Onderstaande tekst dient louter ter informatie en is juridisch niet bindend. De EU-instellingen zijn niet aansprakelijk voor de inhoud. Alleen de besluiten die zijn gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie (te raadplegen in EUR-Lex) zijn authentiek. Deze officiële versies zijn rechtstreeks toegankelijk via de links in dit document

►B VERORDENING (EU) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 16 april 2014

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

(Voor de EER relevante tekst)

(PB L 158 van 27.5.2014, blz. 1)

Gewijzigd bij:

		Publicatieblad		
		nr.	blz.	datum
►M1	Verordening (EU) 2022/641 van het Europees Parlement en de Raad van 12 april 2022	L 118	1	20.4.2022

Gerectificeerd bij:

►C1 Rectificatie PB L 311 van 17.11.2016, blz. 25 (536/2014)

▼B

VERORDENING (EU) Nr. 536/2014 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

van 16 april 2014

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

(Voor de EER relevante tekst)

HOOFDSTUK I

ALGEMENE BEPALINGEN

Artikel 1

Toepassingsgebied

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

Zij is niet van toepassing op studies zonder interventie.

Artikel 2

Definities

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

2. Voor de toepassing van deze verordening zijn daarnaast ook de volgende definities van toepassing:

1. „klinische studie”: onderzoek bij de mens dat bedoeld is om:

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

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

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

   teneinde de veiligheid en/of werkzaamheid van die geneesmiddelen vast te stellen;

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

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

▼B

b) het besluit om de geneesmiddelen voor onderzoek voor te schrijven, wordt genomen samen met het besluit om de proefpersoon in de klinische studie op te nemen, of

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

3. „klinische proef met beperkte interventie”: een klinische proef die aan alle volgende voorwaarden voldoet:

a) de geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, zijn toegelaten;

b) volgens het protocol van de klinische proef,

i) worden de geneesmiddelen voor onderzoek overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikt, of

ii) is het gebruik van geneesmiddelen voor onderzoek op bewijs gebaseerd en wordt het gestaafd door gepubliceerd wetenschappelijk bewijs inzake de veiligheid en werkzaamheid van die geneesmiddelen voor onderzoek in een of meer van de betrokken lidstaten, en

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

4. „studie zonder interventie”: een klinische studie die geen klinische proef is;

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

6. „normale klinische praktijk”: de behandeling die gewoonlijk wordt toegepast om een ziekte of aandoening te behandelen, te voorkomen of te diagnosticeren;

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

8. „auxiliair geneesmiddel”: een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behoeften van een klinische proef als beschreven in het protocol, maar niet als geneesmiddel voor onderzoek;

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

([1]) Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

▼B

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

11. „ethische commissie”: een onafhankelijk orgaan dat in een lidstaat is gevestigd overeenkomstig het nationaal recht van die betrokken lidstaat en dat de bevoegdheid heeft om oordelen te geven voor de doeleinden van deze verordening, rekening houdend met de opvattingen van leken, met name patiënten en patiëntenorganisaties;

12. „betrokken lidstaat”: de lidstaat waar een aanvraag tot toelating van een klinische proef of voor een substantiële wijziging overeenkomstig de hoofdstukken II en III is ingediend;

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

14. „opdrachtgever”: een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het beginnen, voor het beheer en voor het opzetten van de financiering van de klinische proef;

15. „onderzoeker”: een persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van een klinische proef op een klinische proeflocatie;

16. „hoofdonderzoeker”: een onderzoeker die verantwoordelijk is voor een team van onderzoekers die belast zijn met de uitvoering van een klinische proef op een klinische proeflocatie;

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

18. „minderjarige”: een proefpersoon die volgens het recht van de betrokken lidstaat jonger is dan de leeftijd waarop men wettelijk bevoegd is geïnformeerde toestemming te geven;

19. „wilsonbekwame proefpersoon”: een proefpersoon die om redenen andere dan de leeftijd waarop men wettelijk bekwaam is om geïnformeerde toestemming te geven, volgens het recht van de betrokken lidstaat niet in staat is geïnformeerde toestemming te geven;

20. „wettelijke vertegenwoordiger”: een natuurlijke persoon, rechtspersoon, instantie of orgaan die of dat volgens het recht van de betrokken lidstaat bevoegd is om geïnformeerde toestemming te geven namens een wilsonbekwame of minderjarige proefpersoon;

21. „geïnformeerde toestemming”: de vrije en vrijwillige wilsuiting door een proefpersoon bereid te zijn aan een bepaalde klinische proef deel te nemen, nadat hij naar behoren in kennis is gesteld

▼B

van alle aspecten van de klinische proef die van belang zijn voor zijn beslissing om deel te nemen of, in geval van minderjarigen en wilsonbekwame proefpersonen, een toestemming of akkoord van hun wettelijke vertegenwoordiger om hen aan de klinische proef te laten deelnemen;

22. „protocol”: een document waarin de doelstellingen, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een klinische proef worden beschreven. De term „protocol” bestrijkt tevens latere versies van het protocol en wijzigingen daarvan;

23. „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;

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

25. „start van een klinische proef”: tenzij anders gedefinieerd in het protocol, de eerste handeling om een potentiële proefpersoon aan te werven voor een specifieke klinische proef;

26. „eind van een klinische proef”: het laatste bezoek van de laatste proefpersoon, of op een later tijdstip als gedefinieerd in het protocol;

27. „voortijdige beëindiging van een klinische proef”: de voortijdige beëindiging van een klinische proef om eender welke reden voordat er aan de in het protocol gespecificeerde voorwaarden is voldaan;

28. „tijdelijke stopzetting van een klinische proef”: een niet in het protocol voorziene onderbreking van de uitvoering van een klinische proef door de opdrachtgever, waarbij de opdrachtgever het voornemen heeft de proef te hervatten;

29. „schorsing van een klinische proef”: onderbreking van de uitvoering van een klinische proef door een lidstaat;

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

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

32. „ongewenst voorval”: een schadelijk medisch verschijnsel bij een proefpersoon aan wie een geneesmiddel wordt toegediend, welk verschijnsel niet noodzakelijk een oorzakelijk verband met die behandeling heeft;

▼B

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

34. „onverwachte ernstige bijwerking”: een ernstige bijwerking waarvan de aard, ernst of uitkomst niet overeenkomt met de referentieinformatie over de veiligheid;

35. „klinisch onderzoeksrapport”: een rapport over een klinische proef, gepresenteerd in een gemakkelijk doorzoekbare indeling en opgesteld overeenkomstig bijlage I, deel I, module 5, bij Richtlijn 2001/83/EG en ingediend in een aanvraagdossier voor het verkrijgen van een vergunning voor het op de markt brengen.

3. Voor de toepassing van deze verordening worden proefpersonen die onder de definities van zowel „minderjarige” als „wilsonbekwame proefpersoon” vallen, geacht wilsonbekwame proefpersonen te zijn.

Artikel 3

Algemeen beginsel

Een klinische proef mag alleen worden uitgevoerd als:

a) de rechten, de veiligheid, de waardigheid en het welzijn van de proefpersonen zijn beschermd en voorrang hebben op alle andere belangen, en

b) de proef is opgezet om betrouwbare en robuuste gegevens te genereren.

HOOFDSTUK II

TOELATINGSPROCEDURE VOOR EEN KLINISCHE PROEF

Artikel 4

Voorafgaande toelating

Voor een klinische proef is een wetenschappelijke en ethische toetsing en toelating overeenkomstig deze verordening vereist.

De ethische toetsing wordt verricht door een ethische commissie overeenkomstig het nationaal recht van de betrokken lidstaat. De toetsing door de ethische commissie kan betrekking hebben op aspecten die verband houden met deel I van het beoordelingsrapport voor de toelating van een klinische proef als bedoeld in artikel 6 en met deel II van het beoordelingsrapport overeenkomstig artikel 7, naar gelang de betrokken lidstaat.

De lidstaten zien erop toe dat de termijnen en procedures voor de toetsing door de ethische commissies verenigbaar zijn met de termijnen en procedures als bedoeld in deze verordening voor de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef.

▼B

Artikel 5

Indiening van een aanvraag

1. Om toelating te verkrijgen, dient de opdrachtgever een aanvraagdossier bij de beoogde betrokken lidstaten in via het in artikel 80 bedoelde portaal (het „EU-portaal”).

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

Als een betrokken lidstaat die niet de voorgestelde rapporterende lidstaat is, bereid is de rapporterende lidstaat te zijn of wanneer de voorgestelde lidstaat niet de rapporterende lidstaat wenst te zijn, worden alle betrokken lidstaten hiervan uiterlijk drie dagen na de indiening van het aanvraagdossier via het EU-portaal in kennis gesteld.

Als slechts een betrokken lidstaat bereid is de rapporterende lidstaat te zijn of als er slechts een lidstaat betrokken is bij de klinische proef, is die lidstaat de rapporterende lidstaat.

Als er geen enkele betrokken lidstaat bereid is om de rapporterende lidstaat te zijn of als er meerdere betrokken lidstaten bereid zijn de rapporterende lidstaat te zijn, wordt de rapporterende lidstaat geselecteerd op grond van overeenstemming tussen de betrokken lidstaten, waarbij rekening wordt gehouden met de aanbevelingen als bedoeld in artikel 85, lid 2, onder c).

Als er geen overeenstemming wordt bereikt tussen de betrokken lidstaten, is de voorgestelde lidstaat de rapporterende lidstaat.

De rapporterende lidstaat stelt de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten er binnen zes dagen na de indiening van het aanvraagdossier via het EU-portaal van in kennis dat hij de rapporterende lidstaat is.

2. De opdrachtgever stelt, bij de aanvraag voor een klinische proef met beperkte interventie waarbij het geneesmiddel voor onderzoek niet wordt gebruikt overeenkomstig de voorwaarden in de vergunning voor het in de handel brengen, maar het gebruik van dat middel op bewijs gebaseerde is en gestaafd wordt door wetenschappelijk bewijs inzake veiligheid en werkzaamheid van dat middel, een van de betrokken lidstaten, waar het gebruik ervan op bewijs gebaseerd is, als rapporterende lidstaat voor.

3. Binnen tien dagen na de indiening van het aanvraagdossier valideert de rapporterende lidstaat de aanvraag, waarbij rekening wordt gehouden met de op- en aanmerkingen van de andere betrokken lidstaten en stelt hij de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van het volgende:

a) of de klinische proef die wordt aangevraagd onder het toepassingsgebied van deze verordening valt;

b) of het aanvraagdossier overeenkomstig bijlage I volledig is.

De betrokken lidstaten kunnen binnen zeven dagen na de indiening van het aanvraagdossier eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de validering van het aanvraagdossier meedelen aan de rapporterende lidstaat.

▼B

4. Als de rapporterende lidstaat niet binnen de in lid 3, eerste alinea, vermelde termijn de vereiste kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aangevraagde klinische proef geacht onder het toepassingsgebied van deze verordening te vallen en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

5. Als de rapporterende lidstaat, rekening houdend met de op- en aanmerkingen van de andere betrokken lidstaten, vaststelt dat het aanvraagdossier niet volledig is, of dat de aangevraagde klinische proef niet onder het toepassingsgebied van deze verordening valt, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste tien dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen kan maken op de aanvraag of het aanvraagdossier kan vervolledigen via het EU-portaal.

De rapporterende lidstaat stelt de opdrachtgever binnen vijf dagen na ontvangst van de opmerkingen of het vervolledigde aanvraagdossier in kennis van het feit of de aanvraag voldoet aan de vereisten in lid 3, eerste alinea, onder a) en b).

Indien de rapporterende lidstaat niet binnen de in de tweede alinea vermelde termijn de voorgeschreven kennisgevingen aan de opdrachtgever heeft gedaan, wordt de aangevraagde klinische proef geacht onder het toepassingsgebied van deze verordening te vallen en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

Indien de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of het aanvraagdossier vervolledigt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in alle betrokken lidstaten.

6. Voor de toepassing van dit hoofdstuk geldt de datum waarop de kennisgevingen overeenkomstig de leden 3 of 5 aan de opdrachtgever worden gedaan als valideringsdatum van de aanvraag. Als geen kennisgevingen aan de opdrachtgever worden gedaan, geldt de laatste dag van de in de leden 3 en 5 respectievelijk bedoelde termijnen als valideringsdatum.

Artikel 6

Beoordelingsrapport — aspecten die onder deel I vallen

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

a) of de klinische proef een klinische proef met beperkte interventie is, indien beweerd door de opdrachtgever.

b) de naleving van hoofdstuk V ten aanzien van:

i) de verwachte therapeutische en volksgezondheidsvoordelen, rekening houdend met alle volgende punten:

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

— de relevantie van de klinische proef, met name of de groepen proefpersonen die aan de klinische proef deelnemen representatief zijn voor de te behandelen populatie, of — indien dat niet het geval is, — een toelichting en motivering worden gegeven overeenkomstig bijlage I bij deze verordening, punt 17, onder y), en rekening houdend met de laatste

▼B

stand van de wetenschappelijke kennis en met de vraag of de klinische proef is aanbevolen of opgelegd door de regelgevende autoriteiten die met de beoordeling en de verlening van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn belast, en waar van toepassing, met een advies van de pediatrische commissie over een plan voor pediatrisch onderzoek, overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad ([1]);

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

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

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

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

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

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

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

d) de naleving van de etiketteringsvoorschriften in hoofdstuk X;

e) de volledigheid en geschiktheid van het onderzoekersdossier.

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

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

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

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

([1]) Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 378 van 27.11.2006, blz. 1).

▼B

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

4. De rapporterende lidstaat dient, via het EU-portaal, binnen 45 dagen na de valideringsdatum, het definitieve deel I van het beoordelingsrapport, met inbegrip van zijn conclusie, bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten in.

5. Voor klinische proeven waarbij meerdere lidstaten zijn betrokken bestaat de beoordelingsprocedure uit drie fasen:

a) een initiële beoordeling die binnen 26 dagen na de valideringsdatum door de rapporterende lidstaat wordt verricht;

b) een gecoördineerde beoordeling die binnen twaalf dagen na het einde van de initiële beoordeling wordt verricht, en waarbij alle betrokken lidstaten worden betrokken;

c) een geconsolideerde beoordeling die binnen zeven dagen na het einde van de gecoördineerde beoordeling door de rapporterende lidstaat wordt verricht.

Tijdens de initiële beoordeling stelt de rapporterende lidstaat een ontwerp-deel I van het beoordelingsrapport op en doet dit toekomen aan alle andere betrokken lidstaten.

Tijdens de gecoördineerde beoordeling beoordelen alle betrokken lidstaten gezamenlijk de aanvraag op basis van ontwerp-deel I van het beoordelingsrapport en delen zij eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de aanvraag.

Tijdens de geconsolideerde beoordeling houdt de rapporterende lidstaat terdege rekening met de op- en aanmerkingen van de andere betrokken lidstaten bij het opstellen van het definitieve deel I en houdt hij bij wat er mee is gedaan. De rapporterende lidstaat dient het definitieve deel I van het beoordelingsrapport binnen de in lid 4 bedoelde termijn in bij de opdrachtgever en alle andere betrokken lidstaten.

6. Voor de toepassing van dit hoofdstuk geldt de datum waarop het definitieve deel I van het beoordelingsrapport bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten wordt ingediend door de rapporterende lidstaat als rapporteringsdatum.

7. De rapporterende lidstaat mag tevens de in lid 4 bedoelde termijn met nog eens 50 dagen verlengen, ingeval van klinische proeven waarbij er een geneesmiddel voor onderzoek voor geavanceerde therapie betrokken is of een geneesmiddel als gedefinieerd in punt 1 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 726/2004, ten behoeve van raadpleging van deskundigen. In een dergelijk geval is de in de leden 5 en 8 van dit artikel bedoelde termijn van overeenkomstige toepassing.

8. Tussen de validerings- en rapporteringsdatum mag alleen de rapporterende lidstaat de opdrachtgever verzoeken aanvullende informatie in het licht van de in lid 5 bedoelde op- en aanmerkingen te verstrekken.

Teneinde het verkrijgen en beoordelen van deze aanvullende informatie van de opdrachtgever overeenkomstig de derde en vierde alinea, kan de rapporterende lidstaat de in lid 4 bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de rapporterende lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na de ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

▼B

Na ontvangst van de aanvullende informatie, beoordelen de betrokken lidstaten gezamenlijk de aanvullende informatie die door de opdrachtgever is verstrekt samen met de oorspronkelijke aanvraag en bespreken zij eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de aanvraag. De gecoördineerde beoordeling wordt binnen hoogstens twaalf dagen na de ontvangst van de aanvullende informatie verricht en de verdere consolidatie vindt binnen ten hoogste zeven dagen na het einde van de gecoördineerde beoordeling plaats. De rapporterende lidstaat houdt terdege rekening met de op- en aanmerkingen van de betrokken lidstaten bij het opstellen van het definitieve deel I en houdt bij wat met die op- en aanmerkingen is gedaan.

Indien de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de derde alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht in alle betrokken lidstaten te zijn vervallen.

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

Artikel 7

Beoordelingsrapport — aspecten die onder deel II vallen

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

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

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

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

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

e) de naleving van artikel 49;

f) de naleving van artikel 50;

g) de naleving van artikel 76;

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

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

2. Elke betrokken lidstaat voltooit zijn beoordeling binnen 45 dagen na de valideringsdatum en doet deel II van het beoordelingsrapport, met inbegrip van de conclusie, via het EU-portaal toekomen aan de opdrachtgever.

Iedere betrokken lidstaat kan de opdrachtgever alleen binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken aanvullende informatie over de in lid 1 bedoelde aspecten te verstrekken.

3. Om de in lid 2, tweede alinea, bedoelde aanvullende informatie van de opdrachtgever te verkrijgen en te beoordelen kan de betrokken lidstaat overeenkomstig de tweede en de derde alinea de in de lid 2, eerste alinea, bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

▼B

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de betrokken lidstaat gestelde termijn die de twaalf dagen na de ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, voltooit de betrokken lidstaat de beoordeling binnen hoogstens 19 dagen.

Indien de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de tweede alinea door de lidstaat gestelde vastgestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in die betrokken lidstaat.

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

Artikel 8

Besluit over de klinische proef

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

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

Een toelating van een klinische proef onder voorwaarden is beperkt tot voorwaarden waaraan gezien hun aard niet kan worden voldaan op het tijdstip van die toelating.

2. Indien de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport is dat de uitvoering van de klinische proef aanvaardbaar is of onder specifieke voorwaarden aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie te zijn van de betrokken lidstaat.

Onverminderd de eerste alinea kan een betrokken lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport:

a) wanneer de lidstaat van mening is dat deelname aan de klinische proef ertoe zou leiden dat een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;

b) een inbreuk op het nationaal recht als bedoeld in artikel 90;

c) overwegingen op het gebied van de veiligheid en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens ingediend overeenkomstig artikel 6, lid 5 of 8.

Indien een betrokken lidstaat op grond van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit, samen een uitvoerige motivering, via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee.

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

▼B

4. Een betrokken lidstaat weigert om een klinische proef toe te laten als hij niet instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport op een van de gronden als bedoeld in de tweede alinea van lid 2, of als hij op naar behoren gemotiveerde gronden van mening is dat er niet wordt voldaan aan de in deel II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten of wanneer een ethische commissie een negatief oordeel heeft afgegeven dat overeenkomstig het recht van de betrokken lidstaat, geldig is voor die gehele lidstaat. Die lidstaat voorziet in een beroepsprocedure tegen een dergelijke weigering.

5. Indien de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport inhoudt de klinische proef niet aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie te zijn van alle betrokken lidstaten.

6. Indien de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 1 bedoelde relevante termijnen in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie over deel I van het beoordelingsrapport geacht het besluit te zijn van de betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de klinische proef.

7. Na de rapporteringsdatum mogen de betrokken lidstaten de opdrachtgever niet meer verzoeken nadere informatie over de aspecten in deel I van het beoordelingsrapport te verstrekken.

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

9. Indien binnen twee jaar na de datum van toelating geen enkel proefpersoon is opgenomen in de klinische proef in een betrokken lidstaat, verstrijkt de toelating in die betrokken lidstaat tenzij op verzoek van de opdrachtgever een verlenging is goedgekeurd overeenkomstig de procedure bedoeld in hoofdstuk III.

