

## II

(Vorbereidende besluiten)

## COMMISSIE

**Gewijzigd voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de invoering van goede klinische praktijk bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor gebruik bij de mens <sup>(1)</sup>**

(1999/C 161/05)

(Voor de EER relevante tekst)

COM(1999) 193 def. — 97/0197(COD)

(Door de Commissie overeenkomstig artikel 189 A, lid 2, van het EG-Verdrag ingediend op 27 april 1999)

<sup>(1)</sup> PB C 306 van 8.10.1997, blz. 9.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

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

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

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

Gezien het voorstel van de Commissie,

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité,

Volgens de procedure van artikel 189 B van het Verdrag,

Overwegende dat krachtens Richtlijn 65/65/EEG <sup>(1)</sup> aanvragen voor een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen vergezeld dienen te gaan van een dossier met gegevens en bescheiden ten aanzien van de resultaten van de tests en klinische proeven die met het geneesmiddel zijn uitgevoerd; dat in Richtlijn 75/318/EEG <sup>(2)</sup> uniforme voorschriften voor de samenstelling en de presentatie van de dossiers zijn opgenomen;

<sup>(1)</sup> PB C 22 van 9.2.1965, blz. 1.

<sup>(2)</sup> PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1.

## GEWIJZIGDE TEKST

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

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

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

Gezien het voorstel van de Commissie <sup>(1)</sup>,Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité <sup>(2)</sup>,

Volgens de procedure van artikel 189 B van het voormelde Verdrag,

(1) (Ongewijzigd)

<sup>(1)</sup> PB C 306 van 8.10.1997, blz. 9.

<sup>(2)</sup> PB C 95 van 30.3.1998, blz. 1.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

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

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

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

## GEWIJZIGDE TEKST

- (2) Overwegende dat de huidige versie van de Verklaring van Helsinki en het Verdrag van de Raad van Europa voor de bescherming van de mensenrechten en de waardigheid van de mens ten aanzien van de toepassingen van de biologie en de geneeskunde algemeen worden aanvaard als uitgangspunt voor de normen bij de uitvoering van klinische proeven bij de mens; dat de bescherming van de proefpersonen wordt gewaarborgd door een beoordeling van de risico's op basis van toxicologische experimenten voordat er enige klinische proef wordt uitgevoerd, een doorlichting door ethische commissies, de bevoegde instanties van de lidstaten en de regels voor de bescherming van persoonsgegevens;
- (3) Overwegende dat het aan de lidstaten staat om regels vast te stellen die de bescherming waarborgen van personen die niet in staat zijn om hun toestemming te geven, zoals minderjarige en handelingsonbekwame meerderjarige; dat deze personen niet in staat zijn vrij hun toestemming te geven om deel te nemen aan een klinische proef en dat deze toestemming derhalve schriftelijk door hun ouders of voogd of hun wettelijk vertegenwoordiger moet worden gegeven;
- (4) (Ongewijzigd)
- (5) Overwegende dat de geneesmiddelen die onder de werkingssfeer vallen van deel A van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad <sup>(1)</sup>, waarvan de producten deel uitmaken die bestemd zijn voor genterapie en celtherapie, met het oog op het verlenen door de Commissie van een vergunning voor het in de handel brengen vooraf verplicht door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling met medewerking van het Comité voor farmaceutische specialiteiten wetenschappelijk moeten worden beoordeeld; dat in de loop van deze beoordeling het genoemde comité kan verlangen om uitvoerig geïnformeerd te worden over de resultaten van de klinische proeven op basis waarvan een vergunning voor het in de handel brengen wordt gevraagd en derhalve over de wijze waarop deze proeven zijn uitgevoerd; het voornoemde comité kan de aanvrager van de vergunning voor het op de markt brengen zelfs verzoeken aanvullende klinische proeven uit te voeren; dat bijgevolg in bepalingen moet worden voorzien die het genoemde bureau in staat stellen over alle informatie te beschikken betreffende de uitvoering van een klinische proef die voor dergelijke geneesmiddelen wordt voorgenomen;
- (6) (Ongewijzigd)

<sup>(1)</sup> PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

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

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

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

Overwegende dat deze richtlijn geen afbreuk doet aan Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens <sup>(1)</sup>;

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

(7) Overwegende dat de lidstaten waarin een klinische proef wordt uitgevoerd over informatie moeten beschikken betreffende inhoud, begin en einde van de genoemde proef en dat alle andere lidstaten over dezelfde informatie moeten kunnen beschikken die voor hen absoluut noodzakelijk zal zijn op het ogenblik van de wederzijdse erkenning van de vergunningen voor het op de markt brengen van het desbetreffende geneesmiddel of de desbetreffende geneesmiddelen; dat derhalve een Europese database moet worden opgezet waarin deze vertrouwelijke informatie wordt verzameld;

