

## II

(Mededelingen)

MEDEDELINGEN VAN DE INSTELLINGEN, ORGANEN EN INSTANTIES VAN  
DE EUROPESE UNIE

## EUROPESE COMMISSIE

**Mededeling van de Commissie — Gedetailleerde richtsnoeren voor verzoeken aan de bevoegde instanties om toelating van een klinische proef met een geneesmiddel voor menselijk gebruik, voor kennisgevingen van substantiële wijzigingen en voor verklaringen dat de proef is beëindigd („CT-1”)**

(2010/C 82/01)

## 1. INLEIDING

## 1.1. Rechtsgrondslag

1. Deze gedetailleerde richtsnoeren zijn gebaseerd op artikel 9, lid 8, van Richtlijn 2001/20/EG van het Europees Parlement en de Raad van 4 april 2001 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de toepassing van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik<sup>(1)</sup> (hierna „Richtlijn 2001/20/EG” genoemd), dat als volgt luidt:

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

a) de vorm en de inhoud van het in lid 2 bedoelde verzoek [namelijk een naar behoren opgesteld verzoek om toelating van een klinische proef, ingediend bij de bevoegde instantie van de lidstaat waar de opdrachtgever voornemens is de proef uit te voeren], de bij dit verzoek in te dienen bewijsstukken inzake de kwaliteit en de fabricage van het geneesmiddel voor onderzoek, de toxicologische en farmacologische proeven, het protocol en de klinische informatie over het geneesmiddel voor onderzoek, met name het onderzoekersdossier;

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

c) de verklaring dat de klinische proef is beëindigd.”

2. Aspecten in verband met de ethische commissies komen in deze richtsnoeren slechts aan de orde voor zover de bepalingen in Richtlijn 2001/20/EG identiek zijn voor de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie. Dit betekent dat de volgende punten van deze richtsnoeren tevens gelden voor de ethische commissies:

— de procedurele aspecten van de kennisgeving van „substantiële wijzigingen” (de punten 3.1 t/m 3.3 en 3.5 t/m 3.8); en

— de verklaring dat de proef is beëindigd (punt 4).

Voor de overige aspecten wordt verwezen naar de specifieke richtsnoeren van de Commissie op basis van artikel 8 van Richtlijn 2001/20/EG.

3. Op grond van artikel 3, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG moeten alle nationale voorschriften voor klinische proeven in overeenstemming zijn met de procedures en termijnen waarin Richtlijn 2001/20/EG voorziet, zoals de procedures en termijnen voor de toelating van een klinische proef, de kennisgeving van een substantiële wijziging en de verklaring dat de klinische proef is beëindigd. Dit document bevat richtsnoeren voor deze aspecten.

4. EU-lidstaten, landen die deel uitmaken van de Europese Economische Ruimte (EER)<sup>(2)</sup> en personen die verzoeken om toelating van een klinische proef („aanvragers”), kennisgeving doen van substantiële wijzigingen en verklaren dat een klinische proef in de EU is beëindigd, moeten bij de toepassing van Richtlijn 2001/20/EG rekening houden met deze richtsnoeren.

<sup>(1)</sup> PB L 121 van 1.5.2001, blz. 34.

<sup>(2)</sup> Tenzij uitdrukkelijk anders is vermeld, worden in dit document met de EU, de EU-lidstaten of de lidstaten ook de EER of de EER-landen bedoeld.

## 1.2. Reikwijdte

5. Deze richtsnoeren betreffen binnen de werkingssfeer van Richtlijn 2001/20/EG vallende verzoeken om toelating, wijzigingen en verklaringen dat een klinische proef is beëindigd. Richtlijn 2001/20/EG is van toepassing op alle klinische proeven, zoals gedefinieerd in artikel 2, onder a), van die richtlijn. Met het begrip „geneesmiddelen” wordt verwezen naar geneesmiddelen voor menselijk gebruik, zoals gedefinieerd in artikel 1, punt 2, van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik<sup>(1)</sup> (hierna „Richtlijn 2001/83/EG” genoemd). Hiertoe behoren ook geneesmiddelen waarvan het farmacologische, immunologische of metabolische effect nog onbekend is en wordt onderzocht.

6. Ook geneesmiddelen waarvoor specifieke EU-wetgeving bestaat, zoals geneesmiddelen voor geavanceerde therapie<sup>(2)</sup> of uit menselijk bloed of van menselijk plasma bereide geneesmiddelen, zoals gedefinieerd in artikel 1, punt 10, van Richtlijn 2001/83/EG, vallen onder deze richtsnoeren.

7. Richtlijn 2001/20/EG is tevens van toepassing op klinische proeven met interventie betreffende geneesmiddelen voor de pediatrische populatie en betreffende geneesmiddelen die in een (ziekenhuis)apotheek worden vervaardigd of aangemaakt en bedoeld zijn om rechtstreeks aan de deelnemers aan de klinische proeven te worden verstrekt.

8. De uitsluitingen in artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG zijn niet van belang voor het toepassingsgebied van Richtlijn 2001/20/EG en van deze richtsnoeren.

9. Richtlijn 2001/20/EG is niet van toepassing op:

- medische hulpmiddelen, actieve implanteerbare medische hulpmiddelen en medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek, zoals gedefinieerd in de Gemeenschapswetgeving<sup>(3)</sup>,<sup>(4)</sup>,<sup>(5)</sup>;

- cosmetische producten, zoals gedefinieerd in de Gemeenschapswetgeving<sup>(6)</sup>;

- levensmiddelen, zoals gedefinieerd in de Gemeenschapswetgeving<sup>(7)</sup>.

10. Voor het bepalen van de „grenzen” tussen deze sectorale wetgeving (bv. geneesmiddelen/levensmiddelen, geneesmiddelen/cosmetische producten, geneesmiddelen/medische hulpmiddelen) zijn de door het Europees Hof van Justitie in zijn jurisprudentie vastgestelde criteria van toepassing en wordt verwezen naar de desbetreffende richtsnoeren<sup>(8)</sup>.

## 1.3. Definities

11. De definities in Richtlijn 2001/20/EG, in de uitvoeringsbesluiten van die richtlijn en in de desbetreffende richtsnoeren zijn tevens van toepassing op deze richtsnoeren. Van de uitvoeringsrichtsnoeren bevatten met name de volgende documenten belangrijke aanvullende definities:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (voor het begrip „geneesmiddelen voor onderzoek”)<sup>(9)</sup>;

- bijlage 13 bij de *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products*<sup>(10)</sup>;

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (voor het begrip „proef zonder interventie”)<sup>(11)</sup>;

- *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive*<sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup> PB L 311 van 28.11.2001, blz. 67, zoals gewijzigd.

<sup>(2)</sup> Zoals gedefinieerd in artikel 2, lid 1, onder a), van 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 (hierna „Verordening (EG) nr. 1394/2007” genoemd).

<sup>(3)</sup> Richtlijn 93/42/EEG van de Raad van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen (PB L 169 van 12.7.1993, blz. 1), zoals gewijzigd.

<sup>(4)</sup> Richtlijn 90/385/EEG van de Raad van 20 juni 1990 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake actieve implanteerbare medische hulpmiddelen (PB L 189 van 20.7.1990, blz. 17), zoals gewijzigd.

<sup>(5)</sup> Richtlijn 98/79/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 oktober 1998 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek (PB L 331 van 7.12.1998, blz. 1), zoals gewijzigd.

<sup>(6)</sup> Richtlijn 76/768/EEG van de Raad van 27 juli 1976 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen der lidstaten inzake cosmetische producten (PB L 262 van 27.9.1976, blz. 169), zoals gewijzigd.

<sup>(7)</sup> Verordening (EG) nr. 178/2002 van het Europees Parlement en de Raad van 28 januari 2002 tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving, tot oprichting van een Europese Autoriteit voor voedselveiligheid en tot vaststelling van procedures voor voedselveiligheidsaangelegenheden (PB L 31 van 1.2.2002, blz. 1), zoals gewijzigd.

<sup>(8)</sup> Zie bijvoorbeeld [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Deel 9A van *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (september 2008), deel 1, punt 7.1 (blz. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. In deze richtsnoeren wordt met „betrokken lidstaat” de lidstaat bedoeld waar de klinische proef zal worden uitgevoerd. Er kunnen voor een klinische proef verscheidene betrokken lidstaten zijn (in het geval van multinationale klinische proeven). Met „ICH-land” wordt een derde land bedoeld dat partij is bij de *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, namelijk de Verenigde Staten en Japan.

## 2. VERZOEK OM TOELATING VAN EEN KLINISCHE PROEF

### 2.1. Procedurele aspecten

#### 2.1.1. Rechtsgrondslag

13. Artikel 9, lid 1, tweede alinea, en lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„De opdrachtgever mag met een klinische proef niet aanvangen dan wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft uitgebracht en voor zover de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat aan de opdrachtgever geen gemotiveerde bezwaren heeft kenbaar gemaakt. [...]

Voor hij met een klinische proef aanvangt, moet de opdrachtgever bij de bevoegde instantie van de lidstaat waar hij voornemens is een klinische proef uit te voeren, een naar behoren opgesteld verzoek om toelating indienen. <sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Zie ook overweging 11 van Richtlijn 2001/20/EG: „In beginsel dient een toelating impliciet te kunnen zijn, d.w.z. wanneer de ethische commissie een gunstig oordeel heeft gegeven en de bevoegde instantie binnen de voorgeschreven termijn geen bezwaar heeft gemaakt, kan met de klinische proef worden aangevangen.”.

#### 2.1.2. Verzoek om toelating, toepasselijke termijnen, stilzwijgende toelating

14. De aanvrager dient een verzoek om toelating van een klinische proef in bij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat.

