeerde toestemming.

(7) De procedure moet flexibel en doeltreffend zijn om administratieve vertraging voor aanvang van een klinische proef te voorkomen.

(8) De termijnen voor de beoordeling van een aanvraagdossier voor klinische proeven moeten toereikend zijn om het dossier te beoordelen en tegelijkertijd snelle toegang tot nieuwe, innovatieve behandelingen mogelijk maken en waarborgen dat de Unie aantrekkelijk blijft als plaats om klinische proeven te verrichten. In dit licht werd in

[18] PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

Richtlijn 2001/20/EG het begrip “stilzwijgende toelating” opgenomen. Dit begrip moet worden behouden om te waarborgen dat de termijnen worden nageleefd. Bij een volksgezondheidscrisis moeten de lidstaten een aanvraag van een klinische proef snel kunnen beoordelen en toelaten. Daarom moeten geen minimumtermijnen voor de goedkeuring worden vastgesteld.

(9) Het veiligheidsrisico dat proefpersonen bij een klinische proef lopen, houdt verband met twee zaken: het geneesmiddel voor onderzoek en de interventie. Bij veel klinische proeven is het veiligheidsrisico voor de proefpersoon echter slechts iets hoger dan bij de normale klinische praktijk. Dit geldt in het bijzonder wanneer voor het geneesmiddel voor onderzoek een vergunning voor het in de handel brengen is verleend (dit betekent dat de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid al tijdens de vergunningsprocedure zijn beoordeeld) en wanneer de interventie slechts een zeer gering hoger risico voor de proefpersoon oplevert dan de normale klinische praktijk. Deze “klinische proeven met beperkte interventie” zijn vaak van cruciaal belang om standaardbehandelingen en -diagnoses te beoordelen en zo het gebruik van geneesmiddelen te optimaliseren, waardoor wordt bijgedragen aan een hoog niveau van volksgezondheid. Hiervoor moeten minder strenge voorschriften gelden, zoals kortere toelatingstermijnen.

(10) Bij de beoordeling van de aanvraag voor een klinische proef moet met name aandacht worden besteed aan de verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen (de “relevantie”) en aan het risico en de ongemakken voor de proefpersoon. Ten aanzien van de relevantie moeten talrijke aspecten in aanmerking worden genomen, waaronder de vraag of de klinische proef is aanbevolen of opgelegd door de regelgevende autoriteiten die met de beoordeling en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn belast.

(11) De toelatingsprocedure moet voorzien in de mogelijkheid de beoordeling op te schorten om de opdrachtgever in de gelegenheid te stellen te reageren op vragen of opmerkingen die tijdens de beoordeling van het toelatingsdossier naar voren komen. De maximumduur van de opschorting moet afhankelijk zijn van de vraag of het een klinische proef met beperkte interventie is. Bovendien moet worden gewaarborgd dat er na afloop van de opschorting in alle gevallen voldoende tijd is om de ingediende aanvullende informatie te beoordelen.

(12) Aan aanvragen voor klinische proeven zijn ook aspecten van wezenlijk nationale aard en ethische aspecten verbonden. Die aspecten moeten niet in het kader van de samenwerking tussen alle betrokken lidstaten worden beoordeeld.

(13) Bij de toelating van een klinische proef moeten alle aspecten in verband met de bescherming van proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van gegevens aan de orde worden gesteld. Daarom moet de toestemming voor de uitvoering van een klinische proef in één administratiefrechtelijk besluit van de betrokken lidstaat worden vervat.

(14) Het moet aan de betrokken lidstaat worden overgelaten om te bepalen welk orgaan of welke organen bij deze beoordeling betrokken zijn. Deze beslissing betreft de interne organisatie van elke lidstaat. Wanneer de lidstaten dit orgaan of deze organen aanwijzen, moeten zij zorgen voor betrokkenheid van leken en patiënten. Bovendien moeten zij waarborgen dat er voldoende deskundigheid beschikbaar is. De beoordeling

moet echter in ieder geval, overeenkomstig de internationale richtsnoeren, gezamenlijk worden verricht door een redelijk aantal personen die tezamen over de nodige kwalificaties en ervaring beschikken. De personen die de aanvraag beoordelen, moeten onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, instelling van de proeflocatie en onderzoekers en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding.

(15) In de praktijk weten opdrachtgevers op het moment waarop zij een aanvraag tot toelating van een klinische proef indienen niet altijd zeker in welke lidstaten de proef uiteindelijk zal worden verricht. Opdrachtgevers moeten de mogelijkheid hebben een aanvraag in te dienen die alleen de documenten bevat die gezamenlijk worden beoordeeld door de lidstaten waar de klinische proef kan worden uitgevoerd.

(16) De opdrachtgever moet de aanvraag tot toelating van een klinische proef kunnen intrekken. Met het oog op een goed verloop van de beoordelingsprocedure moet een aanvraag tot toelating van een klinische proef echter alleen voor de gehele klinische proef kunnen worden ingetrokken. De opdrachtgever moet na intrekking van een aanvraag een nieuwe aanvraag tot toelating van de klinische proef kunnen indienen.

(17) In de praktijk kunnen opdrachtgevers er, om aanwervingsstreefcijfers te halen of om andere redenen, belang bij hebben een klinische proef na de oorspronkelijke toelating tot andere lidstaten uit te breiden. Er moet een toelatingsmechanisme zijn dat een dergelijke uitbreiding mogelijk maakt zonder dat de aanvraag opnieuw moet worden beoordeeld door alle lidstaten die bij de oorspronkelijke toelating van de klinische proef betrokken waren.

(18) Klinische proeven ondergaan na de toelating gewoonlijk vele wijzigingen. Deze wijzigingen kunnen betrekking hebben op de uitvoering, de opzet, de methodologie, het geneesmiddel voor onderzoek, het auxiliaire geneesmiddel, de onderzoeker of de locatie van de proef. Wanneer deze wijzigingen een wezenlijk effect op de veiligheid of de rechten van de proefpersonen dan wel op de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens hebben, moet hiervoor een toelatingsprocedure gelden die gelijkwaardig is aan de oorspronkelijke toelatingsprocedure.

(19) Om te garanderen dat alle lidstaten over dezelfde informatie beschikken en om het aanvraagproces voor klinische proeven te vereenvoudigen, moet de inhoud van het aanvraagdossier voor de toelating van een klinische proef worden geharmoniseerd.

(20) Om de transparantie op het gebied van klinische proeven te vergroten, moeten de klinische proefgegevens die ter ondersteuning van een aanvraag voor een klinische proef worden ingediend, afkomstig zijn van klinische proeven die in een openbaar toegankelijke databank zijn opgenomen.

(21) Het moet aan de lidstaten worden overgelaten om de taalvoorschriften voor het aanvraagdossier vast te stellen. Met het oog op een soepel verloop van de beoordeling van aanvragen tot toelating van een klinische proef moeten de lidstaten overwegen om voor de documentatie die niet voor de proefpersoon bestemd is, een taal te aanvaarden die door alle betrokkenen op medisch gebied wordt begrepen.

(22) In het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie zijn de menselijke waardigheid en het recht op menselijke integriteit erkend. Het Handvest schrijft in het bijzonder voor dat voor elke interventie in het kader van de biologie en de

geneeskunde de vrije en geïnformeerde toestemming van de betrokkene noodzakelijk is. Richtlijn 2001/20/EG bevatte een uitvoerige reeks voorschriften voor de bescherming van proefpersonen. Deze voorschriften moeten worden behouden. De voorschriften voor het bepalen van de wettelijke vertegenwoordiger van wilsonbekwame personen en minderjarigen verschillen in de lidstaten. Daarom moet het aan de lidstaten worden overgelaten om de wettelijke vertegenwoordiger van wilsonbekwame personen en minderjarigen te bepalen.

(23) Deze verordening moet duidelijke voorschriften omvatten voor geïnformeerde toestemming in noodsituaties. Een dergelijke situatie doet zich bijvoorbeeld voor wanneer een patiënt als gevolg van meervoudige traumata, beroertes of hartaanvallen plotseling in een levensbedreigende medische toestand verkeert waarin onmiddellijk medisch ingrijpen noodzakelijk is. In dergelijke gevallen kan interventie binnen een reeds goedgekeurde lopende klinische proef wenselijk zijn. In sommige omstandigheden kan echter voorafgaand aan de interventie geen geïnformeerde toestemming worden verkregen doordat de patiënt niet bij bewustzijn is en er niet onmiddellijk een wettelijke vertegenwoordiger beschikbaar is. Daarom moeten in de verordening duidelijke voorschriften worden vastgesteld op grond waarvan dergelijke patiënten onder zeer strikte voorwaarden in de klinische proef mogen worden opgenomen. Bovendien moet een dergelijke klinische proef direct verband houden met de medische aandoening die er de oorzaak van is dat de patiënt geen geïnformeerde toestemming kan geven. Er moet rekening worden gehouden met eerder door de patiënt gemaakte bezwaren en er moet zo spoedig mogelijk worden geprobeerd geïnformeerde toestemming van de proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger te verkrijgen.

(24) Overeenkomstig internationale richtsnoeren moet de vrije en geïnformeerde toestemming van proefpersonen schriftelijk worden gegeven, behalve in uitzonderlijke situaties. De toestemming moet worden gegeven op basis van informatie die duidelijk, relevant en voor de proefpersoon begrijpelijk is.

(25) Om patiënten in staat te stellen de mogelijkheden om aan een klinische proef deel te nemen te beoordelen en een doeltreffend toezicht op een klinische proef door de betrokken lidstaat mogelijk te maken, moet kennisgeving worden gedaan van het begin van de klinische proef, het eind van de aanwerving voor de klinische proef en het eind van de klinische proef. De resultaten van de klinische proef moeten overeenkomstig internationale normen binnen een jaar na het eind van de klinische proef aan de bevoegde autoriteiten worden gerapporteerd.

(26) Met het oog op de beoordeling van alle mogelijk relevante veiligheidsinformatie door de opdrachtgever moet de onderzoeker alle ernstige ongewenste voorvallen aan de opdrachtgever rapporteren.

(27) De opdrachtgever moet de van de onderzoeker ontvangen informatie beoordelen en veiligheidsinformatie over ernstige ongewenste voorvallen die vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen zijn, aan het Bureau rapporteren.

(28) Het Bureau moet deze informatie doorsturen naar de lidstaten, zodat zij haar kunnen beoordelen.

(29) De leden van de Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH) zijn een reeks gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken overeengekomen, die inmiddels internationaal erkend zijn als norm voor de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van klinische proeven en die overeenstemmen met de beginselen die zijn neergelegd in de Verklaring van Helsinki van de World Medical Association. Bij de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van klinische proeven kunnen gedetailleerde vragen rijzen over de kwaliteitsnorm die het beste kan worden toegepast. In dat geval moeten de ICH-richtsnoeren inzake goede klinische praktijken als richtsnoer voor de toepassing van de voorschriften in deze verordening worden gebruikt, op voorwaarde dat de Commissie geen andere specifieke richtsnoeren heeft verstrekt en dat die ICH-richtsnoeren deze verordening onverlet laten.

(30) Om de betrouwbaarheid en robuustheid van de resultaten te waarborgen, moet de opdrachtgever de uitvoering van een klinische proef adequaat monitoren. Monitoring kan ook bijdragen tot de veiligheid van de proefpersonen, rekening houdend met de kenmerken van de klinische proef en de naleving van de grondrechten van proefpersonen. Bij de vaststelling van de reikwijdte van de monitoring moet rekening worden gehouden met de kenmerken van de klinische proef.

(31) De personen die bij de uitvoering van de klinische proef betrokken zijn, in het bijzonder onderzoekers en ander medisch personeel, moeten voldoende gekwalificeerd zijn om hun taken in de klinische proef te verrichten en de faciliteiten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd, moeten geschikt zijn voor de klinische proef.

(32) Afhankelijk van de omstandigheden van de klinische proef moet het mogelijk zijn de geneesmiddelen voor onderzoek en bepaalde auxiliaire geneesmiddelen te traceren om de veiligheid van de proefpersonen alsook de robuustheid en betrouwbaarheid van de gegevens te waarborgen. Om dezelfde redenen moeten die producten zo nodig worden vernietigd en, afhankelijk van de omstandigheden van de klinische proef, onder specifieke omstandigheden worden bewaard.

(33) Tijdens een klinische proef kan een opdrachtgever kennisnemen van ernstige inbreuken op de voorschriften voor de uitvoering van de klinische proef. Dit moet aan de betrokken lidstaten worden gemeld, zodat zij zo nodig maatregelen kunnen nemen.

(34) Naast de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen die worden gerapporteerd, kunnen andere voorvallen plaatsvinden die van belang zijn voor de verhouding tussen de voordelen en de risico’s en tijdig aan de betrokken lidstaten gerapporteerd moeten worden.

(35) Wanneer een klinische proef vanwege onverwachte voorvallen dringend moet worden gewijzigd, moeten de opdrachtgever en de onderzoeker dringende veiligheidsmaatregelen kunnen nemen zonder op voorafgaande toestemming te wachten.

(36) Om te waarborgen dat de klinische proef volgens het protocol wordt uitgevoerd en de onderzoekers te informeren over de geneesmiddelen voor onderzoek die zij toedienen, moet de opdrachtgever een onderzoekersdossier aan de onderzoekers verstrekken.

(37) De informatie die in de klinische proef wordt gegenereerd, moet adequaat worden vastgelegd, verwerkt en bewaard teneinde de rechten en de veiligheid van de proefpersonen, de robuustheid en betrouwbaarheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens, nauwkeurige rapportage en interpretatie, doeltreffende monitoring door de opdrachtgever en doeltreffende inspectie door de lidstaten of de Commissie te waarborgen.

(38) Om te kunnen aantonen dat het protocol en deze verordening worden nageleefd houden de opdrachtgever en de onderzoeker een basisdossier van de klinische proef bij, dat alle relevante documentatie bevat om een doeltreffend toezicht (monitoring door de opdrachtgever en inspectie door de lidstaten en de Commissie) mogelijk te maken. Het basisdossier van de klinische proef wordt naar behoren gearchiveerd om toezicht na beëindiging van de klinische proef mogelijk te maken.

(39) Geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, vallen buiten het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik[19]. Geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, zijn dergelijke geneesmiddelen. Hierop moeten specifieke voorschriften van toepassing zijn, die rekening houden met de bijzonderheden ervan. Bij de vaststelling van die voorschriften moet een onderscheid worden gemaakt tussen geneesmiddelen voor onderzoek (het geteste geneesmiddel en de referentiegeneesmiddelen ervan, waaronder placebo's) en auxiliaire geneesmiddelen (de overige geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt), zoals geneesmiddelen die voor achtergrondbehandeling worden gebruikt, opwekkingsagentia ("challenge agents"), reddingsmedicatie en geneesmiddelen die voor de beoordeling van de eindpunten van een klinische proef worden gebruikt. Bijkomende medicatie, dat wil zeggen geneesmiddelen die geen verband houden met de klinische proef en irrelevant zijn voor de opzet van de klinische proef, mag niet als auxiliair geneesmiddel worden beschouwd.

(40) Om de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in een klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen en de distributie van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen naar locaties van klinische proeven in de hele Unie mogelijk te maken, moeten voorschriften voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen worden vastgesteld. Daarin moeten de bestaande voorschriften voor goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen die onder Richtlijn 2001/83/EG vallen tot uitdrukking komen, zoals al het geval is in Richtlijn 2001/20/EG. In enkele specifieke gevallen moet van die voorschriften afgeweken kunnen worden om de uitvoering van een klinische proef te vergemakkelijken. Daarom moeten de toepasselijke voorschriften enige flexibiliteit mogelijk maken, zonder dat de veiligheid van de proefpersonen of de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens in het gedrang mogen komen.

---

[19] PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67.

(41) Geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen moeten op passende wijze geëtiketteerd worden om de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in een klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen en de distributie van deze producten naar locaties van klinische proeven in de hele Unie mogelijk te maken. De etiketteringsvoorschriften moeten afgestemd zijn op de risico's voor de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in een klinische proef gegenereerde gegevens. Als het geneesmiddel voor onderzoek of het auxiliaire geneesmiddel al als toegelaten geneesmiddel overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in de handel is gebracht, moet voor proeven met open etiket gewoonlijk geen aanvullende etikettering worden voorgeschreven. Voor specifieke producten, zoals radiofarmaceutica die als diagnostische geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt, zijn de algemene etiketteringsvoorschriften echter niet geschikt vanwege de strikt gecontroleerde omgeving waarin radiofarmaceutica bij klinische proeven worden gebruikt.

(42) Om de verantwoordelijkheden goed af te bakenen werd in Richtlijn 2001/20/EG overeenkomstig internationale richtsnoeren het begrip "opdrachtgever" van een klinische proef ingevoerd. Dit begrip moeten worden behouden.

(43) In de praktijk kan een klinische proef gezamenlijk worden verricht door losse, informele netwerken van onderzoekers of onderzoeksinstellingen. Die netwerken moeten medeopdrachtgever van een klinische proef kunnen zijn. Om het concept van de verantwoordelijkheid bij een klinische proef niet te verzwakken, moeten de verplichtingen voor de opdrachtgever uit hoofde van deze verordening in geval van gedeeld opdrachtgeverschap voor alle opdrachtgevers gelden. De medeopdrachtgevers moeten evenwel de mogelijkheid hebben een contract te sluiten waarin zij de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever verdelen.

(44) De opdrachtgever van een klinische proef mag in een derde land gevestigd zijn. Om het toezicht en de controle te vergemakkelijken moet een in een derde land gevestigde opdrachtgever een in de Unie gevestigde contactpersoon hebben, zodat de bevoegde autoriteit van de betrokken lidstaat met de opdrachtgever kan communiceren. Die contactpersoon kan een rechtspersoon of een natuurlijke persoon zijn.

(45) De voorwaarden voor de burgerlijke of strafrechtelijke aansprakelijkheid van de onderzoeker of opdrachtgever ingeval een proefpersoon bij een klinische proef schade ondervindt, waaronder het causaliteitsvraagstuk en de hoogte van de schade en de sancties, moeten een zaak van nationale wetgeving blijven.

(46) Bij klinische proeven met niet-toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek, of wanneer de interventie meer dan een onbeduidend risico voor de veiligheid van de proefpersoon oplevert, moet worden gewaarborgd dat een schadevergoeding wordt gegeven indien daarop met succes een beroep wordt gedaan overeenkomstig de toepasselijke wetgeving.

(47) Momenteel wordt in een dergelijke schadevergoeding voorzien door middel van een verzekering. Deze kan schade dekken die de opdrachtgever en de onderzoeker aan de proefpersoon verschuldigd zijn nadat vastgesteld is dat zij hiervoor aansprakelijk zijn. Ook kan zij de proefpersoon direct schadeloosstellen zonder dat eerst wordt vastgesteld dat de opdrachtgever of de onderzoeker aansprakelijk is. De ervaring leert dat de verzekeringsmarkt klein is en dat de verzekeringspremies onevenredig hoog

zijn. Bovendien is het sluiten van een dergelijke verzekering overeenkomstig de nationale wetgeving voor opdrachtgevers van multinationale proeven lastig en omslachtig, aangezien de aansprakelijkheidsregelingen sterk uiteenlopen tussen de lidstaten. Daarom moet elke lidstaat een nationaal waarborgmechanisme instellen dat de proefpersonen overeenkomstig de wetgeving van die lidstaat schadeloosstelt.

(48) De betrokken lidstaat moet de bevoegdheid krijgen een klinische proef voortijdig te beëindigen, te schorsen of te wijzigen.

(49) Om de naleving van deze verordening te waarborgen, moeten de lidstaten inspecties kunnen verrichten en over voldoende inspectiecapaciteit beschikken.

(50) De Commissie moet kunnen controleren of de lidstaten op juiste wijze toezicht houden op de naleving van deze verordening. Bovendien moet de Commissie kunnen controleren of de regelgevingssystemen van derde landen waarborgen dat specifieke bepalingen van deze verordening en van Richtlijn 2001/83/EG betreffende klinische proeven die in derde landen worden uitgevoerd, worden nageleefd.

(51) Om de informatiestroom tussen de opdrachtgevers en de lidstaten en tussen de lidstaten onderling te stroomlijnen en te vergemakkelijken moet de Commissie een databank oprichten en onderhouden die via een portaal toegankelijk is.

(52) Deze databank moet alle relevante informatie over de klinische proef bevatten. In de databank mogen geen gegevens worden opgenomen over de proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen. De informatie in de databank moet openbaar zijn, tenzij er specifieke redenen zijn om bepaalde gegevens niet te publiceren teneinde het recht van personen op een privéleven en het recht op bescherming van persoonsgegevens, zoals erkend in de artikelen 7 en 8 van het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie, te beschermen.

(53) Binnen een lidstaat kunnen verscheidene organen bij de toelating van klinische proeven betrokken zijn. Om een doeltreffende en doelmatige samenwerking tussen de lidstaten mogelijk te maken, moet elke lidstaat één contactpunt aanwijzen.

(54) De bij deze verordening ingestelde toelatingsprocedure wordt hoofdzakelijk door de lidstaten geleid. De Commissie moet de goede werking van deze procedure echter overeenkomstig deze verordening ondersteunen.

(55) De lidstaten moeten een vergoeding kunnen vragen voor de activiteiten die zij uit hoofde van deze verordening uitvoeren. Zij mogen echter niet verlangen dat verscheidene vergoedingen worden betaald aan verschillende organen die in een bepaalde lidstaat een aanvraag tot toelating van een klinische proef beoordelen.

(56) Om eenvormige voorwaarden voor de uitvoering deze verordening te waarborgen moeten aan de Commissie uitvoeringsbevoegdheden met betrekking tot inspecties worden toegekend. De uitvoeringsbevoegdheden moeten worden uitgeoefend overeenkomstig Verordening (EU) nr. 182/2011 van het Europees Parlement en de Raad van 16 februari 2011 tot vaststelling van de algemene voorschriften en

beginselen die van toepassing zijn op de wijze waarop de lidstaten de uitoefening van de uitvoeringsbevoegdheden door de Commissie controleren[20].

(57) Teneinde te waarborgen dat een aanvraag tot toelating van een klinische proef of een wezenlijke wijziging op basis van de erin opgenomen informatie en documentatie kan worden beoordeeld in het licht van de vooruitgang van de techniek en de wereldwijde regelgevingsvereisten en teneinde een hoog niveau van bescherming van de proefpersonen en betrouwbaarheid en robuustheid van de in een klinische proef gegeneerde gegevens te waarborgen door middel van een goed werkend veiligheidsrapportageproces en door middel van gedetailleerde voorschriften voor de vervaardiging en etikettering van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, moet aan de Commissie de bevoegdheid worden overgedragen om overeenkomstig artikel 290 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie handelingen vast te stellen tot wijziging van de lijst van in een aanvraag tot toelating van een klinische proef of een wezenlijke wijziging op te nemen documentatie en informatie, tot wijziging van de technische aspecten van de veiligheidsrapportage in het kader van een klinische proef, tot vaststelling van precieze voorschriften voor goede praktijken bij het vervaardigen en tot wijziging van de lijst van informatie die moet worden vermeld op het etiket van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt. Het is van bijzonder belang dat de Commissie bij haar voorbereidende werkzaamheden tot passende raadpleging overgaat, onder meer op deskundigenniveau. De Commissie moet bij de voorbereiding en opstelling van de gedelegeerde handelingen ervoor zorgen dat de desbetreffende documenten tijdig en op gepaste wijze gelijktijdig worden toegezonden aan het Europees Parlement en de Raad.

