EUROPESE
COMMISSIE

Straatsburg, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

BIJLAGEN

bij

Voorstel voor een

VERORDENING VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

tot vaststelling van een kader van maatregelen ter versterking van de sectoren biotechnologie en biofabricage van de Unie, met name op het gebied van gezondheid, en tot wijziging van de Verordeningen (EG) nr. 178/2002, (EG) nr. 1394/2007, (EU) nr. 536/2014, (EU) 2019/6, (EU) 2024/795 en (EU) 2024/1938 (Europese biotechwetgeving)

{SWD(2025) 1055 final}

BIJLAGE I

Zorgwekkende biotechnologische producten

1. Werkbankapparatuur voor nucleïnezuursynthese

Elk instrument dat is ontworpen, in de handel is gebracht of is geconfigureerd voor de de-novosynthese met chemische of enzymatische middelen van nucleïnezuren (DNA, RNA) of analogen daarvan die baseparen kunnen vormen, met inbegrip van LNA, PNA en XNA, voor gebruik door een individuele gebruiker, laboratorium of faciliteit.

2. Zorgwekkende sequenties

Moleculen die bestaan uit polymeren van nucleïnezuren die de novo (zonder sjabloon) zijn gesynthetiseerd, met inbegrip van enkel- of dubbelstrengs RNA of DNA met een lengte van ten minste 50 nucleotiden, of de bijbehorende aminozuursequentie van ten minste 17 aminozuren, en die aan ten minste een van de volgende criteria voldoen:

a) ze zijn een exacte match of beste match met een sequentie van een op internationaal erkende controlelijsten opgenomen agens dat i) specifiek is voor een in de lijst opgenomen virus of ii) specifiek is voor een in de lijst opgenomen bacterie die op zichzelf of via de door transcriptie of translatie ontstane producten ervan een aanzienlijk gevaar voor de gezondheid van mensen, dieren of planten met zich meebrengt. Dit criterium sluit gevallen uit waarbij de gematchte sequentie een niet-schadelijk element is dat aantoonbaar aanwezig is in een niet-gereguleerd agens, met inbegrip van huishoudgenen die geen pathogene werking hebben;

b) op basis van internationale normen, actuele wetenschappelijke gegevens en beste praktijken van de sector op het gebied van het voorspellen van de biologische functie op basis van sequenties, kan redelijkerwijs worden verwacht dat zij het vermogen van een biologisch agens om te worden gebruikt voor het opzettelijk veroorzaken van ziekte of dood vergroten doordat zij bijdragen tot pathogeniciteit, toxiciteit of andere criteria, ook al zijn zij niet afkomstig van een in de lijst opgenomen agens;

c) ze hebben het potentieel om te worden geassembleerd tot een sequentie met een lengte van ten minste tweehonderd nucleotiden en voldoen aan punt a) of b) indien gecombineerd met andere synthetische nucleïnezuren die door dezelfde marktdeelnemer aan die klant worden geleverd in een bulkbestelling of via meerdere bestellingen in de voorgaande twaalf maanden.

BIJLAGE II

De bijlagen bij Verordening (EU) nr. 536/2014 worden als volgt gewijzigd:

1) bijlage I wordt vervangen door:

"Bijlage I

Deel I

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 volgens het protocol moet worden uitgevoerd, en

   d) de klinische proef in overeenstemming met deze verordening moet 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. (geschrapt)

B. BEGELEIDENDE BRIEF

6. In de begeleidende brief worden 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;

   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 geneesmiddelen zijn;

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

f bis) de vraag of de geneesmiddelen voor onderzoek geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan en, in voorkomend geval, of ze onder een of meer van de in artikel 4 bis, lid 1, punten a) tot en met d), van Verordening (EG) nr. 1394/2007 vermelde categorieën vallen;

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 minimale of beperkte interventie, met daarbij een gedetailleerde motivering.

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

12 bis. De begeleidende brief bevat een samenvatting van de activiteiten die volgens de planning buiten traditionele proeflocaties moeten worden uitgevoerd en die mogelijk worden gemaakt door digitale technologieën, procedures op afstand en alternatieve leveringsmodellen bij klinische proeven.

C. EU-AANVRAAGFORMULIER

13. Het EU-aanvraagformulier wordt naar behoren ingevuld.

D. PROTOCOL

14. In het protocol worden de doelstelling, de opzet, de gebruikte methode, 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.

