Dit document vormt slechts een documentatiehulpmiddel en verschijnt buiten de verantwoordelijkheid van de instellingen

►**B** **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

(PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
►**M1**	Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006	L 378	1	27.12.2006

Gerectificeerd bij:

►**C1** Rectificatie PB L 300 van 5.11.2002, blz. 58 (2001/20)

▼B

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

HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD VAN DE EUROPESE UNIE,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap, inzonderheid op artikel 95,

Gezien het voorstel van de Commissie ([1]),

Gezien het advies van het Economisch en Sociaal Comité ([2]),

Volgens de procedure van artikel 251 van het Verdrag ([3]),

Overwegende hetgeen volgt:

(1) Krachtens Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische producten ([4]) dienen aanvragen voor een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen vergezeld 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. In Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische producten ([5]) zijn uniforme voorschriften voor de samenstelling en de presentatie van de dossiers opgenomen.

(2) De erkende basisbeginselen voor de uitvoering van klinische proeven met mensen berusten op de bescherming van de rechten van de mens en de menselijke waardigheid met betrekking tot toepassingen van de biologie en de geneeskunde, zoals die bijvoorbeeld is opgenomen in de versie van 1996 van de Verklaring van Helsinki. De bescherming van de proefpersonen wordt gewaarborgd door een beoordeling van de risico's op basis van aan elke klinische proef voorafgaande toxicologische experimenten, een toetsing door ethische commissies, de bevoegde instanties van de lidstaten en de regels voor de bescherming van persoonsgegevens.

(3) Personen die niet hun toestemming kunnen geven voor een klinische proef moeten beschermd worden. Het is aan de lidstaten om daartoe regelingen vast te stellen. Deze personen mogen niet bij klinische proeven worden betrokken indien dezelfde resultaten

([1]) PB C 306 van 8.10.1997, blz. 9 en
PB C 161 van 8.6.1999, blz. 5.
([2]) PB C 95 van 30.3.1998, blz. 1.
([3]) Advies van het Europees Parlement van 17 november 1998 (PB C 379 van 7.12.1998, blz. 27), gemeenschappelijk standpunt van de Raad van 20 juli 2000 (PB C 300 van 20.10.2000, blz. 32) en besluit van het Europees Parlement van 12 december 2000 (nog niet verschenen in het Publicatieblad). Besluit van de Raad van 26 februari 2001.
([4]) PB 22 van 9.2.1965, blz. 1/65. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG van de Raad (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22).
([5]) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 1999/83/EG van de Commissie (PB L 243 van 15.9.1999, blz. 9).

▼B

ook kunnen worden verkregen met personen die wel bekwaam zijn om hun toestemming te geven. Als regel mogen zij alleen bij klinische proeven worden betrokken wanneer er redenen zijn om aan te nemen dat het onmiddellijke voordeel van de verstrekking van het geneesmiddel voor de betrokken patiënt groter is dan de risico's. Klinische proeven met kinderen blijven evenwel noodzakelijk om de behandeling van deze bevolkingsgroep te verbeteren. Kinderen vormen namelijk een kwetsbare bevolkingsgroep die zich qua ontwikkeling, fysiologie en psychologie van volwassenen onderscheidt, waardoor leeftijds- en ontwikkelingsgebonden onderzoek voor deze bevolkingsgroep belangrijk is. Geneesmiddelen voor kinderen, met inbegrip van vaccins, dienen wetenschappelijk te worden getest alvorens zij voor gebruik worden verspreid. Dit kan uitsluitend bereikt worden door geneesmiddelen die een significante klinische waarde voor kinderen kunnen hebben, aan een diepgaand onderzoek te onderwerpen. De daarvoor noodzakelijke klinische proeven moeten onder optimale bescherming van de proefpersonen plaatsvinden. Daarom is het noodzakelijk criteria voor de bescherming van kinderen bij klinische proeven vast te leggen.

(4) Ten aanzien van andere personen die niet bekwaam zijn toestemming te geven, zoals demente personen en psychiatrische patiënten, dient betrokkenheid bij klinische proeven aan nog meer restricties te worden onderworpen. Geneesmiddelen voor onderzoek mogen enkel en alleen worden verstrekt wanneer er redenen voorhanden zijn om aan te nemen dat het direct voordeel van de verstrekking voor de betrokken patiënt opweegt tegen de risico's. Bovendien is in dergelijke gevallen de schriftelijke toestemming vereist van de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt, die in samenwerking met de behandelend arts wordt gegeven, vooraleer de patiënt bij enige klinische proef kan worden betrokken.

(5) Voor de acceptatie van de term „wettelijk vertegenwoordiger" wordt terugverwezen naar het nationale recht, zodat het kan gaan om een natuurlijke of rechtspersoon, een instantie en/of orgaan waarin de nationale wetgeving voorziet.

(6) Met het oog op een optimale bescherming van de gezondheid mogen in de Gemeenschap of in derde landen geen achterhaalde proeven of proeven die slechts een herhaling zijn van reeds uitgevoerde proeven worden verricht. Derhalve dient in het kader van de daarvoor geschikte instanties, zoals de Internationale conferentie voor harmonisatie te worden gewerkt aan de harmonisatie van technische eisen voor de ontwikkeling van geneesmiddelen.

(7) De geneesmiddelen die onder de werkingssfeer vallen van deel A van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling [1], — waaronder de producten voor gentherapie en celtherapie — moeten om van de Commissie een vergunning voor het in de handel brengen te verkrijgen, verplicht vooraf door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EBG) met medewerking van het Comité voor farmaceutische specialiteiten wetenschappelijk worden beoordeeld. In de loop van deze beoordeling kan dit comité uitvoerige informatie verlangen 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 comité kan de aanvrager van de vergunning zelfs verzoeken aanvullende klinische proeven uit te voeren. Bijgevolg

[1] PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1. Verordening laatstelijk gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 649/98 van de Commissie (PB L 88 van 24.3.1998, blz. 7).

▼B

dient te worden bepaald dat het bureau kan beschikken over alle informatie betreffende de uitvoering van een klinische proef voor dergelijke geneesmiddelen.

(8) De termijn voordat een klinische proef mag beginnen wordt beperkt wanneer voor elke betrokken lidstaat één enkel oordeel wordt uitgesproken, het welzijn van de proefpersonen komt daardoor niet in gevaar en het blijft mogelijk de proef op specifieke locaties te weigeren.