(58) In artikel 4, lid 5, van Richtlijn 2001/83/EG is bepaald dat die richtlijn en alle verordeningen waarnaar in die richtlijn wordt verwezen de toepassing van nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen wordt verboden of beperkt in beginsel onverlet moeten laten. Ook deze verordening moet nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen wordt verboden of beperkt onverlet laten. Zoals bepaald is in Richtlijn 2001/83/EG moeten de lidstaten die nationale bepalingen aan de Commissie mededelen.

(59) 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 gegevens[21] is van toepassing op de verwerking van persoonsgegevens in de lidstaten onder toezicht van de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in het bijzonder de door de lidstaten aangewezen onafhankelijke openbare autoriteiten, en Verordening (EG) nr. 45/2001 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2000 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens door de communautaire instellingen en organen en betreffende het vrije verkeer van die gegevens[22] is van toepassing is op de verwerking van persoonsgegevens door de Commissie en het Europees Geneesmiddelenbureau in het

---

20 PB L 55 van 28.2.2011, blz. 13.
21 PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31.
22 PB L 8 van 12.1.2001, blz. 1.

kader van deze verordening, onder toezicht van de Europese Toezichthouder voor gegevensbescherming.

(60) Onverminderd de nationale stelsels voor de kosten en de vergoeding van medische behandelingen moeten geneesmiddelen voor onderzoek gratis zijn voor de proefpersonen.

(61) De bij deze verordening ingestelde toelatingsprocedure moet zo snel mogelijk van toepassing worden, zodat opdrachtgevers profijt kunnen hebben van de gestroomlijnde toelatingsprocedure. Om de voor de toelatingsprocedure benodigde uitgebreide IT-functies op EU-niveau te kunnen ontwikkelen, moet deze verordening echter pas na enige tijd van toepassing worden.

(62) Richtlijn 2001/20/EG moet worden ingetrokken om te waarborgen dat slechts één reeks voorschriften van toepassing is op de uitvoering van klinische proeven in de Unie. Om de overgang naar de voorschriften van deze verordening te vergemakkelijken, moet worden voorzien in een overgangsperiode waarin opdrachtgevers een klinische proef overeenkomstig Richtlijn 2001/20/EG mogen beginnen en uitvoeren.

(63) Deze verordening is in overeenstemming met de belangrijkste internationale richtsnoeren voor klinische proeven, zoals de recentste versie (2008) van de Verklaring van Helsinki en goede klinische praktijken op basis van de Verklaring van Helsinki.

(64) Deze verordening berust op de dubbele rechtsgrondslag van artikel 114 en artikel 168, lid 4, onder c), VWEU. Zij heeft tot doel een interne markt voor klinische proeven en geneesmiddelen voor menselijk gebruik tot stand te brengen, uitgaande van een hoog beschermingsniveau voor de gezondheid. Tegelijkertijd stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen om gemeenschappelijke veiligheidskwesties het hoofd te bieden. Deze doelstellingen worden tegelijkertijd nagestreefd. Zij zijn onverbrekelijk met elkaar verbonden en de ene is niet secundair ten opzichte van de andere. Op basis van artikel 114 VWEU harmoniseert deze verordening de voorschriften voor de uitvoering van klinische proeven in de EU, waarmee de werking van de interne markt wordt verzekerd met het oog op de uitvoering van een klinische proef in verscheidene lidstaten, de aanvaardbaarheid in de hele Unie van gegevens die in een klinische proef worden gegenereerd en worden ingediend in een aanvraag tot toelating van een andere klinische proef of in een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, alsook het vrije verkeer van geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt. Op basis van artikel 168, lid 4, onder c), VWEU stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen door te waarborgen dat gegevens die in klinische proeven worden gegenereerd betrouwbaar en robuust zijn, waarmee wordt gegarandeerd dat behandelingen en geneesmiddelen die geacht worden een verbetering van de behandeling van patiënten in te houden op betrouwbare en robuuste gegevens berusten. Bovendien stelt deze verordening hoge kwaliteits- en veiligheidseisen aan geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, waarmee de veiligheid van de proefpersonen van een klinische proef wordt gewaarborgd.

(65) Deze verordening eerbiedigt de grondrechten en neemt de beginselen in acht die met name zijn erkend in het Handvest van de grondrechten van de Europese Unie, in het bijzonder de menselijke waardigheid, de menselijke integriteit, de rechten van het kind, de eerbiediging van het privéleven en van het familie- en gezinsleven, de bescherming van persoonsgegevens en de vrijheid van kunsten en wetenschappen. De lidstaten moeten deze verordening overeenkomstig die rechten en beginselen toepassen.

(66) Daar de doelstellingen van deze verordening, namelijk het waarborgen dat in de hele Unie de gegevens van klinische proeven betrouwbaar en robuust zijn en tegelijkertijd de veiligheid en de rechten van proefpersonen worden beschermd, niet voldoende door de lidstaten kunnen worden verwezenlijkt en derhalve vanwege de omvang van het optreden beter op het niveau van de Unie kunnen worden verwezenlijkt, kan de Unie, overeenkomstig het in artikel 5 van het Verdrag betreffende de Europese Unie neergelegde subsidiariteitsbeginsel, maatregelen nemen. Overeenkomstig het in dat artikel neergelegde evenredigheidsbeginsel, gaat deze verordening niet verder dan nodig is om deze doelstellingen te verwezenlijken,

HEBBEN DE VOLGENDE VERORDENING VASTGESTELD:

Hoofdstuk I
Algemene bepalingen

Artikel 1
Toepassingsgebied

Deze verordening is van toepassing op klinische proeven die in de Unie worden uitgevoerd.

Zij is niet van toepassing op studies zonder interventie.

Artikel 2
Definities

Voor de doeleinden van deze verordening zijn de definities van “geneesmiddel”, “radiofarmaceuticum”, “bijwerking”, “ernstige bijwerking”, “primaire verpakking” en “buitenverpakking” in artikel 1, punten 2, 6, 11, 12, 23 en 24, van Richtlijn 2001/83/EG van toepassing.

Daarnaast wordt verstaan onder:

1) “klinische studie”: onderzoek bij de mens dat bedoeld is om:

   a) de klinische, farmacologische of andere farmacodynamische effecten van een of meer geneesmiddelen vast te stellen of te bevestigen;

   b) eventuele bijwerkingen van een of meer geneesmiddelen vast te stellen; of

   c) de resorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van een of meer geneesmiddelen te bestuderen;

teneinde de veiligheid of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen;

2) “klinische proef”: een klinische studie die aan een of meer van de volgende voorwaarden voldoet:

   a) de geneesmiddelen voor onderzoek zijn niet toegelaten;

   b) de geneesmiddelen voor onderzoek worden volgens het protocol van de klinische studie niet overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van de betrokken lidstaat gebruikt;

   c) de indeling van de proefpersoon bij een bepaalde therapeutische strategie wordt van tevoren bepaald en behoort niet tot de normale klinische praktijk van de betrokken lidstaat;

   d) de besluiten om de geneesmiddelen voor onderzoek voor te schrijven en om de proefpersoon in de klinische studie op te nemen worden samen genomen;

   e) naast de normale klinische praktijk worden aanvullende diagnostische of monitoringprocedures op de proefpersonen toegepast;

3) “klinische proef met beperkte interventie”: een klinische proef die aan alle volgende voorwaarden voldoet:

   a) de geneesmiddelen voor onderzoek zijn toegelaten;

   b) de geneesmiddelen voor onderzoek worden volgens het protocol van de klinische proef overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt of het gebruik ervan is een standaardbehandeling in een of meer van de betrokken lidstaten;

   c) de aanvullende diagnostische of monitoringprocedures leveren, ten opzichte van de normale klinische praktijk in een betrokken lidstaat, niet meer dan een minimaal hoger risico of een minimale hogere belasting voor de veiligheid van de proefpersonen op;

4) “studie zonder interventie”: een klinische studie die geen klinische proef is;

5) “geneesmiddel voor onderzoek”: een geneesmiddel dat bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van placebo’s;

6) “normale klinische praktijk”: de behandeling die gewoonlijk wordt toegepast om een ziekte of stoornis te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren;

7) “geneesmiddel voor onderzoek voor geavanceerde therapie”: een geneesmiddel voor onderzoek dat een geneesmiddel voor geavanceerde therapie is zoals omschreven in artikel 2, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad[23];

---

[23] PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121.

8) “auxiliair geneesmiddel”: een geneesmiddel dat in een klinische proef wordt gebruikt, maar niet als geneesmiddel voor onderzoek;

9) “toegelaten geneesmiddel voor onderzoek”: een geneesmiddel dat overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 is toegelaten of overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in een betrokken lidstaat is toegelaten, ongeacht wijzigingen in de etikettering van het geneesmiddel, en dat als geneesmiddel voor onderzoek wordt gebruikt;

10) “toegelaten auxiliair geneesmiddel”: een geneesmiddel dat overeenkomstig Verordening (EG) nr. 726/2004 is toegelaten of overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG in een betrokken lidstaat is toegelaten, ongeacht wijzigingen in de etikettering van het geneesmiddel, en dat als auxiliair geneesmiddel wordt gebruikt;

11) “betrokken lidstaat”: de lidstaat waar een aanvraag tot toelating van een klinische proef of voor een wezenlijke wijziging overeenkomstig de hoofdstukken II en III is ingediend;

12) “wezenlijke wijziging”: een verandering van een aspect van de klinische proef die na de kennisgeving van het in de artikelen 8, 14, 19, 20 en 23 bedoelde besluit wordt aangebracht en die wezenlijke gevolgen kan hebben voor de veiligheid of de rechten van de proefpersonen of voor de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens;

13) “opdrachtgever”: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid voor het beginnen en het beheer van de klinische proef op zich neemt;

14) “onderzoeker”: een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een klinische proef op een klinische proeflocatie;

15) “proefpersoon”: een persoon die deelneemt aan een klinische proef, ongeacht of hij of zij het geneesmiddel voor onderzoek krijgt toegediend, dan wel tot de controlegroep behoort;

16) “minderjarige”: een proefpersoon die volgens de wetgeving van de betrokken lidstaat jonger is dan de leeftijd waarop men wettelijk bevoegd is geïnformeerde toestemming te geven;

17) “wilsonbekwame proefpersoon”: een proefpersoon die om andere redenen dan de leeftijd waarop men wettelijk bevoegd is geïnformeerde toestemming te geven, volgens de wetgeving van de betrokken lidstaat juridisch niet in staat is geïnformeerde toestemming te geven;

18) “wettelijk vertegenwoordiger”: een natuurlijke persoon, rechtspersoon, instantie of orgaan die of dat volgens het nationale recht van de betrokken lidstaat geïnformeerde toestemming geeft voor een wilsonbekwame of minderjarige proefpersoon;

19) “geïnformeerde toestemming”: een proces waarin een proefpersoon uit vrije wil bevestigt bereid te zijn aan een bepaalde proef deel te nemen, nadat hij in kennis is

gesteld van alle aspecten van de proef die van belang zijn voor zijn beslissing om deel te nemen;

20) “protocol”: een document waarin de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een klinische proef worden beschreven;

21) “vervaardiging”: volledige en gedeeltelijke vervaardiging, alsook de verschillende verrichtingen voor de verdeling, verpakking en etikettering (met inbegrip van blindering);

22) “begin van de klinische proef”: tenzij anders gedefinieerd in het protocol, de eerste handeling om een potentiële proefpersoon aan te werven;

23) “eind van de klinische proef”: tenzij anders gedefinieerd in het protocol, het laatste bezoek van de laatste proefpersoon;

24) “tijdelijke stopzetting van de klinische proef”: onderbreking van de uitvoering van een klinische proef door de opdrachtgever, waarbij de opdrachtgever het voornemen heeft de proef te hervatten;

25) “schorsing van de klinische proef”: onderbreking van de uitvoering van een klinische proef door een lidstaat;

26) “goede klinische praktijk”: een geheel van uitvoerige kwaliteitseisen op ethisch en wetenschappelijk gebied betreffende de opzet, de uitvoering, de monitoring, de controle, de vastlegging, de analyse en de rapportering van klinische proeven, waarmee wordt gewaarborgd dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd en dat de in de klinische proef gegenereerde gegevens betrouwbaar en robuust zijn;

27) “inspectie”: officiële evaluatie door een bevoegde autoriteit van documenten, faciliteiten, dossiers, kwaliteitsborgingsregelingen en alle andere middelen die volgens die bevoegde autoriteit verband houden met de klinische proef en die zich kunnen bevinden op de locatie van de proef, in de gebouwen van de opdrachtgever en/of de organisatie voor contractonderzoek of op een andere locatie die de bevoegde autoriteit relevant acht;

28) “ongewenst voorval”: een schadelijk medisch verschijnsel bij een proefpersoon aan wie een geneesmiddel wordt toegediend, dat niet noodzakelijk een oorzakelijk verband met die behandeling heeft;

29) “ernstig ongewenst voorval”: een schadelijk medisch verschijnsel dat, ongeacht de dosis, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname in een ziekenhuis noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming, levensgevaar oplevert of dodelijk is;

30) “onverwachte ernstige bijwerking”: een ernstige bijwerking waarvan de aard, ernst of uitkomst niet overeenkomt met de referentie-informatie over de veiligheid.

Voor de toepassing van deze verordening worden proefpersonen die onder de definities van zowel “minderjarige” als “wilsonbekwame proefpersoon” vallen, als wilsonbekwame proefpersonen beschouwd.

Artikel 3
Algemeen beginsel

Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als:

– de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd; en

– de gegevens die in de klinische proef zullen worden gegenereerd, betrouwbaar en robuust zijn.

Hoofdstuk II
Toelatingsprocedure voor een klinische proef

Artikel 4
Voorafgaande toelating

Voor een klinische proef is toelating overeenkomstig dit hoofdstuk vereist.

Artikel 5
Indiening van een aanvraag

1. Om toelating te verkrijgen, dient de opdrachtgever een aanvraagdossier bij de beoogde betrokken lidstaten in via het in artikel 77 bedoelde portaal (hierna “het EU-portaal” genoemd).

   De opdrachtgever stelt een van de betrokken lidstaten als rapporterende lidstaat voor.

   Als de voorgestelde lidstaat niet de rapporterende lidstaat wenst te zijn, spreekt die lidstaat met een andere betrokken lidstaat af dat die de rapporterende lidstaat zal zijn. Als geen van de betrokken lidstaten ermee instemt als rapporterende lidstaat op te treden, is de voorgestelde lidstaat de rapporterende lidstaat.

2. Binnen zes dagen na de indiening van het aanvraagdossier stelt de voorgestelde rapporterende lidstaat de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van het volgende:

   a) of hij de rapporterende lidstaat is, dan wel welke andere betrokken lidstaat de rapporterende lidstaat is;

   b) of de klinische proef onder het toepassingsgebied van deze verordening valt;

   c) of de aanvraag overeenkomstig bijlage I volledig is;

d) of de klinische proef een klinische proef met beperkte interventie is, indien de opdrachtgever heeft aangegeven dat dit volgens hem het geval is.

3. Als de voorgestelde rapporterende lidstaat niet binnen de in lid 2 vermelde termijn de vereiste kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aangevraagde klinische proef geacht onder het toepassingsgebied van deze verordening te vallen, wordt de aanvraag geacht volledig te zijn, wordt de klinische proef geacht een klinische proef met beperkte interventie te zijn indien de opdrachtgever heeft aangegeven dat dit volgens hem het geval is en is de voorgestelde lidstaat de rapporterende lidstaat.

4. Als de voorgestelde rapporterende lidstaat vaststelt dat de aanvraag niet volledig is, dat de aangevraagde klinische proef niet onder het toepassingsgebied van deze verordening valt of dat de klinische proef geen klinische proef met beperkte interventie is hoewel de opdrachtgever heeft aangegeven dat dit wel het geval is, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste zes dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen kan maken of de aanvraag kan aanvullen via het EU-portaal.

Als de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of de aanvraag aanvult, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Als de voorgestelde rapporterende lidstaat niet binnen drie dagen na ontvangst van de opmerkingen of van de aangevulde aanvraag de in lid 2, onder a) tot en met d), voorgeschreven kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aanvraag geacht volledig te zijn, wordt de aangevraagde klinische proef geacht onder het toepassingsgebied van deze verordening te vallen, wordt de klinische proef geacht een klinische proef met beperkte interventie te zijn indien de opdrachtgever heeft aangegeven dat dit volgens hem het geval is en is de voorgestelde lidstaat de rapporterende lidstaat.

5. Voor de toepassing van dit hoofdstuk geldt de datum waarop de kennisgevingen overeenkomstig lid 2 aan de opdrachtgever worden gedaan als valideringsdatum van de aanvraag. Als geen kennisgevingen aan de opdrachtgever worden gedaan, geldt de laatste dag van de in de leden 2 en 4 bedoelde termijnen als valideringsdatum.

Artikel 6
Beoordelingsverslag – aspecten die onder deel I vallen

1. De rapporterende lidstaat beoordeelt de volgende aspecten van de aanvraag:

a) de naleving van hoofdstuk V ten aanzien van:

i) de verwachte voordelen op therapeutisch en volksgezondheidsgebied, rekening houdend met alle volgende punten:

– de eigenschappen van en kennis over de geneesmiddelen voor onderzoek;

– de relevantie van de klinische proef, rekening houdend met de laatste stand van de wetenschappelijke kennis en met de vraag of de klinische proef is aanbevolen of opgelegd door de regelgevende autoriteiten die met de beoordeling en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn belast;

– de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens, rekening houdend met de statistische benaderingen, de opzet van de proef en de methodologie (waaronder de steekproefgrootte en randomisering, comparator en eindpunten);

ii) de risico's en ongemakken voor de proefpersoon, rekening houdend met alle volgende punten:

– de eigenschappen van en kennis over de geneesmiddelen voor onderzoek en de auxiliaire geneesmiddelen;

– de kenmerken van de interventie ten opzichte van de normale klinische praktijk;

– de veiligheidsmaatregelen, waaronder bepalingen voor risicobeperkende maatregelen, monitoring, veiligheidsrapportage en het veiligheidsplan;

– het gezondheidsrisico voor de proefpersoon van de medische aandoening waarvoor het geneesmiddel voor onderzoek wordt onderzocht;

b) de naleving van de voorschriften voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen in hoofdstuk IX;

c) de naleving van de etiketteringsvoorschriften in hoofdstuk X;

d) de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier.

2. De rapporterende lidstaat stelt een beoordelingsverslag op. De beoordeling van de in lid 1 bedoelde aspecten vormt deel I van het beoordelingsverslag.

3. Het beoordelingsverslag bevat een van de volgende conclusies over de in deel I van het beoordelingsverslag behandelde aspecten:

a) de uitvoering van de klinische proef is aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening;

b) de uitvoering van de klinische proef is aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening mits specifieke, in de conclusie vermelde voorwaarden worden nageleefd;

c) de uitvoering van de klinische proef is niet aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening.

4. De rapporterende lidstaat dient binnen de volgende termijnen deel I van het beoordelingsverslag, met inbegrip van zijn conclusie, bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten in:

a) voor klinische proeven met beperkte interventie: binnen 10 dagen na de valideringsdatum;

b) voor klinische proeven die geen klinische proeven met beperkte interventie zijn: binnen 25 dagen na de valideringsdatum;

c) voor klinische proeven met een geneesmiddel voor onderzoek voor geavanceerde therapie: binnen 30 dagen na de valideringsdatum.

Voor de toepassing van dit hoofdstuk geldt de datum waarop het beoordelingsverslag bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten wordt ingediend als beoordelingsdatum.

5. Tot de beoordelingsdatum mag elke betrokken lidstaat alle overwegingen die voor de aanvraag van belang zijn, aan de rapporterende lidstaat meedelen. De rapporterende lidstaat houdt naar behoren rekening met die overwegingen.

6. Alleen de rapporterende lidstaat mag de opdrachtgever tussen de validerings- en beoordelingsdatum verzoeken een aanvullende toelichting in het licht van de in lid 5 bedoelde overwegingen te geven.

Met het oog op deze aanvullende toelichting kan de rapporterende lidstaat de in lid 4 bedoelde termijn voor klinische proeven met beperkte interventie gedurende ten hoogste tien dagen en voor andere proeven gedurende ten hoogste twintig dagen opschorten.

Als na ontvangst van de aanvullende toelichting in het geval van klinische proeven met beperkte interventie minder dan drie dagen en in het geval van andere proeven minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de indiening van deel I van het beoordelingsverslag, wordt deze termijn tot drie respectievelijk vijf dagen verlengd.

Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de tweede alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Het verzoek om een aanvullende toelichting en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

7. De opdrachtgever kan alleen tussen de validerings- en beoordelingsdatum eigener beweging de inhoud van de aanvraag veranderen, en alleen om naar behoren gemotiveerde redenen. De rapporterende lidstaat kan dan, afhankelijk van de reikwijdte van de verandering van de inhoud van de aanvraag, de in lid 4 bedoelde termijn gedurende ten hoogste zestig dagen opschorten.

Artikel 7
Beoordelingsverslag – aspecten die onder deel II vallen

1. Elke betrokken lidstaat beoordeelt de volgende aspecten van de aanvraag voor zijn eigen grondgebied:

   a) de naleving van de voorschriften voor geïnformeerde toestemming in hoofdstuk V;

   b) of de beloning- of vergoedingsregelingen voor onderzoekers en proefpersonen aan de voorschriften in hoofdstuk V voldoen;

   c) of de regelingen voor de aanwerving van proefpersonen aan de voorschriften in hoofdstuk V voldoen;

   d) de naleving van Richtlijn 95/46/EG;

   e) de naleving van artikel 46;

   f) de naleving van artikel 47;

   g) de naleving van artikel 72;

   h) de naleving van de toepasselijke voorschriften voor de verzameling, de opslag en het toekomstige gebruik van biologische monsters van de proefpersoon.

   De beoordeling van de in de eerste alinea bedoelde aspecten vormt deel II van het beoordelingsverslag.

2. Elke betrokken lidstaat voltooit zijn beoordeling binnen tien dagen na de valideringsdatum. Hij kan de opdrachtgever alleen binnen deze termijn om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken een aanvullende toelichting op de in lid 1 bedoelde aspecten te geven.

3. Met het oog op een aanvullende toelichting van de opdrachtgever kan de betrokken lidstaat de in lid 2 bedoelde termijn gedurende ten hoogste tien dagen opschorten.

   Als na ontvangst van de aanvullende toelichting minder dan vijf dagen resteren van de termijn waarbinnen de in lid 1 bedoelde beoordeling moet worden voltooid, wordt die termijn tot vijf dagen verlengd.

   Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de eerste alinea door de lidstaat gestelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken. De intrekking geldt alleen voor de betrokken lidstaat.