(8) Overwegende dat klinische proeven een complex geheel van handelingen vormen, die over het algemeen meer dan één of meerdere jaren duren, waarbij meestal tal van personen en meerdere onderzoekslocaties een rol spelen, die vaak over meerdere lidstaten zijn verspreid; dat de huidige praktijk van de lidstaten aanzienlijk uiteenloopt wat betreft de wijze van begin en uitvoering van klinische proeven en wat betreft de mate waarin eisen worden gesteld aan de uitvoering ervan, en dat dit derhalve resulteert in vertragingen en complicaties die nadelig zijn voor de effectieve uitvoering van de proeven op het communautaire grondgebied; dat het bijgevolg noodzakelijk blijkt om deze praktijk te harmoniseren teneinde deze te vereenvoudigen en de duur ervan te verkorten dankzij de invoering van een duidelijke en transparante procedure en het scheppen van voorwaarden die gunstig zijn voor een efficiënte coördinatie van deze klinische proeven door de betrokken instanties in de Gemeenschap, welke de verwezenlijking van de interne markt kunnen bevorderen;

(9) (Ongewijzigd)

(10) (Ongewijzigd)

(11) (Ongewijzigd)

(12) (Ongewijzigd)

<sup>(1)</sup> PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

Overwegende dat de uitvoering van klinische proeven regelmatig aan de vooruitgang van wetenschap en techniek moet worden aangepast teneinde een optimale bescherming van de proefpersonen te waarborgen; dat derhalve een snelle procedure moet worden ingevoerd om de eisen inzake de uitvoering van klinische proeven aan de vooruitgang van de techniek aan te passen, waarbij wordt gezorgd voor intensieve samenwerking tussen de Commissie en de lidstaten in het kader van een „Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik”,

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

## HOOFDSTUK I

**Werkingsfeer en definities***Artikel 1*

1. Deze richtlijn heeft betrekking op klinische proeven, met inbegrip van gespreid uitgevoerde proeven, op menselijke proefpersonen met geneesmiddelen zoals gedefinieerd in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG, maar niet op klinische proeven zonder interventie.

2. De goede klinische praktijk (GKP) is een internationale ethische en wetenschappelijke kwaliteitsnorm voor de opzet, de uitvoering en de registratie van en de rapportage over proeven waaraan door menselijke proefpersonen wordt meegewerkt. Wanneer deze norm wordt nageleefd, kan het publiek er zeker van zijn dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen worden beschermd in overeenstemming met de beginselen die in de Verklaring van Helsinki (1964) zijn vastgelegd en dat de gegevens van de klinische proef geloofwaardig zijn.

3. De beginselen en richtsnoeren voor goede klinische praktijk worden volgens de procedure van artikel 2 quater van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad vastgesteld in de vorm van een tot de lidstaten gerichte richtlijn. Gedetailleerde richtsnoeren die aan deze beginselen voldoen, worden door de Commissie gepubliceerd en waar nodig herzien om rekening te houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek.

4. In alle klinische proeven, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, dienen opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming te zijn met de norm voor goede klinische praktijk.

## GEWIJZIGDE TEKST

(13) (Ongewijzigd)

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

**Werkingsfeer***Artikel 1*

1. Deze richtlijn heeft tot doel de voorwaarden vast te stellen betreffende de toepassing van goede klinische praktijk bij het verrichten, op mensen, van klinische proeven, inclusief gespreid uitgevoerde proeven, die bedoeld zijn voor de ontwikkeling van geneesmiddelen zoals gedefinieerd in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad. Klinische proeven zonder interventie vallen niet onder deze richtlijn.

2. De goede klinische praktijk vormt een geheel van kwaliteitseisen op ethisch en wetenschappelijk gebied, welke internationaal worden erkend en moeten worden gerespecteerd bij de opzet, uitvoering, registratie en kennisgeving van proeven met menselijke proefpersonen. Naleving van deze goede praktijk waarborgt de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen in overeenstemming met de beginselen die in de geamendeerde Verklaring van Helsinki van 1964 zijn vastgelegd alsmede de geloofwaardigheid van de resultaten van de klinische proef.

3. (Ongewijzigd)

4. (Ongewijzigd)

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## Artikel 2

Voor deze richtlijn zijn de volgende definities van toepassing:

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

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

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

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

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

## GEWIJZIGDE TEKST

## Definities

## Artikel 2

Voor deze richtlijn zijn de volgende definities van toepassing:

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

Hieronder vallen klinische proeven die op een of meer locaties worden uitgevoerd tijdens de duur van deze klinische proeven.

2. *Gespreid uitgevoerde klinische proef:* een klinische proef die volgens één bepaald protocol, maar op verschillende locaties en derhalve door meer dan een onderzoeker wordt uitgevoerd. Hierbij kan het gaan om locaties in één lidstaat, in een aantal lidstaten en/of in lidstaten en derde landen.
3. *Klinische proef zonder interventie:* een klinische proef waarbij de selectie van proefpersonen, de toewijzing van geneesmiddelen, de uitgevoerde onderzoeken of de medische en biologische follow-up van proefpersonen binnen de huidige medische praktijk valt.
4. *Geneesmiddel voor onderzoek:* een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