(9) De lidstaten waar een klinische proef wordt uitgevoerd dienen te beschikken over informatie betreffende inhoud, aanvang en einde van de genoemde proef en alle andere lidstaten dienen over dezelfde informatie te kunnen beschikken Derhalve moet een Europese database worden opgezet waarin deze informatie met inachtneming van de regels inzake vertrouwelijkheid wordt verzameld.

(10) Klinische proeven vormen een complex geheel van handelingen, die over het algemeen meer dan één of meerdere jaren duren, waarbij meestal tal van personen en meerdere onderzoekslocaties betrokken zijn en die vaak over meerdere lidstaten zijn verspreid De huidige praktijken van de lidstaten lopen aanzienlijk uiteen wat betreft de wijze van begin en uitvoering van klinische proeven en wat betreft de eisen aan de uitvoering ervan, en dit resulteert derhalve in vertragingen en complicaties die nadelig zijn voor de effectieve uitvoering van de proeven op het communautaire grondgebied Het blijkt bijgevolg noodzakelijk om de administratieve bepalingen inzake deze proeven te vereenvoudigen en te harmoniseren, door een duidelijke en transparante procedure in te voeren en voorwaarden te scheppen voor een efficiënte coördinatie van deze klinische proeven door de betrokken instanties in de Gemeenschap.

(11) In beginsel dient een toelating impliciet te kunnen zijn, d.w.z. wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft gegeven en de bevoegde instantie binnen de voorgeschreven termijn geen bezwaar heeft gemaakt, kan met de klinische proef worden aangevangen. In uitzonderingsgevallen, wanneer sprake is van bijzonder gecompliceerde kwesties, dient echter een uitdrukkelijke schriftelijke toelating vereist te zijn.

(12) De normen van de goede fabricagepraktijken dienen ook voor geneesmiddelen voor onderzoek te gelden.

(13) Er dient in bijzondere voorschriften voor de etikettering van deze geneesmiddelen te worden voorzien.

(14) Niet commerciële klinische proeven, die door wetenschappers zonder deelname van de farmaceutische industrie worden uitgevoerd, kunnen van groot nut zijn voor de betrokken patiënten. Daarom dient in de richtlijn rekening te worden gehouden met de eigenheid van proeven waarvan de opzet geen bijzondere productiemethoden of verpakking vergt, indien deze proeven worden uitgevoerd met geneesmiddelen waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen in de zin van Richtlijn 65/65/EEG voorhanden is en die zijn vervaardigd of ingevoerd overeenkomstig de Richtlijnen 75/319/EEG en 91/356/EEG en worden uitgevoerd op patiënten met dezelfde kenmerken als die welke worden bestreken door de indicatie die in de vergunning voor het in de handel brengen is aangegeven. Voor de etikettering van geneesmiddelen voor onderzoek die voor dit soort proeven worden gebruikt, dienen vereenvoudigde bepalingen te gelden zoals vastgelegd in de praktische richtlijnen voor verantwoorde productie met betrekking tot experimentele producten en in Richtlijn 91/356/EEG.

(15) Toetsen van de overeenstemming met de goede klinische praktijken en controleren van de wijze waarop de gegevens, informatie en documenten zijn verkregen, geregistreerd en gerapporteerd,

▼B

zijn strikt noodzakelijk om de deelname van mensen aan de klinische proeven te rechtvaardigen.

(16) De persoon die aan een proef deelneemt dient ermee in te stemmen dat zijn persoonsgegevens tijdens een inspectie door de bevoegde instanties en personen met bevoegdheid daartoe kunnen worden bestudeerd, mits deze gegevens als strikt vertrouwelijk behandeld worden en niet openbaar gemaakt worden.

(17) Deze richtlijn doet geen afbreuk aan Richtlijn 95/46/EG van het Europees Parlement en de Raad van 24 oktober 1995 ([1]) betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens.

(18) Er dient tevens voor te 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 met onaanvaardbare risico's, onmiddellijk wordt gestaakt.

(19) De maatregelen die vereist zijn voor de uitvoering van deze richtlijn en de aanpassing ervan aan de vooruitgang van wetenschap en techniek dienen te worden vastgesteld overeenkomstig Besluit 1999/468/EG van de Raad van 28 juni 1999 tot vaststelling van de voorwaarden voor de uitoefening van de aan de Commissie verleende uitvoeringsbevoegdheden ([2]),

HEBBEN DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Werkingssfeer

1. Bij deze richtlijn worden specifieke bepalingen vastgesteld voor de uitvoering van klinische proeven, met inbegrip van gespreid uitgevoerde proeven, op mensen in verband met geneesmiddelen zoals gedefinieerd in artikel 1 van Richtlijn 65/65/EEG, wat de toepassing van goede klinische praktijken betreft. Deze richtlijn is niet van toepassing op proeven zonder interventie.

2. De goede klinische praktijk vormt een geheel van kwaliteitseisen op ethisch en wetenschappelijk gebied, welke internationaal zijn erkend en moeten worden gerespecteerd bij de opzet, uitvoering, registratie en rapportering van proeven met proefpersonen. Naleving van deze goede praktijk waarborgt de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen, alsmede de geloofwaardigheid van de resultaten van de klinische proef.

3. De beginselen van goede klinische praktijk en de gedetailleerde richtsnoeren die met deze beginselen in overeenstemming zijn worden volgens de procedure van artikel 21, lid 2, vastgesteld en zo nodig herzien om rekening te houden met de vooruitgang van wetenschap en techniek.

De Commissie maakt die gedetailleerde richtsnoeren bekend.

4. Voor alle klinische proeven, met inbegrip van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid en de biologische equivalentie, zijn opzet, uitvoering en rapportage in overeenstemming met de beginselen van goede klinische praktijken.

([1]) PB L 281 van 23.11.1995, blz. 31.
([2]) PB L 184 van 17.7.1999, blz. 23.

▼B

Artikel 2

Definities

Voor de toepassing van deze richtlijn zijn de volgende definities van toepassing:

a) „klinische proef”: elk onderzoek bij 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 de veiligheid en/of werkzaamheid van deze geneesmiddelen vast te stellen.