15. Overeenkomstig artikel 9, lid 4, van Richtlijn 2001/20/EG dient de behandeling door de nationale bevoegde instantie van een naar behoren opgesteld verzoek om toelating zo snel mogelijk te worden afgerond en mag deze niet langer duren dan 60 kalenderdagen.

16. De validering van het verzoek om toelating is bij deze termijn van 60 kalenderdagen inbegrepen. Dag 0 is de dag waarop het verzoek wordt ontvangen. Als het verzoek naar behoren is opgesteld en er op dag 60 nog geen gemotiveerde bezwaren zijn medegedeeld, wordt de klinische proef door de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat toegelaten („stilzwijgende toelating” <sup>(1)</sup>).

17. In artikel 9, leden 4, 5 en 6, van Richtlijn 2001/20/EG zijn echter belangrijke uitzonderingen op de voorschriften betreffende de termijnen en de stilzwijgende toelating opgenomen voor bepaalde geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen waarvan het actieve bestanddeel een biologisch product van menselijke of dierlijke oorsprong is of biologische bestanddelen van menselijke of dierlijke oorsprong omvat, of waarvan de fabricage dergelijke bestanddelen vergt. Ook zijn er uitzonderingen voor geneesmiddelen voor getherapie, somatische celtherapie met inbegrip van xenogene celtherapie, alsmede voor alle geneesmiddelen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten.

#### 2.1.3. Reikwijdte van de toelating

18. De toelating van een klinische proef door de nationale bevoegde instantie geldt voor een klinische proef die in die lidstaat wordt uitgevoerd. Deze toelating mag niet worden beschouwd als een wetenschappelijk advies over het ontwikkelingsprogramma van het geteste geneesmiddel voor onderzoek (gvo).

#### 2.1.4. Reactie op het verzoek om toelating

##### 2.1.4.1. De aanvraag is ongeldig

19. Als de aanvraag niet naar behoren is opgesteld, moet de nationale bevoegde instantie de aanvrager daarvan in de eerste 10 kalenderdagen van de in punt 2.1.2 bedoelde termijn op de hoogte brengen. Daarbij moeten de redenen worden aangegeven.

##### 2.1.4.2. Wijzigingen in de ingediende documentatie tijdens de evaluatiefase

20. Na de indiening van een verzoek om toelating kunnen wijzigingen worden aangebracht in de ingediende documentatie. Dit kan:

— hetzij gebeuren op grond van informatie van de nationale bevoegde instantie dat de aanvraag ongeldig is (zie punt 2.1.4.1). In dit geval begint de in artikel 9, lid 4, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde termijn opnieuw zodra een naar behoren opgestelde aanvraag is ontvangen;

— hetzij gebeuren op initiatief van de aanvrager. In de praktijk kan de aanvrager er belang bij hebben de ingediende documentatie te wijzigen. Dit kan het gevolg zijn van de gemotiveerde bezwaren van de nationale bevoegde instantie van een andere lidstaat of van een betrokken derde land, indien de aanvrager wil waarborgen dat de ingediende documentatie in alle lidstaten/betrokken derde landen identiek is. In dit geval begint de in artikel 9, lid 4, van Richtlijn 2001/20/EG bedoelde termijn opnieuw; of

— hetzij gebeuren op grond van de kennisgeving van gemotiveerde bezwaren door de bevoegde instantie van de betrokken lidstaat. In dit geval is artikel 9, lid 3, van Richtlijn 2001/20/EG van toepassing.

<sup>(1)</sup> In dit hele document zal de term „toelating” worden gebruikt.

### 2.1.4.3. Intrekking

21. Onverwachte voorvallen of aanvullende informatie kunnen de aanvrager ertoe brengen zijn verzoek in te trekken voordat de nationale bevoegde instantie een beslissing over de toelating heeft genomen. De aanvrager moet de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat op de hoogte brengen zodra hij voornemens is het verzoek in te trekken. Het eerste contact moet per fax of per e-mail plaatsvinden, met vermelding van het EudraCT-nummer en andere identificatiegegevens van de proef. Wanneer het eerste contact telefonisch plaatsvindt, moet dit omwille van de traceerbaarheid per fax of per e-mail worden bevestigd. Na het eerste contact moet zo spoedig mogelijk een formele intrekkingbrief worden gezonden, waarin de redenen kort worden uiteengezet.
22. Als de aanvrager zijn verzoek opnieuw wil indienen, moet hij in de begeleidende brief duidelijk maken dat het om een hernieuwde indiening gaat („resubmission letter”) en dit tevens vermelden in de desbetreffende rubriek van het aanvraagformulier voor een klinische proef. Aan het oorspronkelijke EudraCT-nummer wordt een letter toegevoegd: A voor de eerste hernieuwde indiening, B voor de tweede hernieuwde indiening enz.

### 2.1.5. Relatie met andere toelatingsvoorschriften

23. De aanvrager moet in voorkomend geval aanvragen indienen om aan andere voorschriften in verband met klinische proeven met gvo's te voldoen. Zo moet hij als het gvo een genetisch gemodificeerd organisme is, de desbetreffende bevoegde instantie in de betrokken lidstaat zo nodig krachtens Richtlijn 90/219/EEG van de Raad van 23 april 1990 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen <sup>(1)</sup> of 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 <sup>(2)</sup> om toestemming vragen voor het ingeperkte gebruik, respectievelijk de doelbewuste introductie ervan.

### 2.1.6. Andere aspecten

24. Het aanvraagdossier moet uitsluitend elektronisch worden ingediend, via een computersysteem (als dit in het betreffende land bestaat), per e-mail of door toezending van een cd-rom. Alleen de ondertekende begeleidende brief mag op papier worden toegezonden.
25. De Commissie moedigt de nationale bevoegde instanties aan het gebruik van het Engels te accepteren voor hun contacten met aanvragers en voor documentatie die niet voor het publiek of de deelnemers aan de klinische proef bestemd is, zoals wetenschappelijke documentatie.

<sup>(1)</sup> PB L 117 van 8.5.1990, blz. 1, zoals gewijzigd.

<sup>(2)</sup> PB L 106 van 17.4.2001, blz. 1, zoals gewijzigd.

## 2.2. Toekenning van het EudraCT-nummer

26. Alvorens een aanvraag bij de nationale bevoegde instantie in te dienen, moet de aanvrager een uniek EudraCT-nummer krijgen van het communautair systeem voor klinische proeven EudraCT <sup>(3)</sup>, volgens de procedure die beschreven is in de huidige versie van de *Detailed guidance on the European clinical trials database* <sup>(4)</sup>. Aan de hand van dit nummer kan het protocol van een proef worden geïdentificeerd, ongeacht of de proef op een of meer locaties en in een of meer lidstaten plaatsvindt. De indiener moet een aantal gegevens verstrekken om automatisch een EudraCT-nummer van de databank te krijgen <sup>(5)</sup>.

## 2.3. Begeleidende brief

27. De aanvrager moet zijn aanvraag vergezeld doen gaan van een ondertekende begeleidende brief. In de onderwerpregel moeten naast de titel van de proef het EudraCT-nummer en het invariabele protocolnummer van de opdrachtgever (indien beschikbaar) worden vermeld.
28. In de begeleidende brief moet de aanvrager wijzen op de bijzonderheden van de proef.
29. De informatie uit het aanvraagformulier voor de klinische proef hoeft echter niet in de begeleidende brief te worden herhaald, met uitzondering van:
- specifieke kenmerken van de proefpopulatie, zoals deelnemers die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven of minderjarigen;
  - de mededeling of bij de proef een nieuwe werkzame stof voor het eerst aan mensen wordt toegediend;
  - de mededeling of het Europees Geneesmiddelenbureau („het Bureau”) of de nationale bevoegde instantie van een lidstaat of van een derde land wetenschappelijk advies over de proef of het gvo heeft uitgebracht; en
  - de mededeling of de proef een onderdeel vormt van een plan voor pediatrisch onderzoek (ppo), zoals bedoeld in titel II, hoofdstuk 3, van Verordening (EG) nr. 1901/2006 het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik <sup>(6)</sup>, of bedoeld is om daarvan deel uit te maken. Als het Bureau al een beslissing over het ppo heeft bekendgemaakt, moet in de begeleidende brief een link worden opgenomen naar de beslissing op de website van het Bureau (zie ook punt 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, deel 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Er zij op gewezen dat pediatrische klinische proeven die in een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek zijn opgenomen en in een derde land worden uitgevoerd, eveneens in EudraCT moeten worden ingevoerd (zie punt 2.2.1 van Mededeling 2009/C28/01 van de Commissie).

<sup>(6)</sup> PB L 378 van 27.11.2006, blz. 1.



30. In de begeleidende brief moet de aanvrager aangeven of het gvo of het niet-gvo een narcotische en psychotrope stof is.
31. De aanvrager moet vermelden in welk deel van het aanvraagdossier hierover informatie wordt gegeven.
32. De aanvrager moet in de begeleidende brief nauwkeurig aangeven in welk deel van het aanvraagdossier de referentiegegevens over de veiligheid zijn opgenomen, aan de hand waarvan kan worden beoordeeld of een bijwerking een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking (suspected unexpected serious adverse reaction — SUSAR) is.
33. Bij een hernieuwde indiening (zie punt 2.1.4.3) moet de aanvrager de wijzigingen ten opzichte van de eerdere indiening aangeven.