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

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

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

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

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

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

## GEWIJZIGDE TEKST

5. *Opdrachtgever:* een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer en/of de financiering van een klinische proef.
6. *Onderzoeker:* een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de klinische proef op een bepaalde locatie. Indien een proef op een bepaalde locatie door een team wordt uitgevoerd, is dit de leider die verantwoordelijk is voor het team en kan deze hoofdonderzoeker worden genoemd.
7. *Onderzoekersdossier:* een verzameling met alle klinische en niet-klinische gegevens over het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek die relevant zijn voor de bestudering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen voor onderzoek bij menselijke proefpersonen.
8. *Protocol:* een document waarin de doelstelling(en), de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een klinische proef worden beschreven. De term protocol heeft betrekking op het oorspronkelijke protocol en latere versies en wijzigingen daarvan.
9. *Proefpersoon:* een persoon die deelneemt aan een klinische proef en daarbij het geneesmiddel voor onderzoek krijgt toegediend, of tot de controlegroep behoort en daarbij een placebo of ander geneesmiddel krijgt toegediend.
10. *Geïnformeerde toestemming:* de geheel vrijwillige schriftelijk vastgelegde beslissing van elke meerderjarige en toerekeningsvatbare proefpersoon of, naargelang van het geval, van de ouders of de voogd of de wettelijke vertegenwoordiger in plaats van minderjarige proefpersonen en meerderjarige handelingsonbekwame proefpersonen, om aan een klinische proef deel te nemen na tot in de kleinste bijzonderheden hierover te zijn geïnformeerd.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. *Ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking*: een ongewenst voorval of een bijwerking die bij een bepaalde dosis dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of een langduriger verblijf in het ziekenhuis noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt of zich in een aangeboren afwijking, misvorming uit.

16. *Onverwachte bijwerking*: een bijwerking die niet in het onderzoekersdossier of, wanneer het om een reeds toegelaten geneesmiddel gaat, in de samenvatting van de kenmerken van het product wordt vermeld.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

## HOOFDSTUK II

**Bescherming van proefpersonen***Artikel 3*

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

**Advies van de ethische commissie***Artikel 4*

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

**Bescherming van proefpersonen***Artikel 3*

1. Deze richtlijn laat de in de lidstaten vastgestelde maatregelen voor de bescherming van proefpersonen onverlet wanneer deze maatregelen verder strekken dan de maatregelen in deze richtlijn en voorzover zij in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin deze richtlijn voorziet.
2. Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als met name:
  - a) de risico's voor de proefpersoon niet onevenredig zijn met de voor de menselijke gezondheid verwachte voordelen;
  - b) het recht van de proefpersoon op respect van zijn fysieke en psychische integriteit alsook het recht van de proefpersoon op privacy worden gewaarborgd;
  - c) de proefpersoon in de vereiste vorm zijn geïnformeerde toestemming heeft gegeven;
  - d) de proefpersoon zich op ieder moment en zonder daar enig nadeel van te ondervinden uit de klinische proef kan terugtrekken wegens de herroeping van zijn geïnformeerde toestemming zoals gedefinieerd in artikel 2.
3. (Ongewijzigd)
4. Onder verantwoordelijkheid van de opdrachtgever, die daarvoor de nodige organisatorische voorzieningen treft, beschikt de proefpersoon over een van het onderzoeksteam onafhankelijk aanspreekpunt, waar hij nadere informatie kan krijgen betreffende het verloop van de klinische proef wanneer deze hem persoonlijk kan aantasten.

**Advies van de ethische commissie***Artikel 4*

1. Met het oog op de tenuitvoerlegging van de bij deze richtlijn beoogde klinische proeven nemen de lidstaten de nodige maatregelen voor de oprichting en werking van ethische commissies zoals gedefinieerd in artikel 2.
2. De ethische commissie dient haar advies uit te brengen vóór het begin van elke klinische proef waarover haar advies is gevraagd.



## OORSPRONKELIJKE TEKST

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

2. Het advies van de ethische commissie wordt uitgebracht voordat een klinische proef begint.

3. Om een ethische commissie te verzoeken een advies uit te brengen wordt een aanvraag met documentatie ingediend. De ethische commissie deelt haar advies binnen 30 dagen na ontvangst van een geldige aanvraag schriftelijk mee aan de aanvrager.

4. Gedurende deze periode kan de ethische commissie eenmaal vragen om nadere informatie als aanvulling op de reeds verstrekte informatie. In dit geval wordt de termijn verlengd met nog eens 30 dagen.

## Artikel 5

1. De lidstaten voeren een procedure in waarbij één ethische commissie voor een lidstaat advies kan uitbrengen. Wanneer gespreid uitgevoerde klinische proeven in meer dan één lidstaat worden uitgevoerd, wordt via deze procedure het advies voor die lidstaat uitgebracht.

## GEWIJZIGDE TEKST

3. De ethische commissie formuleert haar advies met inachtneming van met name de volgende elementen:

- a) de relevantie van de klinische proef en de opzet ervan;
- b) het protocol;
- c) de geschiktheid van de onderzoeker en het ondersteunend personeel;
- d) de geschiktheid van de beschikbare onderzoeksfaciliteiten;
- e) de adequaatheid en de volledigheid van de schriftelijke informatie die aan de proefpersonen en hun familieleden, voogden en, indien nodig, wettelijke vertegenwoordigers moet worden verstrekt met het doel de geïnformeerde toestemming te formuleren;
- f) de regelingen voor herstel, schadevergoeding wanneer een proefpersoon tengevolge van een klinische proef letsel oploopt of overlijdt;
- g) eventuele verzekeringen of waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken;
- h) de mate waarin onderzoekers en proefpersonen voor hun deelname aan de proef mogen worden beloond/vergoed.