   Hieronder vallen klinische proeven die op één of meer locaties in één of meer lidstaten worden uitgevoerd;

b) „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;

c) „proef zonder interventie”: onderzoek waarbij de geneesmiddelen worden voorgeschreven op de gebruikelijke wijze, overeenkomstig de in de vergunning voor het in de handel brengen vastgestelde voorwaarden. De indeling van de patiënt bij een bepaalde therapeutische strategie wordt niet van tevoren door een onderzoeksprotocol bepaald, maar maakt deel uit van de gangbare medische praktijk en het besluit om het geneesmiddel voor te schrijven staat geheel los van het besluit om een patiënt te laten deelnemen aan het onderzoek. De patiënt in kwestie hoeft geen extra diagnostische of controleprocedure te doorlopen en voor de analyse van de verkregen resultaten worden epidemiologische methoden gebruikt;

d) „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;

e) „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;

f) „onderzoeker”: een arts, of een persoon die een beroep uitoefent dat in de lidstaat voor het verrichten van onderzoek is erkend op grond van de wetenschappelijke kennis en de ervaring in de zorgsector die het vergt. De onderzoeker is verantwoordelijk voor de uitvoering van de klinische proef op een bepaalde locatie. Indien een proef op een bepaalde locatie door een team wordt uitgevoerd, is de onderzoeker de leider die verantwoordelijk is voor het team en deze kan dan hoofdonderzoeker worden genoemd;

g) „onderzoekersdossier”: het geheel van de 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 mensen;

h) „protocol”: een document waarin de doelstelling(en), de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een proef worden beschreven. De term „protocol” bestrijkt het oorspronkelijke protocol en latere versies en wijzigingen daarvan;

▼B

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

j) „geïnformeerde schriftelijke toestemming”: gedagtekende en ondertekende beslissing om aan een klinische proef deel te nemen, na terdege te zijn ingelicht over de aard, betekenis, implicatie en risico's van de proef en passende documentatie te hebben ontvangen, geheel vrijwillig genomen door een persoon die bekwaam is zijn toestemming te geven of, indien het gaat om een persoon die dat niet is, door zijn wettelijke vertegenwoordiger. Als de betrokkene niet in staat is te schrijven, dan kan hij in uitzonderlijke gevallen overeenkomstig de nationale wetgeving, zijn toestemming mondeling geven in aanwezigheid van ten minste één getuige;

k) „ethische commissie”: een onafhankelijke instantie in een lidstaat, bestaande uit deskundigen uit de gezondheidszorg en leden van buiten de medische wereld, die belast is met het toezicht op de bescherming van de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen die aan een klinische proef deelnemen, en het publiek waarborgen te bieden van die bescherming met name door onder andere een oordeel uit te spreken over het protocol van de proef, de geschiktheid van de onderzoeker(s), de faciliteiten en de methoden en documenten die worden gebruikt om de proefpersonen te informeren en hun geïnformeerde schriftelijke toestemming te verkrijgen;

l) „inspectie”: officiële evaluatie door een bevoegde instantie van documenten, faciliteiten, protocollen, regelingen voor kwaliteitswaarborging en alle andere middelen die volgens die bevoegde instantie verband houden met de klinische proef en die zich bevinden op de locatie van de proef, in gebouwen van de opdrachtgever en/of de organisatie voor contractonderzoek of op enige andere locatie die de bevoegde instantie relevant acht;

m) „ongewenst voorval”: een schadelijk verschijnsel bij een patiënt of een proefpersoon bij een klinisch onderzoek aan wie een geneesmiddel wordt toegediend, dat niet noodzakelijk met die behandeling verband houdt;

n) „bijwerking”: een schadelijke en niet gewenste reactie op een geneesmiddel voor onderzoek, ongeacht de toegediende dosis;

o) „ernstig ongewenst voorval of ernstige bijwerking”: een ongewenst voorval of een bijwerking die, ongeacht de dosis, dodelijk is, levensgevaar oplevert voor de proefpersoon, opname in een ziekenhuis of verlenging van de opname noodzakelijk maakt, blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid veroorzaakt dan wel zich uit in een aangeboren afwijking of misvorming;

p) „onverwachte bijwerking”: een bijwerking waarvan de aard en de ernst niet overeenkomen met de informatie over het product (zoals het onderzoekersdossier voor een geneesmiddel voor onderzoek waarvoor geen vergunning is afgegeven of in het geval van een geneesmiddel waarvoor een marktvergunning is afgegeven, de in de bijsluiter vervatte samenvatting van de kenmerken van het product).

Artikel 3

Bescherming van proefpersonen

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. De lidstaten stellen, voorzover zij dat nog niet hebben gedaan, nadere regelingen vast ter bescherming tegen misbruik van

▼B

personen die niet bekwaam zijn om hun geïnformeerde schriftelijke toestemming te geven.

2. Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als met name:

a) de voorzienbare risico's en nadelen werden afgewogen tegen het individuele voordeel voor de proefpersoon in kwestie, alsmede voor andere, huidige of toekomstige patiënten. Een klinische proef mag slechts worden aangevat indien de ethische commissie en/of de ter zake bevoegde autoriteit tot de conclusie komt, dat de verwachte voordelen op therapeutisch en volksgezondheidsgebied opwegen tegen de risico's, en mag slechts worden voortgezet indien voortdurend op naleving van dit vereiste wordt toegezien;

b) de proefpersoon of, als deze geen geïnformeerde schriftelijke toestemming voor de proef kan geven, zijn wettelijke vertegenwoordiger, de gelegenheid heeft gehad om in een voorafgaand onderhoud met de onderzoeker of een lid van het onderzoeksteam kennis te nemen van de doeleinden, de risico's en de nadelen van de proef alsook van de omstandigheden waaronder deze wordt uitgevoerd; de proefpersoon wordt bovendien gewezen op zijn recht om zich op elk moment uit de proeven terug te trekken;

c) zijn gewaarborgd, het recht van de proefpersoon op respect van zijn fysieke en psychische integriteit, zijn recht op privacy, evenals zijn recht op bescherming van de hem betreffende gegevens overeenkomstig Richtlijn 95/46/EEG;

d) de proefpersoon, of als deze geen geïnformeerde schriftelijke toestemming voor de proef kan geven, zijn wettelijke vertegenwoordiger, geïnformeerde schriftelijke toestemming heeft gegeven na te zijn voorgelicht over de aard, het belang, de implicatie en risico's van de klinische proef. Als de betrokkene niet in staat is te schrijven, dan kan hij in uitzonderlijke gevallen overeenkomstig de nationale wetgeving zijn toestemming mondeling geven, in aanwezigheid van ten minste één getuige;

e) 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 schriftelijke toestemming;

f) is voorzien in de verzekering of dekking van de aansprakelijkheid van de onderzoeker of de opdrachtgever.