#### 2.4. Aanvraagformulier voor een klinische proef

34. Voor klinische proeven die onder de werkingssfeer van Richtlijn 2001/20/EG vallen is er één aanvraagformulier voor de hele EU, dat is opgenomen in deel 10 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
35. Een deel van de daarin opgenomen informatie, zoals de gegevens van de aanvrager en de naam van de onderzoekers, is slechts voor één lidstaat van belang.
36. Door het formulier te ondertekenen verklaart de aanvrager namens opdrachtgever:
- dat de verstrekte informatie volledig is;
  - dat de bijgevoegde documenten de beschikbare informatie correct weergeven;
  - dat de klinische proef volgens het protocol zal worden uitgevoerd; en
  - dat de klinische proef en de melding van SUSAR's en van informatie over uitkomsten overeenkomstig de toepasselijke wetgeving zullen plaatsvinden.
37. Als het formulier op papier wordt ingediend (zie punt 2.1.6), moet de aanvrager de volledige gegevensreeks van het aanvraagformulier als XML-bestand opslaan met behulp van de hiervoor bedoelde functies en een elektronische kopie van dit XML-bestand op cd-rom indienen.
38. Meer informatie over het aanvraagformulier voor een klinische proef en het invullen ervan is te vinden in de huidige versie van de volgende documenten:
- *Detailed guidance on the European clinical trials database* <sup>(2)</sup>;
  - *EudraCT User Manual* <sup>(3)</sup>; en
  - *EudraCT Frequently Asked Questions* <sup>(4)</sup>.
39. Aanvragers die vragen over EudraCT hebben, kunnen ook terecht bij de helpdesk van het Bureau <sup>(5)</sup>.
40. Een deel van de informatie in het aanvraagformulier wordt na opname in EudraCT door de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat openbaar gemaakt. Bepaalde gegevensvelden van EudraCT worden hiertoe overeenkomstig de door de Commissie gepubliceerde richtsnoeren <sup>(6)</sup> voor het publiek zichtbaar gemaakt.

#### 2.5. Protocol

41. Volgens artikel 2, onder h), eerste zin, van Richtlijn 2001/20/EG is een protocol „een document waarin de doelstelling(en), de opzet, de methodologie, de statistische aspecten en de organisatie van een proef worden beschreven”.
42. Het protocol moet worden aangeduid met de titel, het protocolcodenummer van de opdrachtgever dat specifiek is voor alle versies ervan (indien beschikbaar), de datum, het versienummer dat bij iedere wijziging wordt aangepast en een korte titel of benaming.
43. Voor de inhoud en vorm van het protocol wordt verwezen naar punt 6 van de *Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)* <sup>(7)</sup>. Het protocol moet met name het volgende omvatten:
- een duidelijke en ondubbelzinnige definitie van het einde van de proef. In de meeste gevallen zal dit de datum zijn van het laatste bezoek van de laatste patiënt die aan de proef deelneemt. Uitzonderingen op deze regel moeten in het protocol worden gemotiveerd; en

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT-helpdesk, e-mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); tel. +44 2075237523; fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, deel 10, hoofdstuk V ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm))

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- een beschrijving van het plan voor nazorg aan de deelnemers aan de proef, indien deze afwijkt van de normale zorg die op grond van de medische conditie van de deelnemer kan worden verwacht.
44. In het protocol moet duidelijk worden ingegaan op deelstudies die op alle proeflocaties of op specifieke locaties worden uitgevoerd.
45. Ook moet in het protocol alle informatie worden opgenomen die voor de beoordeling van de klinische proef door de ethische commissie van belang is. Met het oog hierop moet het protocol de volgende informatie bevatten:
- een bespreking van de relevantie van de klinische proef en de opzet ervan om een beoordeling in het licht van artikel 6, lid 3, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG mogelijk te maken;
  - een evaluatie van de verwachte voordelen en risico's, zoals voorgeschreven in artikel 3, lid 2, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG (zie ook artikel 6, lid 3, onder b), van die richtlijn);
  - een motivering voor de deelname aan de proef van personen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven of andere bijzondere populaties, zoals minderjarigen (zie artikel 6, lid 3, onder g), van Richtlijn 2001/20/EG; en
  - een nauwkeurige beschrijving van de procedures voor de werving van proefpersonen en voor de geïnformeerde toestemming, met name wanneer er personen aan de proef deelnemen die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven (zie artikel 6, lid 3, onder k), van Richtlijn 2001/20/EG).
46. In de specifieke richtsnoeren van de Commissie op grond van artikel 8 van Richtlijn 2001/20/EG worden meer details gegeven.
47. Een opdrachtgever kan van plan zijn een klinische proef uit te voeren met een werkzame stof die in de Europese Unie al wordt gebruikt in geneesmiddelen met verschillende handelsnamen, die in de betrokken lidstaat zijn toegelaten. Een dergelijke proef kan bijvoorbeeld dienen om de lokale klinische praktijk op elke klinische proeflocatie in de betrokken lidstaat te onderzoeken. In dat geval 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.
48. Ten aanzien van de rapportage van ongewenste voorvallen:
- kan in het protocol worden beschreven welke ernstige ongewenste voorvallen de onderzoeker niet onmiddellijk hoeft te rapporteren (zie artikel 16, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG); en
  - moet in het protocol worden beschreven welke ongewenste voorvallen of abnormale laboratoriumwaarden voor de veiligheidsbeoordeling van cruciaal belang zijn en aan de opdrachtgever moeten worden gerapporteerd (zie artikel 16, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG).
49. In bepaalde gevallen moet in het protocol aandacht worden besteed aan het opheffen van de blinding van gvo's. Voor details wordt verwezen naar de richtsnoeren voor de rapportage van bijwerkingen in deel 10 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.
50. Voor klinische proeven die de eerste proef met mensen zijn, worden aanvullende richtsnoeren gegeven in de *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* <sup>(2)</sup>.
51. Het protocol moet vergezeld gaan van een samenvatting.
52. Het protocol moet worden ondertekend door de opdrachtgever en:
- de algemeen coördinerend onderzoeker van proeven op meerdere locaties (waaronder multinationale proeven), of
  - de hoofdonderzoeker van proeven op één locatie.

## 2.6. Onderzoekersdossier

53. Volgens artikel 2, onder g), van Richtlijn 2001/20/EG is een 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”.
54. Bij een verzoek om toelating van een klinische proef moet een onderzoekersdossier of een vervangend document (zie hieronder) worden gevoegd. Dit dient om de onderzoekers en de andere bij de proef betrokken personen te informeren en inzicht te geven in de principes die ten grondslag liggen aan de hoofdkenmerken van het protocol, zoals de dosis, de doseringsfrequentie/het doseringsinterval, de wijzen van toediening en de procedures voor veiligheidsmonitoring, en te bevorderen dat zij het protocol naleven.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (zie <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. De inhoud en de vorm van het onderzoekersdossier, alsook de procedures voor de aanpassing ervan, moeten beantwoorden aan artikel 8, lid 1, van Richtlijn 2005/28/EG van de Commissie tot vaststelling van beginselen en gedetailleerde richtsnoeren inzake goede klinische praktijken wat geneesmiddelen voor onderzoek voor menselijk gebruik betreft en tot vaststelling van de eisen voor vergunningen voor de vervaardiging of invoer van die geneesmiddelen <sup>(1)</sup> (hierna „Richtlijn 2005/28/EG” genoemd) en aan de Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 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 gvo in de proef onderbouwen, en in de vorm van samenvattingen worden gepresenteerd.
56. Als het gvo reeds in een lidstaat of ICH-land is toegelaten en overeenkomstig de voorwaarden van de handelsvergunning wordt gebruikt, mag het onderzoekersdossier worden vervangen door de goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken (spk). Voor de ICH-landen wordt het document gebruikt dat gelijkwaardig is aan de spk. Als de gebruiksvoorwaarden in de klinische proef afwijken van die in de handelsvergunning, moet de spk worden aangevuld met een samenvatting van de relevante klinische en niet-klinische gegevens die het gebruik van het gvo in de klinische proef onderbouwen. Als het gvo in het protocol alleen met de werkzame stof wordt aangeduid, moet de opdrachtgever één spk kiezen, die als gelijkwaardig document voor het onderzoekersdossier fungeert voor alle op de locatie van de klinische proef gebruikte geneesmiddelen die de werkzame stof bevatten.
57. Bij een multinationale proef waarbij in elke lidstaat een geneesmiddel wordt gebruikt dat op nationaal niveau is toegelaten, en waarbij de spk per lidstaat verschilt, moet de opdrachtgever één spk kiezen die voor de hele klinische proef als vervangend document voor het onderzoekersdossier dient. Dit moet de spk zijn die de patiëntveiligheid het beste waarborgt.
58. De gegevens in de meest recente versie van het onderzoekersdossier die door de nationale bevoegde instantie is goedgekeurd, of in het gelijkwaardige document (voor toegelaten geneesmiddelen bijvoorbeeld de spk) dienen als referentiegegevens over de veiligheid bij de beoordeling van de vraag of een bijwerking die tijdens de klinische proef kan optreden, als een onverwachte bijwerking moet worden beschouwd.

## 2.7. Gvo-dossier

59. In artikel 2, onder d), van Richtlijn 2001/20/EG wordt een gvo als volgt gedefinieerd:

„een farmaceutische vorm van een werkzame stof of een placebo die bij een klinische proef wordt onderzocht of als referentie wordt gebruikt, met inbegrip van een geneesmiddel waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen is afgegeven maar dat op een andere manier

wordt gebruikt of samengesteld (geformuleerd of verpakt) dan de toegelaten vorm, voor een niet toegelaten indicatie wordt gebruikt of wordt gebruikt om nadere informatie over een toegelaten toepassing te krijgen.”.

60. Het gvo-dossier bevat informatie over de kwaliteit van alle gvo's (met inbegrip van referentiegeneesmiddelen en placebo's) en over de vervaardiging en controle van het gvo, alsmede gegevens afkomstig van niet-klinische studies en van klinisch gebruik. Wanneer voor het gvo een handelsvergunning is verleend, is een gvo-dossier echter in veel gevallen niet vereist. Zie ook punt 2.7.1 (over de naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen) en punt 2.7.3 (over gegevens).