(zie lid 2)

4. Om het advies van een ethische commissie te verkrijgen, dient de opdrachtgever daarbij een adviesaanvraag in vergezeld van een omstandige documentatie betreffende de voorgenomen klinische proef. Binnen maximum 30 dagen na de officiële indiening van het adviesverzoek deelt de ethische commissie haar gemotiveerde advies aan de opdrachtgever en de gevoegde instantie van de betrokken lidstaat mee.

5. Gedurende de periode waarin het adviesverzoek wordt onderzocht kan de ethische commissie slechts éénmaal om nadere informatie vragen als aanvulling op de door de opdrachtgever reeds verstrekte informatie. In dit geval beschikt de ethische commissie, te rekenen vanaf de ontvangst van deze aanvullende informatie, over 30 extra dagen om haar definitieve advies over de voorgenomen klinische proef te geven.

## Artikel 5

1. Wat gespreid uitgevoerde klinische proeven betreft die tot het grondgebied van één lidstaat zijn beperkt, voeren de lidstaten een procedure in waarbij voor deze lidstaat één advies van een ethische commissie wordt uitgebracht. Bij gespreid uitgevoerde klinische proeven waarbij meerdere lidstaten tegelijk betrokken zijn, zijn er evenveel adviezen van een ethische commissie als er lidstaten bij de klinische proef betrokken zijn.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

2. Daarnaast kunnen de lidstaten de ethische commissie voor elke locatie advies laten uitbrengen over de faciliteiten en deskundigheid van die locatie in verband met de voorgestelde klinische proef. Binnen 15 dagen na ontvangst van het in lid 1 bedoelde advies verleent of weigert de ethische commissie voor die locatie, door advies uit te brengen, toestemming voor de uitvoering van de proef ter plaatse.

*Artikel 6*

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

## HOOFDSTUK III

**Aanvang van een klinische proef***Artikel 7*

1. Voor de aanvang van een klinische proef wordt door de opdrachtgever een aanvraag ingediend bij de lidstaten waar de proef wordt uitgevoerd.

2. De lidstaten geven de opdrachtgever toestemming om een begin te maken met de klinische proef, zodra de ethische commissie een positief advies heeft uitgebracht. De lidstaten kunnen echter beslissen dat voor bepaalde klinische proeven de bepalingen van lid 3 gelden.

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

## GEWIJZIGDE TEKST

2. De lidstaten kunnen, waanneer het om een gespreid uitgevoerde klinische proef gaat, erin voorzien dat de ethische commissie van één bepaald centrum van alle bij deze gespreid uitgevoerde klinische proef betrokken centra een advies uitbrengt dat uitsluitend betrekking heeft op de installaties en de capaciteit van dat bepaalde centrum om de proef uit te voeren. De ethische commissie van dat bepaalde centrum beschikt over maximum 15 dagen, te rekenen vanaf de datum van ontvangst van het advies waarvan sprake in het eerste lid, om haar eigen gemotiveerde advies uit te brengen: als dit advies negatief is, mag de klinische proef niet in dat centrum alleen worden uitgevoerd, onverminderd de situatie die in de andere betrokken centra heerst of het advies waarvan sprake in lid 1.

*Artikel 6*

(Ongewijzigd)

**Begin van een klinische proef***Artikel 7*

De lidstaten nemen de nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat een klinische proef begint volgens de hierna beschreven procedure.

1. Voor het begin van elke klinische proef moet de opdrachtgever aan de bevoegde instantie van de lidstaten of de lidstaten waar hij voornemens is een klinische proef uit te voeren een kennisgeving in deze zin doen toegenomen tegelijk met de indiening van de adviesaanvraag waarvan sprake in lid 4 van artikel 4.

2. De opdrachtgever mag een klinische proef pas beginnen nadat de ethische commissie een gunstig advies heeft uitgebracht en als, binnen een termijn van 30 dagen te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1, de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren hebben meegedeeld.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

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

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

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

5. Onverminderd lid 4 kunnen door de opdrachtgever voorlopige dringende veiligheidsmaatregelen worden genomen om een onmiddellijk gevaar voor proefpersonen uit de weg te ruimen.

## GEWIJZIGDE TEKST

In het tegenovergestelde geval kan de opdrachtgever, binnen een termijn van 30 dagen te rekenen vanaf de ontvangst van gemotiveerde bezwaren van de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat, de inhoud van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van dit artikel eenmaal wijzigen om met de hem meegedeelde bezwaren rekening te houden. Als de opdrachtgever de genoemde kennisgeving niet dienovereenkomstig wijzigt, geldt deze als verworpen en mag de klinische proef niet beginnen.

3. Bij klinische proeven met geneesmiddelen voor onderzoek die beantwoorden aan de kenmerken van de geneesmiddelen die gedefinieerd worden in deel A van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93, in het bijzonder de producten die bestemd zijn voor getherapie en de producten die bestemd zijn voor celtherapie, wordt een kopie van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van dit artikel, of van de genoemde kennisgeving als gewijzigd ingevolge de bepalingen van lid 2 van dit artikel, aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling toegestuurd.