   Het verzoek en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

Artikel 8
Besluit over de klinische proef

1. Elke betrokken lidstaat stelt de opdrachtgever via het EU-portaal ervan in kennis of de klinische proef wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd.

   Deze kennisgeving wordt binnen tien dagen na de beoordelingsdatum of, als dat later is, de laatste dag van de in artikel 7 bedoelde beoordeling gedaan door middel van één besluit.

2. Als de conclusie over deel I van het beoordelingsverslag van de rapporterende lidstaat is dat de uitvoering van de klinische proef aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, is de conclusie van de betrokken lidstaat gelijk aan die van de rapporterende lidstaat.

   Onverminderd de eerste alinea kan een betrokken lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat:

   a) er zijn belangrijke verschillen tussen de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat en in de rapporterende lidstaat, waardoor een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk;

   b) een inbreuk op de nationale wetgeving als bedoeld in artikel 86.

   Als de betrokken lidstaat op grond van punt a) van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering op basis van wetenschappelijke en sociaaleconomische argumenten alsmede een samenvatting daarvan verstrekt.

3. Als de klinische proef ten aanzien van deel I van het beoordelingsverslag aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, vermeldt de betrokken lidstaat zijn conclusie over deel II van het beoordelingsverslag in zijn besluit.

4. Als de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 1 bedoelde termijnen in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie over deel I van het beoordelingsverslag beschouwd als het besluit van de betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de klinische proef.

5. Na de beoordelingsdatum mogen de betrokken lidstaten de opdrachtgever niet meer verzoeken een nadere toelichting te geven.

6. Voor de toepassing van dit hoofdstuk geldt de datum waarop de opdrachtgever in kennis wordt gesteld van het in lid 1 bedoelde besluit, als kennisgevingsdatum. Als geen kennisgeving overeenkomstig lid 1 aan de opdrachtgever wordt gedaan, geldt de laatste dag van de in lid 1 bedoelde termijn als kennisgevingsdatum.

Artikel 9
Personen die de aanvraag beoordelen

1. De lidstaten waarborgen dat de personen die de aanvraag valideren en beoordelen, geen belangenconflicten hebben, onafhankelijk zijn van de betrokken opdrachtgever, instelling van de proeflocatie en onderzoekers en vrij zijn van elke andere ongepaste beïnvloeding.

2. De lidstaten waarborgen dat de beoordeling gezamenlijk wordt verricht door een redelijk aantal personen die tezamen over de nodige kwalificaties en ervaring beschikken.

3. Bij de beoordeling wordt rekening gehouden met het standpunt van ten minste een persoon wiens primaire interessegebied van niet-wetenschappelijke aard is. Er wordt rekening gehouden met het standpunt van ten minste een patiënt.

Artikel 10
Specifieke aandacht voor kwetsbare bevolkingsgroepen

1. Als de proefpersonen minderjarigen zijn, wordt specifieke aandacht besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef op grond van pediatrische deskundigheid of na het inwinnen van advies over klinische, ethische en psychosociale problemen op het gebied van de kindergeneeskunde.

2. Als de proefpersonen wilsonbekwaam zijn, wordt specifieke aandacht besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef op grond van deskundigheid inzake de desbetreffende ziekte en patiëntengroep of na het inwinnen van advies over klinische, ethische en psychosociale vraagstukken op het gebied van de desbetreffende ziekte en patiëntengroep.

3. Bij aanvragen tot toelating van de in artikel 32 bedoelde klinische proeven wordt specifieke aandacht besteed aan de omstandigheden waaronder de klinische proef wordt uitgevoerd.

Artikel 11
Indiening en beoordeling van aanvragen die beperkt zijn tot de aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen

Op verzoek van de opdrachtgever worden de aanvraag tot toelating van een klinische proef, de beoordeling ervan en het besluit beperkt tot de aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen.

Na de kennisgeving van het besluit over de aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen, kan de opdrachtgever een aanvraag tot toelating indienen die beperkt is tot de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen. In dat geval wordt de aanvraag overeenkomstig artikel 7 beoordeeld en doet de betrokken lidstaat overeenkomstig artikel 8 kennisgeving van zijn besluit over deel II van het beoordelingsverslag.

Artikel 12
Intrekking

De opdrachtgever kan de aanvraag tot de beoordelingsdatum op ieder moment intrekken. In dat geval kan de aanvraag alleen voor alle betrokken lidstaten worden ingetrokken.

Artikel 13
Herindiening

Dit hoofdstuk laat de mogelijkheid onverlet dat de opdrachtgever, nadat geweigerd is toelating te verlenen of na intrekking van een aanvraag, opnieuw een aanvraag tot toelating bij een of meer beoogde betrokken lidstaten indient. Een dergelijke aanvraag wordt beschouwd als een nieuwe aanvraag tot toelating van een andere klinische proef.

Artikel 14
Latere toevoeging van een betrokken lidstaat

1. Als de opdrachtgever een toegelaten klinische proef wenst uit te breiden tot een andere lidstaat (hierna “aanvullende betrokken lidstaat” genoemd), dient hij via het EU-portaal een aanvraagdossier bij die lidstaat in.

   De aanvraag kan pas na de kennisgevingsdatum van het oorspronkelijke toelatingsbesluit worden ingediend.

2. De rapporterende lidstaat voor de oorspronkelijke toelatingsprocedure is tevens de rapporterende lidstaat voor een aanvraag als bedoeld in lid 1.

3. De aanvullende betrokken lidstaat stelt de opdrachtgever er binnen de volgende termijnen door middel van één besluit via het EU-portaal van in kennis of de klinische proef wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd:

   a) voor klinische proeven met beperkte interventie: binnen 25 dagen na de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend;

   b) voor klinische proeven die geen klinische proeven met beperkte interventie zijn: binnen 35 dagen na de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend;

   c) voor klinische proeven met een geneesmiddel voor onderzoek voor geavanceerde therapie: binnen 40 dagen na de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend.

4. Als de conclusie over deel I van het beoordelingsverslag van de rapporterende lidstaat is dat de uitvoering van de klinische proef aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, is de conclusie van de aanvullende betrokken lidstaat gelijk aan de conclusie van de rapporterende lidstaat, als bedoeld in artikel 6, lid 3.

   Onverminderd de eerste alinea kan een aanvullende betrokken lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat:

a) er zijn belangrijke verschillen tussen de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat en in de rapporterende lidstaat, waardoor een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk;

b) een inbreuk op de nationale wetgeving als bedoeld in artikel 86.

Als de aanvullende betrokken lidstaat op grond van punt a) van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering op basis van wetenschappelijke en sociaaleconomische argumenten alsmede een samenvatting daarvan verstrekt.

5. Tussen de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend en het verstrijken van de desbetreffende, in lid 3 bedoelde termijn mag de aanvullende betrokken lidstaat alle overwegingen die voor de aanvraag van belang zijn, aan de rapporterende lidstaat meedelen.

6. Alleen de rapporterende lidstaat mag de opdrachtgever tussen de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend en het verstrijken van de desbetreffende, in lid 3 bedoelde termijn verzoeken een aanvullende toelichting betreffende deel I van het beoordelingsverslag te geven, rekening houdend met de in lid 5 bedoelde overwegingen.

Met het oog op deze aanvullende toelichting kan de rapporterende lidstaat de desbetreffende, in lid 3 bedoelde termijn voor klinische proeven met beperkte interventie gedurende ten hoogste tien dagen en voor andere proeven gedurende ten hoogste twintig dagen opschorten.

Als na ontvangst van de aanvullende toelichting in het geval van klinische proeven met beperkte interventie minder dan drie dagen en in het geval van andere proeven minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de kennisgeving van het in lid 4 bedoelde besluit, wordt deze termijn tot drie respectievelijk vijf dagen verlengd.

Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de tweede alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Het verzoek en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

7. De aanvullende betrokken lidstaat beoordeelt binnen tien dagen na de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend, voor zijn eigen grondgebied de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen. Binnen deze termijn kan hij de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken een aanvullende toelichting te geven op de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen, voor zover het zijn grondgebied betreft.

8. Met het oog op een aanvullende toelichting kan de aanvullende betrokken lidstaat de in lid 7 bedoelde termijn gedurende ten hoogste tien dagen opschorten. Als na ontvangst van de aanvullende toelichting minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de beoordeling van de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen, wordt die termijn tot vijf dagen verlengd.

Het verzoek om een aanvullende toelichting en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

9. Als de klinische proef ten aanzien van deel I van het beoordelingsverslag aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, vermeldt de aanvullende betrokken lidstaat zijn conclusie over deel II van het beoordelingsverslag in zijn besluit.

10. Als de aanvullende betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de desbetreffende, in lid 3 bedoelde termijn in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie over deel I van het beoordelingsverslag beschouwd als het besluit van de aanvullende betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de klinische proef.

11. Wanneer over een klinische proef een procedure als bedoeld in hoofdstuk III loopt, dient de opdrachtgever geen aanvraag overeenkomstig dit artikel in.

Hoofdstuk III
Toelatingsprocedure voor een wezenlijke wijziging van een klinische proef

Artikel 15
Algemene beginselen

Een wezenlijke wijziging mag alleen worden uitgevoerd als zij overeenkomstig de procedure van dit hoofdstuk is goedgekeurd.

Artikel 16
Indiening van een aanvraag

Om toelating te verkrijgen, dient de opdrachtgever via het EU-portaal een aanvraagdossier bij de betrokken lidstaten in.

Artikel 17
Validering van een aanvraag tot toelating van een wezenlijke wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt

1. De rapporterende lidstaat voor de oorspronkelijke toelatingsprocedure is tevens de rapporterende lidstaat voor de toelating van een wezenlijke wijziging.

2. Binnen vier dagen na de indiening van het aanvraagdossier stelt de rapporterende lidstaat de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van het volgende:

   a) of de wezenlijke wijziging betrekking heeft op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt;

   b) of de aanvraag overeenkomstig bijlage II volledig is;

c) in het geval van een klinische proef met beperkte interventie: of de proef na de wezenlijke wijziging nog steeds een klinische proef met beperkte interventie zal zijn.

3. Als de rapporterende lidstaat niet binnen de in lid 2 vermelde termijn kennisgeving aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aangevraagde wezenlijke wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt, wordt de aanvraag geacht volledig te zijn en wordt, in het geval van een klinische proef met beperkte interventie, de proef geacht na de wezenlijke wijziging nog steeds een klinische proef met beperkte interventie te zijn.

4. Als de rapporterende lidstaat vaststelt dat de aanvraag niet betrekking heeft op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt, dat de aanvraag niet volledig is of dat de klinische proef na de wezenlijke wijziging niet langer een klinische proef met beperkte interventie zal zijn hoewel dit volgens de opdrachtgever wel het geval is, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste zes dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen kan maken of de aanvraag kan aanvullen via het EU-portaal.

Als de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of de aanvraag aanvult, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Als de rapporterende lidstaat niet binnen drie dagen na ontvangst van de opmerkingen of van de aangevulde aanvraag de in lid 2, onder a) tot en met c), voorgeschreven kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aanvraag geacht volledig te zijn en wordt, in het geval van een klinische proef met beperkte interventie, de proef geacht na de wezenlijke wijziging nog steeds een klinische proef met beperkte interventie te zijn.

5. Voor de toepassing van de artikelen 18, 19 en 22 geldt de datum waarop de kennisgevingen overeenkomstig lid 2 aan de opdrachtgever worden gedaan als valideringsdatum van de aanvraag. Als geen kennisgevingen aan de opdrachtgever worden gedaan, geldt de laatste dag van de in de leden 2 en 4 bedoelde termijnen als valideringsdatum.

Artikel 18

Beoordeling van een wezenlijke wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt

1. De rapporterende lidstaat beoordeelt de aanvraag en stelt een beoordelingsverslag op.

2. Het beoordelingsverslag bevat een van de volgende conclusies over de in deel I van het beoordelingsverslag behandelde aspecten:

a) de wezenlijke wijziging is aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening;

b) de wezenlijke wijziging is aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening mits specifieke, in de conclusie vermelde voorwaarden worden nageleefd;

c) de wezenlijke wijziging is niet aanvaardbaar in het licht van de voorschriften in deze verordening.

3. De rapporterende lidstaat dient binnen 15 dagen na de valideringsdatum deel I van het beoordelingsverslag, met inbegrip van zijn conclusie, bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten in.

Voor de toepassing van dit artikel en de artikelen 19 en 23 geldt de datum waarop het beoordelingsverslag bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten wordt ingediend als beoordelingsdatum.

4. Tot de beoordelingsdatum mag elke betrokken lidstaat alle overwegingen die voor de aanvraag van belang zijn, aan de rapporterende lidstaat meedelen. De rapporterende lidstaat houdt naar behoren rekening met die overwegingen.

5. Alleen de rapporterende lidstaat mag de opdrachtgever tussen de validerings- en beoordelingsdatum verzoeken een aanvullende toelichting in het licht van de in lid 4 bedoelde overwegingen te geven.

Met het oog op deze aanvullende toelichting kan de rapporterende lidstaat de in lid 4 bedoelde termijn gedurende ten hoogste tien dagen opschorten.

Als na ontvangst van de aanvullende toelichting minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de indiening van deel I van het beoordelingsverslag, wordt die termijn tot vijf dagen verlengd.

Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de tweede alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Het verzoek en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

6. De opdrachtgever kan alleen tussen de validerings- en beoordelingsdatum eigener beweging de inhoud van de aanvraag veranderen, en alleen om naar behoren gemotiveerde redenen. De rapporterende lidstaat kan dan, afhankelijk van de reikwijdte van de verandering van de inhoud van de aanvraag, de in lid 3 bedoelde termijn gedurende ten hoogste zestig dagen opschorten.

Artikel 19
Besluit over de wezenlijke wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsverslag valt

1. Elke betrokken lidstaat stelt de opdrachtgever via het EU-portaal ervan in kennis of de wezenlijke wijziging wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd.

Deze kennisgeving wordt binnen tien dagen na de beoordelingsdatum gedaan door middel van één besluit.

2. Als de conclusie van de rapporterende lidstaat is dat de wezenlijke wijziging aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, is de conclusie van de betrokken lidstaat gelijk aan die van de rapporterende lidstaat.

Onverminderd de eerste alinea kan een betrokken lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat:

a) er zijn belangrijke verschillen tussen de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat en in de rapporterende lidstaat, waardoor een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk;

b) een inbreuk op de nationale wetgeving als bedoeld in artikel 86.

Als de betrokken lidstaat op grond van punt a) van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering op basis van wetenschappelijke en sociaaleconomische argumenten alsmede een samenvatting daarvan verstrekt.

3. Als de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 1 bedoelde termijn in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie van het beoordelingsverslag beschouwd als het besluit van de betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de wezenlijke wijziging.

Artikel 20

Validering, beoordeling en besluiten ten aanzien van wezenlijke wijzigingen van een aspect dat onder deel II van het beoordelingsverslag valt

1. Binnen vier dagen na de indiening van het aanvraagdossier stelt de betrokken lidstaat de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van het volgende:

a) of de wezenlijke wijziging betrekking heeft op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsverslag valt; en

b) of de aanvraag overeenkomstig bijlage II volledig is.

2. Als de betrokken lidstaat niet binnen de in lid 1 bedoelde termijn kennisgeving aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aangevraagde wezenlijke wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsverslag valt en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

3. Als de betrokken lidstaat vaststelt dat de wezenlijke wijziging niet betrekking heeft op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsverslag valt of dat de aanvraag niet volledig is, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste zes dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen kan maken of de aanvraag kan aanvullen via het EU-portaal.

Als de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of de aanvraag aanvult, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

Als de betrokken lidstaat niet binnen drie dagen na ontvangst van de opmerkingen of van de aangevulde aanvraag de in lid 1, onder a) en b), voorgeschreven kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de wezenlijke wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsverslag valt en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

4. Voor de toepassing van dit artikel geldt de datum waarop de kennisgevingen overeenkomstig lid 1 aan de opdrachtgever worden gedaan als valideringsdatum van de aanvraag. Als geen kennisgevingen aan de opdrachtgever worden gedaan, geldt de laatste dag van de in de leden 1 en 3 bedoelde termijnen als valideringsdatum.

5. De betrokken lidstaat beoordeelt de aanvraag en stelt de opdrachtgever via het EU-portaal ervan in kennis of de wezenlijke wijziging wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd.

   Deze kennisgeving wordt binnen tien dagen na de valideringsdatum gedaan door middel van één besluit.

6. Tijdens de in lid 5, tweede alinea, bedoelde termijn kan de betrokken lidstaat de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken een aanvullende toelichting op de wezenlijke wijziging te geven voor zover het zijn grondgebied betreft.

   Met het oog op een aanvullende toelichting kan de betrokken lidstaat de in lid 5, tweede alinea, bedoelde termijn gedurende ten hoogste tien dagen opschorten.

   Als na ontvangst van de aanvullende toelichting minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de in lid 5, tweede alinea, bedoelde kennisgeving van het besluit, wordt die termijn tot vijf dagen verlengd.

   Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de eerste en tweede alinea door de lidstaat gestelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

   Het verzoek en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

7. Als de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in de leden 5 en 6 bedoelde termijnen in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de wezenlijk wijziging geacht te zijn toegelaten.

Artikel 21

Wezenlijke wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsverslag vallen

1. Als een wezenlijke wijziging betrekking heeft op aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsverslag vallen, wordt de aanvraag tot toelating van de wezenlijke wijziging overeenkomstig artikel 17 gevalideerd.

2. De aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen worden overeenkomstig artikel 18 beoordeeld en de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen worden overeenkomstig artikel 22 beoordeeld.

Artikel 22

Beoordeling van een wezenlijke wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsverslag vallen – Beoordeling van de aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen

1. Elke betrokken lidstaat beoordeelt binnen tien dagen na de valideringsdatum voor zijn eigen grondgebied de aspecten van de wezenlijke wijziging die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen.

2. Tijdens de in lid 1 bedoelde termijn kan de betrokken lidstaat de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken een aanvullende toelichting op deze wezenlijke wijziging te geven voor zover het zijn grondgebied betreft.

3. Met het oog op een aanvullende toelichting van de opdrachtgever kan de betrokken lidstaat de in lid 1 bedoelde termijn gedurende ten hoogste tien dagen opschorten.

   Als na ontvangst van de aanvullende toelichting minder dan vijf dagen resteren van de termijn voor de in lid 1 bedoelde beoordeling, wordt die termijn tot vijf dagen verlengd.

   Als de opdrachtgever niet binnen de in de eerste en tweede alinea bedoelde termijn een aanvullende toelichting geeft, wordt de aanvraag geacht te zijn ingetrokken.

   Het verzoek en de aanvullende toelichting worden via het EU-portaal ingediend.

Artikel 23

Besluit over de wezenlijke wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsverslag vallen

1. Elke betrokken lidstaat stelt de opdrachtgever via het EU-portaal ervan in kennis of de wezenlijke wijziging wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd.

   Deze kennisgeving wordt binnen tien dagen na de beoordelingsdatum of, als dat later is, de laatste dag van de in artikel 22 bedoelde beoordeling gedaan door middel van één besluit.

2. Als de conclusie van de rapporterende lidstaat is dat de onder deel I van het beoordelingsverslag vallende wezenlijke wijziging aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, is de conclusie van de betrokken lidstaat gelijk aan die van de rapporterende lidstaat.

   Onverminderd de eerste alinea kan een betrokken lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat:

   a) er zijn belangrijke verschillen tussen de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat en in de rapporterende lidstaat, waardoor een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk;

   b) een inbreuk op de nationale wetgeving als bedoeld in artikel 86.

Als de betrokken lidstaat op grond van punt a) van de tweede alinea niet instemt met de conclusie over de wezenlijke wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering op basis van wetenschappelijke en sociaaleconomische argumenten alsmede een samenvatting daarvan verstrekt.

3. Als de wezenlijke wijziging ten aanzien van de aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, vermeldt de betrokken lidstaat zijn conclusie over de wezenlijke wijziging van aspecten die onder deel II van het beoordelingsverslag vallen in zijn besluit.

4. Als de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 1 bedoelde termijnen in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie over de wezenlijke wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsverslag vallen, beschouwd als het besluit van de betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de wezenlijke wijziging.

Artikel 24
Personen die de aanvraag beoordelen

Artikel 9 is van toepassing op de beoordelingen die ingevolge dit hoofdstuk worden verricht.

Hoofdstuk IV
Aanvraagdossier

Artikel 25
Gegevens die in het aanvraagdossier worden opgenomen

1. In het aanvraagdossier voor de toelating van een klinische proef wordt alle documentatie en informatie opgenomen die voor de in hoofdstuk II bedoelde validering en beoordeling noodzakelijk is en betrekking heeft op:

   a) de uitvoering van de proef, met inbegrip van de wetenschappelijke context en de getroffen regelingen;

   b) de opdrachtgever, onderzoekers, potentiële proefpersonen, proefpersonen en proeflocaties;

   c) de geneesmiddelen voor onderzoek en, indien nodig, de auxiliaire geneesmiddelen, in het bijzonder de eigenschappen, etikettering, vervaardiging en controle ervan;

   d) maatregelen om proefpersonen te beschermen.

   De lijst van documentatie en informatie is opgenomen in bijlage I.

2. In het aanvraagdossier voor de toelating van een wezenlijke wijziging wordt alle hierna genoemde documentatie en informatie opgenomen die noodzakelijk is voor de in hoofdstuk III bedoelde validering en beoordeling:

a) een verwijzing naar de klinische proef of proeven die wezenlijke wijzigingen ondergaan;

b) een duidelijke beschrijving van de wezenlijke wijziging;

c) een presentatie van gegevens en aanvullende informatie ter ondersteuning van de wezenlijke wijziging, indien noodzakelijk;

d) een duidelijke beschrijving van de consequenties van de wezenlijke wijziging voor de rechten en de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens die in de proef worden gegenereerd.

De lijst van documentatie en informatie is opgenomen in bijlage II.

3. Niet-klinische gegevens die in een aanvraagdossier worden ingediend, moeten afkomstig zijn van studies die aan de wetgeving van de Unie inzake de beginselen van goede laboratoriumpraktijken, zoals van toepassing ten tijde van de uitvoering van die studies, of aan gelijkwaardige normen voldoen.

4. Als in het aanvraagdossier wordt verwezen naar gegevens die in een klinische proef zijn gegenereerd, moet die klinische proef overeenkomstig deze verordening zijn uitgevoerd.

5. Als de klinische proef buiten de Unie is uitgevoerd, moet zij voldoen aan beginselen die ten aanzien van de rechten en de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de proef gegenereerde gegevens gelijkwaardig zijn aan de beginselen van deze verordening.

6. Klinische proefgegevens die in een aanvraagdossier worden opgenomen, moeten afkomstig zijn van klinische proeven die voor het begin ervan zijn ingeschreven in een openbaar register dat een primair register is van het internationale registerplatform voor klinische proeven van de Wereldgezondheidsorganisatie.

7. Gegevens die in een aanvraagdossier worden opgenomen, maar niet aan de leden 3 tot en met 6 voldoen, worden niet in aanmerking genomen bij de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef of van een wezenlijke wijziging.