### 2.7.1. Naleving van de goede praktijken bij het vervaardigen (Good Manufacturing Practice — GMP)

61. In de volgende gevallen hoeft geen documentatie in verband met de naleving van de GMP te worden verstrekt:
- als in de EU of in een ICH-land een handelsvergunning voor het gvo is verleend, het gvo niet is gewijzigd en het gvo in de EU wordt vervaardigd; of
  - als het gvo niet in de EU wordt vervaardigd, maar in de EU wel een handelsvergunning voor het gvo is verleend en het gvo niet is gewijzigd.
62. Als in de EU en in de ICH-landen geen handelsvergunning voor het gvo is verleend en het gvo niet in de EU wordt vervaardigd, moet de volgende documentatie worden ingediend:
- een kopie van de invoervergunning, zoals bedoeld in artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG; en
  - een verklaring door de bevoegde persoon in de EU dat de vervaardiging in overeenstemming is met goede praktijken voor het vervaardigen die ten minste gelijkwaardig zijn aan de GMP in de EU. In de overeenkomsten inzake wederzijdse erkenning tussen de EU en derde landen zijn specifieke regelingen voor deze verklaring opgenomen <sup>(2)</sup>.

63. In alle overige gevallen moet de aanvrager de naleving van de GMP, zoals beschreven in Richtlijn 2003/94/EG en de gedetailleerde uitvoeringsrichtsnoeren voor gvo's <sup>(3)</sup>, documenteren door een kopie te verstrekken van de vergunning voor de vervaardiging of voor de invoer, zoals bedoeld in artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG, waarin de reikwijdte van de vergunning is aangegeven.

### 2.7.2. Gegevens over het gvo

#### 2.7.2.1. Inleidende opmerkingen

64. 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 punt 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Zie voor meer informatie: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Bijlage 13 bij deel 4 van EudraLex — *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

65. Het gvo-dossier moet worden voorafgegaan door een gedetailleerde inhoudsopgave en een verklarende begrippenlijst.
66. De informatie in het gvo-dossier moet beknopt zijn. Het gvo-dossier mag niet onnodig omvangrijk zijn. Waar mogelijk moeten de gegevens bij voorkeur in tabelvorm worden weergegeven en worden voorzien van beknopt commentaar waarin de meest opvallende punten worden aangegeven.
67. Voor bepaalde specifieke soorten gvo's heeft het Bureau richtsnoeren opgesteld, die gepubliceerd zijn in deel 3 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2. Kwaliteitsgegevens

68. De kwaliteitsgegevens moeten in een logische structuur worden ingediend, bijvoorbeeld aan de hand van de rubrieken van de huidige versie van de *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>. Dat document bevat ook richtsnoeren voor de kwaliteit van placebo's.
69. Voor biotechnologische gvo's wordt verwezen naar de *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, zoals gewijzigd <sup>(3)</sup>.
70. In uitzonderlijke gevallen, wanneer verontreinigingen niet door de specificatie worden verklaard of wanneer onverwachte verontreinigingen worden geconstateerd (die niet in de specificatie zijn opgenomen), moet het analysecertificaat van de testproducten worden bijgevoegd. De aanvragers moeten beoordelen of een TSE-certificaat moet worden ingediend.

#### 2.7.2.3. Niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens

71. De aanvrager moet ook samenvattingen geven van niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens voor alle gvo's die in de klinische proef worden gebruikt. Hij moet ook een referentielijst van de uitgevoerde studies en relevante literatuurverwijzingen opnemen. Op verzoek moeten de volledige gegevens uit de studies en kopieën van de referenties beschikbaar worden gesteld. De gegevens moeten bij voorkeur in tabelvorm worden weergegeven en worden voorzien van beknopt commentaar 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.

72. De niet-klinische farmacologische en toxicologische gegevens moeten in een logische structuur worden ingediend, bijvoorbeeld aan de hand van de rubrieken van de huidige versie van module 4 van het Common Technical Document <sup>(4)</sup> of van het eCTD-formaat.
73. Er wordt verwezen naar de specifieke communautaire richtsnoeren in deel 3 van *EudraLex* <sup>(5)</sup>, en met name de Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, zoals gewijzigd (CPMP/ICH/286/95).
74. In dit gedeelte moet een kritische analyse van de gegevens worden 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.
75. De protocollen moeten in voorkomend geval beantwoorden aan de richtsnoeren voor goede laboratoriumpraktijken (GLP). De aanvrager moet een verklaring over de GLP-status van alle studies verstrekken.

76. Het testmateriaal dat in de toxiciteitsstudies is gebruikt, moet wat betreft het kwalitatieve en kwantitatieve verontreinigingsprofiel representatief zijn voor het materiaal dat voor de klinische proef wordt voorgesteld. 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.

#### 2.7.2.4. Eerdere gegevens van klinische proeven en ervaringen bij de mens

77. De gegevens van klinische proeven en ervaringen bij de mens moeten in een logische structuur worden ingediend, bijvoorbeeld aan de hand van de rubrieken van de huidige versie van module 5 van het *Common Technical Document* <sup>(6)</sup> of van het eCTD-formaat.
78. In dit gedeelte moeten samenvattingen worden gegeven van alle beschikbare gegevens van eerdere klinische proeven en ervaringen bij de mens met de voorgestelde gvo's.
79. Alle studies moeten volgens de beginselen van goede klinische praktijken zijn uitgevoerd. Met het oog hierop moet de aanvrager het volgende indienen:

- een verklaring dat de vermelde klinische proeven aan de goede klinische praktijken beantwoordden;

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(3)</sup> Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



- wanneer een van de vermelde klinische proeven in derde landen is uitgevoerd, een verwijzing naar de vermelding van deze klinische proef in een openbaar register, indien beschikbaar. Wanneer een klinische proef niet in een register is gepubliceerd, moet dit worden toegelicht en gemotiveerd.
80. Er bestaan geen specifieke voorschriften voor de gegevens van klinische studies die moeten worden ingediend voordat een klinische proef kan worden toegelaten. Dit moet daarom van geval tot geval worden beoordeeld. In dit verband zijn relevante richtsnoeren te vinden in de General considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.
- 2.7.2.5. Algemene beoordeling van de risico's en de voordelen
81. In dit gedeelte moet een korte geïntegreerde samenvatting worden gegeven, waarin de klinische en niet-klinische gegevens worden geanalyseerd in verband met de mogelijke risico's van de voorgestelde proef, tenzij deze informatie al in het protocol is opgenomen. In het laatste geval moet de aanvrager naar het desbetreffende gedeelte van het protocol verwijzen. Voortijdig afgebroken studies moeten in de tekst worden vermeld en de redenen daarvoor moeten worden besproken. Bij de beoordeling van de voorzienbare risico's en verwachte voordelen van studies met minderjarige of rechtsonbekwame meerderjarige moet rekening worden gehouden met de bepalingen in de artikelen 3, 4 en 5 van Richtlijn 2001/20/EG.
82. In voorkomend geval moet de opdrachtgever de veiligheidsmarges van de relatieve systemische blootstelling aan het gvo bespreken, 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. De opdrachtgever moet bovendien de klinische relevantie van de bevindingen in de klinische en niet-klinische studies bespreken, evenals eventuele aanbevelingen voor de verdere monitoring van de effecten en de veiligheid in de klinische proeven.
- 87.
- 2.7.3. Vereenvoudigd gvo-dossier waarin wordt verwezen naar andere documentatie
83. De aanvrager mag voor de in tabel 1 vermelde informatie verwijzen naar andere documentatie, die op zichzelf kan worden ingediend of samen met een vereenvoudigd gvo-dossier.
- 2.7.3.1. Mogelijkheid om naar het onderzoekersdossier te verwijzen
84. De aanvrager kan hetzij een op zichzelf staand gvo-dossier indienen, hetzij voor de klinische en preklinische delen van het gvo-dossier naar het onderzoekersdossier verwijzen. In het laatste geval moeten de samenvattingen van de klinische en preklinische informatie voldoende gedetailleerde gegevens bevatten om de beoordelaars in staat te stellen een conclusie te trekken over de potentiële toxiciteit van het gvo en de veiligheid van het gebruik in de voorgestelde proef; deze gegevens moeten bij voorkeur in tabelvorm worden gepresenteerd. Als een bepaald aspect van de klinische of preklinische gegevens een uitvoeriger toelichting of bespreking door deskundigen vereist dan gebruikelijk is in het onderzoekersdossier, moet de aanvrager de klinische en preklinische informatie als onderdeel van het gvo-dossier indienen.
- 2.7.3.2. Mogelijkheid om naar de spk of naar de beoordeling van het gvo-dossier in een andere aanvraag voor een klinische proef te verwijzen
85. Als voor een gvo in een lidstaat of in een ICH-land een handelsvergunning is verleend, kan de aanvrager de geldende versie van de spk (of het hieraan gelijkwaardige document van het ICH-land) indienen bij wijze van gvo-dossier. De precieze voorschriften zijn vermeld in tabel 1.
86. Het gvo-dossier kan ook al eerder door dezelfde of een andere aanvrager zijn ingediend en berusten bij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat. In deze gevallen mogen de aanvragers naar het eerder ingediende dossier verwijzen. Als het dossier door een andere aanvrager is ingediend, moet een brief van die aanvrager worden verstrekt waarin hij de nationale bevoegde instantie toestemming geeft om naar de gegevens te verwijzen. De precieze voorschriften zijn vermeld in tabel 1.