3. De medische verzorging van en de medische beslissingen over proefpersonen zijn de verantwoordelijkheid van een gekwalificeerde arts werkzaam in de gezondheidszorg of, indien van toepassing, van een gekwalificeerde tandarts.

4. Aan de proefpersoon wordt meegedeeld bij welke contactpersoon hij of zij nadere informatie kan verkrijgen.

Artikel 4

Klinische proeven bij minderjarigen

Onverminderd andere toepasselijke beperkingen mogen klinische proeven bij minderjarigen alleen worden uitgevoerd als met name:

a) de geïnformeerde schriftelijke toestemming van de ouders of de wettelijke vertegenwoordiger voorhanden is; de toestemming moet de vermoedelijke wil van de minderjarige vertalen en kan te allen tijde ongedaan worden gemaakt, zonder nadeel voor de minderjarige;

b) de minderjarige van pedagogisch geschoold personeel een aan zijn begripsvermogen aangepaste voorlichting heeft gekregen over de proef, de risico's en de voordelen ervan;

c) de uitdrukkelijke wil van een minderjarige die zich een mening kan vormen en de voorlichting kan beoordelen, om niet langer aan de

▼B

proef deel te nemen of zich eruit terug te trekken, door de onderzoeker of, in voorkomend geval, de hoofdonderzoeker wordt gerespecteerd;

d) geen sprake is van aansporingen of financiële prikkels, met uitzondering van een vergoeding;

e) de klinische proef enig direct voordeel inhoudt voor de groep patiënten en dit alleen als het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van klinische proeven met personen die wel hun geïnformeerde toestemming kunnen geven of van andere onderzoekmethoden. Bovendien is dergelijk onderzoek direct gerelateerd aan de klinische toestand van de minderjarige, of is het van zodanige aard dat deze uitsluitend met minderjarigen kan worden uitgevoerd;

f) de dienovereenkomstige wetenschappelijke richtsnoeren van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling in acht zijn genomen;

g) de klinische proef dusdanig is 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 gecontroleerd;

h) het protocol is aanvaard door een ethische commissie die beschikt over expertise op het gebied van kindergeneeskunde of die pediatrisch advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten;

i) de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving.

Artikel 5

Klinische proeven bij rechtsonbekwame meerderjarigen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven

Ten aanzien van personen die niet in staat zijn hun geïnformeerde toestemming te geven, gelden alle relevante vereisten die zijn vastgesteld voor personen die wel een dergelijke toestemming kunnen geven. Onverminderd deze vereisten, is deelneming aan klinische proeven voor rechtsonbekwame meerderjarigen die hun toestemming niet hebben gegeven of niet hebben geweigerd voordat hun rechtsonbekwaamheid is ingetreden, slechts mogelijk indien:

a) de geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger voorhanden is; de toestemming moet de vermoedelijke wil van de patiënt vertalen en kan te allen tijde ongedaan worden gemaakt, zonder nadeel voor deze laatste;

b) de rechtsonbekwame persoon die geen geïnformeerde toestemming kan geven aan zijn begripsvermogen aangepaste voorlichting heeft gekregen over de proef, de risico's en de voordelen ervan;

c) de uitdrukkelijke wil van een deelnemer die zich een mening kan vormen en de voorlichting kan beoordelen, om niet of niet langer aan de proef deel te nemen door de onderzoeker of, in voorkomend geval, de hoofdonderzoeker wordt gerespecteerd;

d) geen sprake is van aansporingen of financiële prikkels, met uitzondering van een vergoeding;

e) het onderzoek van essentieel belang is om de resultaten te kunnen bevestigen van klinische proeven met personen die wel hun geïnformeerde toestemming kunnen geven of van andere onderzoeksmethoden, en het direct gerelateerd is aan een klinische toestand die levensbedreigend is of de gezondheid ondermijnt, en waarin de rechtsonbekwame meerderjarige verkeert;

▼B

f) de klinische proef dusdanig is 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 gecontroleerd;

g) het protocol is aanvaard door een ethische commissie die beschikt over expertise op het gebied van de desbetreffende ziekte en de betrokken populatie of die advies heeft ingewonnen inzake de klinische, ethische en psychosociale aspecten van de desbetreffende ziekte en populatie;

h) de belangen van de patiënt altijd prevaleren boven die van de wetenschap en de samenleving;

▼C1

i) de redelijke verwachting bestaat dat de voordelen van toediening van het geneesmiddel voor onderzoek voor de patiënt in kwestie opwegen tegen de risico's of dat aan de toediening in het geheel geen risico verbonden is.

▼B

Artikel 6

Ethische commissie

1. Met het oog op de uitvoering van de 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 oordeel uit te spreken vóór het begin van elke klinische proef waarover zij is aangezocht.

3. De ethische commissie geeft haar oordeel met inachtneming van met name de volgende elementen:

a) de relevantie van de klinische proef en de opzet ervan;

b) de toereikendheid van de beoordeling van de verwachte voordelen en risico's, als omschreven in artikel 3, lid 2, onder a), en de gegrondheid van de conclusies;

c) het protocol;

d) de geschiktheid van de onderzoeker en het ondersteunend personeel;

e) het onderzoekersdossier;

f) de geschiktheid van de faciliteiten;

g) de adequaatheid en de volledigheid van de te verstrekken schriftelijke informatie en de procedure om de geïnformeerde schriftelijke toestemming vast te leggen, alsmede de motivering van onderzoek met personen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven in verband met de specifieke beperkingen van artikel 3;

h) de regelingen voor compensatie en/of schadevergoeding wanneer een proefpersoon ten gevolge van een klinische proef letsel oploopt of overlijdt;

i) verzekeringen of andere waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker en de opdrachtgever te dekken;

j) de bedragen en de eventuele wijze van beloning/vergoeding van de onderzoekers en de proefpersonen, alsmede de relevante onderdelen van iedere overeenkomst tussen de opdrachtgever en de locatie;

k) de wijze van selectie van de proefpersonen.