Artikel 26
Taalvoorschriften

De taal van het aanvraagdossier, of delen daarvan, wordt bepaald door de betrokken lidstaat.

Bij de toepassing van de eerste alinea overwegen de lidstaten om voor de documentatie die niet tot de proefpersoon gericht is, een taal te aanvaarden die door alle betrokkenen op medisch gebied wordt begrepen.

Artikel 27
Aanpassing bij gedelegeerde handeling

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 85 gedelegeerde handelingen vast te stellen om de bijlagen I en II te wijzigen teneinde deze aan de technische vooruitgang aan te passen of rekening te houden met wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van regelgeving.

Hoofdstuk V
Bescherming van proefpersonen en geïnformeerde toestemming

Artikel 28
Algemene voorschriften

1. Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

   a) de verwachte voordelen op therapeutisch en volksgezondheidsgebied rechtvaardigen de te voorziene risico's en ongemakken;

   b) er wordt voortdurend nagegaan of nog aan punt a) wordt voldaan;

   c) de proefpersoon, of als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn wettelijke vertegenwoordiger, heeft geïnformeerde toestemming gegeven;

   d) de proefpersoon of, als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn wettelijke vertegenwoordiger, heeft de gelegenheid gehad om in een voorafgaand onderhoud met de onderzoeker of een lid van het onderzoeksteam inzicht te krijgen in de doeleinden, de risico's en de ongemakken van de klinische proef alsook in de voorwaarden waaronder deze moet worden uitgevoerd; de proefpersoon is bovendien gewezen op zijn recht om zich op elk moment uit de klinische proef terug te trekken zonder daarvan enig nadeel te ondervinden;

   e) het recht van de proefpersoon op respect van zijn fysieke en psychische integriteit, zijn recht op persoonlijke levenssfeer en zijn recht op bescherming van de hem betreffende gegevens overeenkomstig Richtlijn 95/46/EG zijn gewaarborgd.

2. De rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen hebben voorrang op de belangen van de wetenschap en de samenleving.

3. Elke proefpersoon kan zich op ieder moment en zonder daarvan enig nadeel te ondervinden uit de klinische proef terugtrekken door zijn geïnformeerde toestemming te herroepen. De intrekking van de toestemming heeft geen gevolgen voor de activiteiten die voorafgaand aan de intrekking zijn uitgevoerd.

Artikel 29
Geïnformeerde toestemming

1. Geïnformeerde toestemming wordt door de proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger uit vrije wil schriftelijk gegeven na terdege te zijn in gelicht over de aard, betekenis implicaties en risico's van de klinische proef en wordt voorzien van de datum en een handtekening. De geïnformeerde toestemming wordt behoorlijk gedocumenteerd. Als de proefpersoon niet in staat is te schrijven, kan hij in uitzonderlijke gevallen zijn toestemming mondeling geven, in aanwezigheid van ten minste één onpartijdige getuige. De proefpersoon of zijn wettelijke vertegenwoordiger ontvangt een kopie van het document waarmee geïnformeerde toestemming is gegeven.

2. Schriftelijke informatie die aan de proefpersoon en/of zijn wettelijke vertegenwoordiger wordt gegeven om geïnformeerde toestemming te verkrijgen, moet beknopt, duidelijk en relevant zijn en voor een leek begrijpelijk zijn. Er moet zowel medische als juridische informatie worden gegeven. De proefpersoon moet hierin worden gewezen op zijn recht om zijn geïnformeerde toestemming te herroepen.

3. Aan de proefpersoon wordt meegedeeld bij welk contactpunt hij nadere informatie kan verkrijgen.

Artikel 30
Klinische proeven bij wilsonbekwame proefpersonen

1. In het geval van wilsonbekwame proefpersonen die voor aanvang van hun wilsonbekwaamheid geen geïnformeerde toestemming hebben verleend en evenmin hebben geweigerd geïnformeerde toestemming te verlenen, mag alleen een klinische proef worden uitgevoerd als behalve aan de voorwaarden van artikel 28 ook aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

   a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft geïnformeerde toestemming gegeven, waarbij de toestemming de vermoedelijke wil van de proefpersoon weergeeft;

   b) de wilsonbekwame proefpersoon heeft voldoende, op zijn begripsvermogen afgestemde informatie over de proef, de risico's en de voordelen ervan gekregen;

   c) de onderzoeker houdt rekening met de uitdrukkelijke wil van een wilsonbekwame proefpersoon die zich een mening kan vormen en de informatie kan beoordelen, om op enig moment niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen;

   d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven, afgezien van een vergoeding voor de deelname aan de klinische proef;

   e) dergelijk onderzoek is essentieel voor de validering van gegevens die in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden zijn verkregen;

f) dergelijk onderzoek houdt direct verband met een levensbedreigende of de gezondheid ondermijnende medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt;

g) de klinische proef is zodanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden waargenomen;

h) er zijn redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef een voordeel voor de wilsonbekwame proefpersoon zal opleveren dat groter is dan de risico's of dat de proef in het geheel geen risico's zal opleveren.

2. De proefpersoon neemt voor zover mogelijk deel aan de toestemmingsprocedure.

Artikel 31
Klinische proeven op minderjarigen

1. Een klinische proef op minderjarigen mag alleen worden uitgevoerd als behalve aan de voorwaarden in artikel 28 ook aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft geïnformeerde toestemming gegeven, waarbij de toestemming de vermoedelijke wil van de minderjarige weergeeft;

b) de minderjarige heeft alle relevante informatie over de proef, de risico's en de voordelen ervan op een op zijn leeftijd en rijpheid afgestemde wijze gekregen van beroepsbeoefenaars die opgeleid zijn voor of ervaring hebben met het werken met kinderen;

c) de onderzoeker houdt naar behoren rekening met de uitdrukkelijke wil van een minderjarige die zich een mening kan vormen en de informatie kan beoordelen, om op enig moment niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen, overeenkomstig de leeftijd en rijpheid van de proefpersoon;

d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven, afgezien van een vergoeding voor de deelname aan de klinische proef;

e) dergelijk onderzoek is essentieel voor de validering van gegevens die in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden zijn verkregen;

f) dergelijk onderzoek houdt direct verband met een medische aandoening waaraan de minderjarige lijdt of is van zodanige aard dat het uitsluitend op minderjarigen kan worden uitgevoerd;

g) de klinische proef is zodanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico in relatie tot de ziekte en het ontwikkelingsstadium tot een minimum worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastingsgraad specifiek worden gedefinieerd en permanent worden waargenomen;

h) de klinische proef levert enig direct voordeel voor de patiëntengroep op.

2. De minderjarige neemt op een op zijn leeftijd en rijpheid afgestemde wijze deel aan de toestemmingsprocedure.

Artikel 32
Klinische proeven in noodsituaties

1. In afwijking van artikel 28, lid 1, onder c) en d), artikel 30, lid 1, onder a) en b), en artikel 31, lid 1, onder a) en b), kan na het begin van de klinische proef geïnformeerde toestemming worden verkregen om de klinische proef voort te zetten en kan na het begin van de klinische proef informatie over de klinische proef worden gegeven als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

   a) door de spoedeisende aard van de situatie, die door een plotselinge levensbedreigende of andere plotselinge ernstige medische aandoening veroorzaakt is, kan geen voorafgaande geïnformeerde toestemming van de proefpersoon worden verkregen en kan geen voorafgaande informatie aan de proefpersoon worden gegeven;

   b) er is geen wettelijke vertegenwoordiger beschikbaar;

   c) het is de onderzoeker niet bekend dat de proefpersoon eerder bezwaar heeft gemaakt;

   d) het onderzoek houdt direct verband met de medische aandoening die er de oorzaak van is dat geen voorafgaande geïnformeerde toestemming kan worden verkregen en voorafgaande informatie kan worden gegeven;

   e) de klinische proef houdt voor de proefpersoon een minimaal risico en een minimale belasting in.

2. De in lid 1 bedoelde geïnformeerde toestemming en informatie over de klinische proef wordt overeenkomstig de volgende voorschriften verkregen, respectievelijk gegeven:

   a) in het geval van wilsonbekwame proefpersonen en minderjarigen wordt de in lid 1 bedoelde geïnformeerde toestemming zo spoedig mogelijk van de wettelijke vertegenwoordiger verkregen en wordt de in lid 1 bedoelde informatie zo spoedig mogelijk aan de proefpersoon gegeven;

   b) in het geval van andere proefpersonen wordt de in lid 1 bedoelde geïnformeerde toestemming zo spoedig mogelijk verkregen van de wettelijke vertegenwoordiger of, als dit eerder mogelijk is, van de proefpersoon en wordt de in lid 1 bedoelde informatie zo spoedig mogelijk gegeven aan de wettelijke vertegenwoordiger of, als dit eerder mogelijk is, aan de proefpersoon.

   Als ingevolge punt b) de geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger is verkregen, wordt geïnformeerde toestemming om de proef voort te zetten van de proefpersoon verkregen zodra deze daartoe in staat is.

Hoofdstuk VI
Begin, eind, schorsing, tijdelijke stopzetting en voortijdige beëindiging van een klinische proef

Artikel 33
Kennisgeving van het begin van de klinische proef en van het eind van de aanwerving van proefpersonen

1. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het begin van een klinische proef voor die lidstaat.

   Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het begin van de klinische proef voor die lidstaat.

2. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het eind van de aanwerving van proefpersonen voor een klinische proef in die lidstaat.

   Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het eind van de aanwerving van proefpersonen. Als de aanwerving wordt hervat, is lid 1 van toepassing.

Artikel 34
Eind van de klinische proef, voortijdige beëindiging van de klinische proef

1. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het eind van een klinische proef voor die lidstaat.

   Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het eind van de klinische proef voor die lidstaat.

2. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het eind van een klinische proef.

   Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het eind van de klinische proef.

3. Binnen een jaar na het eind van een klinische proef dient de opdrachtgever een samenvatting van de resultaten van de klinische proef bij de EU-databank in.

   Als het echter om wetenschappelijke redenen onmogelijk is binnen een jaar een samenvatting van de resultaten in te dienen, wordt deze samenvatting ingediend zodra zij beschikbaar is. In dat geval wordt in het protocol vermeld wanneer de resultaten zullen worden ingediend en wordt een toelichting opgenomen.

4. Voor de toepassing van deze verordening geldt, ingeval een geschorste of tijdelijk stopgezette klinische proef niet wordt hervat, de datum van het besluit van de opdrachtgever om de klinische proef niet te hervatten als het eind van de klinische proef. Bij voortijdige beëindiging geldt de datum waarop de proef voortijdig wordt beëindigd als einddatum van de klinische proef.

5. Onverminderd lid 3 wordt, indien de klinische proef een primaire datum van voltooiing heeft die eerder is dan het eind van de proef en de desbetreffende resultaten van de klinische proef beschikbaar zijn, binnen een jaar na de primaire datum van voltooiing een samenvatting van die resultaten in de EU-databank ingediend.

Artikel 35
Tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging door de opdrachtgever in verband met de veiligheid van de proefpersonen

Voor de toepassing van deze verordening worden de tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging van een klinische proef vanwege een verandering van de verhouding tussen de voordelen en de risico's, alsook de hervatting na een dergelijke tijdelijke stopzetting van een klinische proef, als wezenlijke wijziging van een klinische proef beschouwd.

Hoofdstuk VII
Veiligheidsrapportage in een klinische proef

Artikel 36
Elektronische databank voor veiligheidsrapportage

Door het bij Verordening (EG) nr. 726/2004 opgerichte Europees Geneesmiddelenbureau (hierna "het Bureau" genoemd) wordt een elektronische databank voor de in de artikelen 38 en 39 bedoelde rapportage opgezet en beheerd.

Artikel 37
Rapportage van ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen door de onderzoeker aan de opdrachtgever

1. De onderzoeker meldt ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol van cruciaal belang zijn voor de veiligheidsbeoordeling, volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijn aan de opdrachtgever.

2. Ernstige ongewenste voorvallen worden door de onderzoeker onmiddellijk aan de opdrachtgever gemeld, tenzij in het protocol is bepaald dat voor bepaalde ongewenste voorvallen geen rapportage vereist is. De onderzoeker registreert alle ernstige ongewenste voorvallen. Indien nodig stuurt de onderzoeker een vervolgmelding aan de opdrachtgever.

3. De opdrachtgever houdt gedetailleerde registers bij van alle ongewenste voorvallen die door de onderzoeker aan hem worden gemeld.

Artikel 38

Rapportage van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen door de opdrachtgever aan het Bureau

1. De opdrachtgever rapporteert alle relevante gegevens over vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek onverwijld in de in artikel 36 bedoelde elektronische databank, voor zover de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking heeft plaatsgevonden in een door de opdrachtgever uitgevoerde klinische proef of in een klinische proef die met de opdrachtgever in verband staat.

2. De termijn waarbinnen wordt gerapporteerd, wordt afgestemd op de ernst van de bijwerking. Als dit nodig is om tijdig te kunnen rapporteren, kan de opdrachtgever in eerste instantie een onvolledige melding indienen, die later wordt gevolgd door een volledige melding.

3. Als een opdrachtgever door een gebrek aan middelen niet in staat is in de in artikel 36 bedoelde databank te rapporteren, kan hij rapporteren aan de lidstaat waar de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking heeft plaatsgevonden. Die lidstaat rapporteert de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking overeenkomstig lid 1.

Artikel 39

Jaarlijkse rapportage door de opdrachtgever aan het Bureau

1. Voor niet-toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, en voor toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek die volgens het protocol niet overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen worden gebruikt, dient de opdrachtgever jaarlijks een elektronisch verslag bij het Bureau in dat betrekking heeft op de veiligheid van elk geneesmiddel voor onderzoek dat wordt gebruikt in een klinische proef waarvan hij de opdrachtgever is.

2. De in lid 1 bedoelde verplichting begint bij de eerste toelating van een klinische proef overeenkomstig deze verordening. De termijn eindigt aan het eind van de laatste klinische proef die door de opdrachtgever met het geneesmiddel voor onderzoek wordt uitgevoerd.

Artikel 40

Beoordeling door de lidstaten

1. Het Bureau stuurt de overeenkomstig de artikelen 38 en 39 gerapporteerde informatie elektronisch naar de desbetreffende lidstaten.

2. De lidstaten werken samen bij de beoordeling van de overeenkomstig de artikelen 38 en 39 gerapporteerde informatie.

Artikel 41
Jaarlijkse rapportage door de opdrachtgever aan de houder van een vergunning voor het in de handel brengen

1. Voor toegelaten geneesmiddelen die volgens het protocol overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen worden gebruikt, stelt de opdrachtgever de vergunninghouder jaarlijks in kennis van alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen.

2. De in lid 1 bedoelde verplichting begint bij de eerste toelating van een klinische proef overeenkomstig deze verordening. De termijn eindigt aan het eind van de klinische proef.

Artikel 42
Technische aspecten

De technische aspecten voor de veiligheidsrapportage overeenkomstig de artikelen 37 tot en met 41 zijn opgenomen in bijlage III. De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 85 gedelegeerde handelingen vast te stellen om bijlage III te wijzigen teneinde:

– een hoge mate van bescherming van proefpersonen te waarborgen;

– de informatie over de veiligheid van geneesmiddelen te verbeteren;

– de technische voorschriften aan de vooruitgang van de techniek aan te passen;

– uitvoeringsvoorschriften vast te stellen of te wijzigen voor de samenwerking bij de beoordeling van de overeenkomstig de artikelen 38 en 39 gerapporteerde informatie;

– rekening te houden met wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van de regelgeving voor klinische proeven.

Artikel 43
Rapportage over auxiliaire geneesmiddelen

De veiligheidsrapportage over auxiliaire geneesmiddelen vindt plaats overeenkomstig hoofdstuk 3 van Richtlijn 2001/83/EG.

Hoofdstuk VIII
Uitvoering van de proef, toezicht door de opdrachtgever, opleiding en ervaring, auxiliaire geneesmiddelen

Artikel 44
Naleving van het protocol en goede klinische praktijken

Een klinische proef wordt overeenkomstig het protocol uitgevoerd.

Onverminderd de wetgeving van de Unie en de specifieke richtsnoeren van de Commissie houden de opdrachtgever en de onderzoeker bij de opstelling van het protocol en bij de toepassing van deze verordening en het protocol terdege rekening met de kwaliteitsnormen in uitvoerige internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken van de Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH).

De Commissie stelt de in de tweede alinea bedoelde uitvoerige internationale richtsnoeren inzake goede klinische praktijken voor het publiek beschikbaar.

Artikel 45
Monitoring

De uitvoering van een klinische proef wordt door de opdrachtgever adequaat gemonitord. De reikwijdte en de aard van de monitoring worden door de opdrachtgever bepaald aan de hand van alle kenmerken van de klinische proef, waaronder de volgende kenmerken:

a) de vraag of het een klinische proef met beperkte interventie is;

b) de doelstelling en de methodologie van de klinische proef;

c) de mate waarin de interventie verschilt van de normale klinische praktijk.

Artikel 46
Geschiktheid van de personen die bij de uitvoering van de klinische proef betrokken zijn

De onderzoeker moet een arts zijn, zoals gedefinieerd in het nationale recht, dan wel een persoon die een beroep uitoefent dat in de betrokken lidstaat als kwalificatie voor een onderzoeker is erkend op grond van de vereiste wetenschappelijke kennis en ervaring in de patiëntenzorg.

Andere personen die bij de uitvoering van een klinische proef betrokken zijn, moeten door hun scholing, opleiding en ervaring voldoende gekwalificeerd zijn om hun taken te verrichten.

Artikel 47
Geschiktheid van de proeflocaties

De faciliteiten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd, moeten geschikt zijn voor de klinische proef.

Artikel 48
Tracering, bewaring, vernietiging en teruggave van geneesmiddelen

1. Geneesmiddelen voor onderzoek moeten traceerbaar zijn en moeten worden bewaard, vernietigd en teruggegeven op een wijze die passend en evenredig is om de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen, rekening houdend met de vraag of het geneesmiddel voor onderzoek is toegelaten en of het een klinische proef met beperkte interventie is.

De eerste alinea is ook van toepassing op niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen.

2. In het aanvraagdossier wordt de relevante informatie over de in lid 1 bedoelde traceerbaarheid, bewaring, vernietiging en teruggave van geneesmiddelen opgenomen.

Artikel 49
Rapportering van ernstige inbreuken

1. Als de opdrachtgever er kennis van draagt dat bij een klinische proef waarvan hij de opdrachtgever is een ernstige inbreuk wordt gemaakt op deze verordening of op de versie van het protocol die ten tijde van de inbreuk van toepassing is, meldt hij dit binnen zeven dagen nadat hij er kennis van heeft genomen, via het EU-portaal aan de betrokken lidstaten.

2. Voor de toepassing van dit artikel wordt onder “ernstige inbreuk” verstaan een inbreuk die aanzienlijke invloed kan hebben op de veiligheid en de rechten van de proefpersonen of op de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens.

Artikel 50
Andere rapportageverplichtingen die van belang zijn voor de veiligheid van de proefpersonen

1. Alle onverwachte voorvallen die van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico’s van de klinische proef, maar die geen vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen als bedoeld in artikel 38 zijn, worden door de opdrachtgever zonder onnodig uitstel via het EU-portaal aan de betrokken lidstaten gemeld.

2. De opdrachtgever dient alle inspectieverslagen van autoriteiten van derde landen over door hem uitgevoerde klinische proeven via het EU-portaal bij de betrokken lidstaten in.

Artikel 51
Dringende veiligheidsmaatregelen

1. Als een onverwacht voorval de verhouding tussen de voordelen en de risico’s ernstig kan beïnvloeden, nemen de opdrachtgever en de onderzoeker passende dringende veiligheidsmaatregelen om de proefpersonen te beschermen.

2. De opdrachtgever stelt de betrokken lidstaten onverwijld via het EU-portaal in kennis van het voorval en de genomen maatregelen.

3. Dit artikel laat de hoofdstukken II en VII onverlet.

Artikel 52
Onderzoekersdossier

1. De opdrachtgever verstrekt het onderzoekersdossier aan de onderzoeker.

2. Het onderzoekersdossier bevat alle klinische en niet-klinische gegevens over de geneesmiddelen voor onderzoek die van belang zijn voor de klinische proef.

3. Het onderzoekersdossier wordt bijgewerkt als nieuwe veiligheidsinformatie beschikbaar komt, en ten minste een keer per jaar.

Artikel 53
Vastlegging, verwerking, behandeling en opslag van informatie

1. Alle informatie over de klinische proef wordt op zodanige wijze vastgelegd, verwerkt, behandeld en opgeslagen dat nauwkeurige rapportage, interpretatie en verificatie mogelijk zijn en tegelijkertijd de vertrouwelijkheid van de dossiers en de persoonsgegevens van de proefpersonen beschermd blijft overeenkomstig de toepasselijke wetgeving inzake de bescherming van persoonsgegevens.

2. Er worden passende technische en organisatorische maatregelen genomen om de verwerkte informatie en persoonsgegevens te beschermen tegen ongeoorloofde of onrechtmatige toegang, bekendmaking, verspreiding, wijziging, vernietiging of onopzettelijk verlies, in het bijzonder wanneer de gegevens met het oog op de verwerking via een netwerk worden doorgegeven.

Artikel 54
Basisdossier van de klinische proef

De opdrachtgever en de onderzoeker houden een basisdossier van de klinische proef bij.

Aan de hand van de inhoud van het basisdossier van de klinische proef moet de uitvoering van de proef geverifieerd kunnen worden, rekening houdend met alle kenmerken van de proef, waaronder de vraag of het een klinische proef met beperkte interventie is.

De basisdossiers van de klinische proef die door de onderzoeker en de opdrachtgever worden bijgehouden kunnen een verschillende inhoud hebben als dit gerechtvaardigd is door de verschillende aard van hun verantwoordelijkheden.

Artikel 55
Archivering van het basisdossier van de klinische proef

Tenzij andere wetgeving van de Unie langere archivering voorschrijft, wordt de inhoud van het basisdossier van de klinische proef na het eind van de klinische proef ten minste vijf jaar door de opdrachtgever en de onderzoeker bewaard. De medische dossiers van de proefpersonen worden echter overeenkomstig de nationale wetgeving gearchiveerd.

De inhoud van het basisdossier van de klinische proef wordt op zodanige wijze gearchiveerd dat de bevoegde autoriteiten er op verzoek gemakkelijk over kunnen beschikken.

Als de eigendom van de inhoud van het basisdossier van de klinische proef wordt overgedragen, wordt dit gedocumenteerd. De nieuwe eigenaar neemt de in dit artikel beschreven verantwoordelijkheden op zich.

De opdrachtgever wijst personen binnen zijn organisatie aan die voor de archieven verantwoordelijk zijn. Alleen deze personen hebben toegang tot de archieven.

De inhoud van het basisdossier van de klinische proef wordt op zodanige dragers gearchiveerd dat de inhoud gedurende de in de eerste alinea bedoelde termijn volledig en leesbaar blijft.

Wijzigingen in de inhoud van het basisdossier van de klinische proef moeten traceerbaar zijn.