Tabel 1

## Inhoud van een vereenvoudigd gvo-dossier

Type eerdere beoordeling	Kwaliteitsgegevens	Niet-klinische gegevens	Klinische gegevens
Voor het gvo is een handelsvergunning verleend in een EU-lidstaat of een ICH-land en het gvo wordt in de proef gebruikt:			
— overeenkomstig de voorwaarden van de spk	spk		
— niet overeenkomstig de voorwaarden van de spk	spk	indien passend	indien passend
— na wijziging (bv. blinding)	g + a	spk	spk

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Type eerdere beoordeling	Kwaliteitsgegevens	Niet-klinische gegevens	Klinische gegevens
Voor een andere farmaceutische vorm of sterkte van het gvo is een handelsvergunning verleend in een EU-lidstaat of een ICH-land en het gvo wordt door de vergunninghouder geleverd	spk + g + a	ja	ja
Voor het gvo is geen handelsvergunning verleend in een EU-lidstaat of een ICH-land maar de werkzame stof maakt deel uit van een geneesmiddel waarvoor in een EU-lidstaat een handelsvergunning is verleend en			
— het wordt door dezelfde fabrikant geleverd	spk + g + a	ja	ja
— het wordt door een andere fabrikant geleverd	spk + s + g + a	ja	ja
Voor het gvo is een eerdere aanvraag voor een klinische proef ingediend en de proef is in de betrokken lidstaat toegelaten <sup>(1)</sup> , het gvo is niet gewijzigd en			
— er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische proef geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen	verwijzing naar eerder ingediend dossier		
— er zijn sinds de laatste wijziging van de aanvraag voor een klinische proef nieuwe gegevens beschikbaar gekomen	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens	nieuwe gegevens
— het gvo wordt onder andere voorwaarden gebruikt	indien passend	indien passend	indien passend

(s: gegevens over de werkzame stof; g: gegevens over het gvo; a: aanhangsels van de huidige versie van de *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>.)

<sup>(1)</sup> Wanneer wordt verwezen naar gegevens die door een andere aanvrager zijn ingediend, moet de opdrachtgever een brief overleggen waarin deze toestemming verleent.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Als de aanvrager zelf de houder van de handelsvergunning is en hij een nog niet goedgekeurde aanvraag heeft ingediend om de spk te wijzigen op een punt dat relevant is voor de patiëntveiligheidsbeoordeling in het gvo-dossier, moeten de aard en de redenen voor de wijziging worden toegelicht.

89. Als het gvo in het protocol met de werkzame stof of de ATC-code wordt aangeduid (zie hiervoor punt 2.5), 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. Hij kan er ook voor kiezen een verzameldocument samen te stellen met informatie die gelijkwaardig is aan die in de representatieve spk's voor elke werkzame stof die als gvo in de klinische proef zou kunnen worden gebruikt.

#### 2.7.4. Gvo-dossier voor placebo's

90. Als het gvo een placebo is, mag de verstrekte informatie overeenkomstig tabel 2 worden beperkt.

91.

Tabel 2

#### Gvo-dossier voor placebo's

Gvo-dossier voor placebo	Kwaliteitsgegevens	Niet-klinische gegevens	Klinische gegevens
Het gvo is een placebo	g + a	nee	nee
Het gvo is een placebo en het placebo heeft dezelfde samenstelling als het geteste gvo, is door dezelfde fabrikant vervaardigd en is niet steriel	nee	nee	nee

Gvo-dossier voor placebo	Kwaliteitsgegevens	Niet-klinische gegevens	Klinische gegevens
Het gvo is een placebo en maakt deel uit van een eerdere aanvraag voor een klinische proef in de betrokken lidstaat	nee	nee	nee

(s: gegevens over de werkzame stof; g: gegevens over het gvo; a: aanhangsels van de huidige versie van de *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup>.)

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8. In de proef gebruikte geneesmiddelen die geen geneesmiddel voor onderzoek zijn

92. Geneesmiddelen die in het kader van een klinische proef worden gebruikt, maar niet onder de definitie van een gvo vallen, worden hier niet-gvo's genoemd. De scheidslijn tussen gvo's en niet-gvo's is beschreven in de *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* <sup>(1)</sup>.
93. Het wordt sterk aanbevolen gebruik te maken van niet-gvo's waarvoor in de betrokken lidstaat een handelsvergunning is verleend. Als dit niet mogelijk is, moet worden geprobeerd niet-gvo's te gebruiken waarvoor een handelsvergunning is verleend in een andere lidstaat. Als dit ook niet mogelijk is, moet worden geprobeerd niet-gvo's te gebruiken waarvoor een handelsvergunning is verleend in een ICH-land of een derde land waarmee de EU een overeenkomst inzake wederzijdse erkenning heeft gesloten <sup>(2)</sup>. Als dit evenmin mogelijk is, moet worden geprobeerd niet-gvo's te gebruiken waarvoor een handelsvergunning is verleend in een ander derde land. In laatste instantie mag gebruik worden gemaakt van een niet-gvo zonder handelsvergunning.
94. Voor de eisen van het niet-gvo-dossier wordt verwezen naar de desbetreffende richtsnoeren in deel 10 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(3)</sup>.

## 2.9. Overzicht van andere documenten die moeten worden ingediend

95. In het aanvraagdossier dat bij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat wordt ingediend, moeten de volgende aanvullende documenten worden opgenomen:
1. een kopie van het advies van de ethische commissie van de betrokken lidstaat zodra dit beschikbaar is, ongeacht of deze al dan niet gelijktijdig met de aanvraag wordt ingediend, tenzij de ethische commissie de aanvrager mededeelt dat zij een kopie van haar advies naar de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat heeft gestuurd. Wanneer dit document later dan het verzoek om toelating wordt ingediend, wordt dit niet beschouwd als een wijziging van de documentatie, zoals bedoeld in punt 2.1.4.2;

2. indien beschikbaar, een kopie van de samenvatting van het wetenschappelijk advies van een lidstaat of van het Bureau over de klinische proef. Wanneer dit document later dan het verzoek om toelating wordt ingediend, wordt dit niet beschouwd als een wijziging van de documentatie, zoals bedoeld in punt 2.1.4.2;
  3. als de klinische proef in een goedgekeurd plan voor pediatrisch onderzoek is opgenomen, een kopie van het goedkeuringsbesluit van het Bureau en van het advies van het Comité pediatrie, 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 punt 2.3). Wanneer dit document later dan het verzoek om toelating wordt ingediend, wordt dit niet beschouwd als een wijziging van de documentatie, zoals bedoeld in punt 2.1.4.2;
  4. de inhoud van de etikettering van het gvo;
  5. indien een vergoeding verschuldigd is, een bewijs van betaling.
96. Tabel 3 geeft een algemeen overzicht van de in te dienen documentatie.

Tabel 3

### Lijst van documentatie die volgens deze gedetailleerde richtsnoeren bij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat moet worden ingediend

- 
- Begeleidende brief met de in punt 2.3 beschreven inhoud
  - Aanvraagformulier voor een klinische proef
  - Protocol met de in punt 2.5 beschreven inhoud
  - Onderzoekersdossier of vervangend document, zoals beschreven in punt 2.6
  - Gvo-dossier of vereenvoudigd gvo-dossier, zoals beschreven in de punten 2.7 en 2.7.3
  - Niet-gvo-dossier, zoals beschreven in punt 2.8
  - De in punt 2.9 beschreven aanvullende documentatie
- 

## 2.10. Aanvullende nationale documentatievereisten

97. In de volgende twee gevallen kunnen op nationaal niveau aanvullende documenten worden verlangd die niet zijn vermeld in de in punt 2.9 beschreven lijst van in het aanvraagdossier voor een klinische proef op te nemen documentatie:

<sup>(1)</sup> Zie [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Deze derde landen zijn Canada, Japan, Zwitserland, Australië en Nieuw-Zeeland.

<sup>(3)</sup> Zie [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- 2.10.1. *Documenten met informatie die voor de ethische commissies van belang is, maar overeenkomstig artikel 6, lid 4, van Richtlijn 2001/20/EG bij wijze van uitzondering door de nationale bevoegde instanties wordt beoordeeld*
98. Documenten met informatie die overeenkomstig artikel 6, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG uitsluitend door de ethische commissie wordt beoordeeld, moeten niet bij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat worden ingediend.
99. Als een lidstaat echter overeenkomstig artikel 6, lid 4, van Richtlijn 2001/20/EG heeft besloten dat zijn nationale bevoegde instantie verantwoordelijk is voor de beoordeling van:
- de regelingen voor schadevergoeding of compensatie;
  - verzekeringen of andere waarborgen om de aansprakelijkheid van de onderzoeker of de opdrachtgever te dekken;
  - de vergoeding en beloning van de onderzoekers en de deelnemers aan de klinische proef; of
  - de overeenkomst tussen de opdrachtgever en de locaties van de klinische proef,
- moet de desbetreffende documentatie bij de nationale bevoegde instantie van deze lidstaat worden ingediend.
100. Lidstaten die besluiten de reikwijdte van de beoordeling door de nationale bevoegde instantie uit te breiden, zijn verplicht de Commissie, de andere lidstaten en het Bureau hiervan op de hoogte te brengen. Deze lidstaten worden vermeld op de website van de Europese Commissie over klinische proeven <sup>(1)</sup>.
- 2.10.2. *Documenten met informatie over een verder strekkende bescherming van de deelnemer aan de klinische proef overeenkomstig artikel 3, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG*
101. De nationale bepalingen voor de bescherming van personen die aan klinische proeven deelnemen, kunnen in sommige lidstaten verder strekken dan de bepalingen van Richtlijn 2001/20/EG (zie artikel 3, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG).
102. Om de nationale bevoegde instantie in staat te stellen te controleren of deze nationale voorschriften (hierna „onderliggende nationale bepalingen”) worden nageleefd, mogen de lidstaten verlangen dat extra informatie in het aanvraagdossier voor de klinische proef wordt opgenomen.
103. De lidstaten mogen deze aanvullende informatie echter alleen verlangen als de onderliggende nationale bepaling in overeenstemming is met Richtlijn 2001/20/EG. Dit betekent met name dat de onderliggende nationale bepaling:
- duidelijk bedoeld moet zijn om de proefpersoon een verder strekkende bescherming te bieden dan die waarin Richtlijn 2001/20/EG voorziet;
  - passend moet zijn en in redelijke verhouding moet staan tot het beoogde doel;
  - in overeenstemming moet zijn met de procedures in Richtlijn 2001/20/EG; en
  - in overeenstemming moet zijn met de termijnen in Richtlijn 2001/20/EG.
104. De Commissie zal waarborgen dat de onderliggende nationale voorschriften aan deze eisen voldoen.