Bij klinische proeven met geneesmiddelen voor onderzoek die kunnen beantwoorden aan de kenmerken van de geneesmiddelen die zijn gedefinieerd in deel B van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93 heeft de opdrachtgever de mogelijkheid om de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van dit artikel, of de genoemde kennisgeving als gewijzigd ingevolge de bepalingen van lid 2 van dit artikel aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling toe te sturen.

4. De klinische proeven met geneesmiddelen waarvan sprake in deel A van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93 alsmede alle andere geneesmiddelen die beantwoorden aan bijzondere kenmerken die gedefinieerd en vastgesteld zijn in de vorm van een richtlijn die is aangenomen conform de procedure van artikel 2 quater van Richtlijn 75/318/EEG mogen evenwel slechts beginnen als daartoe schriftelijk toestemming is gegeven.

Deze toestemming om klinische proeven te beginnen wordt door de bevoegde instanties van de lidstaten verleend binnen een termijn van 60 dagen te rekenen vanaf de datum van ontvangst van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van dit artikel en na het uitbrengen van een gunstig advies door de ethische commissie, onverminderd de procedure die van toepassing is bij bezwaren waarvan sprake in lid 2 van dit artikel.

De genoemde toestemming om de klinische proef te beginnen wordt aan de opdrachtgever toegestuurd. De ethische commissie en het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling worden van het verlenen van deze toestemming op de hoogte gebracht.

(zie nieuw artikel 8, lid 2)

(zie nieuw artikel 8, lid 2)

## OORSPRONKELIJKE TEKST

6. Binnen 90 dagen na de beëindiging van een klinische proef deelt de opdrachtgever de lidstaten mee dat de klinische proef is beëindigd. Deze termijn wordt beperkt tot 15 dagen wanneer de proef voortijdig wordt afgebroken.

7. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren op voor de vorm en de inhoud van aanvragen en de documentatie die moet worden ingediend in verband met de kwaliteit en de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek, eventuele toxicologische en farmacologische proeven, het protocol en klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek, met inbegrip van het onderzoekersdossier, alsmede voor de inhoud van de kennisgeving aan het eind van de klinische proef.

## GEWIJZIGDE TEKST

(zie nieuw artikel 8, lid 3)

5. In overleg met de lidstaten stelt de Commissie gedetailleerde richtsnoeren op betreffende de vorm en de inhoud van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van dit artikel alsmede de bij deze kennisgeving in te dienen bewijsstukken in verband met de kwaliteit en de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek, eventuele toxicologische en farmacologische proeven, het protocol en de klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek, met inbegrip van het onderzoekersdossier, alsmede voor de vorm en de inhoud van de verklaring dat de klinische proef is beëindigd.

**Uitvoering van een klinische proef***Artikel 8*

(nieuw)

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

1. Na het begin van de klinische proef kan de opdrachtgever in het protocol substantiële wijzigingen aanbrengen die een effect kunnen hebben op de veiligheid van de proefpersonen en tot verandering kunnen leiden van de wetenschappelijke beoordelingscriteria, de criteria voor het toelaten of uitsluiten van proefpersonen, het aantal proefpersonen, de duur van de behandeling, de doses van geneesmiddelen voor onderzoek alsmede de klinische en biologische onderzoeken die verricht worden in het kader van de follow-up van de proefpersonen. In dat geval stelt de opdrachtgever de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat of lidstaten van de redenen en de inhoud van deze wijzigingen in kennis en stelt hij de betrokken ethische commissie/commissies alsmede het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling daarvan op de hoogte wanneer de klinische proef in kwestie beantwoordt aan de voorschriften van de eerste alinea van lid 4 van artikel 7.

Op basis van de elementen waarvan sprake in lid 3 van artikel 4 en met inachtneming van de voorschriften van artikel 5 brengt de ethische commissie een advies uit over het voorstel voor wijziging binnen maximum 30 dagen te rekenen vanaf de indiening van het voorstel bij haar. Als dit advies niet gunstig is, mag de opdrachtgever de protocolwijziging niet doorvoeren.

Als het advies van de ethische commissie gunstig is en als de bevoegde instanties van de lidstaten binnen maximum 30 dagen te rekenen vanaf de kennisgeving van de voornoemde substantiële wijzigingen geen gemotiveerde bezwaren tegen deze wijzigingen te kennen hebben gegeven, gaat de opdrachtgever voort met de uitvoering van de klinische proef overeenkomstig het gewijzigde protocol. In het tegenovergestelde geval houdt de opdrachtgever met deze bezwaren rekening en past hij dienovereenkomstig de voorgenomen wijziging van het protocol aan, of trekt hij zijn wijzigingsvoorstel in.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

Bij klinische proeven die onderworpen zijn aan de voorafgaande schriftelijke toestemming waarvan sprake in lid 4 van artikel 7 mag de opdrachtgever met de uitvoering van de klinische proef overeenkomstig het gewijzigde protocol slechts doorgaan als de ethische commissie een gunstig advies heeft uitgebracht en als de bevoegde instanties van de lidstaten opnieuw hun toestemming hebben gegeven rekening houdend met deze wijzigingen.