4. Onverminderd de bepalingen van dit artikel kan een lidstaat de voor artikel 9 aangewezen bevoegde instantie opdragen, de elementen

▼B

van de in lid 3, onder h), i), en j) van dit artikel te toetsen en daarover een oordeel uit te spreken.

Wanneer een lidstaat zich beroept op deze bepaling, brengt hij zulks ter kennis van de Commissie, de andere lidstaten en het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling.

5. De ethische commissie beschikt over een termijn van ten hoogste 60 dagen, te rekenen vanaf de ontvangst van het naar behoren opgesteld verzoek, om haar gemotiveerde oordeel aan de aanvrager en de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat mede te delen.

6. Gedurende de periode waarin het verzoek om een oordeel wordt behandeld, kan de ethische commissie slechts éénmaal om nadere informatie vragen als aanvulling op de door de aanvrager reeds verstrekte informatie. De in lid 5 bepaalde termijn wordt opgeschort totdat de ethische commissie de aanvullende informatie heeft ontvangen.

7. De in lid 5 genoemde termijn van 60 dagen kan niet worden verlengd, behalve voor proeven die betrekking hebben op geneesmiddelen voor gentherapie en somatische celtherapie, met inbegrip van xenogene celtherapie en alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten. In dit geval kan een verlenging van maximaal 30 dagen worden toegestaan. Voor deze producten kan de termijn van 90 dagen met nog eens 90 dagen worden verlengd, ingeval een groep of een comité wordt geraadpleegd overeenkomstig de regelgeving en procedures in de betrokken lidstaat. Voor xenogene celtherapie geldt geen beperking van de termijn.

Artikel 7

Een enkel oordeel

Wat gespreid uitgevoerde klinische proeven betreft die tot het grondgebied van één lidstaat beperkt zijn, leggen de lidstaten een procedure vast zodat, ongeacht het aantal ethische commissies, voor deze lidstaat één oordeel wordt gegeven.

Bij gespreid uitgevoerde klinische proeven die in meerdere lidstaten tegelijk plaatsvinden, zijn er evenveel oordelen als er lidstaten bij de klinische proef betrokken zijn.

Artikel 8

Gedetailleerde richtsnoeren

De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten en de betrokken partijen gedetailleerde richtsnoeren voor de vorm van het verzoek om oordeel van een ethische commissie en de documentatie die daarbij moet worden verstrekt, met name ten aanzien van de informatie die aan proefpersonen wordt verstrekt, en de adequate waarborgen ter bescherming van persoonlijke gegevens.

Artikel 9

Aanvang met een klinische proef

1. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om er zorg voor te dragen dat met klinische proeven wordt aangevangen volgens de procedure van dit artikel.

De opdrachtgever mag met een klinische proef niet aanvangen dan wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht en voorzover de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren heeft kenbaar gemaakt. De aan deze besluiten voorafgaande procedures mogen, afhankelijk van

▼B

hetgeen de opdrachtgever wenselijk acht, al dan niet tegelijkertijd worden gevolgd.

2. Voor hij met een klinische proef aanvangt, moet de opdrachtgever bij de bevoegde instantie van de lidstaat waar hij voornemens is een klinische proef uit te voeren, een naar behoren opgesteld verzoek om toelating indienen.

3. Indien de bevoegde instantie van de lidstaat de opdrachtgever gemotiveerde bezwaren meedeelt, kan de opdrachtgever de inhoud van het in punt 1 bedoelde verzoek eenmaal wijzigen om er de bezwaren in te verdisconteren. Wijzigt de opdrachtgever zijn verzoek niet, dan wordt het geacht te zijn afgewezen en mag de klinische proef niet beginnen.

4. De behandeling door de bevoegde instantie van lid 2 van een naar behoren opgesteld verzoek om toelating dient zo snel mogelijk te worden afgerond en mag niet langer duren dan 60 dagen. De lidstaten kunnen binnen de grenzen van hun bevoegdheid een termijn van minder dan 60 dagen vastleggen, indien dit strookt met de gebruikelijke praktijk. De bevoegde instantie kan niettemin de opdrachtgever vóór het einde van deze termijn mededelen, dat zij geen bezwaren heeft.

De in de eerste alinea genoemde termijn kan niet verder worden verlengd, behalve voor proeven met de in lid 6 bedoelde geneesmiddelen, waarvoor de termijn met maximaal 30 dagen mag worden verlengd. Voor deze producten mag de termijn van 90 dagen met nog eens 90 dagen worden verlengd, ingeval een groep of een comité wordt geraadpleegd overeenkomstig de regelgeving en procedures in de betrokken lidstaat. Voor xenogene celtherapie geldt geen beperking van de termijn.

5. Onverminderd lid 6, kan schriftelijke toelating vóór de aanvang met de klinische proeven echter wel verplicht worden gesteld, voor geneesmiddelen waarvoor geen vergunning voor het in de handel brengen in de zin van Richtlijn 65/65/EEG voorhanden is en die voorkomen in deel A van de bijlage van Verordening (EEG) nr. 2309/93, alsmede voor andere geneesmiddelen met bijzondere kenmerken, zoals geneesmiddelen waarvan het actieve bestanddeel/de actieve bestanddelen hetzij een biologisch product van menselijke of dierlijke oorsprong is/zijn, hetzij biologische bestanddelen van menselijke of dierlijke oorsprong omvat/omvatten, of waarvan de fabricage dergelijke bestanddelen vergt.

6. Schriftelijke toelating vóór de aanvang met de klinische proeven is verplicht voor geneesmiddelen voor gentherapie, somatische celtherapie met inbegrip van xenogene celtherapie, alsmede voor alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten. Er mogen geen proeven voor gentherapie worden verricht die leiden tot modificatie van de kiembaan en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.

7. De toelating wordt gegeven onverminderd de eventuele toepassing van Richtlijn 90/219/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen ([1]) en Richtlijn 90/220/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu ([2]).

8. De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren voor:

a) de vorm en de inhoud van het in lid 2 bedoelde verzoek, de bij dit verzoek in te dienen bewijsstukken inzake de kwaliteit en de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek, de toxicologische en farmacologische proeven, het protocol en de klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek, met name het onderzoekersdossier;

([1]) PB L 117 van 8.5.1990, blz. 1. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 98/81/EG (PB L 330 van 5.12.1998, blz. 13).
([2]) PB L 117 van 8.5.1990, blz. 15. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 97/35/EG van de Commissie (PB L 169 van 27.6.1997, blz. 72).