Artikel 56
Auxiliaire geneesmiddelen

1. De auxiliaire geneesmiddelen die in een klinische proef worden gebruikt, moeten zijn toegelaten.

2. Lid 1 is niet van toepassing als in de Unie geen toegelaten auxiliair geneesmiddel beschikbaar is of als redelijkerwijs niet van de opdrachtgever kan worden verwacht dat hij een toegelaten auxiliair geneesmiddel gebruikt. Dit moet in het protocol worden gemotiveerd.

Hoofdstuk IX
Vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen

Artikel 57
Toepassingsgebied

Niettegenstaande artikel 1 is dit hoofdstuk van toepassing op de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen.

Artikel 58
Vergunning voor de vervaardiging en invoer

1. Voor de vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek in de Unie is een vergunning vereist.

2. Om de in lid 1 bedoelde vergunning te verkrijgen moet de aanvrager aan de volgende voorschriften voldoen:

   a) hij moet voor de vervaardiging of invoer beschikken over ruimten, technische uitrusting en controlemogelijkheden die geschikt en toereikend zijn en aan de voorschriften in deze verordening voldoen;

   b) hij moet te allen tijde beschikken over de diensten van een persoon die aan de voorwaarden in artikel 49, leden 2 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG voldoet (hierna “bevoegde persoon” genoemd).

3. De aanvrager vermeldt in de vergunningaanvraag de soorten en farmaceutische vormen van het vervaardigde of ingevoerde geneesmiddel voor onderzoek, de vervaardigings- of invoerhandelingen, in voorkomend geval het vervaardigingsproces, de locatie waar de geneesmiddelen voor onderzoek zullen worden vervaardigd en uitvoerige informatie over de bevoegde persoon.

4. De artikelen 42 tot en met 46, onder e), van Richtlijn 2001/83/EG zijn van toepassing op de in lid 1 bedoelde vergunning voor de vervaardiging en invoer.

5. Lid 1 is niet van toepassing op de volgende processen:

   a) heretikettering, herverpakking of oplossing voorafgaand aan het gebruik of het verpakken, indien dit in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken gebeurt door apothekers of andere personen die in die lidstaat daartoe wettelijk bevoegd zijn en de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend voor gebruik door die instellingen zijn bestemd;

   b) de vervaardiging of invoer van radiofarmaceutica die als diagnostische geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt, indien dit in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken gebeurt door apothekers of andere personen die in de betrokken lidstaat daartoe wettelijk bevoegd zijn en de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend voor gebruik in die instellingen zijn bestemd;

   c) de bereiding van de in artikel 3, punten 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde geneesmiddelen.

6. De lidstaten stellen passende en evenredige voorschriften voor de in lid 5 bedoelde processen vast om de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen. Zij onderwerpen de processen aan regelmatige inspecties.

Artikel 59
Verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon

1. De bevoegde persoon waarborgt dat elke partij van geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie wordt vervaardigd of ingevoerd, aan de voorschriften van artikel 60 voldoet en verklaart dat aan die voorschriften wordt voldaan.

2. De opdrachtgever stelt de in lid 1 bedoelde verklaring op verzoek van de betrokken lidstaat ter beschikking.

Artikel 60
Vervaardiging en invoer

1. Bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek worden fabricagepraktijken toegepast waarmee de kwaliteit van dergelijke geneesmiddelen wordt gewaarborgd, teneinde de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde klinische gegevens te waarborgen (hierna “goede praktijken bij het vervaardigen” genoemd). De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 85 gedelegeerde handelingen vast

te stellen om de precieze voorschriften voor goede praktijken bij het vervaardigen te specificeren teneinde de kwaliteit van geneesmiddelen voor onderzoek te waarborgen, rekening houdend met de veiligheid van de proefpersonen of de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens, de vooruitgang van de techniek en wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van regelgeving.

2. Lid 1 is niet van toepassing op de in artikel 58, lid 5, bedoelde processen.

3. Bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie worden ingevoerd worden kwaliteitsnormen toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan de kwaliteitsnormen die op grond van deze verordening worden vastgesteld.

Artikel 61
Wijziging van toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek

De artikelen 58, 59 en 60 zijn alleen op toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek van toepassing ten aanzien van wijzigingen van dergelijke geneesmiddelen die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen vallen.

Artikel 62
Vervaardiging van auxiliaire geneesmiddelen

Bij de vervaardiging van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen en van toegelaten auxiliaire geneesmiddelen die een wijziging ondergaan die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt, worden de nodige normen toegepast om een passende kwaliteit te waarborgen.

Hoofdstuk X
Etikettering

Artikel 63
Niet-toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen

1. Op de buitenverpakking en op de primaire verpakking van niet-toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen wordt de volgende informatie vermeld:

   a) informatie ter identificatie van de contactpersonen of de bij de klinische proef betrokken personen;

   b) informatie ter identificatie van de klinische proef;

   c) informatie ter identificatie van het geneesmiddel;

   d) informatie over het gebruik van het geneesmiddel.

2. De informatie op de buitenverpakking en de primaire verpakking waarborgt de veiligheid van de proefpersonen en de duurzaamheid en robuustheid van de in de

klinische proef gegenereerde gegevens, rekening houdend met de opzet van de proef, met de vraag of het een geneesmiddel voor onderzoek of een auxiliair geneesmiddel is en met de vraag of het geneesmiddel bijzondere eigenschappen heeft.

Een lijst van de op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden informatie is opgenomen in bijlage IV.

Artikel 64
Toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en toegelaten auxiliaire geneesmiddelen

1. Toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en toegelaten auxiliaire geneesmiddelen worden geëtiketteerd:

   a) overeenkomstig artikel 63, lid 1; of

   b) overeenkomstig titel V van Richtlijn 2001/83/EG.

2. Niettegenstaande lid 1, onder b), worden op de buitenverpakking en de primaire verpakking van toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek aanvullende gegevens ter identificatie van de proef en de contactpersoon vermeld als de specifieke omstandigheden van de klinische proef dit vereisen om de veiligheid van de proefpersonen of de betrouwbaarheid en robuustheid van de in een klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen. Een lijst van de op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden aanvullende gegevens is opgenomen in bijlage IV.

Artikel 65
Radiofarmaceutica die als geneesmiddel voor onderzoek worden gebruikt met het oog op een geneeskundige diagnose

De artikelen 63 en 64 zijn niet van toepassing op radiofarmaceutica die als geneesmiddel voor onderzoek worden gebruikt met het oog op een geneeskundige diagnose.

De in de eerste alinea bedoelde geneesmiddelen worden op passende wijze geëtiketteerd om de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens te waarborgen.

Artikel 66
Taal

De taal van de informatie op het etiket wordt bepaald door de betrokken lidstaat. Het geneesmiddel mag in verscheidene talen worden geëtiketteerd.

Artikel 67
Gedelegeerde handelingen

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 85 gedelegeerde handelingen vast te stellen om bijlage IV te wijzigen teneinde de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in klinische proeven gegenereerde gegevens te waarborgen of teneinde rekening te houden met de vooruitgang van de techniek.

Hoofdstuk XI
Opdrachtgever en onderzoeker

Artikel 68
Opdrachtgever

Een klinische proef kan een of meer opdrachtgevers hebben.

Een opdrachtgever mag zijn taken geheel of gedeeltelijk aan een persoon, onderneming, instelling of organisatie delegeren. Een dergelijke delegatie laat de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever onverlet.

De onderzoeker en de opdrachtgever mogen dezelfde persoon zijn.

Artikel 69
Gedeeld opdrachtgeverschap

1. Als een klinische proef meer dan een opdrachtgever heeft, gelden de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever uit hoofde van deze verordening voor alle opdrachtgevers, tenzij de opdrachtgevers anders bepalen in een contract waarin hun respectieve verantwoordelijkheden worden vastgelegd. Als in het contract niet wordt vermeld aan welke opdrachtgever een bepaalde verantwoordelijkheid wordt toegewezen, berust die verantwoordelijkheid bij alle opdrachtgevers.

2. In afwijking van lid 1 zijn alle opdrachtgevers ervoor verantwoordelijk dat één opdrachtgever verantwoordelijk wordt gesteld voor elk van de volgende aspecten:

   a) de naleving van de verplichtingen van de opdrachtgever in de toelatingsprocedures van de hoofdstukken II en III;

   b) de beantwoording van vragen over de klinische proef van proefpersonen, onderzoekers of betrokken lidstaten;

   c) de uitvoering van maatregelen die overeenkomstig artikel 74 zijn genomen.

Artikel 70
Contactpersoon van de opdrachtgever in de Unie

Als de opdrachtgever van een klinische proef niet in de Unie is gevestigd, zorgt hij voor een in de Unie een gevestigde contactpersoon. Alle in deze verordening bedoelde mededelingen aan de opdrachtgever worden aan die contactpersoon gericht. Mededelingen aan de contactpersoon worden beschouwd als mededelingen aan de opdrachtgever.

Artikel 71
Aansprakelijkheid

Dit hoofdstuk laat de burgerlijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid van de opdrachtgever, de onderzoeker en personen aan wie de opdrachtgever taken heeft gedelegeerd, onverlet.

Hoofdstuk XII
Schadevergoeding, verzekering en nationaal waarborgmechanisme

Artikel 72
Schadevergoeding

De opdrachtgever waarborgt dat proefpersonen die schade ondervinden van een klinische proef die geen klinische proef met beperkte interventie is een schadevergoeding ontvangen overeenkomstig de toepasselijke wetgeving inzake de aansprakelijkheid van de opdrachtgever en de onderzoeker. Deze schadevergoeding mag niet afhankelijk zijn van de financiële draagkracht van de opdrachtgever en de onderzoeker.

Artikel 73
Nationaal waarborgmechanisme

1. De lidstaten stellen een nationaal waarborgmechanisme voor de in artikel 72 bedoelde schadevergoeding in.

2. De opdrachtgever wordt geacht aan artikel 72 te voldoen als hij gebruikmaakt van het nationale waarborgmechanisme in de betrokken lidstaat.

3. Als de klinische proef ten tijde van de aanvraag tot toelating objectief beschouwd niet bedoeld is om gebruikt te worden voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel, mogen geen kosten aan het gebruik van het nationale waarborgmechanisme verbonden zijn.

   Voor alle andere klinische proeven kan een vergoeding voor het gebruik van het nationale waarborgmechanisme worden verlangd. De lidstaten stellen deze vergoeding zonder winstoogmerk vast, rekening houdend met het risico van de klinische proef, de potentiële schade en de waarschijnlijkheid van de schade.

Hoofdstuk XIII
Toezicht door de lidstaten en inspecties en controles van de Unie

Artikel 74
Door de lidstaten te nemen corrigerende maatregelen

1. Als een betrokken lidstaat om objectieve redenen oordeelt dat de voorschriften van deze verordening niet meer worden nageleefd, kan deze lidstaat de volgende maatregelen nemen:

   a) de klinische proef voortijdig beëindigen;

   b) de klinische proef schorsen;

c) aspecten van de klinische proef wijzigen.

2. De in lid 1 bedoelde maatregelen worden via het EU-portaal aan alle betrokken lidstaten medegedeeld.

Artikel 75
Inspecties door een lidstaat

1. De lidstaten wijzen inspecteurs aan die toezicht houden op de naleving van deze verordening. De lidstaten zorgen ervoor dat deze inspecteurs voldoende gekwalificeerd en opgeleid zijn.

2. Er worden inspecties verricht onder verantwoordelijkheid van de lidstaat waar de inspectie plaatsvindt.

3. Als een betrokken lidstaat voornemens is een inspectie te verrichten voor een of meer klinische proeven die in meer dan een betrokken lidstaat worden uitgevoerd, stelt hij de andere betrokken lidstaten, de Commissie en het Bureau via het EU-portaal van dit voornemen in kennis en deelt hij hun na afloop van de inspectie zijn bevindingen mee.

4. Het Bureau coördineert de samenwerking van de lidstaten op het gebied van inspecties, de inspecties die lidstaten in derde landen verrichten en de inspecties die in het kader van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen krachtens Verordening (EG) nr. 726/2004 worden verricht.

5. Na afloop van een inspectie stelt de lidstaat onder verantwoordelijkheid waarvan de inspectie is verricht een inspectieverslag op. Die lidstaat stelt het inspectieverslag ter beschikking aan de opdrachtgever van de betrokken klinische proef en dient het via het EU-portaal bij de EU-databank in.

Wanneer de in de eerste alinea bedoelde lidstaat het inspectieverslag aan de opdrachtgever ter beschikking stelt, waarborgt hij dat de vertrouwelijkheid wordt beschermd.

6. De uitvoeringsbepalingen voor de inspectieprocedures worden door de Commissie in uitvoeringshandelingen vastgesteld. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 84, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 76
Controles en inspecties van de Unie

1. De Commissie kan controles verrichten om na te gaan:

a) of de lidstaten op juiste wijze toezicht houden op de naleving van deze verordening;

b) of het regelgevingssysteem dat van toepassing is op klinische proeven die buiten de Unie worden uitgevoerd, waarborgt dat punt 8 van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG wordt nageleefd;

c) of het regelgevingssysteem dat van toepassing is op klinische proeven die buiten de Unie worden uitgevoerd, waarborgt dat artikel 25, lid 3, van deze verordening wordt nageleefd.

2. Als de Commissie dit nodig acht, kan zij inspecties verrichten.

Hoofdstuk XIV
IT-infrastructuur

Artikel 77
EU-portaal

Door de Commissie wordt een portaal op het niveau van de Unie opgezet en beheerd dat als centraal punt voor de indiening van gegevens en informatie over klinische proeven overeenkomstig deze verordening dient.

De gegevens en informatie die via het EU-portaal worden ingediend, worden in de in artikel 78 bedoelde EU-databank opgeslagen.

Artikel 78
EU-databank

1. Door de Commissie wordt een databank op het niveau van de Unie opgezet en beheerd (hierna "de EU-databank" genoemd). De Commissie wordt voor deze databank als verantwoordelijke voor de verwerking beschouwd.

   De EU-databank bevat de gegevens en informatie die overeenkomstig deze verordening worden ingediend.

2. De EU-databank wordt opgericht om de samenwerking tussen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten mogelijk te maken voor zover nodig met het oog op de toepassing van deze verordening en voor het zoeken naar specifieke klinische proeven. Ook stelt de databank opdrachtgevers in staat te verwijzen naar eerder ingediende aanvragen tot toelating van een klinische proef of wezenlijke wijziging.

3. De EU-databank is openbaar toegankelijk, tenzij de geheimhouding van de daarin opgenomen gegevens en informatie of een deel ervan gerechtvaardigd is op een van de volgende gronden:

   – de bescherming van persoonsgegevens overeenkomstig Verordening (EG) nr. 45/2001;

   – de bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie;

   – het waarborgen van een doeltreffend toezicht door de lidstaten op de uitvoering van een klinische proef.

4. In de EU-databank worden alleen persoonsgegevens opgenomen voor zover dat voor de doeleinden van lid 2 nodig is.

5. Persoonsgegevens van proefpersonen zijn niet openbaar toegankelijk.

6. De opdrachtgever werkt informatie in de EU-databank over veranderingen van klinische proeven die geen wezenlijke wijzigingen zijn, maar wel van belang zijn voor het toezicht door de lidstaten op de klinische proef, voortdurend bij.

7. De Commissie en de lidstaten waarborgen dat de betrokkenen hun recht op informatie, toegang, rectificatie en bezwaar overeenkomstig Verordening (EG) nr. 45/2001, respectievelijk de nationale gegevensbeschermingswetgeving ter uitvoering van Richtlijn 95/46/EG, doeltreffend kunnen uitoefenen. Zij waarborgen dat de betrokkenen het recht op toegang tot hun gegevens en het recht om onjuiste of onvolledige gegevens te laten corrigeren en wissen, doeltreffend kunnen uitoefenen. De Commissie en de lidstaten waarborgen, overeenkomstig hun respectieve verantwoordelijkheden, dat onjuiste en onrechtmatig verwerkte gegevens overeenkomstig de toepasselijke wetgeving worden gewist. Het corrigeren of wissen van gegevens moet zo spoedig mogelijk gebeuren, maar in ieder geval binnen zestig dagen nadat de betrokkene hierom heeft verzocht.

Hoofdstuk XV
Samenwerking tussen de lidstaten

Artikel 79
Nationale contactpunten

1. Elke lidstaat wijst één nationaal contactpunt aan om de werking van de procedures van de hoofdstukken II en III te vergemakkelijken.

2. Elke lidstaat deelt het contactpunt aan de Commissie mee. De Commissie publiceert een lijst van de contactpunten.

Artikel 80
Ondersteuning door de Commissie

De Commissie ondersteunt de samenwerking tussen de lidstaten bij de uitvoering van de toelatingsprocedures van de hoofdstukken II en III, alsook de in artikel 40, lid 2, bedoelde samenwerking.

Artikel 81
Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven

1. Er wordt een Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven opgericht, die bestaat uit de in artikel 79 bedoelde nationale contactpunten.

2. De Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven heeft de volgende taken:

   a) ondersteuning van de uitwisseling van informatie tussen de lidstaten en de Commissie over de ervaring die wordt opgedaan met de toepassing van deze verordening;

b) de Commissie bijstaan bij de verlening van de in artikel 80 bedoelde ondersteuning.

3. De Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven wordt voorgezeten door een vertegenwoordiger van de Commissie.

4. De Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven vergadert regelmatig en op verzoek van de Commissie of een lidstaat wanneer de situatie dit vereist.

5. De Commissie verzorgt het secretariaat.

Hoofdstuk XVI
Vergoedingen

Artikel 82
Algemeen beginsel

Deze verordening laat de mogelijkheid onverlet dat de lidstaten een vergoeding verlangen voor de in deze verordening beschreven activiteiten, op voorwaarde dat de hoogte van die vergoeding op transparante wijze wordt vastgesteld en berust op het beginsel dat de vergoeding kostendekkend moet zijn.

Artikel 83
Eén vergoeding per activiteit per lidstaat

Voor een beoordeling als bedoeld in de hoofdstukken II en III kan een lidstaat niet verlangen dat verscheidene vergoedingen worden betaald aan verschillende organen die bij de beoordeling betrokken zijn.

Hoofdstuk XVII
Uitvoeringshandelingen en gedelegeerde handelingen

Artikel 84
Comité

1. De Commissie wordt bijgestaan door het bij Richtlijn 2001/83/EG ingestelde Permanente Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Dat comité is een comité in de zin van Verordening (EU) nr. 182/2011.

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, is artikel 5 van Verordening (EU) nr. 182/2011 van toepassing

Wanneer het advies van het comité via een schriftelijke procedure dient te worden verkregen, wordt die procedure zonder gevolg beëindigd indien, binnen de termijn voor het uitbrengen van het advies, door de voorzitter van het comité daartoe wordt besloten of door een eenvoudige meerderheid van de leden van het comité daarom wordt verzocht.

Artikel 85
Uitoefening van de bevoegdheidsdelegatie

1. De bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen wordt aan de Commissie toegekend onder de in dit artikel neergelegde voorwaarden.

2. De in de artikelen 27, 42, 60 en 67 bedoelde bevoegdheidsdelegatie wordt aan de Commissie toegekend voor onbepaalde tijd met ingang van de datum van inwerkingtreding van deze verordening.

3. Het Europees Parlement of de Raad kan de in de artikelen 27, 42, 60 en 67 bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het Publicatieblad van de Europese Unie of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.

4. Zodra de Commissie een gedelegeerde handeling heeft vastgesteld, doet zij daarvan gelijktijdig kennisgeving aan het Europees Parlement en de Raad.

5. Een overeenkomstig de artikelen 27, 42, 60 en 67 vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van de handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie hebben medegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.

Hoofdstuk XVIII
Diverse bepalingen

Artikel 86
Geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit cellen bestaan of daaruit zijn bereid

Deze verordening laat de toepassing onverlet van de nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt om redenen die niet aan de orde worden gesteld in deze verordening. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede.

Artikel 87
Verband met andere wetgeving

Deze verordening laat Richtlijn 97/43/Euratom van de Raad[24], Richtlijn 96/29/Euratom van de Raad[25], Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad[26] en Richtlijn 2009/41/EG van het Europees Parlement en de Raad[27] onverlet.

Artikel 88
Gratis geneesmiddelen voor onderzoek voor proefpersonen

Onverminderd de bevoegdheid van de lidstaten voor de bepaling van hun gezondheidsbeleid, alsmede de organisatie en de verstrekking van gezondheidsdiensten en geneeskundige verzorging, worden de kosten voor geneesmiddelen voor onderzoek niet door de proefpersoon gedragen.

Artikel 89
Gegevensbescherming

1. De lidstaten passen Richtlijn 95/46/EG toe op de verwerking van persoonsgegevens uit hoofde van deze verordening die in de lidstaten plaatsvindt.

2. Verordening (EG) nr. 45/2001 is van toepassing op de verwerking van persoonsgegevens uit hoofde van deze verordening door de Commissie en het Europees Geneesmiddelenbureau.

Artikel 90
Burgerlijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid

Deze verordening laat de voorschriften van de lidstaten en de Unie betreffende de burgerlijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid van de opdrachtgever en de onderzoeker onverlet.

Hoofdstuk XIX
Slotbepalingen

Artikel 91
Intrekking

1. Richtlijn 2001/20/EG wordt ingetrokken met ingang van [*datum invullen - twee jaar na de bekendmaking van deze verordening*].

---

[24] PB L 180 van 9.7.1997, blz. 22.
[25] PB L 159 van 29.6.1996, blz. 1.
[26] PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1.
[27] PB L 125 van 21.5.2009, blz. 75.

2. In afwijking van lid 1 blijft Richtlijn 2001/20/EG tot [*datum invullen - vijf jaar na de bekendmaking van deze verordening*] van toepassing op een klinische proef als het verzoek om toelating van die klinische proef krachtens die richtlijn vóór de in artikel 92, lid 2, vermelde datum [toepassingsdatum] is ingediend.

3. Verwijzingen naar de Richtlijn 2001/20/EG gelden als verwijzingen naar deze verordening en worden gelezen volgens de in bijlage V opgenomen concordantietabel.

Artikel 92
Overgangsbepaling

In afwijking van artikel 91, lid 1, mag overeenkomstig de artikelen 6, 7 en 9 van Richtlijn 2001/20/EG met een klinische proef worden aangevangen wanneer het verzoek om toelating van die klinische proef tussen [*datum invullen - twee jaar na de bekendmaking van deze verordening*] en [*datum invullen - drie jaar na de bekendmaking*] is ingediend. Die richtlijn blijft tot [*datum invullen - vijf jaar na de bekendmaking van deze verordening*] op die klinische proef van toepassing.

Artikel 93
Inwerkingtreding

Deze verordening treedt in werking op de twintigste dag na die van de bekendmaking ervan in het Publicatieblad van de Europese Unie.

Zij is van toepassing met ingang van [*datum invullen - twee jaar na de bekendmaking ervan*].

Deze verordening is verbindend in al haar onderdelen en is rechtstreeks toepasselijk in elke lidstaat.

Gedaan te Brussel,

Voor het Europees Parlement	*Voor de Raad*
De voorzitter	*De voorzitter*

BIJLAGE I
Aanvraagdossier voor een initiële aanvraag

1. INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. De opdrachtgever verwijst in voorkomend geval naar eerdere aanvragen. Als deze aanvragen door een andere opdrachtgever zijn ingediend, wordt schriftelijke toestemming van die opdrachtgever ingediend.