2. Onverminderd de bepalingen van lid 1 neemt de opdrachtgever, in bepaalde omstandigheden, met name wanneer onverwachte bijwerkingen of ongewenste voorvallen optreden, de nodige urgente veiligheidsmaatregelen om de proefpersonen tegen onmiddellijk gevaar te beschermen. De opdrachtgever stelt de bevoegde instanties alsmede de ethische commissie van deze maatregelen op de hoogte.
3. Binnen een termijn van 90 dagen na het einde van een klinische proef stelt de opdrachtgever de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat of lidstaten alsmede de ethische commissie ervan op de hoogte dat de klinische proef is beëindigd. Wanneer de klinische proef vroeger moet worden stopgezet, bedraagt deze termijn slechts 15 dagen en moet een en ander duidelijk worden gemotiveerd.

**Uitwisseling van informatie***Artikel 8*

1. Uittreksels van de oorspronkelijke aanvraag, eventuele wijzigingen en de kennisgeving aan het eind van de klinische proef worden door de lidstaten op wier grondgebied de proef wordt uitgevoerd, ingevoerd in een database die alleen voor de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de Commissie toegankelijk is.

2. Op verzoek van een lidstaat of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie bij wie de proef is aangemeld, alle relevante informatie over die klinische proef.

3. Wanneer een gespreid uitgevoerde klinische proef in meer dan één lidstaat wordt uitgevoerd en er verschillen van mening tussen de lidstaten zijn, kan de Commissie de betrokken lidstaten verzoeken na te gaan wat de redenen voor deze verschillen zijn. Deze worden vervolgens door alle lidstaten onderzocht.

**Uitwisseling van informatie***Artikel 9*

(ex 8)

1. De lidstaten op wier grondgebied de klinische proef plaatsheeft, voeren in een Europese database die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde instanties van de lidstaten, voor het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Commissie uittreksels in van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van artikel 7, van eventuele wijzigingen die in deze kennisgeving zijn aangebracht conform de bepalingen van lid 2 van artikel 7, eventuele wijzigingen die in het protocol zijn aangebracht conform de bepalingen van lid 1 van artikel 8, het gunstige advies van de ethische commissie, alsmede de verklaring dat de klinische proef is beëindigd.

2. Op verzoek van een lidstaat, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie waaraan de kennisgeving waarvan sprake is in lid 1 van artikel 7 is toegestuurd alle aanvullende inlichtingen betreffende de klinische proef in kwestie die nog niet in de Europese database zijn ingevoerd.

3. Als er bij gespreid uitgevoerde klinische proeven waarbij meerdere lidstaten betrokken zijn verschillen met betrekking tot de voorwaarden voor het beginnen of uitvoeren van de klinische proef tussen de lidstaten blijken te zijn, kan de Commissie de betrokken lidstaten vragen de redenen op te geven voor deze verschillen, die door alle lidstaten zullen worden onderzocht in het kader van overleg dat door de Commissie wordt georganiseerd met medewerking van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

4. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren op voor de relevante gegevens die in deze database moeten worden opgenomen en voor de methoden voor de elektronische communicatie van de gegevens.

*Artikel 9*

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

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

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

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

## HOOFDSTUK IV

**Fabricage, invoer en etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek***Artikel 10*

1. De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat voor de fabricage en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek de in artikel 16 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad <sup>(1)</sup> bedoelde vergunning vereist is.

## GEWIJZIGDE TEKST

4. In overleg met de lidstaten stelt de Commissie gedetailleerde richtsnoeren op voor de relevante gegevens die in deze Europese database, die zij met medewerking van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling beheert, moeten worden opgenomen en voor de methoden voor de elektronische communicatie van de gegevens. Deze gedetailleerde richtsnoeren worden opgesteld met inachtneming van de vertrouwelijkheid van de gegevens.

**Overtredingen***Artikel 10*

(ex 9)

1. Als een lidstaat objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de voorwaarden van de kennisgeving waarvan sprake in lid 1 van artikel 7 niet meer zijn vervuld, of over informatie beschikt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of de wetenschappelijke gegrondheid van de klinische proef, kan deze lidstaat de klinische proef in kwestie opschorten of verbieden. Hij stelt daarvan de opdrachtgever in kennis.

In dat geval stelt de betrokken lidstaat onmiddellijk de andere lidstaten, de betrokken ethische commissie, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling alsmede de Commissie op de hoogte van zijn beslissing om de proef op te schorten of te verbieden en van de redenen waarom hij daartoe is overgegaan.

2. Als een lidstaat objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de opdrachtgever of de onderzoeker zijn verplichtingen niet meer nakomt stelt hij hem daarvan onmiddellijk op de hoogte en geeft hij hem te kennen welke gedragslijn volgens hem moet worden gevolgd om deze feitelijke toestand te verhelpen. De betrokken lidstaat stelt onmiddellijk de ethische commissie, de andere lidstaten en de Commissie van deze gedragslijn op de hoogte.