16. Het protocol wordt, indien mogelijk, opgesteld in een gemakkelijk toegankelijke en te doorzoeken 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 de vraag of er een vergunning is afgegeven voor de geneesmiddelen voor onderzoek en de auxiliaire geneesmiddelen die worden gebruikt bij de klinische proef, en als dat het geval is, of ze bij 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 bij 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;

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;

y) een motivering 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 zijn toegestaan, 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 monitoren van naleving door proefpersonen, indien van toepassing;

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

ae) een beschrijving van de regelingen voor de nazorg voor 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 bij de medische aandoening in kwestie;

af) een specificatie van de parameters voor de werkzaamheid 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 (hetzij in het protocol hetzij in een afzonderlijk document) waarin wordt bevestigd dat de onderzoekers en instellingen die betrokken zijn bij de klinische proef, toestemming moeten 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 proefpersonen 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;

an) een motivering voor het toestaan van een rechtstreekse aflevering van geneesmiddelen voor onderzoek aan proefpersonen;

ao) een gedetailleerde beschrijving van het beheer van geneesmiddelen voor onderzoek of auxiliaire geneesmiddelen die rechtstreeks aan de

proefpersoon worden afgeleverd (“rechtstreekse aflevering aan proefpersoon”), met inbegrip van aspecten van de bescherming van de persoonlijke levenssfeer en vertrouwelijkheid. Er wordt informatie opgenomen over het waarborgen dat het product de beoogde ontvanger (bv. de deelnemer of zijn vertegenwoordiger) bereikt en over het handhaven van de integriteit en kwaliteit van het geneesmiddel (bv. blindering, opslag) in de hele toeleveringsketen;

ap) een motivering van de opname van proefpersonen die alleen via elektronische middelen geïnformeerde toestemming kunnen geven;

aq) indien de opdrachtgever een AI-instrument heeft gebruikt, een duidelijke toelichting van het specifieke doel van het gebruik van dat instrument en een beschrijving van de processen waarbij het wordt gebruikt. Indien een AI-instrument is gecertificeerd overeenkomstig Verordening (EU) 2024/1689 tot vaststelling van geharmoniseerde regels betreffende artificiële intelligentie, verstrekt de opdrachtgever de informatie in het certificaat.

18. Als een klinische proef wordt uitgevoerd met een werkzame stof die in de Unie beschikbaar is onder verschillende handelsnamen in een aantal toegelaten geneesmiddelen, 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 bijwerkingen, 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 bij 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 moet een onderzoekersdossier 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 ze begrijpelijk zijn voor een arts of onderzoeker en hem of haar in staat stellen de voordelen en risico's van de voorgestelde klinische proef op onbevooroordeelde wijze te beoordelen. Het moet worden samengesteld op basis van alle beschikbare informatie en feiten die de principes van de voorgestelde klinische proef en het veilige gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek in de 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 samenvatting van de productkenmerken aangevuld met een samenvatting van de relevante klinische en niet-klinische gegevens waarmee het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek in de klinische proef wordt onderbouwd. Als het geneesmiddel voor onderzoek in het protocol alleen met de werkzame stof wordt aangeduid, kiest de opdrachtgever één samenvatting van de productkenmerken, 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 samenvatting van de productkenmerken per betrokken lidstaat verschilt, kiest de opdrachtgever één samenvatting van de productkenmerken voor de hele klinische proef. Dit moet de samenvatting van de productkenmerken zijn die de patiëntveiligheid het beste waarborgt.

30. Als het onderzoekersdossier geen samenvatting van de productkenmerken 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 is toegelaten en als het ongewijzigd is gebleven, ongeacht of het in de Unie vervaardigd is of niet.

33. Als het geneesmiddel voor onderzoek niet is toegelaten, er geen vergunning voor het in de handel brengen voor is verleend door 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 het 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.

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.

36 bis. Indien van toepassing, in het geval van geneesmiddelen voor onderzoek voor geavanceerde therapie, een verklaring van de opdrachtgever, overeenkomstig artikel 4 bis, lid 2, van Verordening (EG) nr. 1394/2007.

36.1. 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 verstrekt, 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 bij 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 (C_{max}), en niet op basis van de toegepaste dosis. Bovendien wordt de klinische relevantie van de bevindingen in de klinische en niet-klinische studies besproken, evenals eventuele aanbevelingen voor de verdere monitoring van de effecten en de veiligheid in de klinische proeven.