▼B

b) de vorm en de inhoud van het in artikel 10, onder a), bedoelde voorstel tot wijziging met betrekking tot substantiële wijzigingen die in het protocol worden aangebracht;

c) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd.

Artikel 10

Uitvoering van een klinische proef

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

a) na het begin van de klinische proef kan de opdrachtgever wijzigingen aanbrengen in het protocol. Indien deze wijzigingen substantieel zijn en een effect kunnen hebben op de veiligheid van de proefpersonen of kunnen leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van de proef onderbouwen, of indien deze wijzigingen anderszins significant zijn, stelt de opdrachtgever de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat of lidstaten in kennis van de redenen en de inhoud van deze wijzigingen en stelt hij de betrokken ethische commissie of de betrokken ethische commissies daarvan op de hoogte overeenkomstig de artikelen 6 en 9.

   Op basis van de elementen genoemd in artikel 6, lid 3, en overeenkomstig de bepalingen van artikel 7 spreekt de ethische commissie binnen een termijn van ten hoogste 35 dagen na de ontvangst van een naar behoren geformuleerd voorstel tot wijziging een oordeel uit. Als dit oordeel niet gunstig is, mag de opdrachtgever de voorgestelde wijziging niet ten uitvoer brengen.

   Als het oordeel van de ethische commissie wel gunstig is en als de bevoegde instanties van de lidstaten geen gemotiveerde bezwaren tegen deze substantiële wijzigingen hebben ingebracht, gaat de opdrachtgever voort met de uitvoering van de klinische proef overeenkomstig het gewijzigde protocol. In het tegenovergestelde geval houdt de opdrachtgever rekening met de bezwaren en past hij dienovereenkomstig de voorgenomen wijziging van het protocol aan, of trekt hij zijn wijzigingsvoorstel in;

b) onverminderd de bepalingen van punt a), en al naar gelang van de omstandigheden, met name nieuwe feiten in verband met het verloop van de proef of de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek die de veiligheid van de proefpersonen kunnen bedreigen, treffen de opdrachtgever en de onderzoeker dringende veiligheidsmaatregelen om de proefpersonen tegen onmiddellijk gevaar te beschermen. De opdrachtgever stelt de bevoegde instanties onverwijld van deze nieuwe feiten en van de getroffen maatregelen op de hoogte en zorgt ervoor dat de ethische commissie gelijktijdig wordt ingelicht;

c) 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 voortijdig moet worden stopgezet, bedraagt deze termijn slechts 15 dagen en moeten de redenen voor de stopzetting duidelijk worden uitgelegd.

Artikel 11

Uitwisseling van informatie

1. De lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef plaatsheeft, voeren de volgende gegevens in in een Europese database die uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde instanties van de lidstaten,

▼B

voor het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling en voor de Commissie:

a) de gegevens uit het in artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating;

b) eventuele wijzigingen van dat verzoek overeenkomstig artikel 9, lid 3;

c) eventuele wijzigingen van het protocol overeenkomstig artikel 10, onder a);

d) het gunstige oordeel van de ethische commissie;

e) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd;

f) de inspecties die hebben plaatsgevonden naar de naleving van de goede klinische praktijken.

2. Op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling of de Commissie verstrekt de bevoegde instantie waaraan het verzoek om toelating is toegestuurd, alle aanvullende inlichtingen betreffende de klinische proef in kwestie die nog niet in de Europese database zijn ingevoerd.

3. De Commissie formuleert en publiceert na overleg met de lidstaten gedetailleerde richtsnoeren aangaande welke gegevens in deze tezamen met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling beheerde Europese database moeten worden ingevoerd en aangaande de methoden van elektronische gegevensuitwisseling. Bij de opstelling van deze gedetailleerde richtsnoeren wordt rekening gehouden met de vertrouwelijkheid van de gegevens.

▼M1

4. In afwijking van lid 1 maakt het bureau de in de Europese databank opgenomen informatie over pediatrische klinische proeven ten dele openbaar, zulks overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik ([1]).

▼B

Artikel 12

Opschorting van de proef of overtredingen

1. Als een lidstaat objectieve redenen heeft om aan te nemen dat niet langer aan de voorwaarden van het in artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating wordt voldaan, of over informatie beschikt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of de wetenschappelijke basis van de klinische proef, zo kan deze lidstaat de klinische proef in kwestie opschorten of verbieden en stelt hij de opdrachtgever daarvan in kennis.

Alvorens een besluit te nemen raadpleegt de lidstaat — behalve bij imminent gevaar — de opdrachtgever en/of de onderzoeker; dit advies wordt binnen een week uitgebracht.

In dat geval stelt de betrokken bevoegde instantie de andere bevoegde instanties, de betrokken ethische commissie, het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling alsmede de Commissie onmiddellijk op de hoogte van haar beslissing om de proef op te schorten of te verbieden en van de redenen daarvoor.

2. Als een bevoegde instantie objectieve redenen heeft om aan te nemen dat de opdrachtgever, de onderzoeker of enige andere bij de proef betrokken persoon zijn verplichtingen niet langer nakomt, stelt zij hem daarvan onmiddellijk op de hoogte en geeft zij hem te kennen welke gedragslijn hij moet volgen om deze situatie te corrigeren. Zij

([1]) PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1.

▼B

stelt onmiddellijk de ethische commissie, de andere bevoegde instanties en de Commissie van deze gedragslijn op de hoogte.

Artikel 13

Vervaardiging en invoer van geneesmiddelen voor onderzoek

1. De lidstaten nemen passende maatregelen opdat voor de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek een vergunning vereist is. Om een vergunning te verkrijgen moet de aanvrager, evenals later de houder, voldoen aan eisen die ten minste gelijkwaardig zijn aan die welke worden vastgesteld volgens de procedure van artikel 21, lid 2.

2. De lidstaten nemen de nodige maatregelen om te bewerkstelligen dat de houder van de in lid 1 bedoelde vergunning te allen tijde beschikt over ten minste één bevoegde persoon die onder meer verantwoordelijk is voor het uitvoeren van de in lid 3 omschreven verplichtingen en die voldoet aan de eisen van artikel 23 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de aanpassing van de wettelijk en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ([1]).