2. De aanvraag wordt door de opdrachtgever ondertekend. Met zijn handtekening bevestigt de opdrachtgever dat hij ervan overtuigd is dat:

   - de verstrekte informatie volledig is;
   - de bijgevoegde documenten de beschikbare informatie correct weergeven;
   - de klinische proef volgens het protocol zal worden uitgevoerd.

3. Het aanvraagdossier voor een aanvraag als bedoeld in artikel 11 is beperkt tot de onderdelen 2 tot en met 10 van deze bijlage.

4. Onverminderd artikel 26 is het aanvraagdossier voor een aanvraag als bedoeld in artikel 14 beperkt tot de onderdelen 11 tot en met 17 van deze bijlage.

2. BEGELEIDENDE BRIEF

5. In de begeleidende brief wordt gewezen op de bijzonderheden van de proef.

6. De informatie uit het EU-aanvraagformulier hoeft echter niet in de begeleidende brief te worden herhaald, met uitzondering van:

   - specifieke kenmerken van de proefpopulatie, zoals proefpersonen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven of minderjarigen;
   - de mededeling of bij de proef een nieuwe werkzame stof voor het eerst aan mensen wordt toegediend;
   - de mededeling of het Bureau, de bevoegde nationale autoriteit van een lidstaat of van een derde land wetenschappelijk advies over de proef of het geneesmiddel voor onderzoek heeft uitgebracht; en
   - de mededeling of de proef een onderdeel vormt van een plan voor pediatrisch onderzoek, zoals bedoeld in titel II, hoofdstuk 3, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik[28], of bedoeld is om daarvan deel uit te maken (als het Bureau al een beslissing over het plan voor

[28] PB L 378 van 27.11.2006, blz. 1.

pediatrisch onderzoek heeft bekendgemaakt, moet in de begeleidende brief een link worden opgenomen naar het besluit op de website van het Bureau);

- de mededeling of de geneesmiddelen voor onderzoek of auxiliaire geneesmiddelen verdovende of psychotrope middelen zijn;

- de mededeling of de opdrachtgever toewijzing van de "weesstatus" heeft verkregen voor het geneesmiddel voor onderzoek of de ziekte.

7. In de begeleidende brief wordt vermeld in welk deel van het aanvraagdossier hierover informatie wordt gegeven.

8. In de begeleidende brief wordt vermeld in welk deel van het aanvraagdossier de referentiegegevens over de veiligheid zijn opgenomen, aan de hand waarvan kan worden beoordeeld of een bijwerking een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking is.

9. Bij een hernieuwde indiening worden in de begeleidende brief de wijzigingen ten opzichte van de eerdere indiening aangegeven.

3. EU-AANVRAAGFORMULIER

10. Het EU-aanvraagformulier wordt naar behoren ingevuld.

4. PROTOCOL

11. In het protocol worden de doelstelling, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een proef beschreven.

12. Het protocol wordt aangeduid met de titel, het protocolcodenummer van de opdrachtgever dat specifiek is voor alle versies ervan (indien beschikbaar), de datum en het nummer van de versie, die bij iedere wijziging worden aangepast, en een korte titel of benaming.

13. Het protocol omvat met name het volgende:

- een duidelijke en ondubbelzinnige definitie van het eind van de klinische proef (in de meeste gevallen is dit de datum van het laatste bezoek van de laatste proefpersoon; uitzonderingen op deze regel worden in het protocol gemotiveerd);

- een bespreking van de relevantie van de klinische proef en de opzet ervan om een beoordeling overeenkomstig artikel 6 mogelijk te maken;

- een evaluatie van de verwachte voordelen en risico's om een beoordeling overeenkomstig artikel 6 mogelijk te maken;

- opname- en uitsluitingscriteria;

- een motivering voor de opname in de proef van proefpersonen die niet in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of andere bijzondere populaties, zoals minderjarigen;

- als ouderen of vrouwen van de klinische proef zijn uitgesloten, een toelichting en motivering van deze uitsluitingscriteria;

- een uitvoerige beschrijving van de procedures voor de aanwerving en de geïnformeerde toestemming, in het bijzonder indien proefpersonen niet in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven;

- een samenvatting van de monitoringregelingen;

- een beschrijving van het publicatiebeleid;

- een beschrijving van de regelingen voor de nazorg aan proefpersonen na afloop van hun deelname aan de proef, indien dergelijke nazorg vanwege die deelname noodzakelijk is en verschilt van de verwachte normale nazorg voor de medische aandoening in kwestie;

- een beschrijving van de eventuele regelingen voor de tracering, bewaring, vernietiging en teruggave van het geneesmiddel voor onderzoek en het auxiliaire geneesmiddel overeenkomstig artikel 48;

- een beschrijving van de regelingen om aan de toepasselijke voorschriften voor de bescherming van persoonsgegevens te voldoen; in het bijzonder organisatorische en technische regelingen die zullen worden toegepast om ongeoorloofde toegang, bekendmaking, verspreiding, wijziging of verlies van informatie en verwerkte persoonsgegevens te voorkomen;

- een beschrijving van de maatregelen die zullen worden genomen om de vertrouwelijkheid van de dossiers en de persoonsgegevens van de proefpersonen van klinische proeven te waarborgen;

- een beschrijving van de maatregelen die in geval van inbreuken op de gegevensbescherming zullen worden genomen om de mogelijke schadelijke effecten te beperken;

- een behoorlijke opgave van de redenen waarom de samenvatting van de resultaten van de klinische proeven na meer dan een jaar worden ingediend;

- een motivering van het gebruik van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen.

14. Als een klinische proef wordt uitgevoerd met een werkzame stof die in de Europese Unie onder verschillende handelsnamen in een aantal toegelaten geneesmiddelen beschikbaar is, hoeft de behandeling in het protocol slechts te worden aangeduid met de werkzame stof of de ATC-code (niveau 3-5) en is het niet nodig om de handelsnaam van elk geneesmiddel te vermelden.

15. Ten aanzien van de rapportage van ongewenste voorvallen wordt in het protocol beschreven:

- welke ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden van cruciaal belang zijn voor de veiligheidsbeoordeling en aan de opdrachtgever moeten worden gemeld; en

- welke ernstige ongewenste voorvallen de onderzoeker niet hoeft te melden.

16. Vraagstukken in verband met de etikettering en de opheffing van de blindering van geneesmiddelen voor onderzoek worden zo nodig in het protocol behandeld.

17. Het protocol gaat vergezeld van een samenvatting.

5. ONDERZOEKERSDOSSIER

18. Het onderzoekersdossier dient om de onderzoekers en de andere bij de proef betrokken personen te informeren en inzicht te geven in de principes die ten grondslag liggen aan de hoofdkenmerken van het protocol, zoals de dosis, de doseringsfrequentie/het doseringsinterval, de wijzen van toediening en de procedures voor veiligheidsmonitoring, en te bevorderen dat zij het protocol naleven.

19. De gegevens in het onderzoekersdossier worden in beknopte, eenvoudige, objectieve, evenwichtige en niet-wervende vorm weergegeven, zodat zij begrijpelijk zijn voor een arts of onderzoeker en hem in staat stellen de voordelen en risico's van de voorgestelde klinische proef op onbevooroordeelde wijze te beoordelen. Het moet worden samengesteld op basis van alle beschikbare informatie en feiten die de principes van de voorgestelde klinische proef en het veilige gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek in de proef onderbouwen, en in de vorm van samenvattingen worden gepresenteerd.

20. Als het geneesmiddel voor onderzoek is toegelaten en overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen wordt gebruikt, is de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken (SPK) het onderzoekersdossier. Als de gebruiksvoorwaarden in de klinische proef afwijken van die in de handelsvergunning, wordt de SPK aangevuld met een samenvatting van de relevante klinische en niet-klinische gegevens die het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek in de klinische proef onderbouwen. Als het geneesmiddel voor onderzoek in het protocol alleen met de werkzame stof wordt aangeduid, kiest de opdrachtgever één SPK, die als gelijkwaardig document voor het onderzoekersdossier fungeert voor alle op de locatie van de klinische proef gebruikte geneesmiddelen die de werkzame stof bevatten.

21. Bij een multinationale proef waarbij in elke lidstaat een geneesmiddel wordt gebruikt dat op nationaal niveau is toegelaten en waarbij de SPK per lidstaat verschilt, kiest de opdrachtgever één SPK voor de hele klinische proef. Dit moet de SPK zijn die de patiëntveiligheid het beste waarborgt.

22. Als het onderzoekersdossier geen SPK is, moet het een duidelijk te onderscheiden deel bevatten waarin wordt aangegeven welke bijwerkingen als verwachte bijwerkingen worden beschouwd, met informatie over de frequentie en de aard van de bijwerkingen ("referentiegegevens over de veiligheid").

6. DOCUMENTATIE BETREFFENDE DE NALEVING VAN DE GOEDE PRAKTIJKEN BIJ HET VERVAARDIGEN (GOOD MANUFACTURING PRACTICE – GMP) VOOR HET GENEESMIDDEL VOOR ONDERZOEK (GVO)

23. Op de documentatie betreffende de naleving van de GMP is het volgende van toepassing.

24. In de volgende gevallen hoeft geen documentatie te worden ingediend:

- het GVO is toegelaten, niet gewijzigd en in de EU vervaardigd; of
- het GVO is niet in de EU vervaardigd, maar wel toegelaten, en is niet gewijzigd.

25. Als het GVO niet is toegelaten, niet beschikt over een vergunning voor het in de handel brengen van een derde land dat partij is bij de Internationale Conferentie voor harmonisatie van de technische voorschriften voor de registratie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH) en niet in de EU is vervaardigd, wordt de volgende documentatie ingediend:

- een kopie van de vergunning voor de invoer als bedoeld in artikel 58; en
- een verklaring door de bevoegde persoon in de EU dat de vervaardiging in overeenstemming is met GMP die ten minste gelijkwaardig zijn aan de GMP in de EU, tenzij in de overeenkomsten inzake wederzijdse erkenning tussen de EU en derde landen specifieke regelingen zijn opgenomen.

26. In alle andere gevallen wordt een kopie van de vergunning voor de vervaardiging of invoer, als bedoeld in artikel 58, ingediend.

27. Voor GVO's die overeenkomstig artikel 58 zonder vergunning mogen worden vervaardigd of ingevoerd wordt documentatie verstrekt waaruit blijkt dat aan de in artikel 58, lid 6, bedoelde voorschriften wordt voldaan.

7. GVO-DOSSIER

28. Het GVO-dossier bevat informatie over de kwaliteit van alle GVO's en over de vervaardiging en controle van het GVO, alsmede gegevens afkomstig van niet-klinische studies en van klinisch gebruik.

7.1.1. Gegevens over het GVO

7.1.1.1. Inleiding

29. Wat de gegevens betreft, kan het GVO-dossier worden vervangen door andere documentatie, die op zichzelf of samen met een vereenvoudigd GVO-dossier kan worden ingediend. Nadere bijzonderheden over "vereenvoudigde GVO-dossiers" zijn te vinden in onderdeel 7.1.2.

30. Het GVO-dossier wordt voorafgegaan door een gedetailleerde inhoudsopgave en een verklarende begrippenlijst.

31. De informatie in het GVO-dossier moet beknopt zijn. Het GVO-dossier mag niet onnodig omvangrijk zijn. De gegevens worden bij voorkeur in tabelvorm weergegeven en voorzien van een beknopte toelichting waarin de meest opvallende punten worden aangegeven.

7.1.1.2. Kwaliteitsgegevens

32. De kwaliteitsgegevens worden in een logische structuur ingediend.

7.1.1.3. Niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens

33. Het GVO-dossier moet ook samenvattingen bevatten van niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens voor alle GVO's die in de klinische proef worden gebruikt. Ook worden een referentielijst van de uitgevoerde studies en relevante literatuurverwijzingen opgenomen. De gegevens worden bij voorkeur in tabelvorm weergegeven en voorzien van een beknopte toelichting waarin de meest opvallende punten worden aangegeven. Aan de hand van de samenvattingen van de uitgevoerde studies moet kunnen worden beoordeeld of het een relevante studie betreft en of de studie volgens een aanvaardbaar protocol is verricht.

34. De niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens worden in een logische structuur ingediend, bijvoorbeeld aan de hand van de rubrieken van de huidige versie van module 4 van het *Common Technical Document* of het eCTD-formaat.

35. In het GVO-dossier wordt een kritische analyse van de gegevens gegeven, waarin ook de weglating van gegevens wordt gemotiveerd, en een beoordeling van de veiligheid van het geneesmiddel in het kader van de voorgestelde klinische proef; een feitelijke samenvatting van de uitgevoerde studies volstaat niet.

36. Het GVO-dossier moet een verklaring bevatten betreffende de status inzake goede laboratoriumpraktijken of gelijkwaardige normen, als bedoeld in artikel 25, lid 3.

37. Het testmateriaal dat in de toxiciteitsstudies is gebruikt, moet wat betreft het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel representatief zijn voor het materiaal dat in de klinische proef wordt gebruikt. Bij de voorbereiding van het testmateriaal moeten de nodige controles worden uitgevoerd om dit te waarborgen en zo de geldigheid van de studie te ondersteunen.

7.1.1.4. Gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens

38. De gegevens van klinische proeven en ervaringen bij de mens worden in een logische structuur ingediend, bijvoorbeeld aan de hand van de rubrieken van de huidige versie van module 5 van het *Common Technical Document* of van het eCTD-formaat.

39. In dit gedeelte worden samenvattingen gegeven van alle beschikbare gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens met de GVO's.

40. Er wordt een verklaring opgenomen dat de klinische proeven waarnaar wordt verwezen aan de goede klinische praktijken beantwoorden, alsook een verwijzing naar de opname in een openbaar register, als bedoeld in artikel 25, leden 4, 5 en 6.

7.1.1.5. Algemene beoordeling van de risico's en de voordelen

41. In dit gedeelte wordt een korte geïntegreerde samenvatting gegeven, waarin de klinische en niet-klinische gegevens kritisch worden geanalyseerd in verband met de mogelijke risico's en voordelen van de voorgestelde proef, tenzij deze informatie al in het protocol is opgenomen. In het laatste geval wordt naar het desbetreffende gedeelte van het protocol verwezen. Voortijdig afgebroken studies worden in de tekst vermeld en de redenen daarvoor worden besproken. Bij de beoordeling van voorzienbare risico's en verwachte voordelen van studies op minderjarigen of wilsonbekwame volwassenen moet rekening worden gehouden met de specifieke bepalingen in deze verordening.

42. In voorkomend geval worden de veiligheidsmarges van de relatieve systemische blootstelling aan het GVO besproken, bij voorkeur op basis van gegevens over de oppervlakte onder de curve (AUC) of, als dat relevanter wordt geacht, over de piekconcentratie (C_{max}), en niet op basis van de toegepaste dosis. Bovendien wordt de klinische relevantie van de bevindingen in de klinische en niet-klinische studies besproken, evenals eventuele aanbevelingen voor de verdere monitoring van de effecten en de veiligheid in de klinische proeven.

7.1.2. Vereenvoudigd GVO-dossier waarin wordt verwezen naar andere documentatie

43. De aanvrager mag verwijzen naar andere documentatie, die op zichzelf kan worden ingediend of samen met een vereenvoudigd GVO-dossier.

7.1.2.1. Mogelijkheid om naar het onderzoekersdossier te verwijzen

44. De aanvrager kan hetzij een op zichzelf staand GVO-dossier indienen, hetzij voor de preklinische en klinische delen van het GVO-dossier naar het onderzoekersdossier verwijzen. In het laatste geval moeten de samenvattingen van de preklinische en klinische informatie voldoende gedetailleerde gegevens bevatten om de beoordelaars in staat te stellen een conclusie te trekken over de potentiële toxiciteit van het GVO en de veiligheid van het gebruik in de voorgestelde proef; deze gegevens worden bij voorkeur in tabelvorm gepresenteerd. Als een bepaald aspect van de preklinische of klinische gegevens een uitvoerigere toelichting of bespreking door deskundigen vereist dan gebruikelijk is in het onderzoekersdossier, wordt de preklinische en klinische informatie als onderdeel van het GVO-dossier ingediend.

7.1.2.2. Mogelijkheid om naar de SPK te verwijzen

45. Als het GVO is toegelaten, mag de aanvrager de geldende versie van de SPK bij wijze van GVO-dossier indienen. De precieze voorschriften zijn vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Inhoud van een vereenvoudigd GVO-dossier

Soort eerdere beoordeling	**Kwaliteits-gegevens**	**Niet-klinische gegevens**	**Klinische gegevens**
Het GVO is toegelaten of er is een handelsvergunning in een ICH-land voor verleend en het GVO wordt in de proef gebruikt:			
- overeenkomstig de voorwaarden van de SPK	SPK		
- niet overeenkomstig de voorwaarden van de	SPK	indien passend	indien passend

SPK - na wijziging (bv. blindering)	G + A	SPK	SPK
Een andere farmaceutische vorm of sterkte van het GVO is toegelaten of daarvoor is een handelsvergunning in een ICH-land verleend en het GVO wordt door de houder van de handelsvergunning geleverd	SPK + G + A	Ja	Ja
Het GVO is niet toegelaten en er is geen handelsvergunning in een ICH-land voor verleend, maar de werkzame stof maakt deel uit van een toegelaten geneesmiddel en			
- wordt door dezelfde fabrikant geleverd	SPK + G + A	Ja	Ja
- wordt door een andere fabrikant geleverd	SPK + S + G + A	Ja	Ja
Voor het GVO is een eerdere aanvraag voor een klinische proef ingediend, het is in de betrokken lidstaat toegelaten, het is niet gewijzigd en			
- er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische proef geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen	verwijzing naar eerder ingediend dossier		
- er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische proef nieuwe gegevens beschikbaar gekomen	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens
- het GVO wordt onder andere voorwaarden gebruikt	indien passend	indien passend	indien passend

(S: gegevens over de werkzame stof; G: gegevens over het GVO; A: aanvullende informatie over faciliteiten en uitrusting; veiligheidsbeoordeling voor vreemd materiaal; nieuwe hulpstoffen; en oplos- en verdunningsmiddelen).

46. Als het GVO in het protocol met de werkzame stof of de ATC-code wordt aangeduid (zie onderdeel 4), mag de aanvrager het GVO-dossier vervangen door één representatieve SPK voor elke werkzame stof of voor elke tot die ATC-groep behorende werkzame stof. De aanvrager kan er ook voor kiezen een verzameldocument samen te stellen met informatie die gelijkwaardig is aan die in de representatieve SPK's voor elke werkzame stof die als GVO in de klinische proef zou kunnen worden gebruikt.

7.1.3. GVO-dossier voor placebo's

47. Als het GVO een placebo is, zijn de informatievereisten beperkt tot kwaliteitsgegevens. Er is geen aanvullende documentatie vereist als het placebo dezelfde samenstelling heeft als het geteste geneesmiddel voor onderzoek, door dezelfde fabrikant is vervaardigd en niet steriel is.

8. DOSSIER VOOR AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

48. Onverminderd artikel 62 zijn de documentatievereisten in de onderdelen 6 en 7 ook van toepassing op auxiliaire geneesmiddelen. Als het auxiliaire geneesmiddel echter in de betrokken lidstaat is toegelaten, hoeft geen aanvullende informatie te worden ingediend.

9. WETENSCHAPPELIJK ADVIES EN PLAN VOOR PEDIATRISCH ONDERZOEK

49. Indien beschikbaar, wordt een kopie van de samenvatting van het wetenschappelijk advies van het Bureau, een lidstaat of derde land over de klinische proef ingediend.

50. Als de klinische proef in een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek is opgenomen, wordt een kopie van het goedkeuringsbesluit van het Bureau en van het advies van het Comité pediatrie ingediend, tenzij deze documenten integraal op internet beschikbaar zijn. In het laatste geval volstaat het om in de begeleidende brief een link naar deze documentatie op te nemen (zie onderdeel 2).

10. INHOUD VAN DE ETIKETTERING VAN GVO'S

11. AANWERVINGSREGELINGEN (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

51. De procedures voor de aanwerving van proefpersonen worden in een afzonderlijk document beschreven, tenzij zij in het protocol zijn beschreven.

52. Als de aanwerving van proefpersonen door middel van advertenties geschiedt, worden kopieën van het advertentiemateriaal, zoals drukwerk en beeld- en geluidsopnamen, verstrekt. De voorgestelde procedures voor de behandeling van de reacties op de advertentie worden uiteengezet. Daarbij worden ook de geplande regelingen beschreven voor de verstrekking van informatie of advies aan respondenten die niet geschikt voor opname in de proef worden geacht.

12. INFORMATIE AAN PROEFPERSONEN EN PROCEDURE VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

53. Alle informatie die voorafgaand aan de beslissing om al dan niet deel te nemen wordt verstrekt aan proefpersonen (of, in voorkomend geval, aan de ouders of de wettelijke vertegenwoordiger), wordt met het formulier voor de schriftelijke geïnformeerde toestemming ingediend.

54. In te dienen beschrijving van de procedures voor geïnformeerde toestemming in specifieke omstandigheden:

– bij proeven met minderjarigen of wilsonbekwame proefpersonen worden de procedures voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming van de ouder(s) of wettelijke vertegenwoordiger en de betrokkenheid van de minderjarige of de wilsonbekwame proefpersoon beschreven;

– als gebruik moet worden gemaakt van een procedure voor toestemming in aanwezigheid van een getuige, wordt relevante informatie gegeven over de redenen om gebruik te maken van een getuige, over de selectie van de getuige en over de procedure voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming;

– bij de in artikel 32 bedoelde klinische proeven: een beschrijving van de procedure voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming van de

wettelijke vertegenwoordiger en de proefpersoon om de klinische proef voort te zetten;

– bij klinische proeven in noodsituaties: een beschrijving van de procedures die gevolgd zijn om de spoedeisende situatie te constateren en te documenteren.

55. In deze gevallen wordt de informatie verstrekt die aan de proefpersoon en aan de ouders of wettelijk vertegenwoordiger wordt gegeven.

13. GESCHIKTHEID VAN DE ONDERZOEKER (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

56. Er wordt een lijst ingediend van de geplande locaties van de klinische proef, de naam en functie van de onderzoekers die verantwoordelijk zijn voor een team van onderzoekers dat een klinische proef op een locatie verricht ("hoofdonderzoeker") en het aantal proefpersonen op de locaties.

57. In een actueel curriculum vitae en andere relevante documenten worden de kwalificaties van de hoofdonderzoekers beschreven. Ook wordt een beschrijving gegeven van eerdere opleiding op het gebied van de beginselen van goede klinische praktijken of werkervaring met klinische proeven en patiëntenzorg.

58. Alle omstandigheden die de onpartijdigheid van de hoofdonderzoekers zouden kunnen beïnvloeden, zoals economische belangen, moeten worden vermeld.

14. GESCHIKTHEID VAN DE FACILITEITEN (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

59. Er wordt een schriftelijke verklaring betreffende de geschiktheid van de proeflocaties ingediend, afgegeven door het hoofd van de kliniek of instelling op de proeflocatie of door een andere verantwoordelijke, afhankelijk van het systeem in de lidstaat.