3. Als een lidstaat ertoe gebracht wordt tegen de opdrachtgever of de onderzoeker een administratieve of gerechtelijke procedure aan te spannen wegens niet-inachtneming van de bepalingen die van toepassing zijn op de uitvoering van een klinische proef, stelt hij daar onmiddellijk de andere lidstaten, de Commissie alsmede, in voorkomend geval, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling van op de hoogte.

**Fabricage en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek***Artikel 11*

(ex 10)

1. De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om ervoor te zorgen dat de fabricage, op het grondgebied van een lidstaat of op het grondgebied van een derde land, van geneesmiddelen voor onderzoek die gebruikt worden in een klinische proef die in de Europese Gemeenschap wordt uitgevoerd, aan de voorschriften van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie <sup>(1)</sup> tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens alsmede aan de desbetreffende teksten beantwoordt.

<sup>(1)</sup> PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13.

<sup>(1)</sup> PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

2. De hoofdstukken IV en V van Richtlijn 75/319/EEG zijn van toepassing op geneesmiddelen voor onderzoek.

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

*Artikel 11*

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

## HOOFDSTUK V

**Toezicht op de naleving***Artikel 12*

1. Door inspecties op relevante plaatsen, zoals op de locatie van de proef en de fabricagelocatie, in bij de proef gebruikte laboratoria en/of ten kantore van de opdrachtgever, door inspecteurs die door de lidstaten worden aangewezen, wordt namens de Gemeenschap toezicht gehouden op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijk.

2. Na de inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld dat op verzoek aan de opdrachtgever, een andere lidstaat of het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling wordt verstrekt.

## GEWIJZIGDE TEKST

2. De lidstaten geven tot invoer uit derde landen en het vrije verkeer op het communautaire grondgebied van geneesmiddelen voor onderzoek vergunning als de bevoegde persoon waarvan sprake in lid 3 kan bevestigen dat de kwaliteitscontrole en het vrijgeven van de desbetreffende partij hebben plaatsgevonden conform de bepalingen van lid 1.

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

**Etikettering***Artikel 12*

(ex 11)

(Ongewijzigd)

**Toezicht op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijk***Artikel 13*

(ex 12)

1. Om toezicht te houden op de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijk wijzen de lidstaten inspecteurs aan die belast worden met het inspecteren van de voor de uitvoering van de klinische proef relevante plaatsen, met name: de locatie of locaties waar de klinische proef wordt gehouden, de locatie waar het geneesmiddel voor onderzoek wordt vervaardigd, de bij de klinische proef gebruikte analyselaboratoria en/of de lokalen van de opdrachtgever als deze analyses daar worden verricht.

De inspecties gebeuren door toedoen van een lidstaat, die het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling daarvan op de hoogte stelt; zij worden namens de Gemeenschap verricht en de resultaten ervan worden door alle andere lidstaten erkend. Voor de coördinatie van deze inspecties zorgt het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling.

2. Na de inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld en aan de opdrachtgever toegestuurd. Een kopie van dit verslag wordt aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling toegestuurd. Op gemotiveerd verzoek kan dit verslag worden geraadpleegd door: de onderzoeker, de ethische commissie, elke andere lidstaat en de Commissie.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

3. Wanneer er lidstaten zijn die van mening verschillen over de vraag of aan de bepalingen van deze richtlijn is voldaan, kan de Commissie om een nieuwe inspectie vragen. Dergelijke inspecties worden door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling gecoördineerd.

4. Met inachtneming van eventuele regelingen die tussen de Gemeenschap en derde landen zijn afgesproken, kan de Commissie na ontvangst van een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat of op eigen initiatief vereisen dat de locatie van de proef en/of de gebouwen van de opdrachtgever en/of de fabrikant in een derde land aan een inspectie worden onderworpen. Deze inspectie wordt door afdoende gekwalificeerde inspecteurs uit de Gemeenschap uitgevoerd.

5. De Commissie stelt in overleg met de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de betrokken partijen gedetailleerde richtsnoeren op voor de documentatie, de archivering, adequate kwalificaties voor inspecteurs en de inspectieprocedures met het oog op het toezicht op de naleving van deze richtlijn.

## HOOFDSTUK VI

**Klinische veiligheidsrapportage***Artikel 13*

1. De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever, behalve wanneer het gaat om ernstige ongewenste voorvallen waarvan in het protocol of het onderzoekersdossier wordt gesteld dat onmiddellijke rapportage niet vereist is. Deze onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door een gedetailleerd schriftelijk rapport. In het eerste rapport en het gedetailleerde rapport worden de proefpersonen aangeduid met het unieke codenummer dat zij voor de proef hebben gekregen.

2. Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden waarvan in het protocol wordt gesteld dat zij voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijn aan de ethische commissie en de opdrachtgever gerapporteerd.

3. Over gerapporteerde sterfgevallen verstrekt de onderzoeker de opdrachtgever en de ethische commissie alle aanvullende informatie waarom wordt gevraagd.

## GEWIJZIGDE TEKST

3. Op verzoek van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling kan de Commissie om een nieuwe inspectie vragen als bij het toezicht op de naleving van de bepalingen van deze richtlijn verschillen tussen de lidstaten aan het licht treden.