Artikel 9

Personen die de aanvraag beoordelen

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

Om de onafhankelijkheid en transparantie te waarborgen zorgen de lidstaten ervoor dat personen die de in de delen I en II van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten aannemen en beoordelen, geen financiële of persoonlijke belangen hebben die van invloed zouden kunnen zijn op hun onpartijdigheid. Deze personen verstrekken jaarlijks een verklaring omtrent hun financiële belangen.

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

3. Ten minste één leek deel neemt aan de beoordeling.

▼B

Artikel 10

Specifieke aandacht voor kwetsbare bevolkingsgroepen

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

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

3. Als de proefpersonen zwangere of borstvoeding gevende vrouwen zijn, moet er specifieke aandacht worden besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van een klinische proef op grond van de deskundigheid betreffende de specifieke aandoening en de populatie waarvoor de proefpersoon representatief is.

4. Als de klinische proef volgens het protocol voorziet in de deelname van specifieke groepen of subgroepen van proefpersonen, moet waar nodig, specifieke aandacht worden besteed aan de beoordeling van de aanvraag tot toelating van die klinische proef op grond van de deskundigheid op het gebied van de populatie waarvoor de proefpersoon representatief is.

5. Bij aanvragen tot toelating van een in artikel 35 bedoelde klinische proef wordt specifieke aandacht besteed aan de omstandigheden waaronder de klinische proef wordt uitgevoerd.

Artikel 11

Indiening en beoordeling van aanvragen die beperkt zijn tot de aspecten die onder deel I of deel II van het beoordelingsrapport vallen

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

Na de kennisgeving van de conclusie over de aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen, kan de opdrachtgever binnen twee jaar een aanvraag tot toelating indienen die beperkt is tot de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen. In die aanvraag verklaart de opdrachtgever dat hij zich niet bewust is van nieuwe substantiële wetenschappelijke informatie die iets zou afdoen aan de geldigheid van een onderdeel dat in de aanvraag met betrekking tot de in deel I van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten is ingediend. In dat geval wordt de aanvraag overeenkomstig artikel 7 beoordeeld en doet de betrokken lidstaat overeenkomstig artikel 8 kennisgeving van zijn besluit over de klinische proef. In de lidstaat waar de opdrachtgever niet binnen twee jaar een aanvraag tot toelating indient die beperkt is tot de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen, wordt de aanvraag met betrekking tot de in deel I van het beoordelingsrapport bedoelde aspecten geacht te zijn vervallen.

▼B

Artikel 12

Intrekking

De opdrachtgever kan de aanvraag tot de rapporteringsdatum op ieder moment intrekken. In dat geval kan de aanvraag alleen voor alle betrokken lidstaten worden ingetrokken. De redenen van de intrekking moeten worden medegedeeld via het EU-portaal.

Artikel 13

Herindiening

Dit hoofdstuk doet geen afbreuk aan de mogelijkheid voor de opdrachtgever om, nadat geweigerd is toelating te verlenen of na intrekking van een aanvraag, opnieuw een aanvraag tot toelating bij een of meer beoogde betrokken lidstaten in te dienen. Een dergelijke aanvraag wordt geacht een nieuwe aanvraag tot toelating van een andere klinische proef te zijn.

Artikel 14

Latere toevoeging van een betrokken lidstaat

1. Indien de opdrachtgever een toegelaten klinische proef wenst uit te breiden tot een andere lidstaat („betrokken bijkomende lidstaat"), dient hij via het EU-portaal een aanvraagdossier bij die lidstaat in.

Het aanvraagdossier kan pas na de kennisgevingsdatum van het oorspronkelijke toelatingsbesluit worden ingediend.

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

3. De betrokken bijkomende lidstaat stelt de opdrachtgever er binnen 52 dagen na de indiening van het in lid 1 bedoelde aanvraagdossier door middel van één besluit via het EU-portaal van in kennis of de klinische proef wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd:

Een toelating van een klinische proef onder voorwaarden is beperkt tot voorwaarden waaraan gezien hun aard niet kan worden voldaan op het tijdstip van die toelating.

4. Indien de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport is dat de uitvoering van de klinische proef aanvaardbaar is of onder specifieke voorwaarden aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie van de betrokken bijkomende lidstaat te zijn.

Onverminderd de eerste alinea kan een betrokken bijkomende lidstaat alleen om de volgende redenen niet instemmen met de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport:

a) wanneer de lidstaat van mening is dat deelname aan de klinische proef ertoe zou leiden dat een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;

b) een inbreuk op het nationaal recht als bedoeld in artikel 90;

c) overwegingen op het gebied van de veiligheid en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens ingediend overeenkomstig de leden 5 of 6.

Indien een betrokken bijkomende lidstaat op grond van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering verstrekt.

▼B

5. Tussen de datum waarop de in lid 1 bedoelde aanvraag wordt ingediend en vijf dagen na het verstrijken van de in lid 3 bedoelde termijn mag de betrokken bijkomende lidstaat alle overwegingen die voor de aanvraag van belang zijn, aan de rapporterende lidstaat en de andere betrokken lidstaten meedelen via het EU-portaal.

6. Alleen de rapporterende lidstaat mag de opdrachtgever tussen de datum waarop het in lid 1 bedoelde aanvraagdossier wordt ingediend en het verstrijken van de in lid 3 bedoelde termijn verzoeken aanvullende informatie betreffende deel I van het beoordelingsrapport te verstrekken, rekening houdend met de in lid 5 bedoelde overwegingen.

Met het oog op het verkrijgen en beoordelen van deze aanvullende informatie van de opdrachtgever overeenkomstig de derde en vierde alinea, kan de rapporterende lidstaat de in de eerste alinea van lid 3 bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de rapporterende lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, beoordeelt de betrokken bijkomende lidstaat samen met alle overige betrokken lidstaten gezamenlijk de aanvullende informatie die door de opdrachtgever is verstrekt samen met de oorspronkelijke aanvraag en bespreken zij eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de aanvraag. De gecoördineerde beoordeling wordt binnen hoogstens twaalf dagen na de ontvangst van de aanvullende informatie verricht en de verdere consolidatie vindt binnen hoogstens zeven dagen na het einde van de gecoördineerde beoordeling plaats. De rapporterende lidstaat houdt terdege rekening met de op- en aanmerkingen van de betrokken lidstaten en houdt bij wat ermee is gedaan.

Indien de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de derde alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in de betrokken bijkomende lidstaat.

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

7. De betrokken bijkomende lidstaat beoordeelt, voor zijn eigen grondgebied, binnen de in lid 3 bedoelde termijn de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen en doet deel II van het beoordelingsrapport, met inbegrip van de conclusie, via het EU-portaal toekomen aan de opdrachtgever. Binnen deze termijn kan hij de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken aanvullende informatie te verstrekken op de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen, voor zover het zijn grondgebied betreft.

8. Om de in lid 7 bedoelde aanvullende informatie van de opdrachtgever te verkrijgen en te beoordelen kan de betrokken bijkomende lidstaat overeenkomstig de tweede en derde alinea de in lid 7 bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de betrokken bijkomende lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, voltooit de betrokken lidstaat de beoordeling binnen hoogstens 19 dagen.

▼B

Indien de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de tweede alinea door de betrokken bijkomende lidstaat gestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen. in die betrokken bijkomende lidstaat.

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

9. Indien de klinische proef inzake de aspecten in deel I van het beoordelingsrapport aanvaardbaar is of onder voorwaarden aanvaardbaar is, vermeldt de betrokken bijkomende lidstaat zijn conclusie over deel II van het beoordelingsrapport in zijn besluit.

10. De betrokken aanvullende lidstaat weigert om de klinische proef toe te laten als hij niet instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport op gronden als bedoeld in de tweede alinea van lid 4, of als hij op naar behoren gemotiveerde gronden van mening is dat er niet wordt voldaan aan de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen of wanneer een ethische commissie een negatief oordeel heeft afgegeven dat overeenkomstig het nationaal recht van de betrokken bijkomende lidstaat geldig is voor die gehele bijkomende lidstaat. De betrokken aanvullende lidstaat voorziet in een beroepsprocedure tegen een dergelijke weigering.

11. Indien de betrokken aanvullende lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 3 bedoelde termijn in kennis heeft gesteld van zijn besluit, of ingeval die termijn werd verlengd overeenkomstig de leden 6 of 8, indien die betrokken bijkomende lidstaat de opdrachtgever niet binnen de verlengde termijn in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie over deel I van het beoordelingsrapport geacht het besluit te zijn van de betrokken bijkomende lidstaat over de aanvraag tot toelating van de klinische proef.

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

HOOFDSTUK III

TOELATINGSPROCEDURE VOOR EEN SUBSTANTIËLE WIJZIGING VAN EEN KLINISCHE PROEF

Artikel 15

Algemene beginselen

Een substantiële wijziging, met inbegrip van de toevoeging van een klinische proeflocatie of de wijziging van de hoofdonderzoeker op de klinische proeflocatie, mag alleen worden uitgevoerd als zij overeenkomstig de procedure van dit hoofdstuk is goedgekeurd.

Artikel 16

Indiening van een aanvraag

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

▼B

Artikel 17

Validering van een aanvraag tot toelating van een substantiële wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt

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

De betrokken lidstaten kunnen binnen vijf dagen na de indiening van het aanvraagdossier eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de validering van de aanvraag van een substantiële wijziging indienen bij de rapporterende lidstaat.

2. Binnen zes dagen na de indiening van het aanvraagdossier valideert de rapporterende lidstaat de aanvraag, waarbij rekening wordt gehouden met de op- en aanmerkingen van de overige betrokken lidstaten, en stelt hij de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van het volgende:

a) of de substantiële wijziging betrekking heeft op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt, en

b) of het aanvraagdossier overeenkomstig bijlage II volledig is;

3. Indien de rapporterende lidstaat de opdrachtgever niet in kennis heeft gesteld binnen de in lid 2 vermelde termijn, wordt de aangevraagde substantiële wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt en wordt het aanvraagdossier geacht volledig te zijn.

4. Indien de rapporterende lidstaat, rekening houdend met de op- en aanmerkingen van de overige betrokken lidstaten, vaststelt dat de aanvraag niet betrekking heeft op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt of dat het aanvraagdossier niet volledig is, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste tien dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen over de aanvraag kan maken of het aanvraagdossier kan vervolledigen via het EU-portaal.

De rapporterende lidstaat stelt de opdrachtgever binnen vijf dagen na ontvangst van de opmerkingen of het vervolledigde aanvraagdossier in kennis of de aanvraag voldoet aan de vereisten vermeld in lid 2, onder a) en b).

Indien de rapporterende lidstaat de opdrachtgever niet in kennis heeft gesteld binnen de in lid 2 vermelde termijn, wordt de aangevraagde substantiële wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

Indien de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of het aanvraagdossier vervolledigt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in alle betrokken lidstaten.

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

▼B

Artikel 18

Beoordeling van een substantiële wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt

1. De rapporterende lidstaat beoordeelt de aanvraag met betrekking tot een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt, en tevens of de proef na de substantiële wijziging nog steeds een klinische proef met beperkte interventie zal zijn, en stelt een beoordelingsrapport op.

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

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

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

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

3. De rapporterende lidstaat dient via het EU-portaal binnen 38 dagen na de valideringsdatum het definitieve beoordelingsrapport, met inbegrip van zijn conclusie, bij de opdrachtgever en de andere betrokken lidstaten in.

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

4. Voor klinische proeven waarbij meer dan één lidstaat is betrokken, bestaat de beoordelingsprocedure van substantiële wijzigingen uit drie fasen:

a) een initiële beoordeling die binnen 19 dagen na de valideringsdatum door de rapporterende lidstaat wordt verricht;

b) een gecoördineerde beoordeling die binnen twaalf dagen na het einde van de initiële beoordeling wordt verricht, en waarbij alle betrokken lidstaten worden betrokken, en

c) een consolideerde beoordeling die binnen zeven dagen na het einde van de gecoördineerde beoordeling door de rapporterende lidstaat wordt verricht.

Tijdens de initiële beoordeling stelt de rapporterende lidstaat een ontwerpbeoordelingsrapport op en doet dit toekomen aan alle betrokken lidstaten.

Tijdens de gecoördineerde beoordeling beoordelen alle betrokken lidstaten gezamenlijk de aanvraag op basis van het ontwerpbeoordelingsrapport en bespreken zij eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de aanvraag.

Tijdens de geconsolideerde beoordeling houdt de rapporterende lidstaat terdege rekening met de op- en aanmerkingen van de overige betrokken lidstaten bij het opstellen van het definitieve beoordelingsrapport en houdt hij bij wat met die op- en aanmerkingen is gedaan. De rapporterende lidstaat dient het definitieve beoordelingsrapport voor de rapporteringsdatum in bij de opdrachtgever en alle overige betrokken lidstaten.

▼B

5. De rapporterende lidstaat mag de in lid 3 genoemde termijn met nog eens 50 dagen verlengen, ingeval van klinische proeven waarbij geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie betrokken zijn of een geneesmiddel als gedefinieerd in punt 1 van de bijlage bij Verordening (EG) nr. 726/2004, ten behoeve van raadpleging van deskundigen. In een dergelijk geval, zijn de in de leden 4 en 6 van dit artikel bedoelde termijnen van overeenkomstige toepassing.

6. Tussen de validerings- en rapporteringsdatum, mag alleen de rapporterende lidstaat de opdrachtgever verzoeken aanvullende informatie in het licht van de in lid 4 bedoelde overwegingen te verstrekken.

Met het oog op het verkrijgen en beoordelen van deze aanvullende informatie van de opdrachtgever overeenkomstig de derde en vierde alinea kan de rapporterende lidstaat de in de eerste alinea van lid 3 bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de rapporterende lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, beoordelen de betrokken lidstaten gezamenlijk de aanvullende informatie die door de opdrachtgever is verstrekt samen met de oorspronkelijke aanvraag en bespreken zij eventuele op- en aanmerkingen die relevant zijn voor de aanvraag. De gecoördineerde beoordeling wordt binnen hoogstens twaalf dagen na de ontvangst van de aanvullende informatie verricht en de verdere consolidatie vindt binnen hoogstens zeven dagen na het einde van de gecoördineerde beoordeling plaats. De rapporterende lidstaat houdt terdege rekening met de op- en aanmerkingen van de betrokken lidstaten bij het opstellen van het definitieve beoordelingsrapport en houdt bij wat er mee is gedaan.

Als de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de in de derde alinea door de rapporterende lidstaat gestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht in alle betrokken lidstaten te zijn vervallen.

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

Artikel 19

Besluit over de substantiële wijziging van een aspect dat onder deel I van het beoordelingsrapport valt

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

Deze kennisgeving wordt binnen vijf dagen na de rapporteringsdatum gedaan door middel van één besluit.

Een toelating van een substantiële wijziging onder voorwaarden wordt beperkt tot voorwaarden waaraan gezien hun aard niet kan worden voldaan op het tijdstip van die toelating.

2. Indien de conclusie van de rapporterende lidstaat is dat de substantiële wijziging aanvaardbaar is of onder specifieke voorwaarden aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie van de betrokken lidstaat te zijn.

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

▼B

a) wanneer de lidstaat van mening is dat deelname aan de klinische proef ertoe zou leiden dat een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;

b) een inbreuk op het nationaal recht als bedoeld in artikel 90;

c) overwegingen op het gebied van de veiligheid en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens ingediend overeenkomstig artikel 18, lid 4 of 6.

Indien de betrokken lidstaat op grond van de tweede alinea niet met de conclusie instemt, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering verstrekt.

Een betrokken lidstaat weigert om een substantiële wijziging toe te laten als hij niet instemt met de conclusie van de rapporterende lidstaat over deel I van het beoordelingsrapport op een van de gronden als bedoeld in de tweede alinea, of indien het ethisch comité een negatief oordeel heeft gegeven dat overeenkomstig het recht van die betrokken lidstaat, voor de gehele lidstaat geldig is. Die lidstaat voorziet in een beroepsprocedure tegen een dergelijke weigering.

3. Indien de conclusie van de rapporterende lidstaat over de substantiële wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen inhoudt dat de substantiële wijziging niet-aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie te zijn van de betrokken lidstaat.

4. Indien de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet binnen de in lid 1 bedoelde termijn in kennis heeft gesteld van zijn besluit, wordt de conclusie van het beoordelingsrapport geacht het besluit te zijn van de betrokken lidstaat over de aanvraag tot toelating van de substantiële wijziging.

Artikel 20

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

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

a) of de substantiële wijziging betrekking heeft op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsrapport valt, en

b) of het aanvraagdossier overeenkomstig bijlage II volledig is.

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

3. Indien de betrokken lidstaat vaststelt dat de substantiële wijziging geen betrekking heeft op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsrapport valt of dat de aanvraag niet volledig is, stelt hij de opdrachtgever hiervan via het EU-portaal in kennis en stelt hij een termijn van ten hoogste tien dagen vast waarbinnen de opdrachtgever opmerkingen kan maken of het aanvraagdossier kan vervolledigen via het EU-portaal.

▼B

De rapporterende lidstaat stelt de opdrachtgever binnen vijf dagen na ontvangst van de opmerkingen of het vervolledigde aanvraagdossier in kennis van het feit of de aanvraag al dan niet voldoet aan de vereisten vermeld in lid 1, onder a) en b).

Als de betrokken lidstaat de opdrachtgever niet in kennis heeft gesteld binnen de in de tweede alinea bedoelde termijn, wordt de substantiële wijziging geacht betrekking te hebben op een aspect dat onder deel II van het beoordelingsrapport valt en wordt de aanvraag geacht volledig te zijn.

Als de opdrachtgever niet binnen de in de eerste alinea bedoelde termijn opmerkingen maakt of het aanvraagdossier vervolledigt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in de betrokken lidstaat.

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

5. De betrokken lidstaat beoordeelt de aanvraag en stelt de opdrachtgever via het EU-portaal in kennis van deel II van het beoordelingsrapport, met inbegrip van de conclusie, en van de beslissing of de substantiële wijziging wordt toegelaten, onder voorwaarden wordt toegelaten, dan wel wordt geweigerd.

Deze kennisgeving wordt binnen 38 dagen na de valideringsdatum gedaan door middel van één besluit.

Een toelating van een substantiële wijziging onder voorwaarden wordt beperkt tot voorwaarden waaraan gezien hun aard niet kan worden voldaan op het tijdstip van die toelating.

6. Tijdens de in lid 5, tweede alinea, bedoelde termijn kan de betrokken lidstaat de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken aanvullende informatie over de substantiële wijziging te verstrekken voor zover het zijn grondgebied betreft.

Om die aanvullende informatie van de opdrachtgever te verkrijgen en te beoordelen kan de betrokken lidstaat de in lid 5, tweede alinea, bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de betrokken lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, voltooit de betrokken lidstaat de beoordeling binnen hoogstens 19 dagen.

Indien de opdrachtgever niet binnen de overeenkomstig de derde alinea door de lidstaat gestelde termijn aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in die lidstaat.

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

7. Een betrokken lidstaat weigert om een substantiële wijziging toe te laten indien hij op naar behoren gemotiveerde gronden van mening is dat er niet wordt voldaan aan de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen of wanneer een ethische commissie een negatief oordeel heeft afgegeven dat overeenkomstig het recht van die betrokken bijkomende lidstaat, geldig is voor de gehele lidstaat. Die lidstaat voorziet in een beroepsprocedure tegen een dergelijke weigering.

▼B

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

Artikel 21

Substantiële wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsrapport vallen

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

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

Artikel 22

Beoordeling van een substantiële wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsrapport vallen — Beoordeling van de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen

1. Elke betrokken lidstaat beoordeelt binnen 38 dagen na de valideringsdatum voor zijn eigen grondgebied de aspecten van de substantiële wijziging die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen en dient dat verslag, met inbegrip van de conclusie, via het EU-portaal bij de opdrachtgever in.

2. Tijdens de in lid 1 bedoelde termijn kan de betrokken lidstaat de opdrachtgever om naar behoren gemotiveerde redenen verzoeken aanvullende informatie over deze substantiële wijziging te verstrekken voor zover het zijn grondgebied betreft.

3. Om de in lid 2 bedoelde aanvullende informatie van de opdrachtgever te verkrijgen en te beoordelen kan de betrokken lidstaat overeenkomstig de derde en vierde alinea de in lid 1 bedoelde termijn met ten hoogste 31 dagen verlengen.

De opdrachtgever verstrekt de gevraagde aanvullende informatie binnen de door de betrokken lidstaat vastgestelde termijn die de twaalf dagen na ontvangst van het verzoek niet overschrijdt.