49.1. 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 samenvatting van de productkenmerken te verwijzen

52. Als het geneesmiddel voor onderzoek is toegelaten, mag de aanvrager de versie van de samenvatting van de productkenmerken 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 vergunning voor het in de handel brengen in een ICH-land voor verleend en het GVO wordt in de klinische proef gebruikt:			
	SPK		
— overeenkomstig de voorwaarden van de samenvatting van de productkenmerken	SPK	indien passend	indien passend
— niet overeenkomstig de voorwaarden van de samenvatting van de productkenmerken — 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 vergunning voor het in de handel brengen in een ICH-land verleend en het geneesmiddel voor onderzoek wordt door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geleverd	SPK + G + A	Ja	Ja
Het geneesmiddel voor onderzoek is niet toegelaten en er is geen vergunning voor het in de handel brengen in een ICH-land voor verleend, maar de werkzame stof maakt deel uit van een toegelaten geneesmiddel, en			
	SPK + G + A	Ja	Ja
— wordt door dezelfde fabrikant geleverd	SPK + S + G + A	Ja	Ja
— wordt door een andere fabrikant geleverd			
Voor het geneesmiddel voor onderzoek is een eerdere aanvraag voor een klinische proef ingediend, het is in ten minste twee lidstaten toegelaten, het is niet gewijzigd, en			
	verwijzing naar eerder ingediend dossier		
— er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische			

proef geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens
— er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische proef nieuwe gegevens beschikbaar gekomen — 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 excipiënten, en oplosmiddelen voor reconstitutie 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 samenvatting van de productkenmerken 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 samenvattingen van de productkenmerken 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 de 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.

G bis — KERNDOSSIER

54 bis**.** In het GVO-kerndossier, als instrument ter ondersteuning van de ontwikkeling van het geneesmiddel voor onderzoek, wordt informatie verzameld die relevant is voor regelgevingsprocessen. In het GVO-kerndossier wordt de reikwijdte van het toegelaten gebruik bij klinische proeven beschreven, met inbegrip van beoogde populatie(s), toedieningsweg(en) en -methode(n), doseringsbereik(en), blootstellingsbereik, ontwikkelingsfase(n) en, in voorkomend geval, relevante parameters die de toepasbaarheid ervan op klinische proeven bepalen.

Het GVO-kerndossier bevat productspecifieke gegevens en informatie in het onderzoekersdossier en het GVO-dossier, in overeenstemming met bijlage I, punten E en G. GMP-gerelateerde documentatie mag worden opgenomen overeenkomstig bijlage I, punt F.

Wanneer in een aanvraag voor een klinische proef wordt verwezen naar een goedgekeurd GVO-kerndossier, bevestigt de opdrachtgever dat de beoogde bijbehorende klinische proef binnen de in punt 1 omschreven reikwijdte ervan valt.

Aanvullende informatie die specifiek is voor de klinische proef kan in het aanvraagdossier van de bijbehorende klinische proef worden verstrekt.