4. (Ongewijzigd)

5. In overleg met de lidstaten, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en de betrokken partijen stelt de Commissie gedetailleerde richtsnoeren op betreffende de documentatie in verband met de klinische proef, die het permanente dossier van de proef, die het permanente dossier van de proef vormt, de archiveringsmethoden, de kwalificatie van de inspecteurs en de inspectieprocedures aan de hand waarvan wordt nagegaan of de klinische proef in kwestie is uitgevoerd in overeenstemming met deze richtlijn en met de voor de toepassing ervan vastgestelde teksten.

**Rapportage van ongewenste voorvallen***Artikel 14*

(ex 13)

1. (Ongewijzigd)

2. (Ongewijzigd)

3. (Ongewijzigd)



## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

4. De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over dodelijke of levensgevaarlijke onverwachte bijwerkingen wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de lidstaat op wiens grondgebied de bijwerking zich heeft voorgedaan, maar in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de opdrachtgever voor het eerst van een dergelijk geval op de hoogte is gesteld. Alle andere ernstige bijwerkingen, die niet dodelijk of levensgevaarlijk zijn, worden zo spoedig mogelijk maar uiterlijk binnen 15 dagen gerapporteerd. De opdrachtgever stelt tevens alle onderzoekers op de hoogte.

5. Daarnaast houdt de opdrachtgever een register bij met gedetailleerde informatie over alle vermoedelijke bijwerkingen die hem door de onderzoeker(s) worden gerapporteerd. Dit register wordt verstrekt aan de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt uitgevoerd.

6. Gedurende de klinische proef verstrekt de opdrachtgever de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt uitgevoerd, ten minste om de twaalf maanden een lijst met alle vermoedelijke ernstige bijwerkingen die zich tijdens het gehele onderzoek hebben voorgedaan en een kort overzicht van de veiligheid van de proefpersonen bij de proef.

7. Elke lidstaat zorgt ervoor dat alle vermoedelijke ernstige onverwachte bijwerkingen die zich bij een geneesmiddel voor onderzoek op zijn grondgebied voordoen en waarvan hij in kennis wordt gesteld, worden geregistreerd en onmiddellijk, d.w.z. in elk geval binnen 15 dagen na ontvangst van de informatie, aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling worden gerapporteerd.

Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling stelt de bevoegde instanties van de lidstaten op de hoogte.

4. De opdrachtgever houdt gedetailleerde registers bij van alle vermoedelijke ongewenste voorvallen die hem door de onderzoeker of onderzoekers worden gerapporteerd. Deze registers worden overgedragen aan de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt verricht.

### Rapportage van bijwerkingen

#### Artikel 15

(ex 13-4, 6 en 7)

1. De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over onverwachte ernstige bijwerkingen die tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden wordt geregistreerd en zo spoedig mogelijk wordt gerapporteerd aan de lidstaat op het grondgebied waarvan de bijwerking zich heeft voorgedaan, in elk geval uiterlijk 7 dagen nadat de opdrachtgever voor het eerst van een dergelijk geval op de hoogte is gesteld.

Alle andere onverwachte ernstige bijwerkingen die niet tot de dood van een proefpersoon hebben geleid of kunnen leiden, worden door de opdrachtgever zo spoedig mogelijk, maar uiterlijk binnen 15 dagen gerapporteerd aan de lidstaat op het grondgebied waarvan deze bijwerking zich heeft voorgedaan alsmede aan de ethische commissie.

De opdrachtgever stelt eveneens alle andere onderzoekers van de ernstige en onverwachte bijwerkingen van het geneesmiddel op de hoogte.

(zie nieuw artikel 14, lid 4)

2. Tijdens de gehele duur van de klinische proef verstrekt de opdrachtgever de lidstaten op wier grondgebied de klinische proef wordt uitgevoerd eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen die zich in die periode hebben voorgedaan en een kort verslag betreffende de veiligheid van de proefpersonen.

3. Elke lidstaat zorgt ervoor dat alle vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen waarvan sprake is in lid 2 uiterlijk binnen 15 dagen nadat ze zich op zijn grondgebied hebben voorgedaan worden geregistreerd en hem onmiddellijk ter kennis worden gebracht en vervolgens aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling worden gerapporteerd, dat daarvan de bevoegde instanties van de andere lidstaten dadelijk op de hoogte stelt.

## OORSPRONKELIJKE TEKST

## GEWIJZIGDE TEKST

*Artikel 16*

(ex 13-8)

8. De Commissie stelt in overleg met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, de lidstaten en de betrokken partijen richtsnoeren op voor de verzameling van, het toezicht op en de wijze van indiening van verslagen over ongewenste voorvallen/bijwerkingen.

(Ongewijzigd)

## HOOFDSTUK VII

**Algemene bepalingen***Artikel 14*

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

(Ongewijzigd)

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

*Artikel 15*

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

(Ongewijzigd)

*Artikel 16*

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

De lidstaten nemen alle nodige maatregelen om vóór 1. ... 2001 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

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

(Ongewijzigd)

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

(Ongewijzigd)

*Artikel 17*

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

(Ongewijzigd)

**Algemene bepalingen***Artikel 17*

(ex 14)

*Artikel 18*

(ex 15)

*Artikel 19*

(ex 16)

*Artikel 20*

(ex 17)