Na ontvangst van de aanvullende informatie, voltooit de betrokken lidstaat de beoordeling binnen hoogstens 19 dagen.

Indien de opdrachtgever niet binnen de door de betrokken lidstaat overeenkomstig de tweede alinea vastgestelde termijn de gevraagde aanvullende informatie verstrekt, wordt de aanvraag geacht te zijn vervallen in die lidstaat.

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

Artikel 23

Besluit over de substantiële wijziging van aspecten die onder de delen I en II van het beoordelingsrapport vallen

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

▼B

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

Een toelating van een substantiële wijziging onder voorwaarden wordt beperkt tot voorwaarden waaraan gezien hun aard niet kan worden voldaan op het tijdstip van die toelating.

2. Als de conclusie van de rapporterende lidstaat is dat de substantiële wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen, aanvaardbaar is of onder specifieke voorwaarden aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie van de betrokken lidstaat te zijn.

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

a) wanneer de lidstaat van mening is dat deelname aan de klinische proef ertoe zou leiden dat een proefpersoon een minder goede behandeling zou krijgen dan bij de normale klinische praktijk in de betrokken lidstaat;

b) een inbreuk op het nationaal recht als bedoeld in artikel 90;

c) overwegingen op het gebied van de veiligheid en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de gegevens ingediend overeenkomstig artikel 18, lid 4 of 6.

Indien de betrokken lidstaat op grond van de tweede alinea niet instemt met de conclusie over de substantiële wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen, deelt hij dit via het EU-portaal aan de Commissie, alle lidstaten en de opdrachtgever mee, waarbij hij een uitvoerige motivering verstrekt.

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

4. Een betrokken lidstaat weigert om een substantiële wijziging toe te laten indien hij niet instemt met de conclusies van de rapporterende lidstaat over de substantiële wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen op gronden als bedoeld in de tweede alinea van lid 2 van dit artikel, of als hij op naar behoren gemotiveerde gronden van mening is dat er niet wordt voldaan aan de aspecten die onder deel II van het beoordelingsrapport vallen of wanneer een ethische commissie een negatief oordeel heeft afgegeven dat overeenkomstig het recht van de betrokken lidstaat, geldig is voor de gehele lidstaat. Die betrokken lidstaat voorziet in een beroepsprocedure tegen een dergelijke weigering.

5. ►C1 Als de conclusie van de rapporterende lidstaat over de substantiële wijziging van aspecten die onder deel I van het beoordelingsrapport vallen, inhoudt dat de substantiële wijziging niet aanvaardbaar is, wordt die conclusie geacht de conclusie te zijn van alle betrokken lidstaten. ◄

▼B

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

Artikel 24

Personen die de aanvraag tot substantiële wijziging beoordelen

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

HOOFDSTUK IV

AANVRAAGDOSSIER

Artikel 25

Gegevens die in het aanvraagdossier worden opgenomen

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

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

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

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

d) maatregelen om proefpersonen te beschermen;

e) motivering om welke reden de klinische proef een klinische proef met beperkte interventie is, indien de opdrachtgever dit claimt.

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

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

a) een verwijzing naar de klinische proef of proeven die substantiële wijzigingen ondergaan middels het in artikel 81, lid 1, derde alinea bedoelde EU-proefnummer (het „EU-proefnummer”);

b) een duidelijke beschrijving van de substantiële wijziging, met name de aard van en de redenen voor de substantiële wijziging;

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

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

▼B

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

3. Niet-klinische informatie die in een aanvraagdossier wordt ingediend, moet gebaseerd zijn op gegevens die zijn afgeleid van studies die aan het recht van de Unie inzake de beginselen van goede laboratoriumpraktijken, zoals van toepassing ten tijde van de uitvoering van die studies, voldoen.

4. Als in het aanvraagdossier wordt verwezen naar gegevens die in een klinische proef zijn gegenereerd, moet die klinische proef overeenkomstig deze verordening zijn uitgevoerd of, als de proef is uitgevoerd voor de in artikel 99, tweede alinea, bedoelde datum, overeenkomstig Verordening 2001/20/EG.

5. Als de in lid 4 bedoelde klinische proef buiten de Unie is uitgevoerd, moet zij zijn uitgevoerd overeenkomstig beginselen die ten aanzien van de rechten en de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de proef gegenereerde gegevens gelijkwaardig zijn aan de beginselen van deze verordening.

6. Gegevens die afkomstig zijn van klinische proeven die zijn begonnen vanaf de in artikel 99, tweede alinea, bedoelde datum worden uitsluitend in een aanvraagdossier opgenomen, indien die klinische proef voor het begin ervan is ingeschreven in een openbaar register dat een primair of partnerregister is van, dan wel een dataverstrekker is aan het WHO-ICTRP.

Gegevens die afkomstig zijn van klinische proeven die zijn begonnen voor de in artikel 99, tweede alinea, bedoelde datum worden uitsluitend in een aanvraagdossier opgenomen, indien die klinische proef is ingeschreven in een openbaar register dat een primair of een partnerregister is van, dan wel een dataverstrekker is aan het WHO ICTRP of de resultaten van die klinische proef gepubliceerd zijn in een onafhankelijke wetenschappelijke publicatie die onderworpen is aan collegiale toetsing („peer review”).

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

Artikel 26

Taalvoorschriften

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

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

Artikel 27

Aanpassing bij gedelegeerde handeling

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 85 gedelegeerde handelingen vast te stellen om de bijlagen I en II te wijzigen teneinde deze aan de technische vooruitgang aan te passen of rekening te houden met internationale ontwikkelingen, waarbij de Unie of de lidstaten zijn betrokken, op het gebied van klinische proeven.

▼B

HOOFDSTUK V

BESCHERMING VAN PROEFPERSONEN EN GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING

Artikel 28

Algemene voorschriften

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

a) de verwachte voordelen voor de proefpersonen of voor de volksgezondheid rechtvaardigen de te voorziene risico's en ongemakken en er wordt voortdurend op toegezien dat aan deze voorwaarde wordt voldaan;

b) de proefpersonen, of als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, is geïnformeerd overeenkomstig artikel 29, leden 2 tot 6;

c) de proefpersoon, of als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, heeft overeenkomstig artikel 29, lid 1, lid 7 en lid 8, geïnformeerde toestemming gegeven;

d) de rechten van de proefpersonen op respect voor de lichamelijke en geestelijke integriteit, voor de persoonlijke levenssfeer en de bescherming van persoonlijke gegevens overeenkomstig Richtlijn 95/46/EG zijn gewaarborgd;

e) de klinische proef is zodanig opgezet dat pijn, ongemak, angst en elk ander te voorzien risico voor de proefpersonen zoveel mogelijk worden beperkt en zowel de risicodrempel als de belastinggraad specifiek in het protocol worden gedefinieerd en permanent worden gecontroleerd;

f) de medische zorg die aan de proefpersonen wordt verleend is de verantwoordelijkheid van een voldoende gekwalificeerde arts of, wanneer van toepassing, een gekwalificeerd tandarts;

g) de proefpersoon, of als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, heeft contactgegevens ontvangen van een instantie waar nadere informatie kan worden ingewonnen als daartoe behoefte is;

h) er geen ongepaste beïnvloeding van proefpersonen plaatsvindt om deel te nemen aan de klinische proef, ook niet van financiële aard.

2. Onverminderd Richtlijn 95/46/EG mag de opdrachtgever de proefpersoon of, wanneer de proefpersoon geen geïnformeerde toestemming kan verlenen, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, op het moment waarop deze zijn of haar geïnformeerde toestemming verleent om deel te nemen aan de klinische proef, vragen er mee in te stemmen dat zijn of haar gegevens buiten het protocol van de klinische proef uitsluitend voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. Die toestemming kan te allen tijde door de proefpersoon of zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger worden ingetrokken.

Het wetenschappelijke onderzoek waarbij buiten het protocol van de klinische proef gebruik wordt gemaakt van de gegevens wordt verricht overeenkomstig het toepasselijke recht inzake gegevensbescherming.

▼B

3. Elke proefpersoon of, wanneer de proefpersoon geen geïnformeerde toestemming kan verlenen, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, kan zich op ieder moment en zonder daarvan enig nadeel te ondervinden en zonder zich nader te hoeven verklaren uit de klinische proef terugtrekken door zijn geïnformeerde toestemming te herroepen. Onverminderd Richtlijn 95/46/EG, heeft de intrekking van de geïnformeerde toestemming geen gevolgen voor de activiteiten die voorafgaand aan de intrekking reeds zijn uitgevoerd en het gebruik van de verkregen gegevens.

Artikel 29

Geïnformeerde toestemming

1. Geïnformeerde toestemming wordt door de persoon die het in alinea 2, onder c) bedoelde interview afneemt en de proefpersoon of, wanneer de proefpersoon geen geïnformeerde toestemming kan verlenen, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger schriftelijk gegeven na terdege te zijn ingelicht overeenkomstig lid 2, en wordt door hen voorzien van de datum en een handtekening. Als de proefpersoon niet in staat is te schrijven, kan zijn of haar toestemming op een gepaste, alternatieve wijze worden gegeven en vastgelegd, in aanwezigheid van ten minste één onpartijdige getuige. In dat geval tekent en dateert de getuige het document voor geïnformeerde toestemming. De proefpersoon of, wanneer de proefpersoon geen geïnformeerde toestemming kan verlenen, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger ontvangt een kopie van het document (of de vastlegging) waarmee geïnformeerde toestemming is gegeven. De geïnformeerde toestemming wordt gedocumenteerd. De proefpersoon dan wel zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger krijgt voldoende tijd om na te denken over zijn of haar beslissing om aan de klinische proef deel te nemen.

2. Informatie die aan de proefpersoon of, wanneer de proefpersoon geen geïnformeerde toestemming kan verlenen, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger wordt gegeven om zijn geïnformeerde toestemming te verkrijgen:

a) stelt de proefpersoon of zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger in staat inzicht te krijgen in:

   i) de aard, doelstellingen, voordelen, implicaties, risico's en ongemakken van de klinische proef;

   ii) de rechten en garanties van de proefpersoon met betrekking tot zijn of haar bescherming, met name het recht om te weigeren deel te nemen en het recht om zich te allen tijde terug te trekken uit de klinische proef zonder daarvan enig nadeel te ondervinden en zonder zich nader te hoeven verklaren;

   iii) de voorwaarden waaronder de klinische proef moet worden uitgevoerd; met inbegrip van de verwachte duur van de deelname van de proefpersoon aan de klinische proef, en

   iv) de mogelijke alternatieve behandelingen, met inbegrip van de follow-upmaatregelen als de deelname van de proefpersoon aan de klinische proef wordt stopgezet;

b) is uitgebreid, beknopt, duidelijk, relevant en voor een leek begrijpelijk;

c) wordt verstrekt in een voorafgaand interview met een lid van het onderzoeksteam dat naar behoren is gekwalificeerd volgens het recht van de betrokken lidstaat;

d) bevat informatie over de in artikel 76, lid 1, bedoelde geldende schadevergoedingsregeling;

▼B

e) bevat het EU-proefnummer, alsmede informatie over de beschikbaarheid van de proefresultaten overeenkomstig lid 6.

3. De in lid 2 bedoelde informatie wordt schriftelijk opgesteld en ter beschikking gesteld aan de proefpersoon, of als deze geen geïnformeerde toestemming kan geven, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger.

4. In het in lid 2, onder c), bedoelde interview wordt speciale aandacht besteed aan de informatiebehoeften van specifieke patiëntenpopulaties en van individuele proefpersonen, alsook aan de methoden die worden gebruikt om de informatie te verstrekken.

5. In het in lid 2, onder c), bedoelde interview wordt gecontroleerd of de proefpersoon de informatie heeft begrepen.

6. De proefpersoon wordt ervan in kennis gesteld dat de samenvatting van de resultaten van de klinische proef en een samenvatting voor leken daarvan in de in artikel 81 bedoelde EU-databank (het „Eu-databank") beschikbaar zullen worden gesteld overeenkomstig artikel 37, lid 4, ongeacht de uitkomst van de klinische proef, en, voor zover mogelijk, wanneer de samenvattingen beschikbaar zijn.

7. Deze verordening laat het nationaal recht onverlet waarin wordt bepaald dat zowel de handtekening van de wilsonbekwame proefpersoon als de handtekening van zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger op het formulier van de geïnformeerde toestemming moet worden geplaatst.

8. Deze verordening laat het nationaal recht onverlet waarin wordt bepaald dat, naast de geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger, een minderjarige die in staat is zelf een mening te vormen en de informatie te beoordelen die hem of haar wordt verstrekt, ook dient in te stemmen met deelname aan een klinische proef.

Artikel 30

Geïnformeerde toestemming bij clusterproeven

1. Indien een klinische proef uitsluitend in één lidstaat wordt uitgevoerd, kan die lidstaat, onverminderd artikel 35, en in afwijking van artikel 28, lid 1, onder b), c), en g), van artikel 29, lid 1, artikel 29, lid 2, onder c), en artikel 29, leden 3, 4 en 5, van artikel 31, lid 1) onder a), b) en c), en van artikel 32, lid 1, onder a), b) en c), de onderzoeker toestaan op vereenvoudigde wijze geïnformeerde toestemming te verkrijgen als bepaald in lid 2 van dit artikel, mits aan alle in lid 3 van dit artikel genoemde voorwaarden is voldaan.

2. Voor klinische proeven die voldoen aan de voorwaarden in lid 3, wordt geïnformeerde toestemming geacht te zijn verkregen indien:

a) de informatie die vereist wordt overeenkomstig artikel 29, lid 2 onder a), b), d) en e), is verstrekt in overeenstemming met hetgeen is bepaald in het protocol voordat de proefpersoon wordt opgenomen in de klinische proef, en deze informatie met name duidelijk maakt dat de proefpersoon kan weigeren deel te nemen aan de klinische proef, of zich er te allen tijde uit kan terugtrekken zonder daarvan enig nadeel te ondervinden, en

b) de potentiële proefpersoon, na te zijn geïnformeerd, geen bezwaar heeft tegen deelname aan de klinische proef;

▼B

3. Geïnformeerde toestemming kan verkregen worden op de vereenvoudigde wijze als bepaald in lid 2, als voldaan wordt aan alle onderstaande voorwaarden:

a) de vereenvoudigde wijze om geïnformeerde toestemming te verkrijgen is niet in strijd met het nationaal recht van de betrokken lidstaat;

b) de methodologie van de klinische proef vereist dat groepen proefpersonen en niet zozeer individuele proefpersonen worden aangewezen om verschillende geneesmiddelen voor onderzoek toegediend te krijgen in een klinische proef;

c) de klinische proef is een klinische proef met beperkte interventie en de geneesmiddelen voor onderzoek worden gebruikt overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen ervan;

d) er zijn geen andere interventies dan de standaardbehandeling van de betrokken proefpersonen;

e) het protocol rechtvaardigt de redenen om op vereenvoudigde wijze geïnformeerde toestemming te verkrijgen en geeft een beschrijving van de aard van de aan de proefpersonen verstrekte informatie, alsook van de manieren waarop informatie wordt verstrekt;

4. De onderzoeker documenteert alle weigeringen en terugtrekkingen en ziet erop toe dat er geen gegevens van de klinische proef worden verzameld van proefpersonen die weigeren mee te werken aan of zich hebben teruggetrokken uit de klinische proef.

Artikel 31

Klinische proeven bij wilsonbekwame proefpersonen

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

a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft zijn of haar geïnformeerde toestemming gegeven;

b) de wilsonbekwame proefpersoon heeft de in artikel 29, lid 2, bedoelde, op zijn bevattingsvermogen afgestemde informatie gekregen;

c) de onderzoeker respecteert de uitdrukkelijke wens van een wilsonbekwame proefpersoon die zich een mening kan vormen en de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie kan beoordelen, om te allen tijde niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen;

d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven aan de proefpersoon of aan zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, afgezien van een vergoeding voor onkosten en gederfde inkomsten die rechtstreeks verband houden met de deelname aan de klinische proef;

e) de klinische proef is essentieel met betrekking tot wilsonbekwame proefpersonen en gegevens van vergelijkbare validiteit kunnen niet worden verkregen in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden;

f) de klinische proef houdt direct verband met een medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt;

g) er zijn wetenschappelijke redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef zal leiden tot:

▼B

i) een direct voordeel voor de wilsonbekwame proefpersoon dat groter is dan de risico's en lasten, of

ii) enig voordeel voor de populatie waarvoor de betrokken wilsonbekwame proefpersoon representatief is wanneer de klinische proef direct verband houdt met de levensbedreigende of de gezondheid ondermijnende medische aandoening waaraan de proefpersoon lijdt en een dergelijke proef voor de proefpersoon slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de wilsonbekwame proefpersoon.

2. Lid 1, onder g), ii), laat strengere nationale regels, waarbij het uitvoeren van dergelijke klinische proeven op wilsonbekwame proefpersonen wordt verboden wanneer er geen wetenschappelijke redenen zijn om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef een direct voordeel voor de proefpersoon zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten, onverlet.

3. De proefpersoon neemt voor zover mogelijk deel aan de geïnformeerde toestemmingsprocedure.

Artikel 32

Klinische proeven op minderjarigen

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

a) de wettelijke vertegenwoordiger heeft zijn of haar geïnformeerde toestemming gegeven;

b) de minderjarigen hebben de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie op een op hun leeftijd en geestelijke rijpheid afgestemde wijze gekregen van de onderzoekers of de leden van het onderzoeksteam die opgeleid zijn voor of ervaring hebben met het werken met kinderen;

c) de onderzoeker respecteert de uitdrukkelijke wens van een minderjarige die zich een mening kan vormen en de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie kan beoordelen, om op enig moment niet of niet langer aan de klinische proef deel te nemen;

d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven aan de proefpersoon of aan zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger, afgezien van een vergoeding voor onkosten en gederfde inkomsten die rechtstreeks verband houden met de deelname aan de klinische proef;

e) de klinische proef is bedoeld om onderzoek te doen naar behandelingen van een medische aandoening die alleen voorkomt bij minderjarigen of de klinische proef is essentieel met betrekking tot minderjarigen voor de validering van gegevens die in klinische proeven bij personen die in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven of met andere onderzoeksmethoden zijn verkregen;

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

g) er zijn wetenschappelijke redenen om te verwachten dat de deelname aan de klinische proef:

▼B

i) een voordeel voor de betrokken minderjarige zal opleveren dat groter is dan de risico's en lasten, of

ii) enig voordeel zal opleveren voor de populatie waarvoor de betrokken minderjarige representatief is en slechts een minimaal risico en een minimale belasting inhoudt in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de minderjarige.

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

3. Wanneer de minderjarige in de loop van de klinische proef volgens het recht van de betrokken lidstaat de leeftijd bereikt waarop hij juridisch gezien zijn geïnformeerde toestemming kan geven, moet diens geïnformeerde toestemming worden verkregen vooraleer die proefpersoon zijn deelname aan de klinische proef kan verderzetten.

Artikel 33

Klinische proeven met zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

Een klinische proef op zwangere of borstvoeding gevende vrouwen mag alleen worden uitgevoerd als behalve aan de voorwaarden in artikel 28 ook aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) de klinische proef biedt het perspectief om een direct voordeel op te leveren voor zwangere of borst voeding gevende vrouwen, of haar embryo, foetus of kind na de geboorte dat groter is dan de risico's en lasten, of

b) als een dergelijke klinische proef geen direct voordeel oplevert voor de betrokken zwangere of borstvoeding gevende vrouw, of haar embryo, foetus of kind na de geboorte mag de proef alleen worden uitgevoerd indien:

i) een klinische proef van vergelijkbare effectiviteit mag niet worden uitgevoerd op vrouwen die niet zwanger zijn of borstvoeding geven;

ii) de klinische proef bijdraagt tot de verwezenlijking van resultaten die aan zwangere of borstvoeding gevende vrouwen of in reproductief opzicht aan andere vrouwen dan wel aan andere embryo's, foetussen of kinderen ten goede kunnen komen, en

iii) de klinische proef houdt voor de betrokken zwangere of borstvoeding gevende vrouw, haar embryo, foetus of kind na de geboorte een minimaal risico en een minimale belasting in;

c) wanneer onderzoek wordt verricht bij vrouwen die borstvoeding geven, moet vooral aandacht worden besteed aan de preventie van eventuele nadelige gevolgen voor de gezondheid van het kind, en

d) er worden geen aansporingen of financiële prikkels gegeven aan de proefpersoon, afgezien van een vergoeding voor onkosten en gederfde inkomsten die rechtstreeks verband houden met de deelname aan de klinische proef.