G ter — MOGELIJKHEID OM NAAR HET VEREENVOUDIGDE GVO-DOSSIER TE VERWIJZEN

54 ter. De mogelijkheid bestaat om te verwijzen naar een basisdossier werkzame stof, een aanvullend basisdossier, een basisdossier platformtechnologie of een overeenkomstig certificaat, of een certificaat waarin wordt bevestigd dat de kwaliteit van de stof op passende wijze wordt gecontroleerd door de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee, of een gecertificeerd basisdossier platformtechnologie als bedoeld in [HERZIENE Richtlijn 2001/83/EG]. In voorkomend geval kan de opdrachtgever, in plaats van alle relevante informatie over de kwaliteit van de werkzame stof of enige andere stof die aanwezig is in of wordt gebruikt bij de vervaardiging van het geneesmiddel voor onderzoek in te dienen, in de rubriek over de kwaliteit van het GVO-dossier een basisdossier werkzame stof, een ander aanvullend basiskwaliteitsdossier of een overeenkomstig geldig certificaat opnemen, of een certificaat waarin wordt bevestigd dat de kwaliteit van de stof op passende wijze wordt gecontroleerd door de desbetreffende monografie van de Europese Farmacopee, of, in voorkomend geval, een gecertificeerd basisdossier platformtechnologie als bedoeld in [herziene Richtlijn 2001/83/EG], op voorwaarde dat de werkzame stof wordt geproduceerd overeenkomstig het basisdossier of het certificaat ervan. Een dergelijke verwijzing gaat vergezeld van een verklaring van toegang van de fabrikant van de stof wanneer de stof niet door de opdrachtgever wordt vervaardigd. De fabrikant of de houder van het certificaat verstrekt de opdrachtgever echter alle gegevens die laatstgenoemde nodig kan hebben om de verantwoordelijkheid voor het geneesmiddel op zich te nemen. De fabrikant bevestigt schriftelijk aan de opdrachtgever dat hij de constante samenstelling van de partijen waarborgt. De houders van de basisdossiers of gerelateerde certificaten mogen de gegevens van het basisdossier niet wijzigen zonder de opdrachtgever daarvan in kennis te stellen. Documenten en gegevens ter ondersteuning van de aanvraag voor een dergelijke verandering worden aan de bevoegde autoriteiten en de opdrachtgever verstrekt, naar gelang het geval. De opdrachtgever neemt in het vereenvoudigde GVO-dossier alle gegevens op die relevant zijn voor de werkzame stof of de vervaardiging ervan en die niet zijn opgenomen in het basisdossier of het certificaat waarnaar wordt verwezen. Daarnaast worden alle kwaliteitsgegevens met betrekking tot het geneesmiddel voor onderzoek en de vervaardiging ervan verstrekt, samen met de niet-klinische en klinische gegevens.

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.

Deel II

Algemeen beginsel:

Onverminderd artikel 26 en artikel 69 betreffende vertalingen van deel I-documenten is het aanvraagdossier voor een aanvraag die zich beperkt tot deel II van het beoordelingsrapport, zoals bedoeld in artikel 11, en het aanvraagdossier voor een aanvraag, zoals bedoeld in artikel 14, beperkt tot de onderdelen K tot en met S van deze bijlage.

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 ze 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. Indien elektronische middelen worden gebruikt, zorgt de opdrachtgever ervoor dat de gebruikte systemen evenredige beveiligingsniveaus hebben en dat er is voorzien in waarborgen inzake vertrouwelijkheid zijn.

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 de wettelijke vertegenwoordigers en de betrokkenheid van de minderjarige of de wilsonbekwame proefpersoon beschreven;

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 gebruikte methode 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;

f) indien gebruik wordt gemaakt van elektronische geïnformeerde toestemming, een beschrijving van het elektronische systeem en de procedure om de geïnformeerde toestemming te onderbouwen, te verkrijgen, te documenteren en op te slaan.

63. Bij 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. De kwalificaties van de onderzoekers worden in een actueel curriculum vitae en andere relevante documenten 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, die is aangepast aan de aard en het gebruik van het geneesmiddel voor onderzoek en die ook een beschrijving bevat van de geschiktheid van de faciliteiten, de apparatuur, het personeel en een beschrijving van de expertise, en 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.

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 vertegenwoordiger verstrekt dat de gegevens zullen worden verzameld en verwerkt in overeenstemming met Richtlijn 95/46/EEG.

S. EVENTUELE VEREISTE VERTALING VAN DOCUMENTEN VAN BIJLAGE I bis IN DE NATIONALE TAAL VAN DE BETROKKEN LIDSTAAT overeenkomstig de artikelen 26 en 69

Deze indiening kan, afhankelijk van de eisen van de betrokken lidstaat, een begeleidende brief, wetenschappelijke samenvatting, samenvatting voor het publiek, etiketten en patiëntgerichte documenten uit deel I van het aanvraagdossier bevatten, maar is hiertoe niet beperkt.”.