15. BEWIJS VAN DEKKING DOOR EEN VERZEKERING OF WAARBORG (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

16. FINANCIËLE REGELINGEN (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

60. Er wordt informatie ingediend over de financiële transacties en vergoedingen die vanwege de deelname aan de klinische proef aan de proefpersonen en de onderzoeker of locatie worden betaald.

61. Er wordt een beschrijving gegeven van eventuele regelingen tussen de opdrachtgever en de locatie.

17. BEWIJS VAN BETALING VAN EEN VERGOEDING (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

BIJLAGE II
Aanvraagdossier voor wezenlijke wijzigingen

1. INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. Als een wezenlijke wijziging betrekking heeft op meer dan een klinische proef van dezelfde opdrachtgever en op hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek, kan de opdrachtgever één verzoek om toelating indienen. In de begeleidende brief en de kennisgeving wordt een lijst van alle betrokken klinische proeven opgenomen, met vermelding van de officiële identificatienummers en de desbetreffende wijzigingscodenummers.

2. De aanvraag wordt door de opdrachtgever ondertekend. Met zijn handtekening bevestigt de opdrachtgever dat hij ervan overtuigd is dat:

- de verstrekte informatie volledig is;
- de bijgevoegde documenten de beschikbare informatie correct weergeven;
- de klinische proef volgens de gewijzigde documentatie zal worden uitgevoerd.

2. BEGELEIDENDE BRIEF

3. Een begeleidende brief met de volgende informatie:

– in de onderwerpregel: het EU-proefnummer, het protocolnummer van de opdrachtgever (indien beschikbaar), de titel van de proef en het unieke codenummer van de opdrachtgever waarmee de wezenlijke wijziging kan worden geïdentificeerd, waarbij erop gelet wordt dat het codenummer consistent wordt gebruikt;

– de identificatie van de aanvrager;

– de identificatie van de wijziging (codenummer van de opdrachtgever en datum van de wezenlijke wijziging), waarbij één wijziging betrekking kan hebben op verscheidene veranderingen in het protocol of ondersteunende wetenschappelijke documenten;

– een vermelding, met de nodige nadruk, van eventuele bijzondere vraagstukken in verband met de wijziging, en een vermelding of de desbetreffende informatie of tekst in het oorspronkelijke aanvraagdossier is opgenomen;

– vermelding van niet in het aanvraagformulier van de wijziging opgenomen informatie die gevolgen kan hebben voor het risico voor proefpersonen;

– indien van toepassing, een lijst van alle betrokken klinische proeven, met de officiële identificatienummers en codenummers van de desbetreffende wijziging (zie boven).

3. AANVRAAGFORMULIER VOOR WIJZIGINGEN

4. BESCHRIJVING VAN DE WIJZIGING

4. De wijziging wordt als volgt beschreven:

   – een uittreksel uit de gewijzigde documenten waarin de eerdere en de nieuwe bewoordingen zijn aangegeven, alsook een versie van het uittreksel met alleen de nieuwe bewoordingen;

   – niettegenstaande het vorige punt wordt, als het document op zo veel plaatsen is gewijzigd of als de wijzigingen zo ingrijpend zijn dat een volledige nieuwe versie meer op zijn plaats is, een nieuwe versie van het volledige document verstrekt (in dat geval wordt een tabel toegevoegd waarin de wijzigingen in de documenten zijn aangegeven, waarbij identieke veranderingen mogen worden gegroepeerd).

5. De nieuwe versie wordt aangeduid met de datum en een bijgewerkt versienummer.

5. ONDERSTEUNENDE INFORMATIE

6. De ondersteunende informatie omvat, indien van toepassing:

   – samenvattingen van gegevens;

   – een bijgewerkte algemene beoordeling van de risico’s en de voordelen;

   – mogelijke consequenties voor proefpersonen die al aan de proef deelnemen;

   – mogelijke consequenties voor de beoordeling van de resultaten.

6. BIJWERKING VAN HET EU-AANVRAAGFORMULIER

7. Als een wezenlijke wijziging veranderingen van de gegevens op het EU-aanvraagformulier omvat, wordt een herziene versie van dat formulier ingediend. De velden waarop de wezenlijke wijziging betrekking heeft, worden in het herziene formulier gemarkeerd.

BIJLAGE III
Veiligheidsrapportage

1. RAPPORTAGE VAN ERNSTIGE ONGEWENSTE VOORVALLEN DOOR DE ONDERZOEKER AAN DE OPDRACHTGEVER

1. Een ongewenst voorval kan elk ongunstig en onbedoeld teken (bijvoorbeeld ook een abnormale laboratoriumwaarde), elk symptoom of elke ziekte zijn dat/die tijdelijk met het gebruik van een geneesmiddel gepaard gaat.

2. De onderzoeker moet de in artikel 37, lid 2, bedoelde ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk nadat hij er kennis van heeft gekregen rapporteren. Zo nodig wordt een vervolgmelding gestuurd om de opdrachtgever in staat te stellen uit te maken of het ernstige ongewenste voorval een herbeoordeling van de verhouding tussen de voordelen en de risico's van de klinische proef noodzakelijk maakt.

3. De onderzoeker meldt alle ernstige ongewenste voorvallen met betrekking tot door hem in de klinische proef behandelde proefpersonen aan de opdrachtgever. Nadat de proef ten aanzien van de door hem behandelde proefpersonen is beëindigd, hoeft de onderzoeker de proefpersonen niet actief op ongewenste voorvallen te monitoren, tenzij in het protocol anders is bepaald.

4. Als de onderzoeker kennis krijgt van ernstige ongewenste voorvallen die zich bij een proefpersoon voordoen nadat de proef ten aanzien van de door hem behandelde proefpersonen is beëindigd, meldt hij deze aan de opdrachtgever.

2. RAPPORTAGE VAN VERMOEDELIJKE ONVERWACHTE ERNSTIGE BIJWERKINGEN (SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTIONS – SUSAR'S) DOOR DE OPDRACHTGEVER AAN HET BUREAU

2.1 Ernstig voorval, "bijwerking"

5. Een ernstig ongewenst voorval is een medisch voorval dat een interventie noodzakelijk maakt om een van de in artikel 2, tweede alinea, punt 29, bedoelde kenmerken of gevolgen te voorkomen.

6. Onder de definitie van een bijwerking vallen ook medicatiefouten en vormen van gebruik waarin het protocol niet voorziet, zoals verkeerd gebruik en misbruik van het geneesmiddel.

7. De definitie impliceert een redelijke mogelijkheid van een causaal verband tussen het voorval en het GVO. Dit betekent dat er feiten (bewijzen) of argumenten zijn die een causaal verband suggereren.

8. Als de rapporterende onderzoeker geen informatie over de causaliteit verstrekt, moet de opdrachtgever hem raadplegen en aanmoedigen zich hierover uit te spreken. De opdrachtgever mag de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker niet afzwakken. Als de opdrachtgever het niet eens is met de causaliteitsbeoordeling van de onderzoeker, worden zowel het standpunt van de onderzoeker als dat van de opdrachtgever bij de melding verstrekt.

2.2 “Verwacht” of “onverwacht”

9. Wanneer een melding belangrijke informatie over de specificiteit, toename van de incidentie of ernst van een bekende en reeds gedocumenteerde ernstige bijwerking toevoegt, wordt dit beschouwd als een onverwacht voorval.

10. De vraag of een bijwerking als een onverwachte bijwerking moet worden beschouwd, wordt door de opdrachtgever in de referentiegegevens over de veiligheid (RGV) bepaald. Dit gebeurt op basis van reeds waargenomen voorvallen en niet aan de hand van wat op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel kan worden verwacht.

11. De RGV zijn opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken of in het onderzoekersdossier. In de begeleidende brief die met het aanvraagdossier wordt ingediend, wordt naar de RGV verwezen. Als het GVO in verscheidene betrokken lidstaten is toegelaten met verschillende samenvattingen van de productkenmerken, kiest de opdrachtgever als RGV de samenvatting van de productkenmerken die met het oog op de veiligheid van de proefpersonen het meest geschikt is.

12. De RGV kunnen tijdens de uitvoering van een klinische proef veranderen. Voor het rapporteren van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR’s) is de versie van de RGV van toepassing die geldt op het moment waarop de SUSAR zich voordoet. Een wijziging van de RGV is dus van invloed op het aantal bijwerkingen dat als SUSAR moet worden gerapporteerd. Zie onderdeel 3 voor de versie van de RGV die voor het jaarlijkse veiligheidsverslag moet worden gebruikt.

13. Als de rapporterende onderzoeker informatie heeft verstrekt over de vraag of een voorval al dan niet verwacht was, houdt de opdrachtgever daar rekening mee.

2.3 Nadere aanduiding van de te rapporteren SUSAR’s

14. De opdrachtgever van een klinische proef die in ten minste een lidstaat wordt uitgevoerd, rapporteert de volgende SUSAR’s:

- alle SUSAR's die bij die klinische proef optreden, ongeacht of de SUSAR zich op een proeflocatie in een lidstaat dan wel in een betrokken derde land voordoet; en

- alle SUSAR’s met betrekking tot dezelfde werkzame stof (ongeacht de farmaceutische vorm en de onderzochte sterkte of indicatie) die optreden bij een klinische proef die uitsluitend in een derde land wordt uitgevoerd, indien die klinische proef:

  – dezelfde opdrachtgever heeft; of

  – een andere opdrachtgever heeft die tot dezelfde moedermaatschappij behoort of die op basis van een formele overeenkomst gezamenlijk met de andere opdrachtgever een geneesmiddel ontwikkelt. De verstrekking van het GVO of van informatie over veiligheidsaangelegenheden aan een potentiële toekomstige houder van een vergunning voor het in de handel brengen, wordt niet als gezamenlijke ontwikkeling beschouwd.

15. SUSAR's die na het eind van de proef worden vastgesteld, moeten eveneens worden gerapporteerd.

2.4 Termijnen voor de melding van dodelijke of levensbedreigende SUSAR's

16. Voor dodelijke en levensbedreigende SUSAR's moet de opdrachtgever zo spoedig mogelijk, en in geen geval later dan zeven dagen nadat hij van het geval kennis heeft gekregen, ten minste de minimuminformatie rapporteren.

17. Als de eerste melding onvolledig is, bijvoorbeeld wanneer de opdrachtgever niet binnen zeven dagen alle informatie en de volledige beoordeling heeft verstrekt, dient de opdrachtgever binnen nog eens acht dagen een aangevulde melding op basis van de initiële informatie in.

18. Voor de eerste rapportage begint de klok te lopen zodra de opdrachtgever de informatie voor de minimale rapportagecriteria heeft ontvangen (dag 0 = Di 0).

19. Als de opdrachtgever belangrijke nieuwe informatie over een reeds gerapporteerd geval ontvangt, wordt de klok opnieuw op dag nul gezet, namelijk de datum van ontvangst van de nieuwe informatie. Deze informatie wordt binnen 15 dagen in de vorm van een vervolgmelding gerapporteerd.

2.5 Termijnen voor de melding van niet-dodelijke en niet-levensbedreigende SUSAR's

20. Niet-dodelijke en niet-levensbedreigende SUSAR's worden binnen 15 dagen gerapporteerd.

21. Als blijkt dat een SUSAR die aanvankelijk als niet-dodelijk en niet-levensbedreigend werd beschouwd toch dodelijk of levensbedreigend blijkt te zijn, wordt de niet-dodelijke of niet-levensbedreigende SUSAR zo spoedig mogelijk, en in ieder geval binnen 15 dagen, gerapporteerd. De vervolgmelding over de dodelijke of levensbedreigende SUSAR wordt zo spoedig mogelijk ingediend, en in ieder geval binnen zeven dagen nadat er kennis van is genomen dat de bijwerking dodelijk of levensbedreigend is. Zie onderdeel 2.4 voor de vervolgmelding.

22. Als blijkt dat een SUSAR die aanvankelijk als niet-dodelijk en niet-levensbedreigend werd beschouwd, toch dodelijk of levensbedreigend blijkt te zijn terwijl de eerste melding nog niet is ingediend, wordt een gecombineerde melding opgesteld.

2.6 Opheffing van de blindering van de behandelingstoewijzing

23. Alleen SUSAR's waarbij de blindering van de behandelingstoewijzing aan de proefpersoon is opgeheven, worden door de opdrachtgever gerapporteerd.

24. De onderzoeker mag tijdens een klinische proef de blindering van de behandelingstoewijzing alleen opheffen als dit van belang is voor de veiligheid van de proefpersoon.

25. De opdrachtgever mag, wanneer een voorval een SUSAR kan zijn, de blindering alleen voor die specifieke proefpersoon opheffen. De blindering wordt gehandhaafd voor de personen die verantwoordelijk zijn voor de lopende uitvoering van de proef

(zoals leidinggevenden, toezichthouders en onderzoekers) en voor degenen die verantwoordelijk zijn voor de analyse van de gegevens en de interpretatie van de resultaten bij de afsluiting van de proef, zoals biometristen. Ongeblindeerde informatie mag alleen toegankelijk zijn voor degenen die bij de veiligheidsrapportage aan het Bureau betrokken moeten zijn, datamonitoringcomités en personen die lopende veiligheidsbeoordelingen tijdens de proef verrichten.

26. Voor proeven die betrekking hebben op ziekten met een hoge morbiditeit of mortaliteit, waarbij de eindpunten voor de werkzaamheid ook SUSAR's kunnen zijn of wanneer mortaliteit of een andere "ernstige" uitkomst (die als een SUSAR kan worden gerapporteerd) het eindpunt voor de werkzaamheid in een klinische proef is, kan de integriteit van de klinische proef echter in het gedrang komen indien de blindering systematisch wordt opgeheven. In dergelijke situaties moet de opdrachtgever in het protocol vermelden welke ernstige voorvallen als ziektegerelateerd zullen worden beschouwd en niet tot systematische opheffing van de blindering en versnelde rapportage zullen leiden.

27. Als het voorval na opheffing van de blindering een SUSAR blijkt te zijn (bijvoorbeeld door het onverwachte karakter ervan), zijn in alle gevallen de rapportagevereisten voor SUSAR's van toepassing.

3. JAARLIJKSE VEILIGHEIDSRAPPORTAGE DOOR DE OPDRACHTGEVER

28. In een aanhangsel bij het verslag worden de RGV opgenomen die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren.

29. De RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, dienen als RGV voor die rapportageperiode.

30. Als zich tijdens de rapportageperiode belangrijke wijzigingen in de RGV voordoen, worden deze in het jaarlijkse veiligheidsverslag vermeld. Naast de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, worden dan ook de herziene RGV als aanhangsel bij het verslag gevoegd. Ondanks wijzigingen in de RGV dienen de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, als RGV voor die rapportageperiode.

BIJLAGE IV
Etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen

1. NIET-TOEGELATEN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK

1.1 Algemene voorschriften

1. Op de primaire verpakking en de buitenverpakking worden de volgende gegevens vermeld:

   a) naam, adres en telefoonnummer van het belangrijkste contactpunt voor informatie over het middel, de klinische proef en opheffing van de blindering in noodgevallen; dit kan de opdrachtgever, de organisatie voor contractonderzoek of de onderzoeker zijn (voor de toepassing van deze bijlage "het belangrijkste contactpunt" genoemd);

   b) farmaceutische vorm, wijze van toediening, hoeveelheid van doseringseenheden en, voor proeven met open etiket, naam/identificatienummer en sterkte/potentie;

   c) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

   d) referentiecode van de proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

   e) identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek;

   f) naam van de onderzoeker (indien niet onder a) of d) opgenomen);

   g) gebruiksaanwijzing (er kan worden verwezen naar een bijsluiter of een andere schriftelijke toelichting die bestemd is voor de proefpersoon of degene die het geneesmiddel toedient);

   h) de vermelding "alleen voor gebruik in klinische proeven" of soortgelijke bewoordingen;

   i) de bewaaromstandigheden;

   j) gebruiksperiode (uiterste gebruiksdatum, vervaldatum of datum voor controle, al naar gelang het geval) in de vorm maand/jaar en op ondubbelzinnige wijze;

   k) de vermelding "buiten het bereik van kinderen houden", tenzij het geneesmiddel uitsluitend bestemd is voor proeven waarbij de proefpersonen het niet meenemen naar huis.

2. Bepaalde aspecten van bovengenoemde informatie mogen door middel van symbolen of pictogrammen worden verduidelijkt. Het is toegestaan aanvullende informatie, waarschuwingen of behandelingsinstructies weer te geven.

3. Het adres en telefoonnummer van het belangrijkste contactpunt hoeven niet op het etiket te worden vermeld als de proefpersonen een bijsluiter of kaartje hebben ontvangen waarop deze gegevens zijn vermeld en de instructie hebben gekregen dit te allen tijde in hun bezit te houden.

1.2 Beperkte etikettering van de primaire verpakking

1.2.1 Primaire en buitenverpakkingen die samen worden verstrekt

4. Wanneer het geneesmiddel aan de proefpersoon of degene die het toedient wordt verstrekt in een primaire verpakking en een buitenverpakking die bedoeld zijn om bij elkaar te blijven en de in onderdeel 1.1 vermelde gegevens op de buitenverpakking zijn vermeld, worden de volgende gegevens op de primaire verpakking (of een afgesloten doseringshulpmiddel dat de primaire verpakking bevat) vermeld:

a) naam van het belangrijkste contactpunt;

b) farmaceutische vorm, wijze van toediening (mag worden weggelaten voor orale vaste toedieningsvormen), hoeveelheid van doseringseenheden en, voor proeven met open etiket, naam/identificatienummer en sterkte/potentie;

c) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

d) referentiecode van de proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

e) identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek.

1.2.2 Kleine primaire verpakkingen

5. Als de primaire verpakking de vorm heeft van blisterverpakkingen of kleine eenheden zoals ampullen waarop de in onderdeel 1.1 voorgeschreven gegevens niet kunnen worden vermeld, wordt op de buitenverpakking een etiket met die gegevens aangebracht. Op de primaire verpakking wordt het volgende vermeld:

a) naam van het belangrijkste contactpunt;

b) wijze van toediening (mag worden weggelaten voor orale vaste toedieningsvormen) en, voor proeven met open etiket, naam/identificatienummer en sterkte/potentie;

c) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

d) referentiecode van de proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

e) identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek.

2. NIET-TOEGELATEN AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

6. Op de primaire verpakking en de buitenverpakking worden de volgende gegevens vermeld:

   a) naam van het belangrijkste contactpunt;

   b) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm;

   c) kwalitatieve beschrijving van de werkzame stoffen en kwantitatieve beschrijving van de werkzame stoffen per doseringseenheid;

   d) referentiecode van de proef waarmee de proeflocatie, de onderzoeker en de proefpersoon kunnen worden geïdentificeerd.

3. AANVULLENDE ETIKETTERING VOOR TOEGELATEN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK

7. Op de primaire verpakking en de buitenverpakking worden de volgende gegevens vermeld:

   a) naam van het belangrijkste contactpunt;

   b) referentiecode van de proef waarmee de proeflocatie, de onderzoeker en de proefpersoon kunnen worden geïdentificeerd.

4. VERVANGING VAN INFORMATIE

8. De in de onderdelen 1, 2 en 3 vermelde gegevens mogen worden weggelaten en door andere middelen worden vervangen (bv. gebruik van een gecentraliseerd elektronisch randomiseringssysteem, gebruik van een gecentraliseerd informatiesysteem) op voorwaarde dat de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens niet in het gedrang komen. Dit wordt in het protocol gemotiveerd.

BIJLAGE V
Concordantietabel

Richtlijn 2001/20/EG	Deze verordening
Artikel 1, lid 1	Artikel 1, artikel 2, eerste alinea, tweede alinea, punten 1, 2 en 4
Artikel 1, lid 2	Artikel 2, tweede alinea, punt 26
Artikel 1, lid 3, eerste alinea	-
Artikel 1, lid 3, tweede alinea	Artikel 44, derde alinea
Artikel 1, lid 4	Artikel 44, tweede alinea
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3, lid 1	-
Artikel 3, lid 2	Artikelen 4 en 28, artikel 29, lid 1, artikel 72
Artikel 3, lid 3	-
Artikel 3, lid 4	Artikel 29, lid 3
Artikel 4	Artikelen 28 en 31, artikel 10, lid 1
Artikel 5	Artikelen 28 en 30, artikel 10, lid 2
Artikel 6	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 7	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 8	-
Artikel 9	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 10, onder a)	Artikelen 15 tot en met 24
Artikel 10, onder b)	Artikel 51
Artikel 10, onder c)	Artikelen 34 en 35
Artikel 11	Artikel 78
Artikel 12	Artikel 74
Artikel 13, lid 1	Artikel 58, leden 1 tot en met 4
Artikel 13, lid 2	Artikel 58, lid 2

Artikel 13, lid 3, eerste alinea	Artikel 59, lid 1, artikel 60, leden 1 en 3
Artikel 13, lid 3, tweede alinea	Artikel 60, lid 1
Artikel 13, lid 3, derde alinea	-
Artikel 13, lid 4	Artikel 59, lid 2
Artikel 13, lid 5	-
Artikel 14	Artikelen 63 tot en met 67
Artikel 15	Artikel 75
Artikel 16	Artikel 37
Artikel 17, lid 1, onder a), b) en c)	Artikel 38
Artikel 17, lid 1, onder d)	-
Artikel 17, lid 2	Artikel 39
Artikel 17, lid 3, onder a)	-
Artikel 17, lid 3, onder b)	Artikel 40, lid 1
Artikel 18	-
Artikel 19, eerste alinea, eerste zin	Artikel 71
Artikel 19, eerste alinea, tweede zin	Artikel 70
Artikel 19, tweede alinea	Artikel 88
Artikel 19, derde alinea	-
Artikel 20	-
Artikel 21	Artikel 84
Artikel 22	-
Artikel 23	-
Artikel 24	-

FINANCIEEL MEMORANDUM

1. KADER VAN HET VOORSTEL/INITIATIEF

1.1. Benaming van het voorstel/initiatief

1.2. Betrokken beleidsterrein(en) in de ABM/ABB-structuur

1.3. Aard van het voorstel/initiatief

1.4. Doelstelling(en)

1.5. Motivering van het voorstel/initiatief

1.6. Duur en financiële gevolgen

1.7. Beheersvorm(en)

2. BEHEERSMAATREGELEN

2.1. Regels inzake het toezicht en de verslagen

2.2. Beheers- en controlesysteem

2.3. Maatregelen ter voorkoming van fraude en onregelmatigheden

3. GERAAMDE FINANCIËLE GEVOLGEN VAN HET VOORSTEL/INITIATIEF

3.1. Rubriek(en) van het meerjarige financiële kader en betrokken begrotingsonderde(e)l(en) voor uitgaven

3.2. Geraamde gevolgen voor de uitgaven

3.2.1. Samenvatting van de geraamde gevolgen voor de uitgaven

3.2.2. Geraamde gevolgen voor de beleidskredieten

3.2.3. Geraamde gevolgen voor de administratieve kredieten

3.2.4. Verenigbaarheid met het huidige meerjarige financiële kader

3.2.5. Bijdrage van derden aan de financiering

3.3. Geraamde gevolgen voor de ontvangsten

FINANCIEEL MEMORANDUM

1. KADER VAN HET VOORSTEL/INITIATIEF

1.1. Benaming van het voorstel/initiatief

Voorstel voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG

1.2. Betrokken beleidsterrein(en) in de ABM/ABB-structuur[29]

Volksgezondheid.