Artikel 34

Aanvullende nationale maatregelen

De lidstaten mogen aanvullende maatregelen handhaven ten aanzien van personen die hun dienstplicht vervullen, personen die van hun vrijheid zijn beroofd, personen die op grond van een rechterlijke beslissing niet mogen deelnemen aan klinische proeven, of personen in woonzorginstellingen.

▼B

Artikel 35

Klinische proeven in noodsituaties

1. In afwijking van artikel 28, lid 1, onder b) en onder c), artikel 31, lid 1, onder a) en b), en artikel 32, lid 1, onder a) en b), kan geïnformeerde toestemming om deel te nemen aan een klinische proef worden verkregen en kan informatie over de klinische proef worden gegeven na het besluit om de proefpersoon op te nemen in de klinische proef mits dit besluit wordt genomen op het moment van de eerste interventie op de proefpersoon overeenkomstig het protocol voor die klinische proef en, mits aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

a) door de spoedeisende aard van de situatie, die door een plotselinge levensbedreigende of andere plotselinge ernstige medische aandoening veroorzaakt is, kan de proefpersoon geen voorafgaande geïnformeerde toestemming geven en kan hij geen voorafgaande informatie over de klinische proef ontvangen;

b) er zijn wetenschappelijke redenen om aan te nemen dat deelname van de proefpersoon aan de klinische proef zal kunnen resulteren in een direct klinisch relevant voordeel voor de proefpersoon dat resulteert in een meetbare gezondheidsgerelateerde verbetering ter verlichting van het lijden en/of ter verbetering van de gezondheid van de proefpersoon, of de diagnose van diens aandoening;

c) het is in het kader van de behandeling niet mogelijk om alle informatie voorafgaand te verstrekken en voorafgaand geïnformeerde toestemming te verkrijgen van zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon.

d) de onderzoeker verklaart dat hij of zij er niet van op de hoogte is dat de proefpersoon eerder bezwaar heeft gemaakt tegen deelname aan de klinische proef;

e) de klinische proef houdt direct verband met de medische aandoening van de proefpersoon ten gevolge waarvan het in het kader van de behandeling niet mogelijk is voorafgaande geïnformeerde toestemming te verkrijgen van de proefpersoon of zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger en voorafgaande informatie te geven en de klinische proef is van dien aard dat zij uitsluitend kan worden verricht in noodsituaties;

f) de klinische proef houdt voor de proefpersoon een minimaal risico en een minimale belasting in, in vergelijking met de standaardbehandeling van de aandoening van de proefpersoon.

2. Na een interventie overeenkomstig lid 1, wordt ernaar gestreefd geïnformeerde toestemming overeenkomstig artikel 29 te verkrijgen om de deelname van de proefpersoon aan de klinische proef voort te zetten en wordt informatie over de klinische proef gegeven overeenkomstig de volgende voorschriften:

a) in het geval van wilsonbekwame proefpersonen en minderjarigen wordt er door de onderzoeker naar gestreefd om zonder onnodig uitstel geïnformeerde toestemming van hun wettelijke vertegenwoordiger te verkrijgen en wordt de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie zo spoedig mogelijk aan de proefpersoon en aan zijn of haar wettelijke gegeven;

b) in het geval van andere proefpersonen wordt er door de onderzoeker naar gestreefd om zonder onnodig uitstel geïnformeerde toestemming van de proefpersoon of van zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger te verkrijgen of, als dit eerder mogelijk is, van de proefpersoon en wordt de in artikel 29, lid 2, bedoelde informatie zo spoedig mogelijk gegeven aan de proefpersoon of aan zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger of, als dit eerder mogelijk is, aan de proefpersoon.

▼B

Voor de toepassing van punt b), indien de geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger is verkregen, moet geïnformeerde toestemming om de deelname aan de klinische proef voort te zetten van de proefpersoon worden verkregen zodra hij of zij daartoe in staat is.

3. Wanneer de proefpersoon of, in voorkomend geval, zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger geen toestemming geeft, wordt hij of zij ervan op de hoogte gebracht dat zij zich kunnen verzetten tegen het gebruik van uit de klinische proef verkregen gegevens.

HOOFDSTUK VI

BEGIN, EIND, TIJDELIJKE STOPZETTING EN VOORTIJDIGE BEËINDIGING VAN EEN KLINISCHE PROEF

Artikel 36

Kennisgeving van het begin van een klinische proef en van het eind van de werving van proefpersonen

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

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

2. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het eerste bezoek van de eerste proefpersoon voor die lidstaat.

Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het eerste bezoek van de eerste proefpersoon voor die lidstaat.

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

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

Artikel 37

Eind van een klinische proef, tijdelijke stopzetting en voortijdige beëindiging van een klinische proef en indiening van de resultaten

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

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

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

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

▼B

3. De opdrachtgever stelt elke betrokken lidstaat via het EU-portaal in kennis van het eind van een klinische proef in alle betrokken lidstaten en in alle derde landen waar de klinische proef is uitgevoerd.

Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na het eind van de klinische proef in de laatste van de betrokken lidstaten en derde landen waar de klinische proef is uitgevoerd.

4. Ongeacht de uitkomst van een klinische proef dient de opdrachtgever binnen een jaar na het eind van een klinische proef in alle betrokken lidstaten een samenvatting van de resultaten van de klinische proef bij de EU-databank in. De inhoud van die samenvatting wordt bepaald in bijlage IV.

Deze gaat vergezeld van een samenvatting die voor een leek begrijpelijk is. De inhoud van deze samenvatting wordt bepaald in bijlage V.

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

Wanneer de klinische proef was bedoeld om te worden gebruikt voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel voor onderzoek, dient de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen binnen de 30 dagen na de dag waarop de vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de procedure tot verlening van de vergunning voor het in de handel brengen is voltooid, of de aanvrager van de vergunning voor het in de handel brengen de aanvraag heeft ingetrokken, bij de EU-databank het klinisch onderzoeksrapport in.

Wanneer de opdrachtgever besluit op vrijwillige basis ruwe gegevens uit te wisselen, stelt de Commissie richtsnoeren vast voor de opmaak en uitwisseling van die gegevens.

5. Wanneer een klinische proef tijdelijk in alle betrokken lidstaten wordt stopgezet om redenen die niet van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's van de klinische proef, meldt de opdrachtgever dat via het EU-portaal aan alle betrokken lidstaten.

Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na de tijdelijke stopzetting van de klinische proef in alle betrokken lidstaten en bevat de redenen van de stopzetting.

6. Indien een tijdelijk stopgezette klinische proef als bedoeld in lid 5 wordt hervat, meldt de opdrachtgever dat via het EU-portaal aan alle betrokken lidstaten.

Deze kennisgeving geschiedt binnen 15 dagen na de hervatting van de tijdelijk in alle betrokken lidstaten stopgezette klinische proef.

7. Ingeval een tijdelijk stopgezette klinische proef niet binnen twee jaar wordt hervat, geldt de datum waarop deze termijn verstrijkt of de datum van het besluit van de opdrachtgever om de klinische proef niet te hervatten, als dit eerder is, als de datum van het eind van de klinische proef. Bij voortijdige beëindiging geldt de datum waarop de klinische proef voortijdig werd beëindigd als einddatum van de klinische proef.

▼B

Wanneer de klinische proef voortijdig wordt beëindigd om redenen die niet van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's van de klinische proef, stelt de opdrachtgever alle betrokken lidstaten via het EU-portaal op de hoogte van de redenen van deze beëindiging en, waar nodig, van de follow-upmaatregelen voor de proefpersonen.

8. Onverminderd lid 4 wordt, indien het protocol van de klinische proef een datum voorziet voor een tussentijdse data-analyse die eerder is dan het eind van de proef, en de desbetreffende resultaten van de klinische proef beschikbaar zijn, binnen een jaar na de datum van de tussentijdse data-analyse een samenvatting van die resultaten in de EU-databank ingediend.

Artikel 38

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

1. Voor de toepassing van deze verordening worden de tijdelijke stopzetting of voortijdige beëindiging van een klinische proef vanwege een verandering van de verhouding tussen de voordelen en de risico's via het EU-portaal aan de betrokken lidstaten gemeld.

Die melding wordt gedaan zonder onnodig uitstel maar niet later dan 15 dagen na de datum van de tijdelijke stopzetting of de voortijdige beëindiging. De melding bevat de redenen van deze acties en nadere follow-upmaatregelen.

2. De hervatting van de klinische proef na een tijdelijke stopzetting zoals bedoeld in lid 1, wordt als een substantiële wijziging van een klinische proef beschouwd die onderworpen is aan de in hoofdstuk III vastgelegde toelatingsprocedure.

Artikel 39

Bijwerking van de inhoud van de samenvatting van de resultaten en van de samenvatting voor leken

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 89 gedelegeerde handelingen vast te stellen om de bijlagen IV en V te wijzigen teneinde deze aan de technische vooruitgang aan te passen of rekening te houden met internationale ontwikkelingen, waarbij de Unie of de lidstaten zijn betrokken, op het gebied van klinische proeven.

HOOFDSTUK VII

VEILIGHEIDSRAPPORTAGE IN EEN KLINISCHE PROEF

Artikel 40

Elektronische databank voor veiligheidsrapportage

1. Door het bij Verordening (EG) nr. 726/2004 opgerichte Europees Geneesmiddelenbureau (het „Bureau” genoemd) wordt een elektronische databank voor de in de artikelen 42 en 43 bedoelde rapportage opgezet en beheerd. Die databank is een module van de in artikel 24 van Verordening (EG) nr. 726/2004 bedoelde databank (de „Eudravigilance databank”).

▼B

2. Het Bureau ontwikkelt, in samenwerking met de lidstaten, een standaard gestructureerde vorm via internet zodat opdrachtgevers in de in lid 1 bedoelde databank melding kunnen maken van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen.

Artikel 41

Melding van ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen door de onderzoeker aan de opdrachtgever

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

2. De onderzoeker registreert en documenteert alle ongewenste voorvallen, tenzij het protocol anders voorschrijft. De onderzoeker meldt alle ernstige ongewenste voorvallen bij door hem of haar in de klinische proef behandelde proefpersonen aan de opdrachtgever, tenzij het protocol anders voorschrijft.

Ernstige ongewenste voorvallen worden door de onderzoeker zonder onnodig uitstel maar niet later dan 24 uur nadat er kennis is genomen van de voorvallen aan de opdrachtgever gemeld, tenzij in het protocol is bepaald dat voor bepaalde ernstige ongewenste voorvallen geen onmiddellijke melding vereist is. Indien van toepassing stuurt de onderzoeker een vervolgmelding aan de opdrachtgever om de opdrachtgever te laten beoordelen of het ernstige ongewenste voorval gevolgen heeft voor de verhouding tussen de voordelen en de risico's van de klinische proef.

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

4. Als de onderzoeker kennisneemt van een ernstig ongewenst voorval met een vermoedelijk causaal verband met het geneesmiddel voor onderzoek, dat optreedt na het eind van de klinische proef bij een proefpersoon die door hem of haar wordt behandeld, meldt de onderzoeker het ernstige ongewenste voorval zonder onnodig uitstel aan de opdrachtgever.

Artikel 42

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

1. De opdrachtgever van een klinische proef die in ten minste één lidstaat wordt uitgevoerd, meldt alle relevante gegevens over de volgende vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen onverwijld in de in artikel 40, lid 1, bedoelde databank:

a) alle vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen van geneesmiddelen voor onderzoek die bij die klinische proef optreden, ongeacht of de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking zich op een klinische proeflocatie in de Unie dan wel in een derde land voordoet;

b) alle vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen met betrekking tot dezelfde werkzame stof, ongeacht de farmaceutische vorm en de onderzochte sterkte of indicatie, in geneesmiddelen voor onderzoek die in de klinische proef worden gebruikt, die optreden bij een klinische proef die uitsluitend in een derde land wordt uitgevoerd, indien die klinische proef:

▼B

i) dezelfde opdrachtgever heeft, of

ii) een andere opdrachtgever heeft die tot dezelfde moedermaatschappij als de opdrachtgever van de klinische proef behoort of die op basis van een formele overeenkomst samen met de opdrachtgever van de klinische proef een geneesmiddel ontwikkelt. De verstrekking van het geneesmiddel voor onderzoek of van informatie over veiligheidsaangelegenheden aan een potentiële toekomstige houder van een vergunning voor het in de handel brengen, wordt in dit opzicht niet als gezamenlijke ontwikkeling beschouwd, en

c) alle vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen van in een van de proefpersonen voorkomende geneesmiddelen voor onderzoek, die worden vastgesteld of onder de aandacht worden gebracht van de opdrachtgever na het eind van de klinische proef.

2. De termijn waarbinnen door de opdrachtgever aan het Bureau wordt gerapporteerd over vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen, wordt afgestemd op de ernst van de bijwerking, en is als volgt:

a) in het geval van dodelijke of levensbedreigende vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen: zo snel mogelijk en in geen geval later dan zeven dagen nadat de opdrachtgever kennis heeft genomen van de bijwerking;

b) in het geval van niet-dodelijke en niet-levensbedreigende vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen: niet later dan 15 dagen nadat de opdrachtgever kennis heeft genomen van de bijwerking;

c) in het geval van een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking die aanvankelijk werd beschouwd als niet-dodelijk of niet-levensbedreigend, maar toch dodelijk of levensbedreigend blijkt te zijn: zo snel mogelijk en in geen geval later dan zeven dagen nadat de opdrachtgever er kennis van heeft genomen dat de bijwerking dodelijk of levensbedreigend is.

Als dit nodig is om tijdig te kunnen rapporteren, kan de opdrachtgever in overeenstemming met onderdeel 2.4 van bijlage III in eerste instantie een onvolledige melding indienen, die later wordt gevolgd door een volledige melding.

3. Als een opdrachtgever door een gebrek aan middelen niet in staat is in de in artikel 40, lid 1 bedoelde databank te rapporteren en de opdrachtgever heeft de toestemming van de betrokken lidstaat, kan hij aan de lidstaat melden waar de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking heeft plaatsgevonden. Die lidstaat rapporteert de vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking overeenkomstig lid 1 van dit artikel.

Artikel 43

Jaarlijkse rapportage door de opdrachtgever aan het Bureau

1. Voor geneesmiddelen voor onderzoek, met uitzondering van placebo's, dient de opdrachtgever jaarlijks via de in artikel 40, lid 1 bedoelde databank een rapport bij het Bureau in dat betrekking heeft op de veiligheid van elk geneesmiddel voor onderzoek dat wordt gebruikt in een klinische proef waarvan hij de opdrachtgever is.

2. Ingeval van een klinische proef waarbij gebruik wordt gemaakt van meer dan één geneesmiddel voor onderzoek, volstaat het, mits het protocol daarin voorziet, dat de opdrachtgever één enkele veiligheidsrapportage overlegt voor alle in die klinische proef gebruikte geneesmiddelen voor onderzoek.

▼B

3. De in lid 1 genoemde jaarlijkse rapportage bevat alleen geaggregeerde en anoniem gemaakte gegevens.

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

Artikel 44

Beoordeling door de lidstaten

1. Het Bureau stuurt de overeenkomstig de artikelen 42 en 43 gerapporteerde informatie elektronisch naar de desbetreffende lidstaten.

2. De lidstaten werken samen bij de beoordeling van de overeenkomstig de artikelen 42 en 43 gerapporteerde informatie. De Commissie kan door middel van uitvoeringshandelingen vaststellen het opstellen of wijzigen van de regels voor een dergelijke samenwerking. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 88, lid 2 bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

3. De verantwoordelijke ethische commissie moet worden betrokken bij de beoordeling van de in de leden 1 en 2 bedoelde informatie, als dat is vastgelegd in het recht van de betrokken lidstaat.

Artikel 45

Technische aspecten

De technische aspecten voor de veiligheidsrapportage overeenkomstig de artikelen 41 tot en met 44 zijn opgenomen in bijlage III. Als het nodig is om het beschermingsniveau van proefpersonen te verbeteren, is de Commissie bevoegd overeenkomstig artikel 89 gedelegeerde handelingen vast te stellen om bijlage III te wijzigen teneinde:

a) de informatie over de veiligheid van geneesmiddelen te verbeteren;

b) de technische voorschriften aan de vooruitgang van de techniek aan te passen;

c) rekening te houden met internationale ontwikkelingen op het gebied van de veiligheidsvoorschriften bij klinische proeven, die worden goedgekeurd door organen waarin de Unie of de lidstaten zitting hebben.

Artikel 46

Rapportage over auxiliaire geneesmiddelen

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

▼B

HOOFDSTUK VIII

UITVOERING VAN EEN KLINISCHE PROEF, TOEZICHT DOOR DE OPDRACHTGEVER, OPLEIDING EN ERVARING, AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

Artikel 47

Naleving van het protocol en goede klinische praktijken

De opdrachtgever van een klinische proef en de onderzoeker zien erop toe dat de klinische proef overeenkomstig het protocol en de beginselen van goede klinische praktijken wordt uitgevoerd.

Onverminderd alle andere bepalingen in het recht van de Unie en de richtsnoeren van de Commissie houden de opdrachtgever en de onderzoeker bij de opstelling van het protocol en bij de toepassing van deze verordening en het protocol tevens terdege rekening met de kwaliteitsnormen en de richtsnoeren van de ICH inzake goede klinische praktijken.

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

Artikel 48

Monitoring

Om te verifiëren dat de rechten, de veiligheid en het welzijn van de proefpersonen beschermd worden, dat de gerapporteerde gegevens betrouwbaar en robuust zijn en dat de klinische proef in overeenstemming is met de voorschriften van deze verordening, wordt de uitvoering van een klinische proef adequaat gemonitord door de opdrachtgever. De reikwijdte en de aard van de monitoring worden door de opdrachtgever bepaald aan de hand van een beoordeling waarin rekening wordt gehouden met alle kenmerken van de klinische proef, waaronder de volgende kenmerken:

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

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

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

Artikel 49

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

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

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

▼B

Artikel 50

Geschiktheid van de klinische proeflocaties

De faciliteiten waar de klinische proef zal worden uitgevoerd, moeten geschikt zijn voor de uitvoering van de klinische proef, overeenkomstig de voorschriften van deze verordening.

Artikel 51

Traceerbaarheid, bewaring, teruggave en vernietiging van geneesmiddelen voor onderzoek

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

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

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

Artikel 52

Rapportering van ernstige inbreuken

1. De opdrachtgever meldt aan de betrokken lidstaten een ernstige inbreuk op deze verordening of op de versie van het protocol die ten tijde van de inbreuk van toepassing is, zonder onnodig uitstel maar niet later dan zeven dagen nadat hij er kennis van heeft genomen, via het EU-portaal.

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

Artikel 53

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

1. Alle onverwachte voorvallen die van invloed zijn op de verhouding tussen de voordelen en de risico's van de klinische proef, maar die geen vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen als bedoeld in artikel 42 zijn, worden door de opdrachtgever via het EU-portaal aan de betrokken lidstaten gemeld. Die melding wordt gedaan zonder onnodig uitstel maar niet later dan vijftien dagen na de dag dat de opdrachtgever kennis heeft genomen van dit voorval.

2. De opdrachtgever dient alle inspectieverslagen van autoriteiten van derde landen over de klinische proef via het EU-portaal bij de betrokken lidstaten in. Op verzoek van een betrokken lidstaat dient de opdrachtgever een vertaling in van het verslag of de samenvatting daarvan in een officiële taal van de Unie die in het verzoek wordt vermeld.

▼B

Artikel 54

Dringende veiligheidsmaatregelen

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

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

Die kennisgeving wordt gedaan zonder onnodig uitstel maar niet later dan zeven dagen nadat de maatregelen genomen zijn.

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

Artikel 55

Onderzoekersdossier

1. De opdrachtgever verstrekt het onderzoekersdossier aan de onderzoeker.

2. Het onderzoekersdossier wordt bijgewerkt als er nieuwe en relevante veiligheidsinformatie beschikbaar komt, en wordt ten minste een keer per jaar herzien door de opdrachtgever.

Artikel 56

Vastlegging, verwerking, behandeling en opslag van informatie

1. Alle informatie over de klinische proef wordt op zodanige wijze vastgelegd, verwerkt, behandeld en opgeslagen door de opdrachtgever of onderzoeker, al naar gelang, dat nauwkeurige rapportage, interpretatie en verificatie mogelijk zijn en tegelijkertijd de vertrouwelijkheid van de dossiers en de persoonsgegevens van de proefpersonen beschermd blijft overeenkomstig het toepasselijke recht inzake de bescherming van persoonsgegevens.