BIJLAGE III

Bijlage II bij Verordening (EU) 2019/6 wordt als volgt gewijzigd:

1) punt I.1.8 wordt geschrapt;

2) in afdeling IIIa.2C2.1 wordt punt 7 geschrapt;

3) afdeling IIIa.3A6 wordt als volgt gewijzigd:

   i) het kopje IIIa.3A6.1 wordt geschrapt;

   ii) aan punt 1 wordt de volgende alinea toegevoegd:

   "De details van de milieurisicobeoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. Wanneer de milieurisico's van een diergeneesmiddel reeds zijn beoordeeld, kan een relevante motivering worden gegeven voor het niet indienen van een nieuwe milieurisicobeoordeling.";

   iii) in punt 2 wordt de eerste alinea vervangen door:

   "Bij de milieurisicobeoordeling wordt een stapsgewijze aanpak gevolgd. In de eerste fase wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau beoordeeld, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:";

   iv) in punt 3 wordt de eerste alinea vervangen door:

   "Wanneer de conclusies van de eerste fase wijzen op een relevant potentieel risico voor het milieu, gaat de aanvrager over tot de tweede fase. In de tweede fase wordt in overeenstemming met de door het Bureau vastgestelde en gepubliceerde richtsnoeren nader specifiek onderzoek uitgevoerd naar de veranderingen en uitwerking van het geneesmiddel op bepaalde ecosystemen. De mate van blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en de beschikbare gegevens over de fysisch-chemische, farmacologische en/of toxicologische eigenschappen van de betrokken werkzame stof(fen), met inbegrip van metabolieten in geval van een geïdentificeerd risico, die tijdens de uitvoering van de volgens deze verordening vereiste andere tests en proeven zijn verkregen, worden in aanmerking genomen.";

   v) het volgende punt 4 wordt toegevoegd:

   "Voor diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan, worden de volgende elementen, die gebaseerd zijn op de algemene beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG, bij de milieurisicobeoordeling behandeld:

   a) een beschrijving van het genetisch gemodificeerde organisme, de aangebrachte modificaties en de eigenschappen van het eindproduct[1]; kruisverwijzingen naar andere delen van de aanvraag zijn aanvaardbaar;

   b) identificatie en karakterisering van de gevaren voor het milieu, dieren en de menselijke gezondheid;

   c) karakterisering van de blootstelling, met een beoordeling van de kans of waarschijnlijkheid dat de vastgestelde gevaren zich voordoen;

[1] Kruisverwijzingen naar andere delen van de aanvraag zijn mogelijk.

d) risicokarakterisering, rekening houdend met de omvang van elk mogelijk gevaar en de kans of waarschijnlijkheid dat dat schadelijke effect zich voordoet;

e) voorgestelde risicobeperkende strategieën om de vastgestelde risico's aan te pakken.";

vi) punt IIIa.3A6.2 wordt geschrapt;

4) in afdeling IIIb.2C2.1 wordt punt 5 geschrapt;

5) afdeling IIIb.3D wordt als volgt gewijzigd:

i) aan punt 1 wordt de volgende alinea toegevoegd:

"De details van de milieurisicobeoordeling worden in overeenstemming met de door het Bureau gepubliceerde richtsnoeren verstrekt. Wanneer de milieurisico's van een diergeneesmiddel reeds zijn beoordeeld, kan een relevante motivering worden gegeven voor het niet indienen van een nieuwe milieurisicobeoordeling.";

ii) in punt 2 wordt de eerste alinea vervangen door:

"Bij de milieurisicobeoordeling wordt een stapsgewijze aanpak gevolgd. In de eerste fase wordt de mogelijke blootstelling van het milieu aan het geneesmiddel en het aan een dergelijke blootstelling verbonden risiconiveau beoordeeld, waarbij in het bijzonder op de volgende punten wordt gelet:";

iii) punt 5 wordt vervangen door:

"Voor diergeneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit genetisch gemodificeerde organismen bestaan, worden de volgende elementen, die gebaseerd zijn op de algemene beginselen van bijlage II bij Richtlijn 2001/18/EG, bij de milieurisicobeoordeling behandeld:

a) een beschrijving van het genetisch gemodificeerde organisme, de aangebrachte modificaties en de eigenschappen van het eindproduct; kruisverwijzingen naar andere delen van de aanvraag zijn aanvaardbaar;

b) identificatie en karakterisering van de gevaren voor het milieu, dieren en de menselijke gezondheid;

c) karakterisering van de blootstelling, met een beoordeling van de kans of waarschijnlijkheid dat de vastgestelde gevaren zich voordoen;

d) risicokarakterisering, rekening houdend met de omvang van elk mogelijk gevaar en de kans of waarschijnlijkheid dat dat schadelijke effect zich voordoet;

e) voorgestelde risicobeperkende strategieën om de vastgestelde risico's aan te pakken.";

6) afdeling IIIb.3E wordt geschrapt;

7) punt V.1.3.2 wordt geschrapt;