De kosten zullen worden opgenomen in het budget van het programma Gezondheid voor groei (2014-2020).

1.3. Aard van het voorstel/initiatief

X Het voorstel/initiatief betreft **een nieuwe actie**

☐ Het voorstel/initiatief betreft een nieuwe actie na **een proefproject/een voorbereidende actie**[30]

☐ Het voorstel/initiatief betreft **de verlenging van een bestaande actie**

☐ Het voorstel/initiatief betreft **een actie die wordt omgebogen naar een nieuwe actie**

1.4. Doelstellingen

1.4.1. De met het voorstel/initiatief beoogde strategische meerjarendoelstelling(en) van de Commissie

Met het voorstel wordt beoogd de volksgezondheid en het onderzoek in de hele EU te bevorderen door geharmoniseerde voorschriften voor de toelating en uitvoering van klinische proeven vast te stellen.

1.4.2. Specifieke doelstelling(en) en betrokken ABM/ABB-activiteiten

Specifieke doelstelling nr. 1: Elektronisch EU-portaal en EU-databank voor de indiening van verzoeken om toelating van klinische proeven, en follow-up.

Specifieke doelstelling nr. 2: Aanpassing van de module voor klinische proeven van de bestaande databank EudraVigilance om de verwerking van veiligheidsverslagen tijdens klinische proeven te waarborgen.

---

29 ABM: Activity Based Management – ABB: Activity Based Budgeting.

30 In de zin van artikel 49, lid 6, onder a) of b), van het Financieel Reglement.

Specifieke doelstelling nr. 3: Een systeem voor samenwerking tussen de lidstaten bij de beoordeling van aanvragen tot toelating van klinische proeven.

Specifieke doelstelling nr. 4: Een mechanisme van systeeminspecties van de regelgevingssystemen van derde landen voor klinische proeven.

Betrokken ABM/ABB-activiteit(en)

Volksgezondheid

1.4.3. Verwachte resulta(a)t(en) en gevolg(en)

Vermeld de gevolgen die het voorstel/initiatief zou moeten hebben op de begunstigden/doelgroepen

Gevolgen voor (commerciële en niet-commerciële) opdrachtgevers van klinische proeven: afname van de administratieve belasting in verband met de indiening van aanvragen voor klinische proeven en wezenlijke wijzigingen.

Gevolgen voor patiënten en gezondheidsstelsels: snellere toegang tot nieuwe en innovatieve geneesmiddelen en behandelingen.

1.4.4. Resultaat- en effectindicatoren

Vermeld de indicatoren aan de hand waarvan kan worden nagegaan in hoeverre het voorstel/initiatief is uitgevoerd.

- aantal ingediende aanvragen voor klinische proeven in de EU en aantal proefpersonen;
- aantal ingediende aanvragen voor multinationale klinische proeven in de EU en aantal proefpersonen;
- aantal dagen tussen de voltooiing van het protocol en "first patient in";
- hoogte van de administratieve kosten die een administratieve belasting vormen en van de operationele kosten van klinische proeven die in de EU worden verricht; en
- aantal buiten de EU verrichte klinische proeven om gegevens te genereren waarnaar verwezen wordt in een verzoek om toelating van een klinische proef of een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel.

1.5. Motivering van het voorstel/initiatief

1.5.1. Behoefte(n) waarin op korte of lange termijn moet worden voorzien

Alle belanghebbenden (uiteenlopend van patiënten tot onderzoekers en bedrijven) wezen erop dat de Richtlijn inzake klinische proeven de aantrekkelijkheid van patiëntgericht onderzoek en daarmee gerelateerde studies in de EU in belangrijke mate heeft geschaad. Het aantal aanvragen voor klinische proeven in de EU is dan ook teruggelopen van 5 028 in 2007 tot 3 800 in 2011. Deze tendens is een belangrijke aderlating voor het concurrentievermogen van Europa op het gebied van klinisch onderzoek en heeft een grote weerslag op de ontwikkeling van nieuwe en innovatieve behandelingen en geneesmiddelen.

Vanwege deze tendens en de kritiek op de bestaande richtlijn moet handelend worden opgetreden.

1.5.2. Toegevoegde waarde van de deelname van de EU

Als er geharmoniseerde voorschriften zijn, kan in aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in de EU, alsook in latere wijzigingen en uitbreidingen van dergelijke vergunningen, worden verwezen naar de resultaten en bevindingen van klinische proeven.

Dit is van cruciaal belang voor klinische proeven omdat vrijwel elke klinische proef van een zekere omvang in meer dan een lidstaat wordt uitgevoerd.

Daar komt nog bij dat geneesmiddelen die voor proeven in het kader van onderzoek en ontwikkeling zijn bestemd, zijn uitgesloten van het communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Deze geneesmiddelen kunnen worden vervaardigd in een andere lidstaat dan die waar de klinische proef wordt uitgevoerd. Voor deze geneesmiddelen geldt dus geen afgeleid recht van de Unie dat het vrije verkeer waarborgt en tegelijkertijd een hoog niveau van bescherming van de volksgezondheid in stand houdt.

1.5.3. Nuttige ervaring die bij soortgelijke activiteiten in het verleden is opgedaan

Sinds 1975 is er geneesmiddelenwetgeving met mechanismen om de toelating van geneesmiddelen tot de interne markt te vergemakkelijken. Dit is een groot succes gebleken. Sommige elementen van dit voorstel bouwen voort op de ervaring die is opgedaan met de toelating van geneesmiddelen.

Anderzijds heeft de Richtlijn inzake klinische proeven uit 2001, waarin geen mechanisme voor samenwerking tussen de lidstaten was opgenomen, voor een deel negatief uitgepakt en moet worden gekozen voor een andere aanpak.

1.5.4. Samenhang en eventuele synergie met andere relevante instrumenten

Verwachte synergie met de herziening van de wetgeving voor medische hulpmiddelen: die wetgeving voorziet in een EU-portaal voor klinisch onderzoek (met medische hulpmiddelen) dat vergelijkbaar is met het geplande portaal voor klinische proeven.

1.6. Duur en financiële gevolgen

☐ Voorstel/initiatief met een **beperkte geldigheidsduur**

– ☐ Voorstel/initiatief is van kracht vanaf [DD/MM]JJJJ tot en met [DD/MM]JJJJ

– ☐ Financiële gevolgen vanaf JJJJ tot en met JJJJ

X Voorstel/initiatief met een **onbeperkte geldigheidsduur**

– Uitvoering met een opstartperiode vanaf 2014 tot en met 2016 (dit is de periode tussen de inwerkingtreding twintig dagen na de bekendmaking en de datum waarop de verordening van toepassing wordt: in deze periode moet de Commissie alle uitvoeringsmaatregelen vaststellen zodat de verordening vanaf de datum waarop zij van toepassing wordt kan functioneren),

– gevolgd door een volledige uitvoering.

1.7. Beheersvorm(en)[31]

X **Direct gecentraliseerd beheer** door de Commissie

☐ **Indirect gecentraliseerd beheer** door uitvoeringstaken te delegeren aan:

– ☐ uitvoerende agentschappen

– ☐ door de Unie opgerichte organen[32]

– ☐ nationale publiekrechtelijke organen of organen met een openbaredienstverleningstaak

– ☐ personen aan wie de uitvoering van specifieke acties in het kader van titel V van het Verdrag betreffende de Europese Unie is toevertrouwd en die worden genoemd in het betrokken basisbesluit in de zin van artikel 49 van het Financieel Reglement

☐ **Gedeeld beheer** met lidstaten

☐ **Gedecentraliseerd beheer** met derde landen

☐ **Gezamenlijk beheer** met internationale organisaties ***(geef aan welke)***

Verstrek, indien meer dan een beheersvorm is aangekruist, extra informatie onder "Opmerkingen".

Opmerkingen

---

31 Nadere gegevens over de beheersvormen en verwijzingen naar het Financieel Reglement zijn beschikbaar op BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

32 In de zin van artikel 185 van het Financieel Reglement.

2. BEHEERSMAATREGELEN

2.1. Regels inzake het toezicht en de verslagen

Vermeld frequentie en voorwaarden.

De Commissie heeft mechanismen ingesteld om met de lidstaten samen te werken bij de monitoring van de uitvoering van het EU-acquis inzake geneesmiddelen en klinische proeven. In het bijzonder zal het Geneesmiddelencomité als forum voor de monitoring en beoordeling van de toepassing van de nieuwe verordening dienen.

2.2. Beheers- en controlesysteem

2.2.1. Mogelijke risico's

Het EU-portaal wordt te complex en beantwoordt niet aan de eisen van de gebruikers (lidstaten en opdrachtgevers). Daardoor zou het EU-portaal niet de beoogde vereenvoudiging tot gevolg hebben.

2.2.2. Controlemiddel(en)

Nauwe en regelmatige contacten met de ontwikkelaars van het EU-portaal.

Verscheidene vergaderingen met de belanghebbenden en de lidstaten om te waarborgen dat het EU-portaal aan de eisen van de gebruikers beantwoordt.

2.3. Maatregelen ter voorkoming van fraude en onregelmatigheden

Vermeld de bestaande en geplande preventie- en beschermingsmaatregelen.

DG SANCO zal niet alleen alle controlemechanismen waarin de regelgeving voorziet toepassen, maar zal ook een fraudebestrijdingsstrategie ontwikkelen overeenkomstig de op 24 juni 2011 goedgekeurde nieuwe fraudebestrijdingsstrategie van de Commissie (CAFS), om er onder meer voor te zorgen dat zijn interne fraudebestrijdingscontroles volledig in overeenstemming worden gebracht met de CAFS en dat de aanpak van het beheer van frauderisico's wordt gericht op de identificatie van frauderisicogebieden en passende tegenmaatregelen. Zo nodig zullen netwerkgroepen worden opgericht en passende IT-instrumenten worden ontwikkeld voor de analyse van fraudegevallen in verband met de uitvoeringsactiviteiten van de verordening inzake klinische proeven waarmee financiering gemoeid is. Onder meer de volgende maatregelen zullen worden genomen:

- in besluiten, overeenkomsten en contracten die voortvloeien uit de uitvoeringsactiviteiten van de verordening inzake klinische proeven waarmee financiering gemoeid is, zal expliciet worden vermeld dat de Commissie, inclusief OLAF, en de Rekenkamer bevoegd zijn audits, controles ter plaatse en inspecties te verrichten;

- tijdens de evaluatiefase van een oproep tot het indienen van voorstellen/aanbesteding wordt aan de hand van verklaringen en het vroegtijdige waarschuwingssysteem (EWS) gecontroleerd of de bekendgemaakte uitsluitingscriteria niet op de indieners van de voorstellen en de inschrijvers van toepassing zijn;

- de regels in verband met de subsidiabiliteit van de kosten zullen worden vereenvoudigd overeenkomstig de bepalingen van het Financieel Reglement;

- alle personeelsleden die betrokken zijn bij contractbeheer, alsook auditors en controleurs die de verklaringen van de begunstigden ter plaatse onderzoeken, krijgen geregeld opleiding over thema's die verband houden met fraude en onregelmatigheden.

3. GERAAMDE FINANCIËLE GEVOLGEN VAN HET VOORSTEL/INITIATIEF

3.1. Rubriek(en) van het meerjarige financiële kader en betrokken begrotingsonderde(e)l(en) voor uitgaven

- Bestaande begrotingsonderdelen voor uitgaven

In volgorde van de rubrieken van het meerjarige financiële kader en de begrotingsonderdelen

Rubriek van het meerjarige financiële kader	Begrotingsonderdeel	Soort krediet	Bijdrage			
	Nummer [Omschrijving: Programma volksgezondheid]	GK/ NGK (33)	van EVA-landen[34]	van kandidaat-lidstaten[35]	van derde landen	in de zin van artikel 18, lid 1, onder a bis), van het Financieel Reglement
3B	17.03.XX	GK/~~NGK~~	~~JA~~/NEE	~~JA~~/NEE	~~JA~~/NEE	~~JA~~/NEE

- Te creëren nieuwe begrotingsonderdelen

In volgorde van de rubrieken van het meerjarige financiële kader en de begrotingsonderdelen

Rubriek van het meerjarige financiële kader	Begrotingsonderdeel	Soort krediet	Bijdrage			
	Nummer [Omschrijving……..]	GK/ NGK	van EVA-landen	van kandidaat-lidstaten	van derde landen	in de zin van artikel 18, lid 1, onder a bis), van het Financieel Reglement
[…]	[XX.YY.YY.YY] […]	[…]	JA/NEE	JA/NEE	JA/NEE	JA/NEE

33 GK = gesplitste kredieten/NGK = niet-gesplitste kredieten.

34 EVA: Europese Vrijhandelsassociatie.

35 Kandidaat-lidstaten en, in voorkomend geval, potentiële kandidaat-lidstaten van de Westelijke Balkan.

3.2. Geraamde gevolgen voor de uitgaven

3.2.1. Samenvatting van de geraamde gevolgen voor de uitgaven

EUR

Rubriek van het meerjarige financiële kader	Nummer 3B	Programma volksgezondheid

DG: SANCO			Jaar 2014[36]	Jaar 2015	Jaar 2016	Jaar 2017	Jaar 2018	Jaar 2019	Jaar 2020 en volgende jaren	**TOTAAL**
• Beleidskredieten										
Nummer begrotingsonderdeel: 17.03.XX	Vastleggingen	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Betalingen	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
Nummer begrotingsonderdeel	Vastleggingen	(1a)								
	Betalingen	(2a)								
Uit het budget van specifieke programma's gefinancierde administratieve kredieten[37]										
Nummer begrotingsonderdeel: 17.01.04.02		(3)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTAAL kredieten	Vastleggingen	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**

[36] Alle bedragen betreffen lopende prijzen.

[37] Technische en/of administratieve bijstand en uitgaven ter ondersteuning van de uitvoering van programma's en/of acties van de EU (vroegere "BA"-onderdelen), onderzoek door derden, eigen onderzoek.

voor DG SANCO	Betalingen	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

• TOTAAL beleidskredieten	Vastleggingen	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Betalingen	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
• TOTAAL uit het budget van specifieke programma's gefinancierde administratieve kredieten		(6)	**57.000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTAAL kredieten onder RUBRIEK SANCO van het meerjarige financiële kader	Vastleggingen		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Betalingen		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

Wanneer het voorstel/initiatief gevolgen heeft voor meerdere rubrieken

• TOTAAL beleidskredieten	Vastleggingen	(4)								
	Betalingen	(5)								
• TOTAAL uit het budget van specifieke programma's gefinancierde administratieve kredieten		(6)								
TOTAAL kredieten onder de RUBRIEKEN 1 tot en met 4 van het meerjarige financiële kader (Referentiebedrag)	Vastleggingen	=4+ 6								
	Betalingen	=5+ 6								

Rubriek van het meerjarige financiële kader	**5**	"Administratieve uitgaven"

EUR

		Jaar 2014	Jaar 2015	Jaar 2016	Jaar 2017	Jaar 2018	Jaar 2019	Jaar 2020 en volgende jaren	**TOTAAL**
DG: SANCO									
• Personele middelen[38]		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[39]
• Andere administratieve uitgaven				**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
TOTAAL DG SANCO[40]	Kredieten			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

TOTAAL kredieten onder RUBRIEK 5 van het meerjarige financiële kader[41]	(totaal vastleggingen = totaal betalingen)			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

38 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE op datum van toepassing) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO.

39 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het totaal van rubriek 5 opgenomen.

40 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het totaal voor DG SANCO opgenomen.

41 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het totaal van rubriek 5 opgenomen.

EUR

		Jaar 2014	Jaar 2015	Jaar 2016	Jaar 2017	Jaar 2018	Jaar 2019	Jaar 2020 en volgende jaren	**TOTAAL**
TOTAAL kredieten onder de RUBRIEKEN 1 tot en met 5 van het meerjarige financiële kader	Vastleggingen	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	**4 144 000**
	Betalingen	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	**4 144 000**

3.2.2. Geraamde gevolgen voor de beleidskredieten

– ☐ Voor het voorstel/initiatief zijn geen beleidskredieten nodig

– X Voor het voorstel/initiatief zijn beleidskredieten nodig, zoals hieronder nader wordt beschreven:

Vastleggingskredieten in EUR

Vermeld doelstellingen en outputs			Jaar 2014		Jaar 2015		Jaar 2016		Jaar 2017		Jaar 2108		Jaar 2019		Jaar 2020 en volgende jaren		**TOTAAL**	
	OUTPUTS																	
⇩	Soort output	Gem. kosten van de output	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Aantal outputs	Kosten	Totaal aantal outputs	Totaal kosten
SPECIFIEKE DOELSTELLING NR. 1 Elektronisch EU-portaal en EU-databank voor de indiening van verzoeken om toelating van klinische proeven, en follow-up.																		
- Output	IT-portaal		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2.359.000
Subtotaal voor specifieke doelstelling nr. 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
SPECIFIEKE DOELSTELLING NR. 2 Aanpassing van de module voor klinische proeven van de bestaande databank EudraVigilance om de verwerking van veiligheidsverslagen tijdens klinische proeven te waarborgen.																		

- Output	IT-update		1	300 000	1	300 000											2	600.000
Subtotaal voor specifieke doelstelling nr. 2			1	300 000	1	300 000											2	600 000
- Output	Vergade-ringen																	
- Output	Systeem-inspec-ties																	
TOTALE KOSTEN			2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Geraamde gevolgen voor de administratieve kredieten

3.2.3.1. Samenvatting

– ☐ Voor het voorstel/initiatief zijn geen administratieve kredieten nodig

– X Voor het voorstel/initiatief zijn administratieve kredieten nodig, zoals hieronder nader wordt beschreven:

	Jaar 2014	Jaar 2015	Jaar 2016	Jaar 2017	Jaar 2018	Jaar 2019	Jaar 2020 en volgende jaren	**TOTAAL**
RUBRIEK 5 van het meerjarige financiële kader								
Personele middelen[42]	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[43]
Andere administratieve uitgaven			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
Subtotaal RUBRIEK 5 van het meerjarige financiële kader[44]			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

Buiten RUBRIEK 5[45] **van het meerjarige financiële kader**								
Personele middelen								
Andere administratieve uitgaven	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
Subtotaal buiten RUBRIEK 5 van het meerjarige financiële kader	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**

42 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO.

43 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het subtotaal van rubriek 5 opgenomen.

44 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het subtotaal van rubriek 5 opgenomen.

45 Technische en/of administratieve bijstand en uitgaven ter ondersteuning van de uitvoering van programma's en/of acties van de EU (vroegere "BA"-onderdelen), onderzoek door derden, eigen onderzoek.

TOTAAL[46]	**57 000**	**58 000**	**206 000**	**209 000**	**214 000**	**218 000**	**223 000**	**1 185 000**

[46] Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO. Daarom zijn de kosten voor personele middelen niet in het totaal van de administratieve uitgaven opgenomen.

3.2.3.2. Geraamde personeelsbehoeften

– X Voor het voorstel/initiatief zijn geen personele middelen nodig[47]

– ☐ Voor het voorstel/initiatief zijn personele middelen nodig, zoals hieronder nader wordt beschreven:

–	Jaar 2014	Jaar 2015	Jaar 2016	Jaar 2017	Jaar 2018	Jaar 2019	Jaar 2020 en volgende jaren	TOTAAL
17 01 01 01 (zetel en vertegenwoordigingen van de Commissie)[48]	1,75 VTE	1,75 VTE	6,75 VTE	6,75 VTE	6,75 VTE	6,75 VTE	6,75 VTE	
XX 01 01 02 (delegaties)								
XX 01 05 01 (onderzoek door derden)								
10 01 05 01 (eigen onderzoek)								
XX 01 02 01 (AC, END, INT van de "totale financiële middelen")								
XX 01 02 02 (AC, AL, END, INT en JED in de delegaties)								
XX 01 04 ***jj***[49] - zetel[50]								
- delegaties								
XX 01 05 02 (AC, END, INT – onderzoek door derden)								
10 01 05 02 (AC, END, INT – eigen onderzoek)								
Ander begrotingsonderdeel (te vermelden)								
TOTAAL								

XX is het beleidsterrein of de begrotingstitel

De benodigde personele middelen zullen worden gefinancierd uit de middelen die reeds voor het beheer van deze actie zijn toegewezen en/of binnen het DG zijn herverdeeld, eventueel aangevuld met middelen die in het kader van de jaarlijkse toewijzingsprocedure met inachtneming van de budgettaire beperkingen aan het beherende DG kunnen worden toegewezen.

Beschrijving van de uit te voeren taken

---

47 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO.

48 Volgens het effectbeoordelingsverslag worden de benodigde aanvullende personele middelen (1,75 VTE + 5 VTE) verkregen door interne overplaatsingen binnen DG SANCO.

49 Onder het maximum voor extern personeel uit beleidskredieten (vroegere "BA"-onderdelen).

50 Vooral voor structuurfondsen, Europees Landbouwfonds voor Plattelandsontwikkeling (Elfpo) en Europees Visserijfonds (EVF).

Ambtenaren en tijdelijke functionarissen	Algemene vraagstukken in verband met de toelatingsprocedure voor klinische proeven. Voorbereiding, voorzitterschap en follow-up van de betrokken groep deskundigen. “Systeeminspecties” in derde landen.
Extern personeel	

3.2.4. Verenigbaarheid met het huidige meerjarige financiële kader

– X Het voorstel/initiatief is verenigbaar met het huidige meerjarige financiële kader 2014-2020

– ☐ Het voorstel/initiatief vergt herprogrammering van de betrokken rubriek van het meerjarige financiële kader

Zet uiteen welke herprogrammering nodig is, onder vermelding van de betrokken begrotingsonderdelen en de desbetreffende bedragen.

– ☐ Het voorstel/initiatief vergt toepassing van het flexibiliteitsinstrument of herziening van het meerjarige financiële kader[51]

Zet uiteen wat nodig is, onder vermelding van de betrokken rubrieken en begrotingsonderdelen en de desbetreffende bedragen.

3.2.5. Bijdrage van derden aan de financiering

– X Het voorstel/initiatief voorziet niet in medefinanciering door derden

– Het voorstel/initiatief voorziet in medefinanciering, zoals hieronder wordt geraamd:

Kredieten in miljoenen euro's (tot op 3 decimalen)

	Jaar **N**	Jaar **N+1**	Jaar **N+2**	Jaar **N+3**	… invullen: zoveel jaren als nodig om de duur van de gevolgen weer te geven (zie punt 1.6)			Totaal
Medefinancieringsbron								
TOTAAL medegefinancierde kredieten								

[51] Zie de punten 19 en 24 van het Interinstitutioneel Akkoord.

3.3. Geraamde gevolgen voor de ontvangsten

– X Het voorstel/initiatief heeft geen financiële gevolgen voor de ontvangsten