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

Artikel 57

Basisdossier van de klinische proef

De opdrachtgever en de onderzoeker houden een basisdossier van de klinische proef bij. Het basisdossier van de klinische proef moet te allen tijde de essentiële documenten in verband met die klinische proef bevatten waarmee de uitvoering van de proef en de kwaliteit van de aangemaakte gegevens geverifieerd kunnen worden, rekening houdend met alle kenmerken van de proef, waaronder met name de vraag of het een klinische proef met beperkte interventie is. Dit dossier moet gemakkelijk beschikbaar en op verzoek direct toegankelijk zijn voor de lidstaten.

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

▼B

Artikel 58

Archivering van het basisdossier van de klinische proef

Tenzij ander recht van de Unie langere archivering voorschrijft, wordt de inhoud van het basisdossier van de klinische proef na het eind van de klinische proef ten minste 25 jaar door de opdrachtgever en de onderzoeker bewaard. De medische dossiers van de proefpersonen worden echter overeenkomstig het nationale recht gearchiveerd.

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

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

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

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

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

Artikel 59

Auxiliaire geneesmiddelen

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

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

3. De lidstaten zien erop toe dat niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen op hun grondgebied mogen worden ingevoerd met het oog op het gebruik ervan in een klinische proef overeenkomstig lid 2.

HOOFDSTUK IX

VERVAARDIGING EN INVOER VAN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK EN AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

Artikel 60

Toepassingsgebied van dit hoofdstuk

Dit hoofdstuk is van toepassing op de vervaardiging en de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek en auxiliaire geneesmiddelen.

Artikel 61

Vergunning voor de vervaardiging en invoer

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

▼M1

Voor de invoer van geneesmiddelen voor onderzoek uit andere delen van het Verenigd Koninkrijk in Noord-Ierland en, tot en met 31 december 2024, in Cyprus, Ierland en Malta is het echter niet nodig te beschikken over een dergelijke vergunning, mits aan al de volgende voorwaarden is voldaan:

▼M1

a) de geneesmiddelen voor onderzoek in de Unie of in andere delen van het Verenigd Koninkrijk dan Noord-Ierland zijn gecertificeerd voor de partijgewijze vrijgave, en dus is verifieerd dat zij aan de in artikel 63, lid 1, uiteengezette vereisten voldoen;

b) de geneesmiddelen voor onderzoek alleen ter beschikking worden gesteld van proefpersonen in de lidstaat waar die geneesmiddelen voor onderzoek worden ingevoerd of, indien zij in Noord-Ierland worden ingevoerd, alleen aan proefpersonen in Noord-Ierland.

▼B

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

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

b) hij moet te allen tijde beschikken over de diensten van ten minste één bevoegde persoon die aan de in artikel 49, leden 2 en 3, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde eisen voldoet („bevoegde persoon”).

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

4. De artikelen 42 tot en met 45, onder e), alsmede artikel 46, van Richtlijn 2001/83/EG zijn van overeenkomstige toepassing op de in lid 1 bedoelde vergunning.

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

a) heretikettering of herverpakking, indien dit in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken gebeurt door apothekers of andere personen die in die lidstaat daartoe wettelijk bevoegd zijn en de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend bestemd zijn voor gebruik in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken die deelnemen aan dezelfde klinische proef in dezelfde lidstaat;

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

c) de bereiding van de in artikel 3, punten 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde geneesmiddelen voor gebruik als geneesmiddelen voor onderzoek, als dit proces wordt uitgevoerd in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken die in de betrokken lidstaat wettelijke toestemming hebben om zulke processen uit te voeren, of als de geneesmiddelen voor onderzoek uitsluitend bestemd zijn voor gebruik in ziekenhuizen, gezondheidscentra of klinieken die deelnemen aan dezelfde klinische proef in dezelfde lidstaat.

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

▼B

Artikel 62

Verantwoordelijkheden van de bevoegde persoon

1. De bevoegde persoon waarborgt dat elke partij van geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie wordt vervaardigd of ingevoerd, aan de voorschriften van artikel 63 voldoet en verklaart dat aan die voorschriften wordt voldaan.

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

Artikel 63

Vervaardiging en invoer

1. Bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek worden fabricagepraktijken toegepast waarmee de kwaliteit van dergelijke geneesmiddelen wordt gewaarborgd, teneinde de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde klinische gegevens te waarborgen (hierna „goede praktijken bij het vervaardigen" genoemd). De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 89 gedelegeerde handelingen vast te stellen om de beginselen en richtsnoeren voor goede praktijken bij het vervaardigen en de nadere regeling voor inspectie te specificeren teneinde de kwaliteit van geneesmiddelen voor onderzoek te waarborgen, rekening houdend met de veiligheid van de proefpersonen of de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens, de vooruitgang van de techniek en wereldwijde ontwikkelingen op het gebied van regelgeving waarbij de Unie of de lidstaten betrokken zijn.

Daarnaast stelt de Commissie gedetailleerde richtsnoeren vast en publiceert deze in overeenstemming met die beginselen voor goede praktijken bij het vervaardigen, en herziet ze deze als nieuwe technische en wetenschappelijke inzichten dat vereisen.

2. Lid 1 is niet van toepassing op de in artikel 61, lid 5, bedoelde processen.

3. Bij de vervaardiging van geneesmiddelen voor onderzoek die in de Unie worden ingevoerd worden kwaliteitsnormen toegepast die ten minste gelijkwaardig zijn aan dewelke in lid 1 zijn neergelegd.

4. De lidstaten zien toe op naleving van de voorschriften in dit artikel door middel van inspecties.

Artikel 64

Wijziging van toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek

De artikelen 61, 62 en 63 zijn alleen op toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek van toepassing ten aanzien van wijzigingen van dergelijke geneesmiddelen die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen vallen.

Artikel 65

Vervaardiging van auxiliaire geneesmiddelen

Bij de vervaardiging van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen en van toegelaten auxiliaire geneesmiddelen die een wijziging ondergaan die niet onder een vergunning voor het in de handel brengen valt, worden de in artikel 63, lid 1, genoemde goede praktijken bij het vervaardigen toegepast of ten minste een equivalente norm om een passende kwaliteit te waarborgen.

▼B

HOOFDSTUK X

ETIKETTERING

Artikel 66

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

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

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

b) informatie ter identificatie van de klinische proef;

c) informatie ter identificatie van het geneesmiddel;

d) informatie over het gebruik van het geneesmiddel.

2. De op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden informatie waarborgt de veiligheid van de proefpersonen en de duurzaamheid en robuustheid van de in de klinische proef gegenereerde gegevens, rekening houdend met de opzet van de klinische proef, met de vraag of het een geneesmiddel voor onderzoek of een auxiliair geneesmiddel is en met de vraag of het geneesmiddel bijzondere eigenschappen heeft.

De op de buitenverpakking en de primaire verpakking te vermelden informatie is goed leesbaar.

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

Artikel 67

Toegelaten geneesmiddelen voor onderzoek en toegelaten auxiliaire geneesmiddelen

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

a) overeenkomstig artikel 66, lid 1, of

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

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

Artikel 68

Radiofarmaceutica die als geneesmiddel voor onderzoek of als auxiliaire geneesmiddelen worden gebruikt met het oog op een geneeskundige diagnose

De artikelen 66 en 67 zijn niet van toepassing op radiofarmaceutica die als diagnostische geneesmiddelen voor onderzoek of als diagnostische auxiliaire geneesmiddelen worden gebruikt met het oog op een geneeskundige diagnose.

▼B

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

Artikel 69

Taal

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

Artikel 70

Gedelegeerde handelingen

De Commissie is bevoegd overeenkomstig artikel 89 gedelegeerde handelingen vast te stellen om bijlage VI te wijzigen teneinde de veiligheid van de proefpersonen en de betrouwbaarheid en robuustheid van de in klinische proeven gegenereerde gegevens te waarborgen of teneinde rekening te houden met de vooruitgang van de techniek.

HOOFDSTUK XI

OPDRACHTGEVER EN ONDERZOEKER

Artikel 71

Opdrachtgever

Een klinische proef kan een of meer opdrachtgevers hebben.

Een opdrachtgever mag via een schriftelijk contract zijn taken geheel of gedeeltelijk aan een persoon, onderneming, instelling of organisatie delegeren. Een dergelijke delegatie laat de verantwoordelijkheid van de opdrachtgever onverlet, met name wat betreft de veiligheid van proefpersonen en de betrouwbaarheid en de robuustheid van de in de klinische proef aangemaakte gegevens.

De onderzoeker en de opdrachtgever mogen dezelfde persoon zijn.

Artikel 72

Gedeeld opdrachtgeven

1. Onverminderd artikel 74 waarin een klinische proef meer dan een opdrachtgever heeft, gelden de verantwoordelijkheden van de opdrachtgever uit hoofde van deze verordening voor alle opdrachtgevers, tenzij de opdrachtgevers anders bepalen in een schriftelijke overeenkomst waarin hun respectieve verantwoordelijkheden worden vastgelegd. Als in de overeenkomst niet wordt vermeld aan welke opdrachtgever een bepaalde verantwoordelijkheid wordt toegewezen, berust die verantwoordelijkheid bij alle opdrachtgevers.

2. In afwijking van lid 1 zijn alle opdrachtgevers er gezamenlijk verantwoordelijk voor dat:

a) één opdrachtgever verantwoordelijk wordt gesteld voor de naleving van de verplichtingen van de opdrachtgever in de toelatingsprocedures van de hoofdstukken II en III;

▼B

b) één opdrachtgever verantwoordelijk wordt gesteld voor het fungeren als aanspreekpunt voor de ontvangst van vragen over de klinische proef van proefpersonen, onderzoekers of betrokken lidstaten en de beantwoording daarvan;

c) één opdrachtgever verantwoordelijk wordt gesteld voor de uitvoering van de maatregelen die overeenkomstig artikel 77 zijn genomen.

Artikel 73

Hoofdonderzoeker

Een hoofdonderzoeker ziet erop toe dat een klinische proef op een locatie voor klinische proeven voldoet aan de voorschriften van deze verordening.

De hoofdonderzoeker verdeelt de taken onder de leden van het team van onderzoekers zodanig dat de veiligheid van de proefpersonen en de robuustheid van de in de klinische proef aangemaakte gegevens op die locatie voor klinische proeven niet in het gedrang komen.

Artikel 74

Wettelijke vertegenwoordiger van de opdrachtgever in de Unie

1. Als de opdrachtgever van een klinische proef niet in de Unie is gevestigd, zorgt hij voor een in de Unie gevestigde natuurlijke of rechtspersoon als zijn wettelijke vertegenwoordiger. Een dergelijke wettelijke vertegenwoordiger is verantwoordelijk voor het toezien op naleving van de verplichtingen van de opdrachtgever uit hoofde van deze verordening en is degene aan wie alle in deze verordening bedoelde mededelingen aan de opdrachtgever gericht zijn. Mededelingen aan die wettelijke vertegenwoordiger worden geacht mededelingen aan de opdrachtgever te zijn.

2. Lidstaten kunnen ervoor kiezen lid 1 over klinische proeven die uitsluitend op hun eigen grondgebied of op hun eigen grondgebied én op het grondgebied van een derde land mogen worden uitgevoerd, niet toe te passen, mits zij ervoor zorgen dat de opdrachtgever ten minste een contactpersoon voor die klinische proef op hun grondgebied vestigt, aan wie alle in deze verordening bedoelde mededelingen aan de opdrachtgever gericht zijn.

3. Wat betreft klinische proeven die worden uitgevoerd in meer dan één lidstaat, kunnen al die lidstaten ervoor kiezen lid 1 niet toe te passen, mits zij ervoor zorgen dat de opdrachtgever ten minste een contactpersoon voor die klinische proef in de Unie vestigt, aan wie alle in deze verordening bedoelde mededelingen aan de opdrachtgever gericht zijn.

Artikel 75

Aansprakelijkheid

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

▼B

HOOFDSTUK XII

SCHADEVERGOEDING

Artikel 76

Schadevergoeding

1. De lidstaten zien erop toe dat er regelingen zijn voor vergoedingen van schade die is geleden door een proefpersoon als gevolg van deelname aan een klinische proef op hun grondgebied, in de vorm van een verzekering, een garantie, of een soortgelijke regeling waarvan het doel gelijkwaardig is en die past bij de aard en de omvang van het risico.

2. De opdrachtgever en de onderzoeker maken gebruik van de in lid 1 bedoelde regeling in de vorm die passend is voor de betrokken lidstaat waar de klinische proef wordt uitgevoerd.

3. Lidstaten vereisen geen aanvullend gebruik van de in lid 1 genoemde regeling door de opdrachtgever voor klinische proeven met beperkte interventie als elke mogelijke schade die een proefpersoon kan oplopen als gevolg van het gebruik van een geneesmiddel voor onderzoek, dat in overeenstemming is met het protocol van die specifieke klinische proef op het grondgebied van die lidstaat, wordt gedekt door een reeds geldende vergoedingsregeling.

HOOFDSTUK XIII

TOEZICHT DOOR DE LIDSTATEN EN INSPECTIES EN CONTROLES VAN DE UNIE

Artikel 77

Door de lidstaten te nemen corrigerende maatregelen

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

a) de vergunning voor een klinische proef intrekken;

b) een klinische proef schorsen;

c) van de opdrachtgever eisen om aspecten van de klinische proef te wijzigen.

2. Voordat de betrokken lidstaat een in lid 1 bedoelde maatregel neemt, verzoekt hij de opdrachtgever en/of de onderzoeker hun advies kenbaar te maken, tenzij er onmiddellijk optreden vereist is. Dat advies wordt binnen de week bezorgd.

3. De betrokken lidstaat stelt onmiddellijk na het nemen van de in lid 1 bedoelde maatregelen alle betrokken lidstaten op de hoogte via het EU-portaal.

4. Elke betrokken lidstaat mag de andere betrokken lidstaten raadplegen alvorens een van de in lid 1 bedoelde maatregelen te nemen.

▼B

Artikel 78

Inspecties door een lidstaat

1. De lidstaten wijzen inspecteurs om inspecties uit te voeren teneinde toezicht te houden op de naleving van deze verordening. De lidstaten zorgen ervoor dat deze inspecteurs voldoende gekwalificeerd en opgeleid zijn.

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

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

4. Voor niet-commerciële opdrachtgevers kan worden afgezien van eventuele inspectiekosten.

5. Teneinde efficiënt gebruik te maken van de beschikbare hulpbronnen en overlapping te voorkomen, coördineert het Bureau de samenwerking tussen de betrokken lidstaten op het gebied van inspecties die worden verricht in lidstaten en in derde landen en inspecties die in het kader van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen krachtens Verordening (EG) nr. 726/2004 worden verricht.

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

7. De Commissie bepaalt door middel van uitvoeringshandelingen de nadere regeling voor de inspectieprocedures, met inbegrip van de eisen inzake de kwalificaties en de opleiding van inspecteurs. Die uitvoeringshandelingen worden volgens de in artikel 88, lid 2, bedoelde onderzoeksprocedure vastgesteld.

Artikel 79

Controles van de Unie

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

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

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

c) of het regelgevingssysteem dat van toepassing is op klinische proeven die buiten de Unie worden uitgevoerd, waarborgt dat artikel 25, lid 5, van deze verordening wordt nageleefd.

2. De in lid 1, onder a), bedoelde controles van de Unie worden georganiseerd in samenwerking met de betrokken lidstaten.

In samenwerking met de lidstaten bereidt de Commissie een programma voor de in lid 1, onder b) en c), bedoelde soorten controles voor.

▼B

De Commissie stelt voor elke verrichte controle van de Unie een verslag op met haar bevindingen. Zo nodig bevatten deze verslagen aanbevelingen. De Commissie dient deze verslagen via het EU-portaal in.

HOOFDSTUK XIV

IT-INFRASTRUCTUUR

Artikel 80

EU-portaal

In samenwerking met de lidstaten en de Commissie wordt door het Bureau een portaal op het niveau van de Unie opgezet en beheerd dat als centraal punt voor de indiening van gegevens en informatie over klinische proeven overeenkomstig deze verordening dient. Het EU-portaal is technisch geavanceerd en gebruikersvriendelijk om onnodig werk te voorkomen.

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

Artikel 81

EU-databank

1. In samenwerking met de lidstaten en de Commissie wordt door het Bureau een EU-databank op het niveau van de Unie opgezet en beheerd. Het Bureau wordt geacht de EU-databank te controleren en is verantwoordelijk voor de verwerking en voor het vermijden van onnodige overlapping tussen deze EU-databank en de EudraCT- en EudraVigilance-databank.

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

In de EU-databank wordt aan elke klinische proef een uniek EU-proefnummer toegekend. De opdrachtgever verwijst naar dit EU-proefnummer bij alle volgende indieningen in verband met die klinische proef.

2. De EU-databank wordt opgericht om de samenwerking tussen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten mogelijk te maken voor zover nodig met het oog op de toepassing van deze verordening en voor het zoeken naar specifieke klinische proeven. Ook faciliteert de databank de communicatie tussen opdrachtgevers en lidstaten en stelt hij opdrachtgevers in staat te verwijzen naar eerder ingediende aanvragen tot toelating van een klinische proef of substantiële wijziging. Bovendien maakt de databank klinische informatie over geneesmiddelen toegankelijk voor burgers van de Unie. Met het oog hierop worden alle gegevens in de EU-databank gepresenteerd in een gemakkelijk doorzoekbare indeling, worden gerelateerde gegevens gegroepeerd onder het EU-proefnummer, en worden hyperlinks ingevoegd om gerelateerde gegevens en documenten in de EU-databank en in andere door het Bureau beheerde databanken aan elkaar te koppelen.

3. De EU-databank ondersteunt het vastleggen in en het indienen bij het in de Eudravigilance-databank opgenomen woordenboek van geneesmiddelen van alle informatie over geneesmiddelen zonder een vergunning voor het in de handel brengen in de Unie en over stoffen die niet in de Unie zijn toegelaten als onderdeel van een geneesmiddel, die nodig is voor het beheer van dat woordenboek. Hiertoe en ook om de opdrachtgever in staat te stellen om terug te verwijzen naar eerdere

▼B

aanvragen, wordt een EU-geneesmiddelennummer afgegeven voor elk geneesmiddel zonder vergunning voor het in de handel brengen, en wordt een EU-code voor werkzame stoffen afgegeven voor elke nieuwe werkzame stof waarvoor niet eerder een vergunning is afgegeven als onderdeel van een geneesmiddel in de Unie. Dit gebeurt vóór of tijdens de vergunningsaanvraag voor de eerste klinische proef met dat product of die werkzame stof, die is ingediend overeenkomstig deze verordening. Deze nummers worden vermeld in alle volgende aanvragen voor klinische proeven en voor substantiële wijzigingen.

De overeenkomstig de eerste alinea ingediende gegevens waarmee geneesmiddelen of stoffen worden beschreven, voldoen aan de Europese en internationale normen voor de aanduiding van geneesmiddelen en werkzame stoffen. Als een in een klinische proef gebruikte geneesmiddel voor onderzoek al beschikt over een vergunning voor het in de handel brengen in de Unie en/of de werkzame stof onderdeel vormt van een geneesmiddel met een vergunning voor het in de handel brengen in de Unie, worden de desbetreffende product- en werkzamestofnummers vermeld in de aanvraag voor die klinische proef.

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

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

b) de bescherming van commercieel vertrouwelijke informatie, in het bijzonder door rekening te houden met de status van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, tenzij een hoger openbaar belang openbaarmaking gebiedt;

c) de bescherming van vertrouwelijke communicatie tussen lidstaten in verband met de voorbereiding van het beoordelingsrapport;

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

5. Onverminderd lid 4 zijn de gegevens in het aanvraagdossier niet openbaar toegankelijk voordat er een besluit is genomen over de klinische proef, tenzij een hoger openbaar belang openbaarmaking gebiedt.