### 3. KENNISGEVING VAN WIJZIGINGEN EN DESBETREFFENDE MAATREGELEN

#### 3.1. Rechtsgrondslag en reikwijdte

105. Artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

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

106. Omdat de juridische gevolgen van een wijziging die „substantieel is en een effect kan hebben op de veiligheid van de proefpersonen of kan leiden tot een andere interpretatie van de wetenschappelijke documenten die het verloop van de proef onderbouwen” en een wijziging die „anderszins significant” is gelijk zijn, wordt in deze richtsnoeren het begrip „substantiële wijziging” voor beide soorten wijzigingen gebruikt.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)



107. Kennisgeving<sup>(1)</sup> is alleen verplicht voor substantiële wijzigingen. Richtlijn 2001/20/EG vereist geen kennisgeving, of onmiddellijke indiening van informatie, voor niet-substantiële wijzigingen. Noch de nationale bevoegde instanties van de betrokken lidstaat, noch de ethische commissie daarvan, kunnen de opdrachtgever verplichten kennisgeving te doen van niet-substantiële wijzigingen. In dit verband zijn de voorschriften voor niet-substantiële wijzigingen van toepassing (zie punt 3.6).

### 3.2. Het begrip „wijziging”

108. De volgende veranderingen gelden niet als een „wijziging” in de zin van artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG:

- een verandering in de bij de nationale bevoegde instantie ingediende documentatie die wordt aangebracht terwijl de nationale bevoegde instantie het verzoek om toelating beoordeelt (zie voor deze aspecten punt 2.1.4.2); en
- een verandering in de bij de ethische commissie ingediende documentatie die wordt aangebracht terwijl de ethische commissie het verzoek om toelating beoordeelt.

109. In artikel 10, onder a), van Richtlijn 2001/20/EG is alleen sprake van wijzigingen in het goedgekeurde *protocol*. Hieronder moet alle documentatie worden gerekend die in het kader van het goedgekeurde *protocol* is ingediend.

110. Het jaarlijkse rapport betreffende de veiligheid op grond van artikel 17, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG is *niet per se* een wijziging en hoeft dus niet als substantiële wijziging aan de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat te worden gemeld. De opdrachtgever moet echter wel controleren of de gegevens in dit rapport aanleiding geven om de bij het verzoek om toelating van de klinische proef ingediende documentatie te wijzigen. Als een substantiële wijziging moet worden aangebracht, zijn de voorschriften voor de kennisgeving van substantiële wijzigingen hierop van toepassing.

111. Een verandering van contactpersoon of van de contactgegevens van een contactpersoon (bv. een nieuw e-mail- of postadres) wordt niet als wijziging beschouwd, mits de opdrachtgever en de wettelijke vertegenwoordiger hetzelfde blijven. De opdrachtgever moet de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat echter wel zo snel mogelijk van dergelijke veranderingen in kennis stellen om deze instantie in staat te stellen zijn toezichtfunctie uit te oefenen.

### 3.3. Het begrip „substantieel”

112. Wijzigingen in de proef worden als „substantieel” beschouwd wanneer zij een significant effect kunnen hebben op:

<sup>(1)</sup> In Richtlijn 2001/20/EG is sprake van het *in kennis stellen* van de nationale bevoegde instanties en het *op de hoogte stellen* van de ethische commissie. In deze richtsnoeren worden beide handelingen aangeduid als „kennisgeving”.

— de veiligheid of de fysieke en psychische integriteit van de deelnemers aan de klinische proef; of

— de wetenschappelijke waarde van de proef.

113. Alleen wijzigingen die aan een van beide of beide bovenstaande criteria voldoen, worden als „substantiële wijziging” beschouwd.

114. Het is aan de opdrachtgever om te beoordelen of een wijziging „substantieel” is. Deze beoordeling moet per geval worden uitgevoerd aan de hand van bovenstaande criteria. Hoewel de verantwoordelijkheid voor deze beoordeling bij de opdrachtgever berust, moet de nationale bevoegde instantie de opdrachtgever onverwijld adviseren wanneer deze hierom vraagt, zonder hiervoor kosten in rekening te brengen.

115. Bij de toepassing van deze criteria moet echter worden gewaakt voor overrapportering. Met name moet niet iedere wijziging in het aanvraagformulier voor de klinische proef automatisch als een „substantiële” wijziging worden opgevat.

116. De jaarlijkse bijwerking van het onderzoekersdossier overeenkomstig artikel 8 van Richtlijn 2005/28/EG hoeft geen substantiële wijziging in te houden. De opdrachtgever moet echter wel controleren of de bijwerking substantiële wijzigingen omvat. In dat geval zijn de voorschriften voor de kennisgeving van substantiële wijzigingen van toepassing.

117. De opdrachtgever moet tevens beoordelen of de combinatie van substantiële wijzigingen zodanige veranderingen van de klinische proef met zich meebrengt, dat deze als een volledig nieuwe klinische proef moet worden beschouwd, waarvoor een nieuwe toelatingsprocedure moet worden gestart.

### 3.4. Voorbeelden

118. De volgende voorbeelden kunnen door de opdrachtgever als richtsnoeren worden gebruikt bij de toetsing van individuele gevallen aan deze criteria. De voorbeelden betreffen uitsluitend de aspecten die door de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat worden beoordeeld. Voor de aspecten die door de ethische commissie worden beoordeeld, wordt verwezen naar de richtsnoeren van de Commissie op basis van artikel 8 van Richtlijn 2001/20/EG.

#### 3.4.1. Wijzigingen in het protocol van de klinische proef

119. Tot de wijzigingen in het protocol die in de regel als „substantieel” worden beschouwd, behoren onder meer:

- a) verandering van het hoofddoel van de klinische proef;

- b) een verandering van het primaire of secundaire eindpunt die een significant effect kan hebben op de veiligheid of de wetenschappelijke waarde van de klinische proef;
- c) het gebruik van een nieuwe meting voor het primaire eindpunt;
- d) nieuwe toxicologische of farmacologische gegevens of een nieuwe interpretatie van toxicologische of farmacologische gegevens die effect kan hebben op de beoordeling van de risico's en de voordelen;
- e) een verandering in de definitie van het einde van de proef, ook als de proef in feite al is beëindigd;
- f) de toevoeging van een testgroep of een placebogroep;
- g) verandering van de opname- of uitsluitingscriteria, zoals veranderingen in de leeftijdsgroep, als deze veranderingen een significant effect kunnen hebben op de veiligheid of de wetenschappelijke waarde van de klinische proef;
- h) beperking van het aantal monitoringbezoeken;
- i) verandering van een diagnostische of medische monitoringprocedure die een significant effect kan hebben op de veiligheid of de wetenschappelijke waarde van de klinische proef;
- j) intrekking van een onafhankelijke gegevenstoezichtsinstantie;
- k) verandering van gvo's;
- l) verandering van de dosering van gvo's;
- m) verandering van de wijze van toediening van gvo's;
- n) een verandering van de opzet van de studie die een significant effect kan hebben op de primaire of belangrijke secundaire statistische analyse of op de beoordeling van de risico's en de voordelen.
120. Tot de wijzigingen in het protocol die in de regel *niet* als „substantieel” worden beschouwd, behoren onder meer:
- a) veranderingen in de aanduiding van de proef (bv. verandering van titel enz.);
- b) toevoeging of schrapping van exploratieve/tertiaire eindpunten;
- c) een geringe verlenging van de proef (met minder dan 10 % van de totale duur van de proef);
- d) een verlenging met meer dan 10 % van de totale duur van de proef, waarbij:
- de blootstelling aan de behandeling met het gvo niet wordt uitgebreid;
  - de definitie van het einde van de proef niet wordt veranderd; en
  - de monitoringregelingen niet worden veranderd;
- e) een verandering in het aantal deelnemers aan de klinische proef per locatie, waarbij het totale aantal deelnemers in de betrokken lidstaat gelijk blijft of nagenoeg gelijk blijft ten opzichte van het absolute aantal deelnemers;
- f) een verandering in het aantal deelnemers aan de klinische proef in de betrokken lidstaat, waarbij het totale aantal deelnemers gelijk blijft of nagenoeg gelijk blijft ten opzichte van het absolute aantal deelnemers;
- g) een verandering in de documentatie die het onderzoeksteam gebruikt voor het vastleggen van de onderzoeksgegevens (bv. casusformulier of gegevensverzamelingsformulier);
- h) uit voorzorg uitgevoerde aanvullende veiligheidsmonitoring die geen deel uitmaakt van een dringende veiligheidsmaatregel;
- i) kleine verduidelijkingen van het protocol;
- j) correctie van tikfouten.
- 3.4.2. *Wijzigingen in het gvo-dossier*
121. Hoofdstuk 8 van de *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup> bevat richtsnoeren voor wijzigingen in het gvo-dossier.
- 3.4.3. *Wijzigingen in het onderzoekersdossier*
122. Tot de wijzigingen in het onderzoekersdossier die in de regel als „substantieel” worden beschouwd, behoren onder meer:
- (<sup>1</sup>) CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) nieuwe toxicologische of farmacologische gegevens of een nieuwe interpretatie van toxicologische of farmacologische gegevens die voor de onderzoeker van belang zijn;
- b) veranderingen in de referentiegegevens over de veiligheid voor het jaarlijkse rapport betreffende de veiligheid.
- 3.4.4. *Wijzigingen in andere documenten die zijn ingediend ter ondersteuning van het verzoek om toelating van de klinische proef*
123. Tot de wijzigingen in andere ingediende documenten die in de regel als „substantieel” worden beschouwd, behoren onder meer:
- a) een verandering van opdrachtgever of van de wettelijke vertegenwoordiger van de opdrachtgever;
- b) de intrekking of schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van het gvo.
124. Tot de wijzigingen in andere ingediende documenten die in de regel *niet* als „substantieel” worden beschouwd, behoren:
- a) veranderingen van andere personen dan de opdrachtgever of zijn wettelijke vertegenwoordiger, zoals de aanvrager, de clinical research associates die voor de onderzoeker toezicht houden op de klinische proef en de klinische onderzoeksinstellingen (overigens berust de verantwoordelijkheid voor de klinische proef ten opzichte van de nationale bevoegde instantie in alle gevallen bij de opdrachtgever of zijn wettelijke vertegenwoordiger);
- b) een verandering van contactgegevens van in de documentatie genoemde personen (zie voor de contactgegevens van de contactpersoon echter punt 3.2);
- c) veranderingen in de interne organisatie van de opdrachtgever of van de personen aan wie bepaalde taken zijn toevertrouwd;
- d) veranderingen in de logistieke regeling voor de opslag of het vervoer van monsters;
- e) verandering van technische uitrusting;
- f) een op zichzelf staande toevoeging of schrapping van een andere lidstaat of een betrokken derde land.
- 3.5. Aan wie moet kennisgeving worden gedaan?**
125. Substantiële wijzigingen kunnen informatie betreffen die van belang is voor de beoordeling door de nationale bevoegde instantie, voor de beoordeling door de ethische commissie of voor beide.
126. Substantiële wijzigingen in informatie die uitsluitend door de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat wordt beoordeeld, dient de opdrachtgever alleen aan de nationale bevoegde instantie te melden.
127. Substantiële wijzigingen in informatie die overeenkomstig Richtlijn 2001/20/EG uitsluitend door de ethische commissie van de betrokken lidstaat wordt beoordeeld, dient de opdrachtgever alleen aan de ethische commissie te melden. Dit geldt met name voor informatie betreffende:
- de locatie van de klinische proef (artikel 6, lid 3, onder f), van Richtlijn 2001/20/EG);
  - de schriftelijke informatie die aan de deelnemer aan de klinische proef moet worden verstrekt om geïnformeerde toestemming te verkrijgen (artikel 6, lid 3, onder g), van Richtlijn 2001/20/EG); en
  - de onderzoeker (artikel 6, lid 3, onder d), van Richtlijn 2001/20/EG).
128. Deze aspecten komen aan de orde in de specifieke richtsnoeren van de Commissie op grond van artikel 8 van Richtlijn 2001/20/EG.
129. Bij substantiële wijzigingen in informatie die door zowel de nationale bevoegde instantie als de ethische commissie van de betrokken lidstaat wordt beoordeeld, moet de opdrachtgever aan beide organen tegelijkertijd kennisgeving doen.
130. Substantiële wijzigingen in informatie die door hetzij de nationale bevoegde instantie, hetzij de ethische commissie wordt beoordeeld, hoeven niet „ter informatie” aan het andere orgaan te worden gemeld.
131. In de praktijk is het noodzakelijk dat de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie in de betrokken lidstaat met elkaar communiceren om de nodige deskundigheid of informatie uit te wisselen. Dit kan met name van belang zijn voor:
- beoordelingen van wetenschappelijke informatie waarvoor specifieke deskundigheid vereist is;
  - doeltreffende inspecties van locaties van klinische proeven; en
  - de bijwerking van de informatie in EudraCT.