3. De lidstaten nemen de nodige maatregelen opdat de in artikel 21 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad bedoelde bevoegde persoon, los van zijn relatie tot de fabrikant of de importeur, verantwoordelijk is — in het kader van de procedures van artikel 25 van Richtlijn 75/319/EEG — om ervoor te zorgen dat:

a) voor geneesmiddelen voor onderzoek die in de betrokken lidstaat vervaardigd zijn, iedere partij geneesmiddelen vervaardigd en gecontroleerd werd overeenkomstig de vereisten van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie van 13 juni 1991 tot vastlegging van beginselen en richtsnoeren inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor toepassing bij de mens ([2]), de productspecificatie en de volgens artikel 9, lid 2, meegedeelde informatie;

b) voor geneesmiddelen voor onderzoek die in een derde land vervaardigd zijn, iedere fabricagepartij vervaardigd en gecontroleerd werd volgens normen voor goede fabricagepraktijken die ten minste gelijkwaardig zijn aan die van Richtlijn 91/356/EEG van de Commissie, overeenkomstig de productspecificatie, en dat iedere fabricagepartij gecontroleerd werd aan de hand van de volgens artikel 9, lid 2, meegedeelde informatie;

c) voor een geneesmiddel voor onderzoek dat een uit een derde land afkomstig geneesmiddel is dat dient ter vergelijking, waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen voorhanden is, iedere fabricagepartij alle relevante analyses, tests en controles heeft ondergaan die nodig zijn om de kwaliteit ervan te bevestigen overeenkomstig de volgens artikel 9, lid 2, meegedeelde informatie, telkens wanneer de documenten waaruit blijkt dat iedere fabricagepartij vervaardigd werd volgens normen voor goede fabricagepraktijken die ten minste gelijkwaardig zijn aan bovengenoemde, niet kunnen worden overgelegd.

De gedetailleerde gegevens betreffende de elementen die moeten meewegen bij de evaluatie van de producten met het oog op vrijgifte ervan binnen de Gemeenschap worden opgenomen in de richtsnoeren voor goede fabricagepraktijken — meer bepaald in bijlage 13 daarvan —, die worden vastgesteld volgens de procedure van artikel 21, lid 2, van onderhavige richtlijn en bekendgemaakt volgens artikel 19 bis van Richtlijn 75/319/EEG.

Is aan de punten a), b), of c), voldaan, dan zijn de geneesmiddelen voor onderzoek vrijgesteld van verdere controles wanneer zij in een andere

([1]) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13. Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EG van de Raad (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22).
([2]) PB L 193 van 17.7.1991, blz. 30.

▼B

lidstaat worden ingevoerd met een door de bevoegde persoon ondertekend certificaat van vrijgifte van de partij.

4. In alle gevallen verklaart de bevoegde persoon in een register of gelijkwaardig document dat iedere fabricagepartij aan dit artikel voldoet. Dit register of gelijkwaardig document wordt bij iedere verrichting bijgesteld en is toegankelijk voor het personeel van de bevoegde instantie gedurende een in de voorschriften van de betrokken lidstaat vastgestelde periode. Deze periode is in ieder geval niet korter dan vijf jaar.

5. Eenieder die op het moment waarop deze richtlijn van toepassing wordt in de lidstaat waar hij zich bevindt, met betrekking tot geneesmiddelen voor onderzoek de werkzaamheden uitoefent van bevoegd persoon in de zin van artikel 21 van Richtlijn 75/319/EEG, maar niet voldoet aan de voorwaarden van de artikelen 23 en 24 van die richtlijn, mag deze werkzaamheden in de betrokken lidstaat blijven uitoefenen.

Artikel 14

Etikettering

Op de buitenverpakking of, bij ontbreken daarvan, op de primaire verpakking van geneesmiddelen voor onderzoek worden, in ten minste de officiële taal of talen van de lidstaat, de gegevens vermeld die door de Commissie worden gepubliceerd in de gids inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen voor onderzoek, vastgesteld overeenkomstig artikel 19 bis van Richtlijn 75/319/EEG.

Voorts worden in deze gids aangepaste bepalingen vastgelegd met betrekking tot het etiketteren van geneesmiddelen voor onderzoek die bestemd zijn voor klinische proeven:

— waarvan de opzet geen bijzondere fabricagemethoden of verpakking vergt; en

— die worden uitgevoerd met geneesmiddelen waarvoor in de bij het onderzoek betrokken lidstaten een vergunning voor het in de handel brengen in de zin van Richtlijn 65/65/EEG voorhanden is, en die vervaardigd of ingevoerd zijn overeenkomstig Richtlijn 75/319/EEG;

— waarbij de deelnemende patiënten dezelfde kenmerken vertonen als patiënten voor wie de indicatie geldt die in hogerbedoelde vergunning is aangegeven.

Artikel 15

Toetsing van de overeenstemming met de goede klinische praktijken en de goede fabricagepraktijken van geneesmiddelen voor onderzoek

1. Voor de toetsing van de naleving van de bepalingen inzake goede klinische praktijken en goede fabricagepraktijken wijzen de lidstaten inspecteurs aan om de voor de uitvoering van de klinische proef relevante plaatsen te inspecteren, met name: de locatie of locaties waar de klinische proef wordt uitgevoerd, de locatie waar het geneesmiddel voor onderzoek wordt vervaardigd, de voor de klinische proef gebruikte analyselaboratoria en/of de gebouwen van de opdrachtgever.

De bevoegde instantie van de betrokken lidstaat waakt over de uitvoering van de inspecties en stelt het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling op de hoogte; de inspecties worden verricht namens de Gemeenschap en de resultaten ervan worden door alle andere lidstaten erkend. Het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling verzorgt de coördinatie van de inspecties, in het kader van zijn bevoegdheden krachtens Verordening (EG) nr. 2309/93. Een lidstaat kan hierbij een andere lidstaat om bijstand verzoeken.

▼B

2. In aansluiting op een inspectie wordt een inspectieverslag opgesteld. Dit moet ter beschikking van de opdrachtgever worden gehouden, met inachtneming van de bescherming van vertrouwelijke gegevens. Het verslag kan, op een met redenen omkleed verzoek, aan de andere lidstaten, de ethische commissie en aan het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling ter beschikking worden gesteld.