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

7. Persoonsgegevens van proefpersonen zijn niet openbaar toegankelijk.

8. De gebruikersinterface van de EU-databank is beschikbaar in alle officiële talen van de Unie.

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

10. Het Bureau, de Commissie en de lidstaten waarborgen dat de betrokkenen hun recht op informatie, toegang, rectificatie en bezwaar overeenkomstig Verordening (EG) nr. 45/2001, respectievelijk het nationaal recht inzake gegevensbescherming ter uitvoering van Richtlijn 95/46/EG, doeltreffend kunnen uitoefenen. Zij waarborgen dat de betrokkenen het recht op toegang tot hun gegevens en het recht om

▼B

onjuiste of onvolledige gegevens te laten corrigeren of wissen, doeltreffend kunnen uitoefenen. Het Bureau, de Commissie en de lidstaten waarborgen, overeenkomstig hun respectieve verantwoordelijkheden, dat onjuiste en onrechtmatig verwerkte gegevens overeenkomstig het toepasselijke recht worden gewist. Het corrigeren of wissen van gegevens moet zo spoedig mogelijk gebeuren, maar in ieder geval binnen zestig dagen nadat een betrokkene hierom heeft verzocht.

Artikel 82

Functionaliteit van het EU-portaal en de EU-databank

1. Het bureau stelt in samenwerking met de lidstaten en de Commissie de functiespecificaties voor het EU-portaal en de EU-databank op, samen met het tijdschema voor de uitvoering ervan.

2. De raad van bestuur van het Bureau stelt op basis van een onafhankelijk auditverslag de Commissie op de hoogte als het zich ervan heeft vergewist dat het EU-portaal en de EU-databank volledig functioneel zijn geworden en dat de systemen voldoen aan de krachtens lid 1 opgestelde functiespecificaties.

3. Als de in lid 2 genoemde voorwaarden naar tevredenheid zijn nageleefd, publiceert de Commissie hierover een mededeling in het *Publicatieblad van de Europese Unie*.

HOOFDSTUK XV

SAMENWERKING TUSSEN DE LIDSTATEN

Artikel 83

Nationale aanspreekpunten

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

2. Elke lidstaat deelt het aanspreekpunt bedoeld in lid 1 aan de Commissie mee. De Commissie publiceert een lijst van de nationale aanspreekpunten.

Artikel 84

Ondersteuning door het Bureau en de Commissie

Het Bureau ondersteunt de samenwerking tussen de lidstaten bij de uitvoering van de toelatingsprocedures bepaald in de hoofdstukken II en III van deze verordening, door het EU-portaal en de EU-databank te beheren en bij te werken in overeenstemming met de opgedane ervaringen tijdens de tenuitvoerlegging van deze verordening.

De Commissie ondersteunt de in artikel 44, lid 2, bedoelde samenwerking tussen de lidstaten.

Artikel 85

Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven

1. Er wordt een Coördinatie- en adviesgroep voor klinische proeven opgericht, die bestaat uit de in artikel 83 bedoelde nationale aanspreekpunten.

▼B

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

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

b) het bijstaan van de Commissie bij de verlening van de in artikel 84, tweede alinea, bedoelde ondersteuning.

c) het voorbereiden van aanbevelingen over criteria voor de selectie van een rapporterende lidstaat.

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

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

5. Het secretariaat wordt verzorgd door de Commissie.

6. De Coördinatie- en adviesgroep stelt zijn reglement van orde vast. Het reglement van orde wordt openbaar gemaakt.

HOOFDSTUK XVI

VERGOEDINGEN

Artikel 86

Algemeen beginsel

Deze verordening laat de mogelijkheid onverlet dat de lidstaten een vergoeding verlangen voor de in deze verordening beschreven activiteiten, op voorwaarde dat de hoogte van die vergoeding op transparante wijze wordt vastgesteld en berust op het beginsel dat de vergoeding kostendekkend moet zijn. Voor niet-commerciële klinische proeven kunnen lidstaten lagere vergoedingen vaststellen.

Artikel 87

Eén betaling per activiteit per lidstaat

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

HOOFDSTUK XVII

UITVOERINGSHANDELINGEN EN GEDELEGEERDE HANDELINGEN

Artikel 88

Comitéprocedure

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

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

Wanneer het comité geen advies uitbrengt, stelt de Commissie het ontwerp van uitvoeringsbesluit niet vast en is de derde alinea van artikel 5, lid 4, van Verordening (EU) nr. 182/2011 van toepassing.

▼B

Artikel 89

Uitoefening van de bevoegdheidsdelegatie

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

2. De in de artikelen 27, 39, 45, artikel 63, lid 1, en artikel 70 bedoelde bevoegdheid om gedelegeerde handelingen vast te stellen, wordt aan de Commissie toegekend voor een termijn van vijf jaar met ingang van de in de tweede alinea van artikel 99 genoemde datum. De Commissie stelt uiterlijk zes maanden voor het einde van de periode van vijf jaar een verslag op over de bevoegdheidsdelegatie. De bevoegdheidsdelegatie wordt stilzwijgend met termijnen van dezelfde duur verlengd, tenzij het Europees Parlement of de Raad zich uiterlijk drie maanden voor het einde van elke termijn tegen deze verlenging verzet.

3. Het Europees Parlement of de Raad kan de in de artikelen 27, 39, 45, artikel 63, lid 1, en artikel 70 bedoelde bevoegdheidsdelegatie te allen tijde intrekken. Het besluit tot intrekking beëindigt de delegatie van de in dat besluit genoemde bevoegdheid. Het wordt van kracht op de dag na die van de bekendmaking ervan in het *Publicatieblad van de Europese Unie* of op een daarin genoemde latere datum. Het laat de geldigheid van de reeds van kracht zijnde gedelegeerde handelingen onverlet.

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

5. Een overeenkomstig de artikelen 27, 39, 45, artikel 63, lid 1, en artikel 70 vastgestelde gedelegeerde handeling treedt alleen in werking indien het Europees Parlement noch de Raad daartegen binnen een termijn van twee maanden na de kennisgeving van de handeling aan het Europees Parlement en de Raad bezwaar heeft gemaakt, of indien zowel het Europees Parlement als de Raad voor het verstrijken van die termijn de Commissie hebben medegedeeld dat zij daartegen geen bezwaar zullen maken. Die termijn wordt op initiatief van het Europees Parlement of de Raad met twee maanden verlengd.

HOOFDSTUK XVIII

DIVERSE BEPALINGEN

Artikel 90

Speciale voorschriften voor speciale groepen geneesmiddelen

Deze verordening laat de toepassing onverlet van het nationaal recht waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, of van geneesmiddelen die worden gebruikt als abortiva, dan wel geneesmiddelen die narcotische stoffen bevatten in de zin van de geldende internationale verdragen, zoals het Enkelvoudig Verdrag van de Verenigde Naties inzake verdovende middelen van 1961, wordt verboden of beperkt. De lidstaten delen de desbetreffende bepalingen van het nationaal recht aan de Commissie mede.

Er mogen geen klinische proeven voor gentherapie worden verricht die leiden tot modificatie van de kiembaan van de proefpersoon en de daarin vastgelegde genetische identiteit van de proefpersoon.

▼B

Artikel 91

Verband met ander recht van de Unie

Deze verordening laat Richtlijn 97/43/Euratom van de Raad ([1]), Richtlijn 96/29/Euratom van de Raad ([2]), Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad ([3]), Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad ([4]), Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad ([5]), Richtlijn 2010/53/EG van het Europees Parlement en de Raad ([6]) en Richtlijn 2009/41/EG van het Europees Parlement en de Raad ([7]) onverlet.

Artikel 92

Gratis geneesmiddelen en andere producten en procedures voor onderzoek voor proefpersonen

Onverminderd de bevoegdheid van de lidstaten voor de bepaling van hun gezondheidsbeleid, alsmede de organisatie en de verstrekking van gezondheidsdiensten en geneeskundige verzorging, worden de kosten voor geneesmiddelen voor onderzoek, auxiliaire geneesmiddelen, medische hulpmiddelen voor de toediening daarvan en procedures die specifiek worden voorgeschreven door het protocol niet door de proefpersoon gedragen, tenzij het nationaal recht in de betrokken lidstaat anders bepaalt.

Artikel 93

Gegevensbescherming

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

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

([1]) Richtlijn 97/43/Euratom van de Raad van 30 juni 1997 betreffende de bescherming van personen tegen de gevaren van ioniserende straling in verband met medische blootstelling en tot intrekking van Richtlijn 84/466/Euratom (PB L 180 van 9.7.1997, blz. 22).

([2]) Richtlijn 96/29/Euratom van de Raad van 13 mei 1996 tot vaststelling van de basisnormen voor de bescherming van de gezondheid der bevolking en der werkers tegen de aan ioniserende straling verbonden gevaren (PB L 159 van 29.6.1996, blz. 1).

([3]) Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad (PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1).

([4]) Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen (PB L 102 van 7.4.2004, blz. 48).

([5]) Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad (PB L 33 van 8.2.2003, blz. 30).

([6]) Richtlijn 2010/53/EU van het Europees Parlement en de Raad van 7 juli 2010 inzake kwaliteits- en veiligheidsnormen voor menselijke organen, bestemd voor transplantatie (PB L 207 van 6.8.2010, blz. 14).

([7]) Richtlijn 2009/41/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (PB L 125 van 21.5.2009, blz. 75).

▼B

Artikel 94

Sancties

1. De lidstaten leggen de regels vast voor de sancties die van toepassing zijn op inbreuken op deze verordening, en nemen alle nodige maatregelen om te waarborgen dat zij worden toegepast. De straffen zijn doeltreffend, evenredig en afschrikkend.

2. De in lid 1 bedoelde voorschriften hebben onder meer betrekking op:

a) niet-naleving van de bepalingen in deze verordening betreffende het verstrekken van informatie die bedoeld is om publiek toegankelijk gemaakt te worden via de EU-databank;

b) niet-naleving van de bepalingen in deze verordening betreffende de veiligheid van proefpersonen.

Artikel 95

Burgerlijke en strafrechtelijke aansprakelijkheid

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

HOOFDSTUK XIX

SLOTBEPALINGEN

Artikel 96

Intrekking

1. Richtlijn 2001/20/EG wordt ingetrokken met ingang van de in artikel 99, tweede alinea, vermelde datum.

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

Artikel 97

Herziening

Vijf jaar na de in artikel 99, tweede alinea, genoemde datum en vervolgens om de vijf jaar dient de Commissie bij het Europees Parlement en de Raad een verslag in over de toepassing van deze verordening. Dat verslag omvat een beoordeling van de effecten van de verordening op de wetenschappelijke en technologische vooruitgang, uitvoerige informatie over de diverse soorten klinische proeven waarvoor krachtens deze verordening een vergunning is afgegeven en de maatregelen die nodig zijn om het concurrentievermogen van het Europese klinische onderzoek in stand te houden. De Commissie dient op basis van dit verslag zo nodig een wetgevingsvoorstel in om de bepalingen van deze verordening te actualiseren.

Artikel 98

Overgangsbepaling

1. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, blijft Richtlijn 2001/20/EG tot drie jaar na de in artikel 96, tweede alinea, van deze verordening bedoelde datum van toepassing op een klinische

▼B

proef, indien het verzoek om toelating voor die klinische proef krachtens die richtlijn vóór die datum is ingediend.

2. In afwijking van artikel 96, lid 1, van deze verordening, mag overeenkomstig de artikelen 6, 7 en 9 van Richtlijn 2001/20/EG met een klinische proef worden aangevangen wanneer het verzoek om toelating van die klinische proef is ingediend tussen 6 en 18 maanden na de datum van bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, bedoelde kennisgeving of indien de bekendmaking van die kennisgeving eerder plaatsvindt dan 28 november 2015, indien dat verzoek tussen 28 mei 2016 en 28 mei 2017 is ingediend. Op die klinische proef blijft die richtlijn tot 42 maanden na de datum van bekendmaking van de kennisgeving bedoeld in artikel 82, lid 3 van deze verordening, of indien de bekendmaking eerder plaatsvindt dan 28 november 2015 tot 28 mei 2019 van toepassing.

Artikel 99

Inwerkingtreding

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

Zij is van toepassing met ingang van zes maanden na de bekendmaking van de in artikel 82, lid 3, bedoelde mededeling, maar onder geen beding eerder dan 28 mei 2016.

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

▼B

BIJLAGE I

AANVRAAGDOSSIER VOOR EEN INITIËLE AANVRAAG

A. INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

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

2. Als een klinische proef meer dan één opdrachtgever heeft, wordt er in het aanvraagdossier gedetailleerde informatie over de verantwoordelijkheden van elke opdrachtgever verstrekt.

3. De aanvraag wordt door de opdrachtgever of een vertegenwoordiger van de opdrachtgever ondertekend. Met zijn handtekening bevestigt de opdrachtgever dat hij ervan overtuigd is dat:

   a) de verstrekte informatie volledig is;

   b) de bijgevoegde documenten de beschikbare informatie correct weergeven;

   c) de klinische proef moet volgens het protocol worden uitgevoerd, en

   d) de klinische proef moet in overeenstemming met deze verordening worden uitgevoerd.

4. Het aanvraagdossier voor een aanvraag die zich beperkt tot Deel I van het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 11 is beperkt tot de onderdelen B tot en met J en Q van deze bijlage.

5. Onverminderd artikel 26 is het aanvraagdossier voor een aanvraag die zich beperkt tot Deel II van het beoordelingsrapport bedoeld in artikel 11 en het aanvraagdossier voor een aanvraag bedoeld in artikel 14 beperkt tot de onderdelen K tot en met R van deze bijlage.

B. BEGELEIDENDE BRIEF

6. In de begeleidende brief wordt het EU-proefnummer en het algemene proefnummer gespecificeerd en wordt gewezen op alle bijzondere kenmerken van de klinische proef.

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

   a) specifieke kenmerken van de klinische proefpopulatie, zoals proefpersonen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven, minderjarigen, zwangere of borstvoeding gevende vrouwen;

   b) de mededeling of bij de klinische proef een nieuwe werkzame stof voor het eerst aan mensen wordt toegediend;

   c) de mededeling of het Bureau, een lidstaat of een derde land wetenschappelijk advies over de klinische proef of het geneesmiddel voor onderzoek heeft uitgebracht, en

   d) de mededeling of de klinische proef een onderdeel vormt van een plan voor pediatrisch onderzoek, zoals bedoeld in titel II, hoofdstuk 3, van Verordening (EG) nr. 1901/2006, of bedoeld is om daarvan deel uit te maken (als het Bureau al een beslissing over het plan voor pediatrisch onderzoek heeft bekendgemaakt, moet in de begeleidende brief een link worden opgenomen naar het besluit op de website van het Bureau);

   e) de mededeling of de geneesmiddelen voor onderzoek of auxiliaire geneesmiddelen verdovende, psychotrope of radiofarmaceutische middelen zijn;

▼B

f) de mededeling of de geneesmiddelen voor onderzoek bestaan uit (een) genetisch gemodificeerde organisme(n) of (een) dergelijk(e) organisme(n) bevatten;

g) de mededeling of de opdrachtgever toewijzing van de „weesstatus” heeft verkregen voor het geneesmiddel voor een weesaandoening.

h) een uitgebreide lijst, met inbegrip van de status in de regelgeving van alle geneesmiddelen voor onderzoek en een lijst van alle auxiliaire geneesmiddelen, en

i) een lijst van medische hulpmiddelen die moeten worden onderzocht tijdens de klinische proef, maar die geen deel uitmaken van het geneesmiddel (de geneesmiddelen) voor onderzoek, samen met een verklaring over het feit of de medische hulpmiddelen voorzien zijn van een CE-markering voor het beoogde gebruik.

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

9. In de begeleidende brief wordt vermeld of de klinische proef door de opdrachtgever wordt beschouwd als een klinische proef met een beperkte interventie, met daarbij een gedetailleerde motivering.

10. In de begeleidende brief wordt vermeld of de methodologie van de klinische proef vereist dat groepen proefpersonen en niet zozeer individuele proefpersonen worden aangewezen om verschillende geneesmiddelen voor onderzoek toegediend te krijgen in een klinische proef, als gevolg waarvan op vereenvoudigde wijze geïnformeerde toestemming wordt verkregen.

11. In de begeleidende brief wordt vermeld in welk deel van het aanvraagdossier de nodige informatie is opgenomen om te beoordelen of een bijwerking een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking is, dit zijn de referentiegegevens over de veiligheid.

12. Bij een hernieuwde indiening wordt in de begeleidende brief het EU-proefnummer van de vorige aanvraag voor een klinische proef gespecificeerd, worden de wijzigingen ten opzichte van de eerdere indiening aangegeven, en wordt in voorkomend geval gespecificeerd hoe eventuele onopgeloste problemen bij de eerste indiening zijn aangepakt.

C. EU-AANVRAAGFORMULIER

13. Het EU-aanvraagformulier wordt naar behoren ingevuld.

D. PROTOCOL

14. In het protocol worden de doelstelling, de opzet, de methodologie, de statistische aspecten, het oogmerk en de organisatie van de klinische proef beschreven.

15. Het protocol wordt aangeduid met:

a) de titel van de klinische proef;

b) het EU-proefnummer;

c) het protocolcodenummer van de opdrachtgever dat specifiek is voor alle versies ervan (indien relevant);

d) de datum en het nummer van de versie, die bij iedere wijziging worden aangepast;

e) een korte titel of benaming van het protocol, en

f) de naam en het adres van de opdrachtgever, de naam en functie van de vertegenwoordiger(s) van de opdrachtgever die bevoegd zijn om het protocol of inhoudelijke wijzigingen aan het protocol te tekenen.

▼B

16. Het protocol wordt, indien mogelijk, opgesteld in een gemakkelijk toegankelijke en doorzoekbare vorm, in plaats van gescande afbeeldingen.

17. Het protocol omvat ten minste:

a) een verklaring dat de klinische proef moet worden uitgevoerd overeenkomstig het protocol, deze verordening en de beginselen van goede klinische praktijken;

b) een uitgebreide lijst van alle geneesmiddelen voor onderzoek en alle auxiliaire geneesmiddelen;

c) een samenvatting van de resultaten van niet-klinische studies die mogelijk klinische betekenis hebben, en van andere klinische proeven die relevant zijn voor de klinische proef in kwestie;

d) een samenvatting van de bekende en potentiële risico's en voordelen, met inbegrip van een evaluatie van de verwachte voordelen en risico's om een beoordeling overeenkomstig artikel 6 mogelijk te maken, en voor proefpersonen die deelnemen aan een klinische proef in een noodsituatie: de te documenteren wetenschappelijke gronden voor de verwachting dat de deelname van de proefpersonen de potentie heeft om een rechtstreeks klinisch relevant voordeel te bewerkstelligen;

e) indien patiënten betrokken waren bij de opzet van de klinische proef: een beschrijving van hun betrokkenheid;

f) een beschrijving van en een motivering voor de dosering, het doseringsschema, de wijze van toediening en de behandelingsperiode voor alle geneesmiddelen voor onderzoek en voor alle auxiliaire geneesmiddelen;

g) een verklaring over het feit of er een vergunning is afgegeven voor de geneesmiddelen voor onderzoek en de auxiliaire geneesmiddelen die worden gebruikt in de klinische proef, en als dat het geval is, of ze in de klinische proef gebruikt zullen worden in overeenstemming met de voorwaarden in hun vergunningen voor het in de handel brengen, en als dat niet het geval is een motivering voor het gebruik van niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddelen in de klinische proef;

h) een beschrijving van de groepen en subgroepen van proefpersonen die aan de klinische proef deelnemen, waaronder in voorkomend geval groepen proefpersonen met specifieke behoeften, bijvoorbeeld vanwege leeftijd of geslacht, deelname van gezonde vrijwilligers, proefpersonen met zeldzame en zeer zeldzame aandoeningen;

i) verwijzingen naar literatuur en gegevens die relevant zijn voor de klinische proef en die de achtergrond vormen voor de klinische proef;

j) een bespreking van de relevantie van de klinische proef om een beoordeling overeenkomstig artikel 6 mogelijk te maken;

k) een beschrijving van de soort klinische proef die zal worden uitgevoerd en een bespreking van de opzet van de proef (onder meer een schematisch diagram van de opzet, de procedures en de stadia van de proef, indien relevant);

l) specificatie van de eventuele primaire en secundaire eindpunten die worden gemeten tijdens de klinische proef;

m) een beschrijving van de genomen maatregelen om vertekening tot een minimum te beperken, waaronder, indien van toepassing, randomisering en blindering;

n) een beschrijving van de verwachte duur van de deelname van proefpersonen en een beschrijving van de opeenvolging en duur van alle perioden waaruit de klinische proef is opgebouwd, met inbegrip van de follow-up, indien relevant;