### 3.6. Niet-substantiële wijzigingen

132. Niet-substantiële wijzigingen hoeft de opdrachtgever niet aan de nationale bevoegde instantie of de ethische commissie te melden. Zij moeten echter wel worden vastgelegd en in de documentatie worden opgenomen wanneer deze later wordt ingediend, bijvoorbeeld bij de latere kennisgeving van een substantiële wijziging. Dit geldt in het bijzonder voor het aanvraagformulier voor een klinische proef: dit formulier moet bij een substantiële wijziging in zijn geheel worden bijgewerkt. De documentatie betreffende niet-substantiële wijzigingen moet bovendien bij inspecties op verzoek kunnen worden ingezien op de proeflocatie of in de gebouwen van de opdrachtgever (naargelang het geval).

### 3.7. Vorm en inhoud van de kennisgeving

133. De kennisgeving van een substantiële wijziging moet het volgende omvatten:

- a) een ondertekende begeleidende brief, met:
- in de onderwerpregel: het EudraCT-number, het protocolnummer van de opdrachtgever (indien beschikbaar), de titel van de proef en het unieke codenummer van de opdrachtgever waarmee de substantiële wijziging kan worden geïdentificeerd. Het codenummer moet consequent worden gebruikt;
  - de identificatie van de aanvrager;
  - de aanduiding van de wijziging (het codenummer van de opdrachtgever voor de substantiële wijziging <sup>(1)</sup> en de datum). Eén wijziging kan betrekking hebben op verscheidene veranderingen in het protocol of ondersteunende wetenschappelijke documenten;
  - een vermelding, met de nodige nadruk, van eventuele bijzondere vraagstukken in verband met de wijziging, en een vermelding of de desbetreffende informatie of tekst in het oorspronkelijke aanvraagdossier is opgenomen;
  - vermelding van niet in het wijzigingsformulier opgenomen informatie die gevolgen kan hebben voor het risico voor de deelnemers aan de proef;
  - indien van toepassing, een lijst van alle betrokken klinische proeven, met EudraCT-nummers en codenummers van de desbetreffende wijziging (zie boven);
- b) het wijzigingsformulier, zoals gewijzigd, dat is gepubliceerd in deel 10 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(2)</sup>. Alleen dit formulier mag worden gebruikt;

<sup>(1)</sup> Het codenummer dient om de wijziging te identificeren en verwijst naar alle ingediende documenten. De opdrachtgever besluit welke code wordt gebruikt. In rubriek E1 van het wijzigingsformulier moeten de datum en de versie worden ingevuld van de nieuwe wijziging waarop het formulier betrekking heeft.

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

c) een beschrijving van de wijziging:

- een uittreksel uit de gewijzigde documenten waarin de eerdere en de nieuwe bewoordingen zijn aangegeven, alsook een versie van het uittreksel met alleen de nieuwe bewoordingen;
- 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, moet, in weerwil van het vorige punt, een nieuwe versie van het volledige document worden verstrekt. In dat geval moet een tabel worden toegevoegd waarin de wijzigingen in de documenten zijn aangegeven. Identieke veranderingen mogen hierbij worden gegroepeerd.

De nieuwe versie moet worden aangeduid met de datum en een bijgewerkt versienummer;

d) ondersteunende informatie, waaronder, indien van toepassing:

- samenvattingen van gegevens;
- een bijgewerkte algemene beoordeling van de risico's en de voordelen;
- mogelijke consequenties voor personen die al aan de proef deelnemen;
- mogelijke consequenties voor de beoordeling van de resultaten;

e) als de substantiële wijziging veranderingen omvat van de gegevens op het aanvraagformulier voor de klinische proef, een herziene versie van het XML-bestand met de gewijzigde gegevens. Als het formulier niet via een computersysteem is ingediend, moeten de velden waarop de substantiële wijziging betrekking heeft in het herziene formulier worden gemarkeerd <sup>(3)</sup>.

134. Wanneer een substantiële wijziging betrekking heeft op meer dan één klinische proef met dezelfde opdrachtgever en hetzelfde gvo, mag de opdrachtgever één kennisgeving bij de nationale bevoegde instantie/ethische commissie van de betrokken lidstaat indienen. In de begeleidende brief en de kennisgeving moet een lijst van alle betrokken klinische proeven worden opgenomen, met vermelding van de EudraCT-nummers en de desbetreffende wijzigingscodenummers. Als de substantiële wijziging veranderingen van verscheidende aanvraagformulieren voor klinische proeven behelst, moeten alle formulieren worden bijgewerkt (zie punt 3.7).

<sup>(3)</sup> In rubriek A4 van het aanvraagformulier moeten de versie en de datum van het oorspronkelijk goedgekeurde protocol zijn opgenomen en deze gegevens mogen niet worden veranderd bij een latere wijziging van het protocol. In rubriek B4 van het aanvraagformulier moeten de versie en de datum van het op dat moment goedgekeurde protocol worden ingevuld. Overigens moet rubriek H van het aanvraagformulier niet worden veranderd, omdat dit betrekking heeft op de status van de aanvraag bij de ethische commissie op het moment waarop de aanvraag bij de bevoegde instantie wordt ingediend.



### 3.8. Beantwoordingstermijn, toepassing

135. Artikel 10, onder a), tweede en derde alinea, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

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

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

136. Dit betekent dat de ethische commissie zich binnen 35 kalenderdagen moet uitspreken over een naar behoren opgesteld voorstel voor een substantiële wijziging. Als de ethische commissie de kennisgeving niet geldig acht, moet zij de aanvrager daarvan in de eerste tien kalenderdagen van deze termijn van 35 dagen op de hoogte brengen. Daarbij moeten de redenen worden aangegeven.