3. De Commissie kan, op verzoek van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, in het kader van zijn bevoegdheden krachtens Verordening (EG) nr. 2309/93, of van een betrokken lidstaat, en na raadpleging van de betrokken lidstaten, om een nieuwe inspectie verzoeken, indien bij de toetsing van de overeenstemming met deze richtlijn verschillen tussen de lidstaten aan het licht treden.

4. Met inachtneming van eventuele regelingen tussen de Gemeenschap en derde landen kan de Commissie — op een met redenen omkleed verzoek van een lidstaat of op eigen initiatief — dan wel een lidstaat, voorstellen 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 gekwalificeerde inspecteurs uit de Gemeenschap uitgevoerd.

5. De gedetailleerde richtsnoeren betreffende de documentatie in verband met de klinische proef, die het permanente dossier van de proef vormt, de archiveringsmethoden, de kwalificatie van de inspecteurs en de inspectieprocedures voor de toetsing van de overeenstemming van de klinische proef met deze richtlijn, worden vastgesteld en herzien volgens de procedure van artikel 21, lid 2.

Artikel 16

Rapportage van ongewenste voorvallen

1. De onderzoeker rapporteert alle ernstige ongewenste voorvallen onmiddellijk aan de opdrachtgever, behalve wanneer het gaat om ernstige ongewenste voorvallen waarover volgens het protocol of het onderzoekersdossier geen onmiddellijke rapportage is vereist. De onmiddellijke rapportage wordt gevolgd door gedetailleerde schriftelijke rapporten. In het eerste rapport en in de latere rapporten worden de proefpersonen aangeduid met een codenummer.

2. Ongewenste voorvallen en/of abnormale laboratoriumwaarden die volgens het protocol voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn, worden volgens de rapportageverplichtingen en binnen de in het protocol vermelde termijn aan de opdrachtgever gerapporteerd.

3. Over gerapporteerde sterfgevallen verstrekt de onderzoeker aan de opdrachtgever en aan de ethische commissie alle gevraagde aanvullende informatie.

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

Artikel 17

Rapportage van ernstige bijwerkingen

1. a) De opdrachtgever zorgt ervoor dat alle relevante informatie over vermoedens van 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 bevoegde instanties van alle betrokken lidstaten, alsmede aan de ethische commissie, in elk geval uiterlijk zeven dagen nadat de opdrachtgever van het geval kennis heeft

▼B

gekregen, en dat relevante informatie over de nasleep daarvan vervolgens binnen nog eens acht dagen wordt meegedeeld.

b) Alle vermoedens van andere onverwachte ernstige bijwerkingen worden zo spoedig mogelijk aan de betrokken bevoegde instanties, alsmede aan de betrokken ethische commissie gerapporteerd, maar uiterlijk binnen 15 dagen nadat de opdrachtgever er voor het eerst van op de hoogte is gesteld.

c) Elke lidstaat zorgt ervoor dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij in kennis is gesteld, worden geregistreerd.

d) De opdrachtgever informeert ook de andere onderzoekers.

2. Tijdens de gehele duur van de klinische proef verstrekt de opdrachtgever de lidstaten op het grondgebied waarvan de klinische proef wordt uitgevoerd, alsmede de ethische commissie, eenmaal per jaar een lijst van alle vermoedens van ernstige bijwerkingen die zich in die periode hebben voorgedaan en een rapport betreffende de veiligheid van de proefpersonen.

3. a) Elke lidstaat zorgt ervoor, dat alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen van een geneesmiddel voor onderzoek waarvan hij in kennis is gesteld, onverwijld worden opgeslagen in een Europese databank die overeenkomstig artikel 11, lid 1, uitsluitend toegankelijk is voor de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, voor het Bureau en voor de Commissie.

b) De door de opdrachtgever gerapporteerde informatie wordt door het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling aan de bevoegde instanties van de lidstaten ter beschikking gesteld.

Artikel 18

Richtsnoeren voor de verslagen

In overleg met het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling, de lidstaten en de betrokken partijen formuleert en publiceert de Commissie gedetailleerde richtsnoeren voor de opstelling, de verificatie en de indiening van de verslagen over ongewenste voorvallen/bijwerkingen, alsmede de wijze van decodering betreffende onverwachte ernstige bijwerkingen.

Artikel 19

Algemene bepalingen

Deze richtlijn laat de wettelijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid van de opdrachtgever en de onderzoeker onverlet. Te dien einde moet de opdrachtgever of een wettelijk vertegenwoordiger van de opdrachtgever op het grondgebied van de Gemeenschap gevestigd zijn.

De geneesmiddelen voor onderzoek en in voorkomend geval de hulpmiddelen voor hun toediening, worden door de opdrachtgever gratis ter beschikking gesteld, tenzij de lidstaten precieze voorwaarden hebben vastgesteld voor uitzonderingsgevallen.

De lidstaten delen de Commissie de voorwaarden mee die zij eventueel hebben vastgesteld.

▼B

Artikel 20

Aanpassing aan de vooruitgang van wetenschap en techniek

Deze richtlijn wordt aangepast aan de vooruitgang van wetenschap en techniek volgens de procedure van artikel 21, lid 2.

Artikel 21

Comité

1. De Commissie wordt bijgestaan door het comité voor de aanpassing aan de technische vooruitgang van de richtlijnen voor de opheffing van de technische handelsbelemmeringen in de sector van de farmaceutische specialiteiten, ingesteld bij artikel 2 ter van Richtlijn 75/318/EEG (hierna „het Comité").

2. Wanneer naar dit lid wordt verwezen, zijn de artikelen 5 en 7 van Besluit 1999/468/EG van toepassing, met inachtneming van het bepaalde in artikel 8 van dat besluit.

De in artikel 5, lid 6, van Besluit 1999/468/EG bedoelde termijn wordt vastgesteld op 3 maanden.

3. Het Comité stelt zijn reglement van orde vast.

Artikel 22

Toepassing

1. Vóór 1 mei 2003 nemen de lidstaten de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen aan om aan deze richtlijn te voldoen en maken zij die bepalingen bekend. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Zij passen deze bepalingen toe uiterlijk met ingang van 1 mei 2004.

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.

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

Artikel 23

Inwerkingtreding

Deze richtlijn treedt in werking op de dag van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Artikel 24

Adressaten

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.