▼B

o) een duidelijke en ondubbelzinnige definitie van het eind van de klinische proef in kwestie en, als dat niet de datum is van het laatste bezoek van de laatste proefpersoon, een specificatie van de geschatte einddatum met een motivering;

p) een beschrijving van de criteria om gedeelten van de klinische proef of de hele klinische proef stop te zetten;

q) regelingen voor het beheer van randomiseringscodes voor behandelingen in een klinische proef en de procedures voor het breken van codes, indien relevant;

r) een beschrijving van de procedures voor de aanduiding van gegevens die rechtstreeks moeten worden vastgelegd op de casusformulieren en die worden beschouwd als brongegevens;

s) een beschrijving van de regelingen voor naleving van de toepasselijke voorschriften voor de verzameling, de opslag en het toekomstige gebruik van biologische monsters van de klinische proefpersonen, indien van toepassing, tenzij deze informatie in een afzonderlijk document is opgenomen;

t) een beschrijving van de regelingen voor de tracering, bewaring, vernietiging en teruggave van het geneesmiddel voor onderzoek en het niet-toegelaten auxiliaire geneesmiddel overeenkomstig artikel 51;

u) een beschrijving van de te hanteren statistische methoden, waaronder indien relevant:

— het moment van geplande tussentijdse analyses en het aantal geplande proefpersonen dat wordt aangeworven;

— redenen voor de keuze voor de omvang van de steekproef;

— berekeningen van de impact van de klinische proef en de klinische relevantie ervan;

— het te hanteren significantieniveau;

— criteria voor de beëindiging van de klinische proef;

— boekhoudkundige procedures voor ontbrekende, ongebruikte en onjuiste gegevens en procedures voor het melden van afwijkingen van het oorspronkelijke statistische plan, en

— de selectie van proefpersonen die moeten worden opgenomen in de analyses;

v) een beschrijving van de criteria voor het opnemen of uitsluiten van proefpersonen, met inbegrip van criteria voor het terugtrekken van afzonderlijke proefpersonen uit een behandeling of een klinische proef;

w) een beschrijving van de procedures voor proefpersonen die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef, inclusief procedures voor de verzameling van gegevens over teruggetrokken proefpersonen, procedures voor de vervanging van proefpersonen en de follow-up van proefpersonen die zijn teruggetrokken uit de behandeling of de klinische proef;

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

▼B

y) een rechtvaardiging voor de indeling naar geslacht en leeftijd van de klinische proefpersonen en, als personen van een bepaald geslacht of in een bepaalde leeftijdsgroep van de klinische proeven zijn uitgesloten of daarin ondervertegenwoordigd zijn, een verklaring van de redenen en een motivering voor deze uitsluitingscriteria;

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

aa) een beschrijving van de behandelingen, met inbegrip van geneesmiddelen, die al dan niet toegestaan zijn, vóór of tijdens de klinische proef;

ab) een beschrijving van de verantwoordingsprocedures voor de levering en toediening van geneesmiddelen aan proefpersonen, inclusief het beheer van blinderingen, indien van toepassing;

ac) een beschrijving van de procedures voor het controleren van naleving door proefpersonen, indien van toepassing;

ad) een beschrijving van de regelingen voor de controle op de uitvoering van de klinische proef;

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

af) een specificatie van de parameters voor doeltreffendheid en veiligheid, alsmede de methoden en tijdstippen voor het beoordelen, vastleggen en analyseren van deze parameters;

ag) een beschrijving van de ethische overwegingen in verband met de klinische proef als die niet elders zijn beschreven;

ah) een verklaring van de opdrachtgever (in het protocol hetzij in een afzonderlijk document) waarin wordt bevestigd dat de onderzoekers en instellingen die betrokken zijn bij de klinische proef moeten toestemming geven voor met de klinische proef verband houdende controles, audits en toezicht door de regelgevende autoriteit, met inbegrip van het verschaffen van rechtstreekse toegang tot brongegevens en -documenten;

ai) een beschrijving van het publicatiebeleid;

aj) naar behoren onderbouwde redenen waarom de samenvatting van de resultaten van de klinische proeven na meer dan een jaar worden ingediend;

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

al) een beschrijving van de maatregelen die zullen worden genomen om de vertrouwelijkheid van de dossiers en de persoonsgegevens van de te waarborgen;

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

▼B

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

19. Ten aanzien van de melding van ongewenste voorvallen worden in het protocol de volgende categorieën beschreven:

    a) ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden die van cruciaal belang zijn voor de veiligheidsbeoordeling en door de onderzoeker aan de opdrachtgever moeten worden gemeld, en

    b) ernstige ongewenste voorvallen die de onderzoeker niet onmiddellijk aan de opdrachtgever hoeft te melden.

20. In het protocol worden de procedures beschreven voor:

    a) het naar buiten brengen en vastleggen van ongewenste voorvallen door de onderzoeker, en het melden van relevante ongewenste voorvallen door de onderzoeker aan de opdrachtgever;

    b) het melden door de onderzoeker aan de opdrachtgever van de ernstige ongewenste voorvallen die zijn beschreven in het protocol waarvoor geen onmiddellijke melding vereist is;

    c) het melden van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen door de opdrachtgever aan de EudraVigilance databank, en

    d) de follow-up van proefpersonen na ongewenste reacties, met inbegrip van de soort en de duur van de follow-up;

21. Indien de opdrachtgever van plan is één enkel veiligheidsrapport in te dienen voor alle geneesmiddelen voor onderzoek die zijn gebruikt in de klinische proef in overeenstemming met artikel 43, lid 2, worden in het protocol de redenen daarvoor vermeld.

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

23. Het protocol gaat in voorkomend geval vergezeld van het handvest van het toezichtcomité voor gegevensveiligheid.

24. Het protocol gaat vergezeld van een samenvatting.

E. ONDERZOEKERSDOSSIER

25. Er dient een onderzoekersdossier te worden ingediend dat is samengesteld in overeenstemming met de stand van de wetenschappelijke kennis en internationale richtsnoeren.

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

27. De gegevens in het onderzoekersdossier worden in beknopte, eenvoudige, objectieve, evenwichtige en niet-wervende vorm weergegeven, zodat zij begrijpelijk zijn voor een arts of onderzoeker en hem in staat stellen de voordelen en risico's van de voorgestelde klinische proef

▼B

op onbevooroordeelde wijze te beoordelen. Het moet worden samengesteld op basis van alle beschikbare informatie en feiten die de principes van de voorgestelde klinische proef en het veilige gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek in de klinische proef onderbouwen, en in de vorm van samenvattingen worden gepresenteerd.

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

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

30. Als het onderzoekersdossier geen SPK is, moet het een duidelijk te onderscheiden deel bevatten met de titel „Referentiegegevens over de veiligheid”. In overeenstemming met de leden 10 en 11 van bijlage III, bevatten de referentiegegevens over de veiligheid productinformatie over het geneesmiddel voor onderzoek en informatie over hoe bepaald kan worden welke bijwerkingen als verwachte bijwerkingen worden beschouwd, en over de frequentie en de aard van die bijwerkingen.

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

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

32. Er hoeft geen documentatie te worden ingediend als het geneesmiddel voor onderzoek toegelaten is en ongewijzigd is gebleven, ongeacht of het in de Unie vervaardigd is of niet.

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

a) een kopie van de vergunning als bedoeld in artikel 61, en

b) een verklaring door de bevoegde persoon in de Unie dat de vervaardiging in overeenstemming is met GMP die ten minste gelijkwaardig zijn aan de GMP in de Unie, tenzij in de overeenkomsten inzake wederzijdse erkenning tussen de Unie en derde landen specifieke regelingen zijn opgenomen.

34. In alle andere gevallen wordt een kopie van de vergunning, als bedoeld in artikel 61, ingediend.

35. Voor processen in verband met geneesmiddelen voor onderzoek, die zijn vastgelegd in artikel 61, lid 5, en waarvoor geen vergunning nodig is overeenkomstig artikel 61, wordt documentatie verstrekt waaruit blijkt dat aan de in artikel 61, lid 6, bedoelde voorschriften wordt voldaan.

▼B

G. GENEESMIDDEL VOOR ONDERZOEK-DOSSIER (GVO-DOSSIER)

36. Het GVO-dossier bevat informatie over de kwaliteit van alle geneesmiddelen voor onderzoek en over de vervaardiging en controle van het geneesmiddel voor onderzoek, alsmede gegevens afkomstig van niet-klinische studies en van klinisch gebruik.

1.1. **Gegevens over het geneesmiddel voor onderzoek**

Inleiding

37. Wat de gegevens betreft, kan het GVO-dossier worden vervangen door andere documentatie, die op zichzelf of samen met een vereenvoudigd GVO-dossier kan worden ingediend. Nadere bijzonderheden over „vereenvoudigde GVO-dossiers" zijn te vinden in onderdeel 1.2 „Vereenvoudigd GVO-dossier waarin wordt verwezen naar andere documentatie".

38. Elk onderdeel van het GVO-dossier wordt voorafgegaan door een gedetailleerde inhoudsopgave en een verklarende begrippenlijst.

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

Kwaliteitsgegevens

40. De kwaliteitsgegevens worden in een logische structuur ingediend, zoals in module 3 van de ICH Common Technical Document-indeling.

Niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens

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

42. De niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens worden in een logische structuur ingediend, zoals in module 4 van de ICH Common Technical Document-indeling.

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

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

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

▼B

Gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens

46. De gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens worden in een logische structuur ingediend, zoals in module 5 van de Common Technical Document-indeling.

47. In dit gedeelte worden samenvattingen gegeven van alle beschikbare gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens met de geneesmiddelen voor onderzoek.

    Er wordt ook een verklaring opgenomen dat die eerdere klinische proeven aan de goede klinische praktijken beantwoorden, alsook een verwijzing naar de opname in een openbaar register, als bedoeld in artikel 25, lid 6.

Algemene beoordeling van de risico's en de voordelen

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

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

1.2. **Vereenvoudigd GVO-dossier waarin wordt verwezen naar andere documentatie**

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

Mogelijkheid om naar het onderzoekersdossier te verwijzen

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

Mogelijkheid om naar de SPK te verwijzen

52. Als het geneesmiddel voor onderzoek is toegelaten, mag de aanvrager de versie van de SPK die geldig was ten tijde van de aanvraag bij wijze van GVO-dossier indienen. De precieze voorschriften zijn vermeld in tabel 1. Als er nieuwe gegevens worden aangeleverd, moet dat duidelijk worden vermeld.

▼B

Tabel 1 — Inhoud van een vereenvoudigd GVO-dossier

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

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

53. Als het geneesmiddel voor onderzoek in het protocol met de werkzame stof of de ATC-code wordt aangeduid (zie lid 18), mag de aanvrager het GVO-dossier vervangen door één representatieve SPK voor elke werkzame stof of voor elke tot die ATC-groep behorende werkzame stof. De aanvrager kan er ook voor kiezen een verzameldocument samen te stellen met informatie die gelijkwaardig is aan die in de representatieve SPK's voor elke werkzame stof die als geneesmiddel voor onderzoek in de klinische proef zou kunnen worden gebruikt.

1.3. **GVO-dossier voor placebo's**

54. Als het geneesmiddel voor onderzoek een placebo is, zijn de informatievereisten beperkt tot kwaliteitsgegevens. Er is geen aanvullende documentatie vereist als het placebo dezelfde samenstelling heeft als het geteste geneesmiddel voor onderzoek (met uitzondering van de werkzame stof), door dezelfde fabrikant is vervaardigd en niet steriel is.

▼B

H. DOSSIER VOOR AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

55. Onverminderd artikel 65 zijn de documentatievereisten in de onderdelen F en G ook van toepassing op auxiliaire geneesmiddelen. Als het auxiliaire geneesmiddel echter in de betrokken lidstaat is toegelaten, is geen aanvullende informatie vereist.

I. WETENSCHAPPELIJK ADVIES EN PLAN VOOR PEDIATRISCH ONDERZOEK

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

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

J. INHOUD VAN DE ETIKETTERING VAN HET GENEESMIDDEL VOOR ONDERZOEK

58. Er wordt een beschrijving van de inhoud van de etikettering van het geneesmiddel voor onderzoek verstrekt, in overeenstemming met bijlage VI.

K. WERVINGSREGELINGEN (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

59. De procedures voor de opname van proefpersonen en een duidelijke aanduiding van de eerste wervingshandeling worden in een afzonderlijk document beschreven, tenzij zij in het protocol zijn beschreven.

60. Als de werving van proefpersonen door middel van advertenties geschiedt, worden kopieën van het advertentiemateriaal, zoals drukwerk en beeld- en geluidsopnamen, verstrekt. De voorgestelde procedures voor de behandeling van de reacties op de advertentie worden uiteengezet. Daarbij worden ook kopieën van de communicatie-uitingen die worden gebruikt om proefpersonen uit te nodigen om deel te nemen aan de klinische proef en de regelingen beschreven voor de verstrekking van informatie of advies aan respondenten die niet geschikt voor opname in de klinische proef worden geacht.

L. INFORMATIE AAN PROEFPERSONEN, FORMULIER VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING EN PROCEDURE VOOR GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

61. Alle informatie die voorafgaand aan de beslissing om al dan niet deel te nemen wordt verstrekt aan proefpersonen (of, in voorkomend geval, aan hun wettelijke vertegenwoordiger), wordt samen met het formulier voor de schriftelijke geïnformeerde toestemming, of andere alternatieve middelen voor het vastleggen van geïnformeerde toestemming overeenkomstig artikel 29, lid 1, ingediend.

62. Een beschrijving van de procedures voor geïnformeerde toestemming voor alle proefpersonen, en in het bijzonder:

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

▼B

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

c) bij de in artikel 35 bedoelde klinische proeven in noodsituaties: een beschrijving van de procedure voor het verkrijgen van geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger en de proefpersoon om de klinische proef voort te zetten;

d) bij de in artikel 35 bedoelde klinische proeven in noodsituaties: een beschrijving van de procedures die gevolgd zijn om de noodsituatie te constateren en te documenteren.

e) bij klinische proeven waarvan de methodologie vereist dat groepen proefpersonen en niet zozeer individuele proefpersonen worden aangewezen om verschillende geneesmiddelen voor onderzoek, zoals bedoeld in artikel 30, toegediend te krijgen en waarbij derhalve op vereenvoudigde wijze geïnformeerde toestemming wordt verkregen, wordt de vereenvoudigde wijze beschreven.

63. In de in lid 62 uiteengezette gevallen wordt de informatie ingediend die aan de proefpersoon en aan de ouders of zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger wordt gegeven.

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

64. Er wordt een lijst ingediend van de geplande locaties van de klinische proef, de naam en functie van de hoofdonderzoekers en het geplande aantal proefpersonen op de locaties.

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

66. Alle omstandigheden die de onpartijdigheid van de onderzoekers zouden kunnen beïnvloeden, zoals economische belangen en institutionele banden, moeten worden vermeld.

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

67. Er wordt een terdege gemotiveerde schriftelijke verklaring betreffende de geschiktheid van de klinische proeflocaties ingediend, aangepast aan de aard en het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek en met inbegrip van een beschrijving van de geschiktheid van de faciliteiten, de apparatuur, het personeel en een beschrijving van de expertise, die wordt afgegeven door het hoofd van de kliniek of instelling op de klinische proeflocatie of door een andere verantwoordelijke, afhankelijk van het systeem in de betrokken lidstaat.

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

68. Bewijs van dekking door een verzekering, een vrijwaring of een gelijkaardige regeling wordt indien van toepassing ingediend.

P. FINANCIËLE EN ANDERE REGELINGEN (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

69. Een korte beschrijving van de financiering van de klinische proef.

▼B

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

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

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

72. Indien van toepassing wordt er een bewijs van betaling ingediend.

R. BEWIJS DAT GEGEVENS ZULLEN WORDEN VERWERKT IN OVEREENSTEMMING MET HET RECHT VAN DE UNIE INZAKE GEGEVENSBESCHERMING

73. Er wordt een verklaring van de opdrachtgever of zijn of haar vertegenwoordiger verstrekt dat de gegevens zullen worden verzameld en verwerkt in overeenstemming met Richtlijn 95/46/EEG.

▼B

BIJLAGE II

AANVRAAGDOSSIER VOOR SUBSTANTIËLE WIJZIGINGEN

A. INLEIDING EN ALGEMENE BEGINSELEN

1. Als een substantiële wijziging betrekking heeft op meer dan een klinische proef van dezelfde opdrachtgever en op hetzelfde geneesmiddel voor onderzoek, kan de opdrachtgever één verzoek om toelating van de substantiële wijziging indienen. In de begeleidende brief wordt een lijst van alle klinische proeven waarop de aanvraag voor een substantiële wijziging betrekking heeft opgenomen, met vermelding van de EU proefnummers en de desbetreffende wijzigingscodenummers van elk van deze klinische proeven.

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

   a) de verstrekte informatie volledig is;

   b) de bijgevoegde documenten de beschikbare informatie correct weergeven, en

   c) de klinische proef volgens de gewijzigde documentatie zal worden uitgevoerd.

B. BEGELEIDENDE BRIEF

3. Een begeleidende brief met de volgende informatie:

   a) in de onderwerpregel: het EU-proefnummer met de titel van de klinische proef en het unieke codenummer van de opdrachtgever waarmee de substantiële wijziging kan worden geïdentificeerd, die overal in het aanvraagdossier consistent worden gebruikt;

   b) de identificatie van de aanvrager;

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

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

   e) vermelding van niet in het aanvraagformulier van de wijziging opgenomen informatie die gevolgen kan hebben voor het risico voor proefpersonen, en

   f) indien van toepassing, een lijst van alle klinische proeven die wezenlijk gewijzigd zijn, met de EU-proefnummers en de codenummers van de desbetreffende wijziging.

C. AANVRAAGFORMULIER VOOR WIJZIGINGEN

4. Het aanvraagformulier voor wijzigingen wordt naar behoren ingevuld.

D. BESCHRIJVING VAN DE WIJZIGING

5. De wijziging wordt als volgt gepresenteerd en beschreven:

   a) een uittreksel uit de te wijzigen documenten waarin de eerdere en de nieuwe bewoordingen zijn aangegeven, alsook een versie van het uittreksel met alleen de nieuwe bewoordingen, en een verklaring van de wijzigingen, en

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

▼B

6. De nieuwe versie van het document wordt aangeduid met de datum en een bijgewerkt versienummer.

E. ONDERSTEUNENDE INFORMATIE

7. Indien van toepassing omvat de aanvullende ondersteunende informatie ten minste:

a) samenvattingen van gegevens;

b) een bijgewerkte algemene beoordeling van de risico's en de voordelen;

c) mogelijke consequenties voor proefpersonen die al aan de klinische proef deelnemen;

d) mogelijke consequenties voor de beoordeling van de resultaten.

e) documenten die betrekking hebben op eventuele wijzigingen in de informatie die verstrekt wordt aan de proefpersonen of hun wettelijke vertegenwoordigers, in de procedure voor geïnformeerde toestemming, formulieren voor geïnformeerde toestemming, informatiebladen of uitnodigingsbrieven, en

f) een motivering voor de wijzigingen waarom is verzocht in de aanvraag voor substantiële wijzigingen.

F. BIJWERKING VAN HET EU-AANVRAAGFORMULIER

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

G. BEWIJS VAN BETALING VAN VERGOEDING (INFORMATIE PER BETROKKEN LIDSTAAT)

9. Indien van toepassing, moet een bewijs van betaling worden ingediend.

▼B

BIJLAGE III

VEILIGHEIDSRAPPORTAGE

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

1. Nadat de klinische proef ten aanzien van de door hem behandelde proefpersonen is beëindigd, hoeft de onderzoeker de proefpersonen niet actief op ongewenste voorvallen te monitoren, tenzij in het protocol anders is bepaald.

2. Melding van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (suspected unexpected serious adverse reactions — SUSAR's) door de opdrachtgever aan het Bureau in overeenstemming met artikel 42

2.1. **Ongewenste voorvallen en causaliteit**

2. Medicatiefouten, zwangerschappen en vormen van gebruik waarin het protocol niet voorziet, zoals verkeerd gebruik en misbruik van het geneesmiddel, vallen onder dezelfde meldingsplicht als ongewenste bijwerkingen.

3. Bij het vaststellen of een ongewenst voorval een bijwerking is, wordt aandacht geschonken aan het feit of er een redelijke mogelijkheid van een causaal verband bestaat tussen het voorval en het geneesmiddel voor onderzoek, op basis van de analyse van beschikbaar bewijs.