137. Voor de nationale bevoegde instantie is geen termijn in Richtlijn 2001/20/EG vastgesteld, maar op basis van de goedkeuringstermijn voor verzoeken om toelating wordt de nationale bevoegde instantie verzocht geldige kennisgevingen van een wijziging binnen 35 kalenderdagen na ontvangst te beantwoorden. De validering van de kennisgeving is in deze termijn begrepen. Als een kennisgeving niet naar behoren is opgesteld (bijvoorbeeld omdat het dossier niet de volgens deze richtsnoeren vereiste documentatie bevat), wordt de nationale bevoegde instantie verzocht de aanvrager daarvan in de eerste tien kalenderdagen van deze termijn van 35 dagen op de hoogte te brengen. Daarbij moeten de redenen worden aangegeven. Deze beantwoordingstermijn kan worden verlengd als de aard van de substantiële wijziging dit rechtvaardigt, bijvoorbeeld als de nationale bevoegde instantie een groep deskundigen of een commissie moet raadplegen. In dat geval moet de nationale bevoegde instantie de opdrachtgever op de hoogte brengen van de langere termijn en van de redenen voor de verlenging. Als de nationale bevoegde instantie meedeelt geen bezwaren tegen de wijziging te hebben, mag de opdrachtgever de veranderingen direct toepassen, ook als de termijn van 35 dagen na de indiening van de kennisgeving van een substantiële wijziging nog niet is verstreken.

138. Wijzigingen waarvan uitsluitend bij de ethische commissie of de nationale bevoegde instantie kennisgeving wordt

gedaan, mogen door de opdrachtgever worden toegepast als de ethische commissie hierover een gunstig advies heeft uitgebracht, respectievelijk als de bevoegde nationale instantie hiertegen geen gemotiveerde bezwaren inbrengt.

139. Tot dat moment kan de proef voortgaan op basis van de oorspronkelijke documentatie, tenzij de voorschriften voor dringende veiligheidsmaatregelen van toepassing zijn.

140. De aanvragers moeten zich realiseren dat deze procedures bedoeld zijn om substantiële wijzigingen snel en efficiënt te behandelen. Daarom zal een substantiële wijziging doorgaans worden afgewezen als de documentatie ontoereikend is. Afgewezen aanvragen mogen door de aanvrager opnieuw worden ingediend.

141. Bij goedkeuring is het de taak van de opdrachtgever om de onderzoekers van de veranderingen op de hoogte te brengen.

### 3.9. Kennisgeving van dringende veiligheidsmaatregelen

142. Artikel 10, onder b), van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

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

143. Voorbeelden van dringende veiligheidsmaatregelen zijn bijvoorbeeld de tijdelijke stopzetting van een proef met het oog op de veiligheid van de proefpersonen (zie punt 3.10) of de invoering van aanvullende monitoring.

144. Dringende veiligheidsmaatregelen kunnen worden genomen zonder vooraf de nationale bevoegde instantie hiervan in kennis te stellen. De opdrachtgever moet de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie van de betrokken lidstaat echter wel achteraf zo spoedig mogelijk op de hoogte brengen van de nieuwe feiten, de getroffen maatregelen en de geplande verdere maatregelen. Wanneer het eerste contact telefonisch plaatsvindt, moet dit omwille van de traceerbaarheid per fax of per e-mail worden bevestigd. Daarna moet een schriftelijk rapport worden ingediend.

145. De kennisgeving achteraf van dringende veiligheidsmaatregelen doet geen afbreuk aan de verplichting om:

- kennisgeving te doen van substantiële wijzigingen (zie boven);
- overeenkomstig artikel 10, onder c), van Richtlijn 2001/20/EG binnen 15 dagen kennisgeving te doen van de voortijdige stopzetting van de proef (zie punt 4.2.2); en
- overeenkomstig de artikelen 16 en 17 van Richtlijn 2001/20/EG ongewenste voorvallen en ernstige bijwerkingen te rapporteren.

### 3.10. Tijdelijke stopzetting van een proef

146. Er is sprake van tijdelijke stopzetting van een proef wanneer de stopzetting in het goedgekeurde protocol niet is voorzien en het de bedoeling is om de proef weer voort te zetten.
147. Een tijdelijke stopzetting kan:
- een substantiële wijziging inhouden; of
  - deel uitmaken van een dringende veiligheidsmaatregel, als bedoeld in artikel 10, onder b), van Richtlijn 2001/20/EG. In dit geval moet onmiddellijk kennisgeving van de tijdelijke stopzetting worden gedaan, en in ieder geval binnen de termijn van 15 dagen, zoals vastgesteld in artikel 10, onder c), tweede zin, van Richtlijn 2001/20/EG.
148. In de kennisgeving (bij een substantiële wijziging, zie punt 3.7) of in de kennisgeving achteraf (bij dringende veiligheidsmaatregelen, zie punt 3.9) moeten de redenen en de reikwijdte duidelijk worden beschreven; er moet bijvoorbeeld worden aangegeven of de stopzetting betrekking heeft op de werving van proefpersonen of op de behandeling van reeds geselecteerde proefpersonen.
149. De voortzetting van de proef geldt als een substantiële wijziging, waarvan de veiligheid moet worden aangetoond.
150. Als de opdrachtgever besluit een tijdelijk stopgezette proef niet voort te zetten, moet hij de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaten daarvan overeenkomstig artikel 10, onder c), tweede zin, van Richtlijn 2001/20/EG binnen 15 dagen in kennis stellen (zie punt 4.2).

### 3.11. Opschorting of verbod van een klinische proef door de nationale bevoegde instantie bij twijfel omtrent de veiligheid of de wetenschappelijke basis

151. Artikel 12, lid 1, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:
- „Als een lidstaat objectieve redenen heeft om aan te nemen dat niet langer aan de voorwaarden van het in

artikel 9, lid 2, bedoelde verzoek om toelating wordt voldaan, of over informatie beschikt die aanleiding geeft tot twijfel omtrent de veiligheid of de wetenschappelijke basis van de klinische proef, zo kan deze lidstaat de klinische proef in kwestie opschorten of verbieden en stelt hij de opdrachtgever daarvan in kennis.

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

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

152. Als de proef na opschorting wordt beëindigd, zijn de voorschriften voor de kennisgeving van het einde van de proef van toepassing (zie punt 4.2).

### 3.12. Schending van de voorschriften voor klinische proeven

153. Artikel 12, lid 2, van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

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

154. In de „gedragslijn” moet de nationale bevoegde instantie een tijdschema voor de uitvoering opnemen, alsook een datum waarop de opdrachtgever aan de nationale bevoegde instantie verslag moet doen van de voortgang en de voltooiing van de uitvoering.

155. De opdrachtgever moet ervoor zorgen dat de door de nationale bevoegde instantie vastgestelde „gedragslijn” onmiddellijk wordt uitgevoerd en aan de nationale bevoegde instantie van de betrokken lidstaat verslag doen van de voortgang en de voltooiing van de uitvoering overeenkomstig het vastgestelde tijdschema.

156. De nationale bevoegde instantie moet de andere nationale bevoegde instanties, de ethische commissie van de betrokken lidstaat en de Commissie van de „gedragslijn” in kennis stellen.

#### 4. VERKLARING DAT DE KLINISCHE PROEF IS BEËINDIGD

##### 4.1. Rechtsgrondslag en reikwijdte

157. Artikel 10, onder c), van Richtlijn 2001/20/EG luidt als volgt:

„Binnen een termijn van 90 dagen na het einde van een klinische proef stelt de opdrachtgever de bevoegde instanties van de betrokken lidstaat of lidstaten alsmede de ethische commissie ervan op de hoogte dat de klinische proef is beëindigd. Wanneer de klinische proef voortijdig moet worden stopgezet, bedraagt deze termijn slechts 15 dagen en moeten de redenen voor de stopzetting duidelijk worden uitgelegd.”.

158. Richtlijn 2001/20/EG bevat geen definitie van „het einde van de proef”. Het einde van de proef moet in het protocol worden gedefinieerd (zie punt 2.5). Wijzigingen in de definitie zijn in punt 3.4.1 behandeld.

##### 4.2. Procedure voor de indiening van de verklaring dat de proef is beëindigd

###### 4.2.1. Algemene voorschriften

159. Wanneer de volledige proef in alle betrokken lidstaten en derde landen is beëindigd, moet de opdrachtgever een desbetreffende verklaring indienen. Het einde van de klinische proef is in het protocol gedefinieerd (zie punt 4.1).

160. Deze verklaring moet binnen 90 dagen na het einde van de klinische proef bij de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie van alle betrokken lidstaten worden ingediend. Hiervoor moet het formulier in deel 10 van *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(1)</sup> worden gebruikt.

161. De lidstaten waaraan kennisgeving wordt gedaan, moeten deze informatie in de EudraCT-databank opnemen.

###### 4.2.2. Kortere termijn voor voortijdige stopzetting

162. Als de voortijdige beëindiging van de klinische proef geen verband houdt met de veiligheid maar andere oorzaken heeft, zoals een vlot verlopen werving van proefpersonen, is geen sprake van „voortijdige stopzetting”.

163. In geval van voortijdige stopzetting moet de opdrachtgever de nationale bevoegde instantie en de ethische commissie van de betrokken lidstaat onmiddellijk, en in ieder geval binnen 15 dagen na de stopzetting, kennisgeving doen van het einde van de proef, waarbij de redenen duidelijk moeten worden aangegeven en de eventueel om veiligheidsredenen genomen vervolgmaatregelen moeten worden beschreven.

##### 4.3. Samenvattend verslag van de klinische proef

164. Het samenvattend verslag van de klinische proef maakt deel uit van de kennisgeving van het einde van de proef, hoewel het gewoonlijk later wordt ingediend. Voor niet-pediatrie klinische proeven moet de opdrachtgever het samenvattende verslag binnen een jaar na het einde van de volledige proef indienen. Voor pediatrie klinische proeven gelden de termijnen in Mededeling 2009/C 28/01 van de Commissie. Voor de voorschriften betreffende de indiening, de vorm, de inhoud en de openbaarheid van het samenvattend verslag van de klinische proef wordt verwezen naar de Mededelingen 2009/C 28/01 en 2008/C 168/02 van de Commissie en de desbetreffende technische uitvoeringsrichtsnoeren <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)