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

2.2. **„Verwacht" of „onverwacht" en de referentiegegevens over veiligheid (RGV).**

5. Bij het vaststellen of een ongewenst voorval onverwacht is, wordt aandacht geschonken aan het feit of het voorval belangrijke informatie over de specificiteit, toename van de incidentie of ernst van een bekende en reeds gedocumenteerde ernstige bijwerking toevoegt.

6. De vraag of een bijwerking als een onverwachte bijwerking moet worden beschouwd, wordt door de opdrachtgever in de RGV uiteengezet. Het te verwachten effect wordt bepaald op basis van reeds waargenomen voorvallen met de werkzame stof en niet aan de hand van wat op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel of voorvallen die verband houden met de aandoening van de proefpersoon kan worden verwacht.

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

8. De RGV kunnen tijdens de uitvoering van een klinische proef veranderen. Voor het rapporteren van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (Suspected unexpected serious adverse reactions — SUSAR's) is de versie van de RGV van toepassing die geldt op het moment waarop de SUSAR zich voordoet. Een wijziging van de RGV is dus van invloed op het aantal bijwerkingen dat als SUSAR moet worden gerapporteerd. Zie onderdeel 3 van deze bijlage voor de versie van de RGV die voor het jaarlijkse veiligheidsrapport moet worden gebruikt.

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

▼B

2.3. **Informatie voor het rapporteren van SUSAR's**

10. Deze informatie behelst ten minste:

a) een geldig EU-proefnummer;

b) nummer van de studie van de opdrachtgever;

c) één identificeerbaar proefpersoon met code;

d) één identificeerbare rapporterende instantie;

e) één SUSAR;

f) één verdacht geneesmiddel voor onderzoek (inclusief naamcode van de werkzame stof);

g) causaliteitsbeoordeling.

11. Daarnaast wordt de volgende administratieve informatie verstrekt, teneinde het rapport op de juiste manier elektronisch te kunnen verwerken:

a) het unieke identificatienummer van het (casus)veiligheidsrapport van de afzender;

b) de ontvangstdatum van de eerste informatie van de primaire bron;

c) de ontvangstdatum van de meest recente informatie;

d) het wereldwijd gebruikte unieke casusidentificatienummer;

e) het identificatienummer van de afzender.

2.4. **Vervolgrapportages van SUSAR's**

12. Als de eerste rapportage van een in artikel 42, lid 2, onder a) bedoelde SUSAR (dodelijk of levensbedreigend) onvolledig is, bijvoorbeeld wanneer de opdrachtgever niet binnen zeven dagen alle informatie heeft verstrekt, dient de opdrachtgever binnen nog eens acht dagen een volledige rapportage op basis van de initiële informatie in.

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

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

15. Als de eerste rapportage over een in artikel 42, lid 2, onder c), bedoelde SUSAR (die aanvankelijk als niet-dodelijk en niet-levensbedreigend werd beschouwd toch dodelijk of levensbedreigend blijkt te zijn) onvolledig is, wordt de vervolgrapportage over de dodelijke of levensbedreigende SUSAR zo spoedig mogelijk ingediend, en in ieder geval binnen zeven dagen nadat er kennis van is genomen dat de bijwerking dodelijk of levensbedreigend is. De opdrachtgever dient binnen een termijn van nog eens acht dagen een volledige rapportage in.

16. Als blijkt dat een SUSAR die aanvankelijk als niet-dodelijk en niet-levensbedreigend werd beschouwd, toch dodelijk of levensbedreigend blijkt te zijn als de eerste rapportage nog niet is ingediend, wordt een gecombineerde rapportage opgesteld.

2.5. **Opheffing van de blindering van de behandelingstoewijzing**

17. De onderzoeker mag tijdens een klinische proef de blindering van de behandelingstoewijzing van een proefpersoon alleen opheffen als het opheffen van de blindering van belang is voor de veiligheid van de proefpersoon.

▼B

18. Bij het melden van een SUSAR aan het Bureau heft de opdrachtgever alleen de behandelingstoewijzing van de proefpersoon in kwestie voor wie de SUSAR geldt op.

19. De opdrachtgever mag, als een voorval mogelijk een SUSAR is, de blindering alleen voor die proefpersoon opheffen. De blindering wordt gehandhaafd voor andere personen die verantwoordelijk zijn voor de lopende uitvoering van de klinische proef (zoals leidinggevenden, toezichthouders en onderzoekers) en voor personen die verantwoordelijk zijn voor de analyse van de gegevens en de interpretatie van de resultaten bij de afsluiting van de klinische proef, zoals biometristen.

20. Ongeblindeerde informatie mag alleen toegankelijk zijn voor personen die bij de veiligheidsrapportage aan het Bureau betrokken moeten zijn, datamonitoringcomités en personen die lopende veiligheidsbeoordelingen tijdens de klinische proef verrichten.

21. Voor klinische proeven die worden uitgevoerd bij ziekten met een hoge morbiditeit of mortaliteit, waarbij de eindpunten voor de werkzaamheid ook SUSAR's kunnen zijn of wanneer mortaliteit of een andere „ernstige” uitkomst (die als een SUSAR kan worden gerapporteerd) het eindpunt voor de werkzaamheid in een klinische proef is, kan de integriteit van de klinische proef echter in het gedrang komen indien de blindering systematisch wordt opgeheven. In dergelijke situaties moet de opdrachtgever in het protocol vermelden welke ernstige voorvallen als ziektegerelateerd moeten worden behandeld en zijn niet onderhevig aan systematische opheffing van de blindering en versnelde rapportage.

22. Als een voorval na opheffing van de blindering een SUSAR blijkt te zijn, zijn in alle gevallen de in artikel 42 en in afdeling 2 van deze bijlage uiteengezette rapportagevereisten voor SUSAR's van toepassing.

3. JAARLIJKSE VEILIGHEIDSRAPPORTAGE DOOR DE OPDRACHTGEVER

23. In een aanhangsel bij het rapport worden de RGV opgenomen die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren.

24. De RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, dienen als RGV voor die rapportageperiode.

25. Als zich tijdens de rapportageperiode belangrijke wijzigingen in de RGV voordoen, worden deze in het jaarlijkse veiligheidsrapport vermeld. Naast de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, worden dan ook de herziene RGV als aanhangsel bij het rapport gevoegd. Ondanks wijzigingen in de RGV dienen de RGV die bij het begin van de rapportageperiode van kracht waren, als RGV voor die rapportageperiode.

▼B

BIJLAGE IV

INHOUD VAN DE SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN VAN DE KLINISCHE PROEF

De samenvatting van de resultaten van de klinische proef omvat informatie ten aanzien van de volgende elementen:

A. INFORMATIE OVER DE KLINISCHE PROEF:

1. Aanduiding van de klinische proef (inclusief de titel van de proef en het protocolnummer);

2. Identificatienummers (inclusief het EU-proefnummer en andere identificatienummers);

3. Gegevens over de opdrachtgever (inclusief wetenschappelijke en openbare aanspreekpunten);

4. Gegevens ten aanzien van regelgeving op kindergeneeskundig vlak (inclusief informatie over of de klinische proef die deel uitmaakt van een plan voor pediatrisch onderzoek);

5. Stadium voor resultatenanalyse (inclusief informatie over data voor tussentijdse gegevensanalyse, het tussentijdse of definitieve analysestadium en de datum van het geschatte eind van de klinische proef). Voor klinische proeven die een herhaling vormen van studies over geneesmiddelen waarvoor al een vergunning is afgegeven en die worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen, moeten in de samenvatting van de resultaten tevens gesignaleerde problemen met betrekking tot de algemene resultaten van de proef worden vermeld die verband houden met relevante aspecten van de doeltreffendheid van het desbetreffende geneesmiddel;

6. Algemene informatie over de klinische proef (inclusief informatie over de belangrijkste doelstelling van de proef, de opzet van de proef, de wetenschappelijke achtergrond en de toelichting op de argumenten om de proef uit te voeren); begindatum van de proef, te nemen maatregelen om de proefpersonen te beschermen, basistherapie en gehanteerde statistische methoden);

7. Proefpersonenpopulatie (inclusief informatie over de werkelijke aantallen aan de klinische proef deelnemende proefpersonen in de betrokken lidstaat, in EU-lidstaten en derde landen; uitsplitsing naar leeftijdsgroep en geslacht).

B. INFORMATIE OVER DE PROEFPERSONEN:

1. Werving (inclusief gegevens over het aantal gescreende, verworven en teruggetrokken proefpersonen; opname- en uitsluitingscriteria; gegevens over randomisering en blindering; gebruikte geneesmiddelen voor onderzoek);

2. Periode vóór indeling;

3. Perioden na indeling.

C. BASISKENMERKEN:

1. Basiskenmerken (verplicht) Leeftijd;

2. Basiskenmerken (verplicht) Geslacht;

3. Basiskenmerken (naar keuze) Studie-specifieke kenmerken.

D. EINDPUNTEN:

1. Definities eindpunten ([1])

2. Eindpunt nr. 1

Statistische analyses

([1]) Er moet voor alle in het protocol uiteengezette eindpunten informatie worden verstrekt.

▼B

3. Eindpunt nr. 2

Statistische analyses

E. ONGEWENSTE VOORVALLEN:

1. Informatie over ongewenste voorvallen;

2. Rapportagegroep ongewenste voorvallen;

3. Ernstig ongewenst voorval;

4. Niet-ernstig ongewenst voorval;

F. AANVULLENDE INFORMATIE:

1. Substantiële wijzigingen van algemene aard;

2. Algemene onderbrekingen en hervattingen;

3. Beperkingen, te ondervangen oorzaken van potentiële vertekening en onnauwkeurigheden, alsmede waarschuwingen;

4. Een verklaring door de indienende partij over de accuraatheid van de ingediende informatie.

▼B

BIJLAGE V

INHOUD VAN DE SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN VAN DE KLINISCHE PROEF VOOR LEKEN

De samenvatting van de resultaten van de klinische proef voor leken omvat informatie ten aanzien van de volgende elementen:

1. Aanduiding van de klinische proef (inclusief de titel van de proef, het protocolnummer, het EU-proefnummer en andere identificatienummers);

2. Naam en contactgegevens van de opdrachtgever;

3. Algemene informatie over de klinische proef (inclusief de plaats en het tijdstip waarop de proef was uitgevoerd, de belangrijkste doelstellingen van de proef, en een toelichting van de redenen om de proef uit te voeren);

4. Proefpersonenpopulatie (inclusief informatie over de werkelijke aantallen aan de proef deelnemende proefpersonen in de betrokken lidstaat, in de Unie en in derde landen; uitsplitsing naar leeftijdsgroep en geslacht; opname- en uitsluitingscriteria);

5. Gebruikte geneesmiddelen voor onderzoek;

6. Beschrijving van de bijwerkingen en de frequentie daarvan;

7. Algemene resultaten van de klinische proef;

8. Opmerkingen over de uitkomst van de klinische proef;

9. Indicatie of er vervolg klinische proeven gepland zijn;

10. Aanduiding waar aanvullende informatie te vinden is.

▼B

BIJLAGE VI

ETIKETTERING VAN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK EN AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

A. NIET-TOEGELATEN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK

A.1. **Algemene voorschriften**

1. Op de primaire verpakking en de buitenverpakking worden de volgende gegevens vermeld:

   a) naam, adres en telefoonnummer van het belangrijkste aanspreekpunt voor informatie over het middel, de klinische proef en opheffing van de blindering in noodgevallen; dit kan de opdrachtgever, de organisatie voor contractonderzoek of de onderzoeker zijn (voor de toepassing van deze bijlage „het belangrijkste aanspreekpunt" genoemd);

   b) de naam van de werkzame stof en de sterkte of de potentie daarvan, en in het geval van blinde klinische proeven moet de naam van de werkzame stof samen met de naam van de comparator of placebo op de verpakking staan van zowel het niet-toegelaten geneesmiddel voor onderzoek als van de comparator of placebo;

   c) farmaceutische vorm, wijze van toediening, hoeveelheid van doseringseenheden;

   d) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

   e) referentiecode van de klinische proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

   f) identificatienummer van de proefpersoon en/of behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek;

   g) naam van de onderzoeker (indien niet onder a) of e) opgenomen);

   h) gebruiksaanwijzing (er kan worden verwezen naar een bijsluiter of een andere schriftelijke toelichting die bestemd is voor de proefpersoon of degene die het geneesmiddel toedient);

   i) de vermelding „alleen voor gebruik in klinische proeven" of soortgelijke bewoordingen;

   j) de bewaaromstandigheden;

   k) gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle, al naar gelang het geval) in de vorm maand en jaar en op ondubbelzinnige wijze, en

   l) de vermelding „buiten het bereik van kinderen houden", tenzij het geneesmiddel uitsluitend bestemd is voor proeven waarbij de proefpersonen het niet meenemen naar huis.

2. Bepaalde aspecten van bovengenoemde informatie mogen door middel van symbolen of pictogrammen worden verduidelijkt. Het is toegestaan aanvullende informatie, waarschuwingen of behandelingsinstructies weer te geven.

3. Het adres en telefoonnummer van het belangrijkste aanspreekpunt hoeven niet op het etiket te worden vermeld als de proefpersonen een bijsluiter of kaartje hebben ontvangen waarop deze gegevens zijn vermeld en de instructie hebben gekregen dit te allen tijde in hun bezit te houden.

A.2. **Beperkte etikettering van de primaire verpakking**

A.2.1. *Primaire en buitenverpakkingen die samen worden verstrekt*

4. Wanneer het geneesmiddel aan de proefpersoon of degene die het toedient wordt verstrekt in een primaire verpakking en een buitenverpakking die bedoeld zijn om bij elkaar te blijven en de in onderdeel

▼B

A.1 vermelde gegevens op de buitenverpakking zijn vermeld, worden de volgende gegevens op de primaire verpakking (of een afgesloten doseringshulpmiddel dat de primaire verpakking bevat) vermeld:

a) naam van het belangrijkste aanspreekpunt;

b) farmaceutische vorm, wijze van toediening (mag worden weggelaten voor orale vaste toedieningsvormen), hoeveelheid van doseringseenheden en, voor klinische proeven zonder blindering, naam/identificatienummer en sterkte/potentie;

c) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

d) referentiecode van de klinische proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

e) identificatienummer van de proefpersoon en/of behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek, en

f) gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle, al naar gelang het geval), in de vorm maand en jaar en op ondubbelzinnige wijze.

A.2.2. *Kleine primaire verpakkingen*

5. Als de primaire verpakking de vorm heeft van blisterverpakkingen of kleine eenheden zoals ampullen waarop de in onderdeel A.1 voorgeschreven gegevens niet kunnen worden vermeld, wordt op de buitenverpakking een etiket met die gegevens aangebracht. Op de primaire verpakking wordt het volgende vermeld:

a) naam van het belangrijkste aanspreekpunt;

b) wijze van toediening (mag worden weggelaten voor orale vaste toedieningsvormen) en, voor klinische proeven zonder blindering van het etiket, naam/identificatienummer en sterkte/potentie;

c) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

d) referentiecode van de klinische proef waarmee de proef, de locatie, de onderzoeker en de opdrachtgever kunnen worden geïdentificeerd, zo deze niet elders zijn vermeld;

e) identificatienummer van de proefpersoon/behandelingsnummer en, in voorkomend geval, het nummer van het bezoek, en

f) gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle, al naar gelang het geval), in de vorm maand en jaar en op ondubbelzinnige wijze.

B. NIET-TOEGELATEN AUXILIAIRE GENEESMIDDELEN

6. Op de primaire verpakking en de buitenverpakking worden de volgende gegevens vermeld:

a) naam van het belangrijkste aanspreekpunt;

b) naam van het geneesmiddel, gevolgd door de sterkte en de farmaceutische vorm;

c) kwalitatieve beschrijving van de werkzame stoffen en kwantitatieve beschrijving van de werkzame stoffen per doseringseenheid;

d) charge- of codenummer waarmee de inhoud en de verpakkingshandeling worden geïdentificeerd;

e) referentiecode van de klinische proef waarmee de klinische proeflocatie, de onderzoeker en de proefpersoon kunnen worden geïdentificeerd;

▼B

f) gebruiksaanwijzing (er kan worden verwezen naar een bijsluiter of een andere schriftelijke toelichting die bestemd is voor de proefpersoon of degene die het geneesmiddel toedient);

g) de vermelding „alleen voor gebruik in klinische proeven” of soortgelijke bewoordingen;

h) de bewaaromstandigheden, en

i) gebruiksperiode (vervaldatum of datum voor controle, al naar gelang het geval).

C. AANVULLENDE ETIKETTERING VOOR TOEGELATEN GENEESMIDDELEN VOOR ONDERZOEK

7. In overeenstemming met artikel 67, lid 2 worden op de primaire verpakking en de buitenverpakking de volgende gegevens vermeld:

a) naam van het belangrijkste aanspreekpunt;

b) referentiecode van de klinische proef waarmee de klinische proeflocatie, de onderzoeker, de opdrachtgever en de proefpersoon kunnen worden geïdentificeerd;

c) de vermelding „alleen voor gebruik in klinische proeven” of soortgelijke bewoordingen.

D. VERVANGING VAN INFORMATIE

8. De in de onderdelen A, B en C vermelde gegevens, anders dan de in lid 9 vermelde gegevens, mogen worden weggelaten op het etiket van een product en op andere manieren beschikbaar worden gesteld, bijvoorbeeld door gebruik van een gecentraliseerd elektronisch randomiseringssysteem, gebruik van een gecentraliseerd informatiesysteem, op voorwaarde dat de veiligheid van de proefpersoon en de betrouwbaarheid en robuustheid van de gegevens niet in het gedrang komen. Dit wordt in het protocol gemotiveerd.

9. De in de volgende punten bedoelde gegevens mogen niet worden weggelaten op het etiket van een product:

a) lid 1, punten b), c), d), f), j) en k);

b) lid 4, punten b), c), e) en f);

c) lid 5, punten b), c), e) en f);

d) lid 6, punten b), d), e), h) en i).

▼B

BIJLAGE VII

CONCORDANTIETABEL

Richtlijn 2001/20/EG	Deze verordening
Artikel 1, lid 1	Artikel 1 en artikel 2, leden 1 en 2, punten 1, 2 en 4
Artikel 1, lid 2	Artikel 2, lid 2, punt 30
Artikel 1, lid 3, eerste alinea	—
Artikel 1, lid 3, tweede alinea	Artikel 47, derde alinea
Artikel 1, lid 4	Artikel 47, tweede alinea
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3, lid 1	—
Artikel 3, lid 2	Artikelen 4, 28, 29 en 76
Artikel 3, lid 3	Artikel 28, lid 1, onder f)
Artikel 3, lid 4	Artikel 28, lid 1, onder g)
Artikel 4	Artikelen 10, lid 1, 28, 29 en 32
Artikel 5	Artikelen 10, lid 2, 28, 29 en 31
Artikel 6	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 7	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 8	—
Artikel 9	Artikelen 4 tot en met 14
Artikel 10, onder a)	Artikelen 15 tot en met 24
Artikel 10, onder b)	Artikel 54
Artikel 10, onder c)	Artikelen 37 en 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13, lid 1	Artikel 61, leden 1 tot en met 4
Artikel 13, lid 2	Artikel 61, lid 2
Artikel 13, lid 3, eerste alinea	Artikel 62, lid 1, en artikel 63, leden 1 en 3
Artikel 13, lid 3, tweede alinea	Artikel 63, lid 1
Artikel 13, lid 3, derde alinea	—
Artikel 13, lid 4	Artikel 62, lid 2
Artikel 13, lid 5	—
Artikel 14	Artikelen 66 tot en met 70
Artikel 15, lid 1	Artikel 78, leden 1, 2 en 5
Artikel 15, lid 2	Artikel 78, lid 6

▼B

Richtlijn 2001/20/EG	Deze verordening
Artikel 15, lid 3	—
Artikel 15, lid 4	—
Artikel 15, lid 5	Artikelen 57, 58 en 78, lid 7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17, lid 1, onder a), b) en c)	Artikel 42
Artikel 17, lid 1, onder d)	—
Artikel 17, lid 2	Artikel 43
Artikel 17, lid 3, onder a)	—
Artikel 17, lid 3, onder b)	Artikel 44, lid 1
Artikel 18	—
Artikel 19, eerste alinea, eerste zin	Artikel 75
Artikel 19, eerste alinea, tweede zin	Artikel 74
Artikel 19, tweede alinea	Artikel 92
Artikel 19, derde alinea	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—